

ИНФЕКТОЛОГИЯ

Диагностика и лечение осложненных интраабдоминальных инфекций у взрослых и детей: рекомендации Общества хирургических инфекций и Общества инфекционных заболеваний Америки (часть 2).....5

АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ

Применение цефепима для лечения больных с тяжелыми госпитальными инфекциями
В.П. Яковлев.....20

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ

Неврологические осложнения при спинальной анестезии
А.П. Сидоренко, В.Г. Сахарук, А.Ф. Мельник, С.В. Крутой.....29

Место этодолака как противовоспалительного и обезболивающего препарата в ортопедической и хирургической практике31

Диклофенак: складава арсеналу анестезіолога
С.М. Бишовець35

ТОКСИКОЛОГИЯ

Отруєння мінеральними добривами
В.С. Ткачишин.....38

ИНФУЗИОЛОГИЯ

Інфузійна терапія під час оперативних втручань зі штучним кровообігом
Б.М. Тодуров, І.П. Шлапак, О.М. Дружина, С.М. Судакевич41

Рациональна інфузійна терапія: сьогодення та перспективи
І.П. Шлапак, О.А. Галушко.....45

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Абдомінальний біль у загальнотерапевтичній практиці: етіопатогенез та діагностика
К.О. Просолєнко, А.С. Шалімова51

Хронічний панкреатит: стандарти діагностики та лікування за рекомендаціями доказової медицини
В.І. Денисюк, О.В. Денисюк57

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Використання малих доз місцевого анестетика для спінальної анестезії в проктології та урології при діагностичних пункціях передміхурової залози
А.П. Сидоренко, О.Ф. Мельник, С.В. Крутий67

Ж у р н а л «Практична ангіологія» —

**міждисциплінарний
підхід до проблем
судинної патології**

- кардіологам
- неврологам
- ендокринологам
- судинним хірургам
- терапевтам
- сімейним лікарям



Передплатний індекс — 94976
<http://angio.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 НАМН 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 НАМН Украины, Днепропетровская государственная медицинская академия

Заболотный Д.И.

Д. м. н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, Институт отоларингологии имени А.И. Коломийченко НАМН 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 НАМН 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 НАМН Украины, Днепропетровская государственная медицинская академия

Поворознюк В.В.

Д. м. н., профессор, Институт геронтологии НАМН 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 НАМН Украины, г. Харьков

Рошин 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 НАМН Украины, Институт эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комиссаренко НАМН 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 НАМН Украины, Институт нейрохирургии имени А.П. Ромоданова НАМН 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

Медицинский консультант
Валерий Кидонь

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

Директор по маркетингу и рекламе
Галина Соломенная
Solomyanaya@id-zu.com

Медицинский редактор
Евгений Нагорный

Литературный редактор/корректор
Леся Трохимец

Дизайн/верстка
Александр Воробьев

Начальник производственного отдела
Ивалин Крайчев

Отдел подписки и распространения
Алла Парубец
(044) 391-31-40
parubec@id-zu.com

Регистрационное свидетельство
КВ № 10775 от 22.12.2005

Подписной индекс
95403

Подписано в печать 17.10.2011
Печать — ООО «Издательский дом
«Аванпост-Прим».
03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3.

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) 391-31-40



Joseph S. Solomkin,¹ John E. Mazuski,² John S. Bradley,³ Keith A. Rodvold,⁶ Ellie J. C. Goldstein,⁴ Ellen J. Baron,⁵ Patrick J. O'Neill,⁷ Anthony W. Chow,¹⁴ E. Patchen Dellinger,⁸ Soumitra R. Eachempati,⁹ Sherwood Gorbach,¹⁰ Mary Hilfiker,³ Addison K. May,¹¹ Avery B. Nathens,¹⁵ Robert G. Sawyer,¹² and John G. Bartlett¹³

¹Университет Цинциннати, Огайо, США;

²Вашингтонский университет, Сент-Луис, Миссури, США;

³Детский госпиталь Rady в Сан-Диего, США;

⁴Медицинская школа David Geffen в UCLA, Лос-Анджелес, США;

⁵Стэнфордский университет, Пало-Альто, Калифорния, США;

⁶Иллинойский университета в Чикаго, США;

⁷Медицинский центр Марикопы, Феникс, Аризона, США;

⁸Вашингтонский университет, Сиэтл, США;

⁹Медицинский центр Cornell Нью-Йорка, США;

¹⁰Университет имени Тафтса, Бостон, Массачусетс, США;

¹¹Университет Вандербильта, Нэшвилл, Тенесси, США;

¹²Вирджинский Университет, Шарлоттсвилль, США;

¹³Университет Джона Хопкинса, Балтимор, Мэриленд, США;

¹⁴Университет Британской Колумбии, Ванкувер, Канада;

¹⁵Госпиталь св. Михаила, Торонто, Онтарио, Канада

Диагностика и лечение осложненных интраабдоминальных инфекций у взрослых и детей: рекомендации Общества хирургических инфекций и Общества инфекционных заболеваний Америки (часть 2)

VI. Какие антимикробные режимы назначают пациентам с внебольничными интраабдоминальными инфекциями?

Рекомендации

28. Антибиотики, используемые для эмпирической терапии внебольничной интраабдоминальной инфекции (ИИАИ), должны быть активными в отношении кишечной флоры: грамотрицательных аэробных и факультативных палочек, кишечных грамположительных стрептококков (А-I).

29. При инфекциях дистальной части тонкого кишечника, червеобразного отростка, ободочной кишки и при более проксимальной перфорации пищевого канала, когда имеет место обструкция или паралитическая кишечная непроходимость, следует применять антибиотики, активные в отношении анаэробных палочек (А-I).

30. У взрослых пациентов с нетяжелой внебольничной инфекцией предпочтительнее использовать тикарциллин/клавуланат, цефокситин, эртапенем, моксифлоксацин, тигециклин в качестве монотерапии либо комбинацию метронидазола с цефазолином, цефуроксимом, цефтриаксоном, левофлоксацином, ципрофлоксацином, нежели схемы с антибиотиками, активными в отношении *Pseudomonas spp.* (табл. 2) (А-I).

31. Не рекомендуется использовать ампициллин/сульбактам из-за высокой частоты резистентности к нему внебольничных штаммов *E. coli* (В-II).

32. Не рекомендуется использовать цефотетан и клиндамицин из-за возрастающей резистентности к ним среди микроорганизмов группы *Bacteroides fragilis* (В-II).

33. У взрослых больных с внебольничными ИИАИ не рекомендуется рутинное использование аминогликозидов, поскольку доступны менее токсичные и как минимум столь же эффективные антибиотики (В-II).

34. У пациентов с внебольничными ИИАИ не требуется, чтобы эмпирическая терапия была активной в отношении энтерококков (А-I).

35. У взрослых и детей с внебольничными ИИАИ не рекомендуется эмпирическая антифунгальная терапия против *Candida spp.* (В-II).

36. Применение препаратов, предназначенных для лечения тяжелых внебольничных инфекций или инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (СОМП), не рекомендуется у больных с нетяжелыми внебольничными инфекциями из-за большего риска токсичности и колонизации более резистентными микроорганизмами (В-II).

37. Пациентам с нетяжелыми ИИАИ, включая острый дивертикулит и различные формы аппендицита, у которых не производится хирургическое вмешательство,



рекомендуются вышеперечисленные режимы терапии нетяжелых инфекций; допускается раннее назначение антибиотиков внутрь (В-III).

Краткое изложение доказательств

Инфекции, исходящие из желудка, двенадцатиперстной кишки, желчевыводящих путей, проксимальной части тонкого кишечника, вызываются грампозитивными и грамотрицательными аэробными и факультативными микроорганизмами. Инфекции из перфорированных дистальных участков тонкого кишечника вызываются грамотрицательными факультативными и аэробными микроорганизмами с различными концентрациями возбудителей. В результате таких перфораций часто формируются локализованные абсцессы; перитонит развивается только после разрыва абсцесса. Часто обнаруживают анаэробов, как, например, *B. fragilis*. ИАИ вследствие повреждения толстого кишечника вызываются факультативными или облигатными анаэробными микроорганизмами. Также обычно выделяются стрептококки, особенно *S. milleri*, и энтерококки. Среди грамотрицательных факультативных микроорганизмов чаще всего обнаруживают *E. coli*.

Ранее неоднократно документировались эффективность и меньшая стоимость генерических антибиотиков [69–72]. Тикарциллин/клавуланат, цефокситин, моксифлоксацин, эртапенем, тигециклин могут использоваться в качестве монотерапии [73–78]. С учетом очень широкого спектра действия тигециклина, который включает в себя MRSA и широкий ряд других грампозитивных и грамотрицательных микроорганизмов, которые не часто обнаруживаются при инфекциях, исходящих из аппендикса, высказываются сомнения в целесообразности его использования для лечения осложненных ИАИ легкой и средней степени тяжести. Авторы рекомендаций подчеркнули также обеспокоенность тем, что широкое использование эртапенема может ускорить появление карбапенем-резистентных штаммов *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.* В связи с распространением в некоторых регионах хинолон-резистентных *E. coli* не следует использовать хинолоны, если чувствительность к ним *E. coli* согласно данным локального мониторинга не превышает 90%.

Распространение внебольничных штаммов микроорганизмов, резистентных к обычно используемым антибиотикам, становится реальностью. Следует избегать применения таких препаратов, если резистентность к данному антибиотику среди типичных возбудителей ИАИ в конкретном регионе достигает 10–20% и более. В связи с широким распространением резистентности *E. coli* к ампициллин/сульбактаму этот антибиотик более не рекомендуется использовать для рутинного эмпирического лечения осложненных ИАИ [63].

Обеспокоенность вызывает также возрастание резистентности к антибиотикам среди штаммов *B. fragilis*. Получены данные, указывающие на более высокую частоту клинических неудач, если для лечения инфекций, вызванных этими микроорганизмами, используют неактивные препараты [79, 80]. Поскольку в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) не выявлено различий в исходах вмешательств, выбор антимикробных препаратов

должен основываться на локальных микробиологических данных, стоимости антибиотиков, аллергологическом анамнезе, наличии тех или иных препаратов в локальных формулярах. Следует избегать использования моксифлоксацина для лечения пациентов с ИАИ, вызванными *B. fragilis*, если больной получал хинолоны в течение предшествующих 3 месяцев, — в связи с повышенным риском того, что нынешнее заболевание вызвано хинолон-резистентными штаммами [81, 82].

В клинических исследованиях показана эффективность ряда антибиотиков с расширенным спектром активности в отношении грамотрицательных бактерий. Однако эти препараты не имеют преимуществ при лечении больных с внебольничными инфекциями, а их необоснованное использование может способствовать развитию резистентности [35, 43]. С другой стороны, лечебные учреждения должны отслеживать локальные микробиологические данные, так как может потребоваться применение антимикробного режима с более широким спектром действия.

В многочисленных проспективных слепых и рандомизированных исследованиях по лечению внебольничных инфекций сравнивали режимы, активные в отношении рутинных изолятов *Enterococcus spp.* По крайней мере в 6 из этих исследований один из сравниваемых режимов не действовал на энтерококков [64, 83–87]. Ни в одном из этих исследований превосходство режима лечения, активного в отношении энтерококков, продемонстрировано не было.

Больные с ИАИ, включая острый дивертикулит и некоторые формы аппендицита, могут лечиться без оперативного вмешательства. Результаты микробиологических исследований у пациентов, леченных неоперативно, аналогичны таковым у лиц, которым были произведены оперативные вмешательства. Поэтому для лечения таких пациентов рекомендуются те же антибиотики, что и для лечения осложненных ИАИ [88].

VII. Какие режимы антимикробной терапии следует использовать у больных с тяжелыми внебольничными ИАИ?

Рекомендации

38. Пациентам с тяжелыми внебольничными ИАИ (>15 баллов по шкале APACHE-II или с другими факторами, приведенными в таблице 1) эмпирически назначаются антимикробные препараты широкого спектра действия, активные в отношении грамотрицательных микроорганизмов, в том числе меропенем, имипенем/циластатин, дорипенем, пиперациллин/тазобактам, цiproфлоксацин или левофлоксацин в комбинации с метронидазолом либо цефтазидим или цефепим с метронидазолом (табл. 2) (A-I).

39. Во многих регионах получили распространение *E. coli*, резистентные к хинолонам, поэтому хинолоны не должны применяться, если по данным локальных лабораторий чувствительность к ним среди *E. coli* <90% (A-II).

40. В качестве альтернативы можно использовать азтреонам в сочетании с метронидазолом, однако рекомендуется добавление препарата, активного в отношении грамположительных кокков (B-III).



41. У взрослых не рекомендуется рутинное использование аминогликозида или другого второго препарата, активного в отношении грамотрицательных факультативных или аэробных палочек, если нет доказательств наличия у пациента резистентных микроорганизмов, требующих такой терапии (А-I).

42. Рекомендуется эмпирическое назначение препаратов, активных в отношении энтерококков (В-II).

43. Не рекомендуется назначение препаратов, активных в отношении метициллинорезистентных *Staphylococcus aureus* (MRSA) или грибов, если нет доказательств, что инфекция вызвана именно этими возбудителями (В-III).

44. У больных группы высокого риска антимикробная терапия корректируется в соответствии с результатами микробиологического исследования и определения чувствительности к антибиотикам, чтобы гарантировать активность в отношении преобладающих в культуре изолятов (А-III).

Краткое изложение доказательств

Неоднократно предпринимались попытки идентифицировать клинические признаки, которые повышают риск неблагоприятных исходов у пациентов с осложненными ИАИ. В этих исследованиях установлены параметры, являющиеся предикторами смертности, но не риска рецидивирования инфекции. К ним относятся большое количество баллов по шкале APACHE-II, пониженное питание, тяжелое сердечно-сосудистое заболевание, невозможность достижения адекватного контроля над очагом инфекции [89–94]. К группе высокого риска неблагоприятного исхода относятся также пациенты с иммуносупрессией вследствие медикаментозного лечения опухолей, воспалительных заболеваний и после трансплантации органов. Важными предикторами клинических неудач вследствие рецидивирующих инфекций являются длительное пребывание в стационаре перед операцией (≥ 5 дней) и продолжительная предоперационная антимикробная терапия (≥ 2 дней). Иммуитет может быть подавлен и у больных с другими острыми или хроническими заболеваниями, хотя это трудно установить. Результаты культурального исследования интраоперационных биоптатов, включая материал, полученный при чрескожном дренировании, являются ключом к назначению таким больным этиотропных терапевтических режимов и могут позволить рекомендовать деэскалацию с переходом на антибиотики с более узким спектром действия.

У больных с тяжелым течением инфекции последствия неудачного лечения могут быть более выраженными, чем у пациентов с инфекциями легкой и средней степени тяжести. Стартовая эмпирическая антимикробная терапия, которая впоследствии оказывается неактивной *in vitro* в отношении возбудителей, выделенных при ИАИ, ассоциируется с необходимостью дополнительных хирургических вмешательств и проведения более агрессивной антимикробной терапии, увеличением длительности пребывания в стационаре, стоимости лечения, возрастанием смертности [67]. Поэтому применение антибиотиков широкого спектра действия, активных в отношении ряда грамотрицательных факультативных и аэробных микроорганизмов, которые редко

выделяются у таких пациентов, способно улучшать исходы, однако эта гипотеза не была тщательно изучена в клинических исследованиях.

В подобных случаях выделение возбудителей и определение их чувствительности к антибиотикам являются особенно важными. Аргументом в пользу расширения спектра активности за счет более редких микроорганизмов является то, что риск клинических неудач у таких пациентов выше, а последствия могут быть хуже.

Аминогликозиды обладают сравнительно узким спектром активности и ассоциируются с такими проблемами, как ототоксичность и нефротоксичность [95, 96]. Они резервируются для лечения пациентов с аллергическими реакциями на β -лактамы и даже в этом случае остаются препаратами второго ряда по отношению к хинолонам. Аминогликозиды могут быть разумным выбором для эмпирической терапии отдельных пациентов с ИАИ СОМП в зависимости от локальных данных чувствительности нозокомиальных грамотрицательных палочек. В соответствии с данными мета-анализа проспективных РКИ режимы терапии, основанные на аминогликозидах, уступают многим другим режимам при лечении пациентов с ИАИ [95].

Нет доказательств, что рутинное применение средств, активных в отношении энтерококков, улучшает прогноз, однако инфекции, вызванные этими микроорганизмами, ассоциируются с худшим прогнозом. Почти все энтерококки, выделяемые при внебольничных инфекциях, относятся к виду *E. faecalis* и обычно чувствительны к ампициллину, пиперациллину и ванкомицину. Если выбранный режим не активен в отношении энтерококков, допускается дополнительное назначение средства, обеспечивающего такую активность. Стафилококки и грибы крайне редко выделяются у пациентов с внебольничными ИАИ, поэтому использование средств, активных в отношении MRSA и грибов, не рекомендуется при отсутствии доказательств этиологической роли указанных микроорганизмов.

VIII. Какие режимы антимикробной терапии должны использоваться у пациентов с ИАИ, связанными с оказанием медицинской помощи, в особенности при подозрении на этиологическую значимость *Candida spp.*, *Enterococcus spp.*, MRSA?

Рекомендации

45. Эмпирическая антибактериальная терапия для лечения ИАИ СОМП назначается в соответствии с локальными микробиологическими данными (А-II).

46. Для эмпирического охвата вероятных возбудителей может потребоваться назначение нескольких антибиотиков, включая препараты с расширенными спектрами активности в отношении грамотрицательных аэробных и факультативных палочек. Назначаются меропенем, имипенем, дорипенем, пиперациллин/тазобактам либо цефтазидим или цефепим в комбинации с метронидазолом. Может потребоваться назначение аминогликозидов или колистина (табл. 3) (В-III).

47. Антимикробная терапия корректируется после получения результатов культурального исследования



и определения чувствительности к антибиотикам с целью уменьшения количества и спектра назначенных препаратов (В-III).

Антифунгальная терапия

Рекомендации

48. Антифунгальная терапия пациентам с тяжелой внебольничной инфекцией или инфекцией СОМП показана, если из образцов интраабдоминального материала высеяны грибы рода *Candida* (В-II).

49. В случае выделения *Candida albicans* препаратом выбора является флуконазол (В-II).

50. При выделении *Candida spp.*, резистентных к флуконазолу, назначаются эхинокандины — каспофунгин, микафунгин либо анидулафунгин (В-III).

51. Больным, находящимся в критическом состоянии, рекомендуется начальная терапия эхинокандином вместо триазола (В-II).

52. Амфотерицин В не рекомендуется для начальной терапии из-за высокой токсичности (В-II).

53. У новорожденных при подозрении на инфекцию *Candida spp.* следует начинать эмпирическую антифунгальную терапию. При выделении *Candida albicans* препаратом выбора является флуконазол (В-II).

Антиэнтерококковая терапия

Рекомендации

54. Антимикробные препараты, активные в отношении энтерококков, назначают при выделении энтерококков у пациентов с инфекцией СОМП (В-III).

55. Эмпирическая антиэнтерококковая терапия рекомендуется пациентам с ИАИ СОМП, в особенности лицам с послеоперационной инфекцией, больным, ранее принимавшим цефалоспорины или другие антимикробные препараты, ассоциирующиеся с селекцией *Enterococcus spp.*, пациентам с иммунодефицитами, поражениями клапанов сердца либо с внутрисосудистыми протезами (В-II).

56. Начальная эмпирическая антиэнтерококковая терапия должна быть активной в отношении *Enterococcus faecalis*. В зависимости от результатов определения антибиотикочувствительности выделенного изолята могут использоваться ампициллин, пиперациллин/тазобактам, ванкомицин (В-III).

57. Не рекомендуется эмпирическая терапия, направленная против ванкомицинорезистентных *Enterococcus faecium*, если только пациент не относится к группе очень высокого риска инфекции, вызванной этим микроорганизмом, как, например, больные после трансплантации печени, у которых ИАИ исходит из гепатобилиарной системы, либо пациенты, о которых известно, что они колонизированы ванкомицинорезистентными *E. faecium* (В-III).

Анти-MRSA терапия

Рекомендации

58. Эмпирическая антимикробная терапия в отношении MRSA должна назначаться больным с ИАИ СОМП,

о которых известно, что они колонизированы этим микроорганизмом либо же относятся к группе риска инфицирования MRSA вследствие предыдущего неэффективного лечения или длительного приема антибиотиков (В-II).

59. Ванкомицин рекомендуется для лечения предполагаемой или подтвержденной ИАИ, вызванной MRSA (А-III).

Краткое изложение доказательств

«Инфекция СОМП» — относительно недавний термин, под которым понимают инфекции у взрослых пациентов, посещающих клиники по оказанию неотложной медицинской помощи или пребывающих в учреждениях длительного ухода [97]. В этих условиях увеличивается риск инфицирования множественно резистентными бактериями. В настоящих Рекомендациях используется определение инфекций СОМП, данное Klevens и соавторами [97]. Инфекции СОМП включают заболевания, начавшиеся во внебольничной и госпитальной среде. Под инфекциями СОМП с внебольничным началом понимают случаи с одним и более ниже следующими факторами риска инфекции СОМП:

- 1) наличие инвазивного устройства при поступлении;
- 2) анамнестические указания на инфекцию или колонизацию MRSA;
- 3) анамнестические указания на хирургическое вмешательство, стационарное лечение, диализ, пребывание в учреждениях длительного ухода на протяжении 12 месяцев, предшествующих дате микробиологического исследования.

Госпитальное начало инфекции включает случаи заболевания пациентов с позитивными результатами микробиологических исследований образцов, взятых из стерильных в норме участков, полученные спустя 48 и более часов после поступления больного в стационар. У этих пациентов может быть один и более факторов риска внебольничного начала инфекции.

Инфекции СОМП обычно вызываются более резистентной флорой, в том числе неферментирующими грамотрицательными бактериями *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, продуцирующими β-лактамазы расширенного спектра действия *Klebsiella spp.* и *E. coli*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, MRSA, энтерококками, *Candida spp* [52, 98–100]. Для лечения таких инфекций рекомендуется полимедикаментозный режим, так как адекватная эмпирическая терапия важна для предупреждения послеоперационных осложнений и летальности [52]. Неудачное лечение инфекций СОМП других локализаций, вызванных резистентными микроорганизмами, ассоциировалось с увеличением смертности [101–103]. Выбор эмпирической терапии определяется данными о локальной резистентности нозокомиальных возбудителей, выделенных в конкретном лечебном учреждении. Лечение должно корректироваться с учетом данных микробиологического исследования материала из очага инфекции.

При инфекциях, возникающих после плановых или неотложных операций, обычно выделяют более резистентную флору [52]. Микроорганизмы подобны тем, которые выделяются при других нозокомиальных инфекциях; анаэробы редко являются важным источником



резистентных организмов. Выбор антибиотиков производится в соответствии со знанием нозокомиальной флоры учреждения, в котором у пациента развилась инфекция.

Инфекции, вызванные *Candida*, были описаны в предыдущих редакциях Рекомендаций Общества инфекционных заболеваний Америки (ОИЗА) [104]. *C. albicans* и другие грибы выделяются примерно у 20% больных с острыми перфорациями пищевого канала. Даже в случае выделения грибов антифунгальная терапия у взрослых больных не является необходимой, за исключением: а) пациентов, получавших незадолго до этого иммуносупрессивную терапию по поводу онкологического заболевания; б) перфорации язвы желудка у лиц, получавших терапию, направленную на снижение кислотности, либо вследствие малигнизации; в) трансплантации органов; г) воспалительного заболевания; д) послеоперационной или рецидивирующей ИАИ [104–106]. У новорожденных с некротизирующим энтероколитом нередко выделяют *Candida spp.* В отличие от ранее здоровых взрослых грибы в подобных случаях, скорее всего, представляют истинные патогены.

В этиологии кандидемии и кандидозного перитонита отмечается определенная эволюция. Из-за высокой чувствительности к флуконазолу распространенность *C. albicans* снизилась, а *C. glabrata* и другие виды стали более распространенными. Эти данные, дополненные частым профилактическим использованием флуконазола в отделении интенсивной терапии, свидетельствуют в пользу эмпирического использования эхинокандинов (каспофунгин, анидулафунгин, микафунгин) [110–114].

Группы больных с наиболее высоким риском неблагоприятного исхода вследствие энтерококковой инфекции включают в себя:

- 1) пациентов с иммуносупрессией;
- 2) лиц с послеоперационными перитонитами СОМП;
- 3) пациентов с тяжелым сепсисом абдоминальной природы, получавших ранее цефалоспорины и другие антибиотики широкого спектра, способствующие селекции *Enterococcus spp.*;
- 4) больных с перитонитом и поражениями клапанов сердца (или протезированными клапанами сердца) — из-за высокого риска эндокардита [5, 99, 100, 115].

Enterococcus spp. чаще выделяются у пациентов с ИАИ СОМП, особенно у лиц с послеоперационными инфекциями, и сам факт их выделения является фактором риска неудачного лечения и смерти [116, 117]. Поэтому больным с ИАИ СОМП, включая послеоперационные инфекции, показано эмпирическое назначение средств, активных в отношении энтерококков, вплоть до получения результатов микробиологического исследования. Ампициллин и ванкомицин проявляют активность в отношении энтерококков. Эти антибиотики могут добавляться к режимам антимикробной терапии с недостаточной антиэнтерококковой активностью. В качестве особого риска было выделено, что ванкомицин-резистентные энтерококки могут передаваться [118–121] здоровым людям от колонизированных или инфицированных пациентов эпидемическим путем.

Изоляты MRSA выделяются у больных с послеоперационными инфекциями, инфекциями поджелудочной

железы, третичным перитонитом [122, 123]. MRSA нечасто обнаруживают у больных с внебольничными ИАИ. В настоящее время обосновать превосходство тех или иных антибиотиков для лечения ИАИ, вызванных MRSA, не представляется возможным. Обычно для лечения MRSA-инфекций используют ванкомицин. Другие антибиотики, включая хинупристин/дальфопристин, линезолид, даптомицин, тигециклин, *in vitro* проявляют активность в отношении MRSA, однако данных об их эффективности при лечении больных с ИАИ опубликовано немного. Таким образом, ванкомицин остается препаратом выбора, а применение других средств ограничивается случаями, когда ванкомицин невозможно использовать из-за тяжелых побочных реакций или когда стартовая терапия ванкомицином оказывается неэффективной.

IX. Каковы диагностические мероприятия и антимикробная терапевтическая стратегия при остром холецистите и холангите?

Рекомендации

60. Ультрасонография — первое визуализирующее исследование, которое должно быть сделано при подозрении на острый холецистит или холангит (А-I).

61. Пациенты с предполагаемой инфекцией и либо с острым холециститом, либо с холангитом должны получать антимикробную терапию, как представлено в таблице 4, хотя при наличии билиоэнтерального анастомоза антианаэробная терапия не показана (B-II).

62. После холецистэктомии вследствие острого холецистита антимикробная терапия должна быть прекращена через 24 часа, если нет явлений инфицирования за пределами стенок желчного пузыря (B-II).

63. При внебольничной билиарной инфекции не требуется, чтобы антибиотики были активными в отношении энтерококков, так как патогенность энтерококков не доказана. У отдельных пациентов с иммуносупрессивными состояниями, особенно после трансплантации печени, энтерококковая инфекция может быть значимой и потребовать лечения (B-III).

Краткое изложение доказательств

В предыдущей редакции Рекомендаций описывалось лечение острого холецистита и холангита [124–128]. В настоящей версии документа с диагностической целью рекомендуется использование абдоминальной ультрасонографии и сцинтиграфии печени. Ультрасонография позволяет определить желчнокаменную болезнь примерно в 98% случаев. Диагноз острого калькулезного холецистита верифицируется с помощью лучевой диагностики при наличии утолщенной стенки желчного пузыря (≥ 5 мм), наличии перивезикальной жидкости или появлении болезненности при прохождении зонда в желчный пузырь (ультрасонографический симптом Мерфи). В исследовании у 497 больных с подозрением на острый холецистит положительная прогностическая значимость наличия камней и положительного ультрасонографического признака Мерфи составила 92%, а положительная прогностическая значимость наличия камней и утолщения стенок желчного пузыря равнялась 95% [129].



Отрицательная прогностическая значимость отсутствия камней в сочетании с нормальной стенкой желчного пузыря или отрицательным симптомом Мерфи оказалась равной 95%. Гепатобилиарная сцинтиграфия включает внутривенное введение производного иминодиацетидовой кислоты, меченного технецием, который выделяется с желчью. Отсутствие заполнения желчного пузыря в течение 60 минут после введения радиоизотопов свидетельствует об обструкции протока желчного пузыря; чувствительность метода для диагностики острого холецистита составляет 80–90%.

Обсуждение сроков вмешательства при остром холецистите или холангите выходит за рамки данных Рекомендаций. На сроки определяющее влияние должны оказывать острота процесса и подтверждение наличия инфекции. В любом случае, нет данных, подтверждающих улучшение исходов при использовании антибиотиков, экскретирующихся печенью.

Х. Какие антимикробные режимы применяются у детей с внебольничными ИАИ?

Рекомендации

64. Рутинное использование препаратов широкого спектра показано не всем детям с лихорадкой и абдоминальной болью, у которых низкая вероятность осложненного аппендицита или другой ИАИ (В-III).

65. Выбор конкретного антимикробного препарата для детей с осложненной ИАИ должен основываться на учете происхождения инфекции (внебольничная или инфекция СОМП), тяжести заболевания, безопасности антимикробных препаратов у больных разных возрастных групп (А-II).

66. Для лечения детей с осложненными ИАИ могут использоваться следующие схемы антимикробной терапии широкого спектра действия: режим, базирующийся на применении аминогликозидов, карбапенемов (имипенем, меропенем, эртапенем), β -лактама вместе с ингибитором β -лактамаз (пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат) либо цефалоспорины расширенного спектра действия (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефепим) с метронидазолом (табл. 2, 5) (В-II).

67. При наличии выраженных аллергических реакций на β -лактамы антибиотики рекомендуются ципрофлоксацин в комбинации с метронидазолом или режим терапии, основанный на аминогликозидах (В-III).

68. Некротизирующий энтероколит у новорожденных требует проведения инфузионной терапии, назначения антибиотиков широкого спектра действия внутривенно (с возможным включением антифунгальных препаратов), кишечной декомпрессии. При наличии явлений перфорации кишечника следует предпринять неотложное или срочное оперативное вмешательство — лапаротомию или чрескожное дренирование. Интраоперативно следует произвести забор материала для окраски по Граму и культурального исследования (В-III).

69. У новорожденных с некротизирующим колитом могут оказаться полезными следующие антибиотики широкого спектра: ампициллин, гентамицин и метронидазол; ампициллин, цефотаксим и метронидазол;

меропенем. Ванкомицин можно использовать вместо ампициллина при подозрении на инфекцию MRSA или энтерококками, резистентными к ампициллину. Если результаты окраски по Граму либо культурального исследования образцов, полученных во время операции, указывают на наличие грибковой инфекции, следует назначить флуконазол или амфотерицин В (В-II).

Краткое изложение доказательств

Эти Рекомендации не распространяются на лечение билиарных инфекций у детей. Хотя кишечные грамотрицательные палочки и анаэробы, включая *B. fragilis*, являются наиболее частыми патогенами, увеличение роли *Pseudomonas spp.* документировано более чем у 35% детей в ряде центров Северной Америки, Азии и Европы [65, 66, 68]. Эмпирическая терапия антибиотиками широкого спектра действия у детей с клиническими или визуализирующими признаками перфорации аппендикса с перитонитом включает в себя карбапенемы (имипенем, меропенем), пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат либо цефалоспорины расширенного спектра действия (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим или цефепим) с метронидазолом.

На протяжении десятилетий для лечения осложненных ИАИ у детей с успехом использовались режимы терапии, содержащие аминогликозиды. Наиболее распространенной была трехкомпонентная терапия гентамицином, ампициллином и клиндамицином (последний часто заменяли метронидазолом) [130]. Этот опыт контрастирует с таковым у взрослых, у которых трудности с достижением терапевтических концентраций при однократном дозировании аминогликозидов из расчета <5–7 мг/кг в сутки и развитие аминогликозид-индуцированной дисфункции почек ограничивают их использование [95].

Тем не менее, сохраняется тенденция к отказу от использования режимов терапии на основе аминогликозидов у детей с аппендицитами [130]. Это в большей мере обусловлено уменьшением количества инфузий при выборе других режимов. В ретроспективных исторических одноцентровых (по методу «случай—контроль») обзорах, в которых изучали многочисленные клинические и экономические исходы при использовании традиционных трехкомпонентных режимов на основе аминогликозидов и режимов терапии без аминогликозидов, была продемонстрирована по крайней мере сопоставимая эффективность [131–133]. Недавно завершен крупный обзор диагнозов при выписке (всего 8545 случаев) в 32 детских больницах в США (база данных Pediatric Health Information). Установлено, что у детей, получавших монотерапию, по сравнению с теми, кто получал традиционную трехкомпонентную терапию, имело место значительное и существенное сокращение сроков пребывания в стационаре, расходов на медикаменты, госпитальных затрат, при этом количество повторных госпитализаций не увеличилось [130].

Дети часто жалуются на лихорадку и боль в животе, поэтому агрессивная антибактериальная терапия широкого спектра не является обоснованной для всех детей с подозрением на аппендицит. В подобных случаях в период наблюдения и диагностической оценки рекомендуется



эмпирически использовать средства с менее широким спектром действия, например цефокситин. Такой терапии достаточно для целенаправленного лечения подтвержденных перфорированных аппендицитов, особенно при чувствительности всех выделенных микроорганизмов [130, 134].

Вопросы безопасности ограничивают возможности лечения детей с осложненными ИАИ. Тетрациклины, например тигецилин, противопоказаны детям до 8 лет [135]. Парентеральное введение фторхинолонов не рекомендуется для рутинного лечения инфекций в ситуациях, когда существуют в равной степени эффективные альтернативные схемы [136].

В некоторых детских центрах в настоящее время организуется парентеральная терапия в амбулаторных условиях пациентам, выздоравливающим после осложненного аппендицита, а именно тем, у кого, по мнению лечащего врача, имеется значительный риск остаточных инфицированных скоплений [74]. Пероральная терапия у выздоравливающих детей охарактеризована хуже, но допускается в случаях, когда ребенок способен принимать антибиотики внутрь и это может принести ему пользу [137]. Приемлемая комбинация перорального цефалоспорины 2–3-го поколения с антианаэробным средством, таким как метронидазол [65]. Из-за возросшей резистентности *B. fragilis* к клиндамицину этот препарат более не рекомендуется для рутинного назначения взрослым и детям. Пероральный прием ципрофлоксацина, при условии чувствительности к нему возбудителя, может использоваться на этапе выздоровления у детей с инфекциями, вызванными *Pseudomonas spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.*, так как нет других эффективных пероральных средств, изученных при ИАИ данной этиологии.

Некротизирующий энтероколит развивается, в первую очередь, у недоношенных детей и у детей, родившихся в срок, но с сопутствующими стрессовыми заболеваниями [138]. Для возникновения заболевания необходимы три основных компонента: субстрат для роста бактерий (питание), инфекционный агент (обычно бактериальный), условия для повреждения кишечника (снижение кровотока в кишечнике или в сегменте кишечника; сосуды страдают вторично по отношению к сниженному кровотоку) [139]. Это может приводить к повреждению слизистой оболочки, интестинальному пневматозу, размножению бактерий и сепсису. В тяжелых случаях развиваются более обширные повреждения стенки кишечника с его перфорацией.

Клиническая картина включает в себя эпизоды апноэ и брадикардии, за которыми следуют вздутие живота, неоднократный кровавый стул, рвота желчью [140]. На животе могут появляться эритематозные пятна. Среди других возможных симптомов заслуживают упоминания признаки сепсиса (тромбоцитопения, нейтропения) и ацидоз (при ишемии кишечника).

У детей с очень малой массой тела при рождении при перфорации кишечника вместо немедленной операции можно использовать перитонеальный дренаж [141]. Некоторые детские хирурги называют этот метод единственно приемлемым для использования в комбинации с назначением антибиотиков. Другие врачи используют

дренаж как временный метод или не используют вообще. Данная процедура обычно требует резекции желудка для создания стомы или отверстия анастомоза.

Частота выживания после некротизирующего энтероколита достигает 95%, однако при поражении всего кишечника, что встречается примерно в 25% случаев, частота смертельных исходов составляет 40–90%. Неоперативное лечение некротизирующего энтероколита эффективно приблизительно в 70% случаев [142].

XI. Что следует понимать под адекватным дозированием антибиотиков?

Рекомендации

70. При эмпирической терапии пациентов с осложненными ИАИ антибиотики используются в оптимальных дозах, чтобы обеспечить максимальную эффективность и минимальную токсичность и снизить антимикробную резистентность (табл. 5, 6) (В-II).

71. Индивидуальное дозирование аминогликозидов с учетом мышечной массы и объема внеклеточной жидкости предпочтительно у пациентов с ИАИ, получающих эти препараты (В-III).

Краткое изложение доказательств

Начальные режимы для внутривенного введения антибиотиков взрослым и детям с нормальной функцией почек и печени представлены в таблицах 5, 6 соответственно. Рекомендации основаны на диапазонах доз, эффективность которых показана в клинических исследованиях, и применимы для лечения пациентов с внебольничными инфекциями легкой и средней степени тяжести. Однако эти режимы дозирования не были должным образом изучены при лечении тяжелых и/или нозокомиальных инфекций. У больных с нарушениями функции почек или печени дозы корректируются в соответствии с информацией на листах-вкладышах в упаковках препаратов и/или публикациями в научной печати.

Для выбора адекватной дозы учитываются фармакокинетические и фармакодинамические свойства антибактериальных средств [143]. β -Лактамные антибиотики проявляют время-зависимую бактерицидную активность и оказывают минимальное постантибиотическое действие (за исключением карбапенемов в отношении *P. aeruginosa*). Наилучшим предиктором микробиологического и клинического ответа на β -лактамные антибиотики является промежуток времени, в течение которого свободная (не связанная с белками плазмы) концентрация лекарства превышает минимальную подавляющую концентрацию (МПК) микроорганизма ($T > \text{МПК}$). Оптимизация этого параметра для лечения тяжелых инфекций либо инфекций, вызванных бактериями с более высоким уровнем МПК, может потребовать изменения стратегии дозирования, а именно — увеличения кратности введения антибиотика, увеличения разовой дозы, пролонгированного внутривенного (включая продолленное или непрерывное) введения β -лактама с коротким периодом полувыведения по сравнению с рекомендованными выше дозами и интервалами



введения [144]. Напротив, фторхинолоны, аминогликозиды, метронидазол проявляют концентрация-зависимую бактериальную активность и оказывают умеренное или выраженное постантибиотическое действие. Наилучшими предикторами микробиологического и клинического ответа на эти средства являются параметры, которые описывают экспозицию не связанных концентраций лекарств и описываются отношением площади под фармакокинетической кривой (AUC) или максимальной концентрации препарата ($C_{\max}$) к МПК микроорганизма (AUC/МПК и $C_{\max}$ /МПК) [143]. Введение антибиотиков внутривенно в высоких дозах через более длительные интервалы (например, каждые 24 часа) может оптимизировать эти параметры и облегчить использование медикаментов за счет сокращения числа инфузий в сутки.

Коррекция доз антимикробных препаратов также важна для больных в критическом состоянии и взрослых людей, страдающих ожирением. Физиологические отклонения могут встречаться у пациентов обеих групп и изменять объем распределения и/или клиренс традиционно используемых антибиотиков. Кроме того, если дозирование зависит от функции почек, точный расчет клиренса креатинина на основании концентрации креатинина в плазме крови и массы тела может быть затруднителен при использовании обычных формул и может потребоваться прямое измерение клиренса креатинина. Применительно к β -лактамам и аминогликозидам, у пациентов в критическом состоянии на ранних стадиях сепсиса возможны изменения в распределении жидкостей в организме, и они могут находиться в гиперметаболическом состоянии, что приводит к увеличению объема распределения и клиренса и снижению плазменной концентрации антибиотиков [145, 146]. Аналогично, снижение плазменной концентрации цефалоспоринов и карбапенемов регистрировалось у лиц, страдающих ожирением. Меньшие тканевые концентрации цефалоспоринов также отмечались у пациентов с ожирением после периоперационной антибиотикопрофилактики в хирургии [147, 148]. Эти исследования говорят о том, что более высокие дозы и/или более частое назначение β -лактамов может потребоваться некоторым пациентам с ожирением и больным в критическом состоянии с нарушенным распределением и повышенным клиренсом антибиотиков, которые выводятся почками. Начальные дозы аминогликозидов и ванкомицина должны основываться на откорректированной массе тела и общей массе тела соответственно. В этой группе больных для индивидуального подбора дозы аминогликозидов и ванкомицина рекомендуется мониторинг плазменной концентрации препарата.

Накоплено много данных об эффективности меньшей частоты приема метронидазола. Нитроимидазолы оказывают бактерицидное действие путем образования внутри бактерий токсических метаболитов, вызывающих повреждение бактериальной ДНК. Резистентность — и клиническая, и микробиологическая — описывается редко. Заболевания печени приводят к снижению клиренса метронидазола; в этом случае рекомендуется снизить дозу [149–152].

XII. Как следует использовать результаты микробиологического исследования для коррекции антимикробной терапии?

Рекомендации

72. Пациенты с внебольничной ИАИ группы низкого риска не требуют изменений в терапии, если в результате хирургического вмешательства и первоначальной терапии достигнут удовлетворительный клинический эффект, даже если в последующем при микробиологическом исследовании выделены неожиданные или нелеченные патогены (В-III).

73. Если резистентная бактерия выделена на начальном этапе вмешательства и сохраняются признаки персистирующей инфекции, больным с нетяжелым заболеванием рекомендуется терапия, направленная на эрадикацию возбудителя (В-III).

74. Результаты культурального исследования и определения чувствительности к антибиотикам для выбора антимикробной терапии у пациентов с тяжелой внебольничной инфекцией или ИАИ СОМП трактуют с учетом патогенности и концентрации выделенных микроорганизмов (В-III).

75. Микроорганизмы, высеянные из крови, рассматриваются как значимые, если располагают ранее установленным патогенным потенциалом или выделены из ≥ 2 образцов крови (А-I), либо содержатся в умеренных или значительных количествах в образцах материала, полученных путем дренирования (В-II).

Краткое изложение доказательств

У пациентов с внебольничной ИАИ эмпирическая антимикробная терапия, активная в отношении преобладающих патогенов, ассоциируется с благоприятным исходом. Если же стартовая антимикробная терапия не активна в отношении возможных возбудителей, вполне вероятно, что у такого пациента лечение окажется неэффективным. Тем не менее, многие пациенты успешно лечатся с помощью адекватного контроля источника инфекции и эмпирической терапии, активной в отношении колиформных микроорганизмов и анаэробов. В проспективных исследованиях отсутствуют данные, которые бы свидетельствовали, что изменение антимикробной терапии на основании результатов культурального исследования улучшает исходы у пациентов с ИАИ, вызванными неучтенными или более резистентными патогенами. Тем не менее, представляется разумным корректировать режим антимикробной терапии у больных группы высокого риска, у которых неудачное лечение может иметь значительные последствия, и у пациентов низкого риска, но с персистирующей инфекцией.

XIII. Какая оптимальная продолжительность терапии у пациентов с осложненной ИАИ?

Рекомендации

76. Антимикробная терапия документированной инфекции ограничивается 4–7 сутками, за исключением случаев, когда затруднительно достичь адекватного контроля над очагом инфекции. Более продолжительная терапия не ассоциируется с улучшением исходов (В-III).



БЫСТРЫЙ СТАРТ НАДЕЖНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

- Ультраширокий спектр антимикробной активности, включая продуцентов β -лактамаз расширенного спектра и хромосомных β -лактамаз¹
- Высокая клиническая эффективность в лечении тяжелых инфекций доказана многочисленными исследованиями¹
- Наибольшее количество официально зарегистрированных показаний среди карбапенемов²
- Благоприятный профиль безопасности и низкая частота развития побочных эффектов³

1. Baldwin C.M. et al. Drug 2008;68(6):803–838.

2. Инструкции по медицинскому применению препаратов: Меронем, Тиенам, Дорيبакс, Инванз.

3. Linden P. Drug. Saf. 2007; V.30; N8; P.657–668.

Краткая информация по применению препарата МЕРОНЕМ (меропенем) 500 мг, 1000 мг

Фармакологические свойства: Меронем — антибиотик класса карбапенемов для парентерального применения.

Показания: лечение инфекций, вызванных чувствительными к меропенему бактериями: пневмонии, включая госпитальную; инфекции мочевыводящих путей; интраабдоминальные инфекции; гинекологические инфекции, такие как эндометрит; инфекции кожи и мягких тканей; менингит; септицемия; эмпирическая терапия при подозрении на бактериальную инфекцию у взрослых больных с фебрильной нейтропенией, в качестве монотерапии или в комбинации с противовирусными или противогрибковыми препаратами.

Доказана эффективность: Меронем как при самостоятельном применении, так и в комбинации с другими противомикробными средствами при лечении полимикробных инфекций.

Противопоказания: Гиперчувствительность к любому компоненту препарата; возраст до 3 мес.; дети с нарушением функции печени и почек.

Побочные реакции: как правило, хорошо переносится; возможны тромбоцитемия; головная боль; тошнота, рвота, диарея, боль в брюшной полости; повышение концентраций в сыворотке крови трансаминаз, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы; высыпания, зуд; воспаление и/или боль в месте введения; редко — эозинофилия, тромбоцитопения; повышение билирубина.

Условия отпуска: По рецепту.

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Регистрационные свидетельства МЗ Украины №UA/0186/01/01 и № UA/0186/01/02 от 27.11.2008 г. Текст составлен согласно Инструкции для медицинского применения, утвержденной МЗ Украины 25.05.2010 г.

За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство компании АстраЗенека в Украине: 04050 Украина, г.Киев, ул. Пимоненко 13, корпус 1–А, эт 2. Телефон: 044 391 52 82, факс 044 391 52 81
Меропенем — зарегистрированная торговая марка, собственность компании АстраЗенека. © AstraZeneca 2006–2010.

**Меронем –
препарат выбора
в лечении тяжелых
госпитальных инфекций**

AstraZeneca 



77. При перфорациях желудка и проксимальной части тощей кишки, если контроль над очагом инфекции достигнут в течение 24 часов и при этом не проводится кислотоснижающая терапия и нет малигнизации, профилактическая антимикробная терапия в течение 24 часов, направленная на аэробные грамположительные кокки, вполне адекватна (В-II).

78. В случаях задержки операции по поводу перфорации желудка и проксимальной части тощей кишки, малигнизации желудка или кислотоснижающей терапии антимикробная терапия должна быть направлена на смешанную флору (как, например, при осложненных инфекциях ободочной кишки) (В-III).

79. Повреждения кишечника, обусловленные пенетрацией, тупой или ятрогенной травмой, которые были устранены в течение 12 часов вместе с любой другой интраоперационной контаминацией операционного поля кишечным содержимым, должны лечиться антибиотиками ≤ 24 часов (А-I).

80. Больные с острым аппендицитом без явлений перфорации, абсцесса или локального перитонита нуждаются только в профилактическом применении антибиотиков с узким спектром, активных в отношении аэробов и факультативных и облигатных анаэробов; лечение следует прекратить через 24 часа (А-I).

81. Профилактическое назначение антибиотиков пациентам с тяжелым некротизирующим панкреатитом до верификации инфекции не рекомендуется (А-I).

Краткое изложение доказательств

Для лечения осложненных ИАИ можно использовать широкий ряд антимикробных препаратов и их комбинаций. Имеются убедительные данные, что неадекватная эмпирическая и целенаправленная антибактериальная терапия или ее отсутствие приводит к увеличению частоты клинических неудач и к повышению смертности [64, 67, 153–157]. И наоборот: излишнее, неоправданно широкое по спектру антибактериальной активности или чрезмерное по продолжительности лечение имеет свои недостатки, включая стоимость. Могут возникнуть специфичные для больного или препарата негативные последствия такой терапии, включая суперинфекцию, колиты, вызванные *Clostridium difficile*, повреждения органов [158]. Приобретение природнорезистентных микроорганизмов и селективное воздействие на развитие резистентности в отделении, госпитале или районе вызывают серьезную озабоченность [28, 159]

В предыдущей редакции Рекомендаций были представлены доказательства того, что терапия длительностью не более 1 недели подходит для большинства пациентов с ИАИ, за исключением больных с неадекватным контролем над очагом инфекции [9, 10, 160]. Исходя из этих соображений, разрешение клинических признаков инфекции следует использовать для принятия решения о завершении антимикробной терапии. Риск последующей клинической неудачи невелик у больных без клинических проявлений инфекции на момент прекращения антимикробной терапии [161, 162]. Как правило, это афебрильные пациенты с нормальным количеством лейкоцитов в периферической крови, способные принимать пищу и лекарства внутрь.

В прежней редакции Рекомендаций также был приведен перечень состояний, при которых продолжительность терапии >24 часов полагали излишней. У таких пациентов первичной целью лечения является профилактика инфекции в области хирургического вмешательства в отличие от терапии документированной инфекции. Эти состояния включают в себя травматические или ятрогенные повреждения кишечника, оперированные в первые 12 часов; перфорации верхних отделов пищевого канала, оперированные в первые 24 часов; локализованные процессы, такие как аппендицит без перфорации, холецистит, кишечная непроходимость и инфаркт кишечника, при которых очаг воспаления или инфекции полностью удаляется хирургическим путем и отсутствует распространение инфекции за пределы пораженного органа.

Некоторые клиницисты применяют антибиотики широкого спектра действия при лечении пациентов с некротическим панкреатитом для предотвращения инфекции в воспалительной флегмоне и улучшения исходов. Однако авторы рекомендаций по лечению тяжелых панкреатитов пришли к заключению, что данный подход не обоснован имеющимися данными [4]. Мета-анализ исследований, выполненных в этой области, показал, что положительные результаты обусловлены погрешностями в дизайне исследований, в то время как в хорошо спланированных исследованиях продемонстрировать преимущества указанного подхода не удалось [163]. Поэтому у больных с некротизирующим панкреатитом применять антибиотики широкого спектра действия не рекомендуется без клинического или культурального подтверждения инфекции. У пациентов с документированной инфекцией поджелудочной железы предпочтение следует отдавать средствам, рекомендованным для лечения тяжелых внебольничных инфекций и инфекций СОМП (табл. 2, 3). Из-за трудностей с достижением адекватного контроля над очагом инфекции у пациентов с инфицированными панкреатическими и перипанкреатическими флегмонами может потребоваться более длительное лечение.

XIV. У каких больных возможна пероральная или амбулаторная антимикробная терапия и какие режимы следует использовать?

Рекомендации

82. У взрослых и детей, у которых отсутствуют признаки и симптомы инфекции, продолжение антибактериальной терапии не требуется (В-III).

83. У взрослых на этапе выздоровления после ИАИ допускается завершение антимикробного курса таблетированными формами моксифлоксацина, ципрофлоксацина с метронидазолом, левофлоксацина с метронидазолом, таблетированного цефалоспорины с метронидазолом либо амоксициллин/клавуланатом (В-II) при условии, что пациент в состоянии принимать пищу внутрь, а также у больных, у которых при определении чувствительности к антибиотикам не были выявлены резистентные микроорганизмы.

84. Если возбудитель чувствителен только к внутривенным препаратам, такая терапия может назначаться на амбулаторном этапе (В-III).



85. У детей возможно назначение антибиотиков парентерально на амбулаторном этапе, когда не требуется последующее дренирование, однако сохраняются симптомы интраабдоминального воспаления на фоне снижения температуры тела, контроля над болью, способности принимать жидкости внутрь и возможности передвигаться (В-II).

86. Для проведения ступенчатой терапии у детей во время дренирования источника ИАИ рекомендуется проведение культурального исследования интраабдоминального образца с целью обоснования выбора препаратов для приема внутрь с наиболее узким спектром, с наилучшими показателями переносимости и безопасности. Могут использоваться цефалоспорины второго или третьего поколения в комбинации с метронидазолом или амоксициллин/клавуланат — при чувствительности к ним выделенных возбудителей. Фторхинолоны ципрофлоксацин или левофлоксацин могут использоваться для лечения инфекций, вызванных чувствительными к ним *Pseudomonas spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.* (В-III). При назначении ципрофлоксацина или левофлоксацина к ним добавляется метронидазол.

87. Если доступны результаты определения чувствительности к антибиотикам выделенных грамотрицательных аэробных и факультативных микроорганизмов, их следует использовать для выбора антибиотиков у детей и взрослых (В-III).

88. Многие пациенты, которым не проводилось хирургическое вмешательство, могут лечиться в амбулаторных условиях. В таких случаях можно также использовать режимы антибактериальной терапии для приема внутрь (рекомендации 83 и 86) — либо с самого начала, либо в качестве ступенчатой терапии, следующей за внутривенной антимикробной терапией (В-III).

Краткое изложение доказательств

Больных, выздоравливающих после осложненной ИАИ, можно лечить антибиотиками для приема внутрь [164]. Такая терапия должна рассматриваться как часть краткого рекомендованного курса лечения, которая в общей сложности редко превышает 4–7 дней. Назначение антимикробной терапии афебрильным пациентам с нормальными показателями лейкоцитов в периферической крови и восстановленной функцией кишечника показано редко. Выбор антибиотика для приема внутрь опирается на данные о чувствительности выделенного изолята или, при отсутствии такового, типичных патогенов, включая *E. coli*, стрептококки и *B. fragilis*. Большинство таких режимов формально не изучены в клинических исследованиях, но предположительно активны в отношении большинства колиформных бактерий и анаэробов, встречающихся при этих инфекциях. Возрастающая резистентность *E. coli* к амоксициллин/клавуланату может ограничить дальнейшее использование данного антибиотика [83, 165].

XV. Что делать при подозрении на неэффективность лечения?

Рекомендации

89. У пациентов с персистирующими или рецидивирующими клиническими проявлениями ИАИ после 4–7 дней терапии следует провести соответствующие

диагностические исследования. Они должны включать компьютерную томографию (КТ) или ультразвуковое исследование (УЗИ). Следует продолжать антимикробную терапию, активную в отношении ранее выделенных возбудителей (А-III).

90. Следует исключить экстраабдоминальные источники инфекции и неинфекционные воспалительные состояния, если отсутствует удовлетворительный клинический ответ на микробиологически адекватную эмпирическую антимикробную терапию (А-II).

91. У больных с сохраняющимся очагом инфекции, не ответивших на начальную терапию, следует провести культуральное исследование одного образца на предмет выявления аэробных и анаэробных микроорганизмов, при условии, что он достаточного объема (не менее 1,0 мл жидкости или ткани) и доставлен в лабораторию в анаэробной транспортной среде (С-III). Инокуляция 1–10 мл жидкости непосредственно в емкость с бульоном для выращивания анаэробных гемокультур может повысить результативность исследования.

Краткое изложение доказательств

Пациенты с персистирующими или рецидивирующими симптомами раздражения брюшины, недостаточностью функции кишечника, продолжающейся лихорадкой или лейкоцитозом относятся к группе высокого риска интраабдоминальной или другой инфекции, что может потребовать дополнительного хирургического вмешательства. В целом больных с персистирующей или новой ИАИ, инфекцией органов, поверхностными или глубокими инфекциями в области хирургического вмешательства можно выявить с помощью тщательного физикального обследования, дополненного соответствующими лабораторными и визуализирующими исследованиями. Наиболее точным методом постановки диагноза в случае продолжающейся или рецидивирующей ИАИ обычно оказывается КТ органов брюшной полости. Следует также рассматривать возможность экстраабдоминальной инфекции (в частности, нозокомиальной пневмонии, инфекции мочевыводящих путей), неинфекционные причины лихорадки или лейкоцитоза (например, венозный тромбоз или легочная эмболия) и заболевания, вызванные *C. difficile*, даже без диареи. Во время проведения диагностических исследований следует продолжать адекватную антимикробную терапию, особенно при явлениях сепсиса и полиорганной недостаточности. Режим антимикробной терапии должен корректироваться в соответствии с результатами диагностического обследования. У пациентов с документированной ИАИ может потребоваться расширение спектра антимикробного действия с включением препаратов, активных в отношении возбудителей инфекций СОМП, которые часто выделяются при инфекциях подобного рода. У пациентов с персистирующими жалобами и клиническими симптомами, у которых в результате тщательного обследования не получены доказательства новой или хронической инфекции, оправдано завершение антимикробной терапии.



XVI. Какие ключевые элементы следует рассмотреть при разработке локальных рекомендаций по ведению больных с аппендицитом?

Рекомендации

92. В каждой больнице должны быть созданы клинические стандарты диагностики, внутригоспитального лечения, выписки и амбулаторного лечения (В-II).

93. Стандарты должны разрабатываться на основе сотрудничества клиницистов, участвующих в лечении этих пациентов, включая хирургов, инфекционистов, семейных врачей, врачей приемного отделения, рентгенологов, медицинских сестер, фармацевтов, и отражать местные ресурсы и стандарты оказания медицинской помощи (В-II).

94. Хотя нет бесспорных клинических данных для идентификации пациентов с аппендицитом, совокупность признаков, включая характерную боль в животе, локальную абдоминальную болезненность, лабораторные данные, характерные для острого воспалительного процесса, обычно позволяют диагностировать аппендицит (А-II).

95. При подозрении на аппендицит рекомендуется спиральная КТ органов брюшной полости и малого таза с внутривенным (не ректальным или пероральным) введением контраста (В-II).

96. Диагностическую визуализацию следует произвести у всех женщин. У женщин детородного возраста до диагностической визуализации выполняется тест на беременность. Если пациентка находится в первом триместре беременности, вместо КТ следует произвести УЗИ или магнитно-резонансную томографию — МРТ (В-II). Если эти исследования не позволяют диагностировать имеющуюся патологию, можно прибегнуть к лапароскопии или ограниченному КТ-исследованию (В-III).

97. Визуализацию следует выполнить у всех детей, особенно в возрасте до 3 лет, в случае сомнений в диагнозе аппендицита. Предпочтительно проведение КТ, хотя с целью избежать использования у детей ионизирующего излучения разумной альтернативой является УЗИ (В-III).

98. Если диагноз аппендицита не подтверждается с помощью визуализирующих методов исследования, рекомендуется наблюдение в течение 24 часов до исчезновения симптомов — из-за возможного риска ложноотрицательных результатов (В-III).

99. За пациентами с подозрением на аппендицит, когда диагноз нельзя ни подтвердить, ни исключить с помощью диагностических исследований, рекомендуется пристальное наблюдение (А-III).

100. Пациенты с высокой вероятностью заболевания могут быть госпитализированы (А-III).

101. Антимикробная терапия назначается всем больным с диагнозом аппендицита (А-II).

102. Адекватными антибиотиками являются препараты, активные в отношении аэробных грамотрицательных микроорганизмов и факультативных анаэробов, как представлено в таблице 2, для лечения пациентов с внебольничными ИАИ (А-I).

103. У больных с подозрением на аппендицит, у которых результаты диагностических исследований сомнительные,

антимикробная терапия назначается вместе с анальгетиками и, при необходимости, с антипиретиками. Взрослым антибиотики назначаются минимум на 3 дня — до исчезновения клинических симптомов и признаков инфекции либо постановки окончательного диагноза (В-III).

104. При остром аппендиците без перфорации оперативное вмешательство следует произвести как можно быстрее. Операция может быть отложена на короткое время, если такая тактика принята в лечебном учреждении (В-II).

105. Приемлемыми являются и лапароскопия, и открытая аппендэктомия, использование того или иного подхода зависит от опыта хирурга (А-I).

106. У отдельных больных с острым неперфоративным аппендицитом допускается неоперативное лечение, если состояние пациента значительно улучшилось до операции (В-II).

107. У мужчин допускается неоперативное лечение при условии, что пациент госпитализирован в период до 48 часов от возникновения заболевания и у него отмечается выраженное улучшение клинической симптоматики в течение 24 часов на фоне антимикробной терапии (А-II).

108. Пациенты с перфоративным аппендицитом нуждаются в неотложном хирургическом вмешательстве для обеспечения адекватного контроля над очагом инфекции (В-III).

109. Пациентам со сформировавшимся периаппендикулярным абсцессом проводят чрескожное дренирование или, при необходимости, оперативный дренаж. Аппендэктомию у таких больных обычно откладывают (А-II).

110. У отдельных больных, поступивших спустя несколько дней после возникновения воспалительного заболевания и у которых диагностирована периаппендикулярная флегмона или небольшой абсцесс, не подлежащий чрескожному дренированию, можно отложить или не производить хирургическое вмешательство, чтобы предотвратить, возможно, более обширную операцию, чем простая аппендэктомия. Таким больным назначают антимикробную терапию и организуют тщательное наблюдение в условиях стационара — по аналогии с пациентами с острым дивертикулитом (В-II).

111. Целесообразность отсроченной аппендэктомии после чрескожного дренирования или неоперативного лечения перфоративного аппендицита точно не установлена, а ее выполнение может быть излишним (А-II).

Краткое изложение доказательств

В настоящее время убедительно доказано, что использование протоколов для лечения пациентов улучшает и уход за больными, и исходы терапии. На местах должны внедряться адаптированные к местным условиям рекомендации. Выгоды от их внедрения суммируются за счет уменьшения использования ограниченных ресурсов, не предусмотренных протоколом, уменьшения потребности в госпитальных койках для наблюдения за больными; стандартизированной документации для наблюдения за пациентом в случаях, когда диагноз не был поставлен; трудноизмеримого, однако весьма вероятного снижения инфекционных



и других послеоперационных осложнений; уменьшения длительности пребывания в стационаре; сокращения использования антибактериальных средств.

Локальные клинические протоколы, созданные для лечения аппендицита и других заболеваний, призваны стандартизировать диагностику и лечение больных с подозрением на определенные заболевания [65, 166, 167]. Для достижения эффекта все элементы протоколов должны представлять собой единое целое и гарантировать, что все этапы оказания помощи должным образом организованы и задокументированы. При таком подходе уменьшается необоснованная вариативность оказания помощи, предупреждается развитие заболеваний, которых можно было бы избежать, сокращается длительность пребывания в госпитале, улучшается исход заболевания. В целом протоколы, в которых излагаются принятие клинического решения, подтверждающие лабораторные и инструментальные обследования вкупе со стандартизированным подходом к лечению, приводят к уменьшению числа излишних операций, сокращению использования антибиотиков, уменьшению длительности пребывания в стационаре [168].

В данном разделе рассматриваются компоненты для построения локальных протоколов по диагностике, антимикробной терапии, хирургическому лечению пациентов с аппендицитом без перфорации. Эти подходы будут определять комплексное лечение пациента с момента первого посещения им врача или медицинского учреждения.

Симптоматика острого аппендицита, чувствительность и специфичность тех или иных симптомов заболевания хорошо известны. Были разработаны соответствующие шкалы для содействия в принятии решения о немедленной операции, диагностическом обследовании, наблюдении в условиях стационара или вне его [15]. Однако они хороши как документальные системы и не способны заменить клиническое суждение.

В настоящее время диагностическая визуализация является стандартной процедурой для большинства пациентов с подозрением на острый аппендицит. Она рекомендуется всем больным с острой болью в животе, похожей на боль при аппендиците, за исключением мужчин в возрасте до 40 лет с типичными анамнезом и физикальными данными [16, 170, 171]. В предыдущих редакциях документа была рекомендована визуализация только для женщин [172].

Если при диагностическом обследовании диагноз аппендицита исключен, а другой диагноз не установлен, дальнейшее лечение основывается на ряде клинических и социальных факторов. Если клинические подозрения сохраняются, допускается продолжение наблюдения за больным в стационаре или в приемном отделении для оценки эволюции симптомов с течением времени. Может быть обоснованным также наблюдение за пациентами, за которыми в последующем организовать его будет проблематично. С больными, выписанными из стационара, следует связаться в течение ближайших 24 часов, даже если это будет в телефонном режиме. Во-первых, сохраняется возможность ложноотрицательных результатов диагностического обследования; во-вторых, в течение этого времени могут проявиться другие

состояния, требующие медицинского вмешательства. Отсутствие улучшения может потребовать повторного осмотра и, возможно, повторного диагностического обследования или диагностической лапароскопии.

Данные о том, что важным компонентом комплексной медицинской помощи больным с аппендицитом является адекватная регидратация, взяты из обзорных исследований с предшествующим забором крови [21], в которых было зафиксировано 6-кратное снижение уровня смертности при перфоративном аппендиците с последующим увеличением возможности реанимации. Также информация была собрана по данным Surviving Sepsis Campaign по лечению септического шока [13, 22].

Клинические исследования, демонстрирующие эффективность одной только антимикробной терапии у мужчин с клиническим подозрением на аппендицит, обосновывают проведение антимикробной терапии без хирургического вмешательства у пациентов с сомнительными диагностическими находками как возможную альтернативу оперативному лечению и как средство превращения аппендэктомии из неотложной в срочную хирургическую процедуру [173]. В клинических исследованиях, в которых изучали сроки наступления перфорации аппендикса, установлено, что в ранние сроки она наступает нечасто, что служит дополнительным аргументом в пользу менее агрессивного подхода к лечению [174, 175].

Ценность обследования аппендикса с помощью ультразвукового исследования или КТ доказана временем [174, 176–180]. Недавний мета-анализ показал, что аппендикулярный абсцесс или флегмона был выявлен у 4% пациентов с аппендицитом. Нехирургическое лечение неэффективно в 7,2% случаев (95% доверительный интервал [ДИ] 4,0–10,5%). Дренаживание абсцесса в ранние сроки заболевания встречается у 20% пациентов (95% ДИ 11,0–28,3%) [181]. Немедленное хирургическое вмешательство ассоциируется с большей заболеваемостью по сравнению с нехирургическим лечением (отношение шансов [ОШ] 3,3; 95% ДИ 1,9–5,6; $p < 0,001$). После успешного нехирургического лечения в ходе последующего наблюдения злокачественное заболевание выявлено в 1,2% случаев (95% ДИ 0,6–1,7%), значимое доброкачественное заболевание — в 0,7% случаев (95% ДИ 0,2–11,9%). Риск рецидива оказался равным 7,4% (95% ДИ 3,7–11,1%) [182].

Остается неясным, необходима ли отсроченная аппендэктомия после успешного консервативного лечения заболевания аппендикса. Основные дискуссии затрагивают частоту рецидивов, частоту осложнений в результате отсроченной аппендэктомии и вероятность злокачественного новообразования. Согласно двум обзорам отсроченная аппендэктомия нецелесообразна в 75–90% случаев [183, 184].

Показатели эффективности

Делая ударение в настоящих рекомендациях на развитии клинических протоколов при аппендиците, экспертная группа рекомендует следующие показатели эффективности терапии при данном заболевании:

- определить время от помещения в реанимационное отделение до постановки диагноза для тех пациентов, которые не прошли диагностическую визуализацию;



- определить время от вызова врача до проведения диагностической визуализации для тех пациентов, которым не было диагностировано воспаление аппендицита на основании анамнеза и физического обследования и которым необходимо оперативное вмешательство;
- определить интервал от диагностирования аппендицита до назначения терапии антибиотиками;
- определить интервал от диагностирования до начала хирургического вмешательства;
- определить отрицательную частоту аппендэктомии у пациентов, поступивших через отделения неотложной помощи с острым аппендицитом;
- для пациентов с неперфорированным аппендицитом определить длительность профилактической терапии антибиотиками;
- для пациентов с перфорированным или абсцедирующим аппендицитом определить длительность как внутривенной, так и пероральной терапии антибиотиками, и определить количество заражений инфекцией при хирургическом вмешательстве.

Стратегия использования антибиотиков

При внедрении настоящих рекомендаций необходимо особо выделить роль стратегических программ использования антибиотиков. Если в госпитале существует такая программа, для каждой из 3 категорий ИАИ, определенных в настоящих рекомендациях должен быть определен особый режим:

1. Внебольничные инфекции легкой и средней тяжести.
2. Тяжелые внебольничные инфекции.
3. Инфекции СОМП.

В случае использования стратегии хорошо известно, что все пациенты, перенесшие аппендэктомию, должны пройти краткий курс терапии антибиотиками [185], и при этих показаниях должны быть также определены соответствующие локальные режимы. Применение этих определяемых по месту режимов должно быть предпочтительным.

Области будущих исследований

Некоторые вопросы требуют дальнейшего изучения. Один из них — вопрос о правилах получения адекватного образца для микробиологического исследования, включая роль рутинных тестов по определению чувствительности к антибиотикам. Для этого лучше всего подходят проспективные исследования. При их проведении можно также получить эпидемиологические данные по резистентности возбудителей внебольничных инфекций и специфичные для отдельных территорий микробиологические находки (например, непредвиденная частота выделения резистентных ко многим лекарствам микроорганизмов).

Необходимо изучить последствия отсроченной аппендэктомии. Одним из подходов к решению этой проблемы является анализ баз данных крупных госпиталей.

Существует настоятельная необходимость в изучении адекватной длительности антимикробной терапии. Влияние продолжительной терапии, в том числе связанной с наличием мощных пероральных антибиотиков, на развитие резистентности микроорганизмов

во внебольничных условиях или в местах обслуживания хронических больных может быть значительным. С другой стороны, длительность терапии в значительной степени зависит от адекватности контроля над очагом инфекции. Спектр интраабдоминальных очагов инфекции варьирует от одного до множественных диссеминированных интраабдоминальных абсцессов, которые невозможно адекватно дренировать за одну процедуру.

Что касается пациентов группы высокого риска, особенно с инфекцией СОМП, неблагоприятные клинические исходы все еще нередки. С учетом малого количества таких пациентов трудно ожидать проведения проспективных сравнительных рандомизированных исследований; следовательно, полезными могут быть другие подходы, включая проспективные обсервационные исследования. Этиологическая структура таких инфекций нуждается в подтверждении; следует выяснить также эффективность эмпирической терапии. Необходимо критически проанализировать гипотезу о преимуществах терапии антимикробными препаратами широкого спектра у таких пациентов. Кроме того, требует изучения длительность терапии при послеоперационных инфекциях.

Неотложной необходимостью является изучение фармакокинетических особенностей антимикробных препаратов у крайне тяжелых септических больных. Немногие антимикробные препараты изучались у крайне тяжелых пациентов, однако результаты этих исследований указывают на недостаточность сведений, содержащихся в листах-вкладышах к этим препаратам, по коррекции доз у больных в критическом состоянии.

Список благодарностей

Авторы благодарят Paul Auwaerter, John Bohnen, Ronald V. Maier, и David R. Snyderman за их содержательные рецензии начальных вариантов рекомендаций.

Финансовая поддержка. Общество инфекционных заболеваний Америки и Общество хирургических инфекций.

Потенциальный конфликт интересов. J.S.S. получил гонорар за курс лекций в КНР от Merck; финансовую поддержку как консультант и постановщик эксперимента проекта клинического исследования в КНР и гонорар за курс лекций от Bayer; финансовую поддержку как консультант, член консультационного совета и за курс лекций от Johnson and Johnson; поддержку исследования проекта по взаимодействию PV-лейкоцитина и нейтрофилов от Pfizer; финансовую поддержку как консультант, член консультационного совета и за курс лекций от Shering-Plough; финансовую поддержку как член консультационного совета от Optimer. J.E.M. получил исследовательскую поддержку от Artisan Pharmaceuticals, Eli Lilly, Ortho Biotech, Peninsula Pharmaceuticals, Pfizer Pharmaceuticals и Theravance, также он был платным консультантом, членом консультационного совета и лектором для Eli Lilly, Merck, Ortho-McNeil Pharmaceuticals, Pfizer Pharmaceuticals, Schering-Plough и Wyeth Pharmaceuticals. J.G.B. был членом консультационного совета Abbott Laboratories, Bristol, Pfizer Pharmaceuticals, Tibotec, GlaxoSmithKline, а также



членом управляющего совета Johnson & Johnson. J.S.B. был консультантом и получил исследовательское финансирование от AstraZeneca, Wyeth Pharmaceuticals и Johnson & Johnson. A.W.C. был лектором Wyeth Pharmaceuticals и Bayer, является членом комитета по рекомендациям Ассоциации медицинских микробиологов и инфекционных заболеваний Канады и соавтором Практических рекомендаций по хирургическим ИАИ Канады. A.B.N. был лектором для Bayer, Schering-Plough и Wyeth Pharmaceuticals. K.A.R. получил исследовательские гранты и контракты от Sanofi-Aventis и Roche Laboratories; был консультантом Johnson & Johnson, Ortho-McNeil Pharmaceuticals и GlaxoSmithKline; работает в лекционном бюро или наблюдательном совете Abbott Laboratories, Astellas Pharmaceuticals, Astra-Zeneca Pharmaceuticals, Daiichi Pharmaceuticals, Ortho-McNeil Pharmaceuticals, Pfizer Pharmaceuticals, Schering-Plough, Targanta, Theravance и Wyeth Pharmaceuticals; является акционером Pfizer Pharmaceuticals. R.G.S. был консультантом Pfizer Pharmaceuticals, Merck, Wyeth Pharmaceuticals и Schering-Plough. E.J.B. получил гонорар или был членом консультационного совета Ortho-McNeil, GlaxoSmithKline, Aventis, Cepheid, Becton-Dickinson, bioMerieux, Cubist, Wyeth-Ayerst, Johnson & Johnson, Astra-Zeneca и Oxonica; получил исследовательскую поддержку от Roche Molecular Diagnostics; имеет

собственную долю в капитале Cepheid и Merck. E.J.C.G. был членом консультационного совета Merck, Schering-Plough Pharmaceuticals, Optimer Pharmaceuticals, Theravance, Oculus Innovative Sciences и Viropharma; был членом лекционного бюро Ortho-McNeil, Merck, Schering-Plough, Theravance и Bayer; получил исследовательские гранты от Merck, Schering-Plough, Cubist, Theravance, Optimer, Replidyne, Oculus Innovative Sciences, Pfizer, Astella, Cerexa, Impex pharmaceuticals и Optimer Pharmaceuticals. E.P.D. получил гонорар за курс лекций и/или был членом консультационного совета Bayer, Merck, Wyeth-Ayerst, AstraZeneca, Pfizer, Ortho-McNeil, Cubist, Vicuron, InterMune, Peninsula, Johnson & Johnson, Cepheid, Replidyne, Kimber-ley-Clark, Targanta, Schering-Plough, Enturia, Optimer и BD-GeneOhm. P.O. работает в лекционном бюро Pfizer Pharmaceuticals и является членом Национального хирургического консультационного совета. S.E. является членом консультационного совета и лекционного бюро Pfizer, Cubist и Wyeth. Остальные авторы не имеют конфликтов.

*Рекомендации были впервые опубликованы в журнале
Clinical Infectious Diseases, 2010, т. 50, №2.
Перевод Д. Квитчастого.*

Применение цефепима для лечения больных с тяжелыми госпитальными инфекциями

Цефепим — цефалоспориновый антибиотик IV поколения (наряду с цефпиромом). Цефалоспорины этого класса имеют химическую структуру цвиттериона (цефемовое ядро несет отрицательный заряд, четвертичный азот циклопентапиридиновой группы — положительный), в связи с чем они быстрее проникают через наружную мембрану клетки грамотрицательных бактерий и имеют более высокое сродство к пенициллинсвязывающим белкам. Цефепим обладает антимикробным спектром в отношении грамотрицательных бактерий, сопоставимым с цефалоспориновыми III поколения, но превосходит их по активности в отношении грамположительных микробов. У цефепима низкий аффинитет к β -лактамазам, он менее чувствителен к гидролизу этими ферментами в сравнении с цефалоспориновыми других поколений и некоторыми другими беталактамными антибиотиками. Цефепим проявляет более высокую стабильность к β -лактамазам типа SHV, вырабатываемым *Enterobacteriaceae*, и проявляет более высокую активность в отношении штаммов, продуцирующих эти ферменты, чем другие цефалоспорины (цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон) [1–3].

Вследствие высокой антимикробной активности цефепим нашел достаточно широкое применение при лечении больных с различными инфекциями (дыхательных и мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, хирургической и акушерско-гинекологической инфекции и др.), в первую очередь — с тяжелыми госпитальными инфекциями. В ряде работ приводятся данные по сравнению лечебного эффекта цефепима и других антимикробных препаратов (таблица).

Инфекции дыхательных путей

Исследование эффективности низких доз цефепима (по 1 г 2 раза в день) при лечении 70 больных с инфекциями нижних дыхательных путей (у 51% больных в качестве сопутствующего заболевания была хроническая обструктивная болезнь легких), вызванных чаще всего *Streptococcus pneumoniae* (20 штаммов) и *Haemophilus influenzae* (16), показало, что клинический эффект наблюдался у 65 (93%) из 70 больных, в том

числе у 28 из 30 пациентов с бронхопневмонией, у 19 из 21 больного с долевой пневмонией, у 18 из 19 пациентов с бронхитом. Микробы были элиминированы в 97% случаев [4]. В многоцентровом исследовании оценивали эффективность цефепима (по 2 г 2 раза в день) при лечении 61 госпитализированного больного с инфекцией нижних дыхательных путей. Клинический эффект получен у 54 (89%) больных, в том числе у всех 3 пациентов с бронхитом, у 8 из 10 больных с бронхопневмонией, у 39 из 43 больных с пневмонией и у 4 из 5 больных с плевропневмонией. Бактериологический эффект составил 96%, в 15 случаях появились новые микробы [5]. При лечении 21 больного с пневмонией (у 6 была также септицемия) выздоровление наблюдали у 17 (81%), улучшение — у 1 (8%) человека [6]. Цефепимом (по 2 г 2 раза в день) в комбинации с амикацином (по 7,5 мг/кг 2 раза в день) лечили 118 больных (в том числе 113 с инфекцией нижних дыхательных путей, включая 14 с септициемией/бактериемией), находящихся на лечении в отделении интенсивной терапии, в 19% случаев вызванными *Staphylococcus aureus*, в 14% — *Pseudomonas aeruginosa*, в 17% — *Klebsiella*–*Enterobacter*–*Serratia*. При оценке 68 больных с респираторными инфекциями (65 пациентов с острой пневмонией, 3 — с обострением хронического обструктивного заболевания легких) клинический эффект получен в 86% случаев, бактериологический — в 91% [7].

При анализе 20 работ, охватывающих 264 больных с инфекциями нижних дыхательных путей, которых лечили цефепимом в Японии, клинический эффект колебался от 59 до 100%, составляя в среднем 79,2%; в двух публикациях клинические результаты были ниже — 37,5% и 42,8% [8].

На возможность применения цефепима в режиме монотерапии при лечении больных с госпитальной пневмонией, в том числе в отделениях интенсивной терапии, указывают и другие авторы [1, 9, 10].

В ряде работ приводятся результаты сравнительных исследований цефепима и цефалоспориновых антибиотиков III поколения (цефтазидима, цефотаксима).



**Таблица. Сравнительная эффективность цефепима
и других β-лактамов при лечении различных бактериальных инфекций**

Заболевание	Число больных	Препараты	Доза (г), кратность применения в сутки; длительность лечения (дни)	Эффективность, %		Ссылки
				клиническая	бактериологическая	
Инфекции дыхательных путей						
Пневмония*	68	ЦП	1 × 2	85	93	[14]
	29	ЦЗ	1 × 3	72	94	
Пневмония**	15	ЦП	1 × 2	80	85	[14]
	8	ЦЗ	1 × 3	88	73	
Пневмония (внебольничная)	87	ЦП	1 × 2; 1–15	87	95	[11]
	44	ЦЗ	1 × 3; 1–15	86	95	
Пневмония (вентилятор- ассоциированная)	141	ЦП + АЦ	2 × 2; 11 (средняя) 7,5 мг/кг × 2	67,7	86,5	[15]
	134	ЦЗ+АЦ	2 × 3; 11 (средняя)	68,2	89,3	
Инфекции дыхательных путей	64	ЦП	2 × 2	78	90	[12]
	65	ЦЗ	2 × 3	82	94	
Инфекции дыхательных путей	60	ЦП	2 × 2	58	86	[13]
	54	ЦЗ	2 × 3	63	94	
Бронхит	23	ЦП	2 в день	83	88	[2]
Панбронхиолит	20	ЦП	4 в день	85	69	
	29	ЦЗ	2 в день	79	63	[2]
Бронхит	66	ЦП	2 в день	86	83	
	71	ЦЗ	2 в день	85	88	[2]
Пневмония	72	ЦП	2 в день	90	97	
	67	ЦЗ	2 в день	94	97	[16]
Инфекции дыхательных путей	37	ЦП	2 × 2; 3–8	73	89	
	18	ЦТ	2 × 3; 1–9	56	73	
Инфекции мочевыводящих путей						
Инфекции мочевыводящих путей:						
осложненные	93	ЦП	0,5 × 2; 14	89	85	[22]
	50	ЦЗ	0,5 × 2; 14	86	78	
неосложненные	25	ЦП	0,5 × 2; 14	92	85	[12]
	12	ЦЗ	0,5 × 2; 14	100	92	
Инфекции мочевыводящих путей	42	ЦП	2 × 2	79	88	[13]
	59	ЦЗ	2 × 3	81	83	
Инфекции мочевыводящих путей:	53	ЦП	2 × 2	88	88	[19]
	63	ЦЗ	2 × 3	79		
осложненные	48	ЦП		88	88	[2]
	48	ЦЗ		79	89	
неосложненные	5	ЦП		100	83	[2]
	15	ЦЗ		87	88	
Инфекции мочевыводящих путей (осложненные)	19	ЦП	2 × 2	84,2	100	[2]
	17	ЦЗ	2 × 3	88,2	95	
Инфекции мочевыводящих путей (осложненные)	96	ЦП	2 в день	71,9	82,4	[2]
	106	ЦЗ	2 в день	60,4	78	
Инфекции мочевыводящих путей (осложненные)	38	ЦП	1 в день	78,9	90,6	[2]
	39	ЦП	2 в день	82,1	91,7	
	37	ЦЗ	2 в день	62,2	80,7	
Инфекции кожи и мягких тканей						
Инфекции кожи и мягких тканей	93	ЦП	1 × 2; 3–18	88	92	[20]
	37	ЦЗ	1 × 3; 4–16	89	95	
Инфекции кожи и мягких тканей	15	ЦП	2 × 2	53	46	[12]
	11	ЦЗ	2 × 3	64	83	
Инфекции кожи и мягких тканей	59	ЦП	2 × 2	88	89	[13]
	52	ЦЗ	2 × 3	85	90	
Инфекции у больных с нейтропенией						
Инфекции у больных с нейтропенией	212	ЦП + АЦ	2 × 2; 7–8 7,5 мг/кг	27	81	[31]
	107	ЦЗ + АЦ	2 × 3; 7–8	21	76	
Инфекции у больных с нейтропенией	35	ЦП + АЦ	2 × 3; 15 мг/кг × 1	62	85	[32]
	33	ЦЗ + АЦ	2 × 3; 15 мг/кг × 1	81		
Инфекции у больных с нейтропенией	109	ЦП	2 × 3; 9 (средн.)	74	85	[30]
	107	ЦЗ или ПЦ + ГМ	2 × 3; 11 (средняя) 3 × 6; 1,5 мг/кг × 3	76	100	
Инфекции у больных с нейтропенией	50	ЦП	2 × 3	78	71	[34]
	49	ПЦ + ГМ	3 × 6 1,5 мг/кг × 3	78	79	
Инфекции у больных с нейтропенией	28	ЦП + НМ		78	81	[33]
	22	ЦЗ + АЦ		73		
Инфекции у больных с нейтропенией	30	МП		79	72	[29]
	168	ЦП		2 × 2; 5 (средн.)		
	162	ИП/ЦС	1; 5,7 (средняя)	72		
Различные инфекции						
Интраабдоминальные инфекции	95	ЦП + МД	2 × 2; 8,8 (средняя) 0,5 × 4	88	89	[24]
	122	ИП/ЦС	0,5 × 4; 9,4 (средняя)	76	76	
Септицемия/бактериемия	58	ЦП	2 × 2	79	94	[12]
	59	ЦЗ	2 × 3	73	94	
Бактериемия	20	ЦП	2 × 2	75	100	[13]
	39	ЦЗ	2 × 3	87	100	
Тяжелые бактериальные инфекции (сводные данные)	173	ЦП	2 × 2; 0,5–19,5	77	85	[12]
	175	ЦЗ	2 × 3; 0,3–18	78	88	
Тяжелые бактериальные инфекции (сводные данные)	182	ЦП	2 × 2	58–100	>85	[13]
	184	ЦЗ	2 × 3	63–87	>85	
Тяжелые бактериальные инфекции (сводные данные)	56	ЦП	2 × 2	90	78	[41]
	58	ЦЗ	2 × 3	87	70	

Примечания: ЦП — цефепим; ЦЗ — цефтазидим, ЦТ — цефотаксим, ИП/ЦС — имипенем/циластатин, ПЦ — пиперациллин, МП — меропенем, АЦ — амикацин, ГМ — гентамицин, НМ — нетилимидин, МД — метронидазол.



У 131 взрослого госпитализированного больного с внебольничной пневмонией, вызванной грамположительными (46 из 57 штаммов составляли *S. pneumoniae*) и грамотрицательными (33 из 59 штаммов относились к *H. influenzae*) микроорганизмами, оценивали эффективность эмпирического лечения цефепимом (по 1 г 2 раза в день) в сравнении с цефтазидимом (по 1 г 3 раза в день). У 58% больных были обструктивные бронхолегочные болезни или астма в анамнезе. 87 больных получали цефепим, 44 — цефтазидим. При лечении цефепимом клиническое выздоровление наблюдали у 87% больных, при лечении цефтазидимом — у 86%; элиминация микробов отмечена в 95% случаев в каждой группе [11]. В многоцентровом исследовании сравнивали эффективность цефепима (по 2 г 2 раза в день) и цефтазидима (по 2 г 3 раза в день) при лечении соответственно 64 и 65 больных с респираторными инфекциями. Клиническая эффективность при назначении цефепима составила 78%, при лечении цефтазидимом — 82%, а бактериологическая — соответственно 90% и 94% [12]. При сравнении эффективности цефепима и цефтазидима при лечении больных с инфекциями нижних дыхательных путей (соответственно 60 и 54 пациента) было установлено, что по клинической эффективности препараты не различались (соответственно 58% и 63%); микробы были элиминированы в 86% и 94% случаев [13]. В открытом исследовании сравнивали эффективность более низких доз цефепима (по 1 г 2 раза в день) и цефтазидима (по 1 г 3 раза в день) при лечении 97 больных с пневмонией (68 и 29 человек соответственно). Клинический эффект получен у 85% и 72% больных (различие не существенно). Микробы были элиминированы соответственно в 93% и 94% случаев. Другое исследование было двойным слепым, в котором принимало участие 23 пациента с пневмонией (15 — получали цефепим, 8 — цефтазидим); клинический эффект составил 80% и 88%, бактериологический — 85% и 73% [14]. В многоцентровом исследовании сравнивали эффективность цефепима (по 2 г 2 раза в день) и цефтазидима (по 2 г 3 раза в день) при лечении соответственно 141 и 134 больных с вентилятор-ассоциированной пневмонией, находящихся в реанимации (больные в каждой группе получали одновременно амикацин). Клинический эффект наблюдался в 67,7% и 68,2% случаев, бактериологический — в 74,3% и 68,2% случаев [15].

В обзоре [2] цитируются работы (Saito и соавт., 1992), в которых также установлена равная эффективность цефепима и цефтазидима.

Сравнение эффективности цефепима (по 2 г 2 раза в день) и цефотаксима (по 2 г 3 раза в день) при лечении соответственно 37 и 18 больных с инфекциями нижних дыхательных путей (бронхопневмония, долевая пневмония, острый бронхит), вызванными грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами, показало, что клинический эффект получен в 73% и 56% случаев, а бактериологический — в 89% и 73% [16].

Инфекции мочевыводящих путей

При назначении цефепима в низких дозах (по 1 г 2 раза в день) клиническая эффективность при инфекциях мочевыводящих путей наблюдалась у 86 (96%) больных, в том

числе у 52 из 53 больных с пиелонефритом, у 34 из 36 пациентов с инфекциями нижних мочевыводящих путей; препарат не был эффективен у 1 больного с простатитом. Из выделенных микробов (в 95% — *Escherichia coli*) элиминация составила 92%; не выявлено различий в элиминации микробов у больных с осложненной и неосложненной инфекцией [4]. В многоцентровом несравнительном исследовании оценивали эффективность цефепима (по 2 г 2 раза в день) у 29 больных с инфекцией мочевыводящих путей, вызванную в 25 случаях *E. coli*. Клинический эффект отмечался у 28 (96,5%) пациентов, элиминация микробов — у 27 (93%); наблюдались 2 бактериологических рецидива, в 5 случаях появились новые микробы [5]. При лечении цефепимом 32 больных с хронической осложненной инфекцией мочевыводящих путей у 10 получен отличный эффект, у 19 (90,6%) — хороший. При мономикробной инфекции эффект составил 91,7%, при полимикробной — 90,6%. Микробы были элиминированы в 92,5%, причем грамположительные — в 87,5%, грамотрицательные — в 95,8% [17].

По результатам 17 публикаций японских исследователей эффективность цефепима при лечении 233 больных с инфекциями мочевыводящих путей (в основном осложненных) колебалась от 62 до 100%, составляя в среднем 76,3%; в двух работах приводятся более низкие результаты клинической эффективности — 48% и 50% [8].

В ряде исследований сравнивали эффективность цефепима и другого цефалоспоринового антибиотика — цефтазидима.

В многоцентровом исследовании оценивали эффективность цефепима (по 2 г 2 раза в день) и цефтазидима (по 2 г 3 раза в день) при лечении соответственно 42 и 59 больных с инфекциями мочевыводящих путей; клинический эффект составлял 79% и 81% соответственно, бактериологический — 88% и 83% [12]. В аналогичных дозах сравнивали эффективность цефепима и цефтазидима при лечении соответственно 53 и 63 больных с инфекциями мочевыводящих путей, из которых 48 (91%) и 48 (76%) были осложненными. Клиническая эффективность препаратов при осложненных инфекциях составила 88% и 79%, при неосложненных инфекциях — 100% и 87%; элиминация микробов при осложненных инфекциях отмечалась в 88% и 89% случаев, при неосложненных — в 83% и 88% [13]. В другом многоцентровом открытом исследовании сравнивали действие цефепима и цефтазидима (оба препарата вводили внутримышечно или внутривенно по 500 мг 2 раза в день в течение 14 дней) при лечении 180 больных (118 — получали цефепим, 62 — цефтазидим) с неосложненными и осложненными инфекциями мочевыводящих путей. У больных с осложненными инфекциями (93 и 50 пациентов) клинический эффект препаратов составил 89% и 86%, бактериологический — 85% и 78% соответственно. При неосложненных инфекциях клинический эффект цефепима и цефтазидима равнялся 92% и 100%, бактериологический — соответственно 85% и 92% [18]. При лечении 36 больных с осложненными инфекциями мочевыводящих путей показана равная клиническая и бактериологическая эффективность цефепима (по 2 г 2 раза в день) и цефтазидима (по 2 г 3 раза в день) [19]. В обзоре [2] цитируются работы (Kumazawa и соавт., 1992), в которых

СТЕРИЛЬНІ АНТИБІОТИКИ

Прицільна дія

Cefepime
Ceftazidime
Cefoperazone

Ceftriaxone
Cefotaxime
Cefuroxime
Cefazolin

- Антибіотики цефалоспоринового ряду широкого спектру дії
- Для внутрішньовенного та внутрішньом'язового введення



Цебопім UA/10490/01/02 від 17.03.2010
Зацеф UA/8417/01/01 від 30.05.10.2009
Цефободид UA/9239/01/01 від 17.12.2009
Цефтріаксон UA/4174/01/02 від 07.02.2009
Цефотоксим UA/4252/01/02 від 09.03.2008
Цефуросим UA/0565/01/03 від 02.02.2009
Цефазолін UA/4616/01/02 від 14.06.2006



НОВИЙ
4-го покоління



ЗАТ НВЦ "БОРЩАГІВСЬКИЙ
ХІМІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД"
www.bhfh.com.ua

Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17
Тел.: +38 (044) 205-41-23 (консультації)
+38 (044) 406-03-08 (аптека)



также не выявлено различий в эффективности цефепима и цефтазидима при лечении больных с осложненными инфекциями мочевыводящих путей.

Инфекции кожи и мягких тканей

У больных с инфекцией кожи и мягких тканей (послеоперационная раневая инфекция, целлюлит, абсцесс и др.) клинический и бактериологический эффект отмечался у 9 (75%) из 12 больных [4]. При назначении цефепима по 2 г 2 раза в день удовлетворительный клинический эффект получен во всех случаях инфекции кожи и мягких тканей [5]. Клинический эффект получен у всех 4 больных с инфекцией кожи и мягких тканей [6].

Результаты изучения цефепима в Японии показали, что при лечении 78 больных с инфекциями кожи и мягких тканей (данные 7 публикаций) клинический эффект отмечался у 75–100% больных, составляя в среднем 88,3% [8].

Имеются исследования по сравнению эффективности цефепима с цефтазидимом.

В многоцентровом исследовании сравнивали действие цефепима (по 2 г 2 раза в день) и цефтазидима (по 2 г 3 раза в день) при лечении соответственно 15 и 11 больных с инфекцией кожи и кожных структур. Клинический эффект обоих препаратов был недостаточно высоким — 53% и 64%. Элиминация микробов была несколько ниже при применении цефепима (46%) по сравнению с цефтазидимом (83%) [12]. При сравнении эффективности цефепима и цефтазидима соответственно у 59 и 52 больных с инфекциями кожи и мягких тканей (целлюлит наблюдался в 44% и 29% случаев, абсцессы — в 15% и 35% соответственно, послеоперационная раневая инфекция — в 10% и 10%) было установлено, что клинический эффект составил 88% и 85%, бактериологический — 89% и 90% [13]. Оценивали действие более низких доз цефепима (по 1 г 2 раза в день) и цефтазидима (по 1 г 3 раза в день) при лечении 130 больных (93 пациента получали цефепим, 37 — цефтазидим) с тяжелыми инфекциями кожи и кожных структур (фурункулы, карбункулы, целлюлиты, пиодермия, абсцессы и др.), наиболее часто вызываемыми *S. aureus*, стрептококками группы А, *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas aeruginosa*. Клинический эффект наблюдался соответственно у 88% и 89% больных, бактериологический — у 92% и 95%. Клинический эффект при моноинфекции получен у 56 из 60 и у 20 из 21 больных соответственно, а при полиинфекции — у 26 из 33 и у 13 из 16 больных соответственно [20].

Хирургические инфекции

Цефепим с успехом применяли для лечения различных хирургических инфекций (холангит, локализованный и разлитой перитонит, интраабдоминальный абсцесс, перипроктальный абсцесс, раневая инфекция и др.), включая инфекции кожи и мягких тканей, которые рассматривались выше.

При назначении цефепима (по 0,5–2 г в течение 4–11 дней) 11 больным с хирургической инфекцией (5 больным с перитонитом, 3 — с перианальным абсцессом, 2 — с раневой инфекцией, 1 — с целлюлитом стопы) отличный клинический эффект получен у 9,

хороший — у 1, отсутствие эффекта — у 1 пациента; в целом эффект составил 90,9% [21]. Цефепим по 0,5–1 г 2 раза в день в течение 5–17 дней (курсовая доза колебалась от 5 до 34 г) назначали 18 больным с хирургической инфекцией (12 пациентам по поводу холецистита, 4 — перитонита, 2 — послеоперационной раневой инфекции); отличный клинический эффект получен у 7 больных, хороший — у 11 (100%). Элиминацию микробов наблюдали у 6 (67%) из 9 больных [22]. При лечении 9 больных (7 человек с перитонитом и 2 — с другими интраабдоминальными инфекциями) и 6 пациентов с раневой инфекцией цефепим применяли по 1 г (10 человек), 2 г (4 пациента) или 0,5 г (1 больной) два раза в день в течение 5–15 дней (курсовая доза — 7–56 г). Отличный клинический эффект получен у 2 пациентов, хороший — у 10 (80%) [23].

При анализе 4 опубликованных в Японии работ по лечению 77 больных с различными хирургическими инфекциями установлено, что клинический эффект цефепима колебался от 79 до 100% (в среднем — 88,5%) [8].

В сравнительном исследовании оценивали эффективность цефепима (по 2 г 2 раза в день, в среднем — в течение 8,8 дня) в комбинации с метронидазолом (по 500 мг 4 раза в день) и имипенем/циластатин (по 500 мг 4 раза в день, в среднем — в течение 9,4 дня) при лечении 323 больных с интраабдоминальной инфекцией (цефепим с метронидазолом получали 164 больных, имипенем/циластатин — 159). Среди 217 больных, подлежащих окончательной оценке, 95 получали цефепим и 122 — имипенем/циластатин. Среди выделенных у больных 681 штамма микробов 243 были грамотрицательные (чаще выделялись *E. coli* — 117 штаммов), 209 — грамположительные (чаще выделялись стрептококки — 111 штаммов и энтерококки — 37 штаммов), 207 — анаэробы (чаще *Bacteroides fragilis* — 67 штаммов, другие бактерии — 38 штаммов), 22 — грибы. В результате лечения клинический эффект цефепима с метронидазолом был достоверно выше (88%), чем имипенем/циластатина (76%); бактериологический эффект также был выше при лечении цефепимом с метронидазолом (89% и 76% соответственно). У 25% больных, получавших лечение цефепимом с метронидазолом, и у 34% больных, получавших имипенем/циластатин, развилась новая инфекция: чаще всего — мочевыводящих путей, реже — бактериемия/фунгемия, раневая инфекция, респираторная инфекция и др. [24].

Остеомиелит, септический артрит

При лечении цефепимом (внутривенно по 2 г 2 раза в день) 23 больных с остеомиелитом, вызванным главным образом *S. aureus*, выздоровление наблюдали у 19 (82,6%), улучшение — у 1 (4,4%), при этом клинический эффект при остром остеомиелите (11 случаев) составил 73%, при хроническом процессе — 100%. Лечение было эффективным у всех 4 больных с септическим артритом [6].

Акушерско-гинекологические инфекции

Цефепим успешно применялся при лечении различных акушерско-гинекологических инфекций — эндометрита, параметрита, абсцесса Дугласова пространства,



пельвиоперитонита и других воспалительных заболеваний гениталий.

При назначении цефепима по 1 г 2 раза в день в течение 3–10 дней 19 женщинам с генитальными инфекциями (10 — с внутриматочной инфекцией, 2 — с пельвиоперитонитом, 2 — с параметритом, 2 — с бартолиниевым абсцессом, 3 — с другими инфекциями) клинический эффект наблюдали во всех случаях, бактериологический — в 81% [25]. Клиническая эффективность цефепима при лечении 11 женщин с гинекологическими инфекциями (аднексит, пельвиоперитонит и др.) равнялась 100%; элиминация — 8 из 11 выделенных штаммов микробов [26].

При анализе 7 публикаций в Японии, охватывающих 69 больных с акушерско-гинекологической инфекцией, выявлено, что клинический эффект цефепима колебался от 75 до 100%, составляя в среднем 93% [8].

Септицемия/бактериемия

При лечении 32 больных с бактериемией низкими дозами цефепима (по 1 г 2 раза в день) клинический эффект отмечен у 31 (97%); из 17 выделенных из крови микробов 16 (94%) были элиминированы, в том числе все 12 штаммов *E. coli* и 3 штамма *S. pneumoniae*, и персистировал один штамм (*Proteus mirabilis*) [4]. После назначения цефепима (по 2 г 2 раза в день) 16 больным с септицемией/бактериемией элиминация микробов наблюдалась в 100% [5]. При лечении цефепимом 7 больных с септицемией эффект получен во всех случаях [6].

При лечении цефепимом (по 2 г 2 раза в день) в комбинации с амикацином (по 7,5 мг/кг 2 раза в день) 7 больных с септицемией/бактериемией, связанными в 6 случаях с респираторными инфекциями, элиминация микробов отмечена у 5 из них [7].

В некоторых исследованиях сравнивалось терапевтическое действие цефепима и цефтазидима.

В многоцентровом исследовании проводили сравнительное изучение эффективности цефепима (по 2 г 2 раза в день) и цефтазидима (по 2 г 3 раза в день) при лечении соответственно 58 и 59 больных с септицемией; клинический эффект составил 79% и 73%, бактериологический — 94% и 94% соответственно [12]. При лечении бактериемии, связанной с инфекциями дыхательных и мочевыводящих путей (59 из 366 случаев), эффективность цефепима составляла 75%, цефтазидима — 87% (различие не существенно); микробы были элиминированы у всех больных в каждой группе [13].

Инфекции у больных с нейтропенией

Цефепим (по 2 г 3 раза в день в течение минимум 7 дней) в качестве эмпирической монотерапии применяли для лечения 108 случаев лихорадки у 84 раковых больных с гранулоцитопенией, у которых были выделены грамположительные или грамотрицательные возбудители. В 27% случаев наблюдалась микробиологически документированная инфекция, в 52% — клинически документированная инфекция, в 21% — лихорадка неизвестного происхождения. У 18 больных была бактериемия. Эффект отмечен в 65 из 91 подлежащих оценке

случаях лихорадки. Эффект отмечен в 86% при грамотрицательной инфекции, в 44% — при грамположительной инфекции, в 77% — при клинически документированных инфекциях, в 79% — при лихорадке неизвестного происхождения. Из 26 больных, у которых не наблюдался эффект при назначении одного цефепима, у 23 получен эффект при добавлении других антибиотиков. У 16 больных развилась вторичная инфекция, которая в 13 случаях была микробиологически документированной: грамположительные микробы выделены в 7 случаях, грамотрицательные — в 2, грибы — в 3, вирусы — в 1 случае [27]. В многоцентровом исследовании, проведенном в Японии, цефепим в дозе 1–2 г 2 раза в день назначали для лечения различных инфекций (наиболее часто по поводу сепсиса или подозрения на сепсис) 102 больным с гематологическими заболеваниями (в большинстве случаев лейкоз и лимфома), среди которых у половины было низкое число нейтрофилов. При отсутствии эффекта монотерапии цефепимом через 72 часа добавляли амикацин (по 100–200 мг 2 раза в день). Эффективность монотерапии цефепимом составила 56,9%, при добавлении амикацина — 64,7%. При сепсисе и подозрении на сепсис эффект наблюдался у 58,7%, а при выраженной нейтропении — у 61,8% больных [28].

Имеются работы по сравнительной оценке цефепима и других β-лактамов антибиотиков.

В многоцентровом исследовании сравнивали эффективность эмпирической монотерапии цефепимом (по 2 г 2 раза в день, в среднем — 5 дней) и имипенем/циластатином (по 1 г 3 раза в день, в среднем — 5,7 дня) при лечении 400 случаев лихорадки у 380 больных с опухолевыми заболеваниями и кратковременной нейтропенией, возникшей после проведения противоопухолевой химиотерапии по поводу солидных опухолей, злокачественных лимфом или миеломной болезни. Для окончательного анализа были включены 330 больных (168 получали цефепим, 162 — имипенем/циластин), у которых было 344 случая лихорадки. Среди 344 эпизодов лихорадки в 76 случаях была микробиологически доказанная инфекция, в 19 — клинически документированная инфекция, в 249 — лихорадка неизвестного генеза. Из 98 штаммов микробов, выделенных у больных с микробиологически документированной инфекцией, 45 (46%) были грамположительными и 53 (54%) грамотрицательными; наиболее часто выделялись кишечная палочка (32 штамма), коагулазонегативный стафилококк (18), золотистый стафилококк (12). Эффективность лечения цефепимом составила 79%, имипенемом/циластатином — 72% (различие недостоверно). Не выявлено различий в эффективности препаратов при микробиологически документированной инфекции (66% и 61% соответственно), при клинически документированной инфекции (30% и 33,3%), при лихорадке неизвестного генеза (86% и 79%); при бактериемии цефепим оказывал несколько более высокий эффект (63% и 44% соответственно). В 70 случаях при неудаче начальной терапии были добавлены другие антибиотики (в основном гликопептиды и аминогликозиды), суммарный эффект составил 95% и 90% соответственно. Частота клинических побочных эффектов была ниже при лечении



цефепимом (9%), чем имипенемом/циластатинном (19%). Стоимость лечения была ниже при применении цефепима [29]. В открытом рандомизированном исследовании в США оценивали эффективность цефепима (по 2 г 3 раза в день) при лечении лихорадки у опухолевых больных с нейтропенией. Препарат сравнивали с цефтазидимом (по 2 г 3 раза в день) или комбинацией пиперациллина (по 3 г 6 раз в день) с гентамицином (по 1,5 мг/кг 3 раза в день); при необходимости в схему лечения включали ванкомицин. Лечение цефепимом было назначено по поводу лихорадки у 109 больных, препараты сравнения — у 107 больных. В конце лечения клинический эффект цефепима составил 74%, препаратов сравнения — 76%; элиминация грамположительных микробов наблюдалась в 97% и 100% случаев, грамотрицательных — в 93% и 100% [30].

В многоцентровом исследовании сравнивали эффективность цефепима (по 2 г 2 раза в день) и цефтазидима (по 2 г 3 раза в день) в комбинации с амикацином (7,5 мг/кг) при лечении соответственно 212 и 107 больных с опухолевыми заболеваниями и нейтропенией по поводу лихорадки. На 4-й день после окончания лечения клиническая эффективность составила 27% и 29%, однако после добавления гликопептидов эти показатели повысились до 60% и 51%. Микробы были элиминированы в 81% и 76% случаев; новые инфекции развились у 14% и 18% больных [31]. В другом исследовании эти же комбинации антибиотиков сравнивали при лечении 68 больных с нейтропенией (у большинства больных была острая лейкемия) и лихорадкой (больные получали цефепим и цефтазидим по 2 г 3 раза в день, амикацин — по 15 мг/кг один раз в день). Соответственно у 46% и 64% больных была лихорадка неизвестного происхождения; у 54% и 36% больных была микробиологически или клинически документированная инфекция. Эффективность цефепима и цефтазидима при лихорадке неизвестного происхождения составила 62% и 81% соответственно, при клинически или микробиологически документированной инфекции — 51% и 44% (различия не существенно) [32].

Шестьдесят три ребенка со злокачественными гематологическими опухолями и нейтропенией получали по поводу эпизодов лихорадки различные комбинации антибиотиков: цефепим с нетилмицином (28 эпизодов лихорадки), цефтазидим с амикацином (22) или меропенем (30); эффект составлял соответственно 78%, 81% и 73% (различия в эффективности между группами не существенно), в том числе при микробиологически документированной инфекции — 32%, 36% и 13%, при клинически документированной инфекции — 30%, 13% и 10%, при лихорадке неустановленного характера — 64%, 50% и 77% [33].

В открытом рандомизированном исследовании сравнивали эффективность цефепима (по 2 г 3 раза в день) и комбинации пиперациллина (по 3 г каждые 4 часа) с гентамицином (по 1,5 мг/кг 3 раза в день) при лечении лихорадки у 99 больных гематологическими заболеваниями и нейтропенией (50 пациентов получали цефепим, 49 — комбинацию пиперациллина с гентамицином). Получен одинаковый клинический эффект (78% и 78%), при этом при микробиологически документированной

инфекции он составил 71% и 78%, при клинически документированной инфекции — по 100%, при лихорадке неустановленного происхождения — соответственно 79% и 75%. Элиминация микробов наблюдалась в 71% и 79% случаев соответственно, в том числе грамположительных кокков — в 70% и 44%, грамотрицательных бацилл — в 71% и 100% [34].

В обзорной статье [35] приводятся публикации, свидетельствующие о равной эффективности цефепима и цефтазидима [36], цефепима и пиперациллина/гентамицина [37] при лечении лихорадки у больных с нейтропенией.

В ряде работ имеются данные обобщающего характера по применению цефепима у больных с различной локализацией процесса. При назначении цефепима в низких дозах (по 1 г 2 раза в день) 204 больным с тяжелыми госпитальными инфекциями клинический эффект отмечен в 94% случаев, бактериологический — в 93% [4]. Цефепим (по 2 г внутривенно 2 раза в день) применяли для лечения 61 больного с тяжелыми бактериальными инфекциями (у многих больных были различные сопутствующие заболевания — сердечно-сосудистые, респираторные, сахарный диабет и др.). Выздоровление наблюдали у 52 (85,3%) больных, улучшение — у 3 (4,9%), отсутствие эффекта — у 6 (9,8%). Микробы были элиминированы в 95,5% случаев (*S. aureus* — 96%, *P. aeruginosa* — 79%, *S. epidermidis*, *Streptococcus spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus spp.* и другие микробы — 100%) [6]. При эмпирическом назначении цефепима 27 госпитализированным больным с пневмонией (14 человек), бронхитом (2) или пиелонефритом (11) клинический эффект составил 96,3%, бактериологический — 100% [38]. Из 375 больных с различными инфекциями (пневмония, инфекции верхних мочевыводящих путей, бактериемия) выздоровление наблюдали у 322 (86%); элиминация микробов отмечена в 96%, в том числе в 94% случаев — при пневмонии и в 100% — при инфекции мочевыводящих путей и бактериемии [39].

Цефепим показал хороший эффект у 16 пожилых больных в возрасте 61–104 лет (13 человек были старше 70 лет), страдающих респираторными инфекциями (10 пациентов, в том числе 8 с пневмонией) и инфекциями мочевыводящих путей (6). Клинический эффект составил 81,3%, бактериологический — 77,8% [40].

В многоцентровом несравнительном исследовании оценивали эффективность цефепима в качестве эмпирической терапии у 156 госпитализированных больных с серьезными бактериальными инфекциями (43 — с инфекциями мочевыводящих путей, 101 — нижних дыхательных путей, 12 — кожи и мягких тканей), включая 18 пациентов с септициемией/бактериемией. В целом клиническая эффективность цефепима (за исключением больных с септициемией/бактериемией) составила 92%, бактериологическая — 95% [5]. В другом многоцентровом исследовании, проведенном в США, при лечении 882 больных с тяжелыми бактериальными инфекциями (дыхательных и мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, бактериемии) не выявлено различий в эффективности цефепима (182 подлежащих оценке больных) и цефтазидима (184) [13].



При сравнении цефепима (по 2 г 2 раза в день) и цефтазидима (по 2 г 3 раза в день) при лечении соответственно 56 и 58 больных с тяжелыми бактериальными инфекциями (респираторные инфекции, осложненные инфекции мочевыводящих путей, сепсис) клинический эффект составил 90% и 87%, а бактериологический — 78% и 70% соответственно [41].

Переносимость, побочные эффекты

Переносимость цефепима хорошая. Побочные реакции при его применении по частоте и выраженности были близки к наблюдаемым при использовании цефалоспоринов III поколения. При анализе побочных эффектов, наблюдаемых при лечении цефепимом или цефтазидимом соответственно 2023 и 1456 больных, было показано, что их частота составляет 20,3% и 23,1%. Нежелательные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы встречались в 1% и 1,1% случаев, пищеварительного канала (диарея, тошнота, рвота, запоры) — в 6,3% и 8,2%, нервной системы — в 3% и 2,7%, дыхательных путей — в 0,8% и 1,5%, кожи (кожный зуд, сыпь) — в 3% и 3,3%, урогенитальной системы — в 0,9% и 1,2% соответственно. Прекращение лечения из-за побочных эффектов (чаще всего кожная сыпь) потребовалось у 36 и 41 больных [42].

В ряде исследований отмечается более низкая стоимость лечения больных с инфекциями цефепимом по сравнению с другими цефалоспориновыми [43, 44].

Таким образом, цефалоспориновый антибиотик IV поколения цефепим представляет собой препарат выбора при эмпирической терапии тяжелых госпитальных инфекций — госпитальной пневмонии, интраабдоминальных (в комбинации с метронидазолом), гинекологических инфекций, сепсиса, вызванного грамотрицательными бактериями, а также инфекций у больных с нейтропенией. Цефепиму может быть отдано предпочтение при лечении тяжелых инфекций вместо близких по активности препаратов, но с более высокой стоимостью лечения.

Литература

1. Яковлев С.В. Цефепим — цефалоспориновый антибиотик IV поколения // Антибиотики и химиотерапия. — 1999. — Т. 44, №7. — С. 32–37.
2. Barradell L.B., Bryson H.M. Cefepime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use // Drugs. — 1994. — Vol. 47. — P. 471–505.
3. Jones R.N. Impact of changing pathogens and antimicrobial susceptibility patterns in the treatment of serious infections in hospitalized patients // Am. J. Med. — 1996. — Vol. 100, Suppl. 6A. — P. 3–12.
4. Giamarellou H. Low-dosage cefepime as treatment for serious bacterial infections // J. Antimicrob. Chemother. — 1993. — Vol. 32, Suppl. B. — P. 123–132.
5. Mouton R., Chidac C., Humbert G. et al. A non-comparative multi-centre study of cefepime in the treatment of serious bacterial infections // Ibid. — P. 133–140.
6. Jauregui L., Matzke D., Scott M. et al. Cefepime as treatment for osteomyelitis and other severe bacterial infections // Ibid. — P. 141–149.
7. Gouin F., Papazian L., Martin C. et al. A non-comparative study of the efficacy and tolerance of cefepime in combination with amikacin in the treatment of severe infections in patients in intensive care // Ibid. — P. 205–214.
8. Chemotherapy. — Tokyo, 1991. — Vol. 39, Suppl. 2.

9. Синопольников А.И. Антимикробная химиотерапия нозокомиальных пневмоний в отделениях интенсивной терапии // Рос. мед. вестн. — 1998. — №4. — С. 10–14.

10. Read R.C., Pennington J.E. Respiratory tract infection. — Oxford, 1998. — 80 p.

11. Leophonte P., Bertrand A., Nouvet G. et al. A comparative study of cefepime and ceftazidime in the treatment of community-acquired lower respiratory tract infections // J. Antimicrob. Chemother. — 1993. — Vol. 32, Suppl. B. — P. 165–173.

12. Hoepelman A.I.M., Kieft H., Aoun M. et al. International comparative study of cefepime and ceftazidime in the treatment of serious bacterial infections // Ibid. — P. 175–186.

13. Holloway W.J. Clinical application of a new parenteral antibiotic in the treatment of severe bacterial infections // Am. J. Med. — 1996. — Vol. 100, Suppl. 6A. — P. 52–59.

14. McCabe R., Chirugi V., Farkas S.A. et al. A new therapeutic option for the treatment of pneumonia // Ibid. — P. 60–67.

15. Beaucaire G., Nicolas M.H., Martin C. et al. Etude comparative de l'association cefepime-amikacin versus ceftazidime en association avec l'amikacine dans le traitement des pneumonies nosocomiales chez les patients ventilés // Ann. Fr. Anesth. Reanim. — 1999. — Vol. 18. — P. 186–195.

16. Barckow D., Schwigon C.D. Cefepime versus cefotaxime in the treatment of lower respiratory tract infections // J. Antimicrob. Chemother. — 1993. — Vol. 32, Suppl. B. — P. 187–193.

17. Matsumoto T., Tanaka M., Kumazawa J. et al. Bacteriological and clinical study of cefepime for urinary tract infection // Chemotherapy Tokyo. — 1991. — Vol. 39, Suppl. 2. — P. 496–501.

18. Sharifi R., Geckler R., Childs S. Treatment of urinary tract infections: selecting an appropriate broad-spectrum antibiotic for nosocomial infections // Am. J. Med. — 1996. — Vol. 100, Suppl. 6A. — P. 76–82.

19. Gentry L.O., Rodriguez-Gomez. Randomized comparison of cefepime and ceftazidime for treatment of skin, surgical wound and complicated urinary tract infections in hospitalized subjects // Antimicrob. Agents. Chemother. — 1991. — Vol. 35. — P. 2371–2374.

20. Schwartz R., Das-Young L.R., Ramirez-Ronda C. et al. Current and future management of serious skin and skin-structure infection // Am. J. Med. — 1996. — Vol. 100, Suppl. 6A. — P. 90–95.

21. Koyanagi H., Tsuyuki K., Yokoyama I. et al. Clinical evaluation of cefepime in peritonitis, postoperative wound infection, perianal abscess and soft-tissue infection in the field of surgery // Chemotherapy Tokyo. — 1991. — Vol. 39, Suppl. 2. — P. 514–519.

22. Sawada Y., Ohsawa S., Hashimoto I. et al. Clinical evaluation of cefepime for infection related surgical practice // Ibid. — P. 509–513.

23. Fuchimoto S., Orita K., Ueda Y. et al. Bacteriological and clinical studies of cefepime in the field of surgery // Ibid. — P. 306–311.

24. Barie P.S., Vogel S.B., Dellinger E.P. et al. A randomized, double-blind clinical trial comparing cefepime plus metronidazole with imipenem-cilastatin in the treatment of complicated intraabdominal infections // Arch. Surgery. — 1997. — Vol. 132. — P. 1294–1302.

25. Cho N., Fukunaga K., Kunii K. et al. Bacteriological, pharmacokinetic and clinical studies on cefepime in obstetrics and gynecology // Chemotherapy Tokyo. — 1991. — Vol. 39, Suppl. 2. — P. 342–349.

26. Kitagawa M., Ochiai K., Sekine T. et al. Clinical study of cefepime for infection of female genital organs // Ibid. — P. 544–546.

27. Eggimann P., Glauser M.P., Aoun M. et al. Cefepime monotherapy for the empirical treatment of fever in granulocytopenic cancer patients // J. Antimicrob. Chemother. — 1993. — Vol. 32, Suppl. B. — P. 151–163.

28. Urabe A., Mutoh Y., Ikeda Y. et al. Efficacy of cefepime (CFPM) in the treatment of severe infections accompanying hematologic diseases // Ibid. — 1999. — Vol. 44, Suppl. A: Abstr. — P. 300.

29. Biron P., Fuhrman C., Cure H. et al. Cefepime versus imipenem-cilastatin as empirical monotherapy in 400 febrile patients with short duration neutropenia // J. Antimicrob. Chemother. — 1998. — Vol. 42. — P. 511–518.

30. Ramphal R., Guclal R., Rotstein C. et al. Clinical experience with single agent and combination regimens in the management of infection in the febrile neutropenic patient // Am. J. Med. — 1996. — Vol. 100, Suppl. 6A. — P. 83–89.

31. Cordonnier C., Herbrecht R., Pico J.L. et al. Cefepime/amikacin as empirical therapy for febrile episodes in neutropenic patients: a comparative study // Clin. Infect. Dis. — 1997. — Vol. 24. — P. 41–51.



32. Petrikos G., Bourlakis M., Seitanides V. et al. Randomized prospective comparative study of cefepime (CEF) and ceftazidime (CAZ) in combination with amikacin (AM) in the treatment of febrile neutropenia. 8th Eur Congr Clin Microbiol Infect Dis. — Lausanne, 1997. — Abstr: P1346.
33. Agaoglu L., Anak S., Deveclogla O. et al. The comparison of three antibiotic regimens in febrile neutropenic children with malignancy // J. Antimicrob. Chemother. — 1999. — Vol. 44, Suppl. A: Abstr. — P. 306.
34. Yamamura D., Guclalp R., Carlisle P. et al. Open randomized study of cefepime versus piperacillin-gentamicin for treatment of febrile neutropenic cancer patients // Antimicrob. Agents Chemother. — 1997. — Vol. 41. — P. 1704–1708.
35. Hughes W.T., Armstrong D., Bodey G.P. et al. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever // Clin. Infect. Dis. — 1997. — Vol. 25. — P. 551–573.
36. Oblon D., Ramphal R. A randomized trial of cefepime vs ceftazidime as initial therapy for patients with prolonged fever and neutropenia after intensive chemotherapy // Proc. Ann. Meet Am. Ass. Cancer Research. — 1993. — Vol. 34. — Abstr: A1362.
37. Guclalp R., Cimino M., Rotstein C. et al. Cefepime (C) versus piperacillin + gentamicin (P+G) as empirical antibiotic therapy for febrile neutropenic cancer patients // Proc. Ann. Meet Am. Soc. Clin. Oncology. — 1991. — Vol. 10. — Abstr: A 1226.
38. Correa P.C., Almeida M., Darrigo L. et al. Empirical use of cefepime in lower respiratory tract infections and complicated urinary tract infections. 20th Intern Congr Chemother. — Sydney, 1997. — Abstr: 2328.
39. Jonquet O., Micoud M., Jarlier V. et al. Efficacité bacterioclinique du cefepime chez 502 patients ayant une infection sévère: étude nationale multicentrique. 16th Interdisciplinary Meet Antimicrob Chemother. — Paris, 1996. — Abstr: 63/P6.
40. Adachi S., Matsuura T., Yamamoto K. et al. Clinical studies of cefepime in elderly patients with infection // Chemotherapy Tokyo. — 1991. — Vol. 39, Suppl. 2. — P. 432–435.
41. Kieft H., Hoepelman A.I.M., Rozenberg-Arska M. et al. Cefepime compared with ceftazidime as initial therapy for serious bacterial infections and sepsis syndrome // Antimicrob. Agents Chemother. — 1994. — Vol. 38. — P. 415–421.
42. Neu H.C. Safety of cefepime: a new extended-spectrum parenteral cephalosporin // Am. J. Med. — 1996. — Vol. 100, Suppl. 6A. — P. 68–75.
43. Paladino J.A. Cost-effectiveness comparison of cefepime and ceftazidime using decision analysis // Pharmacoeconomics. — 1994. — Vol. 5. — P. 505–512.
44. Paladino J. Assessing the costs and economics of advanced generation cephalosporins. 20th Intern Congr Chemother. — Sydney, 1997. — Abstr: 4118.

Статья впервые была опубликована в журнале «Антибиотики и химиотерапия», 1999, №11.



Неврологические осложнения при спинальной анестезии

На протяжении многих лет постпункционная головная боль (ППГБ) являлась достаточно распространенным осложнением пункции твердой мозговой оболочки и одним из основных аргументов противников спинальной анестезии (СА). В настоящее время частота ее существенно снизилась и в среднем составляет около 3%, однако значительно варьируется в зависимости от ряда причин.

В частности, вероятность возникновения ППГБ увеличивается у детей старше 10 лет, достигает пика в возрасте 15 лет и значительно снижается у пациентов старше 50 лет. В целом, частота ППГБ выше у женщин, особенно она возрастает при беременности. Наиболее значимым фактором риска ППГБ является диаметр спинальной иглы и ее тип. Причем тип иглы (предпочтительнее являются иглы с кончиком в виде заточенного карандаша, типа «pencil-point») имеет большее значение, чем диаметр. Проходя через твердую мозговую оболочку, такие иглы в большей степени раздвигают ее волокна, чем пересекают, что способствует быстрому закрытию дефекта. Спинальные иглы типа «pencil-point» диаметром 25–27G являются оптимальными для СА. Необходимо отметить, что любимая многими анестезиологами игла 22G напрямую приводит к ППГБ. Такая игла является переходной в ряде игл для люмбальной пункции и для СА. Последние прогрессивно модифицируются с целью уменьшения осложнений после их применения.

Обычно ППГБ развивается в течение 12–48 часов после пункции и в 50% случаев разрешается спонтанно в течение 5 дней. К 10-м суткам остаточная головная боль сохраняется не более чем у 10% пациентов, ощущавших ее в первые сутки после операции. ППГБ является достаточно интенсивной, имеет симметричный характер (чаще лоб и затылок). Часто ППГБ сопровождается тошнотой и рвотой. Иногда отмечается снижение слуха, диплопия, болезненные ощущения в мышцах шеи. Боль усиливается при нахождении пациента в вертикальном положении и ослабевает — в горизонтальном (по мнению авторов, это основной клинический признак ППГБ).

Механизмы возникновения ППГБ

Представления о механизмах ППГБ достаточно противоречивы. Чаще всего ее возникновение объясняют снижением субарахноидального давления за счет подтекания спинномозговой жидкости (СМЖ) через пункционный дефект твердой мозговой оболочки. Если истечение ликвора происходит со скоростью, превышающей его продукцию (0,3 мл/мин), возникает вероятность смещения («провисания») интракраниальных структур с натяжением мозговых оболочек и богатых ноцицепторами кровеносных сосудов, особенно значимого при переходе пациента в вертикальное положение. Возникающие при этом болевые импульсы проводятся по тройничному нерву в область лба, по языкоглоточному нерву, ветвям блуждающего нерва и шейным нервам — в область затылка и шеи. В некоторых исследованиях подтверждена корреляция между снижением субарахноидального давления и возникновением головной боли (Н. Benzon, 1996).

Есть предположение, что острое изменение объема СМЖ является лишь первичным, инициирующим механизмом ППГБ (Raskin, 1990). Потеря СМЖ и изменения градиента давления на протяжении интракраниальных венозных сосудов приводят к их дилатации. Этот факт подтверждается тем, что компрессия яремной вены усиливает интенсивность боли (компрессия яремной вены вызывает венозную дилатацию).

В эксперименте на обезьянах было выявлено, что постепенное удаление СМЖ приводит к снижению ее давления и увеличению мозгового кровотока (J. Hattingh, 1978). Развивающаяся при этом компенсаторная дилатация интракраниальных вен, очевидно, является основным механизмом ППГБ. Низкое давление СМЖ способствует возникновению ППГБ, но не является основной ее причиной. Церебральные вазоконстрикторы, такие как кофеин и суматриптан (применяется для лечения мигрени), в большинстве случаев являются эффективными средствами лечения ППГБ.

Как известно, лучше предотвратить, чем лечить. В нашей клинике СА занимает не последнее место, среди других видов анестезий вообще. В некоторых



отделениях выполняется от 100 до 500 СА (травматология, урология) в год. И развитие такого осложнения, как ППГБ, сказывается на отношении пациентов к «уколу в спину». Притом что сразу нивелируются все рассказы пациенту о безопасности, безвредности, простоте методики. Наш опыт борьбы с таким неприятным осложнением, как ППГБ, имел несколько этапов.

Мы практически полностью отказались от игл диаметра толще 25G, затем отказались от интратекального введения лидокаина (с 2006 года французские анестезиологи не рекомендуют лидокаин для интратекального введения, эпидурально — можно). Мы запрещали больным вставать несколько дней после проведения СА (но это больше маскирует проблему, чем устраняет ее). Обзор литературы показал на доказательном уровне, что постельный режим никак не влияет на развитие ППГБ, а большее влияние оказывает диаметр иглы, ее заточка и техника извлечения иглы после введения локального анестетика.

Применение игл 25G и тоньше, с заточкой типа «pencil-point», введение обратно мандрена в иглу перед ее извлечением привело к резкому сокращению жалоб пациентов на ППГБ и на сегодняшний день практически считается нонсенсом. Эти мероприятия позволили выполнять СА довольно молодым пациентам (19–40 лет). Теперь разрешается пациентам вставать сразу после прекращения действия анестетика.

Лечение ППГБ

Как же мы лечим ППГБ? Основным препаратом является кофеин. Ему отдают предпочтение во всем анестезиологическом мире. Вводится внутривенно капельно по 400–500 мг (4–5 ампул 10% раствора) 3–4 раза в сутки на 400 мл изотонического раствора хлорида натрия. Как правило, после первого введения отмечается радикальное улучшение. Для самоуспокоения можно назначить нестероидные противовоспалительные препараты (имет, кеторол, этол). Доза может показаться большой — отбросьте предрассудки, безопасность проверена! При введении гипертоникам существенного подъема

артериального давления не отмечалось. И самое главное — не уходите от проблемы, не сваливайте лечение на невропатологов, лечащего врача. Покажите, что вы не только классный анестезиолог, но и умеете бороться с осложнениями.

В заключении хочется напомнить, что иглы типа «pencil-point» напрямую кожу не прокалывают. Мы используем иглу проводник (есть иглы, к которым такой проводник прилагается). В нашем случае такой помощницей есть обычная внутримышечная игла с зеленой канюлей.

Пломбировка эпидурального пространства аутокровью применялась только один раз (кофеин не снимал боль в течение 5 дней). Как больная согласилась на повторную экзекуцию?.. Однако факт остается фактом — интенсивность боли резко уменьшилась.

Литература

1. Aromaa U., Lahdensuu M., Cozanitis D. Severe complications associated with epidural and spinal anaesthetics in Finland 1987–1993: a study based on patients insurance claims // *Acta Anaesth. Scand.* — 1997. — Vol. 41. — P. 445–452.
2. Auroy Y., Narchi P., Messiah A. Serious complications related to regional anesthesia // *Anesthesiology.* — 1997. — Vol. 87. — P. 479–486.
3. Benzon H., Nemickas R., Molloy R. Lumbar and thoracic epidural blood injections for the treatment of spontaneous intracranial hypotension // *Anesthesiology.* — 1996. — Vol. 85. — P. 920–922.
4. Carpentier J., Banos J., Brau R. Practice and complications of spinal anesthesia in African tropical countries // *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* — 2001. — Vol. 20. — P. 16–22.
5. Freedman J., Li D., Drasner K. Transient Neurologic Symptoms after Spinal Anesthesia: An Epidemiologic Study of 1,863 Patients // *Anesthesiology.* — 1998. — Vol. 89. — P. 633–941.
6. Hampl K., Schneider M., Pargger H. A similar incidence of transient neurologic symptoms after spinal anesthesia with 2% and 5% lidocaine // *Anesth. Analg.* — 1996. — Vol. 83. — P. 1046–1050.
7. Hattingh J., McCalden T. Cerebrovascular effects of cerebrospinal fluid removal // *S. Afr. Med. J.* — 1978. — Vol. 54. — P. 780–781.
8. Horlocker T., Wedel D., Offord K. Does preoperative antiplatelet therapy increase the risk of hemorrhagic complications associated with regional anesthesia? // *Anesth. Analg.* — 1990. — Vol. 70. — P. 631–634.
9. Horlocker T., McGregor D. A retrospective review of 4767 consecutive spinal anesthetics: central nervous system complications // *Anesth. Analg.* — 1997. — Vol. 84. — P. 578–584.



Место этодолака как противовоспалительного и обезболивающего препарата в ортопедической и хирургической практике

Боль является одним из самых частых симптомов, заставляющих пациента обратиться к врачу, особенно в ортопедии-травматологии и хирургии. Поэтому выбор эффективных, безопасных и удобных в применении препаратов для купирования болевого синдрома всегда остается актуальной задачей. Этодолак — нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП), который применяется для снятия болевого синдрома различного происхождения, в комплексном лечении ряда заболеваний опорно-двигательного аппарата, прежде всего — остеоартроза (ОА) и ревматоидного артрита (РА), а также для купирования послеоперационной боли (ПБ). В данной статье представлена доказательная база эффективности и безопасности этого НПВП.

Этодолак — селективный ингибитор ЦОГ-2

На сегодняшний день НПВП благодаря высокому соотношению стоимость/эффективность являются одними из наиболее часто используемых лекарственных средств в мире. Их применяют главным образом с целью купирования воспаления и болевого синдрома при целом ряде заболеваний. Однако нельзя забывать, что все представители этого класса препаратов обладают гастроинтестинальной токсичностью (развитие эрозий и язв, кровотечений). При этом и терапевтические, и побочные эффекты НПВП реализуются посредством одного механизма — подавления циклооксигеназы (ЦОГ). Этот фермент обеспечивает метаболизм арахидоновой кислоты, которая является предшественником не только медиаторов воспаления, но и других биологически активных веществ. В настоящее время выделяют минимум две основные изоформы ЦОГ — конститутивную (ЦОГ-1) и индуцибельную (ЦОГ-2), выполняющие разные функции в организме. Так, ЦОГ-1 отвечает за синтез тромбоксана и простагландинов (ПГ), участвующих в обеспечении нормальной функциональной активности клеток (защита слизистой оболочки, агрегация тромбоцитов, клубочковая фильтрация, секреция ренина, почечный кровоток, водно-электролитный баланс и др.). В свою очередь, ЦОГ-2 отвечает преимущественно за синтез провоспалительных ПГ.

Следовательно, ингибирование ЦОГ-2 обеспечивает развитие анальгетического и противовоспалительного эффектов, а подавление ЦОГ-1 сопряжено с развитием нежелательных явлений.

Эти данные послужили основой для разработки новых НПВП — так называемых селективных (этодолак, мелоксикам, нимесулид, набуметон) и специфических, или высокоселективных (коксибов), ингибиторов ЦОГ-2. Селективные и специфические ингибиторы ЦОГ-2 оказывают незначительное влияние на образование ПГ в слизистой оболочке пищевого канала, поэтому при их применении риск гастроинтестинальных осложнений значительно меньше по сравнению с использованием традиционных НПВП. В то же время, и между более новыми представителями класса НПВП есть отличия по профилю безопасности. Специфические ингибиторы ЦОГ-2 характеризуются более высоким риском осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, в частности тромбоэмболических явлений. Поэтому в настоящее время считается, что селективные ингибиторы ЦОГ-2, к которым относится и этодолак, характеризуются оптимальным соотношением эффективности, гастроинтестинальной и кардиоваскулярной безопасности, что нашло свое отражение в результатах клинических исследований.

Эффективность и безопасность этодолака при заболеваниях суставов

Ниже приведены результаты клинических испытаний, в которых этодолак сравнивали преимущественно с традиционными НПВП, поскольку именно они являются наиболее мощными противовоспалительными средствами, хотя и обладают менее благоприятным профилем гастроинтестинальной безопасности. Как показали эти исследования, по эффективности этодолак как минимум не уступает неселективным НПВП, а по данным ряда авторов — даже превосходит их и имеет высокий профиль безопасности.

Остеоартроз

Сравнению эффективности и безопасности этодолака (300 мг 2 раза в сутки) и индометацина (50 мг 3 раза в сутки) было посвящено 6-недельное исследование



А. Karbowski и соавторов (1991), в котором приняли участие 64 пациента с ОА коленных суставов. Оба препарата продемонстрировали высокую эффективность, однако в группе этодолака было отмечено достоверно большее по сравнению с группой индометацина снижение общего показателя выраженности боли от исходного уровня. Такие же результаты были получены в отношении боли в ночное время, при вставании со стула, ходьбе, болезненности при надавливании и сгибании колена. В группе этодолака в конце исследования улучшение состояния констатировали 67% пациентов, в то время как в группе индометацина — 53%. В связи с развитием нежелательных явлений из исследования выбыли 4 пациента в группе индометацина и ни одного — в группе этодолака. Частота нежелательных явлений, связанных с приемом препарата, была достоверно выше в группе индометацина (52%) по сравнению с группой этодолака (19%).

В 8-недельном исследовании А.М. Grisanti и коллег (1992), в котором приняли участие 172 пациента с ОА коленных суставов, этодолак 600 мг в сутки продемонстрировал высокую и, что очень важно, сопоставимую эффективность с диклофенаком в дозе 150 мг в сутки, а также хорошую переносимость.

В 8-недельном исследовании G.A. Paulsen и соавторов (1991) с участием 220 пациентов с ОА коленных суставов сравнивали этодолак 600 мг в сутки и пироксикам 20 мг в сутки. Хотя среднее изменение оцениваемых показателей от исходного уровня было сопоставимым в обеих группах, была отмечена тенденция к более выраженному улучшению состояния у пациентов, принимавших этодолак. В целом частота нежелательных явлений в группах была сопоставима, однако в группе пироксикама один пациент умер вследствие сердечно-сосудистой катастрофы, а в группе этодолака случаев смерти зарегистрировано не было.

Еще в одном исследовании по сравнению этодолака 600 мг в сутки и пироксикама 20 мг в сутки с участием 116 пациентов с ОА коленных суставов (W.C. Dick и соавт., 1992) были сделаны выводы о сопоставимой эффективности и безопасности этих препаратов, однако в группе этодолака, согласно оценкам лечащих врачей, состояние улучшилось у 60% пациентов, тогда как в группе пироксикама — только у 39%.

Сравнение этодолака 400 мг и напроксена 500 мг проводили в многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании R. Dore и коллег (1995), в котором приняли участие 254 пациента с ОА коленных суставов. Курс лечения составил 4 недели. Оба препарата продемонстрировали высокую эффективность, значительно превосходящую плацебо. Так, на терапию ответили 59% пациентов в группе этодолака и 51% в группе напроксена по сравнению с 26% в группе плацебо ($p < 0,01$). При этом частота нежелательных явлений в группах активной терапии была сопоставима с плацебо.

Ревматоидный артрит

Сравнению эффективности этодолака и пироксикама у пациентов с РА было посвящено несколько исследований. В самом масштабном из них (R. Lightfoot, 1997)

приняли участие 426 пациентов из 28 центров. В этом 12-недельном исследовании было показано, что этодолак 600 мг в сутки и пироксикам 20 мг в сутки в целом сопоставимы по эффективности, однако только этодолак 600 мг в сутки обеспечивал достоверное снижение скорости оседания эритроцитов — важного маркера интенсивности воспалительного процесса. Достоверной разницы по частоте нежелательных явлений между группами не было, однако авторы отмечают, что в группе пироксикама достоверно чаще, чем при применении этодолака, отмечалось снижение уровня гемоглобина в крови и гематокрита ниже нормы. Также в группе пироксикама у трех пациентов было зафиксировано появление гастроинтестинальных язв.

В 12-недельном исследовании W.C. Dick и коллег (1993) с участием 118 пациентов с РА и этодолак 400 мг в сутки, и пироксикам 20 мг в сутки обеспечивали достоверное изменение оцениваемых показателей по сравнению с исходным уровнем. Однако улучшение состояния к концу исследования отметили 56% пациентов в группе этодолака и 47% в группе пироксикама; по оценкам врачей, улучшение состояния произошло у 47% и 42% больных соответственно.

Преимущества этодолака по сравнению с пироксикамом в лечении РА были также продемонстрированы в 12-недельном исследовании M. Schattenkirchner и соавторов (1991), где улучшение состояния к концу наблюдения, по оценкам пациентов, было отмечено в 47% и 7% случаев, а по оценкам врачей — в 40% и 19%.

Сравнению этодолака 400 мг в сутки и диклофенака 150 мг в сутки при РА было посвящено 12-недельное многоцентровое исследование G. Lonauer и коллег (1993) с участием 108 пациентов. К концу наблюдения в группе этодолака отмечено достоверное улучшение всех 4 первичных конечных точек и 6 из 7 вторичных, в то время как в группе диклофенака — только 3 первичных и 3 вторичных. Улучшение состояния отметили 58% участников группы этодолака и 47% группы диклофенака.

В 12-недельном исследовании M.F. de Queiros и соавторов (1991) с участием 39 пациентов с РА была отмечена сопоставимая эффективность и благоприятный профиль безопасности этодолака 400 мг в сутки и напроксена 1000 мг в сутки.

Доказательная база эффективности и безопасности при заболеваниях суставов: выводы

Доказательная база эффективности и безопасности этодолака при ОА и РА была суммирована в систематическом обзоре Y.-F. Chen и соавторов (2008), который посвящен оценке эффективности, безопасности и фармакоэкономических аспектов применения селективных ингибиторов ЦОГ-2 в лечении суставного болевого синдрома.

В мета-анализ включили 29 исследований с применением этодолака ($n=5775$), где его сравнивали с плацебо и другими НПВП (напроксен — в 10 исследованиях, пироксикам — в 7, диклофенак — в 4, индометацин — в 2, теноксикам — в 2, ибупрофен, набуметон и нимесулид — по одному). В 19 исследованиях количество участников превышало 200. Продолжительность

ЕТОЛФОРТ

Селективний інгібітор ЦОГ-2

Етодолак 400 мг

ПЕРЕМОГА НАД БОЛЕМ

30 хвилин

- ◆ Швидка аналгетична дія
- ◆ Виражена протизапальна активність
- ◆ Ефективний для купірування післяопераційного болю
- ◆ Високий профіль безпеки



За додатковою інформацією звертайтеся до Представництва «Нобель Ілач»: Україна, 04074, м. Київ, вул. Автозаводська, 2, 2 корпус, 8 поверх.
Тел.: (044) 586-20-64, факс: (044) 586-20-65.
www.nobel.com.ua, www.nobel.com.tr





28 из 29 исследований составила <3 месяцев. В 24 исследованиях приняли участие пациенты с ОА, в 5 — с РА. Средний возраст участников составил от 48 до 71 года. Во многих исследованиях исключались пациенты с язвенной болезнью в анамнезе.

Согласно результатам мета-анализа этодолак в дозе 600–1000 мг в сутки показал сопоставимую с неселективными НПВП (напроксеном, пироксикамом, диклофенаком, индометацином, теноксикамом, ибупрофеном, набуметоном) и нимесулидом эффективность при лучшей гастроинтестинальной переносимости. Применение этодолака ассоциировалось с достоверным снижением частоты проявляющихся клинически неблагоприятных событий со стороны верхних отделов пищевого канала (перфорация, язва или кровотечение) по сравнению с неселективными НПВП (ОР 0,32; 95% ДИ 0,15–0,71).

Применение этодолака для послеоперационного обезболивания

Одним из преимуществ этодолака в сравнении с некоторыми другими НПВП является его доказанная эффективность и безопасность в купировании острой боли и ПБ. Первый систематический обзор Кокрановского сотрудничества по применению этодолака по данному показанию был опубликован во второй половине 2009 г. В него включили 9 исследований (n=1459).

Авторы обзора сделали вывод, что этодолак можно считать достаточно эффективным средством для купирования ПБ. Его анальгетический эффект при ПБ в дозе 200 мг сравним с таковым 1000 мг парацетамола и 200 мг

целекоксиба. Повышение дозы этодолака до 400 мг обеспечивает аналгезию, эквивалентную применению наиболее широко используемых обезболивающих средств, таких как ибупрофен 400 мг, напроксен 500 мг и диклофенак 50 мг. Переносимость этодолака при однократном применении сопоставима с плацебо (S.K. Tirunagari и соавт., 2009).

Важным показателем при выборе лекарственного препарата является удобство применения. Этодоллак после приема *per os* быстро и практически полностью всасывается из пищевого канала ($T_{\max}$ — 60 минут, прием пищи и антацидов не влияет на биодоступность), поэтому анальгетический эффект наступает в течение 30 минут после приема и длится 12 часов ($T_{1/2}$ — 7 часов), что сопоставимо с применением некоторых внутримышечных форм НПВП. Обычно препарат назначают 2 раза в сутки по 400 мг, максимальная суточная доза — 1200 мг.

Таким образом, этодолак зарекомендовал себя как высокоэффективное и безопасное средство для купирования боли при ОА, РА, спортивных травмах и послеоперационной боли. Его применение характеризуется быстрым началом действия и более низкой частотой неблагоприятных событий, в первую очередь — гастроинтестинальных, при сопоставимой эффективности с неселективными ингибиторами ЦОГ. В связи с этим этодолак можно рекомендовать для широкого применения у пациентов с болевым синдромом.

Подготовил Вячеслав Килимчук.



Диклофенак: складова арсеналу анестезіолога

«Позбавте мене від болю!»

Типове прохання хворого

Проблема болю й знеболювання була і залишається однією з найважливіших в історії людства. Тому до актуальних завдань медицини належить пошук методів найбільш ефективної та безпечної анальгезії [6]. Фармакологічні препарати, які розроблено для купірування болю, різноманітні, мають різний профіль безпеки та відрізняються ефективністю. Перед лікарем постійно виникає проблема вибору оптимального анальгетика для післяопераційного знеболювання. Ситуація з адекватною анальгезією після оперативних втручань, на жаль, за останні роки мало змінилася, незважаючи на досягнення сучасної медицини. За статистикою [21] кількість пацієнтів з болем у післяопераційний період залишається стабільною протягом останніх років, а число хворих з болем, що розцінюється як жорстокий, збільшилося у 2,5 рази. Від вираженого больового синдрому у післяопераційний період страждають від 30 до 75% пацієнтів [2, 5, 24, 25]. Неадекватне знеболювання призводить до феноменів гіпералгезії та алодінії, тобто до появи болю при тих подразниках, які в нормі не викликають больових відчуттів. Неповноцінна анальгезія обходиться досить дорого для пацієнта та держави в цілому.

Хірургічна травма ініціює нейрогуморальні процеси — джерело висхідного больового потоку. Периферичний механізм післяопераційного болю зумовлено медіаторами-алогенами, що звільняються в травмованих тканинах: простагландинами (ПГ), лейкотрієнами, кінінами, збуджуючими амінокислотами. Вони формують больовий імпульс з подальшим його поширенням через відповідні відділи спинного та головного мозку. Внаслідок цього виникає стресова відповідь серцево-судинної, ендокринної, дихальної та інших систем [16]. Традиційні методи післяопераційного знеболювання опіоїдами, навіть у високих дозах, не блокують стресорну реакцію та пов'язані з нею порушення гомеостазу, відповідно зі збільшенням дози — наростають відомі побічні ефекти [28].

На сьогоднішній день для лікування післяопераційного болю найчастіше використовують близько 20 нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) з загальними терапевтичними й побічними ефектами: похідних саліцилової, індолової, гетероарилоттової, пропіонової та еноліокової кислот [12]. У структурі всіх фармакологічних агентів, які призначаються хворим, частка НПЗП становить понад 25% [3]. На жаль, «хімічна» класифікація малокорисна для прогнозування клінічної ефективності та токсичності (особливо гастроінтестинальної). «Неаспіринові» НПЗП ефективні та більш безпечні, ніж ацетилсаліцилова кислота в еквівалентній дозі, але вони також мають побічні ефекти. Всі НПЗП, будучи слабкими органічними кислотами, добре абсорбуються у травному каналі (ТК), суттєво зв'язуються з протеїнами плазми та мають приблизно однаковий об'єм розподілення. Гіпоальбумінемія або призначення кількох НПЗП в еквіпотенційних дозах призводить до збільшення сироваткової концентрації «вільного» препарату і зумовлює зростання токсичності. Умовно НПЗП розподіляють на короткоживучі (<6 годин) та триваложивучі (>6 годин). Короткоживучі НПЗП тривало і в високій концентрації зберігаються в зоні запалення, тому чіткого зв'язку між періодом напівжиття й ефективністю не відслідковується. Внаслідок цього дворазове введення НПЗП часто дорівнює за ефективністю багатократним призначенням.

Основний механізм, що визначає як ефективність, так і токсичність НПЗП — пригнічення циклооксигенази (ЦОГ), яка регулює біотрансформацію арахідонової кислоти в ПГ, простаглінін і тромбоксан [1]. Безпосереднього зв'язку між ступенем інгібіції ПГ та протизапальною й анальгетичною активністю НПЗП не існує. НПЗП впливають на ізоформи ЦОГ. ЦОГ-1 — «конституційний» фермент — присутній у більшості тканин і регулює фізіологічні ефекти ПГ. З'являється ЦОГ-2, концентрація якої збільшується на фоні розвитку запалення¹. Пригнічення ЦОГ-2 — один із важливих

¹ ЦОГ-2 відіграє роль «структурного» ферменту в мозку, нирках, кістках та, ймовірно, репродуктивній системі жінок. Її експресія, на відміну від ЦОГ-1, пригнічується за допомогою глюкокортикоїдів.



протизапальних та аналгетичних ефектів НПЗП, а блокада ЦОГ-1 призводить до розвитку ускладнень. На сьогодні доведено існування ЦОГ-3 — деривату ЦОГ-1. На цей факт потрібно звернути увагу, тому що неселективні блокатори ЦОГ, інгібуючи ЦОГ-1, відповідно пригнічують і ЦОГ-3. Ця ізоформа існує в центральній нервовій системі (ЦНС), при її гальмуванні зменшується рівень ПГ E_2 , що є підвалиною центрального механізму жарознижуючої та аналгетичної дії [1, 4, 12, 29]. Знеболюючий ефект НПЗП проявляється при менших концентраціях, ніж ті, що необхідні для реалізації протизапальної дії. Головний антиноцицептивний механізм НПЗП — інгібіція синтезу ПГ, що викликають гіпералгезію шляхом підвищення чутливості ноцицепторів до хімічних й механічних стимулів [26]. Крім обмеження надходження ноцицептивної імпульсації із зони травми до ЦНС, також гальмується синтез медіаторів запалення і активується антиноцицептивна система [1].

Аналгетична й протизапальна активність НПЗП додатково реалізується за рахунок пригнічення функції нейтрофілів і взаємодії лейкоцитів з ендотелієм судин, інгібіції активації фактора транскрипції NF- κ B (регулює синтез прозапальних медіаторів), центральних антиноцицептивних і опіоїдоподібних ефектів [18]. НПЗП попереджують вивільнення протеолітичних ферментів, гальмують синтез урокінази, IL-1 β , IL-6, матричної металопротеїнази, колагенази та каспази-3, тим самим — регулюють апоптоз клітин у зоні запалення та пригнічують проліферацію пухлинних клітин [22, 23, 27]. В останні роки переглянуто думку, що ЦОГ-1 — «позитивний», а ЦОГ-2 — «негативний» ферменти. У розвитку болю й запалення безпосередню участь бере і ЦОГ-1 [18]. Неселективні НПЗП можуть перевершувати блокатори ЦОГ-2 за ефективністю та бути порівняними за безпекою [1].

Схеми післяопераційного знеболювання в Україні залишаються емпіричними. Їх вибір залежить від традицій лікувальної установи без урахування виду хірургічного втручання, механізму виникнення болю та стану пацієнта [7]. Значний інтерес має концепція превентивної аналгезії для попередження центрального сенситизуючого ефекту хірургічної травми за рахунок обмеження ноцицепції через аферентні та больопровідні шляхи [9]. Одним із способів її реалізації є використання НПЗП, які впливають на периферичний компонент болю [13].

Особливу увагу серед арсеналу НПЗП привертає похідне фенілоцтової кислоти — диклофенак. За своїми ефектами — аналгетичним, протизапальним і протинабряковим — цей препарат визнано «золотим стандартом» та «сучасним світовим стандартом лікування» [17]. Коефіцієнт користь/ризик у даного препарату — один із найкращих серед неселективних і селективних НПЗП. Це зумовлено тим, що для досягнення аналогічного диклофенаку рівня активності дози інгібіторів ЦОГ-2 необхідно збільшити в два рази, але при цьому втрачається їх селективність [3, 10, 20]. На фармацевтичному ринку на сьогодні існує понад 50 «торгівельних назв» диклофенаку.

Фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості препарату наступні [8]. Препарат швидко та повністю всмоктується у ТК. Максимальна концентрація

в плазмі після перорального прийому досягається через 20–60 хвилин. Їжа не впливає на об'єм абсорбції диклофенаку. 50% препарату метаболізується під час першого проходження через печінку. Тому площа під фармакокінетичною кривою, яка описує залежність «концентрація/час», при пероральному або ректальному застосуваннях диклофенаку майже в два рази менша, ніж у випадку парентерального введення еквівалентної дози. Після повторного застосування фармакокінетичні параметри не змінюються. З білками плазми зв'язується майже 99,7% диклофенаку. Об'єм розподілення — 0,12–0,17 л/кг маси тіла. Препарат проникає до синовіальної рідини, де його максимальна концентрація досягається на 2–4 години пізніше, ніж у крові. Період напіввиведення із цього компартменту становить 3–6 годин. Біотрансформація диклофенаку проходить частково шляхом глюкуронізації, але основне — однократне й множинне метоксилювання, що призводить до утворення кількох фенольних метаболітів, більша частина яких кон'югується з глюкуроновою кислотою. Два із цих метаболітів фармакологічно активні, але в значно меншому ступені, ніж диклофенак. Загальний системний кліренс із плазми становить 263 ± 56 мл на хвилину, а кінцевий період напіввиведення із плазми — 1–2 години. Період напіввиведення чотирьох метаболітів, враховуючи два фармакологічне активних, становить 1–3 години. Близько 60% введеного препарату виділяється із сечею у формі глюкуронових кон'югатів інтактною молекули активної речовини та у виді метаболітів, більша частина яких також перетворюється на глюкуронові кон'югати. У незмінній формі виводиться менше 1% диклофенаку. Решта — у вигляді метаболітів із жовчю і калом. Суттєвих змін фармакокінетики диклофенаку у осіб похилого віку, пацієнтів з захворюваннями нирок, хронічним гепатитом або компенсованим цирозом печінки не відмічається.

Диклофенак має знеболюючу, протизапальну та жарознижуючу дію внаслідок гальмуючого впливу на обидві форми ЦОГ. Він блокує утворення периферичних медіаторів болю — ПГ та брадикініну при ушкодженні тканин. ПГ сенсibiliзують периферичні рецептори і таким чином готують їх до дії брадикініну, що збуджує рецептори з подальшою передачею ноцицептивних імпульсів до аферентних волокон. Тому дуже важливо фармакологічне гальмування синтезу зазначених периферичних медіаторів болю для запобігання активації відповідних рецепторів, тобто створення блокади ноцицепції безпосередньо у локусі травми [14, 15]. Аналгетичний ефект також пов'язано з пригніченням ексудації та послабленням механічного тиску на больові рецептори у тканинах [10]. Крім цього, диклофенак завдяки високій ліпофільності легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр. На рівні задніх стовпів спинного мозку препарат викликає деполаризацію нейронів та блокує NMDA-рецептори (за рахунок гальмування утворення кінуренової кислоти). Диклофенак пригнічує синтез ПГ в структурах спинного мозку. Жарознижуючу дію препарату зумовлено гальмуванням синтезу ПГ E_1 у ЦНС й відповідним



впливом на центр терморегуляції. Також цей ефект пояснюється інгібуванням синтезу ендогенних пірогенів з молекулярною масою 10 000–20 000 дальтон у поліморфноядерних нейтрофілах, моноцитах і ретикулоцитах [3, 10].

Препарат дезінтегрує окислювальне фосфорилування в мітохондріях зі зменшенням синтезу АТФ та відповідним погіршенням енергозабезпечення запальних реакцій. Він також гальмує перекисне окиснення ліпідів. Здатність диклофенаку блокувати гостре ексудативне запалення робить його одним із найпотужніших НПЗП, який використовується для лікування захворювань опорно-рухового апарату [11]. Препарат, гальмуючи ексудативну та проліферативну реактивні фази, знижує утворення ПГ і простагландинів у вогнищах запалення. Це попереджує експресію вільних радикалів із циклічних ендоперекисів та перекисів ліпідів у мембранах клітини, що також обмежує запальну реакцію [17]. Диклофенак створює «бар'єр» для факторів плазми, які стимулюють ферменти, що активують синтез колагену фібробластами [19].

Гастропатія — найбільш поширене ускладнення терапії НПЗП. Майже у 100% випадків лікування НПЗП призводить до гострого гастриту через тиждень після початку терапії, а частота виразкового ураження слизової оболонки ТК коливається від 15 до 30%. З 1987 р. у медичній літературі з'явився термін «НПЗП-гастропатія». Побічні ефекти при застосуванні диклофенаку виникають найчастіше у осіб з такими факторами ризику: похилий вік, жіноча стать, виразкова хвороба в анамнезі, інфікування *Helicobacter pylori*, алкоголізм, тютюнопаління, одночасний прийом глюкокортикоїдів та інших НПЗП. В цілому терапія диклофенаком характеризується високою ефективністю з мінімальним ризиком ускладнень. Для профілактики гастропатії призначають інгібітори протонної помпи, наприклад, омепразол у дозі 40 мг на добу протягом періоду застосування НПЗП. Негативно впливають НПЗП на функцію нирок і серцево-судинну систему, особливо при відповідних хронічних захворюваннях пацієнтів.

Таким чином, диклофенак розроблено у вигляді різних форм спеціально для знеболювання в хірургічній та терапевтичній практиці. Препарат має високу анальгетичну активність, не має суттєвих побічних ефектів, у зв'язку з чим його можна вважати засобом вибору при необхідності терапії різних варіантів больового синдрому.

Рекомендації щодо використання диклофенаку в хірургічній практиці

Превентивна аналгезія для попередження центрального сенситизуючого ефекту хірургічної травми за рахунок обмеження ноцицепції через аферентні й больовідні шляхи проводиться таким чином. За одну годину до початку операції внутрішньом'язово вводиться 75 мг препарату. Кращий варіант — дворазові ін'єкції диклофенаку за 12 годин та 1 годину до оперативного втручання. В першу післяопераційну добу препарат вводиться тричі по 75 мг. З другої до п'ятої доби диклофенак застосовують у дозі 75 мг два рази на добу.

Специфіка застосування диклофенаку в офтальмології.

Препарат пригнічує міоз під час операцій з приводу катаракти, а також попереджує запальний процес та має знеболювальний ефект у післяопераційний період. Призначення його до та після хірургічних втручань при імплантації та видаленні кришталика є профілактикою цистойдного макулярного набряку. Також показано застосування диклофенаку при операціях з приводу проникаючих/непроникаючих поранень ока. Призначається у формі очних крапель (0,1% розчин): перед втручанням — 1 крапля до кон'юнктивального міхура 5 разів протягом 3 годин; після операції — 1 крапля через 15, 30 і 45 хвилин після завершення втручання, потім — по 1 краплі 3–5 разів на добу терміном до 6 днів.

Таким чином, фармакологічний вплив на процеси больової імпульсації, модуляції ноцицепції, запальних процесів за допомогою специфічного агента — диклофенаку — дозволяє зменшити рівень больового потоку на всьому шляху його слідування — від периферичних ноцицепторів до центральних структур мозку, що забезпечує ефективне попередження та лікування післяопераційного болю та місцевих запальних реакцій.

Література

1. Бабак О.Я., Князькова І.І., Нестерцова І.А. Применение нестероидных противовоспалительных средств в терапии // Укр. тер. журн. — 2007. — №2. — С. 4–11.
2. Бугайцов С.Г., Марченко А.И., Рыбин А.И. Клиническая оценка эффективности использования лорноксикама в ранний послеоперационный период у онкогинекологических больных // Хирургия Украины. — 2007. — №4. — С. 47–50.
3. Викторов А.П., Кучер В.Г., Кашуба А.В. Проблемы применения анальгетиков-антипиретиков в соответствии с критериями их безопасности // УМЖ. — 2006. — №2. — С. 17–20.
4. Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Изучение применения вольтарена в современной ревматологической практике // РМЖ. — 2006. — №4. — С. 282–285.
5. Катаев А.Ю., Бабаянц А.В. Принципы обезболивания в послеоперационном периоде // РМЖ. — 2004. Т. 12, №7. — С. 479–483.
6. Кобеляцкий Ю.Ю. Послеоперационная боль: нерешенная проблема // Здоров'я України. — 2006. — №9 (142). — С. 18–19.
7. Кобеляцкий Ю.Ю., Йовенко І.А. Комбинированная аналгезия на основе лорноксикама после «открытой» холецистэктомии: эффективность и безопасность // Хирургия Украины. — 2007. — №3. — С. 26–31.
8. Компендиум 2008 — Лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. — К.: МОРИОН, 2008. — 2270 с.
9. Мячин Р.Б., Никола В.В. НПВС в терапии послеоперационной боли // Анестезиол. и реаниматол. — 2002. — №6. — С. 73–77.
10. Насонов Е.Л. Анальгетические эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов при заболеваниях опорно-двигательного аппарата: баланс эффективности и безопасности // Consilium Medicum. — 2001. — С. 5209–5215.
11. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты: новые аспекты применения в ревматологии и кардиологии // РМЖ. — 2003. — №11 — С. 1280–1284.
12. Насонов Е.Л. Кардиоваскулярные осложнения ингибиторов ЦОГ-2 — вопросов больше, чем ответов // РМЖ. — 2005. — №13 (7). — С. 383–391.
13. Осипова Н.А. Механизмы развития и принципы лечения острых и хронических болевых синдромов // Матер. I съезда анестезиологов Юга России. — Ростов-на-Дону, 2001.
14. Осипова Н.А., Береснев В.А., Петрова В.В. Системная фармакотерапия хронического болевого синдрома в онкологии // Consilium Medicum. — 2001. — Т. 3, №9. — С. 432–437.

Повний список літератури, що включає 29 пунктів, знаходиться в редакції.



Отруєння мінеральними добривами

На сучасному етапі для підвищення врожайності сільськогосподарських культур застосовують азотні, фосфорні та калійні мінеральні добрива. Проте за певних умов можливий розвиток інтоксикацій цими речовинами.

Азотні мінеральні добрива

Основною діючою речовиною, що викликає отруєння при застосуванні азотних мінеральних речовин, є аміак.

Патогенез розвитку отруєння представлено на рисунку 1.

Гострі отруєння цим видом добрив характеризуються розвитком синдромів, представлених у таблиці 1. При одноразовому впливі значних доз аміаку настає ларингоспазм, набряк голосової щілини, задуха зі смертельним наслідком (асфіксична форма токсичного набряку легень).

Хронічна інтоксикація азотними добривами характеризується розвитком синдромів, представлених у таблиці 2.

Лікування. При впливі компонентів азотних добрив на організм утворюються луги, тому при отруєнні показане спочатку промивання очей і шкіри водою, потім очей — антисептичними і знеболюючими засобами, а шкіри — слабкими розчинами кислот. Подальше лікування проводять згідно з загальними підходами, аналогічними до таких при розвитку токсичного набряку легень.

Фосфорні мінеральні добрива

При застосуванні фосфорних мінеральних добрив утворюється у значній кількості пил цих речовин, фосфор,

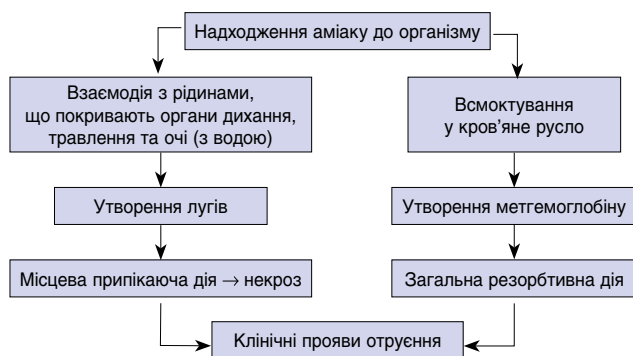


Рис. 1. Патогенез розвитку отруєння азотними мінеральними добривами

Таблиця 1. Основні клінічні синдроми при гострому отруєнні азотними мінеральними добривами

Синдром	Основні прояви
Астеновегетативний	Головний біль, головокружіння
Больовий	Біль у горлі, очах, надчервній ділянці, головний біль
Виразково-некротичний	Виразки та некроз слизової оболонки органів дихання, рогівки
Гематологічний	Метгемоглобінемія
Гіпоксичний	Задишка, ціаноз, метгемоглобінемія
Дегенеративно-дистрофічний	Катаракта
Диспепсичний	Нудота, блювання, пронос
Жовтяниці	Субіктеричність склер
Задуха	Задуха змішаного характеру
Запальний	Риніт, фарингіт, ларингіт, трахеїт, бронхіт, кон'юнктивіт, кератит, ірит, дерматит
Кашльовий	Кашель з виділенням кров'янистого мокротиння
Набряковий	Набряк гортані з афонією, токсичний набряк легень
Нирковий	Затримка сечовипускання
Подразнення	Закладеність носа, охриплість голосу, біль у горлі, різь в очах, слизово- і слинотеча, блефароспазм
Токсичний гепатит	Збільшена і болюча печінка
Шкірний	Дерматит по типу хімічного опіку

Таблиця 2. Основні клінічні синдроми при хронічному отруєнні азотними мінеральними добривами

Синдром	Основні прояви
Анемічний	Анемія
Аритмічний	Тахікардія
Астеновегетативний	Головний біль, зниження працездатності
Астеноневротичний	Дратівливість, погіршення сну
Гіпотонічний	Зниження артеріального тиску
Диспепсичний	Зниження апетиту, періодично нудота, блювання, проноси
Дихальної недостатності	Задишка, обструктивні або рестриктивні порушення при записі показників функції зовнішнього дихання
Запальний	Гіперемія шкіри та слизової оболонки, трахеїт, бронхіт, кон'юнктивіт
Імунологічний	Пригнічення імунітету
Шкірний	Дерматит із виразками на шкірі



фтористий водень, солі плавикової кислоти, сірчаний ангідрид та окисли азоту. Основною діючою речовиною, що формує клінічну картину отруєння, є сполуки фтору.

Патогенез. Саме зі впливом сполук фтору пов'язаний основний патогенетичний механізм дії фосфорних добрив на організм (рис. 2).

Гострі отруєння компонентами фосфорних добрив проявляються синдромами, викладеними в таблиці 3. При гострих отруєннях невідкладні стани виникають у тих випадках, коли розвиваються розлади діяльності центральної нервової, серцево-судинної систем, а також системи дихання.

Хронічні отруєння компонентами фосфорних добрив проявляються синдромами, викладеними в таблиці 4.

Таблиця 3. Основні клінічні синдроми при гострому отруєнні фосфорними мінеральними добривами

Синдром	Основні прояви
Больовий	Інтенсивний біль у животі
Виразково-некротичний	Ерозії, виразки (слизова оболонка носу, очі), перфорація носової перетинки
Геморагічний	Носова кровотеча, кривавий пронос, підшкірні крововиливи
Диспепсичний	Нудота, блювання, кривавий пронос
Запальний	Блефарит, кон'юнктивіт, кератит, бронхіт, бронхіолі, токсична пневмонія, гастрит, ентерит, нефрит
Подразнення	Закладеність носа, першіння в горлі, кашель, гіперемія слизової оболонки носа та глотки
Судомний	Психомоторне збудження, судоми
Токсичної коми	

Таблиця 4. Основні клінічні синдроми при хронічному отруєнні фосфорними мінеральними добривами

Синдром	Основні прояви
Виразково-некротичний	Ерозії, виразки (слизова оболонка носа, очі), перфорація носової перетинки
Геморагічний	Носова кровотеча, кривавий пронос, підшкірні крововиливи
Гіперсекреторний	Виділення з носа, мокротиння
Дегенеративно-дистрофічний	Білі плями на слизовій оболонці носа, гіпертрофічні / атрофічні процеси слизової оболонки органів дихання, пневмофіброз, остеопороз, остеосклероз
Дихальної недостатності	Утруднення при диханні, задишка, обструктивні або змішані порушення при записі показників функції зовнішнього дихання
Запальний	Блефарит, кон'юнктивіт, кератит, бронхіт, бронхіолі, гастрит, гепатит, нефрит
Кашльовий	Кашель із виділенням слизового мокротиння
Нейроендокринний	Симптоматика ураження аденогіпофізу, щитоподібної та підшлункової залоз, нейроендокринні дисфункції
Нейроциркуляторна дистонія	Біль у ділянці серця, коливання артеріального тиску
Подразнення	Закладеність носа, першіння в горлі, кашель, гіперемія слизової оболонки носа та глотки
Суглобовий	Тугорухливість у суглобах, остеопороз, остеосклероз, підвищена ламкість кісток
Цитопенічний	Анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія
Шкірний	Висипання на шкірі, дерматит, екзема



Рис. 2. Основні патогенетичні механізми дії фосфорних добрив на організм

Діагностика. Рентгенологічно відмічаються явища остеопорозу і остеосклерозу в кістках.

Лікування. При гострих отруєннях фосфорними добривами показані інгаляції лужних розчинів, десенсибілізуюча терапія та відхаркувальні засоби. При гострих і хронічних інтоксикаціях проводиться симптоматичне лікування згідно з основними синдромами і симптомами отруєння.

Калійні мінеральні добрива

Калійні добрива вважаються найменш токсичними з усіх мінеральних добрив.

Гострий вплив цих речовин призводить до розвитку запального синдрому з клінічними проявами з боку органів дихання (риніт, фарингіт), очей (кон'юнктивіт) та шкіри (епідерміт, дерматит).

Хронічна інтоксикація характеризується розвитком клінічних синдромів, представлених у таблиці 5.

Лікування при отруєнні калійними мінеральними добривами проводиться симптоматично згідно з клінічними проявами.

Профілактика

Основні заходи профілактики отруєнь мінеральними добривами.

1. Автоматизація та механізація виробничих процесів при виробництві та застосуванні мінеральних добрив.
2. Герметизація апаратури на виробничих лініях, де виготовляються та фасуються пестициди.
3. Застосування індивідуальних (протигази для захисту органів дихання, спеціальний одяг для захисту шкіри) та колективних (ефективна вентиляція, контроль за гранично допустимою концентрацією токсичних речовин у виробничих приміщеннях) засобів захисту.

Таблиця 5. Основні клінічні синдроми при хронічному отруєнні калійними мінеральними добривами

Синдром	Основні прояви
Дегенеративно-дистрофічний	Перибронхіт, інтерстиціальний фіброз легень
Запальний	Риніт, бронхіт
Імунологічний	Пригнічення імунітету
Токсичний гепатит	Періодичне підвищення активності або вмісту показників, що відображають функціональний стан печінки



4. Дотримання правил особистої гігієни — своєчасна обробка виробничого одягу, повне обмивання всього тіла після закінчення роботи, полоскання рота та інгалації 1–2% розчину натрію гідрокарбонату, приймання їжі поза межами виробничої зони.
5. Профілактичне харчування з високим вмістом білків, вітамінів і мікроелементів.
6. Проведення попередніх і періодичних медичних оглядів згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України від 21 травня 2007 р. № 246 (додаток 2).

Експертиза працездатності

При *гострих отруєннях* мінеральними добривами показана тимчасова непрацездатність із лікуванням у стаціонарних умовах терміном від 1 до 6 тижнів. У подальшому для закріплення ефекту показане амбулаторне лікування з переведенням на іншу роботу терміном до 2 місяців.

У випадку залишкових явищ перенесеної гострої інтоксикації показане раціональне працевлаштування поза контактом з токсичними речовинами. Пацієнт направляється на медично-соціальну експертну комісію (МСЕК) для встановлення групи інвалідності по професійному захворюванню.

При початкових ознаках *хронічної інтоксикації* показане тимчасове (терміном до 2 місяців) переведення на іншу роботу з видачею трудового листка непрацездатності та проведенням амбулаторного лікування. У випадку ефективності проведеного лікування пацієнта можна допустити до виконання робіт з мінеральними добривами за умови ретельного диспансерного спостереження. При черговому погіршенні стану або у випадку неефективності проведеного лікування показане переведення на іншу роботу поза контактом з токсичними речовинами і направлення на МСЕК для встановлення групи інвалідності по професійному захворюванню.



Інфузійна терапія під час оперативних втручань зі штучним кровообігом

Оперативні втручання зі штучним кровообігом є одними з найскладніших у сучасній медицині. Це зумовлено необхідністю комплексного поєднання висококласної хірургічної та анестезіологічної майстерності з використанням високотехнологічного медичного обладнання. Безпосередньо штучний кровообіг (ШК) є одним із методів анестезіологічного забезпечення, який полягає у тимчасовому протезуванні функції зовнішнього дихання та нагнітальної здатності міокарда [1]. До речі, незаслужено забутим у цій галузі медицини є наш співвітчизник, фізіолог Брюхоненко Сергій Сергійович, який у 1920 році розробив та використав перший у світі апарат штучного кровообігу

(АШК). З того часу еволюція АШК пройшла від громіздких небезпечних апаратів з величезним рівнем первинного заповнення екстракорпорального контуру — до сучасних мультифункціональних машин, обладнаних усіма необхідними засобами для забезпечення безпечного і тривалого ШК.

Проте загальні принципи структури та проведення штучного кровообігу залишаються незмінними протягом майже 100 років: кров, дренувана через канюлі з верхньої та нижньої порожнистих вен потрапляє до резервуару, де відбувається видалення мікроемболів [2]. Після цього під дією роликового насоса кров рухається через поєднаний блок оксигенатора і теплообмінника та, проходячи

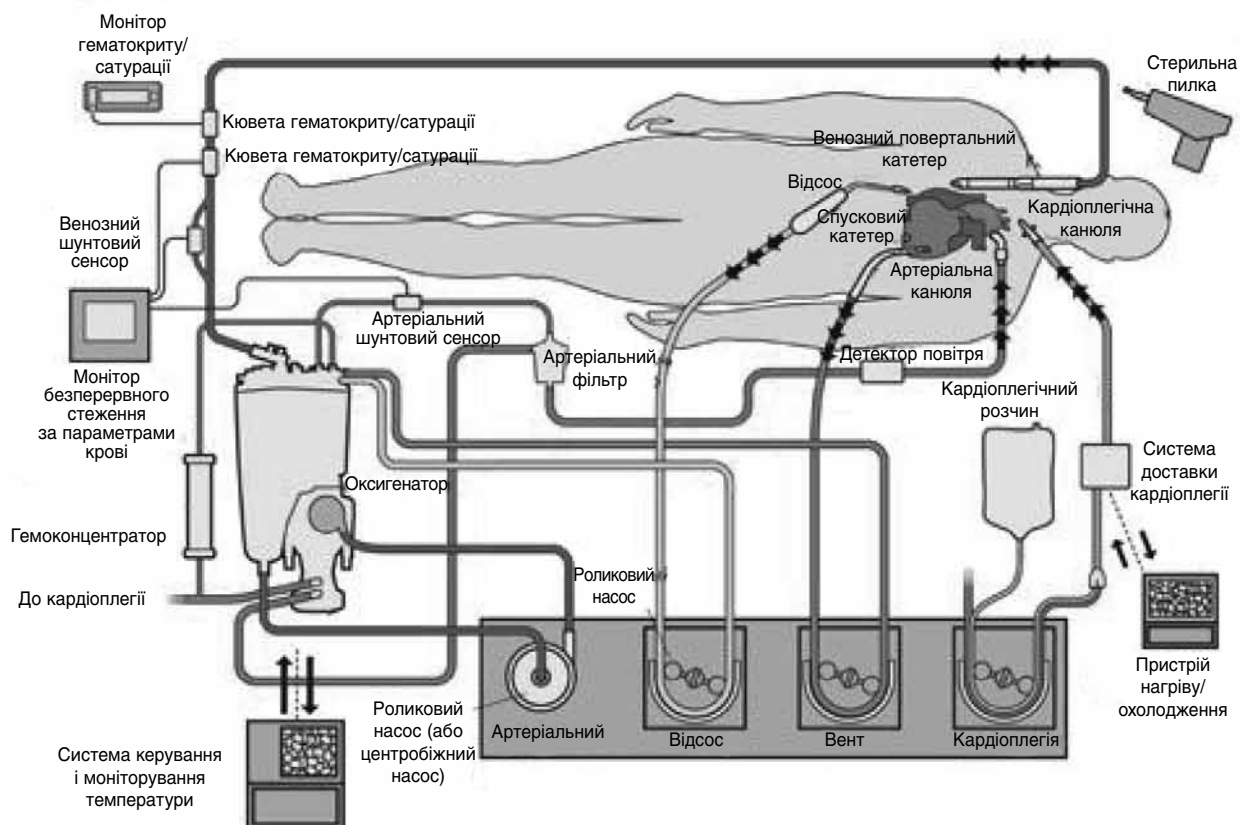


Рис. 1. Схема проведення штучного кровообігу



Таблиця 1. Групи пацієнтів

Показник	ГЕК 6% 200/0,5 Хетасорб	Розчин Рінгера
Пацієнтів у групі	15	15
Вік, роки	67±3	69±5
Чоловіки, %	70	80
Жінки, %	30	20
ФК клас за NYHA	3	3
Вид оперативного втручання	АКШ	АКШ

через артеріальний фільтр, потрапляє до центральної артеріальної судини (аорти, стегнової вени). В період оперативного втручання система являє собою єдиний комплекс біомеханічного блоку АШК та судинного русла пацієнта (рис. 1).

На сьогодні стратегія компаній-виробників обладнання для ШК базується, насамперед, на спробах мінімізувати об'єм заповнення контуру екстракорпорального кровообігу [3]. Так, в середньому, первинний об'єм заповнення системи у дорослих пацієнтів знаходиться в межах 1000–1200 мл. На відміну від XIX століття, в сучасній кардіохірургії для заповнення контуру екстракорпорального кровообігу зазвичай не використовуються компоненти крові пацієнта, проте інші складові залишилися незмінними. Як дилуванти використовуються синтетичні колоїди, розчин бікарбонату натрію, розчин манніту, кристалоїди та прямий антикоагулянт [4].

Зазвичай в ролі дилуванта на сьогоднішній день використовується розчин гідроксиетильованого крохмалю 6% (середня молекулярна маса — 200 000 Да, молярне заміщення — 0,5, осмолярність — 309 мОсоль/л). Проте вибір синтетичного колоїду є досить спірним питанням, оскільки за даними різних іноземних та вітчизняних джерел саме він суттєво впливає на коагуляційний гемостаз та рівень післяопераційної крововтрати [5].

З метою набуття власного досвіду автори провели клінічне дослідження та порівняли вплив синтетичного колоїду на основі гідроксиетильованого крохмалю 6% 200/0,5 (Хетасорб, «Хемофарм АД», Сербія) та розчину Рінгера на коагуляційний гемостаз та рівень післяопераційної крововтрати під час операцій зі штучним кровообігом.

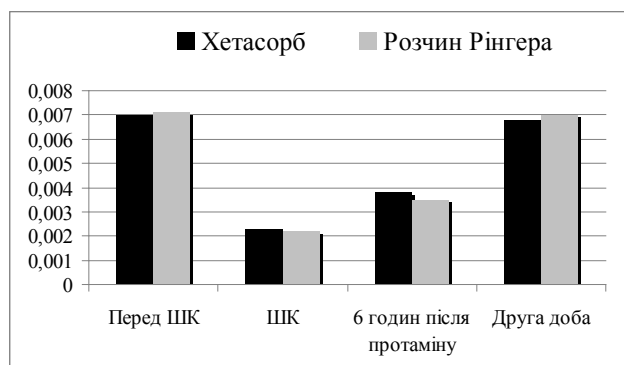


Рис. 2. Динаміка змін VII фактора згортання крові (г/л, n=30)

Таблиця 2. Характеристики штучного кровообігу (n=30)

Показник	ГЕК 6% 200/0,5 Хетасорб	Розчин Рінгера
Тривалість ШК, хв	68,2±7,4	62,2±8,1
Температура, °C	32,2±0,1	32,0±0,2
Інтраопераційний діурез, мл/кг	25,2±1,6	27,1±3,4
Інтраопераційна інфузія кристалоїдів, мл/кг	15,0±0,4	22,8±1,7
Інтраопераційна інфузія колоїдів, мл/кг	7,7±0,3	4,5±0,2

Матеріали та методи

Обстежено 30 пацієнтів, оперованих в умовах штучного кровообігу. Залежно від вибору основного дилуванта їх було розподілено на 2 групи по 15 пацієнтів у кожній. У першій групі основним дилувантом був розчин гідроксиетильованого крохмалю 6% 200/0,5 (Хетасорб, «Хемофарм АД», Сербія). В контрольній (другій) групі об'єм системи екстракорпорального кровообігу було заповнено розчином Рінгера. Обидві групи були співставні за віком, гендерними ознаками, функціональним класом (ФК) основного захворювання за NYHA, а також за видом оперативного втручання (табл. 1).

Досліджуваними параметрами було обрано рівень VII та VIII факторів згортання крові (г/л), комплаєнс легень (мл/мбар), тривалість ШК (хв), температура (°C), кількість діурезу під час операції та в післяопераційний період (мл/кг), об'єм інтраопераційної інфузії колоїдів та кристалоїдів (мл/кг), тривалість ШВЛ (год), тривалість перебування у реанімаційному відділенні (днів), тривалість госпіталізації (днів) та рівень крововтрати по дренажах (мл/кг).

Штучний кровообіг проводився за загальнозживаною у клініці методикою на апараті Terumo System I (Японія) з використанням оксигенатора Maquet Quadrox-i Adult (Німеччина), в умовах помірної гіпотермії. Тривалість ШК, рівень діурезу під час оперативного втручання, а також об'єм інтраопераційної інфузії колоїдів та кристалоїдів були співставні в обох групах (табл. 2).

Результати

Динаміка VII (рис. 2) та VIII (рис. 3) фактора згортання крові була співставна в обох групах пацієнтів на всіх

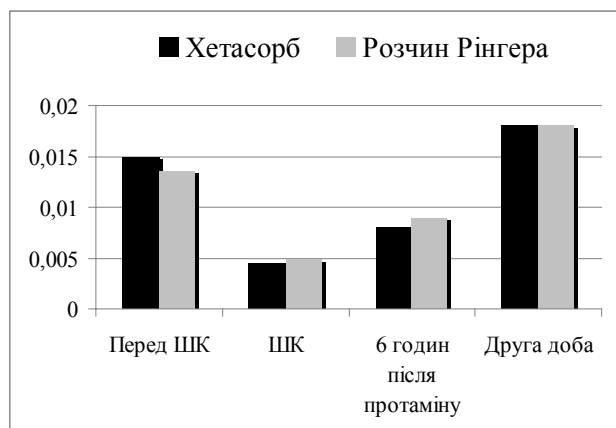


Рис. 3. Динаміка змін VIII фактора згортання крові (г/л, n=30)

Хетасорб

гідроксиетилкрохмаль



- ✓ Лікування та профілактика гіповолемії та шоку
- ✓ Європейська якість — українська ціна
- ✓ Максимальні добові дози:

- 6 % розчину — 33 мл/кг маси тіла/добу
(приблизно 2500 мл/добу для людини з масою тіла 75 кг)
- 10 % розчину — 20 мл/кг маси тіла/добу
(приблизно 1500 мл/добу для людини з масою тіла 75 кг)



Ця інформація призначена для медичних закладів та лікарів.

Виробник: «Хемофарм», Сербія. Представництво в Україні: м. Київ, вул. Велика Васильківська, 9/2, офіс 52.

Р. п. № UA/9731/01/02 від 15.07.2009, Р. п. № UA/9731/01/01 від 02.06.2009. Перед застосуванням ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування.

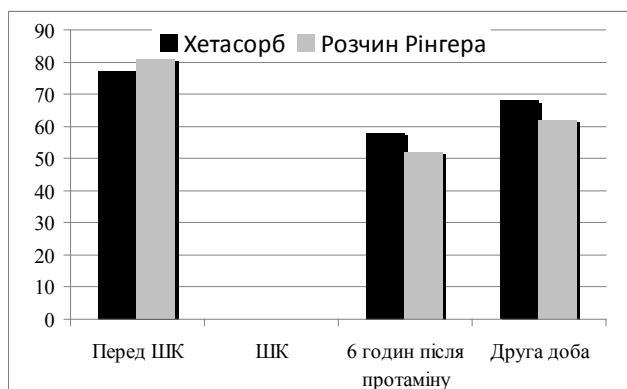


Рис. 4. Комплаєнс респіраторної системи в динаміці (мл/мбар, n=30)

етапах контролю (перед ШК, під час ШК, 6 годин після введення протаміну та на 2-гу добу після оперативного втручання).

Достовірної різниці не було виявлено також під час контролю комплаєнсу респіраторної системи в динаміці (рис. 4). Комплаєнс визначався в автоматичному режимі апарату ШВЛ «Dräger» (Німеччина). Під час оперативного втручання комплаєнс не визначався, оскільки дихальну функцію протезував оксигенатор.

У ранній післяопераційний період достовірної різниці у показниках загальної тривалості ШК, терміну перебування в реанімаційному відділенні, загальній тривалості госпіталізації виявлено не було. Об'єм діурезу та крововтрати по дренажах на 1-шу та 2-гу добу після оперативного втручання достовірно не відрізнявся (табл. 3).

Висновок

Грунтуючись на отриманих даних, можна зробити висновок, що використання колоїдних розчинів на основі ГЕК 6% 200/0,5 (Хетасорб, «Хемофарм АД», Сербія) в терапевтичних дозах при проведенні штучного кровообігу

Таблиця 3. Клінічний перебіг післяопераційного періоду

Показник	ГЭК 6% 200/0,5 Хетасорб		Розчин Рінгера	
ШВЛ, годин	4,4±0,3		5,2±0,1	
Термін перебування у відділенні ІТ, днів	2,5±0,1		3,0±0,5	
Термін госпіталізації, днів	10±2,0		10±3,5	
	1-ша доба	2-га доба	1-ша доба	2-га доба
Объем крововтрати по дренажах, мл/кг	3,8±0,3	2,4±0,1	3,9±0,1	3,2±0,2
Діурез, мл/кг	35±1,5	28±2,2	40±4,1	33±2,7

не зумовлює суттєвого впливу на коагуляційний гемостаз, комплаєнс дихальної системи та рівень післяопераційної крововтрати.

Література

1. Palanzo D.A., Parr G.V., Bull A.P. et al. Hetastarch as a prime for cardiopulmonary bypass // Ann. Thorac. Surg. — 1982. — Vol. 34. — P. 680–683.
2. Boldt J. Volume therapy in cardiac surgery: Does the kind of fluid matter? // J. Cardiothorac. Vase Anesth. — 1999. — Vol. 13. — P. 752–763.
3. Gallagher J.D., Moore R.A., Kerns D. et al. Effects of colloid or crystalloid administration on pulmonary extravascular water in the postoperative period after coronary artery bypass grafting // Anesth. Analg. — 1985. — Vol. 64. — P. 753–758.
4. Cope J.T., Banks D., Mauney M.C. et al. Intraoperative hetastarch infusion impairs hemostasis after cardiac operations // Ann. Thorac. Surg. — 1997. — Vol. 63. — P. 78–82; discussion 82–83.
5. Tobias M.D., Wambold D., Pilla M.A. et al. Differential effects of serial hemodilution with hydroxyethyl starch, albumin, and 0.9% saline on whole blood coagulation // J. Clin. Anesth. — 1998. — Vol. 10. — P. 366–371.



Раціональна інфузійна терапія: сьогодення та перспективи

Сьогодні навіть важко уявити, що до середини XIX століття основним шляхом введення та надходження ліків в організм хворих був пероральний шлях. Після того, як в 1628 році англійський фізіолог та анатом-експериментатор Вільям Гарвей (1578–1657) створив вчення про систему кровообігу, розпочалися спроби із внутрішньовенного введення різноманітних речовин.



Кристофер Рен
(1632–1723)

У 1656 році лікар та архітектор Кристофер Рен першим у світі виконав експерименти із внутрішньовенних ін'єкцій. Внутрішньовенно він вводив настойку опію, вино, пиво, ель, молоко тощо. Не важко уявити, якими були наслідки подібного лікування. Слід додати, що як голку для ін'єкцій К. Рен використовував пташине перо, а замість шприця — міхури риб

і птахів. Експерименти з подібним примітивним обладнанням тривали до середини XIX століття, коли Чарльз Правац (1791–1853) запропонував ін'єкційний шприц та порожню голку. Знаменитий «фізіологічний розчин» (ізотонічний [0,9%] розчин хлориду натрію), який сміливо можна назвати родоначальником інфузійних препаратів, вперше був застосований Альбертом Ландерером (A. Landerer) 10 липня 1881 року. З цим інфузійним середовищем світова медицина увійшла в XX століття — вік становлення й розвитку інфузійної терапії [2].

У XX столітті почали розроблятися та впроваджуватися нові й нові групи препаратів — похідні полівінілпіролідонів, декстрини, желатини, гідроксиетильовані крохмалі, похідні багатоатомних спиртів, комплексні багатофункціональні препарати тощо.

На сьогодні раціональна інфузійна терапія — це один із наріжних каменів успішного лікування більшості захворювань. Роль інфузійної терапії в лікуванні хворого, її об'єми та склад залежать від ряду обставин: загального вихідного стану пацієнта, глибини й поширення уражень органів, специфіки захворювання (запальний процес, злоякісна пухлина) та його ускладнень.

Призначаючи інфузію, лікар прагне коригувати порушення, що були викликані самою хворобою та її ускладненнями: водно-електролітні розлади, анемію, гіпоаліментацию, інтоксикацію, реологічні розлади тощо. При цьому стандарти лікування в різних клініках можуть суттєво різнитися. Часом інфузійна терапія має досить формальний характер, що свідомо або підсвідомо відбувається через недооцінку її ролі в лікуванні хворого, недостатньої орієнтованості лікаря в основних патофізіологічних механізмах, наявних у хворого розладів. Ситуація поглиблюється ще й через те, що за останні 20 років в Україні не вийшло жодного підручника з питань інфузійної терапії, хоча за цей період з'явилася ціла плеяда інфузійних препаратів. Звичайно, практичному лікарю важко розібратися в цьому розмаїтті лікарських засобів.

В першу чергу, важливо з'ясувати, за яких патологічних станів і патофізіологічних синдромів, що супроводжують тяжкі захворювання, лікар має призначити внутрішньовенне вливання.

Патологічні стани й синдроми: показання до інфузійної терапії

Гостра крововтрата

Наявність гострої масивної крововтрати є абсолютним показанням до проведення енергійної інфузійної терапії. На переносимість крововтрати пацієнтом впливає багато факторів. Крім обсягу крововтрати — це й швидкість витікання крові; проведені паралельно лікувальні заходи, що компенсують втрату крові; загальний стан, вік, стать хворого тощо. Гостра масивна крововтрата складається з трьох головних патофізіологічних компонентів: гострої гіповолемії, порушень у системі гемостазу й втрати носія кисню (еритроцитів).

Гіповолемія

Зниження об'єму циркулюючої крові (ОЦК) — незмінний супутник травм, хірургічних захворювань і оперативних втручань. Гіповолемія може бути гострою (масивна крововтрата), підгострою (перитоніт, кишкова



непрохідність, масивна діарея інфекційного генезу) або хронічною (онкологічні захворювання, тривала іммобілізація, обмеження прийому рідини тощо). Найбільш тяжка гіповолемія супроводжує масивну крововтрату, кишкову непрохідність, деструктивний панкреатит, деякі стани декомпенсації обміну речовин (кетонемічна та гіперосмолярна коми). Значна гіповолемія характерна для захворювань і станів, що супроводжуються постійною блювотою, дисфагією, системним запаленням і інтоксикацією. Для хворих зі злоякісними пухлинами, навіть при неускладненому перебігу, характерна гіповолемія різного ступеня тяжкості.

Нормальний ОЦК становить близько 70 мл/кг для чоловіків і 60 мл/кг для жінок, тобто близько 6–7% маси тіла. Достатній ОЦК є необхідним для підтримки нормального кровообігу. При зниженні ОЦК відбувається так звана централізація кровообігу — для підтримки серцевого викиду, достатнього для функціонування головного мозку, серця й легень за рахунок збільшення периферичного опору судин відбувається переміщення патологічно зниженого ОЦК до магістральних судин і серця. В інших органах і тканинах організму розвивається гіперперфузія, наслідки якої залежно від її вираженості й тривалості можуть варіювати від неприємних до незворотних.

Перерозподіл рідини

Травмовані й ушкоджені тканини здатні притягувати до себе більшу кількість рідини, що накопичується в інтерстиціальному просторі, викликаючи локальний набряк. Величезні обсяги рідини (до кількох літрів) можуть перебувати у порожнині паретичного кишечника й шлунка. Ці процеси здатні призводити до тяжкої, критичної дегідратації. Втрата крові, навпаки, призводить до переміщення рідини із внутрішньоклітинного простору до інтерстицію, а потім — у судинне русло. Якщо до цього додати втрати лімфи, потовиділення, випарення та перспірацію, створюється картина втрат величезних обсягів рідини, що вимагають виявлення й ретельної компенсації.

Порушення водно-електролітного балансу

Гіповолемія та перерозподіл рідини формують умови для розвитку порушень водно-електролітного балансу — важливої ланки патогенезу серцевої та ниркової недостатності, цирозу печінки, асцити, токсикозу вагітних та багатьох інших захворювань. Для забезпечення фізіологічної потреби в рідині та електролітах необхідно щоденне надходження 50–70 ммоль натрію, 50–70 ммоль калію, 100 г вуглеводнів та 30–40 г білків на 1 м² поверхні тіла. При порушенні обміну електролітів підвищується ризик виникнення аритмій, порушень нервово-м'язової провідності, ускладнюються регуляція обміну біологічних рідин та біологічно-активних речовин. Зрозуміло, що хворий не може самостійно ліквідувати тяжкі розлади водно-електролітного обміну. І тут величезне значення набуває адекватна, раціонально побудована інфузійна терапія із застосуванням багатокомпонентних поліелектролітних сумішей (розчин Рінгера-лактату, реосорбілакт та ін.).

Порушення згортання крові

При патологічних станах цього типу порушення можуть відбуватися в кожній із ланок системи гемостазу. Для дуже багатьох гострих і хронічних захворювань характерним є гіперкоагуляційний синдром. У свою чергу, гіперкоагуляційний синдром небезпечний через розвиток тромбозів та емболій або перехід у дисеміноване внутрішньосудинне згортання (синдром ДВЗ). Наявність гіперкоагуляційного синдрому, і тим більше ДВЗ, є ознаками тяжкості й небезпечності захворювання, особливо гострого. Вони повинні служити показаннями до призначення активного лікування, в тому числі інфузійної терапії. Остання має бути спрямована на поліпшення реології крові та компенсацію відсутніх факторів антизгортальної системи, насамперед антитромбіну III. У першому випадку показана програма з боротьби із гіповолемією, у другому — головним інфузійним середовищем стає свіжозаморожена плазма (СЗП).

Порушення мікроциркуляції

Перелічені вище патофізіологічні механізми, такі як гіповолемія та порушення реологічних властивостей крові, до яких приєднуються зміни функції ендотелію судин, призводять до розладів мікроциркуляції. Цей стан, у свою чергу, є незалежним предиктором розвитку ряду захворювань. Зокрема, у 7 незалежних дослідженнях, що охопили більше 1000 чоловік, було встановлено, що при гематокриті вище 50% ризик розвитку захворювань серцево-судинної системи збільшується в 3 рази, а смертність від цих захворювань — у 6 разів [12]. Крім того, порушення мікроциркуляції є частою причиною неефективності інтенсивної терапії через порушення доставки лікарського препарату у вогнище патологічного процесу. Оптимальним методом лікування цих станів є застосування комплексного підходу, який включає призначення інфузійної терапії, спрямованої на різні ланки патогенезу порушень мікроциркуляції. Такий підхід має включати: вплив на внутрішньосудинні механізми (латрен), нормалізацію функції ендотелію (препарат L-аргініну — тівортін) та багатокомпонентний вплив на основні механізми, в тому числі на поповнення ОЦК та гемодилуцію (реосорбілакт).

Інтоксикація

З інтоксикацією, як правило, ендогенною, у клінічній практиці доводиться зустрічатися нерідко. Зазвичай джерелом токсинів служать гнійники (локалізовані й поширені), некротичні тканини, кишковий вміст (у тому числі при кишковій непрохідності), сепсис. Можлива інтоксикація жовчю (при механічній і паренхіматозній жовтяниці), сечею (сечовий перитоніт). Екзогенна інтоксикація пов'язана з попаданням токсинів ззовні, наприклад, при різноманітних отруєннях медичними препаратами, органічними та неорганічними сполуками тощо. У всіх подібних випадках один із головних шляхів природної детоксикації — виведення токсинів через нирки, із сечею.

Обов'язковим у лікуванні екзо- та ендотоксикозів є гемодилуція, що передбачає парентеральне водне навантаження кристалоїдами (фізіологічний розчин, розчин Рінгера, розчин Рінгера-лактатний тощо), колоїдами (розчини гідроексигетильованих крохмалів) та багатокомпонентними



препаратами (реосорбілакт, ксилат). Виконується також наводнення рідиною перорально або через зонд. Це зумовлює зменшення концентрації токсичної речовини в крові й прискорює її виведення із сечею. Швидкість виведення більшості токсинів збільшується у лужному середовищі. З метою залуження плазми хворим внутрішньовенно вводять розчини, що містять гідрокарбонат натрію (4% розчин сода-буфер). Інфузійна програма визначається індивідуально з урахуванням рівня гематокриту, стану хворого, виду патології.

Подібні підходи лягли в основу методу «стимульованого діурезу», коли спочатку проводять «навантаження рідиною» — інфузію 2–3 літрів (до 80–100 мл/кг маси тіла на добу) кристаліодів, а потім вводять сечогінні препарати. Специфічну детоксикуючу ефективність препаратів на основі полівінілпіролідонів (неогемодезу та ін.) у наш час багато фахівців беруть під сумнів [3]. Використання для зв'язування токсинів розчинів людського альбуміну вкрай високовартісне, пов'язане з чималим ризиком побічних реакцій, а показання — далеко не завжди очевидні. Велику допомогу у виконанні програми детоксикації може надати застосування методу малооб'ємної інфузійної терапії, принципи якої буде висвітлено нижче.

Порушення кислотно-основної рівноваги (КОР)

Рівень рН залежить від стану буферних систем організму (бікарбонатної, фосфатної, білкової та гемоглобінової) та фізіологічних механізмів підтримання КОР. Якщо врахувати, що в організмі утворюється в 20 разів більше кислих продуктів, ніж лужних, порушення фізіологічних механізмів компенсації при патології призводить, в першу чергу, до розвитку ацидозу. При цьому респіраторний ацидоз зумовлений переважно дихальною недостатністю різного генезу, у той час як метаболічний ацидоз супроводжує серцеву, дихальну, ниркову та печінкову недостатність [6]. В умовах ацидозу знижується активність лікарських препаратів; аритмії на фоні ацидозу, зазвичай, резистентні до лікування протиаритмічними препаратами. Таким чином, порушення КОР значно погіршує перебіг різних патологічних процесів та ускладнює їх лікування.

Компоненти інфузії

Традиційна побудова складу інфузійної терапії заснована на класичних уявленнях про основні природні складові внутрішньо- та позасудинної рідини — воду, електроліти, білки та еритроцити. Традиційний підхід передбачає: нестачу води й електролітів треба поповнювати сольовими розчинами, дефіцит білків — переливанням самого «головного» білка плазми крові альбуміну, втрату еритроцитів — гемотрансфузією. Однак по мірі нагромадження знань і досвіду виявилось, що насправді все значно складніше. Сьогодні раціональною визнається лише теза про доцільність поповнення рідини й електролітів сольовими розчинами. Що стосується лікування гіпоальбумінемії шляхом переливання розчину людського альбуміну, останніми роками така тактика піддалася серйозній критиці [9, 10]. Ще раніше з'явилася велика кількість робіт, що змусили в корені переглянути традиційну концепцію переливання крові, в основу якої був покладений принцип відшкодування крововтрати «крапля за краплею».

Колоїди чи кристаліоди?

Дискусія про те, чи необхідні колоїдні розчини для лікування гострої масивної крововтрати, триває донині. Основа цієї дискусії була закладена в той час, коли встановили, що додавання інфузії сольових розчинів до цільної крові при великій втраті крові й геморагічному шоку значно зменшує летальність. Після створення синтетичних колоїдних плазмозамінників з'явилися прихильники поєднаної колоїдно-кристаліодної терапії крововтрати, які наполягали на тому, що застосування синтетичних колоїдних розчинів дозволяє значно швидше й стійкіше відновлювати дефіцит ОЦК і серцевий викид. Їх опоненти стверджували, що застосування колоїдів не поліпшує статистичних результатів виживаності, натомість кристаліоди значно дешевші й не викликають анафілактоїдних реакцій, що представляють певну небезпеку при переливанні як синтетичних колоїдних розчинів, так і природних (альбуміну). Згодом дискусія про перевагу «колоїдної» або «кристаліодної» терапії поширилася від проблем лікування масивної крововтрати на побудову інфузійної терапії взагалі. Ця суперечка часом набуває таких форм, що Р. Marino навіть назвав її «колоїдно-кристаліодною війною» [7]. При цьому нерідко стали забувати, що основні дані про порівняльність результатів «колоїдної» і «чисто кристаліодної» інфузії було отримано в експериментах на тваринах та на переважно молодих і здорових людях. Навряд чи ці результати можна коректно використовувати при лікуванні людей похилого віку зі зниженими функціональними резервами, насамперед серцево-судинної системи й легень.

Загалом, використання розчинів кристаліодів при гіповолемічному шоку, у тому числі при гострій крововтраті, базується не стільки на необхідності швидкого збільшення ОЦК, що відбувається у період швидкого вливання, а на компенсації позаклітинної дегідратації, що швидко виникає за цих станів. Крім того, в екстремній ситуації, коли необхідно негайно відновити (зберегти) серцевий викид, що різко впав від гострої масивної втрати крові, струминна інфузія сольового розчину може виявитися ефективною і на короткий час стабілізувати стан хворого. Недарма останніми роками з'явилися рекомендації використовувати для невідкладної допомоги при гострій крововтраті й шоку гіпертонічні розчини хлориду натрію.

До кристаліодів відносять також розчини глюкози. Принципова відмінність розчинів вуглеводів від сольових розчинів полягає в наступному. Глюкоза бере участь у підтриманні тонічності плазми, але завдяки дії інсуліну, що циркулює в крові, швидко залишає кровоносне русло і надходить до клітини. Вода, що залишається, рівномірно розподіляється в рідинних просторах організму, роблячи лише незначний внесок у збільшення об'єму плазми. Тому надлишкове введення розчинів глюкози неефективне для відновлення ОЦК та призводить до внутрішньоклітинної гіпергідратації. Щоб уникнути небажаних осмотичних ефектів при переливанні розчинів глюкози, важливо пам'ятати, що темп введення не повинен перевищувати швидкість утилізації вуглеводу (до 5 мг/кг на хвилину).

На противагу кристаліодам, колоїдні розчини спеціально створені для швидкого й стійкого збільшення ОЦК. Як відомо, втрата ОЦК, тобто гіповолемія, — неминучий супутник майже всіх критичних станів. Не дивно, що більшість фахівців прагнуть широко використовувати



препарати, які дозволяють швидко й надійно коригувати гіповолемію, тобто включають до складу інфузійної терапії значний обсяг колоїдних розчинів.

Які кристалоїди?

Про те, що основою кристалоїдної інфузії є розчини, які містять натрій, уже було сказано вище. Найпростіший з них — ізотонічний розчин хлориду натрію. Він є практично ізотонічним щодо плазми крові, адже містить еквівалентну останній кількість катіонів та аніонів (по 154 мекв/л). Звідси пішла й назва препарату — «ізотонічний розчин». Друга назва цього розчину — «фізіологічний» — не зовсім відповідає істині, тому що в ньому наявні лише іони натрію та хлору, в той час як у плазмі є калій, кальцій, магній та інші мікроелементи.



Сідней Рінгер
(1835–1910)

Першим удосконаленням ізотонічного розчину став розчин Рінгера, що був запропонований в 1882 році Сіднеєм Рінгером. Це був (і залишається) збалансований розчин, що містить хлориди натрію, калію й кальцію. Розчин повільно завойовував авторитет і з часом набув широкого визнання, але суттєвою вадою цього препарату був великий вміст іонів хлору.

Тож, при введенні великих об'ємів розчину Рінгера у багатьох хворих виникав гіперхлоремічний ацидоз. Аби подолати цей недолік, у 1930 році американський педіатр Алексис Хартман (A. Hartman) запропонував до розчину Рінгера додавати лактат. З тих часів розчин Рінгера-лактату відомий як «розчин Хартмана». В порівнянні з ізотонічним розчином NaCl та розчином Рінгера цей препарат містить меншу кількість іонів натрію та хлору, а наявність лактату передбачає збільшення буферних властивостей крові.

Велике значення для практичної медицини має також інший сольовий розчин — калію хлорид. Якщо головним позаклітинним катіоном є натрій, то основний внутрішньоклітинний катіон — калій. Дуже багато запальних захворювань і критичних станів супроводжуються втратою калію й внутрішньоклітинною гіпокаліємією. Визначити вміст внутрішньоклітинного калію в клінічних умовах практично неможливо. Однак низька концентрація калію в сироватці крові майже завжди вказує на внутрішньоклітинну гіпокаліємію. Особливо важливою є корекція гіпокаліємії для профілактики й лікування порушень серцевого ритму та парезу кишечника. Сьогодні вважається, що найкращий спосіб доставити іон калію в клітину — перелити хворому так звану «поляризуючу» суміш, тобто суміш хлориду калію, глюкози й інсуліну (розчин ГіК).

Які колоїди?

На сьогоднішній день вибір колоїдних інфузійних середовищ складається з:

- синтетичних препаратів: похідних гідроксиетильованих крохмалю (ГЕК), декстрану або желатини;
- розчинів альбуміну;
- свіжозамороженої плазми.

Слід зазначити, що ще у 1940 році Reppe, Weese та Necht створили перші препарати на основі полівінілпіролідону (ПВП), які стали першими синтетичними колоїдами. У клінічній практиці в 1940 році було вперше використано препарат «Перистой», пізніше в СРСР було синтезовано аналогічний препарат під назвою «Гемодез».

З часом стало відомо, що при повторних введеннях Гемодез гальмує функцію ретикуло-ендотеліальної системи, що призводить до тяжких уражень імунної системи. Особливо інтенсивно це явище виражене у новонароджених та дітей раннього віку [3]. Пізніше виявилися й інші недоліки похідних ПВП: бластогенна здатність полівінілпіролідонів, схильність до накопичення молекул ПВП за межами судинного русла. Внаслідок цього утворюється своєрідне депо токсинів, пов'язаних з молекулами колоїду в печінці, селезінці, нирках, легенях та кістковому мозку пацієнта та посилюється інтерстиціальний набряк.

Тому не дивно, що в 1958 році застосування похідних ПВП було заборонено в США, а з другої половини 1970-х років повідомлення про застосування цих препаратів зникли зі сторінок зарубіжної медичної літератури. В Україні наказ МОЗ про заборону використання гемодезу в клінічній практиці вийшов лише у 1998 році (в Росії — ще пізніше — у 2005 році).

В 1944 році в клінічну практику були введені кровозамінники на основі декстрану (A. Gronwald, B. Ingelman) [5]. Декстрини є розчинами полімерів глюкози, вони синтезуються з сахарози бактеріями *Leuconostoc mesenteroides*. Перший препарат декстрану, отриманий в СРСР у 1952 році, мав назву «Синкол». Через два роки — у 1954 році — було розроблено широковідомий препарат поліглюкін. В 1967 році було отримано відомий в країнах СНД реополіглюкін. Таким чином, застосування декстранів має багату історію. Проте за період інтенсивного клінічного використання цих препаратів накопичувалася і негативна інформація. Зокрема, до недоліків декстранів варто віднести загрозу підвищеної кровоточивості за рахунок дезагрегації тромбоцитів (більшою мірою відноситься до реополіглюкіну) при необхідності використання значних доз препарату (>20 мл/кг) і тимчасова зміна антигенних властивостей крові, що іноді утруднює визначення сумісності. На жаль, все частіше спостерігаються анафілактоїдні реакції на декстрини, часом — досить тяжкими.

Серед препаратів синтетичних колоїдів, що залишилися на ринку, завдяки біологічній інертності, тривалій циркуляції в судинному руслі й надзвичайно низькій алергогенності на перше місце в останні роки цілком обґрунтовано стали претендувати препарати гідроксиетильованих крохмалів (ГЕК). Від інших штучних плазмозамінників їх вигідно відрізняє значно менший вплив на агрегаційні властивості тромбоцитів, що дозволяє переливати значні дози (до 2 л і навіть більше) препаратів цієї групи без високого ризику викликати дезагрегаційну коагулопатію [8, 11].

Похідні желатини є ізотонічними, ізоонкотичними (4–8%) розчинами желатину та низькомолекулярними (20 000–40 000 Д) плазмозамінниками. Через низьку молекулярну масу тривалість їх циркуляції в судинному руслі невелика і становить близько 2 годин. Желатин викликає збільшення викиду інтерлейкіну-1β, який стимулює запальні зміни ендотелію. В умовах загальної запальної реакції та генералізованого пошкодження



ендотелію ця небезпека різко зростає. Інфузія цих препаратів знижує концентрацію фібринонектину, що може додатково збільшувати проникність ендотелію. Введення цих препаратів викликає збільшення викиду гістаміну. Слід зазначити, що препарати желатини в США вважаються настільки небезпечними, що не дозволені до застосування.

Особливий інтерес у якості природного колоїдного плазмозамінника являє розчин людського альбуміну. Протягом багатьох років довкола нього існував ореол практично ідеального плазмозамінника, застосування якого стримували тільки природна обмеженість сировинних ресурсів та висока ціна. На жаль, переконливі дані останніх років змінили ставлення до розчинів альбуміну. Є повідомлення про негативні результати переливання альбуміну при шоку, коли значно підвищується проникність ендотелію для білкових молекул, зокрема для альбуміну. Це призводить до проникнення альбуміну та зв'язаної з ним води до інтерстиціального простору, тим самим збільшуючи об'єм рідини в інтерстиції та зменшуючи в судинному руслі. Нормальний процент транспалярної втрати альбуміну становить 5% протягом першої години, однак при лікуванні критичних станів, зокрема сепсису, відбувається 300% збільшення виходу альбуміну в інтерстиціальний простір. Таким чином, розподіл його об'єму при сепсисі практично відповідає розподілу кристаліодів [4]. Розчини альбуміну можуть містити значну кількість фрагментів фактора Хагемана, що викликають артеріальну гіпотензію при інфузії, тому існує ліміт швидкості інфузії альбуміну: вона не повинна перевищувати 1–5 мл/хв. Це робить застосування альбуміну при критичних станах, коли потрібна швидка ресуститутція, проблематичним. Крім того, альбумін є білковою молекулою, що збільшує антигенне навантаження на організм і може викликати небезпечні алергічні реакції аж до анафілактичного шоку. Ще один аргумент: альбумін має дуже високу вартість (у 20–40 разів перевищує вартість кристаліодів), щоб використовуватися як препарат для відновлення крововтрати у великих об'ємах.

Аналіз оглядів рандомізованих досліджень демонструє досить суперечливі результати. Є дані як на користь застосування альбуміну, так і проти нього. Серед негативних результатів наведемо наслідки лікування критично хворих пацієнтів, оприлюднені в 1998 році у «Британському медичному журналі». Виявилось, що у всіх групах пацієнтів, що отримували альбумін, рівень летальності був вищим. Причому різниця в рівнях летальності між групами становила 6%, тобто кожна 17-а смерть була наслідком застосування альбуміну [4]. Продовжують з'являтися дослідження, в яких констатується відсутність переваг альбуміну перед кристаліодами та іншими колоїдами. Іноді виходять повідомлення про ефективність альбуміну. В одних групах хворих застосування альбуміну може принести користь, в інших — шкоду. В цілому, навіть огляди та мета-аналізи рандомізованих досліджень не внесли повної ясності в питання: «Застосовувати чи не застосовувати препарати альбуміну?».

Підводячи підсумки, не можемо не погодитися з думкою М.А. Георгіянц (2007), яка підкреслює, що метою лікування має бути не стільки досягнення нормалізації

показника загального білка та альбумінів плазми, скільки обмеження процесів, що призводять до розвитку гіпоальбумінемії. Досягнення нормальних значень сироваткового альбуміну шляхом його трансфузій навряд чи зможе принести хворому користь у випадках, коли не забезпечені адекватна перфузія та оксигенація, не контролюється інфекційний процес та хворий не отримує адекватного харчування [4].

Дослідження ролі альбуміну й сучасних синтетичних колоїдних плазмозамінників у лікуванні критичних станів тривають. Очевидно, потрібен певний час, щоб необхідні дані були уточнені та вироблені коректні та конкретні рекомендації.

Нарешті, ще одне важливе питання: чи можна розглядати донорську СЗП як альтернативний засіб колоїдної інфузійної терапії? Сьогодні ми можемо дати категорично негативну відповідь. Призначення СЗП для відновлення ОЦК або корекції гіпопротеїнемії вважається нераціональним і небезпечним методом. Ризик переносу небезпечних інфекцій, подібних ВІЛ, гепатиту В та С, при використанні СЗП великий і становить 1:100 [7]. Частота анафілактоїдних і пірогенних реакцій при переливанні СЗП також досить висока. Тому сьогодні єдиним показанням до застосування СЗП фахівці визнають профілактику й лікування коагулопатичних кровотеч [1, 6, 7]. Водночас, коли в процесі профілактики або лікування розладів згортання крові переливають СЗП, зрозуміло, враховують її дію як колоїдної субстанції.

Сучасні погляди на гемотрансфузію

Колись переливання крові здавалося не просто вершиною й суттю інфузійної терапії, а універсальним рятівним засобом, який використовували і для лікування анемії, і для поповнення крововтрати, і для лікування сепсису, і для відновлення «життєвих сил» організму. З часом численні переконливі клінічні спостереження й тонкі лабораторні дослідження показали світовому співтовариству, що переливання чужорідної крові може бути не тільки рятівним, але й містить у собі приховану загрозу. Добре відомі посттрансфузійні розлади системи коагуляції, тяжкі пірогенні реакції з гіпертермією й серцево-судинною декомпенсацією, анафілактичні реакції, гемолиз, гостра ниркова недостатність тощо. В основі більшості ускладнень, пов'язаних з переливанням донорської крові, лежить реакція відторгнення організмом чужорідної тканини, тобто складний, багатокомпонентний і ще недостатньо вивчений універсальний механізм імунітету. Крім того, такі авторитетні фахівці, як А.І. Воробйов і співавтори (2001), підкреслюють: «...варто цілком чітко сказати, що трансфузійне середовище, що називається цільною консервованою кров'ю, по суті кров'ю не є. Потрібно розуміти, що поза руслом, поза організмом крові як біологічної тканини просто немає. Завдяки консервантам нам вдається зберегти в рідкому вигляді суміш компонентів крові, що по-різному прореагували на експозицію...» [1]. При переливанні цільної консервованої крові реципієнт разом з необхідними йому компонентами одержує функціонально неповноцінні тромбоцити, продукти розпаду лейкоцитів, антитіла й антигени, які можуть стати причиною посттрансфузійних реакцій і ускладнень. Тому показань до переливання цільної консервованої крові на сьогоднішній день немає. При гострій втраті крові



й адекватному заповненні дефіциту ОЦК навіть різке падіння гемоглобіну й гематокриту, як правило, не загрожує життю хворого, гемодилуція сприяє профілактиці мікротромбоутворення й мобілізації еритроцитів з депо, збільшенню швидкості кровотоку тощо. Існуючі у людини «запаси» еритроцитів багаторазово перевищують реальні потреби в переносі кисню, особливо в стані спокою. З цих причин рекомендації з призначення переливання донорських еритроцитів можна сформулювати так:

1. Розпочинати переливання еритроцитної маси слід після відновлення ОЦК.

2. Гемодилуція у період операції, як правило, безпечна, якщо не призводить до дилуційної коагулопатії, профілактику та лікування якої (а також ДВЗ) проводять трансфузіями СЗП.

3. Попереднє положення є справедливим лише при ретельній оцінці стану пацієнта. Наприклад, хворі з тяжкою ішемічною хворобою серця погано переносять виражену анемію.

4. Для практичного використання доцільно вказати орієнтир на 70–80 г/л для гемоглобіну та 25% для гематокриту як тієї межі, коли лікар повинен серйозно оцінити доцільність призначення трансфузії еритроцитів.

Малооб'ємна інфузійна терапія

Останніми роками значної популярності набув метод мало об'ємної інфузійної терапії (Small volume resuscitation — SVR). Суть його полягає в тому, що в судинне русло вводяться препарати з гіперосмолярними властивостями. Завдяки цьому відбувається перерозподіл ендогенної рідини без введення значних об'ємів екзогенного розчинника. Завдяки цьому відбувається перехід рідини з міжклітинного простору в судинне русло, що сприяє посиленню мікроциркуляції та перфузії тканин і «вимиванню» з них метаболітів і токсинів. Часто для малооб'ємної терапії використовують препарати багатоатомних спиртів — реосорбілакт та ксилат. Крім зазначених ефектів ці препарати сприяють корекції метаболічного ацидозу (тому що містять органічні аніони — відповідно натрію лактат та натрію ацетат — препарати із залужнюючим ефектом повільної дії), усуненню водно-електролітних порушень (мають в складі збалансований набір мікроелементів), діуретичний та детоксикуючий ефекти.

Висновки

Інфузійна терапія є одним з основних методів інтенсивної терапії, що постійно розвивається і вдосконалюється. Відбувається не тільки уточнення показань, створення та впровадження нових препаратів, але й кардинальний перегляд уявлень, які донедавна вважалися базовими та непорушними. Як наслідок — основні тенденції в інфузійній терапії, що склалися на сьогоднішній день, коротко виглядають таким чином.

Приводами для призначення внутрішньовенної інфузії, як правило, служать:

- гіповолемія (в тому числі гостра крововтрата);
- набряк та інфільтрація тканин;
- парез кишечника;
- інтоксикація;

- порушення згортання крові;
- розлади водно-електролітного гомеостазу;
- введення лікарських препаратів та поживних речовин.

Головними складовими частинами інфузії є кристалоди (сольові розчини та глюкоза); синтетичні колоїди, компоненти крові (еритроцитна маса та СЗП).

Серед синтетичних колоїдів препарати ГЕК, що постійно вдосконалюються, вважаються сьогодні найбільш перспективними.

Виникли серйозні сумніви щодо ролі розчинів альбуміну як колоїдного плазмозамінника й засобу лікування гіпоальбумінемії. Ведуться дослідження з уточнення реальної клінічної ефективності альбуміну та його побічних ефектів.

Недоцільно призначати СЗП як засіб для відновлення колоїдно-онкотичного тиску крові та корекції гіпоальбумінемії. Єдине показання до її переливання — масивна крововтрата та коагулопатичні кровотечі (синдром ДВЗ).

Переливання цільної консервованої крові виключено з клінічної практики. Трансфузія донорської еритроцитної маси проводиться лише за життєвими показаннями. Головний критерій її застосування — наявність ознак гіпоксемії, які не можуть бути пояснені іншими причинами, ніж втрата кисневої ємності крові.

Використання препаратів малооб'ємної терапії дозволяє усунути водно-електролітні порушення без введення значних доз препаратів і тривалої інфузії, що має важливе значення при веденні пацієнтів із хронічним захворюваннями серцево-судинної, сечовивідної систем і травного каналу.

Література

1. Воробьев А.И., Городецкий В.М., Шулутко Е.М., Васильев С.А. Острая массивная кровопотеря. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001.
2. Галушко О.А. Історія інфузійної терапії: від Вільяма Гарвея до наших днів // Внутрішня медицина. — 2011. — №2. — С. 56–60.
3. Георгиянц М.А., Корсунов В.А. Интоксикационные синдромы в медицине критических состояний и возможности их инфузионной коррекции. Мифы и реальность // Мистецтво лікування. — 2007. — №4 (40). — С. 74–77.
4. Георгиянц М.А., Корсунов В.А. Альбумин в инфузионной терапии критических состояний: немного «старой» теории и новых мета-анализов // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. — 2007. — №1. — С. 59–64.
5. Гуменюк Н.И., Киркилевский С.И. Инфузионная терапия. — К.: Книга плюс, 2004. — 208 с.
6. Лишнева В.Ю. Посиндромная инфузионная терапия в практике врача-терапевта // Здоров'я України. — 2010. — №10.
7. Марино П. Интенсивная терапия: Пер. с англ. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 768 с.
8. Морган Дж.Э., Михаил М.С. Клиническая анестезиология: Пер. с англ. Т. 2. — М.: Бином, 2000.
9. Allison S.P., Lobo D.N. // Crit. Care Med. — Vol. 4 (3). — P. 147.
10. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers: Human albumin administration in critically ill patients: a systematic review of randomized controlled trials // Br. Med. J. — 1998. — Vol. 317. — P. 235–240.
11. Pulimood T.B., Park G.R. // Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 4 (3). — P. 151–155.
12. Simone Y. Relation of blood viscosity to demographic and physiology variables and cardiovascular risk factors in apparently normal adults // Circulation. — 1990. — Vol. 81, №1. — P. 107–117.

К.О. Просолєнко¹, А.С. Шалімова²,¹Харківський національний медичний університет,²Харківська медична академія післядипломної освіти

Абдомінальний біль у загальнотерапевтичній практиці: етіопатогенез та діагностика

Абдомінальний больовий синдром є частим проявом різних патологічних процесів в органах черевної порожнини і «недигестивних» захворювань. У зв'язку з цим знання лікарем етіопатогенетичних механізмів формування болю, знання діагностичних і диференційно-діагностичних алгоритмів при абдомінальному больовому синдромі є, безумовно, важливим.

Біль — це суб'єктивне відчуття, яке виникає внаслідок надходження до центральної нервової системи (ЦНС) патологічних імпульсів з периферії.

Етіологія, патогенез та механізми регуляції

Основними причинами болю у животі є: розтягнення стінки чи капсули органа, запалення, ішемія та новоутворення.

Больові рецептори порожнистих органів черевної порожнини локалізуються у м'язовій і серозній оболонках, а больові рецептори паренхіматозних органів — у капсулі й очеревинному покриві.

Больова чутливість (ноцицепція, від лат. *nocens* — шкідливий) може бути умовно виражена чотирма ступенями інтенсивності — відсутність болю, біль як сигнал, потім «хвороба» і «катастрофа».

Поняття «ноцицепція» передбачає сприйняття організмом сильних (пошкоджуючих) стимулів. На відміну від ноцицепції, біль є більш складним відчуттям, в якому ноцицепція поєднується із суб'єктивним досвідом, і яке має сильний емоційний (афективний) компонент. У випадку одного й того самого ноцицептивного компонента афективний компонент може істотно змінюватися.

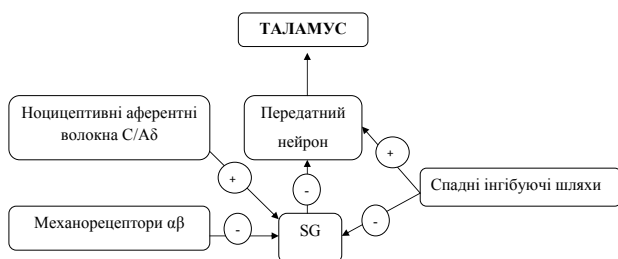


Рисунок. Схема регулювання передачі больових імпульсів

Існують декілька концепцій болю як явища. Перша, запропонована наприкінці XIX століття Фреєм, зводилася до того, що в організмі існують спеціалізовані аферентні больові рецептори та шляхи, по яким надсильні подразнення передаються у головний мозок. У 1965 році R. Melzack і P. Wall висунули теорію «зворотного контролю» болю, згідно з якою у спинному мозку спеціальний механізм контролю регулює потік імпульсів з периферії в вищерозміщених відділах, які відповідають вже саме за ноцицептивне сприйняття.

Аксони аферентних ноцицептивних волокон закінчуються в стовпах заднього рогу спинного мозку. Тут вони контактують із передавальними нейронами спинноталамичного шляху, по якому больова імпульсація досягає задніх ядер таламуса, а потім — соматосенсорних полів кори великого мозку. Клітини другого сегмента заднього рогу складають драглисту речовину (*substantia gelatinosa* — SG). Відповідно до теорії «зворотного контролю» короткі вставні нейрони, складові SG, регулюють проведення больових імпульсів від периферичних аферентних волокон до зорового бугра (рисунок).

Активність самих SG-інтернейронів підлягає модулюючим впливам. Вони активуються спадними інгібіторними нейронами або неноцицептивними аферентними імпульсами (наприклад, імпульсами тактильної чутливості) і гальмуються аферентними ноцицептивними C-волоконками. Аналогічна система «зворотного контролю» існує і в таламусі.

Результати досліджень дозволили сформулювати уявлення про існування в організмі антиноцицептивної системи, яка пригнічує сприйняття болю. Структури, пов'язані з цією системою, включають деякі зони центральної сірої речовини, покривки мосту, мигдалеподібного тіла, гіпокампу, ядер мозочка, ретикулярної формації. Існування антиноцицептивної системи дозволяє припускати, що її пошкодження може супроводжуватися появою болю.

Гуморальні механізми регуляції ноцицептивної чутливості

Ноцицептивні нервові закінчення є хемочутливими, оскільки вплив усіх подразників, що викликають відчуття



болю (механічні, термічні, запальні, ішемічні, хімічні) пов'язаний зі зміною хімічного оточення больових рецепторів.

До хімічних медіаторів, які беруть участь у ноцицептивній передачі та регулюванні потоку імпульсів, належать: нейротрансмітери (серотонін, гістамін), кініні (брадикінін, каллідін), низький рН, аденозинтрифосфат, молочна кислота, іони калію, простагландини, тахікініні (субстанція Р, нейрокінін А, нейрокінін В), опіоїдні пептиди та ін.

Опіоїди, впливаючи на різні рівні ноцицептивного каналу, складають своєрідну спадну систему контролю болю. Передача больового імпульсу з периферії на передавальні нейрони спиноталамічного тракту полегшена завдяки NO, субстанції Р. Медіаторами спадних цереброспінальних антиноцицептивних імпульсів є серотонін, нейрокінін А. Медіаторами антиноцицептивних імпульсів від SG-нейронів — енкефаліни, гамма-аміномасляні кислоти. Розробка способів активації функції антиноцицептивної системи — один із перспективних шляхів боротьби з болем.

Причини абдомінального болю у разі функціональних захворювань травного каналу (ТК) мають три основні механізми походження:

- порушення рухової функції ТК;
- вісцеральна гіперчутливість;
- метеоризм.

Порушення рухової функції ТК при функціональних захворюваннях підтверджено експериментально.

На сьогодні доведено провідну роль порушень моторики шлунка і дванадцятипалої кишки при функціональній диспепсії. Велике значення надається порушенню процесів акомодатії шлунка у відповідь на прийом їжі. При цьому нерідко спостерігається порушення ритму перистальтики шлунка. Також описано характерні групові скорочення кишечника, які виникають у другій фазі травного циклу роботи моторного мігруючого комплексу.

Деякі люди мають своєрідну тривалу слідову пам'ять про біль, який залежить від нейропластичності центральних відділів нервової системи і наявності слідових тонічних кортикальних імпульсів. Тоді навіть звичайні, не надмірні відхилення, наприклад розтягнення стінки кишки невеликою кількістю газу, спричиняють агравовану больову відповідь — таку саму, як і під впливом стресорно-сенсibiliзуючого чинника. Формується синдром вісцеральної гіперчутливості. Таким чином, сенсibiliзуючий чинник (кишкова інфекція, фізична травма тощо) служить механізмом, який налаштовує процес сприйняття болю у пацієнта з функціональними захворюваннями на гіперчутливість.

У розвитку гіперчутливості винні ті самі механізми, що й у порушенні моторики, причому в реалізації больових відчуттів беруть участь як центральні, так і периферійні больові рецептори. Можна припустити, що провідну роль у розвитку гіпералгезії відіграють серотонін і серотонінові рецептори різних типів, холецистокінін і ліганди опіатних рецепторів.

Розтягнення стінок порожнистого органа призводить до посилення болю. Зокрема, при порушенні скорочувальної функції жовчного міхура відбувається порушення

евакуації жовчі, що зумовлює його розтягнення і появу болю. Причини дисфункції жовчного міхура такі самі, як і при інших функціональних захворюваннях ТК. Дисфункція сфінктера Одді може бути пов'язаною з функціональними моторними, зазвичай спастичними порушеннями, і бути причиною абдомінального болю.

Метеоризм є одним із чинників, який за рахунок розтягнення стінки порожнистого органа призводить до посилення болю і моторних порушень. У деяких здорових людей і у хворих на синдром подразненого кишечника (СПК) кишечник не здатний проштовхувати гази до вихідного відділу, що спричиняє розтягнення різних сегментів і стимулює хемо-, баро- і больові рецептори стінок кишки.

Класифікація

Абдомінальний біль може бути гострим і хронічним.

За швидкістю виникнення біль також розділяють на раптовий, швидко виникаючий, поступово виникаючий та інтермітуючий (таблиця).

За етіологією виділяють інтраабдомінальний та екстраабдомінальний біль.

Групування захворювань та патологічних станів, що супроводжуються абдомінальним болем (П.Я. Григор'єв, 2002)

1. Біль, що виникає у черевній стінці внаслідок запальних процесів і травм: фурункул, абсцес, гематома, грижі (пупкова, білої лінії) післяопераційні рубці, міалгії.

2. Біль, зумовлений захворюваннями органів черевної порожнини та малого тазу:

- такими, що не потребують хірургічного втручання (харчові токсикоінфекції, гастрит, гострий гастроентерит, хронічний холецистит, панкреатит, виразкова хвороба, аднексит, СПК, хронічні запальні захворювання кишечника, передменструальна напруга, деякі пухлини);

- такими, що потребують хірургічного втручання (пошкодження органів черевної порожнини, гострі запальні процеси в апендиксі, жовчному міхурі, підшлунковій залозі, дивертикули, флегмони, перфорація порожнистого органа (ТК), непрохідність кишечника,

Таблиця. Класифікація абдомінального болю за швидкістю виникнення (П.Я. Григор'єв, 2002)

Характер болю, темп розвитку	Причини
Раптовий, інтенсивний, нестерпний	Перфоративна виразка, розрив аневризми крупної судини, жовчна або ниркова коліки (при проходженні конкрементів), інфаркт міокарда
Швидко виникаючий (декілька хвилин), інтенсивний біль постійного характеру	Гострий панкреатит, повна кишкова непрохідність, тромбоз мезентеріальних судин
Поступово виникаючий біль (може продовжуватися годинами)	Гострий холецистит, дивертикуліт, гострий апендицит
Інтермітуючий та колікоподібний біль (може продовжуватися годинами)	Механічна тонкокишкова непрохідність, жовчнокам'яна хвороба



гостре порушення мезентеріального кровообігу, гострі запальні процеси у придатках матки, позаматкова вагітність, апоплексія яєчника, перекрут ніжки кісти або пухлини яєчника, некроз міоматозного вузла матки або пухлини яєчника, деякі пухлини).

3. Біль, що виникає при захворюванні з локалізацією патологічного процесу поза межами черевної порожнини при:

- ураженнях нервової системи (корінцевий біль, біль у нервових сплетіннях, поліневрити);
- хворобах легенів і плеври (пневмонії, пневмоторакс, інфаркт легенів, плеврит);
- хворобах серця і судин (стенокардія, інфаркт міокарда, перикардит, гостра правшлуночкова недостатність, аневризма черевного відділу аорти, тромбоемболія легень);
- хворобах нирок (ниркова коліка, гострий пієліт, гідронефроз);
- інфекційних хворобах (черевний тиф, паратиф, дизентерія, вірусні гепатити, оперізуючий лишай та ін.);
- ендокринних і метаболічних розладах, захворюваннях сполучної тканини (цукровий діабет, тиреотоксикоз, феохромоцитома, порфірія, уремія, ревматизм, хвороби сполучної тканини, геморагічні васкуліти тощо);
- інтоксикаціях (свинцева, при отруєнні нікотинном, солями ртуті, морфієм, блідою поганкою та ін.).

За механізмом виникнення виділяють 4 типи абдомінального болю: вісцеральний, парієтальний (соматичний), іррадіюючий, психогенний.

Вісцеральний біль — виникає у разі патологічних імпульсів у внутрішніх органах і передається через симпатичні волокна. Основними імпульсами для розвитку такого болю є раптове підвищення тиску в порожнистому органі і розтягнення його стінки, розтягнення капсули паренхіматозних органів, судинні порушення.

Розрізняють такі зони сприйняття вісцерального болю:

- епігастральний — при захворюваннях шлунка, дванадцятипалої кишки, підшлункової залози, печінки, жовчного міхура;
- періумбілікальний — при ураженні тонкої і сліпої кишок;
- гіпогастральний — при ураженні товстої кишки, органів малого тазу.

Поява вісцерального болю часто поєднується з рефлекторними вегетативними реакціями, тахікардією чи брадикардією, артеріальною гіпотензією.

Соматичний біль — зумовлений наявністю патологічних процесів у парієтальній очеревині і тканинах, які мають закінчення чутливих спинномозкових нервів (шкіра, підшкірна клітковина). Цей біль передається через спинномозкові нерви і спинноталамичний пучок у мозок. Основними імпульсами для виникнення цього болю є ушкодження черевної стінки, перитоніт, абсцеси.

Вирізняють такі проєкції парієтального (соматичного) болю:

- епігастральна ділянка — у разі пептичної виразки, панкреатиту, холедохолітіазу;
- правий верхній квадрант живота — при гепатиті, холециститі, панкреатиті;
- лівий верхній квадрант — при панкреатиті, периспленіті;

• правий нижній квадрант — у разі апендициту, мезентеріального лімфаденіту, дивертикуліту Меккеля;

• лівий нижній квадрант — у разі дивертикуліту сигмоподібної кишки.

Іррадіюючий біль — локалізується в різних ділянках, віддалених від патологічного вогнища. Виникає у тих випадках, коли імпульс вісцерального болю надміру інтенсивний (наприклад, під час проходження каменя) чи у разі анатомічного ушкодження (наприклад, защемлення кишки).

Іррадіюючий біль передається на ділянки поверхні тіла, які мають спільну корінцеву іннервацію з ураженим органом черевної порожнини. У разі підвищення тиску в кишечнику з'являється вісцеральний біль, який іррадіює у спину, у разі біліарної кольки — у спину, праву лопатку і плече.

Психогенний біль — виникає за відсутності вісцеральної чи соматичної причин, або ж якщо вони відіграють роль пускового чинника. Тісний зв'язок депресії з хронічним абдомінальним болем можна пояснити загальними біохімічними процесами і, насамперед, недостатністю моноамінергічних механізмів. Це підтверджено і високою ефективністю антидепресантів, особливо інгібіторів зворотного захвату серотоніну при лікуванні больового синдрому. Основними ознаками такого болю є його тривалість, монотонність, дифузний перебіг і поєднання з болем іншої локалізації (головний біль, біль у спині, у всьому тілі). Нерідко психогенний біль зберігається після купірування болю іншого типу.

Клінічні особливості та диференціальний діагноз

До небезпечних симптомів, які вимагають вирішення питання про невідкладне хірургічне втручання, відносяться:

- запаморочення, слабкість, апатія;
- артеріальна гіпотензія, тахікардія;
- кровотеча;
- лихоманка;
- повторне блювання;
- наростаюче збільшення об'єму живота;
- відсутність відходження газів, перистальтичних шумів;
- посилення болю в животі;
- напруження м'язів черевної стінки;
- позитивний симптом Щеткіна—Блюмберга;
- непритомність під час акту дефекації.

У разі виникнення болю в животі потрібно проводити диференційну діагностику з такими поширеними захворюваннями і станами, як інфаркт міокарда, нижньодольова плевропневмонія, діабетичний кетоацидоз, гостра переমেжована порфірія, тромбоз мезентеріальних судин, розрив аневризми черевної аорти.

Біль у животі може приховуватися під «маскою» такої патології, як депресія, цукровий діабет, захворювання хребта, щитоподібної залози, анемія, інфекції сечових шляхів.

Абдомінальний біль часто пов'язаний із вживанням алкоголю, нікотину, деяких лікарських препаратів (антибіотиків, нестероїдних протизапальних препаратів, препаратів заліза, цитостатиків).



Абдомінальний біль може мати органічне і/чи функціональне походження. Особливості локалізації болю при органічній патології органів травлення (виразковій хворобі, жовчно-кам'яній хворобі — ЖКХ, хронічному холециститі, хронічному панкреатиті) добре відомі клініцистам, однак труднощі в його інтерпретації залишаються. Це особливо актуально у разі функціональних розладів органів травлення, оскільки навіть під час ретельного обстеження пацієнта не завжди вдається виявити органічну чи морфологічну причину болю.

Функціональні розлади визначаються як симптомокомплекс на рівні різних органів травної системи, виникнення яких не можна пояснити органічними причинами — запаленням, деструкцією тощо.

Функціональні захворювання в гастроентерології — це різні стійкі комбінації хронічних і/чи рецидивних симптомів, які здебільшого свідчать про порушення рухової функції і чутливості глотки, стравоходу, шлунка, біліарного тракту, тонкої, товстої кишок, аноректальної зони. Ці симптоми неможливо пояснити відомими на сьогодні морфологічними чи метаболічними змінами.

Функціональна патологія органів травлення — це окрема група захворювань, до яких належать дискінезії стравоходу, функціональна диспепсія, аерофагія, дискінезія жовчовивідних шляхів, дисфезія, СПК та ін.

Діагноз функціонального захворювання може бути встановлений тільки після ретельного обстеження хворого і остаточного виключення органічних причин, які могли б спричинити біль та інші симптоми захворювання.

Больовий синдром при біліарній патології (біліарний біль) характеризується повторюваними епізодами болю вираженої або помірної інтенсивності, тривалістю 20 хвилин і більше. Біліарний біль має характерну локалізацію. Як правило, епіцентр болю охоплює праве підребер'я і/або епігастральну ділянку. Він іррадіює в мезогастрій, спину, праве плече, в деяких випадках має оперізувальний характер. Часто біліарний біль пов'язаний з прийомом їжі і виникає у відповідь на швидке наростання внутрішньопроктового тиску і розтягнення стінки жовчного міхура і жовчовивідних шляхів і провокується зовнішніми впливами (порушення дієти, тряска їзда). При цьому швидкість наростання внутрішньопроктового тиску в органі пропорційна інтенсивності болю. У своєму класичному прояві біліарний вісцеральний біль носить характер печінкової, або жовчної кольки, яка характеризується переймоподібним болем у правому верхньому квадранті живота або в епігастральній ділянці, швидко наростає за інтенсивністю до максимальної (період від 15 хвилин до декількох годин), після чого поступово стихає. На висоті болю пацієнти з жовчною колькою часто приймають вимушену позу. При огляді пацієнта з вісцеральним біліарним болем визначається локалізована болючість в епігастральній ділянці та правому підребер'ї. При вираженому порушенні відтоку жовчі виявляється жовтяниця. При пальпації живота хворого визначаються локальна болючість, а при залученні до патологічного процесу очеревинного покриву — захисне напруження м'язів передньої черевної стінки, обмеження дихальних рухів при глибокій пальпації правого підребер'я, симптоми подразнення

очеревини. При «хірургічному» біліарному болю спостерігаються лихоманка і лейкоцитоз. Підвищення внутрішньопроктового тиску може супроводжуватися рефлексаторною нудотою, блювотою, що не приносить полегшення.

Не менш інтенсивним, ніж біліарний, є панкреатичний біль. Біль при хронічному панкреатиті (ХП) може бути настільки інтенсивним, що часто є підставою для хірургічного втручання. Виникнення болю при панкреатиті зумовлено підвищенням протокового і тканинного тиску у підшлунковій залозі (ПЗ), порушенням метаболічних процесів (окислювальний стрес, вплив кінінів) і набряком залози, а також периневральним запаленням і фіброзом.

Біль локалізується у правому та/або лівому підребер'ї, гіпо-/мезогастрії або має оперізуючий характер. У ранній стадії ХП спостерігається істотне зниження маси тіла, зумовлене болем і, відповідно, страхом перед їжею (сітофобія). У проміжній стадії (приблизно через 10 років від початку захворювання) зазвичай відзначається помірна або значна надбавка маси тіла, ймовірно, пов'язана з полегшенням болю, у завершальній фазі — знову виражене зниження індексу маси тіла, що пояснюється впливом кількох факторів, включаючи цукровий діабет та/або стеаторею.

Біль при ХП буває двох типів. Біль першого (А) типу характерний для гострого рецидиву панкреатиту, відрізняється короткою (зазвичай менше 10 днів) тривалістю з подальшим світлим проміжком від кількох місяців до 1 року. Подібні інтермітуючі епізоди можуть бути або дуже тяжкими, які вимагають госпіталізації хворого, або помірно вираженими і короткочасними (до 1–2 днів).

Другий (або В) тип болю відрізняється тривалими періодами загострень (кілька днів) або частими рецидивами сильних нападів. У типових випадках біль зберігається більше двох днів на тиждень протягом не менше 2 місяців. Такий біль зазвичай пов'язаний з розвитком місцевих ускладнень, біль полегшується після хірургічної корекції. Виділяють три головні причини розвитку болю В-типу — це псевдокісти, холестаз і протокова гіпертензія. Біль другого типу може змінюватися епізодом болю першого типу.

Встановлено, що стійкий холестаз у більшості випадків супроводжується болем В-типу і часто є показанням до операції. Практично в усіх хворих на ХП рано чи пізно спостерігається прогресуюче полегшення болю, при цьому кальцифікація ПЗ, цукровий діабет або екзокринна недостатність розвиваються незалежно від того, проводилося або не проводилося хірургічне втручання.

Біль при захворюваннях шлунка локалізується зазвичай в епігастральній ділянці, лівому підребер'ї. При хронічних гастритах та пептичних виразках шлунка та дванадцятипалої кишки біль пов'язаний з прийняттям їжі, має середню інтенсивність, симптом Менделя позитивний. Час виникнення болю після їжі залежить від локалізації запального чи виразкового процесу. Ендоскопічно, гістологічно та рентгенологічно виявляють ознаки запального чи ерозивно-виразкового процесу. Перфоративна виразка шлунка або дванадцятипалої кишки характеризується різким болем в епігастральній ділянці, яку порівнюють з болем від удару кинджалом.



Спочатку біль локалізується у верхніх відділах живота і праворуч від середньої лінії, що характерно для прориву виразки дванадцятипалої кишки. Незабаром біль поширюється по всій правій половині живота, захоплюючи праву клубову ділянку, а потім — по всьому животу. Характерна поза хворого: лежить на боці або на спині з приведеними до живота нижніми кінцівками, зігнутими в колінах, охопивши руками живіт, або приймає колінно-ліктьове положення. Виражене напруження м'язів передньої черевної стінки, у більш пізній період — розвивається локальний перитоніт. Перкуторно визначається відсутність печінкової тупості.

Говорячи про абдомінально-больовий синдром, не можна не згадати про *кишковий біль*. Як правило, він зумовлюється зміною внутрішньокишечного тиску з розтягуванням стінки кишки та зі скороченням м'язової оболонки функціонального або органічного характеру, при хронічних запальних захворюваннях кишечника — вираженими запальним та виразковими змінами. Причиною так само може бути порушення кровообігу (ішемія). При дисмоторії кишечника, зумовленої функціональними порушеннями, біль, як правило, має тупий характер, виникає в різний час доби (рідко будить, але заважає заснути) і може тривати багато років. Проте в результаті функціонального спазму кишечника або нападу часткової кишкової непрохідності (рубцевий або пухлинний стеноз просвіту кишечника) може розвиватися досить інтенсивний нападopodobний біль, що вимагає невідкладного втручання лікаря.

Тромбоемболія мезентеріальних судин — характеризується раптовим нападом болю у животі без певної локалізації. Хворий неспокійний, кидається в ліжку, швидко розвиваються інтоксикація і колапс, з'являються рідкі випорожнення з домішками крові. Живіт роздутий без напруження передньої черевної стінки, перистальтика відсутня. Пульс частий. Нерідко в анамнезі є вказівка на емболію периферичних судин гілок аорти. Під час діагностичної відеоендолапароскопії виявляються геморагічний випіт і некротичні зміни петель кишечника.

Слід пам'ятати, що у літніх пацієнтів та у осіб, які страждають на цукровий діабет, можливі «стерта» клінічна симптоматика і відсутність виражених больових відчуттів. Основними симптомами у таких випадках можуть бути зміни психічного статусу і поведінки, відмова від прийому їжі.

Основними недигестивними причинами абдомінального болю є патологія серцево-судинної системи. Абдомінальна (гастрологічна) форма інфаркту міокарда розвивається при інфаркті задньої стінки серця, а частота серед усіх випадків інфаркту міокарда не перевищує 5%. Виділяють іррадіюючий абдомінальний біль, тобто власне біль, пов'язаний з інфарктом міокарда — його абдомінальної формою, і біль, пов'язаний з патологією травного каналу, що розвивається внаслідок інфаркту міокарда (стресові гастродуоденальні виразки, рефлексаторний парез шлунка та кишечника, гостра абдомінальна ішемія при кардіогенному шоці, гострий панкреатит). Можлива також ситуація, коли гостре тяжке захворювання органів черевної порожнини (наприклад, жовчна колька) провокує інфаркт міокарда. Якщо ж біль пов'язаний саме з інфарктом міокарда як таким, то

резистентність черевної стінки, симптомів подразнення очеревини не буде, а болючість при пальпації визначається рідко. Для діагностики інфаркту міокарда мають значення артеріальна гіпотензія, аритмії, зміни на електрокардіограмі (ЕКГ), підвищення рівнів трансамінази, креатинфосфокінази, тропоніну, результати скінтиграфії, ехокардіоскопії. Слід враховувати також характерний для інфаркту міокарда ініціальний лейкоцитоз при нормальній швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) з подальшими «ножицями», тобто підвищенням ШОЕ та нормалізацією кількості лейкоцитів у крові.

Гостра правошлункова недостатність викликає абдомінальний біль при венозному застої в печінці з розтягуванням її капсули. Можуть спостерігатися також гостре розширення шлунка і парез кишечника. У хворих з гострою правошлунковою недостатністю можуть виникнути також рефлексаторні нудота і блювота, що ще більше підсилює підозру на патологію черевної порожнини. У деяких хворих клінічні прояви схожі з клінікою гострого холециститу і панкреатиту. Проте біль не іррадіює, не спостерігаються резистентність черевної стінки і симптоми подразнення очеревини, лихоманка, лейкоцитоз. Характерні тахікардія, набухання яремних вен, набряки, печінково-яремний рефлекс, відповідні причини недостатності аускультативної зміни, дані ЕКГ. При хронічній правошлунковій недостатності розвивається венозний застій у всіх органах черевної порожнини, що проявляється неінтенсивним боєм у животі невизначеної локалізації, симптомами легкого парезу кишечника, зниження секреції шлунка, ПЗ, а також хронічного гепатиту з мінімальною активністю. Зазвичай діагноз не викликає сумнівів, тому що домінують симптоми основного захворювання, яке стало причиною правошлункової недостатності. При розшаровуючій аневризмі аорти біль починається в грудній клітці і в спині, потім прогресує вниз. В анамнезі зазвичай є вказівки на атеросклероз, гіпертонічну хворобу. Проте це більше характерно для пацієнтів похилого віку. Біль інтенсивний, супроводжується напруженням черевної стінки. При пальпації визначається щільне пульсуюче утворення з чіткими контурами, аускультативно над ним вислуховується шум. Пульс на стегнових артеріях ослаблений. При порушенні кровопостачання спинного мозку можливі парез і параліч нижніх кінцівок. Діагноз підтверджують за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД), доплерографії, ангіографії.

Розшаровуюча аневризма черевної аорти — частіше зустрічається у людей похилого віку з вираженим атеросклерозом. Початок розшарування проявляється раптовим виникненням інтенсивного болю у надчеревній ділянці. Живіт не здутий, проте м'язи передньої черевної стінки напружені. Пальпаторно в черевній порожнині визначається хворобливе пухлиноподібне пульсуюче утворення, над яким вислуховується грубий систолічний шум. Пульс прискорений, артеріальний тиск знижений. Пульсація клубових артерій ослаблена або відсутня, кінцівки холодні. При залученні в процес біфуркації аорти і гирла ниркових артерій виявляються ознаки гострої ішемії, настає анурія, швидко нарастають явища серцевої недостатності.



Нижньодольова пневмонія і сухий плеврит — іноді можуть давати клінічну картину абдомінального синдрому, однак при обстеженні виявляються всі ознаки запального захворювання легенів: відповідна перкуторна на аускультативна картина. Біль пов'язаний з диханням. Рентгенологічно є чіткі дані, які вказують на легеневу інфільтрацію, ураження плеври.

Діагностика

Основні лабораторні методи діагностики:

- загальний аналіз крові — при гострих та загостренні хронічних захворювань (лейкоцитоз зі зрушенням формули вліво, нейтрофіліоз, прискорена ШОЕ). При онкопатології — можлива анемія;
- загальний аналіз сечі — зміни сечового осаду при патології нирок та сечовивідних шляхів;
- амілаза крові та сечі — підвищення рівня при панкреатиті;
- печінкові проби — можливо підвищення рівнів білірубину, лужної фосфатази — при синдромі холестази, підвищення показників трансаміназ крові і гаммаглутамілтрансептидази і лактатдегідрогенази — можуть бути зумовлені блоком жовчодоху, гепатитом;
- загальний білок, протеїнограма — диспротеїнемія при цирозі, вираженій зовнішньосекреторній недостатності ПЗ, аутоімунних ураженнях ТК;
- ліпіди крові — частіше змінені при атеросклерозі, у випадку «кардіальних» причин абструптивно-болювого синдрому;
- глюкоза в крові — підвищення при цукровому діабеті, зниження при інсуліномі;
- копрограма — прояви синдромів мальдігестії та мальабсорбції;
- С-реактивний білок та гостро фазові показники — підвищення активності;
- онкомаркери — підвищення залежно від локалізації пухлини;
- сечовина, креатинін крові — зміни при патології печінки та нирок;

Основні інструментальні методи діагностики:

- УЗД органів черевної порожнини — обов'язковий та найбільш доступний метод діагностики. Має певні обмеження при оцінці порожнистих органів;
- комп'ютерна томографія органів черевної порожнини і заочеревинного простору, за необхідності — з контрастуванням;
- ЕКГ — для виключення патології серцево-судинної системи;
- оглядове рентгенографічне дослідження грудної клітки — для диференційної діагностики із захворюваннями серцево-судинної та бронхолегенної систем;

- магнітно-резонансна томографія і холангіопанкреатографія;

- ендоскопічні дослідження — фіброгастродуоденоскопія та колоноскопія;

- тонкогілкова біопсія або аспірація тканини;

- діагностична лапароскопія.

Таким чином, при проведенні диференційної діагностики слід враховувати широкий спектр патологічних станів, асоційованих з абдомінально-болювим синдромом. Адекватна та своєчасна оцінка станів, що супроводжуються абдомінальним болем, дозволяє проводити відповідне хірургічне або терапевтичне лікування.

Література

1. Анохіна Г.А. Абдомінальний ішемічний синдром // Сучасна гастроентерол. — 2005. — №1. — С. 42–47.
2. Василенко В.Х., Меликова М.Ю. О желудочно-кишечном синдроме при инфаркте миокарда // Клин. мед. — 1959. — №2. — С. 35–44.
3. Григорьев П.Я., Яковенко А.П. Абдоминальные боли // Новости медицины и фармации. — 2002. — №5–6. — С. 41–42.
4. Губергриц Н.Б. Хроническая абдоминальная боль. Панкреатическая боль: как помочь больному. — К., 2004. — 176 с.
5. Дегтярева И.И. Заболевания органов пищеварения. — К.: Демос, 1999. — 321 с.
6. Ильченко А.А., Быстровская Е.В. Опыт применения дюспаталина при функциональных нарушениях сфинктера Одди у больных, перенесших холецистэктомию // Эксперимент. и клин. гастроентерол. — 2002. — №4. — С. 1–4.
7. Калинин А.В. Функциональные расстройства билиарного тракта и их лечение // Клин. персп. гастроентерол., гепатол. — 2002. — №3. — С. 25–34.
8. Курс лекций по клинической кардиологии / Под ред. В.И. Целуйко. — Харьков: Гриф, 2004. — 576 с.
9. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения. — М.: Анахарсис, 2003. — 136 с.
10. Логинов А.С., Парфенов А.И. Болезни кишечника. — М.: Медицина, 2000. — 632 с.
11. Маев И.В. и др. Диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей: Учебное пособие. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. — 96 с.
12. Минушкин О.Н. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта (патофизиология, диагностика и лечебные подходы). — М., 2002. — 16 с.
13. Найхус Л.М., Вителло Д.М., Конден Р.Э. Боль в животе. — М.: Бино, 2000. — 320 с.
14. Руководство по внутренним болезням для врача общей практики: от симптома и синдрома — к диагнозу и лечению / Под ред. Ф.И. Комарова. — М.: Мед. информ. агентство, 2007. — 872 с.
15. Шульпекова Ю.О., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Абдоминальный болевой синдром // Росс. журн. гастроентерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — Том XII, №4. — С. 8–15.
16. Tooouli J., Craig A. Sphincter of Oddi function and dysfunction // Can. J. Gastroenterol. — 2000. — Vol. 14 (5). — P. 411–419.
17. Woods C.M. et al. Effects of bioactive agents on biliary motor function // Curr. Gastroenterol. Rep. — 2003. — Vol. 5 (2). — P. 154–159.



Хронічний панкреатит: стандарти діагностики та лікування за рекомендаціями доказової медицини

Підшлункова залоза виконує величезну роль у травленні, про що свідчать такі дані: протеолітичні ферменти панкреатичного соку — трипсин, хімотрипсин, пептидаза та еластаза — здатні протягом години розщепити до 300 г білка; ліполітичні ферменти — ліпаза, фосфоліпаза — протягом години розщеплюють 175 г жирів, а амілаза — до 300 г вуглеводів на годину.

Хронічний панкреатит (ХП) — одне з поширених гастроентерологічних захворювань, яке становить близько 8–10% в структурі усіх захворювань органів травлення. Нерідко це захворювання діагностують пізно (алкогольної природи — до 30 місяців, інші етіології — до 60 місяців від початку розвитку захворювання). Через 10 років після постановки діагнозу ХП приблизно 25% пацієнтів змушені залишати свою професійну діяльність або стають інвалідами. Смертність від ХП протягом 10 років становить 30%, 20 років — 50% [10].

Хронічний панкреатит — це хронічне поліетіологічне запальне захворювання тканини підшлункової залози з вогнищевими, сегментарними або дифузними, дегенеративними та деструктивними змінами паренхіми, з розвитком фіброзу та порушення її екзо- та ендокринної функції.

Етіологічні фактори захворювання [1, 3, 8]

1. Вживання алкоголю (найбільш частий фактор у чоловіків).
2. Каміні у жовчному міхурі, холедосі (найчастіше зустрічаються у жінок).
3. Недостатність L-антитрипсину, гіперхолестеринемія та вплив інших генетичних факторів.
4. Недостатнє вживання з їжею білків, жирів та антиоксидантів.
5. Негативний вплив медикаментів (аспірин, тетрацикліни, фуросемід, імунодепресанти, антикоагулянти, хлортіазид).
6. Муковісцидоз (часто зустрічається у дітей).

Патогенез

У розвитку ХП мають значення такі механізми [2, 4, 11, 12].

1. Порушення відтоку секрету внаслідок спазму чи органічного звуження сфінктера Оді, а також дискінезія дванадцятипалої кишки, підсилення панкреатичної секреції під впливом гастроінтестинальних гормонів, збільшення секреції під впливом алкоголю і його токсичний вплив, підвищення концентрації жовчних кислот, вмісту білка в панкреатичному соці при одночасному зниженні секреції бікарбонатів, що призводять до розвитку захворювання.

2. Вплив рефлюксу жовчі та дуоденального секрету, що містять активовані ентерокиназою протеолітичні ферменти, жовчні кислоти, емульговані жири, бактерії, на виникнення пошкоджень паренхіми підшлункової залози безпосередньо або через ряд складних біохімічних реакцій, які значно активують ферменти підшлункової залози.

3. У результаті відмічених панкреатичних впливів виникає коагуляційний некроз ацинарної тканини підшлункової залози з активацією А- і В-фосфоліпази, яка знищує фосфоліпідний шар мембран і клітин, а еластаза розщеплює еластичний каркас судин і призводить до утворення геморагій. Поряд з цим активація калікреїну викликає розвиток підвищеної проникності, набряку, запалення, а пізніше — виникнення склеротичних змін у підшлунковій залозі, екзокринної та ендокринної панкреатичної недостатності.

Фактори ризику ХП [8–10, 12]

1. Зловживання алкоголем — провідний етіологічний фактор ХП, який зустрічається в 65–85% усіх випадків. Інтервал від початку систематичного зловживання до клінічних проявів панкреатиту становить 10 років. Середня добова доза алкоголю досягає 100–200 мл, однак клінічні прояви ураження підшлункової залози виникають тільки в 5–10% алкоголіків.

2. Тютюнокуріння. ХП у курящих спостерігається в 2 рази частіше, ніж у некурящих, а ризик розвитку захворювання зростає залежно від кількості вкурюваних сигарет, що сприяє виснаженню запасів вітамінів С і А і знижує вміст інших антиоксидантів.

3. Роль харчування. Доведена негативна роль тяжкої білково-енергетичної недостатності з розвитком гіпоальбумінемії, тобто висококалорійна, багата на білок дієта



з дуже високим або низьким вмістом жиру, дефіцит вітамінів і мікроелементів (міді, селену). Вживання великої кількості овочів і фруктів захищає підшлункову залозу від захворювання. Ризик виникнення пухлини збільшує вживання м'яса, холестерину, висококалорійної їжі.

4. Гіперкальціємія. ХП частіше виникає при гіперпаратиреоїдизмі.

5. Гіперліпідемія і гіпертригліцеридемія. ХП нерідко виникає при збільшенні вмісту тригліцеридів понад 100 мг/дл. Щодо впливу гіперліпідемії на розвиток захворювання наводяться суперечливі дані (можливо, виникає жирова дистрофія підшлункової залози).

6. Вживання медикаментів. Сприяє розвитку захворювання вживання імунодепресантів, глюкокортикостероїдів, нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), антикоагулянтів, хлортіазиду, сульфаніламідів, парацетамолу, застосування пероральних контрацептивів.

7. Вплив вірусів, бактерій та паразитів. ХП викликають віруси гепатитів В і С у реплікативній фазі, ентеровіруси, цитомегаловіруси, віруси Коксаки, ЕСНО, Епштейна–Барр, герпеса, епідемічного паротиту та бактерії (сальмонели, камбілобактерії, хламідії, мікоплазми, туберкульозна паличка), інфекції та паразити (аскаридоз, опісторхоз).

8. Хронічна ниркова недостатність (ХНН) збільшує вірогідність розвитку ХП.

9. Цукровий діабет при ХП вторинний.

10. Обструктивний ХП характеризується розширенням панкреатичного протоку дистальніше місця обструкції, атрофією ацинарних клітин і дифузним фіброзом.

11. Аутоімунний ХП характеризується синтезом анти-тіл проти панкреатичного епітелію.

12. Вплив холелітазу на розвиток захворювання дуже значний, оскільки відбувається міграція конкрементів по жовчовивідних шляхах. Поєднання цих захворювань спостерігається у 10% випадків.

13. Ідіопатичний ХП зустрічається у молодому віці до 30 років і супроводжується вираженим больовим синдромом і повільним розвитком кальцифікації, екзокринної та ендокринної недостатності.

14. Кистозний фіброз (муковісцидоз) — це аутосомно-рецесивне захворювання, яке є найбільш частою спадковою патологією підшлункової залози.

Класифікації ХП

Класифікацій ХП існує дуже багато. Наводимо об'єднану класифікацію захворювання, в яку включено «раціональне зерно» з кожної класифікації, а також варіанти міжнародних класифікацій (табл. 1).

Класифікація ХП (складена на основі марсельсько-римської класифікації, 1989; з доповненнями Я.С. Циммермана, 1995; та уточненнями МКХ-10)

За етіологією

1. Первинний:
 - алкогольний;
 - при квашіоркорі (білково-дефіцитний);
 - спадковий («сімейний»);

- медикаментозний, токсичний, ідіопатичний.
2. Вторинний:
 - при біліарній патології;
 - при хронічному гепатиті, цирозі печінки;
 - при патології дванадцятипалої кишки;
 - при паразитарній інвазії (опісторхоз);
 - при гіперпаратиреоїдизмі;
 - при муковісцидозі, гемохроматозі;
 - при епідемічному паротиті;
 - при хворобах Крона та неспецифічному виразковому коліті;
 - при алергічних захворюваннях;
 - при гіперліпідемії (особливо I, IV типах);
 - при травмах підшлункової залози.

За морфологічними особливостями

1. Кальцифікуючий панкреатит.
2. Обструктивний ХП.
3. Запальний ХП.
4. Індуративний (фіброзно-склеротичний).
5. Гіперферментний.

Клінічні варіанти

1. Безперервно-рецидивуючий.
2. Больовий.
3. Псевдотуморозний (з холестазом, непрохідністю дванадцятипалої кишки).
4. Латентний (безбольовий).
5. Поєднаний.

За функціональним станом

1. Із порушенням зовнішньої секреції підшлункової залози:
 - гіпер- та гіпосекреторний типи;
 - обтураційний тип;
 - дуктулярний тип.
2. Із порушенням інкреторної функції підшлункової залози:
 - гіперінсулінізм;
 - гіпофункція інсулярного апарату (цукровий діабет 2-го типу).

Періоди

1. Загострення.
2. Ремісії.

За ступенем тяжкості перебігу

1. Легкий.
2. Середньої тяжкості.
3. Тяжкий.

Ускладнення

1. Цукровий діабет 2-го типу.
2. Рак підшлункової залози.
3. Механічна жовтяниця.
4. Панкреатична кома.
5. Ретенційні кісти та псевдокісти підшлункової залози.
6. Абсцес підшлункової залози.
7. Панкреонекроз.
8. Реактивний плеврит, гепатит.
9. Анемія.



Таблиця 1. Міжнародні класифікації ХП

Марсельсько-римська класифікація [1989]	Форми ХП залежно від етіологічного фактора [Malfetheiner P., 1993–1995]
Хронічний кальцифікуючий панкреатит Хронічний обструктивний панкреатит Хронічний фіброзно-індураційний панкреатит Хронічний запальний (паренхіматозний) панкреатит	Алкогільний Ідіопатичний: • ювенільний • старечий • тропічний • спадковий Хронічний обструктивний панкреатит
Етіопатогенетичні форми ХП (система TIGAR-O, 2001)	Клініко-морфологічні форми ХП [рекомендації Японського панкреатологічного товариства, 2001, 2004]
T — токсичний: • алкогільний • нікотинний • гіперкальціємічний • гіперліпідемічний • медикаментозний • токсичний (органічні речовини) • при ХНН I — ідіопатичний: • ювенільний • сенільний • тропічний • інші G — генетичний: • аутомно-домінантний • аутомно-рецесивний A — аутоімунний: • ізольований • асоційований з первинним біліарним цирозом, синдромом Шегрена, запальними захворюваннями кишечника R — рецидивуючий тяжкий гострий панкреатит: • рецидивуючий тяжкий гострий панкреатит • рецидивуючий гострий панкреатит • постнекротичний гострий панкреатит • ішемічний гострий панкреатит (судинне враження) Обструктивний: • протокові обструкції (пухлина, протеїнові пробки) • періампулярний дивертикул дванадцятипалої кишки • посттравматичні пошкодження панкреатичного протока • <i>pancreas divisum</i>	<i>Можливий ХП</i> характеризується типовим анамнезом і наявністю одного або більше таких ознак: • помірні протокові зміни • рецидивуючі або персистуючі кісти • змінений секреторний тест • ендокринна недостатність (порушення глюкозотолерантного тесту) <i>Безперечний ХП</i>, з доповненнями до типового анамнезу та етіології, характеризується наявністю одного або більше таких ознак: • панкреатична кальцифікація • помірні або виражені протокові зміни • виражена ендокринна недостатність, що проявляється стеатореєю (більше 7 г на добу), яка нормалізується або знижується при застосуванні злоскісної терапії • типові гістологічні ознаки ХП при гістологічному дослідженні адекватно отриманих біопатів підшлункової залози

Правила формулювання діагнозу ХП

У діагнозі необхідно зазначити:

1. Фазу загострення:

- загострення (затихання загострення);
- ремісії.

2. Етіологічну форму захворювання (по можливості):

- кальциноз підшлункової залози;
- псевдокісти підшлункової залози;
- ексудативний плеврит;
- тромбоз селезінкової вени;
- органічний дуоденостаз або функціональні порушення дуоденальної прохідності;

• звуження (рубці, папіліт) або обтурації (літіаз) вустя головного панкреатичного або загального жовчного протоку;

- механічна жовтяниця;
- портальна гіпертензія;
- асцит тощо.

3. Характеристику функціональної здатності підшлункової залози:

- не порушена;
- порушена ексекреторна функція; прояви синдрому мальабсорбції;

- порушення інкреторної функції (знижена толерантність до глюкози, панкреатогенний цукровий діабет).

Приклади формулювання діагнозу:

1. ХП у фазі загострення, середньої тяжкості з вираженою зовнішньосекреторною недостатністю.

2. Хронічний алкогільний панкреатит у фазі загострення, тяжкий перебіг з вираженою внутрішньосекреторною недостатністю.

3. Цукровий діабет 2-го типу, середнього ступеня тяжкості, декомпенсований. Вторинний ХП у фазі загострення з зовнішньосекреторною недостатністю.

Клініку та діагностику захворювання наведено в алгоритмах 1 та 2.

Цюрихські діагностичні критерії ХП

1. При певному алкогільному ХП (вживання етанолу >80 мл на добу) діагностичними критеріями є один чи два і більше таких критеріїв: кальцифікація підшлункової залози помірні і виражені зміни протоків підшлункової залози (кембриджські критерії); наявність ендокринної недостатності, стеатореї (>7 г жиру в калі за добу), яка зменшується під впливом поліферментних препаратів; типова гістологічна картина



Алгоритм 1. Стандарти критеріїв діагностики ХП [6]

Клінічні синдромні критерії

1. *Больовий синдром* характеризується періодичним різної інтенсивності ниючим колючим, а інколи оперізуючим болем вище пупка з ірадіацією в ліве підребер'я (запалення хвоста підшлункової залози), в праве підребер'я (запалення головки підшлункової залози), в епігастрій або спину (запалення тіла підшлункової залози), які збільшуються у положенні хворого на спині та зменшуються в сидячому положенні та при нахилах тулуба уперед (інколи біль віддає в ділянку серця та імітує напад стенокардії), а також зменшується під впливом спазмолітиків, а інколи навіть наркотиків (біль зумовлений підвищенням тиску в протоках підшлункової залози внаслідок сповільнення відтоку секрету, запалення або склеротичних змін у них)

2. *Диспепсичний синдром* (панкреатична диспепсія) супроводжується підвищенням слиновиділення, відрижкою, рідко печією, нудотою, блювотою, яка не приносить полегшення, зниженням або відсутністю апетиту

3. *Синдром зовнішньосекреторної недостатності* проявляється мальдигестією (вздуття та бурчання в животі, панкреатичні проноси по 2–3 рази на добу і частіше з виділенням кашоподібного зловонного з жирним блиском калом («панкреатичний стілець») з залишками непережареної їжі (лієнторей), внаслідок чого значно порушуються травлення, прогресивно зменшується маса тіла, що інколи викликає підозру на рак

4. *Синдром недостатнього кишкового всмоктування* (мальабсорбції) зумовлений зовнішньосекреторною недостатністю з порушенням усіх видів обміну (білкового, жирового, вуглеводного, вітамінного, мінерального, водно-сольового) з можливим розвитком полігіповітамінозу, остеопорозу, В12-фолієводефіцитної анемії, полігландулярної недостатності

5. *Алергічний синдром* проявляється різними формами алергії, «еозинофільним» панкреатитом зі збільшенням еозинофілів до 30–40%

6. *Синдром запалення* виникає тільки при гіперферментних панкреатитах і проявляється загальною слабкістю, лихоманкою, тахікардією, гіпотонією, відсутністю апетиту, лейкоцитозом, прискореною швидкістю осідання еритроцитів (ШОЕ)

7. *Тромбогеморагічний синдром* — це ДВЗ-синдром, який частіше виникає при гострих панкреатитах, але може зустрічатися також при виражених загостреннях ХП у результаті гіперферментемії; попадання панкреатичних

ферментів у кров і виникнення різних геморагічних висипок на животі, обличчі тощо (пізні клінічні симптоми)

8. *Холестатичний синдром* або синдром стиснення сусідніх органів характерний більше для раку та кіст підшлункової залози. При вираженому набряку головки підшлункової залози затруднюється відтік з панкреатичного та жовчного протоків, в результаті чого виникає механічна жовтяниця або навіть часткова механічна непрохідність

9. *Синдром ендокринних порушень* може проявлятися клінікою гіперінсулінізму, гіпоглікемічних станів і «панкреатогенним» цукровим діабетом унаслідок атрофії островкових клітин і заміщення їх сполучною тканиною (цукровий діабет виникає через 5 років після перенесеного панкреатиту, при якому відносно часто виникають гіпоглікемічні стани; менша потреба в інсуліні, в середньому вона становить 10–45 ОД на добу з подальшим ураженням судин)

Фізикальні критерії

1. *Симптом Воскресенського* — відсутність пульсації черевної аорти за рахунок набряку підшлункової залози

2. *Позитивна точка Дежардена* — проводимо лінію від пупка до вершини обох пахвинних впадін і на лінії справа вище пупка на 5–6 см визначається болючість

3. *Точка Мейо–Робсона* передня (на межі середньої і верхньої третини лінії від пупка до середини лівої реберної дуги); задня (в лівому реберно-хребтовому куті)

4. *Симптом Грота* — атрофія підшкірно-жирової клітковини в ділянці проекції підшлункової залози

5. *Симптом Кулена* — ціаноз навколо пупка

6. *Симптом Барельхеймера* — поява пігментації на шкірі над ділянкою підшлункової залози

7. *Симптом Мюсі–Георгієвського* — біль при натискуванні між ніжками лівого грудино-ключично-соскового м'яза в місці прикріплення до медіального краю груднини

8. *Симптом Малле–Гі* — болючість зліва нижче реберної дуги вздовж зовнішнього краю прямого м'яза живота

9. *Симптом Кача* — шкіряна гіперестезія в зоні інервації VIII грудного сегмента зліва

10. *Симптом Тужиліна* — поява яскраво-червоних плям на шкірі груді, спини, живота, які представляють собою аневризми судин і не зникають при натискуванні

11. *Симптом Грея–Турнера* — поява плям ціанозу на бокових поверхнях живота

12. *Симптом Мондора* — поява плям ціанозу на щоках

підшлункової залози (при дослідженні операційного матеріалу).

2. При *можливому алкогольному ХП* (вживання алкоголю >80 мг на добу) діагноз можливий за наявності одного або більше діагностичних критеріїв: помірні протокові зміни (кембриджські критерії), рекурентні або постійні псевдокісти; патологічний секреторний тест ендокринна недостатність.

Діагностичні критерії ХП Japan Pancreas Society

Певний ХП характеризується:

- рецидивуючим болем, ознаками екзокринної та ендокринної недостатності;
- за даними УЗД і комп'ютерної томографії — інтрапанкреатичний калькульоз;
- за даними ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії: вогнища розширення дрібних панкреатичних



Алгоритм 2. Лабораторні, біохімічні та інструментальні критерії діагностики ХП [12]

Лабораторні та біохімічні критерії

1. *Критерії загального аналізу крові:* лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вліво, прискорена ШОЕ різного ступеня вираженості, рідше лейкопенія (при гіперферментемії), еозинофілія (при алергічному компоненті), рідко анемія (зниження кількості гемоглобіну та еритроцитів)

2. Біохімічні критерії:

- рівень загального білка (особливо при мальабсорбції) може бути пониженим
- диспротеїнемія (збільшення α_1 - та α_2 -глобулінів і зниження альбуміно-глобулінового коефіцієнту)
- при гіперферментних панкреатитах збільшення активності АсАТ і АлАТ
- при порушенні відтоку жовчі та розвитку реактивного гепатиту — збільшення вмісту білірубину
- активність амілази (діастази) в сечі і крові підвищена

3. *Критерії копрограми:* визначаються непереварені м'язові волокна (креаторея), нейтральний жир (стеаторея) та зерна крохмалю (амілорея)

4. *Критерії порушення зовнішньосекреторної функції підшлункової залози* (визначення ферментів у дуоденальному вмісті):

- гіпосекреторний тип секреції — зниження продукції ферментів, бікарбонатів при нормальному об'ємі секреції
- гіперсекреторний тип секреції — нормальний або підвищений об'єм секрету та дебіт-бікарбонатів, збільшення активності ферментів
- обтураційний тип секреції з нижнім блоком (зменшення об'єму секрету при нормальній концентрації бікарбонатів і ферментів) або верхнім блоком (зниження об'єму секрету, підвищення концентрації ферментів, нормальний вміст бікарбонатів)
- дуктулярний тип — зниження об'єму секрету, нормальна продукція ферментів, різке підвищення концентрації бікарбонатів

5. *Критерії порушення внутрішньосекреторної функції підшлункової залози:*

- вміст глюкози в крові може підвищуватися (норма глюкози за ортотолуїдиновим методом 3,5–5,5 ммоль/л) за рахунок цукрового діабету
- визначення цукрової або інсулінової кривої (остання проводиться радіоімунним методом), яка при цукровому діабеті після прийому 50 г цукру через 30 хвилин рівень глюкози в крові підвищується, утворює другий горб (в нормі він відсутній)

Інструментальні критерії

6. *Рентгенографічні критерії огляду черевної порожнини:* кальцифікати у проекції підшлункової залози, при збільшенні головки підшлункової залози вона «піднімає» антральний відділ шлунка зі збільшенням ретрогастрального простору і може викликати втиснення по задній стінці шлунка, «розвертання» петлі залози

7. *Критерії комп'ютерної томографії органів черевної порожнини:* збільшення залози, нечіткість її контурів, інфільтрація навколишніх тканин, некроз і кисти, неоднорідність структури органа за рахунок фіброзу, кальцифікати, а пізніше — зменшення залози та розширення вірсунгова протока

8. *Критерії УЗД:* структура підшлункової залози неоднорідна (чергування ділянок різної ехогенності), розширення панкреатичного і жовчного протоків, пізніше збільшення чи зменшення розмірів залози, можливе виявлення кіст або кальцифікатів

9. *Критерії ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії* (контраст вводиться безпосередньо у вірсунгів проток) застосовується рідко, тому що цей метод дає ряд серйозних ускладнень (загострення захворювання, нагноєння кіст, холестази тощо). Даний метод надає змогу віддиференціювати ХП від раку залози, виявляє стенозування протоків, кальцинати

10. *Критерії внутрішньопротокової сонографії* (ультразвуковий датчик вводиться у вірсунгів проток): зміни в протоках та паренхімі залози

протоків по всій паренхімі підшлункової залози або нерівномірне розширення головного панкреатичного протоку та проксимальних протоків з повним або неповним порушенням відтоку (конкременти білкові пробки);

- за результатами секретинного тесту: патологічно низька концентрація бікарбонатів у поєднанні зі зниженою продукцією ферментів;
- гістологічна картина: нерегулярний фіброз з порушенням і втратою екзокринної паренхіми у підшлунковій залозі;
- допоміжні критерії: білкові пробки, панкреатичні камінці, розширені протоки, гіперплазія та метаплазія протокового епітелію та формування кіст.

Можливий ХП характеризується:

- за даними УЗД: посилений малюнок підшлункової залози, грубе розширення панкреатичних протоків; за даними комп'ютерної томографії — деформація залози з нечітким контуром;

- за даними секретинного тесту: патологічне зниження концентрації бікарбонатів або зменшення продукції ферментів;

- за даними беззондових тестів: одночасні зміни РАВТ-тесту і тесту на фекальний хімотрипсин протягом кількох місяців;

- гістологічна картина: інтралобулярний фіброз у поєднанні з однією із наступних ознак — втрата екзокринної паренхіми; ізольовані островки Лангерганса; псевдокісти.

За клінічним перебігом виділяють 3 періоди ХП:

- *початковий період* (частіше до 10 років) характеризується чергуванням загострення та ремісії. При цьому виникає больовий, диспепсичний синдром захворювання;
- *період розвитку зовнішньосекреторної недостатності* (після 10 років тривалості захворювання) супроводжується больовим, диспепсичним синдромом та симптомокомплексом зовнішньосекреторної недостатності



Таблиця 2. Ранні та пізні ускладнення ХП [7]

Ранні ускладнення	Пізні ускладнення
Шок	Псевдокісти
Гостра ниркова та печінкова недостатність	Парапанкреатит
Плевропульмональні розлади	Панкреатогенний асцит
Панкреатогенна енцефалопатія	Нориці — жовчні, шлунково-кишкові
Шлунково-кишкові кровотечі	Стрикттури та звуження товстої кишки
Гіпокальціємія	
Кардіоміопатія	
ДВЗ-синдром	
Динамічна кишкова непрохідність	
Оментит, абсцеси підшлункової залози, печінки, холангіти	
Панкреатогенні гепатити та нефрити	
Діабетична кома	
Механічна жовтяниця	

(проноси, синдром мальдигестії та мальабсорбції), в результаті чого прогресує ендокринна недостатність;

• *ускладнений варіант* може розвиватися влюбий період ХП.

При розвитку *панкреонекрозу* найбільш чутливі такі параметри [1]:

- С — реактивний білок >15 мг/л;
- інтервал між початком болю і зверненням пацієнта до лікаря менше 24 годин;
- гіперглікемія >125 мг/дл;
- збільшення гематокриту >44%;
- лейкоцитоз >16 000;
- гіпокальціємія <2 ммоль/л.

Отже, приведені діагностичні критерії свідчать про те, що діагностика ХП залежить не тільки від форми і перебігу захворювання, а також від технічних можливостей застосування методик дослідження.

Ускладнення при ХП можуть бути ранніми та пізніми (табл. 2), які спостерігаються у 30% пацієнтів.

Лікування

Лікування ХП з набряковою (інтерстиціальною) формою проводиться в хірургічному відділенні. Однак у зв'язку з тим, що набряк підшлункової залози діагностувати складно, такі пацієнти нерідко лікуються у терапевтичному або гастроентерологічному відділеннях. Тому всім хворим з підозрою на розвиток набряково-інтестинальних змін необхідно проводити базисну терапію.

У таблиці 3 представлені ферментні препарати, які застосовують при ХП з екзокринною недостатністю, коли відбувається порушення перетравлення та всмоктування харчових речовин (синдром мальдигестії та мальабсорбції). При лікуванні панкреатиту з вираженим больовим синдромом необхідно надавати перевагу застосуванню чистого панкреатину, до складу якого входять протеази, ліпаза та амілаза у високих дозах. Попадання ферментів (насамперед трипсину) у дванадцятипалу кишку пригнічує секрецію підшлункової залози через систему холецистокінін-релізінг-фактора і забезпечує функціональний спокій органа; високий вміст ліпази зменшує синдром панкреатичної мальдигестії, від чого покращується перетравлення їжі, зменшується біль і покращується якість життя.

В алгоритмі 3 представлені стандарти лікування симптомів ХП.

Емпіричне антибактеріальне лікування панкреонекрозу згідно з рекомендаціями доказової медицини наведено в таблиці 4.

Лікування окремих форм ХП наведено в алгоритмі 4.

Таблиця 3. Склад ферментних препаратів, які використовуються при ХП

Назва препарату	Форма випуску	Панкреатин, г	Активність МО			Допоміжні компоненти	Побічні ефекти
			Ліпаза	Амілаза	Протеаза		
Креон мінімікросфери	Капсули	0,3	10 000	8000	600		
Креон мінімікросфери	Капсули	0,37	25 000	18 000	10 000		
Панцитрат	Капсули		10 000	9000	500		
Мезим форте 3500 ОД	Драже	0,14	3500	4200	250		
Мезим форте 10 000 ОД	Драже	0,14	10 000	4200	250		
Панкреатин	Таблетки	0,5	12 000	12 000	500		Закрепи
Панкреатин	Таблетки	0,25	16 000				
Пангрол	Таблетки	0,4	4300	12 000	7200		
Дигестал	Таблетки	0,25		3500	400	Жовч, геміцел	
Солізим	Таблетки		20 000				
Сомілаза	Таблетки		20 000			α-Амілаза	
Панзинорм	Драже		6000	7500	450	Холієва кислота, пепсин, амінокислоти, соляна кислота	
Панкурмен	Драже		875	1050	63	Екстракт куркуми	Діарея
Панкреофлет	Таблетки	0,17	6500	5500	400	Диметикон	Алергія

**Алгоритм 3. Стандарти лікування ХП [6]****Крок 1***Купірування больового синдрому:*

- голод на 3 дні, холод на підшлункову залозу
 - атропін по 1 мл 0,1% розчину підшкірно (п/ш) 2–3 рази на день; замість атропіну краще призначати селективний М-холіноблокатор пірензипін
 - платифілін гідротартрат по 1 мл 0,2% розчину п/ш 2–3 рази на день
 - ранітидин по 0,05–0,1 г кожні 6–8 годин або інгібітор протонової помпи омепразол по 40–60 мг на добу внутрішньовенно (в/в) — останньому надають перевагу
 - папаверин (но-шпа, дротаверин) по 2–4 мл 2% розчину п/ш 2–4 рази на день
 - фенікаберан по 2 мл 0,25% розчину п/ш, внутрішньом'язово (в/м) 3 рази на день
 - баралгін по 5 мл в/м 2–3 рази на день або по 1 таблетці 3 рази на день
 - новокаїн по 100 мл 2% розчину в/в
 - промедол по 1 мл 1–2% розчину п/ш, в/м, в/в 1–2 рази на день
- деякі автори для зменшення набряку залози рекомендують фуросемід по 40 мг на добу

Крок 2*Лікування гіперферментних панкреатитів шляхом покращення відтоку і пригнічення секреції підшлункової залози (базисна терапія):*

- у перші 1–4 дні (інколи до 10 днів за власним досвідом) — голод і прийом лужних мінеральних вод без газу (Боржомі, Слав'янська, Буковинська, Карпатська, Поляна Квасова) по 1 склянці кожні 3 години, тобто 1–1,5 л на добу
- відкачування шлункового вмісту через зонд виключає попадання соляної кислоти у дванадцятипалу кишку
- холод на епігастрій
- застосування атропіну тощо (краще пірензипіну)
- зниження кислотності шлункового вмісту за допомогою антацидів — альмагель А по 1 чайній ложці 4–5 раз на день, фосфалюгель — по 1 пакетику на 1/2 склянки води 4 рази на день; застосування блокаторів H_2 -гістамінових рецепторів (ранітидин, фамотидин тощо) та блокаторів протонової помпи (омепразол, омез, лансопразол, ланзап) у звичайних дозах
- даларгін по 1 мл в/м 2 рази на день

Крок 3*Пригнічення активності ферментів підшлункової залози (базисна терапія):*

- природні інгібітори протеаз — аprotинін, трасилол не менше 100 000 ОД на добу, контрикал — 40 000 ОД на добу, гордокс — не менше 50 000 ОД на добу, які вводяться в/в крапельно на 5% розчині глюкози або ізотонічному розчині натрію хлориду (зменшують синтез калікреїну та брадикініну)
- фой (габексат) — природний низькомолекулярний препарат, що проникає в панкреатити, призначається

по 0,1 г (розчиняється у 500 мл 5% розчину глюкози) — його можна комбінувати з штучними інгібіторами протеаз

- ϵ -амінокапронова кислота (штучний інгібітор протеаз) по 150–200 мл 5% розчину в/в крапельно впродовж 10–15 днів (однак слід пам'ятати, що препарати цих груп спроможні підвищувати згортання крові)
- даларгін по 1–2 мг в/м 2 рази (володіє антиферментною, знеболюючою, антисекреторною дією)
- сандостатин (октреотид) по 100 мкг п/ш 2–3 рази на день 3–5 днів (сильно пригнічує секрецію ферментів підшлункової залози та шлунка)
- соматостатин (стіламін) по 250 мкг (1 ампула) на 200 мл ізотонічного розчину в/в крапельно 3–4 дні
- на сьогоднішній день сандостатин та соматостатин є основними препаратами для лікування захворювання!

Крок 4*Боротьба з обезводненням, інтоксикацією, електролітними порушеннями, судинною недостатністю:*

- парентеральне харчування: боротьба з інтоксикацією — неогемодез 400 мл, альбумін, амінокровін на 500 мл 5% розчину глюкози, 500–1000 мл ізотонічного розчину (рідини вводиться до 2–4 л на добу) в/в крапельно
- для корекції електролітних порушень застосовують сольові розчини — «Дісоль», «Трисоль», «Ацесоль», «Хлосоль», «Квартасоль», при вираженій гіпокаліємії — 40–50 мл 10% розчину калію хлориду, при гіпокальціємії — 10–20 мл 10% розчину кальцію хлориду або глюконату кальцію, при вираженій гіпонатріємії — 20–30 мл 10% розчину натрію хлориду
- при збереженні артеріальної гіпотензії та судинній недостатності допоміжно застосовують 400 мл поліглюкіну, реополіглюкіну 400–800 мл або 400 мл рондексу (можна реомакродекс, поліфер)

Крок 5*Зниження гіпертензії в протоках підшлункової залози (частково відбувається під впливом протеолітичних ферментів, купірування больового синдрому):*

- церукал по 10 мг 2–3 рази на день в/м
- сульпірид (еглоніл) по 100 мг в/м;
- домперидон (мотиліум) по 10 мг 3–4 рази на день перорально

Крок 6*Антибактеріальна базисна терапія*

Проводиться з метою пригнічення синтезу ферментів і розвитку запалення з урахуванням можливого проникнення антибіотиків у підшлункову залозу з призначенням карбапенемів, фторхінолонів (ципрофлоксацин, ципролет, особливо пефлоксацин), кліндаміцину, мезлоциліну, метронідазолу (при анаеробній флорі в комбінації з цефалоспорином III–IV покоління, менше проникають в залозу захищені пеніциліни, аміноглікозиди, тетрацикліни в оптимальних дозах) [13]

Крок 7

Лікування гіпоферментних ХП шляхом корекції зовнішньосекреторної недостатності залози (замісна терапія)



Під час або після їжі:

- креон (по 10 000–25 000 ОД ліпази) — один з кра- ших препаратів, захищений оболонкою від соляної кислоти шлункового вмісту, по 1–2 капсули 3–4 рази на день
- панкреатин (містить амілазу, протеазу та ліпазу) по 1 г 3–6 раз перед їжею
- ораза по 1 чайній ложці (2 г) 3 рази на день
- панзинорм по 1–2 таблетці 3 рази на день
- фестал (ензистал, дигестал) по 1–3 драже 3 рази на день (містить жовчні кислоти)
- панкурмен по 1–2 драже 3 рази до прийому їжі
- катазим-форте по 1 таблетці 3 рази на день
- нігедаза по 1–2 таблетці 3 рази на день
- солізим (ліполітичний фермент) по 2 таблетці 3 рази на день
- трифермент по 1–3 драже 3 рази на день
- сомілаза по 1 таблетці 3 рази на день
- мезим-форте по 1–3 драже 3 рази на день
- меркензим по 1–2 таблетці 3 рази на день
- панцитрат (близький до креону) по 1 капсулі 3 рази на день
- лікреаз (містить 12 000 ОД ліпази) по 1 капсулі 3 рази на день

Крок 8

Стимуляція репаративних процесів у підшлунковій залозі:

- метилурацил по 0,25–0,5 г 3 рази на день протягом 3–4 тижнів
- натрію тіосульфат по 5–10 мл 30% розчину на 150–300 мл ізотонічного розчину в/в крапельно — 10 ін'єкцій
- калія оротат по 0,5–1,0 г 3 рази на день протягом 1 місяця
- рибоксин (інозі F) по 1–2 таблетці (0,2–0,4 г) 3 рази на день протягом 1 місяця
- кобамід (коферментний вітамін B12) по 0,5–1,0 г 3 рази на день перорально
- ретаболіл по 1 мл 5% розчину в/м 1 раз на 2 тижня

Крок 9

Санаторно-курортне лікування

Лікування в умовах Моршину, Трускавця, Сатанова, Єсентуків, Залізноводська, Березовських мінеральних вод, Миргорода, санаторіїв Закарпатської курортної зони, Куяльника у м. Одеса

Алгоритм 4. Патогенетичні особливості лікування окремих форм ХП [6]

1. Біліарнозалежний панкреатит:

- перші 3 дні — голод (за показаннями — парентеральне харчування)
- соматостатин (октреотид) по 100 мкг 3 рази на день п/ш 5 днів (безпосередньо пригнічує екзокринну функцію підшлункової залози)
- у разі неефективності — блокатори шлункової секреції парентерально (лосек 40 мг в/в або фамотидин — 40–80 мг кожні 3 години)
- при збереженому болі — метамізол 2 мл 5% розчину чи папаверин 2 мл 2% розчину, баралгіну 5 мл в/в, в/м
- при збереженому болі і тенденції до зростання морфологічних ознак запалення — *малоінвазивні хірургічні втручання*:
 - постановка стента
 - дренажування холедоху
 - папілосфінктертомія
 - ендоскопічна вірсунготомія
 - дренажування жовчного міхура

2. Біліарнозалежний панкреатит з різким збільшенням рівня ферментів у крові:

- соматостатин (октреотид) 100 мкг 3 рази п/ш
- антиферментні препарати (контрикал, гордокс, тразілол по 100 000 ОД в/в за наявності випоту в плевральній порожнині, в черевній порожнині — видалення рідини та введення протиферментних препаратів)

- за необхідності — кардіотоніки, дихальні аналептики
- з метою детоксикації — застосування сорбентів, гемо-, лімфо- і плазмасорбція

3. Алкогольний панкреатит (тяжкий варіант):

- соматостатин (октреотид) 100 мкг 3 рази п/ш 5 днів і більше залежно від активності запального процесу і тяжкості захворювання
- розчин даларгіну по 2 мл 2 рази п/ш чи в/в протягом 5–10 днів
- блокатори секреції (інгібітори протонної помпи — лосек — 40–80 мг на добу в/м 5 днів з переходом на пероральний прийом препарату)
- поліглюкін 400 мл на добу, неогемодез 300 мл на добу в/в
- розчин глюкози 500 мл 5–10% розчину з адекватною кількістю інсуліну в/в
- анальгетики: дроперидол 2,5–5 мг + фентаніл 0,5–1 мг в/в чи лідокаїн 400 мг на добу
- поліферментні препарати

4. Алкогольний панкреатит (легкого чи середньотяжкого перебігу, набрякова форма):

- даларгін 2 мл п/ш 5–10 днів
- блокатори протонної помпи — лосек 40–80 мг на добу в/в, а потім перорально в оптимальній дозі чи лансопразол (ланзап) по 30 мг 2 рази на день
- поліглюкін 400 мл + розчин глюкози 500 мл 5–10% розчину з адекватною кількістю інсуліну в/в
- поліферментні препарати
- анальгетики при больовому синдромі протягом 3–4 днів



5. Медикаментозний панкреатит (в основі розвитку якого лежить використання натрійуретиків):

- відміна натрійуретиків
- перентеральне введення різних розчинів з метою усунення ексікозу в адекватній кількості
- даларгін по 2 мл п/ш 5–10 днів
- поліферментні препарати
- анальгетики при вираженому больовому синдромі

6. Вірусний панкреатит:

1-й варіант лікування:

- базисна терапія інтерферонами в стандартній дозі протягом місяця
- поліферментні препарати при зовнішньосекреторній недостатності
- спазмолітики, які відновлюють пасаж секрету та усувають спазм

2-й варіант лікування:

- ацикловір 10 мг/кг протягом 5–10 діб з можливим повторним застосуванням для закріплення ефекту
- поліферментні препарати
- спазмолітики (папаверин, дюспаталін)

7. Ідіопатичний панкреатит (у 30%):

- препарати урсодезоксихолієвої кислоти
- проводиться біліарна сфінктеротомія

8. Аутоімунний панкреатит:

- найбільш ефективними в лікуванні є глюкокортикостероїди: преднізолон по 30–60 мг 2 рази на день в/в

При атаці *хронічного гіперферментного панкреатиту* і неефективному лікуванні пропонують ступеневу схему лікування (кожний новий ступінь дорівнює попередньому, який доповнюється більш сильними препаратами [5]):

I ступінь — базисна терапія (етіотропне, антибактеріальне, цитопротекторне лікування, покращення відтоку панкреатичного секрету) + пірензепін перорально + H_2 -гістаміноблокатор + ферментний препарат;

II ступінь — базис-терапія + блокатор протонової помпи перорально (рабепразол, омез, ланзап, пенто-празол) або H_2 -гістаміноблокатор парентерально (фамотидин) + ферментний препарат + амінокапронова кислота;

III ступінь — базис-терапія + атропін парентерально + блокатор протонової помпи (краще парентерально) + справжній інгібітор протеаз;

IV ступінь — заходи III ступеня + 5-фторурацил або рибонуклеаза, або соматостатин, гемосорбція, або про-менева терапія, або їх поєднання (при досягненні доброго

результату від соматостатину можна відмінити атропін або блокатор протонної помпи).

При легкому перебігу ХП лікування розпочинають з I ступеня, при попаданні ферментів у кров — з II ступеня, при вираженому больовому синдромі, парезі кишківника та зниженні артеріального тиску (АТ) — з III ступеня. Заходи IV ступеня повинні проводитися тільки в хірургічному стаціонарі, де необхідно вирішувати питання про ендоскопічне або хірургічне лікування.

Лікування ХП з екзокринною недостатністю наведено в алгоритмі 5 і таблиці 5.

Алгоритм 5. Корекція екзокринної недостатності при ХП [5]

Крок 1

Обмеження жирів до 40–60 г на добу

Крок 2

Корекція шлункової секреції при гіпоацидності

Крок 3

Стимуляція панкреатичної секреції препаратами кальцію, ксантинами, холецистокінін-октапептидом, депо-секретином тощо за відсутності обструкції

Крок 4

Ліпаза 20 000 ОД на добу

Крок 5

Збільшення дози ліпази в 2–4 рази

Крок 6

Додати антисекреторні препарати (спочатку антациди, потім H_2 -блокатори рецепторів гістаміну)

Крок 7

Деконтамінація тонкого та товстого кишківника

Крок 8

Обмеження жирів до 20–30 г на добу

Рекомендації доказової медицини з приводу лікування ХП наведено у таблиці 6.

Як не потрібно лікувати ХП?

1. Не можна використовувати морфін для зняття больового синдрому при ХП у зв'язку з розвитком спазму сфінктера Одді і підвищенням тиску в протоці підшлункової залози, що посилює панкреонекроз.

2. Не можна не призначати дієтичне лікування.

3. Пацієнтам з панкреатичним цукровим діабетом не можна призначати великі дози інсуліну через значну небезпеку розвитку гіпоглікемії.

4. Не можна госпіталізувати пацієнта з вираженим загостренням ХП у терапевтичне відділення, оскільки в перші 3 доби пацієнт має перебувати у відділенні інтенсивної терапії під постійним спостереженням персоналу.

Таблиця 4. Емпірична протимікробна терапія при панкреонекрозі

Захворювання	Збудники	Засоби I ряду	Альтернативні засоби
Панкреонекроз	<i>Enterobacteriaceae</i> <i>S. aureus</i>	Іміпенем	1. Цефепим + метронідазол 2. Цефоперазин / сульбактам + амікацин 3. Цефтазидим + метронідазол + амікацин 4. Пефлоксацин + метронідазол + амікацин 5. Ципрофлоксацин (ципролет) + метронідазол + амікацин
	<i>E. fecalis</i>	Меропенем	



Таблиця 5. Рекомендації з підбору дози поліферментних препаратів у хворих на ХП відповідно до даних фекальної еластази

Стан ендокринної функції підшлункової залози	Дані еластази кала, мкг/кг	Рекомендована доза препарату ОД FIP ліпази на добу
Нормальна екзокринна функція підшлункової залози	Більше 200	50 000 (1 капсула креону 10 000 — 5 разів на день)
Помірно виражена екзокринна недостатність	100–199	100 000 (2 капсули креону 20 000 — 5 разів на добу)
Виражена екзокринна недостатність	Менше 100	150 000 (1 капсула креону 25 000 — 6 разів на день)

Примітка: тільки з застосуванням мікрокапсульованих препаратів панкреатину в ентérosолубільній оболонці (креон, лікреаза).

Таблиця 6. Ефективність лікування ХП на основі рекомендацій доказової медицини

Заходи	Клінічні рекомендації	Клас, рівень доказовості
Режим	Пацієнти повинні відмовитися від вживання алкоголю, оскільки після нього виникають абдомінальний біль, загострення захворювання, збільшується рівень смертності	II
Дієта	Пацієнти не повинні переїдати, обмежувати вживання жиру; при загостренні ХП — парентеральне або ентеральне харчування. При стеатореї потрібно призначати жиророзчинні вітаміни, вітамін В12, фолієву кислоту і допоміжні необхідні елементи	II
Купірування больового синдрому	Анальгетики: • антихолінергічні засоби ефективні • при легкому перебігу захворювання • центральні та опіоїдні анальгетики можуть бути використані і при тяжкій формі захворювання • панкреатичний ферментний препарат може допоміжно пригнічувати секрецію ендогенного панкреатичного ферменту і дозволяє зменшити біль при легкій формі • соматостатин і його аналоги, антагоністи H2-рецепторів або ІПП можуть зменшити абдомінальний біль • антиоксиданти вітамінів А, С, Е, селен і метіонін теж можуть зменшувати біль	A, B
Лікування панкреатичної екзокринної недостатності	При діареї внаслідок панкреатичної екзокринної недостатності призначають екзогенні панкреатичні ферменти (креон, мезим-форте, панзинорм тощо) та лікувальне харчування. Ферментні препарати можуть зменшувати біль у результаті покращення травлення. При цьому рН у шлунку має становити вище 6 (якщо рН менше 4, ліпаза стає неактивною). Тому для нормалізації рН застосовують ІПП та БН ₂ РГ, що послаблюють дію панкреатичного ферменту і зменшують біль. Таким пацієнтам жир обмежують на 20–50% (менше 50–70 г на добу), а також призначають дієту з високим вмістом білка. При тяжкій стеатореї рекомендують в/в введення МСТ або довголанцюгові тригліцериди	B
Лікування панкреатичної ендокринної недостатності	Якщо ХП ускладнився цукровим діабетом, проводять лікування останнього	B
Ендоскопічні методи лікування	Ендоскопічно проводять декомпресію панкреатичного протоку, що зменшує панкреатичний біль та покращує якість життя. Ендоскопічна дилатація та встановлення стента показані при структурі панкреатичного протоку або у разі наявності кальцинатів. Якщо вищевказані методи неефективні, проводять хірургічне лікування	B
Хірургічне лікування	Абсолютні показання — наявність псевдокіст, ускладнених інфекцією, розривом і крововиливом Інші показання: • біль, що не купірується медикаментами • ХП, що супроводжується камінцями або структурами жовчного протоку • у разі неможливості виключення раку підшлункової залози • псевдокіста, панкреатична нориця або панкреатичні кальцинати, при яких ендоскопічна терапія неефективна або її неможливо виконати за технічними причинами • механічна жовтяниця в результаті ХП	Немає даних

Профілактика

Суворе дотримання режиму харчування і дієти, повна відмова від уживання алкоголю, систематичне і адекватне лікування ХП призводять до значного зменшення загострень і досягнення тривалої ремісії захворювання та збереження працездатності. Сучасна комплексна адекватна терапія ХП дозволяє досягти сприятливого прогнозу у 70–80% пацієнтів.

Література

1. Ананко А.А. Новое и старое в лечении и диагностике острого панкреатита. Взгляды на проблему с точки зрения доказательной медицины // Укр. мед. часопис. — 2007. — №6 (62), X1/X11. — С. 59–62.
2. Внутрішня медицина: Підручник: У 3-х т. — К. М. Амосова, О.Я. Бабак та ін. — Т. 1. — К.: Медицина, 2008. — 1056 с.

3. Гастроентерология: национальное руководство / Под ред В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. — М.: ГЕОТАР- Медиа, 2008. — 704 с.
4. Губергриц Н.Б. Хронические гепатиты и циррозы печени. Современные классификации, диагностика и лечение. — Донецк: ООО «Лебедь», 2002. — 166 с.
5. Губергриц Н.Б. Хронический панкреатит: лечение // Лікування та діагностика. — 2003. — №1. — С. 47–58.
6. Денисюк В.І., Денисюк О.В. Доказова внутрішня медицина: Таємниці, стандарти діагностика та лікування. — Вінниця: ДП МКФ, 2006. — 704 с.
7. Звягинцева Т.Д., Шаргород И.И., Мирзоева Л.А. и др. Хронический пенкреатит. — Харьков, 2004. — 112 с.
8. Наказ МОЗ України від 13 червня 2005р. №271 Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія».

Повний список літератури, що містить 13 пунктів, знаходиться в редакції.



Використання малих доз місцевого анестетика для спінальної анестезії в проктології та урології при діагностичних пункціях передміхурової залози

Спінальна анестезія (СА) по праву займає лідируючу позицію серед методів знеболення в проктологічному та урологічному відділеннях. Тривалий час багато анестезіологів не наважувалися використовувати при СА малі дози місцевого анестетика. Основна причина — це побоювання недостатнього знеболення.

Під малими дозами місцевого анестетика мається на увазі використання гіпербаричного 0,5% розчину бупівакаїну спінал агетан (Lab. Aguettant, Франція) — 1,0 мл (5 мг) при проктологічних операціях та 0,5 мл (2,5 мг) — при діагностичних трансанальних пункціях передміхурової залози (простати).

Проведення СА малими дозами місцевого анестетика описано та давно використовується у світовій практиці. Так, ще у 1985 році в німецькому підручнику з анестезіології за редакцією Larsen було запропоновано використовувати цю методику при проктологічних операціях.

СА виконували хворому у сидячому положенні, після введення місцевого анестетика пацієнт мусить сидіти одну хвилину, щоб гіпербаричний розчин опустився вниз. Пацієнт сидить до відчуття легкого оніміння в сидниці. Пункцію проводили на рівні L4–L5, L5–S1 атравматичними голками типу Релсан діаметром G 22, 25 (B. Braun). Для локальної анестезії місця входу спінальної голки використовували 1 мл 2% розчину лідокаїну.

Авторами проведено спостереження результатів СА малими дозами місцевого анестетика у 300 хворих проктологічного відділення та у 28 хворих при діагностичній пункції передміхурової залози під ультразвуковим (УЗ) контролем трансанально. Проктологічні пацієнти були у віковій групі від 19 до 80 років. Вік пацієнтів, яким проводилася пункція передміхурової залози, становив від 51 до 78 років. СА здійснювали при різних показниках артеріального тиску — найнижчий становив 90/60 мм рт.ст., найвищий — 180/100 мм рт.ст. Анестезію при діагностичних пункціях простати під УЗ-контролем здійснювали тільки у плановому порядку, а при проктологічних операціях — як у планових, так і в ургентних випадках (розкриття та дренування парапроктиту, висічення анальної тріщини, видалення гемороїдальних вузлів, видалення куприкових ходів, трансанальна гемороїдальна деартеризація, видалення поліпів прямої кишки, висічення анальної нориці). З групи, в якій проводили діагностичну пункцію передміхурової залози, 26 пацієнтів були амбулаторними, а 2 — проходили

стаціонарне лікування. Жодному з пацієнтів ні при проктологічних операціях, ні при діагностичних пункціях не проводилося премедикації до операції. Основна мета використання малих доз місцевого анестетика — це достатня аналгезія та мінімальний вплив на артеріальний тиск пацієнта, а в амбулаторних пацієнтів — найшвидша можливість самостійно, без сторонньої допомоги вийти зі стаціонару. При використанні вищевказаних низьких доз бупівакаїну не настає моторного блоку, але автори рекомендують своїм пацієнтам протягом двох годин перебувати у лежачому положенні. Пацієнти після діагностичних пункцій простати під СА самостійно виходять з лікарні через дві години — дві години вони перебувають у ліжку відділення УЗ-діапевтики, де за пацієнтом ведеться спостереження лікарем-анестезіологом та лікарем, який проводив діагностичну пункцію.

У жодній з наведених вище груп пацієнтів не спостерігалося суттєвих змін артеріального тиску та пульсу, які б призводили до погіршення стану пацієнта. У всіх випадках була достатня анестезія та відсутнє тремтіння (одне з ускладнень СА). Під час проктологічних операцій здійснювалася інфузія ізотонічного розчину NaCl в обсязі 800–1200 мл (за відсутності інтраопераційної крововтрати), при діагностичних пункціях простати інфузійна терапія не проводилася. У ранній післяопераційний період пацієнти проктологічного відділення залежно від діагнозу отримували знеболення нестероїдними протизапальними препаратами або наркотичними анальгетиками за потреби. Пацієнти після діагностичних пункцій простати не потребували знеболення.

Висновки

1. Спінальна анестезія малими дозами бупівакаїну є ефективним методом знеболення при проктологічних операціях та в урології при діагностичній пункції простати.
2. При СА гемодинаміка була стабільною за рахунок малих доз анестетика, не потрібна була масивна інфузійна терапія та використання симпатоміметиків.
3. Покращення якості аналгезії дозволило проводити ранню активізацію пацієнтів і, відповідно, скоротити період реабілітації та пришвидшити виписку пацієнтів.
4. При застосуванні для СА атравматичних голок типу Релсан (діаметром G 22, 25 [B. Braun]) у жодному випадку не спостерігали постпункційний головний біль.

Список літератури знаходиться в редакції.



5 років

ЛЮДИНА ТА ЛІКИ УКРАЇНА V Національний конгрес Київ, 14-16 березня 2012

Відеолекції з заходів дивіться на унікальному медичному інтернет-ресурсі
www.chil.com.ua



Донецьк
26 квітня 2011



Сімферополь
10 червня 2011



Одеса
21 червня 2011

ЛЮДИНА ТА ЛІКИ УКРАЇНА регіональні конгреси



Дніпропетровськ
14 вересня 2011



Харків
25 жовтня 2011



Львів
листопад 2011

Оргкомітет: ТОВ «Нью Віво Комунікейшн Груп»

Адреса: м. Київ, вул. Боженка, 86-е, 2 під'їзд, офіс 7, тел./факс +38 (044) 200 17 73

Адреса для листування: а/с 72, Київ, 03150 e-mail: office@newvivo.com.ua

www.chil.com.ua



**УКРАЇНЬСЬКА АСОЦІАЦІЯ ОСТЕОПОРОЗУ
УКРАЇНЬСЬКА АСОЦІАЦІЯ МЕНОПАУЗИ, АНДРОПАУЗИ ТА ЗАХВОРЮВАНЬ
КІСТКОВО-М'ЯЗОВОЇ СИСТЕМИ
УКРАЇНЬСЬКА АСОЦІАЦІЯ ОРТОПЕДІВ-ТРАВМАТОЛОГІВ
АСОЦІАЦІЯ РЕВМАТОЛОГІВ УКРАЇНИ
НАУКОВО-МЕДИЧНЕ ТОВАРИСТВО GERONTOLOGIV TA GERIATRIV UKRAINI
ДУ «ІНСТИТУТ GERONTOLOGII NAMN UKRAINI»
ДУ «ЛУГАНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ» МОЗ УКРАЇНИ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ
«КІСТКОВО-М'ЯЗОВА СИСТЕМА ТА ВІК»
27–28 жовтня 2011 року
м. Луганськ**

Українська асоціація остеопорозу, Українська асоціація менопаузи, андропаузи та захворювань кістково-м'язової системи, Українська асоціація ортопедів-травматологів, Асоціація ревматологів України, Науково-медичне товариство геронтологів і геріатрів України, ДУ «Інститут геронтології НАМН України», ДУ «Луганський державний медичний університет» МОЗ України інформують Вас про те, що 27–28 жовтня 2011 року в м. Луганськ відбудеться науково-практична конференція з міжнародною участю «Кістково-м'язова система та вік».

Запрошуємо взяти участь у роботі конференції ортопедів, ревматологів, гінекологів, ендокринологів, педіатрів, рентгенологів, терапевтів, стоматологів, сімейних лікарів та інших фахівців.

Питання, що розглядатимуться на конференції:

- Епідеміологія остеопорозу, остеохондрозу та остеоартрозу в Україні
- Фактори ризику дегенеративно-дистрофічних захворювань хребта та суглобів
- Роль екологічних чинників у розвитку ортопедичної патології
- Клініко-рентгенологічні особливості остеопорозу
- Остеопороз і переломи кісток
- Захворювання кістково-м'язової системи у дітей та підлітків
- Біль у спині: складності діагностики та лікування
- Менопауза та захворювання кістково-м'язової системи
- Остеопороз у чоловіків

- Кістково-м'язова система при ендокринній патології
- Остеопороз і ендопротезування суглобів у хворих різного віку
- Остеопороз і захворювання пародонта
- Методи діагностики, профілактики та лікування захворювань суглобів і хребта у людей різного віку
- Методи діагностики, профілактики та лікування первинного і вторинного остеопорозу

Робота конференції буде проходити у вигляді пленарних і секційних засідань, сателітних симпозіумів (лекцій, усних і постерних доповідей), круглих столів.

Робочі мови: українська, російська, англійська.

Адреса секретаріату:

91045, м. Луганськ,
квартал 50-річчя Оборони Луганська, 1г
ДУ «Луганський державний медичний університет»
Нішкумай Ольга Іванівна
тел.: (0642) 63-02-55
моб. тел.: (050) 917-84-60

04114, м. Київ
вул. Вишгородська, 67
ДУ «Інститут геронтології НАМН України»
Балацька Наталія Іванівна
тел.: (044) 431-05-50
факс: (044) 430-41-74
e-mail: osteoconf@ukr.net



Вельмишановні колеги!

24–25 листопада 2011 року в м. Києві Державною науковою установою «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами спільно з Асоціацією хірургів України, Асоціацією акушерів-гінекологів України, Українською асоціацією лікарів з малоінвазивних ендоскопічних і лазерних технологій буде проведена Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні мініінвазивні технології в хірургії та гінекології», включена до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій МОЗ України та НАМН України на 2011 рік (реєстраційний номер 190).

Програмні питання конференції

1. Принципи і стандарти надання хірургічної допомоги, види медичної допомоги та особливості надання її в умовах стаціонару короткострокового перебування.
 2. Міждисциплінарні проблеми мініінвазивної хірургії та гінекології, спільна тактика хірурга і гінеколога.
 3. Симульовані ендоскопічні операції в хірургії та гінекології, хірургічна тактика.
 4. Сучасні можливості в хірургії єдиного лапароскопічного доступу.
 5. Хірургічне лікування ожиріння.
 6. Актуальні питання мініінвазивної хірургії гриж живота, вибір оптимального способу і технологічні особливості ендоскопічної операції при грижах.
 7. Проктологічні втручання в умовах стаціонару короткострокового перебування.
 8. Хірургія вен в умовах стаціонару короткострокового перебування.
 9. Актуальні проблеми анестезіології та інтенсивної терапії в умовах стаціонару короткострокового перебування.
 10. Сучасна мініінвазивна хірургія міоми матки і ендометріозу.
 11. Лапароскопічні втручання при невідкладних станах у гінекологічній практиці.
 12. Сучасна хірургія пролапсу геніталій.
- Програмою конференції передбачено проведення майстер-класів з демонстрацією та обговоренням окремих високотехнологічних мініінвазивних оперативних втручань при хірургічній та гінекологічній патології.

Форми участі у конференції: особиста участь, публікація статей, доповідей та тез доповідей, стендова доповідь, майстер-клас, виставка рекламної продукції.

Умови участі у конференції

Оргвнесок за участь у конференції в сумі 400 грн. сплачується під час реєстрації.

Оплата за публікацію — 100 грн за одну сторінку.

Внесок за публікацію необхідно сплатити попередньо — перерахувати кошти на наш рахунок до 15 вересня 2011 р.

Банківські реквізити:

ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС
01014, м. Київ, вул. Верхня, 5
код ЄДРПОУ 05415786, р/р 31256277220477 в ГУ ДКУ
м. Києва, МФО 820019, ІПН 054157826553, св. № 100248730,
«Внесок за публікацію матеріалів конференції».

Матеріали просимо надсилати до 15 вересня 2011 р. за адресою: 01014, м. Київ, вул. Верхня, 5. Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, оргкомітет конференції.

Електронні варіанти матеріалів і анкети надсилати Якобчуку Анатолію Володимировичу: Yakobchuk@poliklinika-1.gov.ua.
Тел. для довідок (044) 254-86-71.

Вимоги до оформлення публікацій

Приймаються нові, раніше не опубліковані наукові результати, отримані у галузі клінічної чи експериментальної медицини, які будуть опубліковані в окремій збірці матеріалів конференції. Структура публікації: заголовок, прізвище та ініціали авторів, назва установи, де виконано роботу, вступ, мета, матеріали

і методи досліджень, результати та їх обговорення, висновки (у статті — використана література за вимогами Держстандарту). Обсяг: тези — 1 сторінка, статті — 7–8 сторінок. Текст: на аркуші формату А4, через 1 інтервал, Times New Roman Cyr 12, без переносів, поля: ліве — 2,5 см, праве — 1 см, верхнє і нижнє — 2 см. Електронний файл на CD повинен мати формат MS Word 95-2000-XP для Windows і має бути аутентичним текстом на папері. Матеріали (паперові та CD) супроводжуються листом установи, висновком експертної комісії з рекомендаціями до друку, підписом керівника установи, завірені печаткою. Під текстом обов'язкові підписи всіх авторів. Редакція має право редагувати та скорочувати текст.

Контактна інформація

Сербул Михайло Михайлович, завідувач хірургічного центру зі стаціонаром короткострокового перебування, к. мед. н., доцент, e-mail: Serbul@ukr.net, тел.: (067) 555-16-02, (067) 555-16-02;

Льченко Федір Миколайович, д. мед. н., професор (хірургія), e-mail: Ilchenko5252@mail.ru, тел.: (050) 169-05-97, (050) 169-05-97;

Хабрат Борис Володимирович, к. мед. н. (гінекологія), e-mail: Khabratantoxa@mail.ru, тел.: (067) 551-86-57, (067) 551-86-57;

Лисенко Болеслав Михайлович, к. мед. н. (гінекологія), e-mail: Lysenkoboleslav@gmail.ru, тел.: (067) 755-22-73, (067) 755-22-73;

Литвак Олена Олегівна, к. мед. н. (гінекологія), тел.: (050) 690-22-42, (050) 690-22-42.

Інформацію про готелі м. Києва, місце знаходження на карті та бронювання місць можна отримати на сайті:

<http://www.kandagar.com/objects/hotels/kyev/index.htm>.

Прохання заздалегідь придбати квитки на зворотний проїзд та забронювати місця у готелі.

Додаткова інформація розміщена на веб-сайті установи: www.clinic-1.gov.ua.

АНКЕТА УЧАСНИКА

Прізвище	
Ім'я, по батькові	
Місце роботи	
Посада	
Науковий ступінь, вчене звання	
Адреса для листування	
Контактний телефон	
Електронна пошта	

Усна доповідь (якщо так, вказати назву доповіді)	Так	ні
Стендова доповідь (якщо так, вказати назву доповіді)	Так	ні

Голова Оргкомітету конференції
Директор ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС

Д.Д. Дячук



Запрошуємо Вас взяти участь у роботі
Всеукраїнської науково-практичної конференції Асоціації ревматологів України
«Аутоімунні ревматичні хвороби: сучасні напрями ранньої діагностики
та лікування, моніторинг стану пацієнтів і упередження ускладнень»,
яка відбудеться 20–21 жовтня 2011 року у м. Києві

Основні науково-практичні напрями Конференції

- лікування біологічними агентами в ревматології: зарубіжний та вітчизняний досвід застосування;
- ураження серцево-судинної системи у пацієнтів з ревматичними захворюваннями;
- сучасні аспекти застосування глюкокортикоїдів та НПЗП при ревматичних захворюваннях;
- проблеми остеопорозу при ревматичних захворюваннях;
- ортопедичні проблеми в ревматології;
- актуальні питання дитячої кардіоревматології;
- сучасна діагностика та аспекти фармакотерапії системних хвороб сполучної тканини;

Повна наукова програма буде розміщена за 1 місяць до початку Конференції на сайті www.strazhesko.org.ua

Місце проведення Конференції

«Будинок кіно», вул. Саксаганського, 6

Прізд до «Будинку кіно»: станції метро «Палац спорту», «Республіканський стадіон»

Умови участі для делегатів та гостей

Організаційний внесок (вноситься під час реєстрації) включає участь у наукових заходах Конференції, отримання програмних матеріалів, відвідування виставки.

Усі зареєстровані учасники Конференції, які сплатили організаційний внесок, отримають матеріали Конференції (наукову програму, збірник тез робіт, сертифікат учасника Конференції)

Правила оформлення тез

Тези друкуються в авторській редакції без змін.

1. Оформлення: 1 стор. (А4), шрифт Times New Roman 12 пт, через 1 інтервал. Мова українська, російська, англійська

2. Структура тез: назва публікації (заголовними літерами, жирним шрифтом); прізвища та ініціали авторів; заклад, в якому проводилося наукове дослідження, місто.

3. Текст тез повинен включати: мету дослідження; методи дослідження; отримані результати; висновки (усі аббревіатури повинні мати розшифровку).

4. Тези приймаються тільки в електронному вигляді в форматі Word за електронною адресою: org-vavilova@yandex.ru. В одному файлі повинні міститися одні тези. Оформлення назви файлу, під якою буде збережена робота: прізвище, ініціали першого автора, назва населеного пункту, порядковий номер роботи, якщо робіт декілька.

Наприклад: **ЗавгороднійВІДніпропетровськ1** для першої роботи і **ЗавгороднійВІДніпропетровськ2** для другої роботи. Назва файлу задається українськими літерами без пробілів та розділових знаків.

Увага! Разом з тезами обов'язково прислати файл з інформацією про авторів (назва тез, автори, заклад, місто, країна, поштова адреса, контактний телефон). Обов'язково вказати автора, уповноваженого контактувати з організаційним комітетом. Необхідно вказати, чи бажаєте ви зробити стендову доповідь.

Прізвище одного і того самого автора не повинно повторюватися більше 3 разів.

До уваги авторів: всі медичні препарати, вказані в тексті, повинні мати не комерційну, а фармакопейну назву.

Тези, які не відповідають вищевказаним умовам, будуть відхилені організаційним комітетом без узгодження з авторами.

Останній термін приймання тез: 10 вересня 2011 р.

Вимоги до стендових доповідей

Стенова доповідь (розмір: ширина — 90 см, висота — 100 см) повинна містити заголовок (назву роботи, ПІБ авторів, назву організації, місто) і коротке викладення наукової роботи (вступ, ціль, матеріали і методи, результати, висновки).

Адреса Оргкомітету:

03151, Київ-151, вул. Народного ополчення, 5, ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, тел. для довідок: 249-70-03, факс: 249-70-03, 275-42-09, e-mail: org-vavilova@yandex.ru.

**Шановні колеги!****23–25 листопада 2011 року в м. Харків планується проведення XV з'їзду Українського наукового медичного товариства мікробіологів, епідеміологів, паразитологів імені Д.К. Заболотного**

На з'їзд запрошено багато провідних іноземних вчених з Євросоюзу, США, Росії, Японії, Канади та інших країн світу. Програма з'їзду передбачає розгляд та обговорення теми «Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності». У порядок денний будуть внесені такі питання:

I. Молекулярна епідеміологія актуальних інфекційних хвороб сучасності.

II. Проблеми паразитології та їх вирішення на сучасному етапі.

III. Оптимізація ВУЗівської та післядипломної підготовки епідеміологів, мікробіологів, вірусологів відповідно до вимог сьогодення.

IV. Підвищення ефективності вакцинопрофілактики найпоширеніших інфекцій сьогодення.

V. Персистенція збудників — основа збереження їх біологічного виду та підтримання безперервності епідемічного процесу і хронізації захворювань.

VI. Епідемічний процес — фактори та механізми.

VII. Феномен та механізми появи нових і «повернення» «старих» інфекцій.

VIII. Феномен мімікрії збудників інфекцій та його значення для лабораторної діагностики.

IX. Механізми підвищення ефективності теоретичних розробок установ.

Подання тез доповідей та участь у роботі з'їзду здійснюються згідно з умовами, що викладені на веб-сторінці конференції:

<http://www.imiamn.org.ua/conference.htm>.

**Під патронатом Українського товариства терапевтів та Європейської асоціації з вивчення целіакії в Києві, на базі Національної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
17–18 листопада 2011 року в м. Києві відбудеться традиційна науково-практична конференція
«Дні гастроентерології в Україні»**

Основними темами конференції будуть проблеми ожиріння та целіакії. Очікуються доповіді провідних вітчизняних та європейських фахівців, що займаються цими проблемами.

З питань участі в конференції прохання звертатися до оргкомітету за телефонами:

(044) 234-29-12; (044) 234-20-02.

**1-2 грудня 2011 року ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»
спільно з кафедрою гастроентерології та терапії ФПО Дніпропетровської медичної академії
і Асоціацією гастроентерологів України планує провести науково-практичну конференцію
«Сучасні технології в діагностиці та лікуванні гастроентерологічних хворих»**

Місто проведення — Дніпропетровськ, Палац студентів, пл. Шевченка, 1.

Неінфекційні захворювання є глобальною проблемою першорядної важливості. На їхню частку припадає 53% загальної смертності, до 87% смертності в розвинутих країнах і 47% — у країнах, що розвиваються. У зв'язку з цим у всіх країнах світу відбувається перетворення й удосконалення системи медичної допомоги, первинної і вторинної профілактики. В Україні прогресивно збільшується кількість захворювань шлунково-кишкового тракту, у тому числі — виразкової хвороби (248 на 10 000 населення), зростає кількість ускладнень з приводу проривної виразки, шлунково-кишкової кровотечі. Спостерігається значне зростання хвороб печінки підшлункової залози і кишечника.

Така ситуація вимагає, з одного боку, проведення фундаментальних досліджень з вивчення факторів соціального та екологічного ризику захворюваності, з іншого — удосконалення системи гастроентерологічної допомоги, створення більш точних та доступних методів діагностики захворювань на ранніх етапах, більш ефективних способів лікування хворих, медичної та соціальної реабілітації їх, створення швидкореагуючої системи впровадження наукових досягнень у практику.

Планується проведення 2 пленарних і 2 секційних засідань за участі орієнтовно 600 учасників, а також видання збірника «Гастроентерологія».

На цих засіданнях будуть розглянуті найбільш важливі аспекти етіології, патогенезу, організації, діагностики і лікування патології органів травлення.

Оргкомітет

**ВЕЛЬМИШАНОВНІ КОЛЕГИ!**

Від імені організаційного комітету Української науково-практичної конференції «Актуальні питання клінічної ендокринології та ендокринної хірургії» маємо високу честь запросити Вас до участі в черговому спеціалізованому науковому форумі, який проходитиме 18 листопада 2011 р. в м. Києві у приміщенні Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії МОЗ України (Київ, Кловський узвіз 13а, поверх 5, конференц-зала)

Щорічна наукова конференція, організатором якої виступає Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, що проводиться згідно з Реєстром конгресів, з'їздів, конференцій МОЗ України на 2011 рік, буде поєднувати питання як терапевтичної, так і хірургічної ендокринології.

Програма симпозіуму стосується всіх розділів ендокринології та ендокринної хірургії: **патології щитоподібної та прищитоподібних залоз, надниркових залоз, діагностики та лікування цукрового діабету та його ускладнень.** Планується ознайомлення слухачів з новітніми **рекомендаціями Американської та Європейської тиреоїдних асоціацій, консенсусу Європейського товариства ендокринних хірургів щодо диференційної діагностики пухлин надниркових залоз, новими розробками в лікуванні цукрового**

діабету, презентація монографії з первинного гіперпаратиреозу та клінічних протоколів з діагностики та лікування основних форм ендокринопатій.

Матеріали схвалених оргкомітетом доповідей будуть надруковані у вигляді статей у фаховому журналі «Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія». Детальніша інформація щодо конференції та програма будуть розміщені на веб-сайті УНПЦЕХТЕОТ www.endosurg.com.ua в розділі **новини та конференції**.

Адреса оргкомітету:

Український НПЦ ендокринної хірургії;
Кловський узвіз 13а, Київ 01021, Україна
тел./факс: (38044) 2536626; 5640920; (38044) 5607546
e-mail: endosurg@unet.net.ua
веб-сайт: www.endosurg.com.ua

До уваги всіх зацікавлених!

08–09 листопада 2011 року на базі санаторію «Жовтень» (Конча-Заспа, м. Київ) відбудеться міжнародний симпозіум

«Інтеграція лабораторної інформації в діагностиці та профілактиці»

Наукова тематика заходу:

I. Роль сучасних маркерів та методів у діагностиці критичних станів, внутрішніх та інфекційних хвороб.

II. Освіта з клінічної хімії та лабораторної медицини.

Запрошуються завідувачі кафедр лабораторної діагностики навчальних закладів медичної освіти, голови регіональних товариств та головні спеціалісти з клінічної лабораторної діагностики, лікарі-лаборанти та лаборанти з вищою немедичною освітою, фахівці інших медичних спеціальностей.

За детальною інформацією звертатися за адресою:

*вул. Героїв Севастополя, 30,
03680, Київ*

*Національний інститут хірургії та трансплантології
імені О.О.Шалімова НАМН України.*

Відповідальна особа:

Деєв Валерій Аркадійович,

**тел./факс (+38044) 408–63–55, (+38050) 593–71–19
e-mail: deyevlab@ukr.net.**

19 - 21 ЖОВТНЯ

ДНІПРОПЕТРОВСЬК, ПАЛАЦ СТУДЕНТІВ
(парк ім. Шевченка)

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМ. П.П.ШУПЕНА
ДНІПРОПЕТРОВСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ГОЛОВНЕ УПРАВЛІННЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
ДНІПРОПЕТРОВСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ ДЕРЖАВНОЇ АДМІНІСТРАЦІЇ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНА АСОЦІАЦІЯ СІМЕЙНИХ ЛІКАРІВ
ДНІПРОПЕТРОВСЬКОЇ ОБЛАСТІ



III З'ЇЗД СІМЕЙНИХ ЛІКАРІВ УКРАЇНИ

III з'їзд сімейних лікарів України входить до затвердженого Міністерством Охорони Здоров'я України та Президіумом НАМН України реєстру зїздів, конгресів, симпозиумів та науково-практичних конференцій, що проводяться в 2011 році.

Планується участь більше ніж 400 делегатів. В рамках програми з'їзду будуть висвітлені питання з позицій мультидисциплінарного підходу до ведення пацієнтів. Будуть обговорені актуальні питання профілактики і лікування хвороб з кардіології, пульмонології, гастроентерології, неврології, педіатрії, онкології, інфекційних хвороб, здоров'я жінок і чоловіків, шкірних і венеричних хвороб, психології і психіатрії, офтальмології та отоларінгології.

Наукова програма з'їзду включає лекції і доповіді провідних вчених, майстер-класи, виставки фармацевтичних компаній, конкурси, дискусії за круглим столом, а також неформальні зустрічі.

Запрошуємо Вас взяти участь у роботі з'їзду.

Реєстрація учасників та делегатів з'їзду буде проходити у вестибюлі Палацу студентів з 7:30 години 19-20.10.2011 р. (м. Дніпропетровськ, пл. ім. Шевченка, парк ім. Шевченка)
Початок роботи з'їзду 19.10.2011 о 10:00 годині.

Організаційний комітет конференції:

Відповідальний секретар: Чухрієнко Н.Д.

Секретаріат конференції: Гайдук О.І., Маяцька О.В., Василевська І.В., Пучкова Н.В., Росицька О.А., Башкірова Н.С., Черніловський А.В.

Контакти:

Організаційний комітет. факс/тел.: (056) 726 44 81 e-mail: Chuhrienkond@mail.ru
e-mail: manager6@fartop.dp.ua

ПАРТНЕР-ОРГАНІЗАТОР

Фартоп

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР



ГЕНЕРАЛЬНІ СПОНСОРИ:



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

ZENTIVA
У складі групи санофі-авенс

Kusum

АПТЕКА
З турботою та відповідальністю

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР

Сімейна медицина

gsk
GlaxoSmithKline

Банк до людей
ARTERIUM

**ЭКОНОМ
АПТЕКА**

NUCOMED

actavis

ЮРІЯ ФАРМ

MEDA



Издания для врача-практика



«Практическая ангиология» — издание для практикующих врачей (кардиологов, неврологов, эндокринологов, сосудистых

хирургов, кардиохирургов, терапевтов, семейных врачей), в основу редакционной политики которого положен комплексный, междисциплинарный подход к рассмотрению проблем сосудистой патологии. На страницах журнала обсуждаются вопросы лечения и профилактики таких распространенных заболеваний, как атеросклероз, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сер-

дца, сахарный диабет, инфаркт миокарда, инсульт, патология периферических артерий и вен, тромбоэмболические осложнения и др. В издании оперативно публикуются отечественные и зарубежные руководства по диагностике и лечению различной сосудистой патологии и ее осложнений, статьи ведущих зарубежных и отечественных авторов, результаты передовых клинических исследований, описания сложных клинических случаев. Ежегодно издается 10 номеров журнала, а также 2 специальных тематических выпуска, посвященных проблематике инсультов и сахарного диабета соответственно. Тираж журнала — 10 000 экземпляров.

«Астма и аллергия» — издание о новейших достижениях в лечении больных бронхиальной астмой, хроническим обструктивным заболеванием легких, аллергическим ринитом, другими аллергическими заболеваниями. Рассматриваются особенности течения бронхиальной астмы у детей и взрослых на фоне различной соматической и эндокринной патологии. Излагаются принципы достижения контроля бронхиальной астмы.

Для пульмонологов, аллергологов, врачей общей практики.

Периодичность выхода журнала — 4 раза в год.

Тираж — 2 500 экземпляров.



23-24
листопада
2011 року

Будинок Офіцерів
м. Київ, вул. Грушевського 30/1
(метро Арсенальна)

АНОНС

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В.Громашевського НАМН України»
Головний військово-медичний клінічний центр «ГВКГ»

**Науково-практична конференція
з міжнародною участю**

Актуальні інфекційні захворювання.

Клініка. Діагностика. Лікування

Основні науково-практичні напрями роботи:

- Вірусні інфекції
- Бактеріальні інфекції;
- Особливо небезпечні інфекції;
- Завезені інфекції;
- Протозойні інфекції, гельмінтози;
- Організація надання медичної допомоги інфекційним хворим та організаційно-штатна структура медичних підрозділів;
- Діагностика інфекційних захворювань;
- Профілактика інфекційних захворювань

Науковий спонсор



Інформаційні спонсори

ОСТРЫЕ И НЕОТЛОЖНЫЕ
СОСТОЯНИЯ
в практике врача



MED
обзор
www.medobzor.net

Науково-практична конференція внесена до Реєстру з'їздів, симпозіумів та науково-практичних конференцій МОЗ України на 2011р.

Всі учасники конференції отримують СЕРТИФІКАТИ

Додаткова інформація за тел. 097-3766583, E-mail conference_n@ukr.net