

Степени свободы Алексея Викторова 5

АНАЛГЕЗИЯ

Современные аспекты использования смешанного агониста-антагониста опиоидных рецепторов налбуфина в клинической практике
Ю.Ю. Кобеляцкий 7

Применение НПВП: схематический подход
А.Е. Каратеев 14

Локальное применение нестероидных противовоспалительных препаратов
А.Е. Каратеев 17

Кеторолак как компонент общей анестезии и послеоперационной аналгезии
Н.Е. Буров 20

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Нужно ли усовершенствовать технологии кровозамещения?
В.П. Шано, И.В. Гуменюк, И.В. Струкова, Е.З. Губиева 25

Гипертермия в практике анестезиолога
О.А. Галушко 34

НЕВРОЛОГИЯ

Практичні рекомендації Європейської федерації неврологічних товариств (ЄФНТ, EFNS) з діагностики хворих на позалікарняний бактеріальний менингіт: звіт робочої комісії ЄФНТ з ведення дітей старшого віку та дорослих з гострим бактеріальним менингітом 38

ХИРУРГИЯ

Комбінована пластика поширених ранових дефектів
С.А. Сапа, С.В. Горелов, А.В. Сотников, Я.В. Кулченко 49

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Гастроэнтерологические осложнения сахарного диабета: современное состояние вопроса
Ю.Н. Шапошникова, Н.И. Клименко 53

Пантопрозол: достойный среди сильнейших
Ю.О. Шульпекова 60

Экспресс-диагностика острого панкреатита в условиях хирургического стационара у больных сахарным диабетом
Ю.А. Михеев, А.А. Михеев 66

Осложнения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, их лечение и профилактика
И.Э. Кушнир 69

Цирроз печени: стандарты диагностики та лікування з урахуванням рекомендацій доказової медицини
В.І. Денисюк, О.В. Денисюк, Е.С. Осядла 73

Ферментотерапия — ключевое звено в коррекции процессов нарушенного пищеварения
И.Г. Пахомова 82

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>

НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ

Зозуля Иван Саввич

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

Каложная 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

Третько 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
Антон Вовчек

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 21.05.2012
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



Степени свободы Алексея Викторова



Год без Алексея Павловича Викторова... Словами поэта — «Все вокруг молчит о славной и высокой жизни». И все-таки, говорить об этой обаятельной личности, о его явлении миру хочется в радостных тонах — этот не чувствующий груза лет седовласый юноша с доброй и чуть смущенной улыбкой украшал Киев. Да и как могло быть иначе? Алеша Викторов родился здесь, в родном городе, 3 мая 1945 года, на самом пороге Победы, и, быть может, прелюдия решающих его шевелений и движений в материнском лоне совпала у его мамы с этими грандиозными предчувствиями, а в первые ощущения младенца входили отзвуки и сияние великих салютов.

Конечно же, кажется, сама судьба завербовала Алексея Викторова в медицину. Его мама, выпускница Киевского мединститута тревожным летом 1941-го Мария Павловна

Викторова, сразу оказавшись на фронте, всю войну, нередко под огнем, прошла в качестве начальника медицинской службы отдельного железнодорожного батальона. Да и дед его по маме был фельдшером. Битвы на рельсах, дыхание опасности и при отступлении, и при наступлении, — все это Мария Викторова познала сполна. И, быть может, вслед за Верой Пановой могла бы написать свою повесть о драмах и редких утешительных моментах на таких бесконечных верстах, о почти неизвестном в хронике Великой Отечественной, если бы не иные притяжения. Вскоре после завершения войны Мария Павловна перешла на работу в библиотеку родного института, и теперь ее любимыми детьми, наряду с Алешей, стали возвращаемые и восстанавливаемые книги, среди них — и совсем старинные и уникальные, казалось бы, навсегда исчезнувшие, и первые скромные новинки, и печатные свидетельства деяний фронтовой и тыловой медицины. С ранних дошкольных лет Алексей рос в этом просвещенном мире, имена видных ученых звучали для мальчика неким паролем. А потом Мария Павловна стала детским инфекционистом и проработала на этой кафедре все дальнейшие годы. Разумеется, сын, избрав педиатрический факультет, поступил в 1963 году в Киевский медицинский институт. Любимая средняя школа была уже позади...

Хотя Алексей Викторов так и не стал практиком-педиатром, окончив в 1969-м, в свои 24 года, этот факультет, особые его токи, конечно же, предопределили его предназначение как клинического фармаколога. Дело в том, что как раз в этой обители гуманистической любви в лице педиатрических кафедр культивировалась наука нюансов у постели маленького пациента. Она, пожалуй, в первую очередь касалась фармакологических портретов и дозировок лекарств. Совершенно сознательно, воспринимая, скажем, тенденции одного из своих учителей на таком поприще Виктора Сидельникова самым внимательным образом относиться к медикаментозному скринингу в великом поручении хранить и восстанавливать здоровье ребенка, Алексей Павлович предпочел в качестве научного старта кафедру



фармакологии. Два «Ч» явились тут, если можно так выразиться, сверхмощными этическими магнитами — заведующий кафедрой, крупнейший фармаколог и токсиколог академик АМН СССР Александр Ильич Черкес и его одаренный ученик и преемник, ныне член-корреспондент НАН и НАМН Украины Иван Сергеевич Чекман.

Окончив в 1972 году аспирантуру, А. Викторов вплоть до 1996 года был ассистентом, затем — доцентом этой кафедры, развивая как свое доминантное направление возрастную, в частности педиатрическую, фармакологию. Понятно, что это были университеты научной точности, если хотите — математика медицины. Кандидатская диссертация А. Викторова была посвящена применению сердечных гликозидов в раннем детском возрасте, а докторская — исследованию адренергических и антиадренергических средств в постнатальный период. Знаменательно, что векторы докторской диссертации послужили первопричиной включения киевлянина во Всесоюзную проблемную комиссию АМН СССР по фармакологии.

Антибюрократ, но с организационными задатками, — эти свойства были как бы заложены в натуре А. Викторова. Неудивительно, что вскоре после окончания аспирантуры его назначают заместителем декана, а затем и деканом по работе с иностранными студентами. В чем-то это — дипломатический участок, однако и тест на образованность, синтонность с другими. Говорят, яркие идеи витают в воздухе, остается лишь их уловить. И в 1972 году ректор медицинского института профессор Семен Семенович Лаврик предлагает Алексею в короткие сроки организовать чтение клинической фармакологии — фактически во многом новой дисциплины — для шестикурсников лечебного и педиатрического факультетов. Так прокладывается его почти неизведанная и, в сущности, судьбоносная дорога.

Оставаясь до 1989 года в ипостаси декана, Викторов денно и нощно концентрируется на новой тематике. Его 5 монографий, 11 справочников, 5 учебников — как персональная, в определенных чертах энциклопедическая Викторовская библиотека в сферах клинической фармакологии, где образцом сияет книга выдающегося ее создателя в нашей стране, врача и ученого Бориса Евгеньевича Вотчала. Впрочем, время вносит свои поправки и нововведения в этот сценарий. В начальные годы эры независимости Украины Алексей Павлович некоторый период, не оставляя любимого дела, трудится в Минздраве Украины и даже возглавляет отдел науки, однако это скорее случайная колея.

В середине 1990-х прочерчивается решающая научная линия: А. Викторов возглавляет в Национальном

институте кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско отдел клинической фармакологии с лабораторией функциональной диагностики. Именно здесь, в просторной комнате, где царил кажущийся хаос настоящего дела, я однажды довольно долго, приветливо принятый, беседовал с Алексеем Павловичем — для него не существовало табели о рангах... Однако следует подчеркнуть главное: его должности в Фармакологическом комитете, а затем в Фармцентре, где профессор Викторов руководил отделом фармакологического надзора как своеобразным Второзаконием в лекарствоведении, оставаясь с 2009 года консультантом управления послерегистрационного мониторинга лекарственных средств, — все вне зависимости от карьерных преформаций зиждилось на материях клинической фармакологии. В этом русле и возник журнал с долговременным названием «Рациональная фармакотерапия», который генерировал и возглавил А. Викторов. Проще говоря, это манифестный журнал, направленный на то, чтобы медикаментозные воздействия приносили только пользу и лекарства не становились ядом. Надо добавить, что Алексей Павлович был и одним из составителей Первой Национальной фармакопеи Украины, Государственного формуляра лекарственных средств, соредактором и соавтором «Компендиума».

Что за человек он был? В строках после ухода, написанных учениками, встает эта неповторимая гравюра гармоничной и тонкой личности, оптимиста в наш пессимистический век: «Именно Вы научили нас таким простым премудростям жизни, как быть в ладу с самим собой и людьми, не ходить в тот дом, где тебя не любят, и не частить туда, где ждут, не быть категоричным, стремиться быть «над событиями». Но главное — в эпоху негласного крепостничества Алексей Викторов позволял себе, да и просто это было его природным пульсом, оставаться свободным от пут должностей, соискательства успеха, предпринимательских искушений. Степени своей свободы, и эту формулу я нашел в нежном, пронизанном симпатией к своему герою очерке Эльвиры Сабадаш об Алексее Павловиче (2005), он рассматривал как свой абсолют.

Однажды о диссертации Валентина Войно-Ясинецкого, хирурга, ставшего архиепископом, сказали, что она напоминает рулады соловья, который не может не петь. Примерно такой же органичной воспринимается мелодия Алексея Викторовича в науке и жизни. 28 апреля 2011 года отлетела его душа. Но вечность чеканит и будет, хочется верить, напоминать — «Он между нами был».

Юрий Виленский



Современные аспекты использования смешанного агониста-антагониста опиоидных рецепторов налбуфина в клинической практике

История медицины с древнейших времен связана с использованием опиоидных анальгетиков как основных средств обезболивания. В настоящее время эта группа препаратов используется все так же широко. Однако новые накопленные знания позволяют по-новому взглянуть на проблему опиоидной терапии.

Опиоиды — это класс препаратов, выделенных из макового сока (*Papaver somniferum*), используемых в основном для анальгезии. Опиум (греч. *opos* — сок) содержит более 20 различных алкалоидов, которые делятся на два класса: фенантрены и бензилизохинолоны. Морфин, кодеин и тебаин — основные представители фенантронов, тогда как папаверин и носкапин — главные представители бензилизохинолонов. Опиоидами называют любые препараты натурального происхождения (из макового сока), произведенные из модифицированных натуральных компонентов (полусинтетические) или полностью промышленного производства (синтетические). Термин «опиоид» касается всех препаратов — синтетических и натуральных, включая антагонисты. Термин «наркотик» происходит от греческого слова, означающего ступор. В течение многих лет «наркотиками» называли препараты с морфиноподобным действием. Однако в настоящее время этот термин касается любого вещества, вызывающего зависимость, и больше не является специфичным определением опиоидов.

Существует много мифов относительно использования опиоидов, которые имеют мало общего с действительностью. Следует признаться в том, что врачи неохотно назначают опиоидные анальгетики, кроме пациентов с острой болью (операция, травма, роды) и у онкологических больных. Проблема использования опиоидов для лечения хронической нераковой боли остается белым пятном на карте современной украинской медицины, что лишает огромное количество пациентов реальной помощи и обрекает их на невероятные страдания. Боязнь побочных эффектов (преимущественно зависимости) и крайне недостаточный фармакологический арсенал опиоидов, нередко — нежелание обсуждать данную проблему заводят ситуацию в тупик. Во всем мире наблюдается тенденция к увеличению

использования опиатов при нераковой боли, что способствует улучшению состояния при наличии соматической, висцеральной и нейропатической боли, повышению эффективности анальгезии, улучшению качества жизни больных.

Нередко арсенал опиоидов и знания врачей ограничиваются морфином, который долгое время был наиболее широко распространенным препаратом, своеобразным «золотым стандартом». Самые большие проблемы использования морфина — это отсутствие «эффекта потолка» и линейная зависимость доза—ответ, наличие активных метаболитов морфина-3-глюкоронида (70%) (вызывает гипералгезию) и морфина-6-глюкуронида (10%). Морфин противопоказан при приеме ингибиторов MAO, гипотензии, астме/хроническом обструктивном заболевании легких, паралистическом илеусе, беременности и кормлении грудью, печеночной и почечной недостаточности. Его назначение сопровождается такими побочными эффектами, как тошнота и рвота, запоры, седация, дисфория, галлюцинации, зуд, миоклонусы, спазмы мочевых и желчных путей, сухость во рту, потливость (B. Bradner, 2012).

Даже при нашем скудном арсенале опиоидов существуют возможности оптимизации и повышения эффективности их применения. Именно этим вопросам посвящена данная статья.

В таблице 1 представлены классификация опиоидных анальгетиков на основании их химического строения.

Открытие специфических опиоидных рецепторов (как мест связывания для субстанций производных макового сока) побудило к поиску возможных эндогенных опиоидов или эндорфинов. В настоящее время установлено существование эндогенных опиоидов. Эндорфины являются производными одной из трех молекул: проэнкефалина, про-опиомеланокортина и продинорфина. Полагают, что опиоиды являются частью эндогенной антиноцицептивной системы. В таблице 2 представлены основные классы опиоидных рецепторов и степень сродства к ним наиболее часто назначаемых препаратов.



Таблица 1. Классификация опиоидных анальгетиков

Агонисты	Агонисты-антагонисты	Антагонисты
<p><i>Фенантреновые алкалоиды:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • морфин • кодеин • тебаин <p><i>Полусинтетические опиоиды:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • диацетилморфин (героин) • гидрокодон • гидроморфон • оксикодон • оксиморфон <p><i>Синтетические опиоиды:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • производные фенилпиперидина (меперидин, промедол, фентанил, суфентанил, алфентанил, ремифентанил) • производные дифенилпропилпиперидина (пиритрамид) • производные морфинана (леворфанол) • производные пропиоанилида (метадон, пропоксифен) <p><i>Частичный агонист:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • трамадол 	<p><i>Полусинтетические опиоиды:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • бупренорфин • налбуфин <p><i>Синтетические опиоиды:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • безморфановые производные (пентазоцин) • производные морфинана (буторфанол, дезоцин) 	<ul style="list-style-type: none"> Налоксон Налтрексон

Таблица 2. Сродство к различным типам опиоидных рецепторов

Вещество	Сродство к рецепторам		
	μ	δ	κ
Морфин	++	+	+
Метадон	++		
Фентанил	++		
Кодеин	±		
Буторфанол	±		++
Пентазоцин	±		+
Бупренорфин	±	---	---
Налорфин	-		+
Налбуфин	---		++
Налоксон	---	-	-
Налтрексон	---	-	-

Примечания: «++» — сильный агонист; «+» — агонист; «±» — частичный агонист; «-» — антагонист; «---» — сильный антагонист.

Описание опиоидных рецепторов

Мю (μ). Прототипом эндогенных лиганд является морфин. Популяция этих рецепторов неоднородна. Главным результатом воздействия на рецептор μ-1 является анальгезия, эндогенным лигандом является энкефалин. При связи с рецептором μ-2 развиваются депрессия дыхания, брадикардия, физическая зависимость, эйфория и парез кишечника. Эндогенные лиганды для него не определены.

Дельта (δ). Эти рецепторы модулируют активность мю-рецепторов. Полагают, что μ- и δ-рецепторы существуют вместе как комплекс. Они более высокоселективны для эндогенных энкефалинов, но все равно связываются с опиоидами.

Каппа (κ). Кетоциклозацин и динорфин являются прототипом экзогенных и эндогенных лиганд. Результатом воздействия на эти рецепторы является анальгезия, седация, дисфория и психомиметические эффекты. Связывание с κ-рецептором подавляет высвобождение вазопрессина, что приводит к повышению

диуреза. Чистые κ-агонисты не вызывают депрессию дыхания.

Сигма (σ). N-аллилметазоцин является прототипом экзогенных лиганд. Этот рецептор содержит участки для связывания не только с опиатами, но и с другими видами веществ. Дисфория, артериальная гипертензия, тахикардия, тахипноэ и мидриаз являются результатом воздействия на σ-рецепторы. Многие неопиатные группы препаратов реализуют свои эффекты в том числе через данный тип рецепторов.

Обобщенная характеристика эффективности опиоидных анальгетиков представлена в таблице 3.

Клинические эффекты каппа-опиоидных агонистов

Как правило, анальгетические свойства опиоидных анальгетиков связываются с их эффектами, которые опосредованы μ-опиоидными рецепторами. Возможно, в этом кроется причина их более широкого назначения. Менее известным является тот факт, что хорошая анальгезия может быть получена при использовании κ-агонистов, представителями которых являются налбуфин, буторфанол и др. Эти рецепторы распределены в головном мозге и областях спинного мозга, принимающих участие в ноцицепции. Самая большая их концентрация представлена в I и II пластинах Рекседа заднего рога спинного мозга, а также в спинальных ядрах тройничного нерва (*s. gelatinosa*). Налбуфин связывается с данным типом рецепторов. У мышей специфические κ-антагонисты полностью устраняют его анальгетический эффект. Это также верно для интравентрикулярного и интратекального введения препарата. Этот антагонизм в 10 раз более сильный при введении этих препаратов интратекально. Таким образом, анальгетический эффект налбуфина осуществляется преимущественно на уровне первого синапса ноцицептивной системы. κ-Опиоидные рецепторы существуют в афферентных нейронах, тела которых находятся в заднем роге спинного мозга. Действительно ли эти рецепторы представлены обособленно в пресинаптических терминалях I и II пластин или же они имеются также на периферии — остается неясным.



Таблица 3. Сравнительная характеристика опиоидных анальгетиков

Свойства	Международное название					
	Nalbuphine	Morphine	Butorphanol	Buprenorphine	Fentanyl	Tramadol
μ-Рецепторы	Антагонист	Агонист	Антагонист	Частичный агонист	Агонист	Частичный агонист
κ-Рецепторы	Агонист		Агонист	Антагонист		
Экв. доза	10 мг	10 мг	2 мг	0,4 мг	0,1 мг	100 мг
Аналгетический потенциал	1	1	10	30	90	0,1–0,3
Начало действия	2–15 мин	10–30 мин	10–30 мин	15–30 мин	3–15 мин	15–30 мин
Длительность действия	6–8 часов	3–4 часа	2–4 часа	3–6 часов	15–30 мин	3–5 часов
Угнетение дыхания	+/-	++	+	++	++	+/-
Тошнота, рвота	-	++	+/-	+	++	+
Спазмогенный эффект	-	++	+	+	++	+
Седация	+	++	+++	++	++	-
Брадикардия	-	+	-	+	+	+/-
Наркогенный потенциал	-	+	+	+	+	+
Синдром отмены	-	+	+	+	+	+
Рецепт (приказ МЗ Украины №360)	Ф-1	Ф-3	Ф-3	Ф-3	Ф-3	Ф-3

Известно, что специфический экспериментальный κ-агонист ADL 10-0101, плохо проникающий в центральную нервную систему (ЦНС), при внутривенном введении вызывал анальгетическое действие при боли, связанной с острым панкреатитом. Если действие данного препарата действительно периферическое, из этого следует, что парентеральное введение налбуфина может оказывать действие на рецепторы, расположенные вне ЦНС. Для окончательного ответа на этот вопрос необходимо проведение дальнейших исследований.

Хорошо известным является факт, что κ-опиоидные агонисты оказывают анальгетическое действие при изолированном введении и при комбинации с μ-опиоидными агонистами. Не было обнаружено различий при использовании контролируемой пациентами анальгезии (КПА) морфином и налбуфином после гистеректомий и миомектомий. Налбуфин показал свою эффективность после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава и кесарева сечения, а также при экстракции зубов в стоматологии. По данным литературы, анальгетическая сила налбуфина приближается к морфину, однако, его изолированное использование может быть недостаточным в некоторых клинических ситуациях. Например, при эпидуральном введении после торакотомии налбуфин в дозе 10–20 мг не оказывал необходимого действия, а морфин в дозе 5 мг был эффективным.

При сравнении эквивалентных дозировок морфина и налбуфина последний показал лучшую эффективность в отношении большей гемодинамической стабильности, лучшей анальгезии, профиля восстановления и послеоперационного обезболивания в сравнении с морфином после абдоминальной гистеректомии (Minai F.N. et al., 2003).

При краниотомии после удаления супратенториальных опухолей показана целесообразность добавления налбуфина к парацетамолу (Verchere E. et al., 2002)

Показана также эффективность включения налбуфина в терапию вазоокклюзивных кризов у гематологических больных (Dix H.M., 2001).

Варьирование пути введения опиоида — путь к повышению его клинической эффективности

На сегодня, к сожалению, практически повсеместно преобладают внутримышечный и подкожный пути введения опиоидов. Большим резервом и очень перспективным в отношении повышения эффективности и безопасности является использование опиоидов для регионарной анестезии путем нейроаксиального введения. Поскольку опиоидные рецепторы существуют и в спинном мозге, возможно интратекальное (субарахноидальное) или эпидуральное применение опиоидов для периоперационной анальгезии при наличии разрешения на их введение. Не следует пытаться расширять показания для нейроаксиального введения опиоидов, даже если это представляется перспективным в отношении повышения эффективности анестезии и анальгезии, если на то нет официального разрешения. Спинальное применение опиоидов не обеспечивает соответствующее состояние для проведения хирургического вмешательства, но снижает потребность в ингаляционных анестетиках. Нейроаксиальное введение опиоидов также можно использовать для лечения послеоперационной боли, в отличие от спинального применения местных анестетиков они не влияют на симпатическую нервную систему, мышечный тонус или проприоцепцию. Например, эпидуральная инфузия



морфина обеспечивает такую же аналгезию, как инфузия 0,5% раствора бупивакаина, но более длительную и с меньшей частотой развития гипотонии. По сравнению с парентеральным применением опиоидов спинальный путь имеет ряд преимуществ, а именно: более мощное действие, снижение суточной потребности в препарате, меньшее угнетение ЦНС, снижение частоты развития паралитической кишечной непроходимости, меньший риск развития зависимости.

На сегодня техники КПА представляют большой резерв повышения эффективности опиоидной терапии. Однако отсутствие необходимой аппаратуры в лечебных учреждениях делают этот метод использования препаратов очень малодоступным. Тем не менее, во многих публикациях именно налбуфин, наряду с морфином, исследован в режиме КПА (сравнивали режимы с базовой инфузией 3 мг в 1 час, 1 мг болюс, 20 минут локаут и 1 мг болюс и 10 минут локаут без инфузии) (Krenn H., 2001). Показана сходная эффективность при большем расходе налбуфина при режиме с базовой инфузией.

Комбинация опиоидов с различным механизмом действия

Перспективной представляется комбинация наркотических препаратов с различным механизмом действия для оптимизации эффективности терапии. Совместное использование морфина и низкой дозы налбуфина при использовании КПА позволяет значительно снизить количество побочных эффектов после гинекологических операций. Комбинация 1 мг/мл морфина и 10 мкг/мл налбуфина (1:100) позволила на 24% снизить частоту тошноты (Yeh Y.C. et al., 2009). В более ранней работе этих же авторов (Yeh Y.C. et al., 2008) с учетом того, что эффект совместного применения морфина и налбуфина был неизвестен, изучены несколько комбинаций морфина и налбуфина при режиме КПА, а именно: морфин/налбуфин в мг/мл 1/0, 0,75/0,25 (1:3), 0,5/0,5 (1:1), 0,25/0,75 (3:1), 0/1. Потребность в КПА в группах не отличалась. Интенсивность боли была выше при соотношении 1:3 и 3:1, чем 1:1. Частота зуда была выше при изолированном использовании морфина и составила 15,6%, в группе 1:3 — 6,2%, 1:1 — 3,4%, 3:1 — 1,6%, в группе чистого налбуфина — 0%. По мнению авторов, морфин и налбуфин имеют суммационный аналгетический эффект при режиме КПА, а их комбинация может снизить частоту зуда дозозависимо. Таким образом, комбинация опиоидного агониста и агониста-антагониста опиоидов обеспечивает новую возможность аналгезии после гинекологических операций.

Наличие антагонистов опиоидных рецепторов позволяет рассмотреть еще одну возможность повышения эффективности терапии. Речь идет о совместном применении смешанных агонистов-антагонистов с антагонистами опиоидных рецепторов. Сотрудниками Стэнфордского университета изучены эти вопросы при удалении третьего моляра. Вводились разные дозы (2,5; 5; 10 или 20 мг) налбуфина. В некоторых группах дополнительно вводили 0,2 мг или 0,4 мг налоксона. Установили разницу

в ранней и поздней фазах аналгезии и антианалгезии соответственно. Последняя развивалась через 73 минуты после введения препарата. Минимальная доза налбуфина для устранения ранней боли по крайней мере на 50% составила 5,85 мг. Налоксона для устранения поздней боли требовалось не менее 0,5 мг (Kshirsagar S., 2007). В гинекологической практике Gordon A.T. и соавторы изучили внутривенную смесь налбуфина и налоксона в фиксированном соотношении 12,5:1 (2,5 мг/0,2 мг либо 5 мг/0,4 мг). Сделан вывод о целесообразности дальнейших исследований этой уникальной комбинации (Gordon A.T., 2007).

Гендерные различия в реализации эффектов налбуфина

В более ранней работе R.W. Gear (2003) акцентировано внимание на тот факт, что налбуфин более эффективен у женщин, что связывают с налоксон-чувствительным антианалгетическим эффектом, который суммируется и реализует свои эффекты одновременно с аналгетическим действием. Это приводит к снижению аналгезии и усилению боли. Налбуфин в дозе 5 мг вызывает значительную антианалгезию у мужчин, а дополнительное назначение налоксона 0,4 мг обеспечивает эффективную аналгезию у мужчин и усиливает аналгетический эффект у женщин. Более низкая доза налбуфина (2,5 мг) с налоксоном (0,4 мг) и без него при зубной боли, послеоперационной боли: у женщин один налбуфин вызывал средней силы кратковременную аналгезию, которая устранялась при применении налоксона; у мужчин эта доза не вызывала ни аналгезии, ни антианалгезии. Налоксон не изменял ответ на налбуфин. Таким образом, доза 2,5 мг налбуфина недостаточна для вызывания антианалгезии, в то время как доза 0,4 мг налоксона была способна антагонизировать аналгетические эффекты налбуфина, по крайней мере у женщин. Эффект усиления аналгезии является дозозависимым. Только соотношение 12,5:1 (5 мг налбуфина и 0,4 мг налоксона) имело аналгетический эффект; а соотношение 6,25:1 (2,5 мг и 0,4 мг) — нет. При понижении дозы и сохранении оптимального соотношения (2,5 мг и 0,2 мг) отмечен позитивный эффект. Показано, что при дозе 2,5 мг налбуфина эффект антианалгезии присутствует у представителей обоих полов и правильное соотношение является критичной детерминантой аналгетической эффективности.

Побочные эффекты опиоидов

Очень важным аспектом использования опиоидных препаратов являются их побочные эффекты, которые включают кожный зуд, тошноту, рвоту, запоры, задержку мочи, респираторную депрессию, избыточную седацию, а также развитие толерантности, зависимости и вызванной опиатами гипералгезии. Вышеперечисленные побочные эффекты связывают, прежде всего, с использованием традиционных опиатов, таких как морфин и его синтетические аналоги промедол, омнопон, а также фентанил и другие. Нередко неэффективность опиоидной терапии связана с неоправданной боязнью развития зависимости, неумением контролировать побочные эффекты опиатов, нежеланием списывать опиоидные



препараты. Таким образом, создается парадоксальная ситуация, когда опиоидная терапия заведомо становится неэффективной. Не следует забывать о побочных эффектах спинального применения опиоидов. Это, прежде всего, зуд, тошнота и рвота, задержка мочеиспускания, депрессия дыхания. Механизм нейроаксиального действия опиоидов объясняется тем, что опиоиды при введении в субарахноидальное или эпидуральное пространство связываются с опиатными рецепторами заднего корешка спинного мозга, а более точно — с желатинозной субстанцией. Эта область спинного мозга проводит поступающую информацию о боли и содержит μ -, δ - и κ -рецепторы. μ -1 и δ -рецепторы при их активации снижают соматическую боль. Как κ -, так и μ -1-рецепторы подавляют висцеральную боль. Полагают, что при активации κ -рецепторов подавляется высвобождение субстанции P блокадой тока кальция, входящего в нейрон.

Налбуфин модифицирует побочные эффекты традиционных опиоидов

Использование налбуфина может оказать помощь в модификации побочных эффектов традиционных опиоидных анальгетиков. Так, многими авторами отмечен противозудный эффект и возможность профилактики зуда при использовании налбуфина. Если первый механизм возникновения зуда, а именно гистаминолиберация, может быть легко устранен с помощью традиционных антигистаминных препаратов, то второй, который опосредован μ -опиоидными рецепторами нейронов заднего рога спинного мозга и является налоксон-обратимым, даже в дозах, достаточных для аналгезии, не может быть устранен налбуфином (10–15 мг подкожно каждые 3 часа, КПА 2 мг болюс и локаут интервал 10 минут). Важно и то, что налбуфин, не обладая ни одним из этих механизмов реализации зуда, способен устранять зуд после интратекального (2–4 мг в/в) и эпидурального (5 мг в/в) введения морфина после кесарева сечения без влияния на качество аналгезии. Налбуфин, наряду с ондансетроном, предотвращал зуд после интратекального введения морфина при кесаревом сечении (Charuluxananan S., 2003).

Предотвращение тошноты и рвоты

Ben-David B. и соавторы (2002) показали, что в случае амбулаторной артроскопии коленного сустава комбинация минидозовой спинальной анестезии лидокаин (20 мг) + фентанил (20 мкг) с 4 мг налбуфина и 0,625 мг дроперидола была более эффективной, чем только с налбуфином, в отношении усиления аналгезии, предотвращения зуда, тошноты и рвоты.

Опиоиды и спазм сфинктера Одди

Бытует мнение, что опиоиды (особенно морфин) вызывают спазм гладких мышц, что может проявиться появлением симптомов печеночной колики. Это наблюдается достаточно редко. В современной практике от опиоидов не отказались, несмотря на теоретические предпосылки. Теоретически опиоид-индуцированный спазм желчных путей может

симулироваться камнем в общем желчном протоке и диагностика интраоперационной холангиографией затрудняет его определение. Налоксон (как антагонист опиоидов), глюкагон, нитроглицерин или атропин способны купировать спазм. Применение налоксона может оказаться проблематичным, если он используется в дозе, достаточной для аннулирования аналгезии. Налбуфин как смешанный агонист-антагонист опиоидов — еще одна альтернатива в данной клинической ситуации. Описан случай, который на основании интраоперационной холангиографии показывает, что налбуфин может этот эффект устранить (Humphreys H.K., Fleming N.W., 1992). Сам же налбуфин не вызывает билиарной симптоматики.

Предосторожность при работе с налбуфином

Не следует применять налбуфин у пациентов в ситуациях:

- повышенная чувствительность к налбуфина гидрохлориду или какому-либо из составляющих;
- возраст до 18 лет;
- при выраженном угнетении дыхания или ЦНС, повышенном внутричерепном давлении, травме головы, остром алкогольном опьянении, алкогольном психозе, выраженном нарушении функции печени и почек;

С осторожностью применяется:

- у пациентов с опиатной зависимостью — может вызвать синдром отмены;
- если пациент получал морфин или другой опиоидный анальгетик, то налбуфин назначается в 25% от необходимой дозы, постепенно увеличивая дозу до нужного уровня;
- при назначении налбуфина стоит воздержаться от управления транспортными средствами и работы с движущимися механизмами.

Одной из важных особенностей действия налбуфина, как и других смешанных агонистов-антагонистов, является наличие «эффекта потолка», что проявляется в том, что при повышении дозы аналгезия (как и риск побочных эффектов) увеличивается только до определенного предела, после которого никакое повышение дозировки уже не имеет клинически значимого аналгетического эффекта.

Налбуфин может вызвать «антианалгезию», что сопровождается снижением аналгетической эффективности и усилением боли. Для устранения этого эффекта Gear R.W. и соавторы (2008) предложили использовать субаналгетические дозы морфина (2 мг), которые самостоятельно не имели аналгетического эффекта. В результате показано, что морфин в минимальных дозировках устранял вызванную налбуфином антианалгезию у мужчин, вероятно, по механизму, аналогичному с действием минидоз налоксона. Еще раньше эти же авторы показали эффективность устранения антианалгезии с помощью применения нейролептиков (галоперидол как антагонист σ -опиоидных рецепторов и хлорпромазин с минимальным действием на них) (Gear R.W. et al., 2006).

Клинические ситуации, при которых налбуфин используется как единственный анальгетик, должны выбираться очень тщательно.



Преимущества налбуфина:

- равный по силе обезболивания морфину 1:1;
- быстрое начало действия — 2–3 минуты, длительный эффект — до 6–8 часов;
- высокий профиль безопасности в отношении побочных эффектов (не угнетает дыхание, не вызывает тошноту и рвоту, запоры, не влияет на работу сердечно-сосудистой системы);
- при превышении разовой дозы не угнетает дыхание и сохраняет обезболивающий эффект;
- ненаркотический — не вызывает привыкания;
- не требует строгой учетности — отпускается по обычному рецепту, в отличие от других опиоидных анальгетиков;
- возможность амбулаторного применения.

Приказ МЗ Украины от 14.01.2009 г. №13 «Про затвердження формулярного довідника із використання лікарських засобів у анестезіології та реанімації», дози налбуфина:

1) При болевом синдроме (послеоперационная, онкологическая боль) — по 0,15–0,3 мг/кг (10–20 мг на 70 кг) с интервалом 3–6 часов. Максимальная разовая доза — 20 мг, максимальная суточная доза — 160 мг.

2) Острый инфаркт миокарда — 20–30 мг внутривенно медленно, при отсутствии динамики болевого синдрома — 20 мг повторно через 30 минут.

3) Премедикация — 0,1–0,2 мг/кг.

4) При введении в наркоз — 0,3–3 мг/кг внутривенно в течение 10–15 минут, для поддержания наркоза — по 0,25–0,5 мг/кг внутривенно медленно каждые 30 минут.

Арсенал наркотических препаратов в Украине недопустимо мал. Несмотря на это, среди врачей мало тех, кто рационально подходит к их назначению. Рациональное использование в клинической практике налбуфина позволит во многих клинических ситуациях эффективно и безопасно помочь больному справиться с болевым синдромом, а также уменьшить количество побочных эффектов от традиционных опиоидных анальгетиков.

Литература

1. Yeh Y.C., Lin T.F., Chang H.C. et al. Combination of low-dose nalbuphine and morphine in patient-controlled analgesia decreases incidence of opioid-related side effects // *J. Formos. Med. Assoc.* — 2009. — Vol. 108 (7). — P. 548–553.
2. Yeh Y.C., Lin T.F., Lin F.S. et al. Combination of opioid agonist and antagonist: patient-controlled analgesia requirement and adverse events among different-ratio morphine and nalbuphine admixtures for postoperative pain // *Br. J. Anaesth.* — 2008. — Vol. 101 (4). — P. 542–548.
3. Kshirsagar S., Gear R., Levine J., Verotta D. A mechanistic model for the sex-specific response to nalbuphine and naloxone in postoperative pain // *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* — 2008. — Vol. 35 (1). — P. 69–83.
4. Gordon A.T., Levine J.D., Dubois M.Y. et al. Open-label exploration of an intravenous nalbuphine and naloxone mixture as an analgesic agent following gynecologic surgery // *Pain Med.* — 2007. — Vol. 8 (6). — P. 525–530.
5. Gunion M.W., Marchionne A.M., Anderson C.T.M. Use of the mixed agonist-antagonist nalbuphine in the opioid based analgesia // *Acute Pain.* — 2004. — Vol. 6. — P. 29–39.
6. Gear R.W., Gordon N.C., Miaskowski C. et al. Dose ratio is important in maximizing naloxone enhancement of nalbuphine analgesia in humans // *Neurosci. Lett.* — 2003. — Vol. 351 (1). — P. 5–8.
7. Charuluxananan S., Kyokong O., Somboonviboon W. et al. Nalbuphine versus ondansetron for prevention of intrathecal morphine-induced pruritus after cesarean delivery // *Anesth. Analg.* — 2003. — Vol. 96 (6). — P. 1789–1793.
8. Gear R.W., Gordon N.C., Hossaini-Zadeh M. et al. A subanalgesic dose of morphine eliminates nalbuphine anti-analgesia in postoperative pain // *J. Pain.* — 2008. — Vol. 9 (4). — P. 337–341.
9. Gear R.W., Lee J.S., Miaskowski C. et al. Neuroleptics antagonize nalbuphine antianalgesia // *J. Pain.* — 2006. — Vol. 7 (3). — P. 187–191.
10. Humphreys H.K., Fleming N.W. Opioid-induced spasm of the sphincter of Oddi apparently reversed by nalbuphine // *Anesth. Analg.* — 1992. — Vol. 74. — P. 308–310.
11. Minai F.N., Khan F.A. A comparison of morphine and nalbuphine for intraoperative and postoperative analgesia // *Pak. Med. Assoc.* — 2003. — Vol. 53 (9). — P. 391–396.
12. Ben-David B., DeMeo P.J., Lucyk C., Solosko D. Minidose lidocaine-fentanyl spinal anesthesia in ambulatory surgery: prophylactic nalbuphine versus nalbuphine plus droperidol // *Anesth. Analg.* — 2002. — Vol. 95 (6). — P. 1596–1600.
13. Verchere E., Grenier B., Mesli A. et al. Postoperative pain management after supratentorial craniotomy // *J. Neurosurg. Anesthesiol.* — 2002. — Vol. 14 (2). — P. 96–101.
14. Krenn H., Oczenski W., Jellinek H. et al. Nalbuphine by PCA-pump for analgesia following hysterectomy: bolus application versus continuous infusion with bolus application // *Eur. J. Pain.* — 2001. — Vol. 5 (2). — P. 219–226.
15. Dix H.M. New advances in the treatment of sickle cell disease: focus on perioperative significance // *AANA J.* — 2001. — Vol. 69 (4). — P. 281–286.

Регистрационное свидетельство №УА/9424/01/01 – 10 мг/1 мл №10, №УА/9424/01/02–20 мг/1 мл №5 от 25.02.09 г.

НАЛБУФИН

ненаркотический опиоид
с высоким уровнем безопасности

ЛОВУШКА ПИКОВОЙ БОЛИ



БЕСПЛАТНАЯ ГОРЯЧАЯ



ЛИНИЯ

0 800 500 1320

www.zdravo.in.ua

Эксклюзивное сопровождение лекарственных брендов



Применение НПВП: схематический подход

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — средство «первой линии» для купирования боли, возникающей вследствие тканевого повреждения и воспаления. НПВП широко применяются при острых и хронических заболеваниях суставов и позвоночника (ревматических заболеваниях — РЗ). Врачам общей практики наиболее часто приходится иметь дело с такой ревматической патологией, как остеоартроз (ОА), ревматоидный артрит (РА), неспецифическая боль в нижней части спины (БНЧС), локальные неинфекционные воспалительные процессы мягких тканей (тендиниты, бурситы, энтезопатии и др.). При этих патологических состояниях применение НПВП позволяет добиться значимого симптоматического эффекта [1–3]. Классической ситуацией, когда НПВП демонстрируют высокий терапевтический потенциал, является лечение подагрического артрита. По данным НИИР РАМН применение препарата нимесулид (Найз®) позволяло добиться купирования острого приступа подагры к 3–7-му дню более чем у 80% больных [4].

Данные большого числа клинических исследований показывают, что при РЗ НПВП — значительно эффективнее, чем высокие дозы парацетамола (4 г в сутки), и, как минимум, не уступают опиоидным анальгетикам, таким как трамадол [1, 5–7].

Однако НПВП «работают» далеко не во всех клинических ситуациях. В частности, они малоэффективны при боли, связанной с поражением нервных стволов (невропатическая боль), и в случае ишемического поражения [2, 8, 9]. Неправильная интерпретация характера боли приводит к ошибочному использованию высоких доз этих препаратов. Например, боли при асептическом некрозе головки бедренной кости или остеопоротическом переломе позвонков могут иметь иррадиацию по наружной поверхности бедра и в область коленного сустава, имитируя клинику гонартроза (табл. 1).

Необходимо отметить, что даже если боль носит типичный ноцицептивный характер, монотерапия НПВП не во всех случаях обеспечивает эффективную аналгезию. Можно выделить ряд причин, которые сни-

Таблица 1. Патологические состояния, при которых НПВП малоэффективны

Тип боли	Причина боли	Клинические особенности
Нейропатическая боль	Компрессионная радикулопатия, диабетическая и постгерпетическая полинейропатия и др.	Яркая эмоциональная окраска боли («жгучая», «стреляющая», «прострел»), иррадиация по ходу нервных стволов, сочетанные нарушения чувствительности (гипо- и парестезия)
Боль ишемического характера	Асептический некроз (например, аваскулярный некроз головки бедренной кости)	Постоянная боль высокой интенсивности, усиливающаяся при движении, тяжелое нарушение функции сустава
Фибромиалгия	Боль центрального генеза, связанная с особенностями восприятия ноцицептивных стимулов	Распространенная боль, наличие типичных «болевых точек», связь боли с депрессией и нарушением сна

жают терапевтический потенциал НПВП: выраженная локальная воспалительная реакция со скоплением большого количества экссудата (например, при артрите крупных суставов), стойкий спазм мышц в области поражения, неблагоприятный психологический фон (наличие депрессии, тревожности, нарушений сна при хронической боли). Если эффективность НПВП недостаточна, следует подумать о возможности проведения комплексного обезболивающего лечения, включающего удаление экссудата, локальное введение глюкокортикоидов и местных анестетиков (при артрите крупных суставов), применение миорелаксантов, транквилизаторов, антидепрессантов и др. Повысить успех обезболивающей терапии можно, комбинируя НПВП с парацетамолом и трамадолом.



Таблица 2. Значение факторов риска

Градация риска	НПВП-гастропатия	Кардиоваскулярные осложнения
Умеренный	<ul style="list-style-type: none"> • Пожилой возраст без дополнительных факторов риска • Язвенный анамнез (редкие рецидивы язв) • Прием глюкокортикоидов • Курение и прием алкоголя • Инфицированность <i>H. pylori</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Компенсированная лечением артериальная гипертензия (АГ) и сердечная недостаточность (СН) • Наличие традиционных кардиоваскулярных факторов риска при отсутствии клинических или инструментальных признаков ишемической болезни сердца (ИБС)
Высокий	<ul style="list-style-type: none"> • Язвенный анамнез • Прием препаратов, влияющих на свертываемость крови (например, низких доз ацетилсалициловой кислоты) 	<ul style="list-style-type: none"> • Некомпенсированная АГ и СН, неосложненная ИБС
Максимальный	<ul style="list-style-type: none"> • Осложненные язвы (кровотечение, язвы) • Часто рецидивирующие язвы (особенно НПВП-индуцированные) • Комбинация двух и более факторов риска 	<ul style="list-style-type: none"> • ИБС + перенесенный инфаркт миокарда, операции на сердце (аортокоронарное шунтирование, эндоваскулярное стентирование и др.), ишемический инсульт

Серьезной проблемой, ограничивающей применение НПВП, является риск развития класс-специфических осложнений [1]. Среди них наибольшее значение имеет поражение пищевого канала (ПК) — НПВП-гастропатия и сердечно-сосудистые осложнения (дестабилизация артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, тромбозы, эмболии — инфаркт миокарда, ишемический инсульт). Вероятность развития этих побочных эффектов существенно повышается при наличии факторов риска (табл. 2).

При наличии факторов риска необходимо проведение соответствующей профилактики. Опасность ПК-осложнений снижается при назначении ингибиторов протонной помпы (ИПП), а кардиоваскулярный

риск — при использовании низких доз ацетилсалициловой кислоты [1].

Следует помнить, что наиболее частое осложнение НПВП — диспепсия (различные неприятные ощущения со стороны ЖКТ, такие как гастралгии, тошнота, ощущение тяжести в эпигастриальной области и др.), которые не сопровождаются видимым повреждением слизистой оболочки. Диспепсия не является прямой угрозой для жизни, но серьезно влияет на качество жизни пациентов и нередко становится причиной отказа от НПВП [1].

Поэтому практикующим врачам необходимо иметь в своем распоряжении препараты, сочетающие хороший лечебный потенциал и благоприятную переносимость. Таким лекарством может считаться нимесулид (Найз®), весьма популярный в нашей стране.

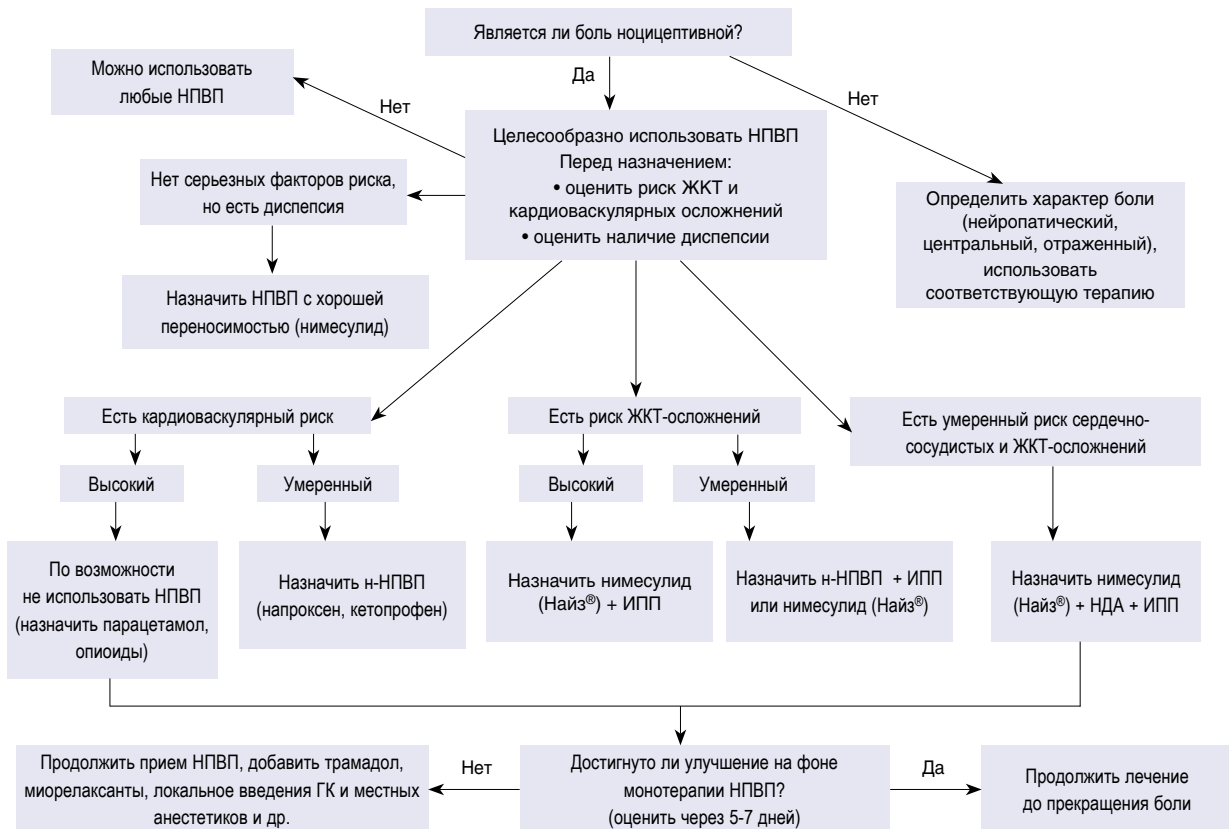


Рисунок. Применение НПВП для купирования боли при острых и хронических заболеваниях суставов и позвоночника, с учетом риска развития лекарственных осложнений

Примечания: н-НПВП — неселективные НПВП, ИПП — ингибиторы протонной помпы, НДА — низкие дозы ацетилсалициловой кислоты.



Клинические достоинства нимесулида

1. Доказана эффективность нимесулида при острой и хронической боли, в том числе при подагре, РА, ОА, БНЧС, локальных поражениях мягких тканей ревматической природы и т.д. Он не уступает по лечебному действию другим НПВП, в частности диклофенаку [10–15].

2. При использовании нимесулида существенно реже развиваются симптомы диспепсии; он безопаснее в отношении таких осложнений, как язвы и кровотечения верхних отделов ЖКТ [1, 16–21].

3. Опасность серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне приема нимесулида не превышает аналогичный риск для других НПВП, при этом он существенно меньше (в сравнении с диклофенаком) влияет на артериальное давление [7, 10, 22].

Общий подход к использованию НПВП для лечения боли представлен на рисунке.

Литература

- Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. – М.: ИМА–ПРЕСС, 2009. – 167 с.
- Насонов Е.Л., Насонова В.А. Фармакотерапия боли: взгляд ревматолога // *Consilium medicum*. – 2000. – №2 (12). – С. 16–21.
- Borenstein D. The role of the rheumatologist in managing pain therapy // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 6. – P. 227–231.
- Кудаева Ф.М., Елисеев М.С., Барскова В.Г., Насонова В.А. Сравнение скорости наступления анальгетического и противовоспалительного эффектов различных форм нимесулида и диклофенака натрия при подагрическом артрите // *Тер. архив*. – 2007. – №5. – С. 35–40.
- Boureau F., Schneid H., Zeghari N. et al. The IPSO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomised comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of knee or hip // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P. 1028–1035.
- Zhang W., Jones A., Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P. 901–907.
- Алексеева Л.И., Каратеев А.Е., Попкова Т.В. и др. Эффективность и безопасность длительного применения нимесулида у больных остеоартрозом: результаты 12-месячного открытого контролируемого исследования ДИНАМО (Длительное Использование Нимесулида при Артрозе Многофакторная Оценка) // *Научн.-практ. ревм.* – 2009. – №4. – С. 64–72.
- Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. – М.: Медицина, 2004.
- Данилов А.Б., Давыдов О.С. Нейропатическая боль. – М.: Боргес, 2007.
- Rainsford K. Nimesulide – a multifactorial approach to inflammation and pain: scientific and clinical consensus // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2006. – Vol. 22 (6). – P. 1161–1170.
- Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. и др. Эффективность и безопасность монотерапии высокими дозами НПВП при раннем артрите // *РМЖ*. – 2006. – №16. – С. 24–29.
- Huskisson E., Macciocchi A., Rahlfs V. et al. Nimesulide versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee: an active controlled equivalence study // *Curr. Ther. Res.* – 1999. – Vol. 60. – P. 253–265.
- Wober W. Comparative efficacy and safety of nimesulide and diclofenac in patients with acute shoulder, and a meta-analysis of controlled studies with nimesulide // *Rheumatology (Oxford)*. – 1999. – Vol. 38 (Suppl. 1). – P. 33–38.
- Pohjolainen T., Jekunen A., Autio L., Vuorela H. Treatment of acute low back pain with the COX-2-selective antiinflammatory drug nimesulide: results of a randomized, double-blind comparative trial versus ibuprofen // *Spine*. – 2000. – Vol. 25 (12). – P. 1579–1585.
- Facchini R., Selva G., Peretti G. Tolerability of nimesulide and ketoprofen in paediatric patients with traumatic or surgical fractures // *Drugs*. – 1993. – Vol. 46 (Suppl. 1). – P. 238–241.
- Pilotto A., Franceschi M., Leandro G. et al. The risk of upper gastrointestinal bleeding in elderly users of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs: the role of gastroprotective drugs // *Aging Clin. Exp. Res.* – 2003. – Vol. 15 (6). – P. 494–499.
- Menniti-Ippolito F., Maggini M., Raschetti R. et al. Ketorolac use in outpatients and gastrointestinal hospitalization: a comparison with other non-steroidal anti-inflammatory drugs in Italy // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 54. – P. 393–397.
- Conforti A., Leone R., Moretti U. et al. Adverse drug reactions related to the use of NSAIDs with a focus on nimesulide: results of spontaneous reporting from a Northern Italian area // *Drug Saf.* – 2001. – Vol. 24. – P. 1081–1090.
- Минушкин О.Н. Использование препарата «Найз» у больных, страдающих сочетанной патологией суставов и поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта // *Науч.-практ. ревматол.* – 2003. – №5. – С. 72–76.
- Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Гастродуоденальная переносимость нимесулида (Нимесил, Berlin Chemie) у больных с язвенным анамнезом: первое проспективное исследование безопасности селективных ЦОГ-2 ингибиторов у больных с высоким риском развития НПВП-индуцированных гастропатий // *Науч.-практ. ревматол.* – 2003. – №1. – С. 45–48.
- Bradbury F. How important is the role of the physician in the correct use of a drug? An observational cohort study in general practice // *Int. J. Clin. Pract. (Suppl)*. – 2004. – Vol. 144. – P. 27–32.
- Барскова В.Г., Насонова В.А., Цапина Т.Н. и др. Эффективность и безопасность применения нимесулида (нимесил) у больных подагрическим артритом // *Клин. мед.* – 2004. – №12. – С. 49–54.

Впервые статья опубликована в РМЖ, 2011, №25.



Локальное применение нестероидных противовоспалительных препаратов

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — наиболее удобное и востребованное средство, используемое в современной медицине для лечения боли, возникающей вследствие повреждения или воспаления живой ткани человеческого организма. Поскольку боль является наиболее тягостным проявлением основных нозологических форм, НПВП применяются практически во всех отраслях медицины. Однако наибольшее значение эти препараты имеют для лечения ревматических заболеваний (РЗ), где они играют роль основного средства для купирования симптомов, связанных с поражением опорно-двигательного аппарата [1–3].

Одним из принципиальных достоинств НПВП является обилие лекарственных форм, позволяющее подобрать нужный режим обезболивающей терапии для конкретного пациента в каждой отдельной клинической ситуации. «Классический» способ применения этих средств — пероральный путь, современные таблетки и капсулы обеспечивают высокую биодоступность и при соблюдении соответствующей кратности приема позволяют достичь необходимого постоянства концентрации действующей субстанции в плазме крови, следовательно — стойкого анальгетического и противовоспалительного эффекта. В ряде случаев, когда необходимо достичь как можно более быстрого обезболивающего действия, врачи прибегают к парентеральному введению НПВП — в виде внутривенных или внутримышечных инъекций. При невозможности перорального приема можно рассчитывать на ректальные свечи [3].

Для введения НПВП в человеческий организм существует еще один фармакологический путь, который используется в том случае, если терапевтическое воздействие должно быть направлено на точно определенный локальный объект боли и воспаления. Это накожное нанесение НПВП в виде мазей и гелей. Данный метод следует применять в тех случаях, когда пораженный участок ткани располагается на небольшой глубине и можно надеяться, что трансдермальная диффузия обеспечит лишь в этой области достаточную для получения

лечебного эффекта концентрацию действующей субстанции. Ведь системный эффект при накожном нанесении ничтожен, что определяется очень небольшим количеством препарата, попадающим в системный кровоток [4].

В этом отношении весьма показательным является исследование F. Erdogan и соавторов [8]. В этой работе изучалась концентрация нимесулида в синовиальной жидкости и плазме крови после приема этого препарата внутрь или при локальном применении геля у 34 больных с остеоартрозом (ОА) коленного сустава. После 4–7-дневного использования трансдермальной системы средняя концентрация нимесулида в синовиальной жидкости составила $22,1 \pm 10,5$ нг/мл. В плазме крови она была в 2 раза меньше — $11,8 \pm 3,0$ нг/мл. У больных, получавших нимесулид перорально в течение аналогичного срока, его концентрация в биологических жидкостях оказалась в сотни раз выше ($3631,9$ нг/мл в плазме крови и $2080,7$ нг/мл в синовиальной жидкости) [5].

Тем не менее, препарат «работал». Во второй части своего испытания F. Erdogan и коллеги определили клинический эффект геля с нимесулидом. Объектом исследования стали 63 пациента с ОА (51 женщина и 12 мужчин, средний возраст — $54,7 \pm 14,0$ лет). Гель наносился на область пораженного коленного сустава 3 раза в сутки в течение 7 дней. В конце периода лечения у больных отмечалось достоверное изменение болевого, функционального и общего индекса WOMAC. Исследование завершили все больные, переносимость препарата была превосходной (за исключением одного эпизода кожного раздражения), серьезных осложнений не отмечено ни в одном случае [5].

Это исследование четко демонстрирует целесообразность применения локальных форм НПВП для лечения ОА. Во-первых, они дают неплохой клинический эффект. С чем он связан — не совсем понятно, поскольку существует практически линейная зависимость между обезболивающим и противовоспалительным действием НПВП и их концентрацией в области поражения. Можно предположить, что эффективность локальных



форм НПВП при ОА определяется не влиянием на сам пораженный сустав, а на более поверхностные мягкотканые структуры — в частности, области фиксации связок (энтезисы). Хорошо известно, что энтезиты и бурситы часто сопровождают ОА, являясь следствием биомеханических нарушений, и принимают самое активное участие в формировании характерного для этого заболевания хронического болевого синдрома.

С другой стороны, локальные формы НПВП очень хорошо переносятся и не вызывают серьезных побочных эффектов, нередко осложняющих применение этого класса анальгетиков. Речь идет о так называемых «класс-специфических» осложнениях НПВП, возникающих со стороны пищеварительного канала — ПК (НПВП-гастропатия, диспепсия, НПВП-энтеропатия) и сердечно-сосудистой системы (дестабилизация артериальной гипертензии и сердечной недостаточности, кардиоваскулярные катастрофы). Частота этих побочных эффектов, реально угрожающих жизни больных, колеблется в зависимости от наличия соответствующих факторов риска и может достигать 1 эпизода на 100 больных в год [3].

Как было показано выше, мази и гели, содержащие НПВП, обеспечивают лишь минимальное поступление препарата в системный кровоток, а значит, при их использовании опасность «класс-специфических» осложнений весьма невысока. Это принципиальное преимущество, поскольку локальные формы НПВП могут использоваться даже у больных с серьезными ПК и кардиоваскулярными факторами риска, когда системное применение этих препаратов становится крайне опасным [4].

В последние годы было опубликовано несколько масштабных работ, подтверждающих эффективность и хорошую переносимость локальных форм НПВП. Так, в 2010 году были представлены данные мета-анализа Cochrane, в котором определялись терапевтические возможности этого средства для купирования острой боли, связанной с мышечно-скелетной патологией. Его авторы — Т. Massey с коллегами — изучили результаты 47 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых участвовали 3455 больных, получавших НПВП в виде мази, геля или спрея, или плацебо в течение 6–14 дней. Эта терапия оказалась эффективной в большинстве случаев. При этом число больных, которых необходимо было наблюдать для получения 50% облегчения страданий (индекс NNT — «numbers needed to treat»), составил в среднем 4,5 (3,9–5,3). Основным осложнением были умеренно выраженные местные кожные реакции, однако их число в целом не отличалось от аналогичных проблем, отмеченных на плацебо. Системные побочные эффекты отмечались крайне редко [6].

Аналогичные данные в отношении локальной терапии НПВП были получены в более ранней работе — мета-анализе, проведенном L. Mason и коллегами, в котором оценивался эффект такого лечения при хронических ревматических заболеваниях. Предметом исследования стали результаты 14 хорошо организованных РКИ, суммарно включавших около 1500 пациентов. В сравнении с плацебо преимущество активной терапии появилось вполне отчетливо, эффект был выше почти в 2 раза

(преимущество в 1,9 раза). При этом NNT для 50% улучшения составляло 4,6 (3,8–5,9). Правда, в отличие от исследований, где областью наблюдения была острая боль, в этой работе побочные эффекты отмечались чаще (6% — локальные, 3% — системные осложнения) [7].

Одним из последних исследований, демонстрирующих хороший эффект локальных форм НПВП при ОА, стала работа Н. Baraf и соавторов. В ходе 12-недельного РКИ они сравнивали лечебное действие геля, содержащего 1% диклофенака, и гелевой основы этого средства (не содержащей активного вещества) у 602 больных в возрасте менее 65 лет и 374 больных в возрасте 65 лет и старше, страдающих гонартрозом. В качестве дополнительного анальгетика больные могли использовать парацетамол (до 4 г в сутки). Согласно полученным результатам по всем параметрам оценки как у пожилых людей, так и лиц более молодого возраста локальная форма диклофенака обеспечивала статистически значимое улучшение. Так, в группе лиц менее 65 лет, получавших активное лечение и плацебо, динамика индекса WOMAC (боль) составила –5,8 и –4,7 балла ($p=0,007$), динамика индекса WOMAC (функция) –17,9 и –14,2 балла ($p=0,002$), уменьшение боли при движении –37,3 и –29,0 мм ($p<0,001$) по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Аналогично, у лиц старшей возрастной группы динамика индекса WOMAC (боль) составила –5,3 и –4,1 балла ($p=0,007$), динамика индекса WOMAC (функция) –15,0 и –11,0 баллов ($p=0,002$), уменьшение боли при движении –33,7 и –26,4 мм по ВАШ ($p<0,001$). Побочные эффекты несколько чаще отмечались при использовании активной терапии, но это в подавляющем большинстве случаев были умеренно выраженные кожные реакции. В отношении серьезных системных осложнений достоверной разницы между активной и контрольной группой выявлено не было [8].

Большой интерес представляет сопоставление терапевтического действия НПВП при локальном и пероральном применении. Этот вопрос изучался в работе Р. Tugwell и соавторов. Исследуемую группу составили 622 больных гонартрозом, которые в течение 12 недель получали или локальную форму диклофенака (раствор), или принимали этот препарат внутрь в дозе 150 мг в сутки. Обе лекарственные формы были эффективны и обеспечили значимое улучшение по сравнению с исходным уровнем. Пероральный прием диклофенака давал несколько больший эффект, но отличие оказалось статистически недостоверным. Так, разница по влиянию на WOMAC (боль) составила лишь 13,3 мм (шкала 500 мм), WOMAC (функция) 71 мм (шкала 1700 мм), а по общей оценке самочувствия — 4,3 мм (шкала 100 мм). При этом использование локальной формы диклофенака ассоциировалось со значительно меньшей частотой ПК-осложнений, таких как диспепсия и диарея. Кроме того, при пероральном приеме диклофенака достоверно чаще отмечалось снижение содержания гемоглобина, повышение уровней аланинаминотрансферазы и креатинина [9].

Одним из наиболее популярных в России НПВП является нимесулид. Этот препарат зарекомендовал себя как эффективное средство во всех ситуациях, когда имеется острая или хроническая боль, связанная



с ревматологической патологией. Серия исследований подтверждает его клинические достоинства при ревматоидном артрите (РА), ОА, боли в нижней части спины, воспалении мягких тканей ревматической природы и других патологических состояниях. Нимесулид хорошо переносится — его основным достоинством является низкая (в сравнении со многими другими популярными препаратами из группы НПВП) частота побочных эффектов со стороны ЖКТ [10–15].

Помимо стандартных форм для перорального применения, на российском фармакологическом рынке имеется препарат для локального применения — Найз гель, содержащий 1% действующего вещества. Локальная форма нимесулида широко используется в клинической практике и прошла серьезную проверку в ходе клинических исследований. Одно из них — работа F. Erdogan и коллег — уже было представлено выше. Далее мы приводим примеры других работ, выполненных в этом направлении.

Исследователи из Турции Н. Ergu и соавторы провели двойное слепое РКИ эффективности 1% геля нимесулида у 74 больных ОА коленного сустава. Активный препарат и плацебо наносились на пораженное колено 3 раза в сутки в течение 1 месяца. Согласно полученным результатам гель с нимесулидом обеспечил достоверное снижение выраженности общего индекса WOMAC. В то же время, по отдельным показателям этого индекса улучшение не достигло статистически значимого уровня. Тем не менее, и пациенты, и лечащие врачи были более удовлетворены применением активного препарата в сравнении с плацебо [16].

В нашей стране также было проведено несколько исследований эффективности и безопасности локальных форм нимесулида. Они представляют определенный интерес как доказательство целесообразности применения этого препарата в клинической практике.

Так, Р.М. Балабанова и коллеги провели 14-дневное открытое сравнение лечебного действия 1% Найз геля и геля, содержащего диклофенак, у 60 больных, страдающих ревматоидным артритом, у которых отмечалась клиника гонита. Важной особенностью этого исследования стало использование инструментальных методов для объективизации противовоспалительного действия изучаемых средств. Все больные в динамике прошли ультразвуковую диагностику (УЗИ) коленных суставов (аппарат Sono-Diagnost 360 фирмы Philips, линейный датчик мощностью 7,5 МГц, в режиме реального времени) для оценки таких параметров, как наличие жидкости в коленном суставе, кисты Бейкера и толщины синовиальной оболочки.

Согласно полученным результатам оба препарата оказывали существенное положительное воздействие. По всем оцениваемым показателям (выраженности боли, нарушении функции, УЗИ-признакам воспаления) они давали значимое улучшение. Так, общая оценка состояния здоровья в группе нимесулида изменилась с $64,1 \pm 19,7$ до $51,8 \pm 19,1$ мм ($p < 0,005$), в группе диклофенака — с $53,57 \pm 17,3$ до $41,22 \pm 16,9$ мм ($p < 0,005$) по ВАШ. Значимое улучшение функции было отмечено у 60% и 66% соответственно. Хорошую оценку результатам лечения дали 37,9% и 33,3% больных; удовлетворительную — 48,3% и 50% соответственно.

Системных побочных эффектов при использовании локальных форм НПВП отмечено не было [17].

И.П. Основина и коллеги сравнили эффективность применения Найз геля и физиотерапевтических методов лечения. В их работе в исследуемую группу вошел 61 пациент с гонартрозом, больные получали локальную форму нимесулида в виде магнитофореза (в виде простого нанесения на кожу) или лечение ограничивалось только магнитотерапией (контроль). Длительность исследования составила 10 дней. За это время в первых двух группах было отмечено значимое улучшение: позитивный ответ на лечение было получено практически у всех больных (91%). При этом снижение выраженности боли оказалось более значимым в группе получавших Найз гель путем магнитофореза, нежели при простой аппликации или в группе контроля. Так, боль снизилась с 7,0 до 1,23 балла, 4,2 и 4,7 балла (по 10-балльной ВАШ) [18].

Интересную работу провели наши украинские коллеги Т.В. Марушко и сотрудники. Они изучали эффективность Найз геля у 35 детей, страдающих ювенильным ревматоидным артритом. В ходе исследования пациенты получали локальную форму нимесулида (авторы использовали метод фонофореза) или другие НПВП в виде простых аппликаций локальных форм на воспаленные коленные суставы. Через 2 недели терапии в обеих группах отмечалось значимое улучшение, которое было, однако, более существенным у детей, лечившихся Найз гелем. Так, динамика индекса Ричи снизилась с 2,05 до 0,22 и с 2,1 до 0,79 ($p < 0,05$). Побочных эффектов при проведении локальной противовоспалительной терапии авторы исследования не отмечали [19].

Таким образом, имеются серьезные доказательства того, что локальные формы НПВП являются полезным и безопасным средством, которое может использоваться для вспомогательной терапии острой и хронической боли при мышечно-скелетных заболеваниях. Это положение нашло свое место в рекомендациях зарубежных и российских экспертов по лечению ОА [1, 20]. На это указывает, в частности, ведущий российский эксперт в этой области Л.И. Алексеева в своем обзоре, вышедшем в свет в 2011 году [21].

Найз гель представляет собой локальную форму нимесулида — препарата, в течение 15 лет занимающего одно из главных мест среди анальгетических средств, используемых в России. Эта лекарственная форма подтвердила свою эффективность при лечении воспалительных и дегенеративных ревматических заболеваний. Несомненно, применение Найз геля может считаться целесообразным дополнением при системной терапии этим препаратом.

Литература

1. Ревматология. Клинические рекомендации / Под ред. Е.Л. Насонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 752 с.
2. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (перспективы применения в медицине). — М.: Издательство «Анко», 2000. — 142 с.
3. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. — М.: «ИМА-ПРЕСС», 2009. — 167 с.

*Полный список литературы, включающий 21 пункт, находится в редакции.
Впервые статья опубликована в РМЖ, 2011, №25.*



Кеторолак как компонент общей анестезии и послеоперационной аналгезии

При каждом оперативном вмешательстве, механических повреждениях в тканях образуются различные «гуморальные продукты боли», местные биохимические трансмиттеры болевого восприятия (аллогены), включая ионы К, Н, серотонин, гистамин, ацетилхолин, простагландин, кинин, брадикинин, аденозин, возбуждающие аминокислоты, субстанцию Р (пептиды), лейкотриены, а также продукты жизнедеятельности клеток белой крови (лимфокины, монокины, интерлейкины) и др. Можно образно представить, как ноцицептивные раздражения с периферии, словно пчелы из потревоженного улья, устремляются мощным потоком афферентных импульсов по проводящим путям в вышестоящие нервные структуры.

Заметим, что механическое повреждение тканей формирует не только поток электрических раздражений. Нейромедиаторы боли одновременно участвуют в формировании воспалительной реакции — так называемого «синдрома системного воспалительного ответа» (SIRS). Все перечисленные «продукты боли» выступают не только как аллогены, но и как маркеры первичного воспалительного ответа, действуя на один и тот же биологический объект [1–6].

Ноцицептивные раздражения, поступающие из различных областей тела, модулируются в задних рогах спинного мозга, передаются по восходящей системе боли по спиноталамическому или спиноретикулоталамическому пути в ядра таламуса, гипоталамуса лимбической системы и к чувствительной коре, где осуществляется перцепция и развивается не менее сложная системная ответная реакция.

Система ответного реагирования в живом организме представлена нисходящей антиноцицептивной системой. Эту систему формируют кора, подкорковые структуры и нейротрансмиттеры нисходящей системы. Нисходящий ингибиторный путь боли, начинаясь в коре головного мозга, заканчивается в дорзальных рогах спинного мозга. К медиаторной группе нисходящей проводящей системы относятся моноамины, включающие аминокислоты (глицин), катехоламины, серотонин, а также эндорфины,

соматостатин, кальцитонин и др. Таким образом, в живом организме постоянно взаимодействуют две системы: болевая и антиболевая. Головной мозг играет ключевую роль в формировании боли и ответной реакции на острую боль включением антиноцицептивной системы.

Однако проявление естественной антиноцицептивной защиты в реальной жизни отстает по скорости, темпу и силе от развития острой болевой реакции при травме, которая возникает в результате каскада ноцицептивных раздражений. Клинически это выражается в развитии острого болевого синдрома. И в указанной фазе ощущение острой боли может быть опасным, хотя в этот период болевого стресса организм мобилизует все функциональные, нейрогуморальные и метаболические механизмы на борьбу с болью. Так оно и должно быть в интересах сохранения жизни. Если бы при острых травмах преобладало действие структур антиноцицептивной системы, мы не чувствовали бы боли от ран и флегмон, незаживающих язв, ушибов и переломов. Однако природа обеспечила организм механизмом быстрого реагирования на болевое восприятие, и боль оказалась «сторожевым псом здоровья».

В этой связи задача современной анестезиологии состоит в том, чтобы оказать первую помощь в период острой боли, функционального дисбаланса двух проводящих систем. Это осуществляется путем применения обезболивающих средств и устранения так называемых вторичных признаков боли, которые проявляются дисфункцией со стороны различных органов и систем, в первую очередь — изменением функции дыхания и кровообращения, состояния нейрогуморальной системы и метаболизма.

Краткий экскурс в область нейрофизиологии боли в этой статье сделан для того, чтобы подчеркнуть, что лечение болевых синдромов является сложной задачей. Современная анестезиология располагает весьма скромной возможностью целенаправленного воздействия на сложные механизмы болевого восприятия, на различные звенья проводящих путей, чтобы защитить пациента от острого болевого синдрома, связанного с травмой или оперативным вмешательством.



Таблица 1. Перечень ненаркотических и наркотических анальгетиков

Препараты	Лекарственная форма	Разовая доза	Суточная доза	
<i>Ненаркотические анальгетики</i>	Метамизол	Таблетки	500–1000 мг	1–2 г
	Диклофенак	Таблетки, ампулы	50–100 мг	200–400 мг
	Парацетамол	Таблетки, ампулы	200–400 мг 1000 мг	1,5–2 г 3–4 г
	Индометацин	Таблетки, свечи	25 мг	150 мг
	Ацетилсалициловая кислота	Таблетки	250–500 мг	2–2 г
	Баралгин, пенталгин, седалгин	Таблетки, ампулы	500–1000 мг	2–2 г
	Кеторолак	Таблетки, ампулы	10–20 мг 10–20 мг	60–120 мг 60–90 мг
<i>Опиаты</i>	Просидол	Таблетки	25–100 мг	400 мг
	Промедол	Таблетки, ампулы	10–20 мг	300 мг
	Оmnopон	Ампулы	10–20 мг	100 мг
	Морфин	Таблетки, ампулы	10–20 мг	100 мг
<i>Синтетические опиоиды</i>	Трамадол	Капсулы, ампулы, свечи	50–100 мг	400–500 мг
	Бупрофанол	Ампулы	2–4 мг	24 мг
	Бупренорфин	Таблетки, ампулы	0,2–0,4 мг	3,0 мг

Интраоперационный период

Исходя из патофизиологических предпосылок развития боли, становится очевидным, что в медицине пока нет универсального метода ее устранения. Каждый фармакологический препарат или метод обезболивания способен оказывать влияние лишь на определенные звенья проводящей системы боли, поэтому самой перспективной сегодня является комбинированная анестезия с множественными точками воздействия на данную систему. Современные методы анестезии при хирургических операциях обеспечивают достаточно эффективную защиту.

В этой связи применение фармакологических средств группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) как компонента общей анестезии приобретает исключительно важное значение. По масштабам и частоте своего применения НПВП занимают первое место в мире. Они являются самыми популярными препаратами среди населения при лечении боли, воспаления и гипертермии. Более 30 млн человек в мире применяют НПВП, причем в возрасте после 60 лет — более 40%. В условиях стационара НПВП получают более 20% больных.

В таблице 1 представлен перечень ненаркотических анальгетиков, рекомендованный в 1986 г. ВОЗ и дополненный в настоящее время как альтернативный вариант с учетом появления новых средств [1–6]. При этом в различных областях медицины широко применяются НПВП: ацетилсалициловая кислота, индометацин, диклофенак, кетопрофен, ибупрофен, напроксен, кетопрофен, пироксикам и др. Указанные ненаркотические анальгетики периферического действия давно используются в медицине благодаря их способности подавлять воспаление, снижать температуру тела и уменьшать интенсивность боли. Они способны не только оказывать существенное тормозящее влияние на ноцицептивную стимуляцию, но и сдерживать каскад местной воспалительной реакции [1–6].

Механизм их действия заключается в том, что они блокируют синтез простагландинов, ингибируя фермент циклооксигеназу, который катализирует конверсию арахидоновой кислоты и образование ряда предшественников простагландинов. Анальгетический эффект проявляется при слабой и умеренной боли в мышцах, суставах, нервных корешках, при головной и зубной боли.

Простагландины являются медиаторами воспалительной реакции в тканях и вызывают лихорадку, отек, покраснение тканей, боль, расширение сосудов. Назначение НПВП способствует торможению или полному устранению воспалительной реакции. Указанная группа препаратов обладает выраженной противовоспалительной активностью, которая связана с торможением перекисно-го окисления липидов (ПОЛ), стабилизацией мембраны лизосом, уменьшением продукции АТФ, медиаторов воспаления, торможением агрегации нейтрофилов. Кроме того, подавляется экссудативная фаза воспаления, снижается фаза пролиферации, уменьшается синтез коллагена. Иммуносупрессивный эффект группы НПВП носит «вторичный характер» за счет снижения проницаемости капилляров, уменьшения контакта иммунокомпетентных клеток с антигеном и антител с субстратом.

Однако у этой группы НПВП в меньшей мере выражена анальгетическая активность [6]. В последние годы в данной группе НПВП синтезированы препараты с менее выраженными противовоспалительными свойствами (этофенамат, метамизол, парацетамол, кеторолак), но с резко выраженной анальгетической активностью. Из них наибольшее внимание привлечено в анестезиологии и реаниматологии кеторолак как препарат с выраженным анальгетическим потенциалом.

Кеторолак — один из препаратов пиролуксусной кислоты, который по своей анальгетической силе практически не уступает опиоидам. Это мощный анальгетик короткого действия. В дозе 30 мг внутримышечно кеторолак



эквивалентен 12 мг морфина. Обладает жаропонижающим и антиагрегационным действием. Аналгезия наступает через 15–20 минут и длится примерно 5–6 часов. Кеторолак в ампулах (30 мг/1 мл) назначают в минимально эффективных дозах, подобранных в соответствии с интенсивностью боли и реакцией больного (регистрационный № 008660, 23.07.98 ППР). При необходимости можно дополнительно назначить опиоидные анальгетики в уменьшенных дозах. Больным в возрасте до 65 лет препарат назначают внутримышечно в дозе 10–30 мг однократно или в зависимости от тяжести болевого синдрома по 10–30 мг каждые 4–6 часов продолжительностью не более 7 дней (таблетированная форма — 10 мг; регистрационный № 0145251/01–2002; 26.07.02). Максимальная доза — 90 мг, применяется не более 2 дней.

Препарат не вызывает побочных реакций, свойственных опиоидам, не угнетает дыхание, не снижает моторику пищеварительного канала (ПК), к нему не наступает привыкания, не развивается лекарственная зависимость [1–6]. При приеме внутрь в таблетированной форме всасывается хорошо. Связь с белками — 99%. Более 50% метаболизируется в печени. Главным метаболитом являются глюкурониды, которые в виде Р-гидрооксикеторолака выводятся почками (91%).

Механизм действия кеторолака заключается в неселективном угнетении активности ферментов ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в периферических тканях и торможении продукции простагландинов (эйкозаноидов) — модуляторов болевой чувствительности, терморегуляции и воспаления. Кеторолак не действует на опиоидные рецепторы, не угнетает дыхательный центр и не обладает седативным и анксиолитическим действием.

Противопоказаниями к применению кеторолака являются повышенная чувствительность к препаратам группы НПВП, бронхиальная астма, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенный колит, гемофилия.

При наличии исходных болевых ощущений у хирургических больных кеторолак может быть введен в премедиацию за 20–30 минут до начала оперативного вмешательства внутримышечно в дозе 10–30 мг в составе седативных, гипнотических и антигистаминных средств. Через 15–20 минут наступит состояние психологического и физического комфорта, и больного можно транспортировать в операционную.

В травматичный период операции на фоне поддержания анестезии вводится вторая доза (10–30 мг) кеторолака, действие которой может пролонгироваться и на ближайший послеоперационный период. Врач-анестезиолог сам подбирает наиболее подходящий момент для повторного введения препарата. Кеторолак снижает висцеральную боль (колики), обладает спазмолитическим действием.

Многолетняя практика использования комбинированного наркоза инертным газом ксеноном показала, что его применение в концентрации 55–62% (1 МАК) с одно- или двукратным внутривенным применением кеторолака в дозе 30 мг (в зависимости от продолжительности операции) обеспечивает адекватную анестезиологическую защиту при полостных операциях. Медицинский ксенон абсолютно нетоксичен, легко управляем, отличается быстрой индукцией и элиминацией из организма.

Вместе с действием кеторолака ксенон обеспечивает пролонгированную послеоперационную аналгезию, стабильную гемодинамику и газообмен, нормальный мышечный тонус и сохранение полного сознания. В отличие от наркотических анальгетиков кеторолак в качестве компонента общей анестезии не вызывает тошноту и рвоту, сохраняет адекватное дыхание, не оказывает влияния на скорость пробуждения после выхода из анестезии, практически лишен побочных эффектов. Кеторолак на сегодняшний день является лучшим компонентом общей ксеноновой анестезии. Практически все операции в медицинской клинике ГБОУ ДПО РМАПО (г. Москва) за последние 4–5 лет (более 450 операций) проводились с применением комбинации ксенон (60%) + кислород (35–40%) + кеторолак (30–60 мг) без интраоперационного применения наркотических анальгетиков. Их заменяет внутривенное введение ненаркотического анальгетика кеторолака.

Другим препаратом, используемым в интраоперационный период, является парацетамол. Парацетамол — анальгетик, потенциал которого незначительно уступает потенциалу опиатов. Механизм его анальгетического действия пока не изучен. В отличие от опиатов и НПВП он не имеет эндогенных рецепторов и не подавляет циклооксигеназу. Имеются больше доказательств в пользу его центрального антиноцицептивного действия. Возможно, что он подавляет активность ЦОГ-2 в центральной нервной системе и предупреждает развитие гипералгезии путем повышения активности антиноцицептивной системы, тормозных серотонинергических путей. Основное показание к применению парацетамола в хирургической клинике — быстрое устранение боли и лихорадочной реакции у пациента.

В хирургической клинике препарат используется в двух вариантах. Во-первых, как и кеторолак, он может применяться как анальгетический и антипиретический компонент общей ингаляционной или неингаляционной анестезии. При этом парацетамол в дозе 325–1000 мг может использоваться для премедиации, а также вводиться внутривенно во время или в конце анестезии для пролонгирования посленаркозной аналгезии, особенно у пациента с лихорадкой. Во-вторых, парацетамол может быть применен как анальгетик и антипиретик в комбинации с другими наркотическими или ненаркотическими анальгетиками в послеоперационный период. Парацетамол в таблетированной форме в практике анестезиологии и интенсивной терапии с учетом специфики хирургических больных не применяется, данные о его эффективности по сравнению с парентеральным способом введения в литературе практически отсутствуют.

Послеоперационная аналгезия

Что касается аналгезии в послеоперационный период, принцип комплексного подхода к медикаментозной коррекции болевого синдрома должен оставаться неизменным.

Послеоперационная аналгезия является одним из важнейших компонентов системы общей интенсивной терапии хирургического больного, обеспечивающих комфорт пациентам. При этом обезболивание является проявлением не только гуманного отношения к больному,



но и следствием глубокого понимания механизмов боли как интегрального фактора отрицательного воздействия на основные функциональные показатели организма и возможного отягощения течения послеоперационного периода. Разработка наиболее оптимальных вариантов послеоперационной аналгезии является одной из актуальных социально-экономических задач здравоохранения, сдерживающих рост наркомании.

Какие же практические рекомендации можно дать в плане выбора метода лечения острой послеоперационной соматической боли у пациентов, например, онкологического, неврологического, терапевтического или хирургического профиля?

Прежде всего, при выполнении послеоперационной аналгезии врачи должны придерживаться ряда общих принципов.

1. Лечение должно быть по возможности этиопатогенетическим, поскольку при спастической природе боли достаточно назначить спазмолитик, а не анальгетик.

2. Назначенное средство должно быть адекватным интенсивности боли, безопасным для пациента, не вызывать выраженных побочных явлений (депрессии дыхания, снижения артериального давления, нарушения ритма сердца).

3. Продолжительность назначения наркотических средств и их дозы должны определяться индивидуально в зависимости от типа, причин и характера болевого синдрома.

4. Монотерапия наркотиками не должна применяться. Наркотик в целях увеличения эффективности обезболивания должен сочетаться с ненаркотическими средствами и адьювантными симптоматическими средствами различного ассортимента.

5. Назначать обезболивание следует лишь тогда, когда распознаны природа и причина боли и установлен диагноз. Снятие симптома боли при ее неустановленной причине недопустимо.

Таким образом, каждый врач должен:

- знать фармакодинамику основного ассортимента обезболивающих средств (перечень наркотических и ненаркотических средств приведен в таблице 1);
- знать фармакодинамику основных адьювантных средств, которые могут быть в зависимости от показаний:
 - кортикостероидами, укрепляющими клеточные мембраны,
 - антидепрессантами (при тревожно-мнительных состояниях),
 - противосудорожными средствами (при эклампсии, эпилепсии, гипертонусе),
 - нейролептиками,
 - транквилизаторами,
 - антигистаминными средствами,
 - седативными средствами;
- оценить интенсивность боли и в зависимости от этого применять единую тактику.

Для оценки интенсивности боли в обычной практике пользуются шкалой, представленной на рисунке.

Баллы	0	1	2	3	4
	Боли нет	Слабая	Умеренная	Сильная	Очень сильная

Рисунок. Шкала оценки интенсивности боли

Таким образом, с учетом интенсивности боли и фармакодинамики ненаркотических, наркотических и адьювантных средств можно рекомендовать к практическому применению в каждом хирургическом или реанимационном отделении трехступенчатую схему обезболивания.

Слабая боль. При слабой боли принято назначать ненаркотические анальгетики в сочетании с различными адьювантными препаратами. Одним из самых эффективных является кеторолак, характеристика которого дана выше.

В таблице 1 дается перечень ненаркотических анальгетиков, который рекомендован в 1986 году ВОЗ и дополнен в настоящее время новыми средствами (используется как альтернативный вариант) [1–7]. Группа НПВП успешно применяется для создания послеоперационной аналгезии, важнейшее место среди них занимает кеторолак. Ректальные свечи с индометацином, парацетамолом также могут быть хорошим дополнительным анальгетиком для больных после операции в абдоминальной хирургии. При этом необходимо учитывать побочные действия, которые оказывают все средства группы НПВП как периферические анальгетики. Они могут вызвать гастропатию, изъязвление слизистой оболочки желудка, гипокоагуляцию (за счет снижения агрегации тромбоцитов), анемию, аллергическую реакцию, поэтому необходимо назначение антацидов и динамический контроль за функцией ПЖ.

В хирургической клинике при слабой и умеренной боли применяется парацетамол в жидкой лекарственной форме. Его вводят внутривенно в дозе 1000 мг интраоперационно за 20–30 минут до окончания операции в целях пролонгированной аналгезии в ближайший послеоперационный период. При появлении боли повторные дозы назначают через 4 часа. Как анальгетик он уступает кеторолаку и метамизолу, но может применяться в сочетании с одним из них с лучшим анальгетическим эффектом. Через 1–3 суток препарат при необходимости, в зависимости от характера хирургической патологии, может быть заменен на таблетированную форму. В большинстве случаев это относится к хирургическим больным после операции на поверхности тела для комплексной терапии болевого синдрома (диабетическая, атеросклеротическая стопа, сухая гангрена, ожоги).

При этом следует учитывать различие фармакодинамики и фармакокинетики жидкой и таблетированной форм парацетамола, которые не однозначны по своему анальгетическому потенциалу.

Кеторолак, как и парацетамол, должен применяться в комбинации с адьювантными препаратами для создания седативного, антигистаминного или снотворного эффекта. У реанимационных больных, находящихся в критическом состоянии, при наличии цирроза печени, портальной гипертензии, панкреонекроза, нефропатии, декомпенсированного сахарного диабета, сепсиса с признаками синдрома полиорганной недостаточности и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания применение парацетамола нецелесообразно в связи с его гепато- и нефротоксичностью.

Умеренная боль. При умеренной боли препаратом выбора является трамадол, который может сочетаться с ненаркотическими анальгетиками (кеторолаком) и адьювантной симптоматической добавкой. Трамадола гидрохлорид — синтетический ненаркотический опиоид



Таблица 2. Рекомендуемые методы послеоперационного обезбоживания

Время	Препарат	Суточная доза	Разовая доза и число введений
После внеполостных операций	Трамадол	200–400 мг	50–100 мг в/м 4 раза
	Кеторолак или парацетамол	60–90 мг 3000 мг	30 мг в/м 2–3 раза По 1000 мг в/м 3 раза
После абдоминальных операций среднего объема	Трамадол, парацетамол или кеторолак, апродинин	200–400 мг (4 мг) 3 г 60–90 мг 30–50 тыс. ЕД	100 мг в/м 4 раза (2 мг х 2 раза) По 1 г в/м 3 раза 30 мг в/м 2–3 раза 10 тыс. ЕД в/в 4–6 раз

Таблица 3. Рекомендуемый график послеоперационной фармакотерапии

Часы	6	7	8	9	10	11	12	13	14	16	16	17	13	19	20	21	22
Трамадол		+					+					+					+
Кеторолак				+					+								+
Диазепам																	+

средней силы действия, уступающий морфину по анальгетическому потенциалу (1:5–1:10), но лишенный побочных эффектов, свойственных опиатам.

Механизм действия данного препарата связан с опиоидной, адренергической и серотонинергической системами ЦНС. Трамадол оказывает непосредственное действие на μ -опиатные рецепторы и нарушает обратный захват норадреналина и серотонина. Применяется в дозе 50–100 мг внутримышечно. Препарат не вызывает угнетения дыхания и кровообращения, нарушения моторики ЖКТ и мочевых путей. Из побочных эффектов в ближайший послеоперационный период могут отмечаться тошнота, головокружение, сухость во рту [1–6]. Для усиления анальгетического действия трамадол может сочетаться с индометацином, диклофенаком (в свечах), кеторолаком и седативными препаратами.

Сильная боль. При сильной боли назначается анальгетик центрального действия (морфин, промедол, бупренорфин, морадол и др.) в сочетании с ненаркотическими и адъювантными средствами. Промежуточное положение между ненаркотическим средством трамадолом и бупренорфином, промедолом занимает новый отечественный опиоид — проксидол. Его можно применять суббуккально, после рассасывания таблетки (порошка) через 15 минут наступает выраженное обезбоживание и наркотический сон.

Такова принципиальная схема послеоперационного обезбоживания и лечения болевых синдромов, принятая в нашей стране и зафиксированная в нормативных документах Фармкомитета (Э.А. Бабаян, 2000; Н.А. Осипова и соавт., 2004).

Применительно к хирургическим операциям различного объема можно рекомендовать методы послеоперационного обезбоживания, которые представлены в таблице 2.

После внеполостных операций преимущественно назначается трамадол с кеторолаком, диклофенаком или парацетамолом.

После операций среднего объема назначается трамадол с парацетамолом. Дополнительно применяется ингибитор кининогенолиза — апродинин для уменьшения боли, отека тканей, улучшения органного кровотока, профилактики фибринолиза.

После больших абдоминальных и торакальных операций назначаются трамадол, буторфанол, промедол в сочетании с парацетамолом, кеторолаком, апродинином и клонидином (0,05–0,1 мг подкожно 2–3 раза в сутки) как специальный компонент после- и интраоперационного обезбоживания, значительно повышающий антистрессовую защиту больного, потенцирующий действие анальгетиков, вызывающий вазоплегию и снижающий гипердинамию.

Примерный график фармакотерапии для внесения в протокол медицинской или реанимационной карты приводится в таблице 3. Обезболивающее средство назначается 4 раза: в 7, 12, 17, 22 часа; НПВП — 3 раза: в 9, 14, 21 час; транквилизатор — 1 раз на ночь: в 22 часа [3–6].

Таким образом, аналгезия в послеоперационный период является важным компонентом интенсивной терапии хирургического больного. В обычных стационарах послеоперационная аналгезия может быть проведена по рекомендуемым выше схемам путем рационального использования таких фармакологических препаратов, как кеторолак и парацетамол.

Процесс упорядочения фармакологических методов обезбоживания предупреждает рост внутрибольничной наркомании у больных с длительным болевым синдромом. В современной анестезиологии, кроме фармакотерапии, существует целый ряд инновационных специальных методов послеоперационного обезбоживания, которые не являются предметом данной статьи [1–3].

Литература

- Буров Н.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в анестезиологии и реаниматологии // РМЖ. — 2007. — Т. 15, №29. — С. 2206–2210.
- Буров Н.Е. Аналгезия послеоперационного периода // РМЖ. — 2003. — Т. 11, №21. — С. 1172–1177.
- Буров Н.Е. Перспективы и негативы парацетамола в хирургической клинике // РМЖ. — 2006. — Т. 14, №12. — С. 879–885.
- Овечкин А.М., Романова Т.Л. Послеоперационное обезбоживание: оптимизация подходов с точки зрения доказательной медицины // РМЖ. — 2006. — Т. 14, №12. — С. 865–871.
- Осипова Н.А., Абузарова Г.Р., Петрова В.В. Принципы клинического применения наркотических и ненаркотических анальгетических средств при острой и хронической боли. Метод. указания. — М., 2005.
- Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Нестероидные противовоспалительные средства. Метод. пособие. — Смоленск.
- Ферранте М., Вейд Т.Р. Бонкор. Послеоперационная боль: Пер. с англ. — М., 1998. — С. 77, 131.

Впервые статья опубликована в РМЖ, 2011, №32.



В.П. Шано, И.В. Гуменюк, И.В. Струкова, Е.З. Губиева,
ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака НАМН Украины», г. Донецк

Нужно ли усовершенствовать технологии кровозамещения?

«Показания к трансфузии аллогенной крови и ее компонентов, бесспорно, содержат драму в наше время и наверняка будут исключены в будущем»

Conzallo H., 2004

Устранение кровопотери и ее последствий — во многом не решенная и сложная проблема современной анестезиологии, трансфузиологии и интенсивной терапии. На сегодняшний день эта проблема включает не только медицинскую и экономическую, но и социально-этическую ответственность.

Несмотря на то, что современные банки донорской крови и ее препаратов обеспечивают высокую инфекционную безопасность, риск летальных осложнений даже спустя год после аллотрансфузии составляет около 25%.

Обеспечение условно безопасной аллотрансфузии требует больших материальных затрат в связи с необходимостью соблюдения международных стандартов контроля, заготовки и хранения крови и ее препаратов (GMP, GLP, GSP). В то же время, банки крови испытывают дефицит доноров, так как только 5% населения могут быть таковыми. Общая сумма хронических неинфекционных заболеваний населения Украины составляет 80%. Возбудители гемотрансмиссивных инфекций могут стать причиной эндогенного заражения бактериями (сифилис, бруцеллез, сальмонеллез, иерсиниоз), риккетсиями, паразитами (малена), вирусами (гепатиты, иммунодефицит типа I и II, заболевания, связанные с вирусами Эпштейна–Барр, цитомегаловирусом, Т-лимфотропными вирусами человека), белковыми частицами (болезнь Крейтцфельда–Якоба, энцефалит) и др.

Гемотрансфузионные осложнения иммунного генеза определяются не менее чем 600 различными антигенами клеток крови — эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов; 250 эритроцитарных антигенов насчитывают 11 337 408 групп крови, иммуногенные эритроциты системы ABO, резус-, hell-антиген, лейкоцитарные антигены системы HLA.

Опасность аллотрансфузии определяет не только иммунная несовместимость, но и метаболическое несовершенство. Так, в консервированных эритроцитах повышены уровни калия, аммония, содержится свободный гемоглобин, повышена кислотность; не менее 30% мембран эритроцитов оказываются разрушенными, 2,3-дифосфолипидат (2,3-ДФГ) полностью исчезает

в течение 14-дневного хранения; в 1 мл консервированных эритроцитов в первый день содержится около 200, при двухнедельном хранении — около 20 000, позже — около 20 млн агрегатов и сгустков фибрина до 200 мкм диаметром.

Осложнения аллотрансфузии — непосредственные и отдаленные — включают иммунные и неиммунные проявления: внутрисосудистый гемолиз, гемолитическая неинфекционная гипертермия, крапивница, некардиогенный отек легких, синдром капиллярной «утечки», сепсис, активация опухолевого процесса, гнойно-септические осложнения, дыхательный дистресс-синдром, аллоиммунизация антителами эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, бактериальный и геморрагический шок, гемосидероз, острая нефропатия.

Эти осложнения, можно надеяться, способствовали отказу от таких так называемых стандартов кровозамещения, как введение цельной крови, в том числе «универсального донора», а также «капля за каплю» и «введение теплой донорской крови» — прямое переливание (рис. 1).

Несомненно, сегодня устранение кровопотери приобрело особое значение как проблема национальной безопасности государства в связи с техногенными и природными катастрофами и террористическими актами, при тяжелых травмах, обширных онкологических операциях, при трансплантациях органов, массивных кровотечениях в акушерстве, урологии, пульмонологии. Это ситуации, при которых альтернативы аллотрансфузии нет. При этом стоимость препаратов крови высокая, а лечение осложнений аллотрансфузии — не только «затратное», но и малоэффективное. Так, стоимость 1 л эритро-массы составляет 477 грн, свежезамороженной плазмы

-
- «Золотые стандарты» крововосполнения
 - «введение теплой донорской крови»
 - «универсальный донор»
 - «метод капля за каплю»

Рис.1 «Золотые стандарты» крововосполнения
(Калеко С.П. и др., 2001; Hajjamae H., Lindgren S., 2000;
Nishimura M. 2006)



(СЗП) — 573,79 грн, антисинежной плазмы — 875,3 грн, альбумина 10% — 2789 грн.

Главным камнем преткновения идеологии современного восполнения кровопотери с идеологией прошлого является представление о толерантности к анемии-гипоксии.

Идеология традиционного восполнения кровопотери основана на представлении о необходимости доставки кислорода с помощью аллотрансфузии эритроцитов до достижения показателей гемоглобина 100 г/л и более. Это определяет так называемый либеральный способ, эмпирически представленный более 70 лет тому назад.

Современный подход к восполнению кровопотери включает необходимость предупреждения ее последствий и базируется на представлении о толерантности к анемии-гипоксии и рестриктивной технологии (рис. 2). Установлено, что повреждающее действие геморрагии определяется не только дефицитом доставки кислорода, но и, главным образом, потреблением кислорода тканями. Увеличение доставки кислорода с помощью донорских эритроцитов не определяет способность потреблять кислород тканями: при уровнях гемоглобина 100 г/л и 60 г/л отсутствует различие в потреблении кислорода. Поскольку доставка кислорода в 4 раза больше потребления — коэффициент утилизации составляет не менее 30%, то снижение содержания гемоглобина вплоть до 50 г/л может быть вполне достаточным

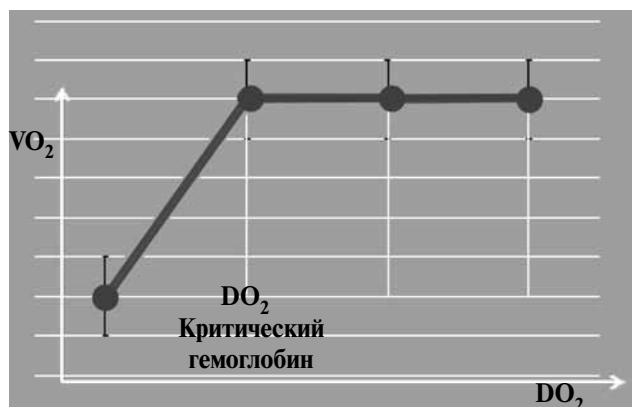


Рис. 2. Зависимость потребления кислорода от критического гемоглобина (Erber W.N., 2002; Habler O.P., 2005; Pape A., 2005; Herbert J.M., 2005)

для удовлетворения потребности тканей в кислороде. Неадекватный адапционный ответ системы доставка/потребление кислорода (DO_2/VO_2) на гипоксию сопровождается тем, что увеличение эритроцитарной доставки кислорода не корректирует его потребление тканями, что усугубляется дефицитом 2,3-ДФГ вводимых донорских эритроцитов и сдвигом кривой диссоциации оксигемоглобина влево.

Это подтверждается и установленным фактом: потеря 50% эритроцитов не является смертельно опасной, тогда как потеря 30% объема крови — опасна для жизни. Таким образом, определяется значение первой составляющей восполнения кровопотери — обеспечение объема циркулирующей крови (ОЦК), но не за счет введения плазмы и эритроцитарной массы, а благодаря гемодилюции. Гемодилюция и искусственная вентиляция легких (ИВЛ), даже при понижении уровня гемоглобина

до 30 г/л, увеличивает долю растворенного в плазме кислорода приблизительно до 70% от потребляемого тканями.

Гемодилюция может быстро восполнить ОЦК и определенным образом компенсирует циркуляторную гипоксию, обусловленную гиповолемией. Однако при этом следует учитывать возможность гемодилюционной анемии: компенсированной — не требующей введения эритроцитов или некомпенсированной — такого уровня анемии, которым не обеспечивается кислородный режим. При компенсированной гемодилюции снижение вязкости крови, вазомоторного тонуса и венозного сопротивления обеспечивает венозный возврат, снижение постнагрузки, повышение сердечного выброса и минутного объема. Поэтому, хотя кислородная емкость может снижаться на 30%, системный транспорт кислорода и его потребление сохраняются. Предельно допустимой считают гемодилюцию при показателе гематокрита 20% и гемоглобине 70 г/л, так как при этих показателях компенсаторно-приспособительные механизмы уже не обеспечивают кислородный баланс, и требуется введение эритроцитарных переносчиков кислорода. Таким образом, гемодилюция, с одной стороны, устраняет циркуляторную гипоксию, с другой — может приводить к анемической гипоксии. Это требует дифференцированного подхода к выбору объема гемодилюции и определению сред для ее восполнения.

Одним из популярных общепринятых показателей для определения объема гемодилюции считают показатель гематокрита, изменение которого в диапазоне 25–45% обеспечивает удовлетворительную тканевую доставку кислорода, а при гематокрите ниже 25% и выше 45% — доставка уменьшается.

Это определило представление об оптимальном показателе гематокрита 30%. Однако даже при снижении гематокрита до 14% и содержании гемоглобина 47 г/л потребление кислорода тканями сохраняется на уровне 120 мл/м^2 в 1 мин, а доставка кислорода существенно не страдает. Следовательно, показатель так называемого критического гематокрита 30% не всегда и не полностью отражает зависимость потребления кислорода от его доставки. Поэтому при проведении гемодилюции следует учитывать уровень сердечного выброса, показатель доставки и потребления кислорода, интенсивность сосудисто-тканевого транспорта кислорода и артерио-венозную разницу.

Соответственно объему кровопотери разработаны рекомендации применения трансфузионных сред, включая солевые растворы, коллоиды, альбумин, СЗП, донорскую эритроцитарную массу, тромбоциты (табл. 1–5).

Несмотря на то, что кристаллоиды (Лактосол, раствор Хартмана, Дисоль, Триоль, Ацесоль, Хлосоль, Квинтасоль, раствор Дарроу) обеспечивают доставку электролитов и воды, корректируют кислотно-основное состояние, 70% введенных растворов «покидают» сосудистое русло в течение 4–6 часов, что требует увеличения в 3–4 раза объема их введения в сравнении с объемом кровопотери.

Известно, что для восполнения 1 литра внутрисосудистого объема необходимо 14 л 5% раствора глюкозы; или 8,5 л 5% раствора глюкозы с 0,9% раствором NaCl; или



Таблица 1. Идеология восполнения кровопотери с помощью аллотрансфузии (Городецкий В.М., Воробьев А.И., 2002)

Объем кровопотери		Трансфузионные среды, мл					
мл	% ОЦК	Солевые растворы	Коллоиды	Альбумин 10%	СЗП	Донорская эритромаасса	Тромбоциты
<750	<15	2000	–	–	–	–	–
750–1500	15–30	1500–2000	600–800	–	–	–	–
1500–2000	30–40	1500–2000	800–1200	100–200	1000–1500	По показателям; либерального способа	–
>2000	>40	1500–2000	1200–1500	200–300	1500–2000	400–600	4–6 доз

Таблица 2. Взаимосвязь объема кровопотери и объема трансфузии (цит. Ярочкин В.С., 2004)

Объем кровопотери от ОЦК, % (мл)	Объем инфузии от объема кровопотери, %	Структура препаратов
<10 (500)	200–250	Кристаллоиды
10–30 (1500)	130–150	Коллоиды, кристаллоиды
30–50 (2500)	130–150	Коллоиды, кристаллоиды, эритроциты 2 дозы, СЗП 10–20 мл/кг
<100 (5000)	130	Коллоиды, кристаллоиды, эритроциты, СЗП 1:3
>100% (>5000)	130	СЗП, кристаллоиды, эритроциты, альбумин, тромбоциты

Таблица 3. Восполнение кровопотери с помощью аллотрансфузии (Городецкий В.М., Воробьев А.И., 2002)

Объем кровопотери от ОЦК, % (мл)	Объем инфузии от объема кровопотери, % (мл)
10–15 (500–700)	150–200 (750–1400): коллоиды 0,25 : кристаллоиды 0,75
16–25 (1000–1500)	200–250 (2000–3750): коллоиды 0,3 : кристаллоиды 0,5 : эритроцитарная масса 0,2
25–40 (1500–2000)	300 (4500–6000): коллоиды 0,2 : кристаллоиды 0,6 : эритроцитарная масса 0,2
>40 (>2000)	Эритроцитарная масса 500, плазма 1000, NaCl 7% 200, крахмал 200–500 мл, раствор Рингера 4000

Таблица 4. Схема замещения кровопотери по П.Г. Брюсову с дополнением Е.Н. Клигуненко (2002)

Уровень замещения	Объем кровопотери от ОЦК, %	Общий объем трансфузии, %	Компоненты кровозамещения и их соотношение
I	<10	200–300	Кристаллоиды — монотерапия, кристаллоиды 0,7 : коллоиды 0,3
II	11–20	200	Кристаллоиды 0,5 : коллоиды 0,5
III	21–40	180	Эритромаасса 0,4 : плазма 0,1 : коллоиды 0,3 : кристаллоиды 0,3
IV	41–70	170	Эритромаасса 0,4 : плазма 0,1 : коллоиды 0,25 : кристаллоиды 0,25
V	71–100	150	Эритромаасса 0,5 : альбумин 0,1 или плазма 0,1 : коллоиды 0,2 : кристаллоиды 0,2

Таблица 5. Классификация показаний при кровопотере

Класс I Кровопотеря <750 мл	Класс II Кровопотеря 1500–2000 мл	Класс III Кровопотеря >2000 мл	Класс IV Кровопотеря >2500 мл
Крахмал 6% 750 мл или 10% 500 мл Рингер-лактат 500 мл Перфторан не показан	Крахмал 6% 1000 мл или 10% 500 мл Рингер-лактат 500–1000 мл Перфторан 2–4 мл/кг	Крахмал 6% 1500 мл или 10% 1000 мл Рингер-лактат 1500 мл Перфторан 4–7 мл/кг	Крахмал 6% 1500 мл или 10% 1300 мл Рингер-лактат 1500 мл Эритромаасса СЗП Перфторан 7–10 мл/кг



4,7 л раствора Рингер-лактата; или 4,3 л 0,9% раствора NaCl. Применение таких доз опасно в связи с риском развития гипергидратации, накопления «излишка» ионов Cl, формирования отеков вследствие нарушения гидростатического и онкотического давления между артериальным, интерстициальным и венозным отделами микроциркуляции. Это требует модификации инфузионной терапии, включая использование гипертонического раствора NaCl в сочетании с коллоидами, но исключая коллоидные изотонические соединения, такие как альбумин и препараты желатина. Так, в принципах терапии синдрома капиллярной утечки (рекомендации 1998–2004 гг.) наряду с ликвидацией причин синдрома, стабилизацией микроциркуляции эндотелия модификация инфузионной терапии предусматривает применение гидроэтилкрахмалов вместо альбумина.

Альтернативой уменьшения объема кристаллоидов может быть «малообъемная инфузия» с применением гиперосмолярных растворов NaCl. Преимущество этого метода заключается в быстрой мобилизации эндогенной жидкости и как следствие — увеличении внутрисосудистого объема, улучшении тканевой перфузии и повышении pH клеток, уменьшении отека кровяных клеток и клеток сосудистого эндотелия, предупреждении реперфузионных повреждений, апириногенности, восстановления самостоятельной вазомоторной активности артериол, уменьшении агрегации эритроцитов, а также в выгодном экономическом эффекте. В то же время, недостатками метода «малообъемной инфузии» являются: недолговременное повышение осмолярности плазмы; необходимость сочетать этот метод с введением коллоидов с целью продления гемодинамической стабильности. Кроме того, этот метод противопоказан при дегидратации тяжелой степени; гиперосмолярных состояниях; гипокалиемии и гипернатриемии; опасности развития гемолиза и гипокоагуляционного состояния.

Для срочной коррекции показателей гемодинамики и стабилизации состояния больного при опасности «перегрузки» объемом и наличии синдрома капиллярной утечки в режиме так называемой «малообъемной» объемозамещающей терапии целесообразно использование препарата ГиперХАЕС.

Гиперхаес включает комбинацию 7,2% NaCl и 6% гидроксиэтилкрахмала (ГЭК) 200/0,5 объемом 250,0. Быстрая инфузия (в/в болюсная инъекция в течение 2–5 минут) в объеме 4 мл/кг обеспечивает перемещение жидкой части крови из интерстиция в сосудистое русло и гарантирует 450% волемический эффект при малом объеме введения. Это способствует уменьшению за короткий промежуток времени внутричерепного давления, снижению адгезии лейкоцитов на эндотелии, восстановлению перфузии и оксигенации тканей, нормализации давления заклинивания легочных капилляров и сердечного выброса.

Использование растворов глюкозы, в том числе как источника энергии, в условиях нарушения перфузии и оксигенации тканей приводит к накоплению лактата, что важно в развитии энцефалопатии и способствует нарастанию ацидоза. Однако нецелесообразно отказываться от современных сбалансированных растворов, играющих важную роль в клеточном метаболизме,

регулируя внутриклеточное осмотическое давление, уменьшая кардиотоксические эффекты, обеспечивая метаболизм гипоксически поврежденного миокарда, устраняя высвобождение свободных жирных кислот как «неэффективного» источника энергии. Это уменьшает ишемические повреждения, ограничивает зону инфаркта и постишемическую дисфункцию при стенокардии, а показатели подвижности стенки левого желудочка и пиковой систолической скорости сопоставимы с введением добутамина. Такой метаболический раствор для инфузий — ГИК — содержит главный внутриклеточный катион калий 0,5% на 5% растворе глюкозы.

Эффективным источником энергии является ксилат, основной его компонент — ксилит, высвобождает не менее 35 экв АТФ, что превышает выработку энергии на 10% больше, чем у глюкозы. Поэтому ксилит является не только эффективным источником энергии (4,06 ккал/г), в отличие от фруктозы и сорбита он не вызывает снижения в печени уровней АТФ, АДФ, АМФ. Не менее 85% ксилита быстро, пассивно, вне зависимости от специфических гормональных и ферментативных транспортных путей, включая инсулин, проникают в клетки печени, почек, миокарда. Очень важно, что уровень малата при этом не увеличивается, что обеспечивает антикетогенный эффект. Второй важной составляющей ксилата является ацетат натрия, обладающий ошелачивающим эффектом, он корригирует метаболический ацидоз без резкого колебания pH, не повышая опасность внутриклеточного отека мозга, агрегацию тромбоцитов. Таким образом, ксилит легко включается в метаболизм цикла Кребса, обеспечивает детоксикацию, азотсохраняющий и антикетогенные эффекты, улучшает микроциркуляцию, предотвращает гиперкатаболизм. Гемодинамический эффект ксилита обеспечивает гиперосмолярность раствора, что способствует перераспределению эндогенной жидкости из ткани в кровотоки.

Наиболее эффективными плазмозаменителями можно считать сорбитолы. Сорбилакт (1670 мосм/л) и реосорбилакт (900 мосм/л), являясь гиперосмолярными в сравнении с плазмой соответственно в 5,5 и 3 раза, обеспечивают поступление жидкости из межклеточного пространства в сосудистое русло, что способствует увеличению объема циркулирующей крови, улучшению ее реологических свойств и микроциркуляции, нормализации кислотно-основного состояния и перфузии тканей. Кроме того, сорбитол обладает мощным осмодиуретическим эффектом, а также, метаболизируясь до фруктозы, нормализует углеводный и энергетический обмен, в том числе в гепатоцитах, обеспечивая в них депо гликогена, восстановление детоксикационного потенциала. Наряду с улучшением функционального состояния печени и почек лактат-анион как составляющая часть сорбилакта, реосорбилакта улучшает показатели кислотно-основного равновесия и реакции углеводно-энергетического обмена, восстанавливая функции клеток ретикулоэндотелиальной системы. Такое многоплановое действие позволяет использовать сорбилакт и реосорбилакт как дезинтоксикационные средства с реологическим, диуретическим, протившоковым, энергосберегающим, микроциркуляторным эффектами.



Таким образом, сорбилакт и реосорбилакт обеспечивают улучшение показателей центральной гемодинамики, повышая щелочной резерв, энергетический потенциал, диурез, оказывая нефропротекторное действие, способствуют детоксикации, обладают противошоковым свойством. Важно, что эти препараты, улучшая микроциркуляцию, предупреждают контаминацию из пищевого канала и нарушение спланхического кровотока.

Из состава гемодилуции целесообразно исключить такие декстраны, как реополиглюкин и полиглюкин, имеющие ряд ограничений для их использования. Полиглюкин, имея коллоидно-осмотическое давление 55 мм рт.ст. и волемический коэффициент 130%, является гиперосмолярным — 315 мосм/л, что определяет длительность его объемного эффекта 4–6 часов при дозе 1,2 г/кг в сутки. При этом дальнейшее увеличение дозы препарата сопровождается снижением DO_2 на 15% и более, VO_2 — не менее чем на 10%. Наряду с этим декстраны вызывают повышение вязкости плазмы, кумулируясь в сосудистом русле; негативно влияют на иммунокомпетентные клетки; обладают выраженным аллергенным действием, что способствует развитию анафилактических реакций; оказывают прямое повреждающее действие на сеть легочных капилляров и почечных канальцев. Реополиглюкин в дозе более 0,4 г/кг нарушает механодинамические свойства кровяного сгустка, усиливает угрозу развития кровотечения. Препарат обладает кумулятивным свойством, повышая вязкость и агрегацию крови, оказывает прямое повреждающее действие на эндотелий капилляров легких и сосудов, негативно влияет на иммунокомпетентные клетки. Поэтому использование декстранов требует дополнительного введения плазмы и/или эритроцитной массы, что увеличивает их общий объем применения не менее чем в 1,5–2 раза.

Желатин имеет низкий (0,8) в сравнении с крахмалом (1,0) волемический коэффициент, поэтому для стабилизации показателей гемодинамики и удовлетворительного уровня артериального давления не менее чем у 80% больных требуется поддержка симпатомиметиками (дофамин 2–3 мг/кг в 1 мин), а снижение преднагрузки требует дополнительной инфузионной терапии. Желатиноль вызывает значительное угнетение агрегационной способности тромбоцитов, провоцирует кровоточивость, что требует после операции применения донорской плазмы и тромбоцитов. Частицы желатина включаются в образующиеся сгустки крови, нарушая функцию фибриногена.

Введение желатинов может моделировать синдром Виллебранда. Кроме этого, введение желатина не исключает угрозу, связанную с возбудителем трансмиссивной спонгиозной энцефалопатии крупного рогатого скота (бешенство коров), не инактивируемого обычной стерилизацией.

Наряду с этим даже одна аллотрансфузия плазмы не исключает контаминацию вирусами гепатита, иммунодефицита; может сопровождаться аллергическими и анафилактическими реакциями, гемолитической и негемолитической лихорадкой, развитием расстройств дыхания во сне, синдромом «капиллярной утечки»,

реакцией «трансплантат против хозяина». В развитии перечисленных осложнений основную роль играет то, что с вводимой плазмой пациент получает донорские лейкоциты и их фрагменты, которые являются причиной HLA-аллоиммунизации. В то же время, анти-HLA-антигена реципиента способствуют развитию рефрактерности к трансфузии донорских тромбоцитов, а взаимодействию с соответствующими HLA-антигенами донорских лейкоцитов вызывают фебрильные негемолитические реакции. Этому способствуют также цитокины и анафилотоксины, освобождающиеся при разрушении лейкоцитов уже к концу первых суток хранения донорской плазмы. Наряду с этим «сохраняющимися» тромбоцитами «выбрасываются» в плазму агонист агрегации тромбоцитов и антигепариновый фактор, активность которых приводит к образованию микроагрегатов, предрасполагающих вместе с биологически активными веществами к развитию респираторного дистресс-синдрома. Кроме того, введение донорской плазмы, содержащей лимфоциты, способствует развитию реакции «трансплантат против хозяина». Учитывая вышеизложенное, плазма не рассматривается в качестве плазмозамещающего средства и источника белка, а единственным показанием для ее применения является коагулопатия, требующая доставки плазменных факторов свертывания. Однако сегодня альтернативой введения плазмы следует считать применение октаплекса, содержащего факторы свертывания II, VII, IX, X. Вводят внутривенно 1 мл в минуту, а затем 2–3 мл в минуту. Разовая доза до 3000 ЕД. Контроль действия — протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение (МНО).

При кровотечении, не контролируемом хирургическим вмешательством, целесообразно своевременно использовать рекомбинантный фактор VIIa, инициирующий гемостаз в месте кровотечения, так как формирует комплексы с тканевым фактором поврежденных тканей, вызывает синтез тромбина, активирует тромбоциты. Новосевен применяют при кровотечениях, резистентных к гемостатической терапии. При массивной кровопотери, требующей введения эритроцитной массы в объеме 10–12 мл/кг и плазмы 15–18 мл/кг, введение препарата новосевен в дозе 60–114 мкг/кг однократно способствовало снижению необходимого объема гемодилуции не менее чем в 2,5 раза, темп кровопотери уже через 15 минут после введения препарата снижался до 1,5–2,0 мл/кг за 12 часов.

Тем не менее, идеология восстановления сосудистого объема путем введения как плазмы, так и альбумина, завоевала роль «золотого» стандарта. Однако сегодня этот стандарт подвергнут сомнению из-за отсутствия достоверных данных об улучшении результатов лечения с использованием альбумина, который, кроме того, относится к инфекционно опасным средам. Наряду с этим используемый 5% альбумин является изоонкотическим, он покидает сосудистое русло при неповрежденном эндотелии, не привлекает в сосудистое русло воду и не повышает плазматический объем. При наличии синдрома капиллярной утечки альбумин проникает в интерстиций с привлечением воды, увеличивая отек, в том числе легких, ухудшая газообмен. Донорский альбумин и плазма



всегда инициируют продукцию системного воспаления, являясь мощным антигеном, усиливают тромбообразование, повышают активность ферментов и уровень «шлаков» в плазме реципиента. Поэтому рандомизированные исследования не подтверждают несомненную полезность альбумина, а современные инфузионные среды полностью могут заменить его гемодинамические, метаболические, иммунологические эффекты при повышении безопасности лечения и значительной экономической выгоде. Поэтому абсолютным показанием для назначения альбумина считают снижение его содержания в сыворотке крови менее 25 г/л, общего белка — менее 50 г/л, хотя еще много проблем при использовании альбумина остаются нерешенными. Это определяется, в первую очередь, конфликтом интересов производителей и потребителей альбумина — дороговизна производства и неубедительный лечебный эффект. Так, в большинстве стационаров затраты на приобретение альбумина достигают 30% бюджетных средств, выделяемых на приобретение всех препаратов, а сокращение использования альбумина только лишь в 7-коечном отделении интенсивной терапии может сэкономить несколько тысяч долларов в месяц. При этом конфликт интересов производителя и потребителя проявляется также в том, что финансирование интернациональных программ по промоции альбумина производителями плазмы до 2000 года составляли более 1 млн британских фунтов стерлингов.

Тем не менее, и сегодня в мире используется 300–400 тонн альбумина, хотя он не увеличивает объем циркулирующей плазмы, а длительность внутрисосудистой циркуляции составляет 1,5 часа; введение альбумина не исключает инфицирование гепатитами, вызывает аллергические реакции, сопровождается развитием дилуционной коагулопатии и интерстициального отека легких.

В Украине альтернативой 5–10% раствору альбумина можно считать препарат комплексного действия лактопротеин-С, содержащий 5% альбумин, лактат натрия и микроэлементы. Преимуществом препарата является наличие сорбитола, быстро включающегося в метаболизм фруктозы, обеспечивая энергетические потребности; также, обладая дезагрегантными свойствами, он улучшает микроциркуляцию, а лактат натрия обеспечивает коррекцию метаболического ацидоза в течение 20–30 минут после введения. Наряду с этим препарат быстро обеспечивает волемиический эффект, не требует введения больших объемов.

Фармакоэкономический анализ использования альбуминов различных фирм-производителей свидетельствует о значительных затратах при использовании альбумина с реосорбилактом в сравнении с применением лактопротеина-С.

Таким образом, отказываясь от применения плазмы и альбумина для обеспечения гемодилюции, препаратами выбора следует считать гидроксипроксиэтилкрахмалы (ГЭК), которые уменьшают степень повреждения эндотелия, ингибируют выброс фактора Виллебранда, экспрессию Р-селектина, снижают проницаемость эндотелия и предупреждают развитие синдрома капиллярной утечки. Кроме того, применение ГЭК позволяет предотвратить синдром системного воспалительного ответа путем

уменьшения адгезии лейкоцитов к эндотелию; улучшить показатели центральной гемодинамики (УО, СИ, ФВ) за счет увеличения венозного возврата; нормализовать доставку кислорода за счет улучшения реологических свойств крови и перфузии тканей; не нарушает систему гемокоагуляции. Возможность использовать 20–50 мл/кг в сутки этих препаратов позволяет отказаться от применения других коллоидных растворов для гемодилюции. Сегодня в клинической практике допустимы коллоиды разных поколений ГЭК: стабизол I поколения (450/0,7), препараты II поколения (200/0,5/5:1) — ХАЕС-стерил 10%, рефортан, рефортан плюс, гестар 6% и 10%.

Путем создания препаратов III поколения реализована цель сведения к минимуму побочных эффектов при сохранении гемодинамической эффективности, сопоставимой с ГЭК II поколения. Волювен — ГЭК III поколения Tetrastarch (130/0,4/9:1), изготовленный из кукурузного крахмала, обладает улучшенными фармакокинетическими параметрами: оптимизированный метаболизм, выведение препарата, распределение молекулярного веса. Это обусловило отсутствие нефротоксичности, накопления в плазме и тканях, негативно влияющего на гемостаз.

Весьма важным в выборе препарата для гемодилюции является учет влияния на систему гемостаза. Это касается, в первую очередь, влияния на три основных фактора гомеостаза: VIII фактор, фибронектин, плазмин. Влияние на VIII фактор определяется входящим в него протеином-С (прокоагулянт, антигемофильный глобулин), который ускоряет активацию IX фактора и фактора Виллебранда, ответственных за тромбоцитарный гемостаз благодаря снижению агрегации тромбоцитов. Фибронектин определяет образование связей между молекулами фибрина и молекулой коллоида, формирует рыхлый, хорошо поддающийся деструкции тромб. Плазмин также подвергается влиянию коллоидов, вызывая активацию фибринолиза, ослабляя действие естественных антифибринолитиков.

Из всех ГЭК наименьшим модифицирующим действием на гемостаз обладает ГЭК 130/0,4 (волювен). Это касается меньшей выраженности гипокоагуляционного и дезагрегационного действия в сравнении с другими среднемолекулярными крахмалами. Волювен является препаратом выбора у пациентов с патологией гемостаза, а также в клинических ситуациях, когда влияние инфузионной терапии на систему гемостаза должно быть строго ограничено.

Важной характеристикой любого ГЭК является его молекулярно-массовое распределение (доля молекул с массой, отличной от средней в растворе, и их разброс по молекулярной массе). Присутствие более крупных или мелких молекул может значимо изменить свойства препарата. Содержание фракций с молекулярным весом ниже порога почечной проницаемости должно быть как можно ниже в готовом препарате, поскольку неоправданно повышает нагрузку на кровеносную систему и почки. Показано, что именно фракции ГЭК в области между 70 000 и 200 000 дальтон участвуют в восстановлении «порозных» стенок капилляров при остром травматическом



поражении тканей и массивной кровопотере. Только эти фракции эффективно блокируют потерю альбумина и жидкости из внутрисосудистого пространства в интерстициальное в участках повышенной проницаемости стенок капилляров.

У больных с острым повреждением легких введение ГЭК (130/0,4/9:1) волювена, не проникающего через сосудистый эндотелий, снижает проявления интерстициального отека легких. Использование ГЭК (130/0,4/9:1) у таких пациентов в объеме до 14 мл/кг является безопасным и не приводит к увеличению содержания воды в легких.

Для коррекции показателей кислородного бюджета, метаболических и энергетических процессов, а также предупреждения формирования циркуляторной гипоксии в составе гемодилюции целесообразны антигипоксиканты, антиоксиданты, стимуляторы эритропоэза, железосодержащие препараты. Это позволяет обеспечить качественно новое свойство гемодилюции — антигипоксическое. Перечень лекарств с антигипоксическим действием включает достаточное число препаратов (табл. 6).

Показано использование так называемых «умных» лекарств с уникальной биологической активностью, модулирующих процессы тканевого метаболизма благодаря наличию янтарной кислоты. Они обеспечивают «монополизацию дыхательной цепи» в цикле Кребса, влияние на транспорт медиаторных аминокислот, содержание гамма-аминомасляной кислоты через шунт Роберта в мозге; интенсификацию диффузии кислорода в ткани с приростом скорости потребления кислорода, увеличивая его утилизацию; инсулинотропный эффект, не зависящий от концентрации глюкозы; противоязвенный эффект.

Одним из главных механизмов лечебного действия реамберина является влияние его на транспорт и потребление кислорода тканями. Это обеспечивается благодаря «легкости» окисления янтарной кислоты в цикле Кребса, три- и дикарбоновых кислот вследствие низкой

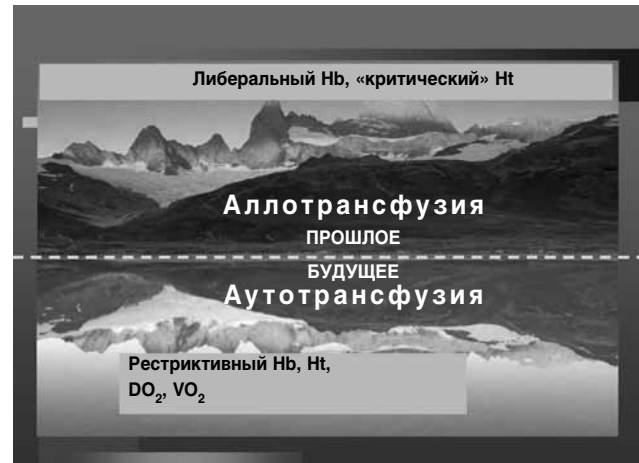


Рис. 3. Идеология современного крововосполнения

чувствительности системы окисления этой кислоты и недостатку кислорода. Это приводит к повышению трансмембранного градиента концентрации кислорода, активации аэробного метаболизма, интенсивности сосудисто-тканевого транспорта кислорода. Особое значение этот механизм имеет при сердечно-сосудистой патологии, требующей повышения доставки и потребления кислорода в миокарде, быстрого ресинтеза АТФ и увеличения уровней креатинфосфата и макроэргов в миокарде, печени, головном мозге (рис. 3).

С этой целью целесообразно использовать 1,5% реамберин — сбалансированный полиионный раствор, содержащий 44,7 ммоль сукцината и 15,0 N — метиламмония натрия сукцината, благодаря чему реамберин обладает антигипоксическим и антиоксидантным действием. Кроме того, он обладает гепато-, нефро-, кардиопротекторным действием благодаря способности активировать антиоксидантную систему ферментов и угнетать процессы перекисного окисления липидов в ишемизированных тканях. Наряду с этим реамберин улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови.

Таблица 6. Лекарственные препараты антигипоксического действия

Препарат	Доза в сутки	Длительность приема
Актовегин (солкосерил)	1–2 драже — 2–3 раза	2–6 недель
Бемитил	0,25–2 раза	3–5 дней
Глутаминовая кислота	0,5–3 раза	3–4 недели
Демифосфон	30 мг/кг	3–4 недели
Кавинтон (винпоцетин)	1 таб 2-3 раза	2–3 недели
Кофермент Q10	30–40 мг 3 раза	1–3 недели
Милдронат	2 капсулы 2 раза	2 недели
Нейробутал	0,25 г 1–3 раза	2 недели
Неотон (фосфокреатин)	1 г на 15 кг массы тела	5–10 дней
Предуктал (триметазидин)	40–60 мг 2–3 раза	2 недели
Рибоксин	0,2 г 2–3 раза	2–3 недели
Цитохром С	15 мг 1–2 раза	10 дней
Реамберин	200–400 мл 1 раз	1–5 дней



Применение антигипоксантов, антиоксидантов и стимуляторов естественного гемопоэза позволяет говорить о так называемой антигипоксической гемодилюции, что предусматривает введение реамберина 5 мл/кг, рекомбинантного эритропоэтина или эпобиокрина 4 — 10 000 ЕД и фолиевой кислоты 200 мкг. Это обеспечивает антигипоксический, антиоксидантный, гепато- и нефропротекторный эффекты, оптимизацию тканевого метаболизма, что улучшает показатели доставки и потребления кислорода, а также показатель трансапиллярного обмена. Наряду с этим стимуляция пролиферации, дифференцировки созревания эритроцитов, синтеза гемоглобина и обеспечение эффективного эритропоэза за счет устранения «прескока» эритроцитов создает новый уровень устранения анемии-гипоксии.

Целесообразность использования рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рЧЭПО) обусловлена способностью препарата стимулировать пролиферацию и созревание ранних и промежуточных эритропоэтинчувствительных клеток в отделе эритроидных клеток-предшественниц, индуцировать терминальную дифференциацию поздних эритропоэтинчувствительных клеток в проэритробласты, повышать количество митозов за единицу времени у делящихся клеток эритрона и ускорять созревание неделящихся нормобластов и ретикулоцитов, стимуляцию синтеза гемоглобина, исключая одно или несколько обязательных промежуточных митотических делений («перескок» делений). При этом известно, что если уровень эндогенного эритропоэтина низкий, введение рЧЭПО приводит к увеличению общего уровня гормона, действующего на эритроидный росток. Это увеличивает продукцию костным мозгом эритроцитов за счет большей выживаемости колониеформирующих эритроидных единиц, что важно в послеоперационный период. В то же время, если уровень эндогенного эритропоэтина соответствует степени анемии, то при введении рЧЭПО количество гормона в костном мозге увеличивается, что способствует выживанию всех колониеформирующих единиц.

Этим определяется такое основное лечебное свойство, как антианемическое, а также ликвидация зависимости от трансфузий аллогенной крови и потребности в них. Следствием этого является нормализация иммунного ответа, снижение опасности острых инфекционных осложнений и белкового катаболизма. Устранение последствий гипоксии-анемии определяется и такими эффектами использования эпобиокрина, как нормализация индекса массы левого желудочка и сердечного индекса, в сравнении с таковыми у больных, у которых эпобиокрин не применяли.

Фолиевая кислота способствует созреванию мегалобластов и образованию нормобластов, стимулирует эритропоэз, участвует в синтезе аминокислот, нуклеиновых кислот, пуринов и пиримидинов.

Кроме эпрекса можно использовать рекормон, трехразовое применение которого по 6000–9000 МЕ предотвращает развитие анемии.

Эритростим — это очищенный рекомбинантный эритропоэтин, по биологическим свойствам идентич-

ный естественному гормону. В дозе 250–500 ЕД/кг обеспечивает профилактику анемии.

В качестве альтернативы донорским эритроцитам следует использовать как гемоглобиновые, так и негемоглобиновые переносчики кислорода: перфторуглеводы и растворы модифицированного гемоглобина. Эти препараты не требуют серологического подбора, практически инфекционно безопасны, а также, что принципиально важно, обеспечивают доставку кислорода тканям независимо от нарушения кровотока в них, так как имеют низкий размер частиц (150–260 нД).

К таким препаратам относятся геленпол, одна доза которого содержит 4 г полимеризованного гемоглобина человека. Быстро увеличивая насыщение артериальной крови кислородом, уменьшая гемическую гипоксию, геленпол улучшает кровообращение, коронарный кровоток, позволяет в 2 раза уменьшить объем трансфузии аллоэритроцитов, в том числе благодаря стимуляции гемопоэза.

Перфторуглеводы в отличие от гемоглобина не образуют соединений с кислородом, а растворяют его соответственно парциальному давлению, не метаболизируются, быстро удаляются из сосудистого русла в течение 12 часов после внутривенного введения эмульсии, могут накапливаться в легких и селезенке. Перфторан повышает транспорт O_2 , таким образом устраняя тканевую гипоксию, улучшая газотранспортную функцию, обеспечивает гемодинамический, детоксикационный и иммунокорректирующий эффекты, что позволяет в 2 раза уменьшить использование гемоглобиновых источников кислорода.

Перфторан как пассивный переносчик кислорода обеспечивает также возможность свободного «прохождения» газов через ткани и определяет «демпер-подпор» для кислорода.

Таким образом, технология современного кровозамещения включает изменение тактики: замена либеральной трансфузии и «критического» показателя гематокрита и гемоглобина рестриктивной инфузией, показателями DO_2/VO_2 и оптимизация сердечного выброса (рис. 3).

В трансфузионное сопровождение целесообразно включать следующие мероприятия: уменьшение кровопотери, оптимизацию толерантности к гипоксии-анемии, альтернативу аллотрансфузии.

Выводы

Выбор тактики восполнения кровопотери должен предусматривать толерантность к гипоксии-анемии.

Гемодилюция при устранении кровопотери является одной из важнейших составляющих лечения и профилактики последствий кровопотери, должна включать современные плазмонаполнители и препараты, обладающие антигипоксическими и антиоксидантными свойствами. Наряду с эритроцитарными донорами кислорода целесообразно использование рекомбинантного эритропоэтина или эпобиокрина с фолиевой кислотой.

При кровопотерях, резистентных к общепринятой гемостатической терапии, следует использовать рекомбинантный фактор свертывания новосевен.



Современное трансфузионное сопровождение

Уменьшение кровопотери

- предоперационное резервирование крови
- аутологическая гемотрансфузия
- Novo Seven
- транексамовая кислота
- эказил (acid)
- октаплекс
- Cell Saver

Оптимизация толерантности к гипоксии

- рестриктивная стратегия
- оптимизация сердечного выброса
- оптимизация вентиляции и оксигенации
- антиоксиданты
- антигипоксанты
- нормоволемическая гемодилуция
- оптимизация гемопоэза:
 - эритропоэтин
 - фолиевая кислота
 - венофер

Альтернатива аллотрансфузии

(Г.И. Козинец, Д.Д. Проценко и др., 2005; Sachs U.J., Hattar K., et al., 2006)

- реинфузия крови
 - импровизированная
 - аппаратная
- внутриоперационное резервирование цельной крови
- предоперационное резервирование компонентов аутокрови за 3 суток до операции

При коагулопатических кровотечениях как альтернативу введения плазмы следует применять октоплекс — донатор факторов свертывания (II, VII, IX, X).

Литература

1. Березницький Я.С., Бойко В.В., Брусничина М.П. и др. Стандарти організації та професійно орієнтовані протоколи надання невідкладної допомоги хворим з хірургічною патологією органів живота та грудної клітки. — К., 2008. — С. 42–109.
2. Брюсов П.Г. Гемотрансфузионная терапия при кровопотере. — М., 1998. — 197 с.
3. Бубнов В.А. Протокол восполнения интраоперационной кровопотери компонентами аутокрови с использованием системы «Redax Dreutech Surgical». Курс лекций. — 2006. — С. 294–296.
4. Буланов А.Ю., Городецкий В.М., Серебрянский И.И. Объемозамещаемые растворы в протоколах интенсивной терапии: принципы выбора препаратов // Вестник интенсивной медицины. — 2005. — №3 — С. 104–106.
5. Буланов А.Ю., Городецкий В.М., Шумутко Е.М. Протокол терапии острой кровопотери // Вестник интенсивной терапии. — 2004. — №5. — С. 193–216.
6. Городецкий В.М. Метаболические нарушения при массивных трансфузиях. Новости для специалистов, пациентов, доноров. — ГНУ РАМН, 2007.
7. Гринь В.К., Шано В.П. и др. Технологии аутотрансфузии для восполнения кровопотери. — Донецк, 2009. — 263 с.
8. Жибурт Е.Б. Принципы безопасной трансфузии. Учебно-метод. рекомендации. — М.: Эльви Интертрейл, 2007. — 25 с.
9. Кемминг Т. Анемия в интенсивной терапии: лечить или выжидать? Курс лекций, 1991–2006. — С. 170–175.
10. Клигуненко Е.Н. Острая кровопотеря // Лікування та діагностика. — 2002. — №3. — С. 20–28.
11. Кожура В.Л., Новодержник Н.С., Кирсанова А.К. Острая массивная кровопотеря: механизмы компенсации // Анестезиология и реаниматология. — 2002. — №6. — С. 9–13.
12. Козинец Г.И. Практическая трансфузиология. — М.: Медицина, 2005. — С.137–139.
13. Лазорищенко В.В., Лоскутов О.П., Дружина А.Н. Основные принципы проведения кардиохирургических операций с использованием кровосберегающих методик: Метод. рекомендации. — К., 2006.
14. Маджлур К., Спан Д.Р. Новое в переливании компонентов красной крови // Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии // Освежающий курс лекций. — 2005. — Вып. 11. Euroanaesthesia. — С. 208–215.
15. Пепе А., Мейер И., Цвислер Б., Хаблер О. Как вести пациента с массивной кровопотерей // Освежающий курс лекций. — 2007. — С. 82–91.
16. Пинк Э., Преизер Ж. Когда переливать кровь критическим больным? // Освежающий курс лекций. — 2004. С.195–199.
17. Рагимов А.А. Избранные лекции по частной трансфузиологии. — М., 2007. — С. 229.
18. Рейнхарт К., Блус Ф. Транспорт кислорода и оксигенация тканей у пациентов отделения интенсивной терапии // Освежающий курс лекций. — 2005. — С. 188–194.
19. Усенко С.В., Шифрин Г.А. Интенсивная терапия при кровопотере. — Днепропетровск, 2007. — 290 с.
20. Черный В.И., Шлапак И.П., Хизжняк А.А., Городник Г.А. и др. Место современных многоатомных спиртов (реосорбиакт, сорбиакт, ксилат) в медицине критических состояний (неотложная хирургия, педиатрия, нейрохирургия, парентеральное питание): Метод. рекомендации. — К., 2006. — 29 с..
21. Шандлей А. Толерантность анемии: стратегия бескровной хирургии // Бескровная хирургия. Со-временные концепции гемотрансфузионной терапии. — Львов: НВП «Цель», 2000. — С. 1–6.
22. Шифрин Г.А. Восстановление биоустойчивости к кровопотере. — Запорожье, 2007. — 211 с..
23. Якоб С. Транспорт кислорода при критических состояниях на глобальном и регионарном уровнях // Евроанестезия. — 2006. — С. 196–198.
24. Ярочкин В.С., Панов В.П., Максимов П.И. Острая кровопотеря. — МИА, 2004. — С. 362.
25. Anemia and Blood Transfusion in Critically ill Patients, American medical association. All rights reserved. — 2002. — V. 12. — P. 1499–1507.
26. Boldt J., Priebe H.J. Intravascular volume replacement therapy with sythetic colloids: is there an influence on renal function? // Anaest. Analg. — 2003. — V. 96(2). — P. 376–382.
27. Gorwin H.T., Ciettinger A., Pearl R.G. et al. The CRIT Study: anemia and blood transfusion in the critically ill current Clinical practice in the United States // Crit. Care Med. — 2004. V. 32. — P. 39–52.
28. Dr. Enzo Saek Herrera. Introduction to the use of blood in Emergency Situation // Alternative Transfusion Practices in Emergency Situations.— 2004. — Second Edition. October. — P. 7.
29. Gohel M.S., Bulbulia R.A., Slim F.J. et al. How to approach major surgery where patients refuse blood transfusion // Aun.R.Coll. Surg. Engl. — 2005. — V. 87. — P. 3–14.
30. Gonzalo Cardemil Herrera. Editorial. Alternatives to the use of blood and derivatives // Alternative Transfusion Practices in Emergency Situation. — 2004. — Second Edition. October. — P. 19–23.
31. Gonzalo Cardemil Herrera. Editoria // Alternative Transfusion. Practices in Emergency Situation. — 2004. — Sec-ond Edition. October. — P. 5.
32. Goodnough L.T., Skikne B., Brungnara C. Erythropoetin, iron and erythropoiesis // Blood. — 2000. — V. 96. — P. 823–833.
33. Fower R.A., Berenson M. Blood conservation in the intensive care unit // Crit. Care Med. — 2003. — V. 31 (12 suppl.). — P. 715–720.

Полный список литературы, включающий 46 пунктов, находится в редакции.



Гіпертермія в практиці анестезіолога

*У людства є три великих вороги: лихоманка, голод та війна.
З них самий великий, самий жахливий – лихоманка.*

Сер У. Ослер

Однією з універсальних реакцій на різноманітні патологічні впливи є розлади терморегуляції. Температура тіла людини визначається співвідношенням рівнів теплопродукції в організмі і тепловіддачі в навколишнє середовище. Центр терморегуляції, розміщений у гіпоталамічній ділянці головного мозку, регулює температуру тіла (отже — рівні теплопродукції і тепловіддачі). Преоптична зона і передній гіпоталамус містять холодочутливі нервові клітини. Вважається, що передній гіпоталамус регулює процеси тепловіддачі, а вентромедіальні і дорсомедіальні ядра заднього гіпоталамусу відповідають за теплоутворення [1].

У нормі тепло, яке продукується організмом, віддається в навколишнє середовище поверхнею тіла. Менше половини усього тепла, яке продукується в організмі, поширюється до його поверхні завдяки проведенню через тканини. Більша частина продукovanого тепла переноситься шляхом конвекції в кровоток. У дорослої людини теплопровідність, залежно від швидкості кровотоку, може змінюватись у 4–7 разів. Теплопровідність також залежить від товщини підшкірного жирового прошарку — чим він товщий, тим менше теплопровідність.

У випадках підвищення температури навколишнього середовища, прямої дії теплового опромінення, підвищеного темпу теплопродукції організму (наприклад, при м'язовій роботі) терморегуляція здійснюється за допомогою змін тепловіддачі. Важливою ланкою терморегуляції є судинна терморегуляція, яка полягає у зміні кровонаповнення шкіри та швидкості об'ємного кровотоку через шкіру.

Лихоманка — це типова терморегуляторна реакція людини, яка полягає в перебудові регулювання температурного гомеостазу організму на підтримку більш високого, ніж у нормі, рівня тепловмісту і температури тіла. Лихоманка у своїй основі є адаптаційною реакцією, яка підвищує природну резистентність організму у випадках різних захворювань. В основі підвищення температури тіла у разі лихоманки лежать своєрідні зміни в діяльності нервових центрів, які регулюють теплообмін і вміст тепла в організмі [1].

Лихоманка завжди є патологічним процесом, але не завжди потребує корекції, оскільки є також компенсаторно-приспосувальним механізмом, що підвищує активність імунної системи. Ймовірно, що лихоманка припиняє ріст деяких типів пневмококів і вірусів, сприяє зменшенню вмісту в сироватці вільного заліза, яке є чинником росту значної кількості грамнегативних бактерій. У разі помірного підвищення температури тіла прискорюються важливі імунні реакції (фагоцитоз, хемотаксис лейкоцитів, продукція інтерферону) [8]. Підвищення температури тіла частіше за все викликається вірусними або бактеріальними інфекціями. На долю вірусних інфекцій припадає 95% випадків підвищення температури тіла [5]. Лихоманка може виникати як прояв будь-якого імунного процесу, що супроводжується продукцією прозапальних цитокінів, насамперед інтерлейкіну 1, який викликає зміну установчої зони терморегуляції у преоптичній ділянці гіпоталамусу і, відповідно, збільшення теплопродукції та зменшення тепловіддачі.

Слід пам'ятати, що лихоманка — це ознака запалення, а не інфекції. Лихоманка не є специфічною відповіддю на інфекцію, а, скоріше, є відповіддю на будь-яку форму ушкодження тканини, якого достатньо, щоб викликати запальну відповідь. Це явище пояснює той факт, що у 50% пацієнтів відділень інтенсивної терапії, що мають лихоманку, не виявляється жодної інфекції [10].

У разі надмірних теплових навантажень (зовнішнє перегрівання), які перевищують можливості механізмів тепловіддачі, затримка тепла в організмі викликає гіпертермію. У цих випадках підвищення температури тіла переноситься значно тяжче, ніж під час лихоманки. У випадках гіпертермії усі (ефекторні) процеси тепловіддачі інтенсифікуються максимально, тоді як у випадках лихоманки цього не відбувається. Однак в обох випадках граничним є короткочасне підвищення температури тіла в пахвинній впадині до 42°C, ректальної — до 43°C і вище. У разі тривалої гіпертермії з ректальною температурою вище 39,5–40,0°C розвивається набряк мозку, можуть виникати судоми. Цей синдром має назву



теплого удару. Ураження мозку впливає на центральні терморегуляторні механізми, зокрема призводить до порушення потовиділення. З цієї причини стан хворого ще більше погіршується.

Слід зазначити, що існує деяка термінологічна плутанина в розумінні термінів «гіпертермія», «лихоманка», «гіпертермічний синдром». Під «гіпертермічним синдромом» розуміють таку зміну температурного гомеостазу, що зумовлена неконтрольованим підвищенням теплопродукції, або зменшенням тепловіддачі, або розладами гіпоталамічної терморегуляції [5]. Практичні лікарі під гіпертермічним синдромом часто розуміють підвищення температури тіла понад 39°C, що в більшості випадків вважається патологічним і вимагає корекції. Більшість відомих та авторитетних інтенсivistів [2] підтримують інший (патофізіологічний) підхід і під гіпертермічним синдромом розуміють підвищення температури тіла внаслідок перегрівання. Про це свідчить і відсутність терміна «гіпертермічний синдром» у розумінні високої (понад 39°C) температури тіла в найвідоміших англомовних та російськомовних виданнях з інтенсивної терапії у дітей [3, 5, 7, 12]. Тож у цій статті ми не застосовуємо термін «гіпертермічний синдром», а користуємося термінами «лихоманка» та «гіпертермія», умовно, з певними обмовками, вважаючи їх синонімами.

Клінічна картина

Наслідками підвищення температури тіла на кожен градус понад 37°C є прискорення основного обміну на 10–12%, тахіпноє (4 додаткових дихальних рухів на хвилину) і тахікардія (10–20 додаткових ударів серця на хвилину). Відповідно зростає потреба в рідині, споживання кисню та нутрієнтів. Розвивається респіраторний алкалоз, зменшується мозковий кровообіг, що може спричинити розвиток судом («фебрильні судоми»). Неконтрольоване тривале підвищення температури тіла спричиняє розвиток зневоднення, стійку тахікардію, зниження серцевого викиду, збільшення артеріовенозної різниці за киснем, що на фоні гіперметаболізму сприяє розвитку гіпоксії та ацидозу.

Лихоманка може супроводжуватися ознобом, маренням, галюцинаторним синдромом. Для практичних цілей раціонально розрізнити лихоманку, що супроводжується блідістю шкіри та мікроциркуляторними розладами («бліда»), коли страждає тепловіддача, та лихоманку без мікроциркуляторних розладів зі збереженою тепловіддачею («рожева»). «Бліда» лихоманка є характерною для тяжких бактеріальних процесів, тому потребує пильної уваги з боку лікарів. «Рожева» лихоманка — менш загрозливий симптом, але її наявність не виключає бактеріальної природи захворювання.

За ступенем підвищення температура тіла може бути:

- субфебрильною (до 38°C);
- помірною фебрильною (38,1–39,0°C);
- високою фебрильною (39,1°C та вище);
- гіперпірексією (понад 41°C) [2].

Слід зазначити, що тяжкість лихоманки — не ознака наявності або тяжкості інфекції. Висока лихоманка може бути пов'язана з неінфекційними процесами (наприклад, медикаментозною лихоманкою), в той час

як помірна лихоманка або її відсутність можуть виникати у пацієнтів з небезпечними для життя інфекціями [4].

Існують деякі відмінності в перебігу лихоманки при різних її причинах (табл. 1).

Таблиця 1. Особливості перебігу деяких видів гіпертермії

Вид/причина лихоманки	Особливості перебігу
Бактеріальна лихоманка	Часто супроводжується значною інтоксикацією, швидким підвищенням температури тіла, маренням, відсутністю значного ефекту від застосування центральних антипіретиків
Лихоманка при вірусних інфекціях у дітей	Частіше не супроводжується значними проявами інтоксикації, загальний стан дитини залишається задовільним, антипіретики дуже ефективні
Метаболічна гіпертермія	Характеризується повільним підйомом температури тіла. Внаслідок периферійного вазоспазму спостерігаються сухість шкіри та слизової оболонки, зниження потовиділення. Даний тип гіпертермії погано купірується введенням антипіретичних засобів
Центральна гіпертермія	Є наслідком ураження центру терморегуляції. Для даного виду гіпертермії властиві повільний розвиток, порушення сну, головний біль, розлади свідомості. Частіше вона спостерігається на фоні тяжких органічних уражень центральної нервової системи у ділянці гіпоталамусу або при його стисканні іншим патологічним процесом у мозку
Посттрансфузійна гіпертермія	Є однією з гемотрансфузійних реакцій. Її супроводжують ціаноз, озноб, м'язова слабкість, шум у вухах, головний та м'язовий біль

Інтенсивна терапія

Основу лікування гіпертермії та лихоманки складають центральні антипіретики та група нестероїдних протизапальних препаратів. Препаратами вибору вважаються парацетамол 10–15 мг/кг на прийом до 3–4 разів на добу, ібупрофен 5–10–15 мг/кг на прийом до 3 разів на добу. Ацетилсаліцилова кислота протипоказана через можливість провокувати розвиток синдрому Рея. Анальгін (метамізол) заборонено до використання в більшості розвинених країн світу через значну токсичність і велику кількість побічних реакцій, що інколи мають фатальний характер. Проте в Україні він ще призначається досить широко. Сьогодні застосування анальгіну рекомендовано обмежити лише випадками значної гіпертермії й резистентності до інших антипіретиків [2].

Нещодавно на ринку України з'явилася внутрішньовенна форма парацетамолу (інфулган), що відкрило нові можливості в адекватному лікуванні гіпертермічних станів. Для лікування гіпертермії препарат застосовують у максимальній добовій дозі до 4 г. Інтервал між введеннями препарату повинен становити не менше 4 годин, зазвичай використовують від 1 до 4 інфузій протягом першої доби, за необхідності тривалість лікування можна збільшити до 3 діб (12 інфузій). У дітей інфулган застосовують по 10–15 мг/кг на введення, тобто 1,5 мл/кг. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 60 мг/кг маси тіла.



Таблиця 2. Препарати, пов'язані зі ЗГ та нейролептичним злоякісним синдромом (Kirby R.R. et al., 2004, Марино П., 2010)

Стан	Групи препаратів	Препарати
Злоякісна гіпертермія (ЗГ)	Інгаляційні анестетики	Фторотан, циклопропан, севофлюран, ізофлюран, десфлюран, енфлюран, дітиловий ефір
	М'язові релаксанти	Сукцинілхолін (дитилін), декаметоній
Злоякісний нейролептичний синдром	Фенотіазини	Флюфеназин, хлорпромазин, левомепромазин, трімепазин, тріфлуоперазин, тіорідазин
	Бутірофенони	Галоперидол, бромперидол
	Тіоксантени	Тіотіксен
	Протиблювотні препарати	Метоклопрамид, дроперидол
	Стимулятори ЦНС	Амфетаміни, кокаїн
	Препарати інших груп	Локсапін, тетрабеназін, леводопа, амантадін, літій

У разі виникнення «блідої» лихоманки необхідно полегшити тепловіддачу, що досягається призначенням нейролептиків та вазодилаторів за умови стабільного артеріального тиску. Частіше за все використовують дипразин 0,25 мг/кг внутрішньом'язово (в/м) або внутрішньовенно (в/в) у поєднанні з дроперидолом 0,05–0,25 мг/кг в/м або в/в. За відсутності дроперидолу можна застосувати аміназин 0,05 мл/кг маси тіла.

Фізичні методи охолодження можуть бути використані при нейровегетативній блокаді, досягнутій шляхом застосування нейролептиків. Це можуть бути: прикладання льоду на ділянки великих судин, зволоження шкіри з повітряним обдуванням, промивання шлунка й постановка клізм охолодженою водою, напів-оцтові або напівспиртові обтирання шкіри.

Необхідно забезпечити пацієнта достатньою кількістю рідини, залежно від стану — ентерально або шляхом інфузійної терапії.

Злоякісна гіпертермія

Особливим різновидом гіпертермії є злоякісна гіпертермія.

Злоякісна гіпертермія (ЗГ) — спадковий міопатичний розлад, для якого характерне виникнення стану гіперметаболізму після дії відповідного тригер-агента. Злоякісна гіпертермія є загрозливим для життя ускладненням, генетично зумовленим гіперчутливістю скелетних м'язів до інгаляційних анестетиків та деполяризуючих м'язових релаксантів. Виникає під час чи безпосередньо після загальної анестезії. Під дією тригерного фактора іони кальцію накопичуються в саркоплазмі, де разом з тропоніном викликають тривале скорочення м'язів. Останнє викликає значне підвищення метаболізму, тахікардію, артеріальну гіпоксемію, підвищення продукції CO₂, ацидоз та значне підвищення температури тіла. Злоякісна гіпертермія може супроводжуватися гіперкаліємією, порушеннями ритму серця, рабдоміолізом і шоком. Наслідками рабдоміолізу можуть бути синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та гостра ниркова недостатність (ГНН). На більш пізніх стадіях ЗГ хворі вмирають від набряку легень, ГНН, поліорганної недостатності.

Індукторами ЗГ є деполяризуючі міорелаксанти та майже всі інгаляційні анестетики (табл. 2). Існує залежність між ЗГ та іншими міопатіями й м'язово-скелетними розладами, наприклад, косоокістю, міопатією Дюшенна, міотонією, синдромом недосконалого

остеогенезу, синдромом Кінга–Денборо, міалгією після фізичного навантаження, міоглобінурією, неперенесенням кофеїну, немотивованою гіпертермією [9].

Клінічна картина

Ступінь прояву клінічних ознак може значно варіювати (табл. 3). Починається ЗГ вже через 10–15 хвилин після введення тригерного агента. Немотивована тахікардія під час наркозу, підвищення PCO₂ у кінці видиху, м'язова ригідність є ранніми ознаками ЗГ. Гіпертермія, зміна кольору сечі та підвищення рівня креатинкінази можуть з'явитися пізніше. Після введення сукцинілхоліну пацієнту із ЗГ важко відкрити рот внаслідок спазму жувальних та мимічних м'язів.

Таблиця 3. Клінічна картина ЗГ (Марино П., 2010)

Клінічні ознаки	Ступінь прояву, %
Тахікардія	96
Ригідність м'язів	84
Нестійкість артеріального тиску	86
Ціаноз	71
Лихоманка	31

Розвиток повної клінічної картини спостерігається менше ніж у 10% випадків. Першим і найбільш постійним проявом ЗГ є прогресуюча «немотивована» тахікардія, потім відбувається підвищення у 2–3 рази концентрації CO₂ в кінці видиху та зниження сатурації кисню. Підйом температури тіла на 2°C за годину (до 40°C і більше) є маніфестацією ЗГ, але, незважаючи на назву синдрому, гіпертермія спостерігається не завжди і часто є порівняно пізнім маркером. Характерними ознаками цієї патології є: тахіпноє, ригідність м'язів, колапс, пітливість, гіпоксемія, гіперкапінія, ціаноз, «мармуровість» шкіри, шлуночкові аритмії, метаболічний та респіраторний ацидоз. Згодом можливі гіпер/гіпокальціємія, гіперфосфатемія, збільшення рівня креатинкінази (понад 1000 МО), коагулопатія, олігурія, міоглобінурія та ГНН.

Діагностика

В Україні програму обстеження та надання невідкладної допомоги при ЗГ регламентує «Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим і постраждалим



зі злоякісною гіпертермією (Код МКХ 10: Т.88.3)», затверджений наказом МОЗ України від 03.07.2006 р. №430.

Ідентифікація пацієнтів з високим ризиком ЗГ є дуже важливою для її профілактики. Для цього необхідний ретельний збір анамнезу щодо всіх можливих випадків цього захворювання у родині пацієнта. Приблизно у 70% пацієнтів з високим ризиком ЗГ виявляють підвищений рівень креатинінази. Часто для виявлення хворих з підвищеним ризиком ЗГ потрібно виконати біопсію м'язів з проведенням тестів на м'язову скоротливість *in vitro*. В останні роки було розроблено рекомендації щодо застосування молекулярної генетичної діагностики сприйнятливості до ЗГ. У родині з відомими мутаціями ЗГ ймовірно 50% підтвердження сприйнятливості до неї при неінвазивному тестуванні.

Слід відрізнити ЗГ від синдрому злоякісної нейролепсії. Злоякісна нейролепсія розвивається через 24–72 години (навіть через декілька тижнів) після застосування багатьох психотропних засобів (див. табл. 2). Клінічна картина синдрому злоякісної нейролепсії може включати: акінезію, м'язову ригідність, гіпертермію, ціаноз, тахікардію, пітливість, вегетативну дисфункцію, зростання рівня креатинінази. Летальність при цьому стані становить 10–30%. Причина смерті — ниркова недостатність або аритмія. Лікування проводять бромкриптином (агоністом дофамінових рецепторів) і дантроленом. Синдроми злоякісних нейролепсії та гіпертермії ніяк не пов'язані між собою.

Інтенсивна терапія

Відразу після встановлення діагнозу ЗГ необхідно невідкладно розпочинати агресивну терапію:

- негайне припинення подачі інгаляційних анестетиків;
- дантролен — 2–3 мг/кг в/в через кожні 10–15 хвилин до зменшення симптоматики;
- надалі дантролен необхідно приймати всередину по 1 мг/кг кожні 4–8 годин протягом 2 діб;
- гіпервентиляція чистим киснем;
- фізичні методи охолодження:
 - внутрішньовенна інфузія холодного ізотонічного розчину натрію хлориду (15 мл/кг кожні 10 хвилин);
 - промивання шлунка холодною водою;
 - зовнішнє охолодження до температури тіла 38°C;
- внутрішньовенна інфузія натрію гідрокарбонату (соді-буфер) 4,2% розчину — 1–2 мл/кг під контролем рН;
- діуретики після гідратації (манітол, фуросемід);
- з метою корекції гіперкаліємії — інфузія глюкозо-інсулінової суміші.

Міорелаксант дантролен є практично єдиним лікарським засобом для специфічної та ефективної терапії цього синдрому у людини. Після його застосування смертність від ЗГ зменшилася з 80% до <10%. Дантролен блокує вивільнення іонів кальцію з саркоплазматичного ретикулу. Добрий результат можна прогнозувати, якщо показники гомеостазу вдалося нормалізувати протягом 45 хвилин. В інших випадках необхідна додаткова інтенсивна терапія з корекцією гемостазу, поповненням об'єму циркулюючої крові, контролем діурезу, електролітного та кислотно-основного балансу. Для стимуляції діурезу слід продовжувати вводити манітол — до 3 г

на добу за кілька разів та фуросемід — 0,5–1,0 мг/кг. За умови розвитку м'язового компартмент-синдрому та ГНН потрібна специфічна терапія.

Потрібно моніторувати температуру тіла (центральну і периферичну), центральний венозний тиск, артеріальний тиск, серцевий ритм, сечовиділення, кислотно-основну рівновагу, гази крові, коагуляцію та електролітний баланс.

Порушення серцевого ритму лікують шляхом введення новокаїнамід (прокаїнамід) в дозі 200 мг в/в та хлориду кальцію (як антагоніста калію) в дозі 2–5 мг/кг в/в. Можна використовувати й інші антиаритмічні препарати, але саме новокаїнамід пригнічує спровоковану тригер-агентами скоротливість м'язів при ЗГ [6].

Інтенсивне спостереження за пацієнтом проводять протягом двох діб, оскільки за цей час можливе відновлення синдрому. Відповідно потрібен моніторинг креатинінази, міоглобінурії та коагуляції.

У випадках виявлення пацієнтів з високим ризиком ЗГ профілактично призначають дантролен в дозі 5 мг/кг всередину 3–4 рази через 6 годин (остання доза за 4 години перед операцією, альтернативою є в/в введення дантролену в дозі 2,4 мг/кг за 10–30 хвилин до індукції в наркозі). За умови відсутності ознак ЗГ під час операції подальше профілактичне введення дантролену можливо припинити через його побічні ефекти (м'язова слабкість, нудота, блювання). В жодному разі у хворих зі значним ризиком ЗГ не слід застосовувати сукцинілхолін (дитилін) та інгаляційні анестетики, за винятком закису азоту. Можливе застосування барбітуратів, етомідату, пропофолу, опіатів, бензодіазепінів, недеполяризуючих міорелаксантів. Альтернативою загальної анестезії може бути регіонарна анестезія.

Треба обов'язково інформувати хворого або його батьків (якщо це дитина) про випадок ЗГ, який трапився під час операції, з попередженням про високий ризик повторення цього ускладнення і необхідністю у випадку наступного оперативного втручання застосування всіх засобів профілактики.

Література

1. Брюк К. Тепловой баланс и регуляция температуры тела. В кн.: «Физиология человека» / Под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса: в 3 тт. — М.: Мир, 1996. — С. 665–687.
2. Георгіянц М.А., Корсунов В.А. Лихоманка, гіпертермічний та судомний синдроми у практиці медицини невідкладних станів // Медицина неотложных состояний. — 2006. — №3 (4). — С. 97–100.
3. Гордеев В.И., Александрович Ю.С. Педиатрическая анестезиология-реаниматология. Частные разделы. — СПб., 2004. — 408 с.
4. Марино П. Интенсивная терапия. Пер. с англ. / Под общ. ред. А.П. Зильбера. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 768 с.
5. Михельсон В.А. Интенсивная терапия в педиатрии. Практик. руководство. — М.: Гэотар-мед, 2003. — 552 с.
6. Морган-мл. Дж.Э., Михаил М.С. Клиническая анестезиология, книга 3: Пер. с англ. — М.: Бином; СПб.: Невский диалект, 2003. — 304 с.
7. Педиатрия / Под ред. Дж. Греф: Пер. с англ. — М.: Практика, 1997. — 912 с.
8. Полин Р.А., Дитмар М.Ф. Секреты педиатрии: Пер. с англ. — М.: Бином; СПб.: Невский диалект, 1999. — 784 с.
9. Смит Й., Уайт П. Тотальная внутривенная анестезия: Пер. с англ. — М.: Бином; СПб.: Невский диалект, 2002. — 176 с.
10. Commichau C., Scarneas N., Mayer S.A. Risk factors for fever in the intensive care unit // Neurology. — 2003. — Vol. 60. — P. 837–841.
11. Kirby R.R., Taylor R.W., Civetta J.M. Handbook of Critical Care. 2nd ed. — NY: Lippincott-Raven, 2004. — 640 p.
12. Rogers M. Textbook of Pediatric Intensive Care. — Williams and Wilkins, 1996. — 1710 p.



Практичні рекомендації Європейської федерації неврологічних товариств (ЄФНТ, EFNS) з діагностики хворих на позалікарняний бактеріальний менінгіт: звіт робочої комісії ЄФНТ з ведення дітей старшого віку та дорослих з гострим бактеріальним менінгітом

Підготовлено оперативною робочою групою ЄФНТ:

A. Chaudhuri^a, P.M. Martin^b, P.G.E. Kennedy^c, R. Andrew Seaton^d, P. Portegies^e, M. Bojar^f, I. Steiner^g

^a Відділення неврології, Ессекський центр неврологічних наук, Королівський госпіталь, Ромфорд, Великобританія;

^b Відділення нейроепідеміології, Національний центр епідеміології, Інституту здоров'я Карлоса III, Мадрид, Іспанія;

^c Відділення клінічної неврології Університету Глазго, Глазго, Великобританія;

^d Відділення інфекційних хвороб та загальної медицини, Центр Броунлі, Загальний госпіталь Гартнавел, Глазго, Великобританія;

^e Відділення неврології, госпіталь OLVG, Амстердам, Нідерланди;

^f Карлов університет у Празі, відділення неврології 2-ї медичної школи, Університетський госпіталь Мотоль, Прага, Чеська Республіка;

^g Підрозділ неврологічних наук, Університетський госпіталь Хадасса, Іерусалім, Ізраїль.

Резюме

Гострий бактеріальний менінгіт (ГБМ) є критичним станом, загрозливим для життя. Терапевтичні заходи для отримання найкращого результату наведено в узгодженому протоколі про початкове та ефективне лікування позагоспітального ГБМ з точки зору доказової медицини. В основу статті покладено опубліковані наукові роботи з лікування ГБМ у дітей старшого віку та дорослих. Грунтуючись на якості опублікованих доказів, було розроблено узгоджені рекомендації з діагностики, лікування і ведення хворих на позагоспітальний ГБМ. У разі клінічної безпеки пацієнтам з ГБМ повинна бути проведена оцінка можливості проведення люмбальної пункції, вони мають бути госпіталізовані якомога раніше. В ідеалі, перед взяттям люмбальної пункції пацієнтам має бути зроблена томографія головного мозку. При цьому, проведення терапії антибіотиками слід розпочинати не пізніше ніж за 3 години від надходження хворого до стаціонару. В будь-якому випадку перед початком терапії антибіотиками треба зробити бактеріологічне дослідження крові. Найбільш точним показником діагнозу при ГБМ є лабораторне дослідження цереброспінальної рідини, по можливості — призначення антибіотиків та тривалість проведення терапії має визначатися при встановленні мікробіологічного діагнозу. Цефалоспорини III покоління (парентеральна терапія) визначені як емпіричні засоби вибору за відсутності алергії на пеніцилін та бактеріальної резистентності. При підозрі на ГБМ, чинником якого є моноцитогенна лістерія, додатково треба застосовувати амоксицилін. Ванкоміцин є препаратом вибору у випадку пневмококового менінгіту

при резистентності до пеніциліну. При підозрі на стрептококовий менінгіт та *H. Influenzae* менінгіт як дорослим, так і дітям незадовго до прийому антибіотиків додатково призначається дексаметазон. У пацієнтів, у яких швидко проявляється петехіальний висип, при підозрі на виявлення менінгококової інфекції потрібно терміново розпочинати парентеральну антибіотикотерапію бензилпеніциліном за відсутності алергії на пеніцилін в анамнезі.

Обґрунтування

Мета цих рекомендацій — допомогти неврологам у діагностиці та лікуванні позалікарняного ГБМ у дітей старшого віку та дорослих на основі опублікованих доказів і експертних висновків. Діагноз ГБМ часто підозрюють на первинному етапі. Отже, пропонуються рекомендації з метою якомога більш ранньої діагностики ГБМ, не пізніше ніж за 3 години від надходження хворого до стаціонару й до першого введення антибіотика, після встановлення підтвердженого діагнозу на підставі клінічних досліджень та досліджень цереброспінальної рідини (ЦСР). Питання лікування госпітального, хронічного і туберкульозного менінгіту в цій праці не розглядаються.

Пошукова стратегія та критерії вибору

Дані для цих рекомендацій збиралися за допомогою пошукових систем MEDLINE та EMBASE у Кокранівських базах даних та з відповідних наукових статей. Ключовими словами до пошуку були (як окремо, так і у комбінації): бактеріальний менінгіт, менінгококовий менінгіт, пневмококовий менінгіт, лістерійний



Таблиця 1. Часова шкала розвитку ГБМ

Ранні події		Проміжні події		Пізні події
Патофізіологія				
Фаза 1 Вивільнення прозапальних цитокінів через бактеріальну інвазію з подальшим запаленням субарахноїдального простору	Фаза 2 Субгіальна енцефалопатія, індукована цитокінами та іншими хімічними медіаторами	Фаза 3 Руйнування ГЕБ, трансендотеліальна міграція лейкоцитів і розвиток набряку мозку	Підвищення внутрішньочерепного тиску і розвиток васкуліту	Вогнищеве нейрональне ушкодження
Клініко-лабораторні прояви				
Гарячка, головний біль	Менінгізм, дезорієнтація, зниження глюкози в лікворі	Порушення свідомості, підвищення тиску ліквору, збільшення білка в лікворі, вогнищеві симптоми	Загальмованість, судоми, вогнищева неврологічна симптоматика (параліч черепно-мозкових нервів)	Паралічі, когнітивне ураження, кома, смерть у неліквованих випадках

(*Listeria*) менінгіт, менінгоенцифаліт, люмбальна пункція (ЛП), ЦСР, лікування менінгіту, антибіотики, дексаметазон та вакцина. ЄФНТ застосовувала рівні доказів для терапевтичного втручання, як це описано в роботі [1, табл. S1]. Розглядалися лише наукові роботи на англійській мові. Обмежуваними факторами пошукової стратегії були: нерандомізовані дані клінічних випробувань, недостатня чутливість та специфічність, невелика кількість груп для дослідження та дослідження методом випадок–контроль.

Загальні положення

ГБМ є критичним станом, загрозливим для життя. Він зустрічається з частотою 2–5 на 100 тисяч осіб у країнах Західної Європи; цей показник може бути в десятки разів вищим у менш розвинутих країнах [w1]. ГБМ входить до першого десятка причин смерті, пов'язаних з інфекційними хворобами в світі [w2], а 30–50% осіб, які одужали, мають постійні неврологічні ускладнення [w3, w4]. Збудники ГБМ можуть бути вірогідно прогнозовані завдяки віку пацієнта, супутній патології та його імунологічному статусу. *S. pneumoniae* і *N. meningitidis* є найбільш частими етіологічними агентами ГБМ у імунокомпетентних дітей з періоду новонародженості (>4 тижнів) та у дорослих і зустрічаються близько у 80% випадків. Друге рангове місце займають *L. monocytogenes* та *Staphylococci* [табл. S2]. Грамнегативні бактерії (*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Ps. aeruginosa*) становлять менше 10% усіх випадків. Менінгіт, викликаний капсулярним штамом *H. influenza-b* (*Hib*-менінгіт), був лідером серед менінгітів у новонароджених і дітей молодшого віку, але став рідкісним після поширення імунізації проти *Hib*. В імунокомпрометованих пацієнтів найбільш частими чинниками ГБМ є *S. pneumoniae*, *L. monocytogenes* і грамнегативні бацили, у тому числі *Ps. aeruginosa*. Змішана бактеріальна інфекція з більше ніж одним агентом зустрічається в 1% випадків і спостерігається у пацієнтів з імуносупресією, переломами черепа або дуральною фістулою з виходом назовні, параменінгеальним джерелом інфекції (отит, синусит) і попереднім нейрохірургічним втручанням. Нозокоміальний ГБМ часто спричиняється стафілококами (*St. aureus* і *St. albus*, у тому числі метицилінрезистентні штами) і грамнегативними бацилами. Ентеробактерії є найбільш частими

чинниками ГБМ після нейрохірургічних втручань. Ці рекомендації не охоплюють лікування нозокоміальних та неонатальних менінгітів

S. pneumoniae привертає до себе увагу як найчастіша причина негоспітального ГБМ у постнатальний період як у розвинутих країнах, так і в країнах, що розвиваються [w5, w6]. *S. pneumoniae* чутливий до антибіотиків групи пеніцилінів та цефалоспоринових, хоча в останні роки з'явилися резистентні штами [w7–w9]. Однак як у дітей, так і у дорослих тяжкість хвороби та наслідки менінгіту, викликаного чутливими до пеніциліну штамми, подібні до таких при менінгіті, викликаному резистентними штамми [w10, w11].

Раннє лікування ГБМ

Рання діагностика та ефективна антибіотикотерапія залишаються наріжним каменем успішного лікування ГБМ. Розуміння патогенезу ГБМ (табл. 1) може покращити патогенетичне лікування і прогноз хвороби.

Клінічні особливості ГБМ

Підозра на ГБМ значно залежить від раннього розпізнавання симптомів менінгіту. У голландському дослідженні дорослих з негоспітальним менінгітом чутливість класичної тріади (гарячка, ригідність потиличних м'язів та зміна ментального статусу) виявилася низькою, але майже всі пацієнти з ГБМ мали як мінімум дві з чотирьох ознак — головний біль, гарячка, ригідність потиличних м'язів та зміна ментального статусу [3]. Ранніми симптомами менінгіту у дітей є збудження, відмова від їжі, блювота та судоми. Рівень свідомості при ГБМ є мінливим і може коливатися від сонливості, сплутаності свідомості, спорю до коми.

Диференціальна діагностика

При діагностиці ГБМ треба бути обережним. Загальна диференціальна діагностика ГБМ наводиться у таблиці 2.

Початкове лікування

Люмбальна пункція (ЛП) з подальшим дослідженням ліквору є незамінною частиною дослідження пацієнтів, у яких наявні симптоми менінгіту, якщо процедура не є клінічно небезпечною. Очевидно, що лікування ГБМ



Таблиця 2. Диференціальна діагностика ГБМ

Інші менінгіти вірусного походження та менінгоенцефаліт (вірусний, туберкульозний, грибковий, лептоспірозний, амебний)
Вірусний енцефаліт
Абсцес мозку
Спинний епідуральний (цервікальний) абсцес
Параменінгеальна інфекція (черепний остеомієліт, субдуральна емпієма)
Асептичний менінгіт (наприклад, хвороба Бехчета, саркоїдоз)
Хімічний менінгіт (наприклад, після терапії людським імуноглобуліном, субарахноїдальний крововилив)

має бути розпочате в лікарні, коли діагноз буде встановлений після проведення ЛП. Однак існують ситуації, коли антибіотикотерапію доводиться розпочинати без можливості підтвердити діагноз ГБМ через дослідження ліквору. Це може трапитися на первинній ланці надання допомоги, якщо транспортування до закладу другого рівня буде тривати певний час. Навіть у госпіталізованих пацієнтів аналіз ліквору може бути відстрочений через клінічні або технічні причини.

Не було проведено жодних рандомізованих досліджень з метою встановлення наслідків ГБМ з огляду на час введення антибіотика, так само як немає проспективних досліджень потенціальної вигоди догоспітальної антибіотикотерапії. Відповідні дослідження в різних країнах відрізняються за результатами, і об'єднаний аналіз усіх опублікованих результатів не підтвердив переваги догоспітальної антибіотикотерапії ГБМ [w11]. У дослідженні «випадок–контроль» у 158 дітей віком від 0 до 16 років з підозрою на менінгококову інфекцію догоспітальне лікування лікарями сімейної практики за допомогою парентерального пеніциліну було пов'язане з підвищеним ризиком смертності (7,4; 95% довірчий інтервал [ДІ] — 1,5–37,7) і ускладнень у тих, які вижили (5,0; ДІ — 1,7–15,0) [4]. Несприятливий результат від догоспітальної терапії антибіотиками було сприйнято як ознаку більш тяжкого захворювання в цих випадках і відсутності підтримуючого лікування до госпіталізації. Результати недавно проведеного багатофакторного аналізу ретроспективного соціологічного дослідження 119 дорослих із ГБМ показали, що час від введення антибіотика більше 6 годин був пов'язаний

з підвищеним ризиком смерті у 8,4 разу (95% ДІ — 1,7–40,9) [5]. Відсутність класичної тріади менінгіту і затримка щодо встановлення діагнозу (переведення до закладу, перегляд комп'ютерної томографії [КТ] перед ЛП) були у цьому дослідженні факторами, пов'язаними з 6-годинною затримкою введення антибіотиків. Затримка призначення антибіотиків понад 3 години і резистентність до пеніциліну були головними факторами ризику, пов'язаними з несприятливим результатом у дорослих із тяжким пневмококовим менінгітом [w12]. Незважаючи на відносну недостатність контрольованих досліджень, доступні дані вказують на відокремлений період 3–6 годин, поза яким є значне збільшення летальності.

У хворих, які надходять до лікарні, можливість застосування емпіричної антибіотикотерапії необхідно розглянути перед проведенням аналізу ліквору тільки тоді, коли є протипоказання до ЛП (табл. 3) або немає можливості виконати швидке сканування (КТ) мозку. Нормальні результати зображення на КТ у пацієнта з клінічними ознаками церебральної грижі не гарантують ризику ускладнень через ЛП [w13–w16]. В усіх випадках ГБМ бактеріологічне дослідження крові має бути проведено до початку лікування. Антибіотикотерапію слід призначати з додатковою терапією дексаметазоном при підозрі на пневмококовий та *Hib*-менінгіт. Вибір емпіричного антибіотика при ГБМ залежить від багатьох факторів, включаючи вік пацієнта, системні симптоми і місцеву структуру бактеріальної резистентності. Останній огляд бази даних Cochrane не виявив жодної клінічно важливої відмінності при застосуванні цефалоспоринів III покоління (цефтріаксон і цефотаксим) і звичайних антибіотиків (пеніцилін або хлорамфенікол) для емпіричної терапії в лікуванні ГБМ [6].

Рекомендації

Робоча група рекомендує (див. рисунок): всі пацієнти з підозрою на ГБМ мають бути госпіталізовані якомога швидше [клас III, рівень А]. Пацієнтів з підозрою на ГБМ необхідно розглядати як тяжкохворих, які потребують швидкого обстеження та лікування. Пропонується такий графік часу для лікування ГБМ: надходження хворих до лікарні протягом перших 90 хвилин після звернення до закладів охорони здоров'я; початок обстеження та лікування протягом 60 хвилин і не пізніше, ніж за 3 години після госпіталізації [IV C].

Таблиця 3. Протипоказання до люмбальної пункції при підозрі на ГБМ

Абсолютні (ЛП не можна рекомендувати)	Симптом підвищеного внутрішньочерепного тиску (набряк диска зорового нерва)
	Місцева інфекція шкіри по ходу голки
	Ознаки обструктивної гідроцефалії, набряку мозку або утворення грижі на КТ
Відносні протипоказання (передбачають терапевтичні заходи до проведення ЛП)	Сепсис або гіпотензія (систолічний тиск <100 мм рт.ст., діастолічний тиск <60 мм рт.ст.): пацієнти мають бути стабілізовані
	Порушення коагуляції (ДВЗ-синдром, кількість тромбоцитів <50 тис/мм3, терапевтичне використання варфарину) потребує корекції
	Наявність неврологічного дефіциту, особливо коли підозрюється ураження задньої черепної ямки*
	Бал за шкалою коми Глазго — 8 і менше*
	Епілептичні судоми*

Примітка: * — у цих випадках КТ мозку має бути першим кроком. Ізольований черепний параліч нерва без набряку диска зорового нерва не обов'язково є протипоказанням до ЛП без КТ мозку.

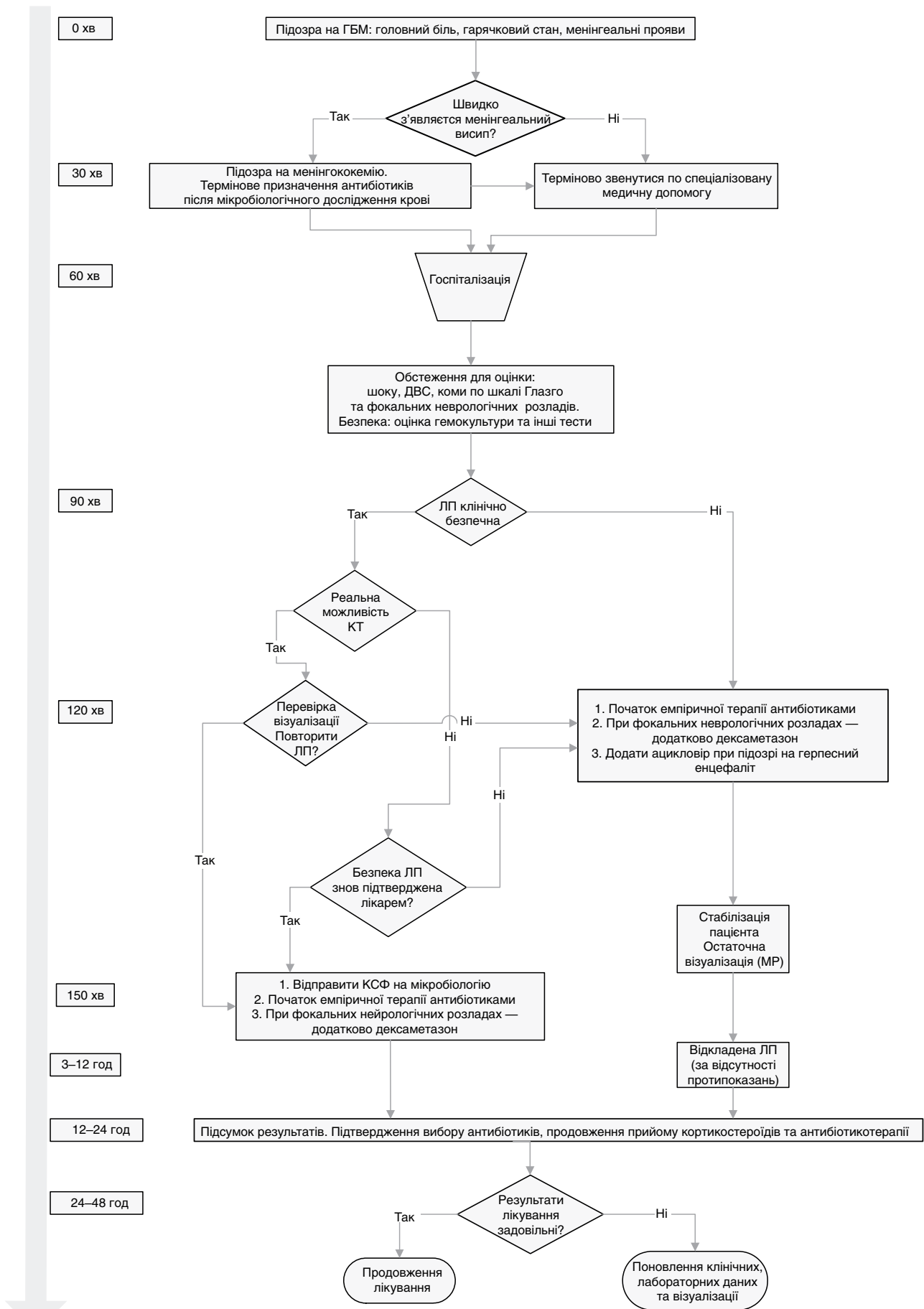


Рисунок. Невідкладне лікування хворих при підозрі на бактеріальний менингіт

ГБМ – гострий бактеріальний менингіт, ДВС – дисемінована внутрішньосудинна коагуляція, ЛП – люмбальна пункція, КСФ – колонієстимулюючий фактор, МР – магнітно-резонансна.



Таблиця 4. Лабораторні дослідження при ГБМ

Кров	Правило трьох «С»: <ul style="list-style-type: none"> • культуральне дослідження • кількість клітин • С-реактивний білок
Ліквор (СМР)	Тиск (завжди підвищений) Зовнішній вигляд
Кількість клітин	Біохімія Глюкоза ліквору та її співвідношення до глюкози крові (отриманої до ЛП) Білок Додатково — лактат, феритин, хлорид, лактатдегідрогеназа
Мікробіологія	Забарвлення за Грамом, культура Інші: зустрічний електрофорез, радіоімунний аналіз, латекс-аглютинація, імуноферментний твердофазний аналіз (ELISA), полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР)
Культура рідин організму	Мокрота, виділення з ротоглотки, носа й вуха

Догоспітальна антибіотикотерапія має бути розпочата у пацієнтів з підозрою на дисеміновану менінгококову інфекцію через непередбачуваний ризик ранньої судинної недостатності від адренкортикального некрозу (синдром Уотерхауса—Фрідеріксена). Для інших пацієнтів необхідно провести швидко антибіотикотерапію тільки у випадку затримки переведення хворого до стаціонару більше ніж за 90 хвилин [III C].

ЛП та аналіз ліквору є специфічними дослідженнями для діагностики ГБМ, тому, якщо діагноз БМ підозрюється, ЛП має бути виконана при першій можливості [III C].

ЛП має бути відкладена у хворих з симптомами й ознаками, викликаними підвищеним внутрішньочерепним тиском або ризиком мозкової грижі внаслідок ЛП [I A].

У пацієнта з підозрою на ГБМ, в якого ЛП відкладається, антибіотикотерапія має бути розпочата негайно після забору проби крові на культуру. Внутрішньовенне або внутрішньом'язове введення пеніциліну або внутрішньовенне введення цефтріаксону чи цефотаксиму повинно використовуватись як емпірична антибіотикотерапія ГБМ, що має бути розпочата негайно [III A].

У хворих із тяжкою алергією на б-лактамні антибіотики в анамнезі ванкоміцину має бути використаний як емпірична терапія пневмококового менінгіту, а хлорамфенікол — менінгококового менінгіту [IV C].

У регіонах, де є відомості про наявність пеніцилін-резистентних штамів пневмококу, призначаються максимальні дози ванкоміцину в комбінації з цефалоспоринами III покоління [IV C].

Пацієнти з факторами ризику лістеріозного менінгіту (похилий вік, імуносупресивні хворі, ромбенцефаліт) повинні отримувати внутрішньовенно амоксицилін з цефалоспориною III покоління як емпіричне лікування ГБМ [IV C].

Дексаметазон у великих дозах призначають як додаткову терапію незадовго до введення першої дози антибіотиків або разом з нею (див. розділ: «Додаткова терапія при ГБМ»).

Усі пацієнти з ГБМ мають лікуватися як тяжкі в неврологічних відділеннях інтенсивної терапії, коли це можливо.

Обстеження при ГБМ

Первинна мета при обстеженні на ГБМ є підтвердження діагнозу та ідентифікація етіологічного чинника. Певні рекомендації для лабораторних досліджень у пацієнтів при підозрі на ГБМ наведені у таблиці 4.

При скануванні мозку можна виявити потенційні ускладнення, при скануванні з контрастом — патологічне збільшення цистерн і субарахноїдального простору (залучення конвексимальної поверхні, серпа, мозочка, основи черепа) через наявність запальних випотів [w17–w19]. Для встановлення діагнозу ГБМ проведення сканування головного мозку недоцільне, однак деякі методи (МРТ) можуть мати високу чутливість [w20].

Підвищений тиск ліквору, висока кількість поліморфнонуклеарних лейкоцитів і підвищена концентрація білка разом зі зниженням співвідношення рівня глюкози ліквору до плазми (<0,3) — характерні ознаки при ГБМ (табл. 5). При лістеріозному менінгіті зміни ліквору ідентичні туберкульозному чи грибовому менінгіту [w22–w25].

Ідентифікація етіологічного чинника, який завжди повинен перевірятися в недавно отриманих зразках,

Таблиця 5. Порівняння результатів дослідження ЦСР при менінгіті

Показник	Гострий бактеріальний менінгіт	Вірусний менінгіт/енцефаліт	Хронічний менінгіт (туберкульозний)	Нормальний ліквор
Характеристика	Мутний, гнійний	Чистий	Чистий, опалесцентний	Чистий
Тиск, мм вод.ст.	>180	>180	>180	<180*
Цироз, клітин/мм ³	1000–10 000	5–1000	25–500**	0–5 (0–30 у новонароджених)
Нейтрофіли, %	>60***	<20	<50***	0–15
Білок, г/л	>0,5	<1,0	>0,5	0,15–0,5
Глюкоза, ммоль/л	<2,5	2,5–4,5	<2,5	2,5–4,5
Співвідношення глюкози: ліквор/кров	<0,3	>0,5	<0,5	0,6

Примітки: * — може досягати 250 мм вод.ст. у дорослих з надмірною масою тіла [w21]; ** — підвищений цитоз при туберкульозному менінгіті зустрічається в імунокомпетентних та БЦЖ-вакцинованих осіб невдовзі після початку протитуберкульозної терапії; *** — відомо, що нейтрофільна відповідь на туберкульозний менінгіт може виникати в гострий період і у ВІЧ-пацієнтів. Лімфоцитарний плейоцитоз при ГБМ спостерігається у пацієнтів, які були попередньо ліковані антибіотиками.



залежить від забарвлення й культурального дослідження. Забарвлення за Грамом використовується найбільш широко і має більшу прогностичну цінність, але меншу чутливість.

Ідентифікація бактерій в ЦСР при забарвленні за Грамом залежить і від бактеріальної концентрації, і від певного організму. Виявлення культури бактерій у лікворі — традиційний золотий стандарт для підтвердження діагнозу ГБМ та чіткої ідентифікації збудника. Відсоток позитивних культур (чутливість) є мінливим і коливається від 50 до 90% при ГБМ [w23, w24, w31]. Коливання цього відсотку відбувається через присутність забруднюючих бактерій, і воно не впливає на менінгеальну інфекцію [w31]. У пацієнтів з ГБМ, які отримали лікування перед цим, вірогідність виявлення негативних культур у ЦСР вища, ніж у пацієнтів, які до цього не лікувалися (відношення ризиків 16; 95% ДІ — 1,45–764,68; $p=0,01$) [w32]. При ГБМ ймовірність діагностичної потужності мікробіології спинномозкової рідини вища до лікування антибіотиками. Три інших позитивних діагностичних маркери ГБМ:

а) підвищення рівня С-реактивного протеїну у дітей [w33] (чутливість 96%, специфічність 93%, негативне предиктивне значення 99%);

б) збільшення концентрації лактату в лікворі [w34, w35] (чутливість 86–90%, специфічність 55–98%, негативне предиктивне значення 94–98%);

в) високий рівень феритину в лікворі [w36–w38] (чутливість 92–96%, специфічність 81–100%).

Деякі швидкі методи виявлення компонентів організмів у ЦСР засновані на використанні методу виявлення бактеріальних антигенів, зустрічного електрофорезу, склеювання, латекс-аглотинації та імуноферментного твердофазного аналізу (ELISA). Середні значення ефективності цих тестів: чутливість 60–90%, специфічність 90–100%, позитивне предиктивне значення 60–85%, негативне предиктивне значення 80–95% [w39–w43]. Доступні на сьогоднішній день методи ПЛР мають чутливість 87–100%, специфічність 98–100% [w44–w48] і виявляють *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *L. monocytogenes* у лікворі. Флуоресцентна нерадіоактивна гібридизація *in situ* (FISH) має меншу чутливість, але в деяких випадках її використання буде корисним для виявлення бактерій у ЦСР [w49].

Немає необхідності повторювати ЛП при ГБМ, якщо діагноз підтверджено і відповідь на лікування позитивна. Однак аналіз ліквору, ймовірно, доведеться повторити при перебігу ГБМ у певних ситуаціях (частково ліковані випадки, сумнівний діагноз, слабка клінічна реакція за відсутності інших причин, ванкоміцин-ліковані пацієнти, які отримують дексаметазон, грамнегативний менінгіт, менінгіт, ускладнений лікворним шунтом) і для призначення інтратекальної антибіотикотерапії.

Специфічна антибіотикотерапія

Клінічні результати при бактеріальному менінгіті безпосередньо залежать від концентрацій мікроорганізмів та бактеріальних антигенів у ЦСР [w50, w51]. Через 48 годин після адекватної антибіотикотерапії ліквор стає стерильним при гнійному менінгіті [w51]. У дітей із ГБМ стерилізація ліквору настає для менінгококу через 2 години,

для пневмококу — через 4 години. Цефалоспорины III покоління є стандартом емпіричного лікування ГБМ у дорослих і дітей [w52–w55]. Цефтріаксон чи цефотаксим були порівняні з меропенемом у рандомізованому, але не контрольованому дослідженні, в якому було виявлено їх подібну ефективність [w55].

Вибір тактики лікування

Цефалоспорины III покоління визначно як емпіричні засоби вибору в Європі та Північній Америці для пневмококового менінгіту [w52–w54]. У разі, коли можлива резистентність до пеніциліну та цефалоспоринів, — ванкоміцин слід комбінувати з цефалоспорином III покоління. Комбінація не була оцінена в рандомізованих дослідженнях. Хоча сумніви щодо проникнення ванкоміцину через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) під час використання кортикостероїдів були, однак у проспективному дослідженні 14 пацієнтів, лікованих ванкоміцином, цефтріаксоном і дексаметазоном, підтверджено терапевтичну концентрацію ванкоміцину в лікворі (7,2 мг/л), відповідно концентрація в сироватці становила 25,2 мг/л через 72 години [7]. Рифампіцин добре проникає через ГЕБ і на тваринних моделях зменшує ранню летальність при пневмококовому менінгіті [w56]. Це має бути підтверджено і для ванкоміцину. Якщо підтверджено або є підозра на менінгококовий менінгіт (наявність типового висипання), лікування має проводитися бензилпеніциліном, або цефалоспорином III генерації, або хлорамфеніколом за наявності в анамнезі алергії на β -лактами. Лістерія природно стійка до цефалоспоринів і очікувано має лікуватися високими дозами внутрішньовенного ампіциліну або амоксициліну, зазвичай — у поєднанні з внутрішньовенним гентаміцином (1–2 мг/кг кожні 8 годин) протягом перших 7–10 днів, що є синергічними *in vivo*, або з максимальною дозою внутрішньовенного ко-тримоксазолу, якщо в анамнезі є алергія на пеніцилін [w52, w54, w57]. Дози антибіотиків для дітей наведено в таблиці S4.

Немає жодних рандомізованих досліджень щодо лікування стафілококового менінгіту, що зазвичай є госпітальною інфекцією (інфекцією шунта). Лінезолід з успіхом використовувався в численних дослідженнях «випадок–контроль», і, за переконанням фахівців, він може бути вибором для лікування метицилінрезистентних стафілококових менінгітів і вентрикулітів [w58]. Однак лінезолід вимагає обережного використання через побічні ефекти і взаємодії з іншими лікарськими препаратами, особливо при використанні вазоактивних препаратів. Використання внутрішньооболонкового чи внутрішньошлуночкового введення антибіотиків необхідне у тих пацієнтів, в яких традиційне лікування було безрезультатним. Внутрішньошлуночковий ванкоміцин може досягати кращої концентрації в лікворі порівняно з внутрішньовенним введенням і додаванням внутрішньооболонково чи внутрішньошлуночково аміноглікозидів у пацієнтів із грамнегативним менінгітом, які погано відповідають на монотерапію.

Рекомендації

• Початкова антибіотикотерапія ГБМ має бути парентеральною [I A].



Емпірична антибіотикотерапія при підозрі на ГБМ

Цефтріаксон у дозі 2 г кожні 12–24 години або цефотаксим 2 г кожні 6–8 години [III B].

Альтернативна терапія: меропенем 2 г кожні 8 години [III C] або хлорамфенікол 1 г кожні 6 години.

Якщо є підозра на пеніцилін- або цефалоспоринрезистентний пневмокок, використовують цефтріаксон або цефотаксим + ванкоміцин 60 мг/кг/24 години відповідно до кліренсу креатиніну після першої дози 15 мг/кг [IV A]. Ампіцилін/амоксицилін 2 г кожні 4 години, якщо підозрюється лістерія [IV A].

Специфічна антибіотикотерапія після встановлення збудника

I. Пеніцилінчутливий пневмококовий менінгіт (у тому числі інші чутливі штами стрептококів): бензилпеніцилін 250 000 од/кг на добу (еквівалентно 2,4 г кожні 4 години) [IV A], або ампіцилін/амоксицилін 2 г кожні 4 години, або цефтріаксон 2 г кожні 12 годин, або цефотаксим 2 г кожні 6–8 годин.

Альтернативна терапія: меропенем 2 г кожні 8 годин [IV C], або ванкоміцин 60 мг/кг на добу як безперервна інфузія (відрегульовано щодо кліренсу креатиніну) після 15 мг/кг початкової дози, щоб досягти рівня в плазмі 15–25 мг/л + рифампіцин 600 мг кожні 12 годин [IV C], або моксифлоксацин 400 мг щоденно [IV C].

II. Пневмокок зі зниженою чутливістю до пеніциліну та цефалоспоринів: цефтріаксон або цефотаксим + ванкоміцин ± рифампіцин [IV].

Альтернативна терапія: моксифлоксацин, меропенем або лінезолід 600 мг, поєднаний з рифампіцином [IV].

III. Менінгококовий менінгіт: бензилпеніцилін, або цефтріаксон, або цефотаксим [IV].

Альтернативна терапія: меропенем, або хлорамфенікол, або моксифлоксацин [IV C].

IV. *Haemophilus influenzae*-B: цефтріаксон або цефотаксим [IV C].

Альтернативна терапія: внутрішньовенно хлорамфенікол — ампіцилін/амоксицилін [IV C].

V. Лістеріозний менінгіт: ампіцилін або амоксицилін 2 г кожні 4 години + гентаміцин 1–2 мг кожні 8 годин протягом 7–10 днів [IV C].

Альтернативна терапія: триметоприм — сульфаметоксазол 10–20 мг/кг 6–12 годин або меропенем [IV].

VI. Різновиди стафілококу: флуклоксацилін 2 г кожні 4 години [IV] або ванкоміцин, якщо є підозра на алергію на пеніцилін [IV]. Можна розглянути рифампіцин як додаток до будь-якого засобу і лінезолід при захворюванні на метицилінрезистентний стафілококовий менінгіт [IV C].

VII. Грамнегативні *Enterobacteriaceae*: цефтріаксон, або цефотаксим, або меропенем.

VIII. Псевдомонадний менінгіт: меропенем ± гентаміцин.

Тривалість терапії

Оптимальна тривалість терапії при ГБМ невідома. У проспективному дослідженні (Нова Зеландія) менінгокової хвороби у дорослих, що перебігала у більшості випадків з менінгітом, успішним був триденний курс

введення внутрішньовенного бензилпеніциліну [w59]. У дітей із неускладненим ГБМ було виявлено еквівалентність 7- і 10-денного курсу цефтріаксону в Індії [w60] і 4- та 7-денного курсу в Чілі [w61]. У швейцарському мультицентровому дослідженні у дітей короткий курс лікування (7 днів і менше) був еквівалентний 8–12 дням лікування цефтріаксоном [w62]. Дві разові дози внутрішньом'язово розчину хлорамфеніколу з інтервалом 48 годин були еквівалентними 8 дням застосування парентерального ампіциліну, що було показано на африканських дітях [w63]. За відсутності клінічних досліджень у дорослих рекомендована тривалість антибіотикотерапії при ГБМ ґрунтується на поточних практичних стандартах, і в більшості випадків з рано виявленим і неускладненим ГБМ може бути адекватним короткий курс терапії.

Рекомендації

- Неуточнений бактеріальний менінгіт: 10–14 днів [IV C].
- Пневмококовий менінгіт: 10–14 днів [IV A].
- Менінгококовий менінгіт: 5–7 днів [IV A].
- *Hib*-менінгіт: 7–14 днів [IV B].
- Лістеріозний менінгіт: 21 день [IV B].
- Грамнегативний і псевдомонадний менінгіт: 21–28 днів [IV B].

Контроль лікування

Отже, якщо клінічний стан не покращується протягом 48 годин після введення антибіотика (при показаннях — і дексаметазону), слід розглянути такі стани:

- підвищений внутрішньочерепний тиск внаслідок набряку мозку чи обструктивної гідроцефалії;
- судинні ускладнення (артеріїт або венозний синусовий тромбоз);
- неадекватна антибіотикотерапія;
- слабке проникнення антибіотика через ГЕБ (наприклад, ванкоміцину, якщо хворий приймає дексаметазон);
- неправильний діагноз;
- епілептичні напади (наприклад, неконвульсивний статус);
- персистенція первинного вогнища інфекції (пневмонія, ендокардит, отит, мастоїдит).

Показники ризику для несприятливого результату при ГБМ були нещодавно затверджені у дорослих [8] та дітей [9] і можуть бути корисними як прогностичні інструменти. У ретроспективному дослідженні порушений рівень свідомості, старший вік та час надходження були встановлені як фактори ризику для розвитку гідроцефалії в ранній фазі ГБМ [w64]. Сканування головного мозку є особливо цінним методом для ідентифікації ускладнень від ГБМ. КТ- або МРТ-сканування дозволяє встановити зони ішемії, абсцесу мозку, субдуральної емпієми, ознак венозного синусового тромбозу, гідроцефалії чи вентрикуліту [III B].

Додаткова терапія ГБМ

Кортикостероїди

З усіх додаткових засобів лікування, що потенційно можуть обмежувати запалення в субарахноїдальному



просторі, тільки кортикостероїди ефективно впливали на стан хворих у клінічних дослідженнях. Це пояснюється тим, що при менінгіті дане лікування зменшує запалення субарахноїдального простору і вазогенний набряк, які потенційно мають значні руйнівні ефекти [2]. У 1988 році було опубліковано результати двох подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень дексаметазону як додаткової терапії при ГБМ у новонароджених і дітей старшого віку, які показали переконливу користь від стероїдної терапії (зменшується частота сенсоневрального зниження слуху у дітей із *Hib*-менінгітом) [w65]. У двох наступних дослідженнях у дітей дексаметазон призначався до введення антибіотика або з першою його дозою та значно знижував одне або більше неврологічних ускладнень [w66, w67]. У 1997 році за результатами мета-аналізу всіх рандомізованих досліджень, проведених з 1988 року, в яких було використано дексаметазон, виявлено, що використання стероїдів є більш корисним при пневмококовому і *Hib*-менінгіті, якщо їх призначали до введення антибіотика або з першою його дозою [w68].

У великому відкритому проспективному дослідженні дексаметазону у дорослих показано користь від цієї терапії у підгрупі пацієнтів з пневмококовим менінгітом [w69]. Інше мультицентрове подвійне сліпе рандомізоване дослідження дексаметазону у дорослих для лікування тяжкого ГБМ виявилось незакінченим, тому що було зупинене через появу стійкого до пеніциліну штаму *S. pneumoniae* [w70]. У плацебо-контрольованому подвійному сліпому дослідженні дексаметазону в 40 дорослих пацієнтів з Індії виявлено, що лікування стероїдами знижує неврологічні ускладнення внаслідок менінгіту, але вторинна гарячка, гастроінтестинальні прояви і нейропсихічні симптоми були частими побічними ефектами в групі лікованих пацієнтів [w71].

Результати рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого Європейського дослідження дексаметазону в 301 дорослого пацієнта з ГБМ показали, що раннє використання стероїдів (перед першою дозою антибіотика) пов'язане з покращенням виживання і значним поліпшенням результатів у цих пацієнтів, стан яких оцінено за шкалою коми Глазго за 8 тижнів [10]. Покращення було більш переконливим у хворих на пневмококовий менінгіт, яким призначали дексаметазон (10 мг кожні 6 годин протягом перших 4 діб), до введення антибіотика або з першою його дозою. Додаткове призначення дексаметазону в цьому дослідженні не призводило до зростання числа випадків тяжких неврологічних захворювань у тих пацієнтів, що вижили, а також числа ускладнень, що були викликані вживанням стероїдів.

Позитивний результат Європейського дослідження дексаметазону при ГБМ у дорослих протилежний до результатів рандомізованого контрольованого дослідження дексаметазону у 598 дітей, хворих на ГБМ, із Малаві [w72]. Дослідження в Малаві не показало позитивного впливу дексаметазону на терміни виживання чи неврологічні наслідки. У недавно опублікованому дослідженні дексаметазону у дорослих пацієнтів із ГБМ у Малаві [w73] зроблено подібні висновки. В цьому дослідженні дексаметазон давали в дозі 16 мг 2 рази на добу протягом 4 днів у комбінації з цефтріаксоном

пацієнтам віком 16 років і старше. Летальність була винятково високою в обох групах пацієнтів, які отримували дексаметазон (56% із 233 пацієнтів) або плацебо (53% із 232 пацієнтів), за 40 днів, і не було виявлено жодної відмінності в показниках непрацездатності чи втрати слуху між цими групами за 6 місяців. Близько 90% пацієнтів у цьому дослідженні були серопозитивні до ВІЧ-інфекції, середня кількість CD4-клітин була низькою (102 на 1 мл). Результати В'єтнамського дослідження дексаметазону при ГБМ [w74], опубліковані в цей самий час, були більш сприятливими для пацієнтів, лікованих стероїдами з доведеним ГБМ. У цьому дослідженні 435 суб'єктам віком понад 14 років у більшості випадків з менінгітом, викликаним *S. suis* (який є подібним до *S. pneumoniae*), було рандомізовано призначено 0,4 мг/кг дексаметазону (n=217) або плацебо (n=218) кожні 12 годин протягом 4 діб, які починали вводити незадовго до введення антибіотика.

Отже, дані цих двох досліджень вказують [2], що використання дексаметазону понад 4 дні у фармакологічних дозах не є адекватним, якщо пацієнти імунокомпрометовані або їх діагноз не підтверджено адекватними дослідженнями. Роль дексаметазону як додаткової терапії при ГБМ максимально ефективна у тих, в кого немає імуносупресії і є бактеріологічно підтверджений діагноз ГБМ. У контексті бактеріальної етіології досвід підтверджує його ефективність у випадках з пневмококовим і *Hib*-менінгітом. У даний час рекомендується широке використання дексаметазону у великих дозах при інших бактеріальних етіологіях [w75, w76], але його терапевтична перевага є недостатньою для всіх груп пацієнтів.

Рекомендації

- Додаткове введення дексаметазону рекомендують незадовго до застосування антибіотика або з першою його дозою в усіх попередньо здорових і неімуносупресованих дорослих із пневмококовим менінгітом у дозі 10 мг кожні 6 годин протягом 4 діб [I A] і у дітей в дозі 0,15 мг/кг кожні 6 годин протягом 4 днів для пневмококового і *Hib*-менінгіту [I A].

- У всіх пацієнтів, в яких є підозра на пневмококовий або *Hib*-менінгіт (рання вогнищева неврологічна симптоматика), рекомендується призначати дексаметазон з першою дозою емпіричної антибіотикотерапії [IV C].

- При ГБМ іншої бактеріальної етіології рутинне використання великих доз дексаметазону у даний час не рекомендовано [I A].

- Якщо дексаметазон було введено при клінічній підозрі на менінгіт, який у подальшому не був підтверджений бактеріологічно, він має бути швидко відмінений.

- Недостатньо досвіду, щоб рекомендувати використання дексаметазону в фармакологічних дозах після того, як була розпочата антибіотикотерапія. Дозу і тривалість терапії стероїдами в таких випадках слід обирати, керуючись певними клінічними показаннями, індивідуально для кожного пацієнта (наприклад, фізіологічні дози стероїдів у випадках надниркової недостатності при менінгококцемії, фармакологічні дози стероїдів при підвищенні внутрішньочерепного тиску).



- Через зменшення запалення субарахноїдального простору і проникності ГЕБ стероїди можуть знизити проникність антибіотиків до ліквору, тому пацієнти, що отримують ванкоміцин при пеніцилінрезистентному пневмококовому менінгіті, підлягають чіткому клінічному контролю та контролю за ліквором.

Інша симптоматична і додаткова терапія

Циркуляторний шок як частина тяжкого сепсису або менінгококцемії має лікуватися у відділенні інтенсивної терапії. Лікування включає спеціальне положення тіла (з підняттям на 30° головним кінцем), глибoku седацію, нормо- або керовану гіпотермію і профілактику гіпокапнії [III]. Підвищене положення голови і гіперосмолярні агенти рекомендовані для лікування набряку мозку, але ніколи систематично не оцінювалися в контексті бактеріального менінгіту. Як гіперосмолярний засіб можна призначити 20% розчин манітолу внутрішньовенно у дозі 1 г/кг кожні 4–6 годин або в менших дозах, але частіше (0,25 мг/кг кожні 2–3 години), підтримуючи осмолярність плазми на рівні 315–320 мОсм/л [IV C]. Інші заходи для зменшення внутрішньочерепного тиску — гіпервентиляція, великі дози барбітуратів, керована гіпотермія — жодного разу не були оцінені системно при ГБМ. Контроль режиму внутрішньочерепного тиску не рекомендується, однак моніторинг тиску ліквору може бути корисним, якщо є шлуночковий дренаж при обструктивній гідроцефалії; рішення для проведення процедури має прийматися на основі рівня свідомості пацієнта і ступеня шлуночкової дилатації, візуалізованої при скануванні мозку (КТ або МРТ) [IV C]. Нейрохірургічне втручання також може бути застосоване для КТ-керованої стереотактичної аспірації субдуральної емпієми. Судоми, що є частими при ГБМ і пов'язані з тяжким запаленням, структурним ураженням мозку, можуть збільшувати летальність [12] і мають лікуватися парентеральним протисудомним засобом (наприклад, фенітоїном) [III B]. Профілактичну антикоагуляцію для попередження тромбозу глибоких вен можна призначити пацієнтам, в яких немає коагулопатій і є підвищений ризик тромбозу глибоких вен (наприклад, ожиріння чи недавня операція на стегні). Ефективність гепарину було встановлено в ретроспективному дослідженні у пацієнтів з септичним тромбозом кавернозного синусу [w77], однак досвід щодо терапевтичної антикоагуляції при венозному синусовому тромбозі за наявності ГБМ обмежений. Частіше антикоагуляцію призначають пацієнтам із погіршенням неврологічного статусу через даний тромбоз, що вимагає чіткого контролю профілю коагуляції і сканування мозку [IV C].

Лікування ускладнень ГБМ

Смерть при ГБМ може настати в перші 48 годин та іноді раніше, ніж буде запідозрений діагноз. В огляді даних аутопсії було відзначено, що смертельні випадки через *N. meningitidis* часто зустрічалися протягом 12–24 годин від появи перших симптомів [w78]. Відстрочене неврологічне ускладнення може зустрічатися в 20–40% випадків. Про аудіологічні ускладнення було повідомлено більш ніж у третини дітей з ГБМ, головним чином *Hib*. Когнітивна дисфункція, поведінкові розлади,

судоми та рухові розлади — загальні ускладнення менінгіту у дорослих і дітей. У деяких пацієнтів після хвороби спостерігалися постійні розлади зору, викликані оптичною атрофією через оптохіазмальний арахноїдит, персистуючу гідроцефалію або в результаті кіркової сліпоти через артеріальний інфаркт, що охоплює потиличні частки. Діапазон постменінгітних дефіцитів з порушенням моторних функцій включає одно- або двобічний геміпарез, окорохові розлади, спастичний парапарез із втратою чутливості через ушкодження спинного мозку і рідко — табетичний синдром через залучення попереково-крижових нервових корінців. Затримка росту і розумового розвитку — відстрочені ускладнення ГБМ, що зустрічаються у дітей. Особливо тяжкий діапазон ускладнень спостерігається при пневмококовому менінгіті. Австрійський синдром — тяжкий стан інвазивної пневмокової хвороби, що характеризується менінгітом, ендокардитом і пневмонією та має високу частоту летальності. У недавно проведеному дослідженні у дорослих звернено увагу на проблеми мієліту і субарахноїдальної кровотечі та більшої частоти цереброваскулярних уражень (22% артеріальних і 9% венозних інсультів) [13]. В цілому, внутрішньочерепні ускладнення, пов'язані з пневмоковим менінгітом, були ідентифіковані у 75% всіх випадків у дорослих. Хронічна втома, депресія і порушення сну часто зустрічаються у реконвалесцентів менінгіту. У більш пізні терміни в невеликій кількості пацієнтів може виникати епілепсія [табл. S5].

Рекомендації

- Усім хворим, які одужали, має бути забезпечено доступ до неврологічної служби.
- Аудиометрія рекомендована у реабілітації пацієнтів із підозрою на ураження слуху.
- Судоми у хворих на ГБМ можуть бути ранніми або відстроченими, що з'являлися через кілька місяців або років. Тривалу антиепілептичну терапію рекомендовано у хворих із пізніми атаками судом. У пацієнтів із гострою симптоматичною епілепсією антиепілептична терапія може бути відмінена через 1 рік за відсутності рецидиву судом та структурних змін мозку, візуалізованих при його скануванні.
- Рухові розлади у дорослих можуть траплятися, якщо у них були судоми, обмеженість поля зору чи слабкість кінцівок.

Профілактика повторних випадків ГБМ

Клінічний лікар є відповідальним за інформування органів місцевої влади охорони здоров'я про будь-який випадок підозрюваної інвазивної менінгокової інфекції. Безсимптомні носії *N. meningitidis* можуть передати цей мікроорганізм повітряно-крапельним шляхом іншим, зазвичай членам сім'ї, або в закритому «поцілунковому» контакті. Вторинні випадки в тісних контактах зустрічаються приблизно 2–4 рази на 1000 [w79]. Безсимптомні носії потребують хіміопротекції. Мета-аналіз ретроспективних, неконтрольованих, спостережних досліджень з хіміопротекції рифампіцином, міноцикліном або ципрофлоксацином проти жодного препарату продемонстрував 89% зниження ризику для вторинного домашнього інфікування серед



МЕРОНЕМ

меропенем

БЫСТРЫЙ СТАРТ НАДЕЖНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

- Ультрширокий 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, Дорипакс, 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 Меронема 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: Меронем, как правило, хорошо переносится. Часто возникали: 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 до 27.11.2013 г. Текст составлен согласно Инструкции для медицинского применения, утвержденной МЗ Украины 25.05.2010 г. Meronem – зарегистрированная торговая марка, собственность компании АстраЗенека. © AstraZeneca 2006-2011.

За дополнительной информацией обращайтесь в ООО «АстраЗенека Украина»:
04050, г. Киев, ул. Н. Пимоненко 13, корпус 1А, 2-й этаж.
Тел.: (044) 391-52-82, факс: 391-52-81.

Рациональная антибиотикотерапия госпитальных инфекций

www.meroneminfection.com.ua



Меронем –
препарат выбора
в лечении тяжелых
госпитальных инфекций

AstraZeneca 



200 контактних осіб, які мали пролікуватися, щоб запобігти одному випадку повторного зараження [w80]. У скандинавських країнах також рекомендується 7-денна терапія препаратами перорального пеніциліну на додаток до хіміопротекції для домашніх контактів (особи віком молодше за 15 років), щоб вчасно вилікувати чи вивести з інкубації інфекцію, на яку одна хіміопротекція не діє [w81]. Оскільки бензилпеніцилін не ліквідує носійство, всі пацієнти з менінгококовою інфекцією, які не приймали цефалоспорин III покоління, повинні отримати подальшу антибіотичну хіміопротекцію або рифампіцином протягом 2 діб або разовою дозою ципрофлоксацину чи цефтріаксону. Якщо спалах спричинено вакцинопопереджуваними штамми (серотипи А чи С), щеплення слід провести всім членам сім'ї та в закритому колективі. Пацієнтам через небезпеку первинної менінгококової інфекції, включаючи подорожуючих в ендемічні зони, пацієнтам з імуносупресією та аспленічним станом необхідно запропонувати первинну імунізацію. Білково-полісахаридна кон'югована менінгококова вакцина типу С — високоефективна при попередженні даної інфекції та є частиною стандартної дитячої імунізації в більшості країн Європи [w82].

Немає жодних даних на підтримку хіміопротекції щодо контакту з пацієнтом, хворим на пневмококовий менінгіт.

Первинну протекцію пневмококової хвороби вакциною треба запропонувати всім пацієнтам з імуносупресією та аспленічним станом і тим, хто має хронічну легеневу, ниркову, печінкову чи серцеву недостатність, або віком понад 65 років. Вакцинацію слід провести також тим, хто має кохлеарний імплантат, переніс перелом основи черепа з лікворним шунтом або ліквореєю. Пацієнти з аспленічним станом (наприклад із серповидно-клітинною хворобою) також мають ризик інвазивної хвороби. У осіб із підвищеним ризиком імунітет знижений, тому вакцинацію слід повторювати через 5 років. Оскільки *Hib* дуже рідко буває чинником менінгіту у дорослих, в таких випадках для всіх членів родини чи закритого колективу треба провести вакцинацію. Рекомендується протекція рифампіцином. Діти, які

не були вакциновані проти *Hib*, повинні пройти цю процедуру.

Рекомендації

- Про всі випадки менінгококового чи *Hib*-менінгіту необхідно повідомити місцеві органи охорони здоров'я [IV C].

- Хіміопротекція пероральним рифампіцином (600 мг кожні 12 годин протягом 2 діб), ципрофлоксацином (500 мг разова доза) або цефтріаксоном (в/в або в/м ін'єкція одноразово 1 г) призначається тим дорослим з менінгококовою інфекцією, які лікувалися без цефалоспоринової III покоління [IV C].

- Хіміопротекція рифампіцином, ципрофлоксацином або цефтріаксоном показана членам родини, а також закритого колективу при контакті з підозрюваною або доведеною менінгококовою чи гемофільною інфекцією [IV C].

- Терапевтичний 7-денний курс феноксиметилпеніциліну або амоксициліну необхідно розглядати як додаток до хіміопротекції для всіх членів родини чи закритого колективу пацієнтів із менінгококовою хворобою віком молодше 15 років [IV C].

- Хіміопротекція менінгококового менінгіту рідко показана працівникам охорони здоров'я і рекомендується тільки в ситуаціях, коли був контакт «рот у рот» або пряме потрапляння інфікованих крапель від пацієнта з менінгококовою хворобою [IV C].

- Імунізація менінгококовою та гемофільною вакциною має бути розглянута в закладах охорони здоров'я при спалаху хвороби [IV C].

- Первинна імунізація проти *N. meningitidis* та *H. influenzae-b* має бути проведена в усіх осіб груп ризику [IV C].

- Щеплення проти *N. meningitidis* типу С і *H. influenzae-b* повинно входити до нормального графіка дитячої імунізації, його мають отримати всі діти [IV C].

Додаткові матеріали

Повна (нескорочена) версія цієї статті доступна як додатковий матеріал за адресою: <http://www.blackwell-synergy.com/doi/abs/10.1111/j.1468-1331.2008.02193.x>.



Комбінована пластика поширених ранових дефектів

За визначенням поширеним є рановий дефект, що займає більшу частину сегмента кінцівки, більше половини площі волосистої частини голови, шиї, грудної клітки, передньої черевної стінки.

Найчастіше поширені ранові дефекти виникають при:

- флегмонах (переважно у разі анаеробної інфекції);
- травматичних ушкодженнях (у тому числі глибоких опіках);
- зляжкісних новоутвореннях шкіри та м'яких тканин.

Вищезазвані патологічні стани зустрічаються досить часто (5,3% в структурі хірургічних хворих), і останнім часом відмічається тенденція до подальшого збільшення їх частоти.

Поширені ранові дефекти потребують тривалого лікування, а саме — застосування медикаментозної (антибактеріальної та дезінтоксикаційної) терапії у поєднанні з неодноразовими хірургічними втручаннями, що виконуються в умовах загального знеболення. Незважаючи на сучасний рівень лікування, дані стани характеризуються тривалою втратою працездатності та спричиняють високий рівень інваліднос-

ті та летальності. Тому ця проблема є надзвичайно актуальною.

Мета дослідження: на прикладі клінічних випадків, що мали місце у ВГХ ГВМКЦ МО України, довести доцільність та ефективність застосування комбінованої пластики поширених ранових дефектів як оптимального методу лікування даної патології, що скорочує час перебування хворого у стаціонарі, знижує летальність та зберігає належний рівень працездатності, якість подальшого життя.

Матеріали та методи дослідження

Для дослідження було вибрано 2 групи хворих. Основна група складалася з 14 осіб, в лікуванні яких застосовували активну хірургічну тактику. До контрольної групи увійшли 16 пацієнтів, яких лікували переважно консервативними методами. Групи були однорідними (табл. 1).

Серед факторів виникнення поширених ранових дефектів у пацієнтів основної групи переважала гостра хірургічна інфекція (здебільшого поширені анаеробні

Таблиця 1. Порівняльна характеристика груп дослідження

Показник		Основна група (n=14)		Контрольна група (n=16)	
		Абс.	%	Абс.	%
Вік	працездатний	9	64	10	62,5
	пенсійний	5	36	6	37,5
Стать	чоловіки	11	78,5	12	75
	жінки	3	21,5	4	25
Категорія	військовослужбовці	2	14,5	3	19
	пенсіонери МОУ	3	21,5	4	25
	цивільні	9	64	9	56
Етіологія	інфекційна	8	57	9	56
	травматична	3	21,5	5	31
	пухлинна	3	21,5	2	13



Таблиця 2. Фактори виникнення поширених ранових дефектів

Етіологічний чинник	Кількість випадків	
	Абс.	%
Гостра хірургічна інфекція	8	57
Травми (в тому числі опіки)	3	21,5
Злоякісні новоутворення	3	21,5

флегмони тулуба, промежини, кінцівок) — 8 випадків; у 3 хворих поширені ранові дефекти були спричинені травматичними пошкодженнями (у тому числі після глибоких опіків), у 3 — стали наслідком розпаду злоякісних новоутворень шкіри та м'яких тканин (табл. 2).

Алгоритм хірургічних втручань був таким: первинна хірургічна обробка гнійного вогнища (післятравматичного дефекту м'яких тканин або ділянки розпаду пухлини) з обов'язковою некректомією. Подальше ведення рани здійснювалося відкритим методом і включало в себе щодобові перев'язки з нанесенням препарату Діоксизоль-Дарниця, перевагу якому було віддано завдяки його високій антибактеріальній активності щодо грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів, у тому числі штамів, резистентних до інших протимікробних лікарських засобів. Препарат має збалансовану осмотичну активність та сприяє переміщенню у пов'язку 300–350% рідини з рани за добу [1, 2].

Після завершення в рані гнійно-некротичного процесу виконували повторну хірургічну обробку, метою якої було закриття якомога більшої площини ранового дефекту за рахунок прилеглих тканин (пластика місцевими тканинами) шляхом мобілізації останніх, викрощування та розвертання різних за формою, залежно від конфігурації ран, м'якотканинних клаптів (напівмісяцевих, прямокутних тощо).

Ранові поверхні, що залишалися після застосування пластики місцевими тканинами, готували до подальшої

Таблиця 3. Результати лікування поширених ранових дефектів

Показник	Основна група	Контрольна група
Середня тривалість лікування	31,5+1,6	39,7+1,4
Рівень летальності	1 (7%)	3 (18,5)
Задовільний ступінь функціонального відновлення	12 (86%)	9 (56%)

аутодермопластики вільними розщепленими шкірними клаптями шляхом стимуляції розвитку спроможної грануляційної тканини за допомогою використання мазі метилурацил з мірамістином. Ця мазь є принципово новим препаратом, який містить стимулятор регенеративних процесів метилурацил та катіонний антисептик мірамістин, що пригнічує можливе виникнення гнійного запалення. Завдяки помірній осмотичній активності мазі метилурацил з мірамістином рана дегідратується контролювано, без пригнічення грануляцій. Донорськими поверхнями для взяття аутодермотрансплантатів у переважній більшості випадків були передня черевна стінка, передня та бічна поверхні стегна.

Результати та їх обговорення

Кількість оперативних втручань за час лікування коливалася у межах від 3 до 14 (в середньому цей показник становить 6,3 операції на одного пацієнта). Найчастішими причинами повторних втручань були явища крайової некротизації м'якотканинних клаптів, викрощених з місцевих тканин, та лізис переміщених аутодермотрансплантатів на окремих ділянках ранових поверхонь.

У відділенні застосовували прийнятну нами тактику активного хірургічного лікування, що включає в себе проведення етапних хірургічних обробок ран у разі недостатнього ефекту попередньої операції. Програмовані

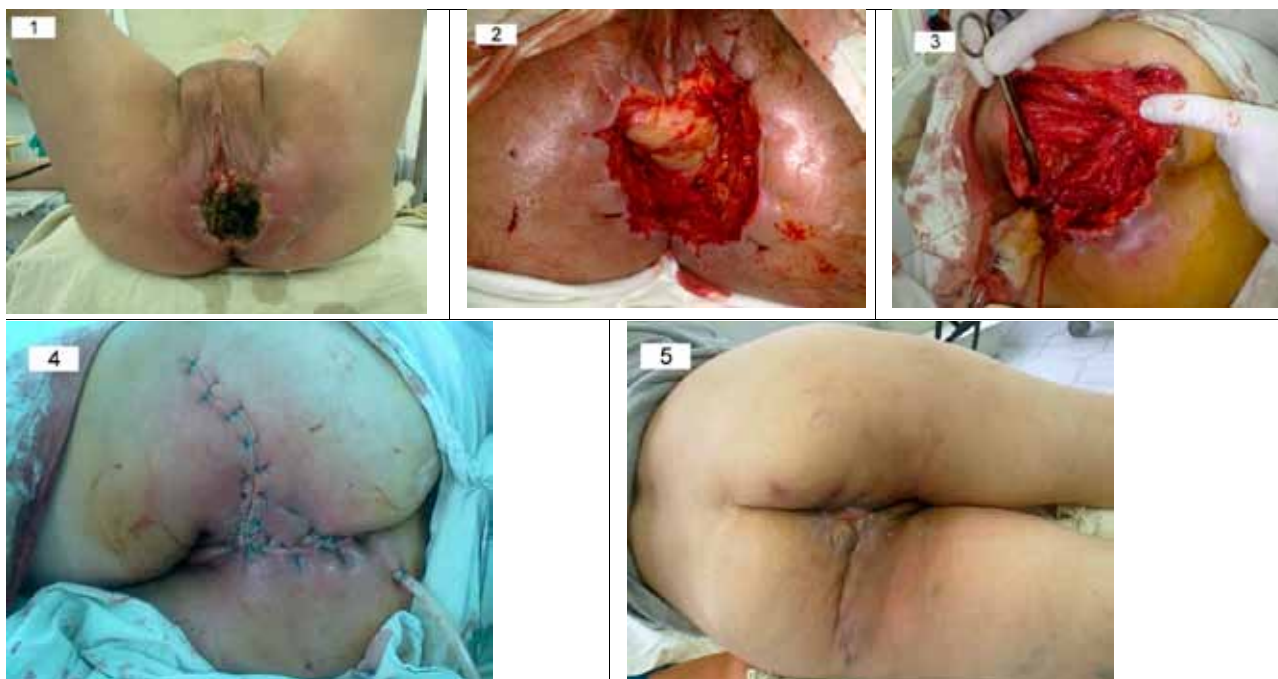


Рис. 1. Приклад лікування поширеного ранового дефекту пухлинного генезу: 1 — поширений рановий дефект; 2 — вигляд рани після некректомії; 3 — виконання пластики місцевими тканинами; 4 — вигляд на 5-ту добу після операції; 5 — вигляд у день виписки.

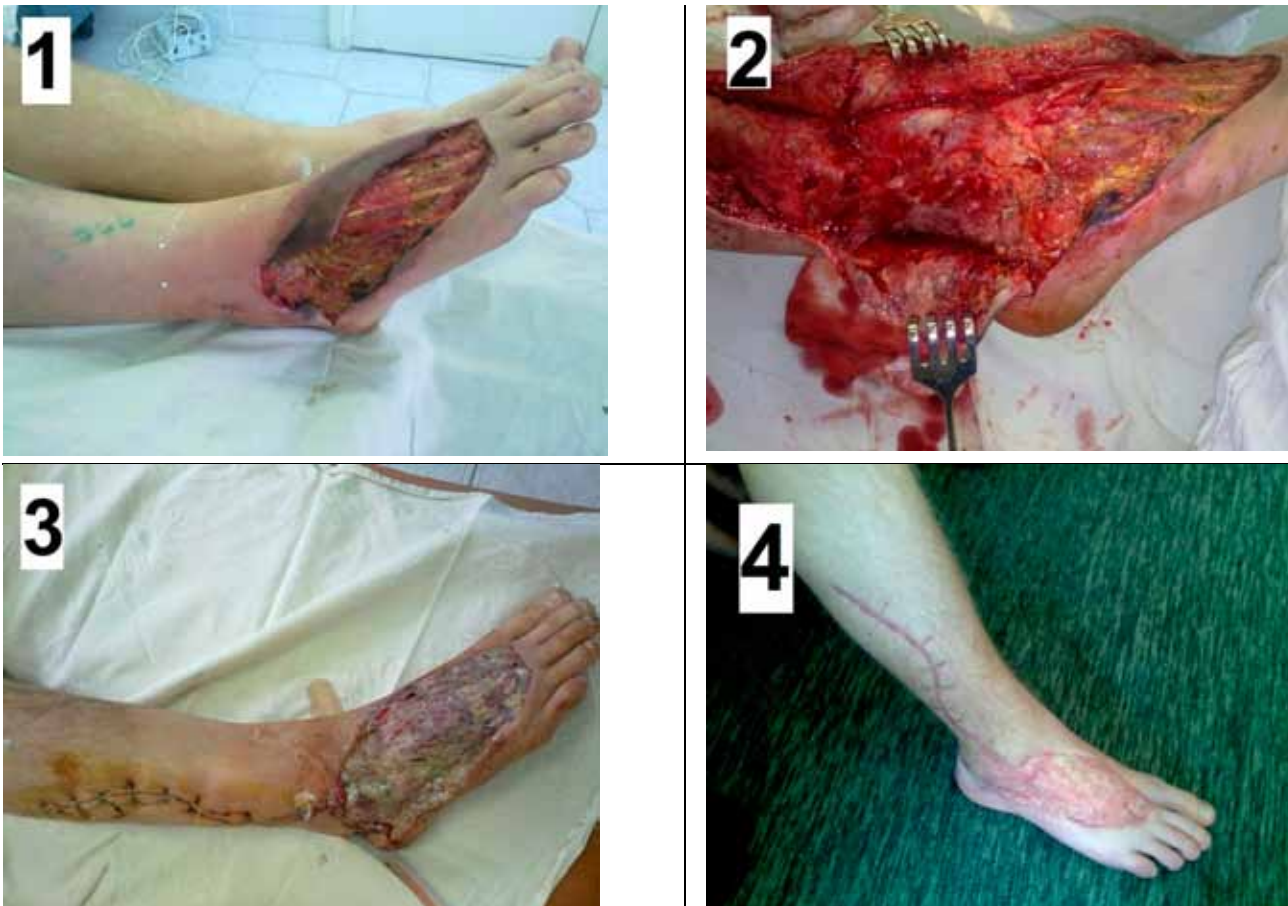


Рис. 2. Приклад лікування поширеного ранового дефекту травматичного генезу: 1 — рана травматичного генезу; 2 — некректомія змертвілих тканин у рані; 3 — виконання пластики місцевими тканинами на голіці у комбінації з аутодермопластиком вільним розщепленим шкірним клаптом на тильній поверхні стопи; 4 — вигляд хворого через місяць після операції.

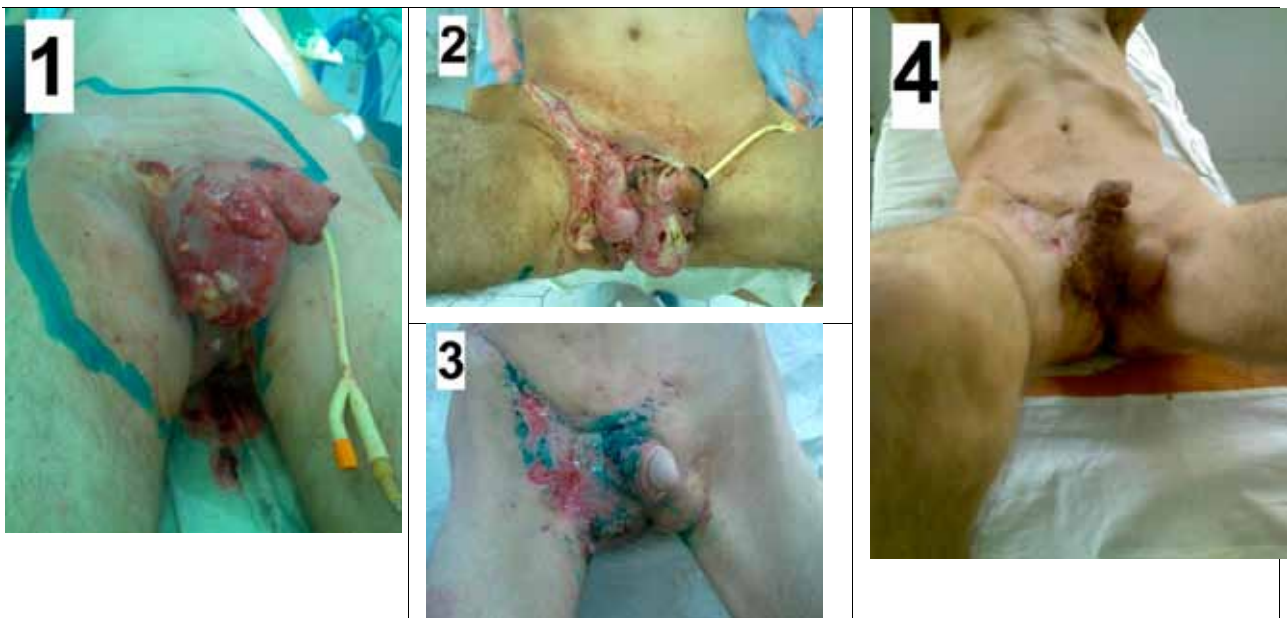


Рис. 3. Приклад лікування поширеної флегмони промежини, статевих органів, с переходом на передню черевну стінку: 1 — поширений дефект внаслідок флегмони; 2 — первинна хірургічна обробка; 3 — вигляд через 2 тижні після комбінованої пластики ранового дефекту; 4 — віддалений результат лікування.

втручання дозволяють скоротити час лікування, запобігти виникненню поширених рубцевих змін, що призводять до зниження працездатності (нерідко і до інвалідизації) пацієнтів (табл. 3).

Як видно з наведених у таблиці даних, метод дозволяє на третину скоротити час перебування хворого у стаціонарних

умовах, значно знизити рівень летальності та зберегти належний рівень працездатності пацієнта після його реабілітації.

Після завершення лікування всі хворі працездатного віку повернулися до виконання роботи без будь-яких обмежень. Усі діючі військовослужбовці виписані



без зміни категорії придатності до військової служби. Онкологічні хворі та пацієнти, що мали групу інвалідності, після лікування переосвідчення на більш тяжку групу через проходження МСЕК не потребували.

На рисунках 1–3 представлено клінічні випадки лікування хворих у ВГХ ГВМКЦ Міністерства оборони України.

Висновки

Лікування поширених ранових дефектів залишається актуальною проблемою, що потребує детального вивчення.

Розглянуті клінічні випадки лікування хворих у ВГХ ГВМКЦ Міністерства оборони України доводять, що застосування комбінованої пластики поширених ранових дефектів у поєднанні з активною хірургічною тактикою ведення пацієнтів є оптимальним методом лікування.

Метод дозволяє скоротити час перебування хворих у стаціонарних умовах, знижує летальність, дає змогу зберегти належний рівень працездатності та якості подальшого життя пацієнтів.

Література

1. Даценко Б.М. Исследование полиетиленоксидов для их клинического применения в хронологическом изложении // Харківська хірургічна школа. – 2009. – №2.1 (33). – С. 21–27.
2. Вільцанюк О.А. Алгоритм використання мазей фармацевтичної фірми «Дарниця» в комплексному лікуванні гнійно-запальних процесів м'яких тканин, спричинених антибіотикорезистентними штамми мікроорганізмів / Вільцанюк О.А., Хуторянський М.О. // Харківська хірургічна школа. – 2011. – №5 (50). – С. 48–52.

Запрошуємо Вас взяти участь у роботі XIII Національного конгресу кардіологів України, який відбудеться 26–28 вересня 2012 року в м. Києві

АНОНС

Основні науково-практичні напрями Конгресу

- гострий інфаркт міокарда та питання реабілітації
- атеросклероз та ішемічна хвороба серця
- артеріальна гіпертензія
- інтервенційна кардіологія
- кардіохірургія
- некоронарогенні захворювання міокарда
- аритмії та раптова серцева смерть
- гостра та хронічна серцева недостатність
- метаболічний синдром
- дитяча кардіологія
- профілактична кардіологія
- експериментальна кардіологія та фундаментальні дослідження
- фармакотерапія
- медико-соціальні аспекти кардіології

Форма участі: доповідь на конкурсі молодих вчених, стендова доповідь, тези

Тези приймаються в електронному вигляді в форматі Word за електронною адресою: org-vavilova@yandex.ru, з поміткою «На XIII Національний конгрес кардіологів України», до 15.05.2012 р.

Увага! Разом з тезами обов'язково надіслати в тому самому файлі інформацію про авторів (назва тез, автори,

заклад, місто, країна, поштова адреса, мобільний телефон).

Необхідно вказати автора, уповноваженого контактувати з організаційним комітетом. **Обов'язково зазначити, чи бажаєте Ви зробити стендову доповідь.**

З правилами оформлення тез та стендових доповідей Ви маєте можливість ознайомитися на сайті <http://www.strazhesko.org.ua> в розділі «Новини»: XIII Національний конгрес кардіологів України

Обов'язково надішліть тези своєї доповіді в оргкомітет Конгресу в електронному вигляді в форматі Word за електронною адресою: org-vavilova@yandex.ru, з поміткою «Тези усних доповідей» XIII Національний конгрес кардіологів України, до 15.05.2012 р.

Конкурс молодих вчених (усні доповіді)

Тези усних доповідей для розгляду оргкомітетом подаються до 15.05.2012 р. з поміткою «На конкурс молодих вчених» XIII Національний конгрес кардіологів України. Тези приймаються в електронному вигляді в форматі Word за електронною адресою: cardiom@bigmir.net.

Адреса оргкомітету: 03151, м. Київ-151, вул. Народного ополчення, 5, ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска», оргкомітет XIII Національного конгресу кардіологів України, тел. для довідок: 249-70-03, факс: 249-70-03, 275-42-09, e-mail: stragh@bigmir.net.



Гастроэнтерологические осложнения сахарного диабета: современное состояние вопроса

В настоящее время сахарный диабет (СД) является одной из серьезных медико-социальных проблем здравоохранения практически всех стран мира. По данным различных исследований частота патологических изменений пищевого канала (ПК) у больных СД как 1-го, так и 2-го типа выше по сравнению с общей популяцией. Около 75% пациентов с СД при обследовании и лечении сообщают о наличии клинически значимых гастроинтестинальных симптомов. Сахарный диабет является системным заболеванием, которое может влиять на многие органы и системы, и ПК не является исключением [4, 8, 9].

Пищевой канал при СД поражается на всем протяжении, начиная от ротовой полости и пищевода и заканчивая толстым кишечником и аноректальной областью. При этом клинические проявления часто носят мозаичный характер и могут существенно различаться. Общие жалобы включают дисфагию, раннее насыщение, гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюксы, боль в животе, тошноту, рвоту и диарею [1, 2, 9]. Типичными нарушениями верхних отделов ПК являются вкусовая гиперсаливация, дискинезия пищевода, глубокие нарушения эвакуаторной функции желудка (гастропарез), функциональная гипоацидность, патологический гастроэзофагеальный рефлюкс, проявляющийся изжогой и дисфагией, кандидозный эзофагит. У больных СД чаще имеет место замедленная эвакуация содержимого желудка, что, в свою очередь, влияет на фармакокинетику пероральных сахароснижающих препаратов, увеличивает время переваривания и всасывания пищи. Для больных СД также характерны гипокинезия/атония желчного пузыря, повышение риска желчнокаменной болезни, неалкогольная жировая болезнь печени, патогенетически связанная с СД 2-го типа и нарушением толерантности к глюкозе, в то время как СД 1-го типа может сочетаться с аутоиммунными заболеваниями [1, 4, 5]. Поражение тонкой кишки при СД проявляется нарушением перистальтической активности, развитием кишечной псевдообструкции, избыточного бактериального роста, диареей и стеатореей.

Изменения со стороны толстой кишки наиболее часто включают в себя запор (вплоть до картины «инертной толстой кишки»). Весьма характерно присоединение аноректальных расстройств — императивных позывов, недержания кала [9, 10, 18].

Большинство исследователей гастроинтестинальные симптомы связывают с проявлением диабетической автономной нейропатии (ДАН), непосредственным влиянием уровня гликемии и микроангиопатии тканей желудка, нарушением регуляции секреции и действия гормонов и инкретинов, а также с электролитными нарушениями, обусловленными уремическим и кетоацидотическим состоянием. Определенную роль играют расстройства иммунитета, предрасполагающие к оппортунистическим инфекциям. Патогенез двигательных изменений органов пищеварительной системы также является многофакторным процессом, в основе которого лежат нарушения как центрального, так и периферического отделов вегетативной нервной системы [4, 5].

Современная фундаментальная наука ключевую роль в инициации повреждения эндоневрального кровотока отводит окислительному стрессу. Условиями для избыточного образования свободных радикалов являются гипоксия, снижение антиоксидантной защиты, аутоокисление глюкозы, активизация полиолового шунта. Избыточная продукция кислородосодержащих свободных радикалов способствует окислению мембранных липидов в нервных клетках. «Мишенью» для свободных радикалов является и молекула NO, при окислении которой образуется высокотоксичное вещество ONOO (пероксинитрит). Усиливает деградацию NO повышенное образование супероксидного аниона — продукта окислительного стресса. При активизации полиолового шунта у больных СД резко снижается функция эндотелиальной NO-синтазы — фермента, ответственного за синтез NO из L-аргинина. У здорового человека активность окислительного стресса ограничивается супероксиддисмутазой, каталазой, глутатионпероксидазой, витаминами E, C, A и восстановленным глутатионом. При гипергликемии снижается активность гликированных



ферментов, поэтому превалируют прооксидантные факторы [1, 5, 6].

Клинические проявления диабетической полинейропатии (ДП) возникают, как правило, не ранее чем через 5 лет после манифестации СД 1-го типа. У пациентов, страдающих СД 2-го типа, признаки ДП обычно выявляются одновременно с диагностированием заболевания. Считают, что нарушения со стороны ПК у больных диабетом не влияют на их смертность, однако ухудшают качество жизни и степень компенсации СД. При этом у достаточно большого количества пациентов гастроинтестинальные проявления не диагностируются и не лечатся, так как поражения ПК не относятся к традиционным осложнениям СД [2, 3, 16].

Нарушение функции слюнных желез

Одним из ранних симптомов СД является сухость слизистой оболочки полости рта, связанная с уменьшением выделения слюны и обезвоживанием [3, 10]. Нарушение функции тканей полости рта затрудняет измельчение пищи, пропитывание ее слюной, что ухудшает подготовку пищи к дальнейшему перевариванию. Причинами подобных изменений большинство исследователей считают диабетическую вегетативную нейропатию и макроангиопатию [14]. Лечение включает поддержание близких к нормальным цифр концентрации глюкозы в крови в течение суток и употребление достаточного количества жидкости с пищей, а также терапию неврологических и сосудистых осложнений СД.

Поражение пищевода при сахарном диабете

Пищеводные проявления диабетической нейропатии включают в себя нарушение перистальтики, спонтанные сокращения и снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера, проявляющиеся изжогой и дисфагией [8, 9]. Связь между гипергликемией и нарушением моторики пищевода при СД изучена недостаточно. Несмотря на то, что у большинства пациентов с СД имеются объективные признаки нарушения моторики пищевода или гастроэзофагеальный рефлюкс, клинические симптомы проявляются только у небольшой части больных. Появлению клинической симптоматики поражений пищевода способствуют: нарушение опорожнения (парез) желудка, ожирение, гипергликемия, снижение секреции бикарбонатов в слюнных железах [1, 18].

При диагностике поражений пищевода при СД наиболее эффективно эндоскопическое подтверждение наличия или отсутствия эзофагита, кандидозного поражения или пищевода Барретта. В качестве дополнительных методов диагностики используют эзофагеальную манометрию, амбулаторную 24-часовую рН-метрию или скинтиграфию для выявления двигательных нарушений. Некоторые гастроэнтерологи рекомендуют выполнять рентгеноскопию с контрастированием бариевой взвесью для определения анатомических дефектов [5, 9].

Лечение заключается в контроле уровня глюкозы в крови и применении медикаментозных препаратов, устраняющих рефлюкс и его проявления. Симптомы изжоги могут быть устранены путем подавления кислотности (ингибиторы протонной помпы — ИПП, антагонисты H_2 -рецепторов гистамина). ИПП в настоящее

время остаются самым эффективным средством лечения рефлюксной болезни пищевода. Одинофагия вследствие кандидоза лечится недельным курсом противогрибковых препаратов. Домперидон и метоклопрамид улучшают опорожнение пищевода, повышают тонус нижнего пищеводного сфинктера, но имеют неустойчивый эффект в отношении симптомов [9].

Поражение желудка при сахарном диабете

Замедление желудочного транзита выявляется у 30–50% пациентов с СД. Симптомы желудочной дисфункции являются следствием нарушения сократительной способности, что проявляется в замедленном продвижении пищи в нижележащие отделы. В случаях, когда диабетическая нейропатия распространяется на нервный аппарат стенки желудка, у пациентов развивается диабетический гастропарез (ДГ).

Примерно у 25–30% пациентов с СД имеются явления гастропареза. Гастропарез чаще встречается у женщин и проявляется симптомами раннего насыщения, тошнотой, рвотой, вздутием живота, постпрандиальным переполнением или болью в верхней части живота. Задержка опорожнения желудка не только ухудшает качество жизни пациентов с СД, но и способствует снижению гликемического контроля, так как влияет на вариабельность всасывания глюкозы и пероральных гипогликемических препаратов [7, 13, 22]. В тяжелых случаях ДГ протекает с выраженной симптоматикой вплоть до развития полной атонии желудка с ежедневной рвотой, серьезными электролитными расстройствами и резким снижением массы тела. Проявления гастропареза могут быть непостоянными: периоды ухудшения длятся до нескольких месяцев и сменяются «светлыми промежутками». Симптомы усугубляются при употреблении плотной пищи (особенно содержащей жиры), рецидивируют при стрессе и кетоацидозе.

Считается, что задержка опорожнения желудка у пациентов с гастропарезом вызвана, прежде всего, нарушением вагусной иннервации. Также имеют значение изменение активности NO-синтазы в пилорическом отделе, уменьшение популяции клеток Кахала (пейсмейкерные клетки ПК, задающие частоту медленных волн электрического потенциала гладкой мышечной ткани и определяющие частоту перистальтики различных отделов ПК), что приводит к дисфункции гладкомышечных клеток и обуславливает потерю координированного механического ответа гладких мышц у больных СД [9, 16, 23].

Существуют данные относительно снижения активности полипептидного гормона мотилина в ответ на гипергликемию, что замедляет моторику антрального отдела и уменьшает способность дна желудка к релаксации, повышает склонность к пилороспазму. Важную роль играет нарушение продукции гастроинтестинального гормона грелина, вызывающее снижение аппетита, уменьшение мышечной массы, резкое замедление скорости желудочно-кишечного транзита [16, 20, 22]. В настоящее время патогенез гастропареза при СД рассматривается как гетерогенный патогенетический процесс, что делает наиболее популярной так называемую мультипатогенетическую модель ее развития [1, 9, 22].



Таблица 1. Инструментальные методы диагностики гастропареза

Название теста	Особенности проведения
Сцинтиграфия опорожнения желудка	Рекомендуемый тест для диагностики гастропареза. Метод основан на исследовании эвакуации пищи (жидкой, твердой, смешанной), меченной радиофармпрепаратом, из желудка с расчетом скорости и динамики эвакуации. Следует отметить, что при однократном исследовании «лучевая нагрузка» примерно в 100 раз меньше, чем при обычном рентгенологическом обследовании
Антродуоденальная манометрия	Может использоваться у пациентов с необъяснимой рвотой, позволяет оценить тощаковую и постпрандиальную фазы. Однако является инвазивным методом, требующим специального оборудования и высокого уровня подготовки специалистов для адекватного проведения и интерпретации
¹³ C-октановый дыхательный тест	Используется для определения скорости опорожнения желудка. Натощак после исходного выдоха пациент съедает тестовый стандартизованный завтрак, в который добавляется 100 мг ¹³ C-октановой кислоты. В течение последующих 4 часов производится серия выдохов (первые 2 часа — через каждые 15 минут, через каждые 30 минут на протяжении 3-го и 4-го часа). Пациент делает выдох через соломинку в герметическую колбу емкостью 10 мл. Тест основан на том, что расщепление твердой фазы тестового завтрака, меченной изотопом ¹³ C, происходит только при попадании в просвет двенадцатиперстной кишки, где происходит быстрое всасывание ¹³ C-октановой кислоты с последующей транспортировкой в печень. В печени происходит окисление субстрата с образованием ¹³ CO ₂ , концентрация которого и определяется в дыхательных пробах. Анализ изотопного отношения ¹³ CO ₂ / ¹² CO ₂ с помощью масс-спектрометра дает ответ о моторно-эвакуаторной способности желудка. Сама методика проведения теста простая, неинвазивная, результаты сопоставимы со сцинтиграфией. Для проведения теста необходима полноценная абсорбция в тонком кишечнике, отсутствие серьезных заболеваний печени и нормальная выделительная функция легких. К сожалению, дыхательный тест в связи с необходимостью специфического технического обеспечения, а также наличия трудностей в транспортировке изотопов применим только в условиях специализированных медицинских центров
Электрогастрография	В основе метода лежит исследование электрического сигнала с поверхности передней брюшной стенки с помощью электродов, расположенных на коже в проекции желудка, и выявление доминирующей частоты электрической активности желудка, его перистальтических волн. Чаще всего используется в качестве неинвазивного дополнения к 4-часовой сцинтиграфии желудка для комплексной оценки пациентов с рефрактерными симптомами
Магнитно-резонансная томография	Позволяет одновременно оценивать опорожнение желудка и его моторику, однако требует значительных материальных затрат
Ультразвуковая методика	Может быть использована в качестве оптимального метода для определения периода полувыведения из желудка содержимого, например с применением 400 мл физиологического раствора при комнатной температуре
Рентгеноконтрастное исследование верхних отделов пищевого канала с барием	Изучение эвакуаторной функции желудка начинается сразу же после приема первого глотка взвеси бария и продолжается в течение всего исследования. При этом определяются время и характер поступления контрастного вещества в двенадцатиперстную кишку и количество оставшейся в желудке взвеси бария. Задержка опорожнения желудка является веским основанием для тщательного изучения рельефа слизистой оболочки и эластичности стенок выходного отдела в условиях частичного и массивного заполнения, а также при двойном контрастировании

Постановка диагноза ДГ должна основываться на тщательном изучении жалоб, анамнеза заболевания и жизни больного, а также объективного статуса. Всем пациентам с СД и подозрением на наличие гастропареза рекомендуется выполнение клинического анализа крови, определение функции щитовидной железы, гликемического профиля, гликозилированного гемоглобина, содержания амилазы (если у пациента имеет место выраженный абдоминально-болевой синдром). Обследование пациента также должно состоять из эндоскопии верхних отделов ЖК и исследования функции тонкой кишки с целью исключения механических препятствий [9, 12, 13].

«Золотым стандартом» диагностики гастропареза считается 4-часовая сцинтиграфия желудка, позволяющая оценить во времени процесс эвакуации пищи из желудка и объективно подтвердить наличие гастропареза. Проводится исследование со стандартизованным по калорийности и составу завтраком (тост, картофель, яйца), в котором твердые частицы пищи помечены изотопом технеция-99m. Используется два варианта проведения процедуры: с 15-минутным интервалом и получением 13 изображений за 4 часа и упрощенной четырехкратной почасовой сцинтиграфией желудка. При сохранении в желудке >10% содержимого через 4 часа после приема завтрака свидетельствует о наличии гастропареза. Ультразвуковое исследование эвакуаторной функции

желудка хорошо коррелирует с данными сцинтиграфии, является более простым в проведении и менее дорогостоящим [5, 9, 16]. Также для выявления нарушения опорожнения желудка при СД и выяснения основных патофизиологических механизмов развития могут использоваться дыхательный тест, капсульная телеметрия, магнитно-резонансная томография и антродуоденальная манометрия (табл. 1.)

В настоящее время перечисленные инструментальные методы используются преимущественно в специализированных медицинских учреждениях и в научных целях, тогда как в повседневной клинической практике их применение, к сожалению, весьма ограничено. Исключение составляет только ультрасонография [1, 15].

Стратегия лечения гастропареза при СД должна зависеть от тяжести заболевания (табл. 2) и основываться на устранении основных клинических симптомов и улучшении качества жизни пациентов. С этой целью у всех пациентов необходимо проведение адекватного ежедневного гликемического контроля и мониторинга уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) <7,0%, модификации образа жизни и питания, а также фармакологической коррекции [9, 11].

Большое значение имеет образование пациента и его близких родственников, наглядное разъяснение причин появления тягостных симптомов и необходимости изменения стиля питания. Пациента следует информировать



Таблица 2. Оценка тяжести гастропареза у пациентов с сахарным диабетом

Степень тяжести	Тактика ведения пациентов
1-я степень: легкое течение	Симптомы относительно легко поддаются контролю Возможность поддерживать массу тела, используя рациональное питание или незначительную модификацию пищевого поведения Пациенты с СД должны стремиться к оптимальному контролю уровня глюкозы в крови, минимизировать последствия гипергликемии на функции желудка
2-я степень: компенсированный парез	Умеренно-выраженные клинические симптомы, поддающиеся частичному контролю при использовании медикаментозной терапии (как правило, включающие в себя регулярное сочетанное применение противорвотных средств и прокинетики) Способность поддерживать стабильное состояние пациента с использованием изменения образа жизни и коррекции стиля питания Госпитализации редкие
3-я степень: недостаточность функции желудка	Наличие рефрактерных симптомов, несмотря на постоянную медикаментозную терапию Неспособность поддерживать пероральное питание Агрессивные методы лечения, включающие в себя госпитализацию для внутривенной гидратации, введения инсулина, а также внутривенное применение противорвотных и прокинетикических медикаментозных средств Длительное лечение может также состоять из общего энтерального или парентерального питания в сочетании с эндоскопическим и/или хирургическим вмешательством

о том, что в ходе лечения может потребоваться смена лекарственных препаратов и полного излечения достичь не удастся [11]. На ранних стадиях заболевания положительный эффект можно получить за счет диеты с дробным режимом питания, низким содержанием жиров и высоким содержанием клетчатки и жидкости [1, 8, 16].

Переядание, особенно в вечернее и ночное время, как и длительное голодание — недопустимы. Прием пищи должен проходить в спокойных условиях, без сильных внешних раздражителей, пища должна быть термически и химически щадящей. Быстрый прием пищи, разговоры во время еды, курение могут служить причинами скопления газа в желудке с появлением вздутия живота, отрыжки воздухом, ощущения переполнения желудка. Из рациона следует исключить или существенно ограничить в нем блюда, изготовленные с добавлением томатных паст, консервантов, консервы, хлебобулочные изделия, рис, сладости, шоколад, крепкий чай, кофе, газированные напитки, а также продукты, в состав которых входит грубая клетчатка [1, 8]. Пищевые добавки, продукты, которые содержат нерастворимую клетчатку или большое количество жиров, алкоголь могут замедлять опорожнение желудка, поэтому их употребление должно быть сокращено [5, 6].

Некоторые пациенты плохо переносят даже пищу мягкой, полужидкой консистенции, и у них развиваются симптомы трофологической недостаточности, что приводит к необходимости применения зондового энтерального питания через назогастральный или (при плохой переносимости) назоюнальный зонд в обход желудка. Применяют изоосмолярные жидкие смеси для энтерального питания, с постепенно возрастающей скоростью введения. Рекомендуется дополнительное введение железа, фолиевой кислоты, кальция, витаминов D, K, B₁₂. При удовлетворительной переносимости питания через назогастральный зонд решается вопрос о наложении гастростомы, а при лучшей переносимости питания через назоюнальный зонд — илеостомы [7, 9]. В редких случаях, когда при энтеральном питании наблюдаются вздутие и боль в животе, назначается парентеральное питание [9, 18]. Парентеральное питание применяется только в самых тяжелых случаях и проводится под контролем уровня глюкозы крови

в течение 24 часов в сутки, включая ночной период, и параллельной инсулинотерапией, что является залогом эффективности лечения [8, 12].

Лекарства и лекарственные вещества, которые замедляют моторику желудка и двенадцатиперстной кишки (гидроксид алюминия, антациды, антихолинэргические препараты, агонисты β-адренорецепторов, блокаторы кальциевых каналов, димедрол, блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов, интерферон альфа, леводопа, опиоидные анальгетики, ингибиторы протонной помпы, сукральфат и трициклические антидепрессанты) должны быть полностью исключены [3, 4].

Терапия прокинетикиками остается основой лечения гастропареза. Эти препараты воздействуют на различные рецепторы, увеличивают сократимость желудка (табл. 3). Наиболее изучены в этой группе метоклопрамид, цизаприд и домперидон — антагонисты допаминовых рецепторов, являющиеся центральными дофаминитиками. Эти препараты воздействуют на различные рецепторы, увеличивая сократимость желудка. Метоклопрамид также блокирует серотониновые (5-HT) рецепторы, но оказывает преимущественно периферическое воздействие. Появление новых медикаментозных препаратов может привести в дальнейшем к положительным результатам [1, 5, 17, 21].

Низкие дозы трициклических антидепрессантов (амитриптилин, дезипрамин, доксерин, имипрамин) способствуют облегчению тягостных проявлений — тошноты, рвоты, боли. Начальная доза составляет обычно 10 мг за 2 часа до сна; в дальнейшем целесообразно ее повышение до 25–50 мг. Инъекция ботулинического токсина А в область привратника оказывает положительный эффект, сохраняющийся несколько месяцев, за счет торможения высвобождения ацетилхолина из синаптических пузырьков в привратнике. В связи с недостаточностью доказательной базы этот метод не получил широкого распространения [8, 11, 13].

Желудочная нейростимуляция проводится путем подкожной имплантации прибора с размещением электродов во время лапаротомии или лапароскопии. Сам прибор имеет размеры, подобные таковым кардиального водителя ритма, состоящего из генератора импульсов и электродов. Электроды располагаются в собственной



Таблица 3. Выбор медикаментозной терапии для лечения диабетического гастропареза

Препарат, режим дозирования	Механизм действия	Побочные эффекты	Особенности применения
Метоклопрамид: 5–10 мг 4 раза в сутки за 20–30 минут до еды	Агонист серотониновых рецепторов 4-го типа (5-HT ₄), способствует высвобождению ацетилхолина в межмышечном сплетении; улучшает эвакуаторную функцию и устраняет тошноту в связи с наличием свойств антагониста допаминовых рецепторов 2-го типа (D ₂)	Дистонические реакции, поздняя дискинезия, экстрапирамидальные симптомы, гиперпролактинемия	Этот препарат одобрен FDA для лечения диабетического гастропареза. В большинстве публикаций улучшение симптомов наблюдается у 25–65% пациентов. Частое применение препарата несет риск отсроченных нежелательных эффектов
Домперидон: 10 мг 3–4 раза в сутки за 20 минут до еды	Селективный антагонист допамина, блокирующий D ₂ -рецепторы в центральной и периферической нервной системе	Спазм гладких мышц пищевого канала, сухость во рту, стоматит, жажда, изжога, изменение аппетита, галакторея, гинекомастия	В отличие от метоклопрамида, он почти не проникает через гематоэнцефалический барьер и не оказывает, таким образом, нежелательных побочных эффектов со стороны центральной нервной системы
Эритромицин: 250 мг 3 раза в сутки за 30 минут до еды и на ночь	Проявляет свойства агониста рецепторов мотилина, уменьшает ощущение вздутия живота	Тошнота, рвота, абдоминальная боль, резистентность к антибиотикам	Отмечается быстрое развитие толерантности, которая может исчезать при снижении дозы до 50–100 мг 4 раза в сутки
Бетанекол: 25 мг 4 раза в сутки	Неспецифический холинергический агонист мускариновых рецепторов	Повышенное слюноотделение, нарушения зрения, спастическая абдоминальная боль	Не является истинным прокинетикум, практически не используется в Украине
Итоприда гидрохлорид: по 50 мг 3 раза в сутки до еды	Антагонист допаминовых рецепторов и блокатор ацетилхолинэстеразы. Препарат активизирует высвобождение ацетилхолина, одновременно препятствуя его деградации	Лейкопения, тромбоцитопения, повышение уровня пролактина, гинекомастия, головокружение, головная боль, тремор	В Японии итоприда гидрохлорид успешно применяется с 1995 г., показывая в клинических испытаниях эффективность до 80%
Ботулинтотоксин типа А (Ботокс)	Подавляет высвобождение ацетилхолина из везикул	–	Большинство исследований были открытыми
Оперативное лечение	Декомпрессия желудка, парциальная гастрэктомия с гастроэюностомией	–	Исследования с адекватным дизайном отсутствуют
Электростимуляция желудка	Продолжительная электростимуляция импульсами высокой интенсивности	Возможно развитие инфекции, эрозии желудка	Исследования с адекватным дизайном отсутствуют

мышечной оболочке на глубине 1 см, на расстоянии около 9,5–10,5 см от пилорического отдела вдоль большой кривизны желудка. Электростимуляция устанавливается в высокочастотном диапазоне в соответствии с частотой желудочного пейсмейкера медленных волн (3 сокращения в 1 мин), с расходом малой мощности (длина волны — 300 мс, сила тока — 4–5 мА). Показано, что эта терапия ведет к снижению частоты тошноты и рвоты у 3/4 пациентов более чем на 50%. Этот метод сейчас утвержден в США для использования у больных с гастропарезом, рефрактерным к медикаментозной терапии [11, 12, 15]. Однако механизм действия стимулятора остается неясным, так как отмечается слабая корреляция между опорожнением желудка и улучшением симптомов. Эффективность хирургической декомпрессии желудка — резекции с наложением гастроэюноанастомоза по Roux — плохо изучена. В отдельных случаях проводится гастрэктомия, которая несет значительный риск осложнений и летального исхода.

Кишечные энтеропатии

Кишечные энтеропатии у пациентов с СД чаще всего представлены в виде диареи, запора или недержания кала. Распространенность диареи у данной категории пациентов составляет 4–22%. Нарушение подвижности

в тонкой кишке может привести к развитию синдрома тонкокишечного стаза и упорной, резистентной к лечению диареи. В основе диареи у пациентов с СД лежит не только гиперподвижность кишечника, обусловленная снижением симпатического торможения и являющаяся проявлением автономной диабетической нейропатии с поражением вегетативных нервных узлов, также отмечается выраженная стеаторея, в некоторых случаях достигающая 70,0 г в сутки, способствующая нарушению всасывания солей желчных кислот и свидетельствующая об изменении внешнесекреторной функции поджелудочной железы и дисфункции желчного пузыря [4, 11].

Атония желчного пузыря возникает, как правило, рано и длительное время может протекать латентно, ее проявлениями могут быть тошнота, изредка — рвота после еды, ощущение тяжести в правом подреберье. Боль беспокоит редко, носит тупой, невыраженный характер с локализацией в правом подреберье. Имеют место количественные и качественные изменения желчеобразования, повышается содержание дегидроокси-желчных кислот. При этом желчь может поступать в кишечник независимо от приема пищи, что является дополнительным фактором, влияющим на моторику пищеварительного тракта, всасываемость питательных веществ [8, 11].



Достаточно часто диарея может сочетаться с аномальной функцией внутреннего и внешнего анального сфинктера, что приводит к недержанию кала. В тяжелых случаях частота стула достигает 20–30 раз в сутки, характерны ночные поносы, наблюдается значительная потеря массы тела. У отдельных больных при длительном декомпенсированном диабете развитие диабетической энтеропатии сопровождается синдромом диабетической нейропатической кахексии [19, 24].

Дифференциальная диагностика подразумевает исключение других заболеваний, протекающих с хронической диареей. Прежде всего, следует исключить осмотическую диарею как следствие употребления сахарозаменителей и побочные эффекты сопутствующей медикаментозной терапии (например, при применении метформина и лактулозы). При стеаторее для исключения панкреатической недостаточности целесообразно исследование активности панкреатической эластазы в кале. Лечение диабетической диареи в основном эмпирическое и направлено на облегчение симптомов.

При отсутствии картины псевдообструкции кишечника для купирования диареи эффективно применение препаратов, угнетающих перистальтику кишечника и продлевающих время контакта содержимого со слизистой оболочкой, — лоперамида (обычно в дозе по 2 мг 4 раза в сутки), кодеина, дифеноксилата, верапамила (исходя из переносимости), октреотида (по 50 мг 3 раза в сутки) [1, 2, 8].

Также с успехом применяется стимулятор центральных α_1 -адренорецепторов клонидин, который восстанавливает адренергические влияния на кишечник, усиливает реабсорбцию жидкости и препятствует избыточному влиянию парасимпатического звена на перистальтику. Именно на наличии адреномиметических свойств и основывается терапевтический эффект клонидина при диарее у больных СД. С этой же целью применяются кодеин и дифеноксилат — опиаты, повышающие реабсорбцию жидкости в кишечнике. Гипокалиемия, часто возникающая при диабетической нефропатии, может приводить к снижению перистальтики кишечника. Заместительная терапия препаратами калия у таких больных позволяет эффективно снизить выраженность желудочно-кишечных расстройств. Как показывает практика, назначение препаратов панкреатических ферментов при диабетической энтеропатии зачастую не оказывает лечебного действия [1, 11].

В норме проксимальные отделы тонкой кишки содержат не более чем 105 колониеобразующих бактерий (КОЕ) в 1 мл, по мере продвижения в дистальные отделы бактериальная обсемененность достигает 108 КОЕ/мл. В ситуации, когда замедлен транзит кишечного содержимого из-за механической обструкции или двигательных нарушений, количество микробных тел может увеличиваться соизмеримо с тем, что имеет место в толстом кишечнике, и обозначается как синдром избыточного бактериального роста. Заболевание протекает с избыточным газообразованием и вздутием живота, что сопровождается нарушением тонкокишечной ферментации.

Синдром избыточного бактериального роста не исключен у больных СД с наличием гастроинтестинальных симптомов, особенно если имеются признаки

мальабсорбции. Наиболее точным методом диагностики избыточного бактериального роста является посев аспирата из тощей кишки, что позволяет установить тип возбудителя и его чувствительность к препаратам. Интубацию тощей кишки можно провести эндоскопически, для аспирации применяют стерильные катетеры. Однако этот метод является инвазивным, поэтому чаще используют дыхательный тест как опосредованный маркер синдрома избыточного бактериального роста. Два метода с С-холиглицином и С-ксилозой основаны на регистрации меченных радиоизотопами молекул оксида углерода после приема пищи с меченым С-холиглицином и С-ксилозой соответственно. Дыхательный тест с меченой С-ксилозой имеет более чем 95% чувствительность и 100% специфичность. Бактерии проксимальных отделов тонкой кишки расщепляют ксилозу, что проявляется в пиковом подъеме продукции меченого оксида углерода, а ксилоза абсорбируется и не подвергается ферментации в толстой кишке, повышая специфичность метода. Комбинация двух методов — посева аспирата из тонкой кишки в сочетании с дыхательным тестом с С-ксилозой — является «золотым стандартом» в диагностике синдрома избыточного бактериального роста [8, 11, 14].

Для уменьшения популяции бактерий и борьбы с проявлениями избыточного бактериального роста на фоне основной терапии назначают антибактериальные препараты широкого спектра с минимальной системной абсорбцией. Первоначальный 10-дневный курс амоксицилина/клавуланата, ципрофлоксацина или доксицилина эффективен у пациентов с рецидивирующим течением синдрома избыточного бактериального роста пробиотиками привлекательна как более щадящая и позволяющая уменьшить риск развития резистентности к антибиотикам. Однако убедительных доказательств эффективности монотерапии нет [19].

Запоры, чередующиеся с диареей, — одно из самых распространенных осложнений диабета. Согласно данным популяционного исследования 20–44% пациентов с СД предъявляют жалобы на запоры либо необходимость частого приема слабительных [14]. Нейрональная дисфункция толстой кишки в сочетании с нарушением желудочно-толстокишечного рефлекса, вероятно, приводит к запору. Прежде всего, необходимо исключить другие возможные причины запоров, в частности, гипотиреоз или побочные эффекты лекарственных препаратов, тщательно собрать анамнез и провести физическое обследование, включая ректальное. Лечение включает адекватную гидратацию, регулярные физические нагрузки, повышенное содержание волокон в употребляемой пище. Также можно назначить сорбитол или лактулозу. Солевые и осмотические слабительные средства применяются в тяжелых случаях [18].

Не вызывает сомнения, что гастроинтестинальные нарушения чаще встречаются у больных СД, чем в популяции в целом. Они определяются различными поражениями гастроинтестинальной системы и имеют непосредственную патофизиологическую связь с СД и диабетической нейропатией. Доказано, что полноценный гликемический контроль является наилучшим



способом влияния на осложнения СД, позволяет предотвратить развитие и уменьшить гастроэнтерологические симптомы. Сложность гастроинтестинальных функций определяется многоуровневой формой организации системы пищеварения, причем различные осложнения СД могут поражать пищеварительную систему на всех уровнях, что определяет большой выбор лечебной тактики и требует понимания патофизиологии гастроинтестинальных осложнений сахарного диабета.

Литература

1. Колесникова Е.В. Диабетическая гастропатия: современный взгляд на этиопатогенез, диагностику и лечение // Здоров'я України. – 2007. – №7/1. – С. 62–63.
2. Лейтес Ю.Г., Галстян Г.Р., Марченко Е.В. Гастроэнтерологические осложнения сахарного диабета // Consilium Medicum. – 2007. – №2. – С. 18–21.
3. Малиновская Н.А. Поражения пищеварительного тракта при сахарном диабете // Буковинський медичний вісник. – 2010. – Т. 14, №1 (53). – С. 168–172.
4. Пасечников В.Д. Современные представления об этиологии, патофизиологии и лечении функционального запора // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2003. – №2. – С. 24–30.
5. Погромов А.П., Батурова В.Ю. Диабетическая автономная невропатия и органы пищеварения // Фарматека. – 2011. – №5. – С. 42–45.
6. Ткачева О.Н., Верткин А.Л. Диабетическая автономная нейропатия: руководство для врачей. – М., 2009.
7. Трофимова И.В., Саблин О.А., Ильчишина Т.А. Диабетический гастропарез: возможности прокинетики // Фарматека. – 2010. – №5. – С. 91–97.
8. Филиппов Ю. Гастроэнтерологические нарушения при диабетической нейропатии // Врач. – 2011. – №4. – С. 96–101.
9. Apfel S.C., Asbury A.K., Bill V. et al. Positive neuropathic sensory symptoms as endpoints in diabetic neuropathy trials // J. Neurol. Sci. – 2001. – Vol. 189 (1–2). – P. 3–5.
10. Bytzer P., Talley N.J., Teemon M. et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15 000 adults // Arch. Intern. Med. – 2001. – Vol. 161. – P. 1989–1996.

11. Bytzer P., Talley N.J., Hammer J. et al. Symptoms in diabetes mellitus are associated with both poor glycemic control and diabetic complications // Am. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 97 (3). – P. 604–611.
12. Jones K.L., Russo A., Stevens I.E. et al. Longitudinal study of gastric emptying and upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24. – P. 1264.
13. Jones K.L., Russo A., Stevens J.E. et al. Predictors of delayed gastric emptying in diabetes // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24 (7). – P. 1264–1269.
14. Maleki D., Locke G.R., Camilleri M. et al. Gastrointestinal tract symptoms among persons with diabetes mellitus in the community // Arch. Int. Med. – 2000. – Vol. 160 (18). – P. 2808–2816.
15. McCallum R.W., Snape W., Brody F. et al. Gastric Electrical Stimulation With Enterra Therapy Improves Symptoms From Diabetic Gastroparesis in a Prospective Study // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – Vol. 8 (11). – P. 947–954.
16. Moldovan C., Dumitrascu D.L., Demian L. et al. Gastroparesis in diabetes mellitus: an ultra-sonographic study // Rom. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 14 (1). – P. 19–22.
17. Peelers T., Matthijs G., Depoortere I. et al. Erythromycin is a motilin receptor agonist // Am. J. Physiol. – 1989. – Vol. 257. – P. G470–G474.
18. Rayner C.K. et al. Relationships of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24 (2). – P. 371–381.
19. Russo A., Botten R., Kong M.E. et al. Effects of acute hyperglycaemia on anorectal motor and sensory function in diabetes mellitus // Diabet Med. – 2004. – Vol. 21 (2). – P. 176–182.
20. Shakil A., Church R.J., Shobha S.R. Gastrointestinal complications of diabetes // Am. Fam. Physician. – 2008. – Vol. 77 (12). – P. 1697–1702.
21. Sturm A., Holtmann G., Goebell H. et al. Prokinetic in patients with gastroparesis: a systematic analysis // Digestion. – 1999. – Vol. 60 (5). – P. 422–427.
22. Toyri I.P., Niskanen L.K., Mantysaan M.J. et al. Occurrence predictors and clinical significance of autonomic neuropathy in NIDDM: Ten year follow-up from diagnosis // Diabetes. – 1996. – Vol. 45. – P. 308–315.
23. Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D. et al. Diabetic autonomic neuropathy // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 1895–1899.
24. Wald A., Tunuguntia A.K. Anorectal sensorimotor dysfunction in fecal incontinence and diabetes mellitus. Modification with biofeedback therapy // New Engl. J. Med. – 1984. – Vol. 310 (20). – P. 1282–1287.

Министерство здравоохранения Украины
Министерство здравоохранения и социального развития
Российской Федерации
Ассоциация анестезиологов Украины
Ассоциация анестезиологов-реаниматологов
ЦФО Российской Федерации приглашают вас принять участие
во II Международном Украинско-Российском конгрессе
«Актуальные вопросы анестезиологии
и интенсивной терапии»,
который состоится 24–26 мая 2012 года в городе Одесса
с участием ведущих специалистов России, Украины,
дальнего и ближнего зарубежья

АНОНС

Местом проведения конгресса будет конференц-комплекс «Блеф» на берегу Черного моря, в санатории имени В. Чкалова. В течение 3 дней планируется проведение около двухсот докладов в четырех залах, курса освежающих лекций, секций, мастер-классов, товарищеского ужина и других мероприятий.

Официальное открытие конгресса будет происходить в Одесском национальном академическом театре оперы и балета с посещением балета «Нуриев Forever...».

Более подробную информацию Вы сможете найти на сайте Ассоциации анестезиологов Украины: <http://aay.org.ua>.

Оргкомитет Конгресса



Пантопразол: достойный среди сильнейших

Современную медицину невозможно представить без ингибиторов протонной помпы (ИПП), которые широко применяются в гастроэнтерологии, кардиологии, пульмонологии, ревматологии. ИПП, бесспорно, доказали свою эффективность в лечении кислотозависимых заболеваний и их осложнений и преимущество перед препаратами других классов [1, 2].

Пять основных ИПП в практике врача — омепразол, эзомепразол, рабепразол, лансопразол и пантопразол.

ИПП различаются по скорости наступления и продолжительности антисекреторного действия, особенностям метаболизма, форме выпуска (в капсулах, таблетках, покрытых энтеросолюбильной оболочкой — МАПС [Multiple Unit Pellet System]), в виде раствора для внутривенного введения) [2].

После приема внутрь ИПП высвобождаются и всасываются в тонкой кишке. Действующее вещество накапливается в зонах с наиболее низкими значениями pH; в области секреторных канальцев париетальных клеток, где pH=1–2, концентрация ИПП почти в 1000 раз превышает таковую в крови. В этих условиях происходит протонирование ИПП, они превращаются в активную форму — сульфенамид. Последний необратимо связывается с цистеиновым остатком H-, K-АТФазы (протонной помпы) и блокирует ее функцию. Это сопровождается подавлением базальной и стимулированной секреции соляной кислоты (независимо от природы раздражителя). Кислотопродукция восстанавливается по мере встраивания вновь синтезированных молекул H-, K-АТФазы в мембрану париетальных клеток.

Диапазон pH, при котором происходит активация ИПП, обусловлен особенностями их молекулы. Скорость активации пантопразола при повышении pH до 3 падает вдвое и практически прекращается при pH=4. Активация других ИПП продолжается при более высоком pH: так, скорость образования сульфенамида изомепразола, эзомепразола и лансопразола снижается в 2 раза при pH=4, рабепразола — при pH=4,9. Эта особенность позволяет рассматривать пантопразол как препарат, селективный для париетальных клеток желудка, в области которых pH

достигает наиболее низких значений. Фармакодинамика пантопразола не предполагает возможности блокады H-, K-АТФаз и H-, Na-АТФаз клеток других типов — билиарного эпителия, гематоэнцефалического барьера, кишечного эпителия, почечных канальцев, эпителия роговицы, мышц, иммунокомпетентных клеток, остеокластов, а также влияния на органеллы с кислой средой — лизосомы, нейросекреторные гранулы и эндосомы, где pH=4,5–5,0. Избирательность действия предполагает меньшую вероятность нежелательных явлений, особенно при длительном применении [1, 2].

ИПП метаболизируются в микросомах печени с участием субъединиц цитохрома P450 — CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4. При этом они в разной степени угнетают окислительную активность ферментов CYP. Наибольшее значение имеет их взаимодействие с CYP2C19 и CYP3A4.

По результатам исследований *in vitro* среди пяти наиболее часто применяющихся ИПП пантопразол в наименьшей степени подавляет CYP2C19 и в наибольшей степени — CYP3A4. По выраженности угнетения функции CYP2C19 за лансопразолом следуют омепразол, эзомепразол, рабепразол и пантопразол; по силе влияния на CYP3A4 за пантопразолом следуют омепразол, эзомепразол, рабепразол, лансопразол [1–3].

Ген CYP2C19 отличается полиморфностью, что оказывает влияние на терапевтический эффект ИПП. CYP2C19 участвует в метаболизме значительного количества лекарственных препаратов, поэтому большое практическое значение придается влиянию ИПП именно на эту субъединицу цитохрома P450. Пантопразол обладает наименьшим потенциалом взаимодействия с лекарствами, детоксикация которых протекает с участием CYP2C19.

CYP3A4 также играет важную роль в метаболизме лекарств; ее активность существенно варьирует. Эта субъединица цитохрома P450 экспрессируется также на апикальной мембране кишечного эпителия, что может существенно влиять на биодоступность лекарств, внося свой вклад в «эффект первого прохождения».



Среди вышеперечисленных ИПП пантопризол имеет самую низкую аффинность к системе цитохрома P450, поскольку сразу после 1-й фазы детоксикации с участием CYP2C19 и CYP3A4 он вступает во 2-ю фазу — образование сульфата, протекающую в цитозоле и резко снижающую реактогенность молекулы.

В исследованиях с участием здоровых добровольцев и пациентов с различной патологией не выявлено значимых взаимодействий между пантопризолом и антацидами, дигоксином, диазепамом, диклофенаком, этанолом, фенитоином, глибенкламидом, карбамазепином, кофеином, метопрололом, напроксеном, нифедипином, пироксикамом, теофиллином, пероральными контрацептивами, R-варфарином, кларитромицином, циклоспорином, такролимусом, натрия левотиноксидом [1–3]. При одновременном приеме пантопризола и кумариновых антикоагулянтов необходим более внимательный контроль МНО. Взаимодействие пантопризола с метотрексатом изучено недостаточно [3].

Фармакокинетика пантопризола характеризуется быстрым всасыванием из пищевого канала; биодоступность при приеме внутрь составляет 77% и не зависит от приема пищи. Время достижения максимальной концентрации препарата в плазме (С_{max}) при приеме внутрь составляет 2–2,5 часа. При регулярном приеме пантопризола значение С_{max} сохраняется постоянным. Показатель площади под фармакокинетической кривой «концентрация–время» (AUC) и С_{max} также не зависят от приема пищи. AUC отражает количество препарата, достигшее мишени действия — молекул протонной помпы, и коррелирует с выраженностью антисекреторного эффекта. Для пантопризола AUC составляет 9,93 ммоль/л в 1 час, что сопоставимо с AUC для 40 мг эзомепразола. Существует форма для внутривенного введения пантопризола.

Пантопризол на 98% связывается белками плазмы. Период полувыведения (T_{1/2}) составляет 1 час, 80% метаболитов выводится почками, 20% — с желчью. При хронической почечной недостаточности (в том числе у пациентов, находящихся на гемодиализе) не требуется изменения доз препарата. При тяжелых заболеваниях печени T_{1/2} увеличивается до 3–6 часов, AUC возрастает в 3–5 раз, С_{max} — в 1–3 раза по сравнению со здоровыми лицами, в связи с чем рекомендуется суточная доза пантопризола, не превышающая 20 мг. У пациентов пожилого возраста отмечается некоторое увеличение AUC и С_{max}, которое не имеет клинического значения [4].

Помимо узкого диапазона pH, при котором наблюдается активация препарата, отличием пантопризола от других ИПП является более длительное связывание с протонной помпой вследствие образования ковалентной связи с дополнительным цистеиновым остатком (Сис 822). Как результат — период полувыведения препарата не коррелирует с продолжительностью антисекреторного эффекта, и после прекращения приема пантопризола желудочная секреция восстанавливается спустя 46 часов.

Полагаем необходимым привести данные об эффективности и безопасности пантопризола по материалам исследований и обзоров самых последних лет.

Эффективность пантопризола при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

ИПП прочно зарекомендовали себя как препараты первой линии в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) умеренно тяжелого и тяжелого течения. Эти препараты уменьшают объем желудочной секреции, повышают pH желудочного содержимого, препятствуя повреждению пищевода соляной кислотой, компонентами желчи и пищеварительными ферментами.

Рекомендуемая доза пантопризола при рефлюксной болезни в зависимости от выраженности эзофагита и чувствительности к лечению составляет 20–80 мг в сутки (в один или два приема). Доза 20 мг чаще назначается при более легких формах ГЭРБ. Доза 40 мг в лечении умеренно выраженного и тяжелого рефлюкс-эзофагита сопоставима по эффективности с омепразолом, лансопризолом, эзомепразолом [9].

Поддерживающее лечение пантопризолом в дозе 20–40 мг в сутки продолжительностью до двух лет предотвращает рецидивы рефлюкс-эзофагита у подавляющего большинства больных [9].

Можно рекомендовать прием 20–40 мг пантопризола «по требованию» — при возникновении изжоги и срыгивания [26]. В работе Scholten и соавторов показано, что применение «по требованию» пантопризола в дозе 20 мг или эзомепразола в дозе 20 мг одинаково эффективно в качестве длительного поддерживающего лечения неэрозивной ГЭРБ и стадий эзофагита А–В по Лос-Анджелесской классификации. На фоне приема пантопризола выраженность изжоги была меньше [27].

Пантопризол в дозе 40 мг обеспечивает достаточный контроль симптомов ночного рефлюкса и в этом отношении сопоставим с эзомепразолом [23].

В обзоре F.S. Lehmann, C. Beglinger и других работах последних лет представлены данные о высокой эффективности пантопризола в лечении различных форм ГЭРБ и хорошей переносимости препарата [12, 20, 22, 23, 26]. На фоне лечения этим препаратом уменьшается частота осложнений и улучшается качество жизни больных рефлюксной болезнью [26].

Эффективность пантопризола зависит от генетически детерминированной активности CYP2C19—S-мефенитоин 4-гидроксилазы. В работе B.S. Sheu и соавторов 240 пациентов с рефлюкс-эзофагитом стадий С и D по Лос-Анджелесской классификации получали пантопризол в дозе 40 мг в сутки в течение полугода. Тем больным, у которых удалось достичь полного заживления эрозий и разрешения симптомов рефлюкса (n=200), было рекомендовано продолжить лечение пантопризолом 40 мг «по требованию» в течение года. Исходя из генотипа CYP2C19, выделяли «быстрые», «промежуточные» и «медленные метаболиторы». Эффективность терапии «по требованию» оказалась выше у «медленных метаболиторов»: больные принимали в среднем 11,5 таблетки в месяц (против 16,3 — у «промежуточных» и 18,6 — у «быстрых метаболиторов», p<0,05) [28].

У пациентов с избыточной массой тела назначение пантопризола в «двойной дозе» — по 40 мг 2 раза в сутки улучшает результаты лечения рефлюкс-эзофагита и позволяет быстрее перейти на режим приема «по требованию».



Эффективность наращивания дозы особенно заметна у «быстрых метаболизаторов» [10].

В двух рандомизированных двойных слепых исследованиях оценивали скорость наступления клинического эффекта — облегчения симптомов неэрозивной рефлюксной болезни и рефлюкс-эзофагита 1-й стадии по Savary–Miller — на фоне лечения пантопразолом в низкой дозе (20 мг в сутки) или блокаторами гистаминовых рецепторов 2-го типа второго поколения (низатидином 150 мг 2 раза в сутки и ранитидином 150 мг 2 раза в сутки). Исследования проводились в параллельных группах, выраженность симптомов оценивалась по 4-балльной шкале. На фоне лечения пантопразолом значительно большая доля пациентов отмечала исчезновение изжоги уже на второй день лечения (39% против 14,5% в группе получавших низатидин, $p < 0,01$). Достоверная разница в пропорции пациентов, которых изжога перестала беспокоить, сохранялась в течение первой недели, а затем препараты показали равную эффективность [14].

ГЭРБ нередко сопутствуют расстройства сна. В когортном исследовании изучалось влияние пантопразола на самочувствие пациентов с симптомами рефлюксной болезни и обструктивным апноэ во сне. Пациенты получали 40 мг пантопразола в сутки в течение 3 месяцев. На фоне терапии отмечено существенное улучшение состояния: уменьшение сонливости в дневное время ($p = 0,002$), эпизодов пробуждения от симптомов рефлюкса ($p < 0,0001$), выраженности храпа ($p = 0,03$) [29].

В другой работе у 84% пациентов с ГЭРБ, не страдавших избыточной массой тела, зарегистрированы расстройства сна: симптомы рефлюкса в положении на спине и в утренние часы, трудность засыпания, прерывистый сон, утренняя слабость. На фоне лечения пантопразолом в течение в среднем 1,4 месяца у 75% обследованных пациентов существенно улучшилось качество сна; у подавляющего большинства — исчезли симптомы рефлюкса в ночное время [18].

I. Modolell и соавторы, помимо оценки клинических признаков нарушения сна у подобных больных (храпа, апноэ, сонливости), проводили полисомнографическое исследование. Клинический и полисомнографический эффект на фоне приема пантопразола подтвержден у 78% больных [20].

Пантопразол нашел применение также в анестезиологии. Одно из наиболее опасных осложнений общей анестезии — аспирация желудочного сока; рН содержимого желудка 2,5 и его объем 25 мл (0,4 мл/кг массы тела) перед хирургическим вмешательством рассматриваются как показатели высокого риска. В двойном слепом исследовании показано, что пантопразол в дозе 40 мг существенно более эффективен, чем прокинетики эритромицин в дозе 250 мг, в снижении риска аспирационных осложнений (при однократном приеме, как минимум, за 1 час до анестезии) [8].

Вопрос об эффективности и безопасности ИПП у детей остается недостаточно изученным (накоплено недостаточно доказательных данных). Поэтому в инструкции к назначению пантопразола среди противопоказаний может фигурировать детский возраст [31]. Однако в педиатрии этому препарату посвящены некоторые исследования.

При изучении фармакокинетики и безопасности пантопразола в суточной дозе 20–40 мг у детей 6–16 лет, страдающих ГЭРБ, не получено данных в пользу кумуляции пантопразола и не зафиксировано серьезных нежелательных явлений [32]. В двух работах изучались эффективность и безопасность различных доз препарата в лечении ГЭРБ у детей в возрасте от 1 месяца до 5 лет, включая недоношенных. Показана хорошая переносимость пантопразола, купирование симптомов и заживление эрозивных изменений пищевода к 8-й неделе лечения. Частота нежелательных явлений не нарастала с повышением дозы [17, 30].

Пантопразол в лечении язвенной болезни, функциональной диспепсии, лекарственной гастропатии

При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки пантопразол применяется в дозе 40 мг 1–2 раза в сутки. В составе эрадикационной терапии (как правило, в комбинации с метронидазолом, кларитромицином или амоксициллином), без предварительного исследования устойчивости к антибиотикам, пантопразол в дозе по 40 мг 2 раза в сутки обеспечивает частоту эрадикации *H. pylori* 71–93,8% (анализ intent-to-treat). Тройная схема эрадикации с пантопразолом не уступает по эффективности таковой, включающей омепразол или лансопразол [9].

В малазийском исследовании оценивали частоту эрадикации, переносимость и приверженность пациентов к тройной антихеликобактерной терапии с пантопразолом. Среди участников были 26 пациентов с язвенной болезнью и 165 — с неязвенной диспепсией, инфицированные *H. pylori*. Больные в течение 7 дней получали стандартную тройную антихеликобактерную терапию с пантопразолом по 40 мг 2 раза в сутки. Эффективность эрадикации оценивали с помощью дыхательного уреазного теста. Лечение по протоколу завершили 84,4% больных, частота эрадикации составила 71,2%. В период лечения нежелательные явления зафиксированы у 68 (42,5%) участников: диспепсия, жидкий стул, головкружение, кожная сыпь. Ни в одном случае нежелательное явление не было заявлено как серьезное. Авторы делают вывод об очень хорошей переносимости тройной эрадикационной схемы с пантопразолом [25].

Пантопразол в суточной дозе 20 мг внутрь эффективен в профилактике гастропатии, ассоциированной с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [9]. Для лечения лекарственных эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки пантопразол назначают по 40 мг 1–2 раза в сутки.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (общее число участников — 800 человек) изучалась эффективность пантопразола в контроле симптомов при приеме НПВП и оценивалось влияние разных факторов (таких как пол, возраст, употребление алкоголя, курение, инфекция *H. pylori*) на лечебную эффективность. Пантопразол назначался в дозе 20 мг в сутки, длительность терапии — 4 недели. Выраженность диспепсических симптомов была существенно ниже в группе получавших пантопразол ($p < 0,0001$); эффект препарата стал наиболее отчетливым через 7 дней лечения, независимо от влияния основных факторов риска [15].



При высокой желудочной гиперсекреции, включая синдром Золлингера—Эллисона, пантопразол назначают в дозах от 80 до 160–240 мг в сутки внутрь или внутривенно; длительность лечения подбирается индивидуально [9].

Пантопразол безопасен при длительном применении [4]. В британском исследовании изучалась эффективность и переносимость 5-летнего применения пантопразола у 150 пациентов, страдающих кислотозависимыми заболеваниями (язвенной болезнью или эрозивным рефлюкс-эзофагитом), протекавшими с частыми обострениями и устойчивыми к лечению H₂-блокаторами. При обострении заболеваний суточная доза пантопразола составляла 80 мг, при ее неэффективности в течение 12 недель дозу увеличивали до 120 мг, а при заживлении — снижали до 40 мг. В числе прочих оценивались такие параметры, как гистологические изменения, уровень гастрина в сыворотке крови, популяция энтерохромаффинных клеток в слизистой оболочке. Доля пациентов в состоянии стойкой ремиссии по истечении одного года составила 82%, двух лет — 75%, трех лет — 72%, четырех лет — 70%, пяти лет — 68%. Продолжительность ремиссии при рефлюксной болезни не зависела от инфицированности *H. pylori*. В процессе лечения уровень сывороточного гастрина увеличился в 1,5–2 раза (особенно высокие значения отмечались при хеликобактерной инфекции). У отдельных больных зарегистрированы эпизодические подъемы гастрина >500 нг/л. У пациентов, инфицированных *H. pylori*, отмечалось уменьшение выраженности гастрита в антруме и нарастание — в теле желудка, с появлением признаков атрофии. Количество энтерохромаффинных клеток в антруме за 5 лет изменилось незначительно, но в теле желудка — уменьшилось примерно на треть. Нежелательные явления, определенно связанные с приемом пантопразола, зафиксированы у 4 пациентов. Таким образом, переносимость длительного лечения пантопразолом в целом соответствует таковой при приеме других ИПП [7].

Пантопразол и клопидогрел

В последние годы остро встал вопрос о лекарственном взаимодействии ИПП и клопидогрела, которое сопровождается уменьшением лечебного и профилактического действия антиагреганта, повышением склонности к артериальным тромбозам у больных групп риска. ИПП нередко назначают таким больным для предотвращения лекарственной гастропатии и кровотечения.

Основанием для тревоги послужили, в частности, результаты когортного ретроспективного исследования, в котором проанализировано течение болезни у 16 690 пациентов, перенесших стентирование коронарных артерий и получавших терапию клопидогрелом (9862 больных) или клопидогрелом в сочетании с ИПП (6828 больных) с высокой приверженностью к лечению. В качестве первичной конечной точки оценивалась частота «больших сердечно-сосудистых событий» (инсульт, транзиторная ишемическая атака с госпитализацией, острый коронарный синдром, коронарная реваскуляризация, смерть вследствие сердечно-сосудистой патологии) за 12 месяцев после стентирования. В когорте больных, получавших только клопидогрел,

частота «больших сердечно-сосудистых событий» составила 17,9%, в когорте получавших клопидогрел и ИПП — 25% (скорректированное отношение опасности 1,51; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,39–1,64, $p < 0,0001$). В данной работе не обнаружено существенных различий риска при приеме отдельных ИПП [19].

Препаратом клопидогрел превращается в активный метаболит с участием CYP2C19 печени. Поскольку большинство ИПП подавляет активность данной субъединицы цитохрома P450, это может уменьшать лечебный и профилактический эффект клопидогрела: сопровождаться повышением реактивности тромбоцитов и склонности к артериальным тромбозам. Так, омепразол снижает AUC активного метаболита клопидогрела на 50% [1, 2]. Возможно также существование других механизмов влияния ИПП на активность клопидогрела.

В рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза подчеркивается, что хотя клиническое значение взаимодействия ИПП и клопидогрела окончательно не определено, производитель оригинального клопидогрела не рекомендует его одновременный прием с препаратами, подавляющими CYP2C19 [5]. На конгрессе Европейского общества кардиологов в августе 2011 года в Париже были представлены новые рекомендации по лечению острого коронарного синдрома (ОКС) без подъема сегмента ST, согласно которым для лечения ОКС рекомендовано применение новых антитромбоцитарных препаратов прасугрела и тикагрелора. Лечение клопидогрелом обосновано только в тех случаях, когда назначение первых двух препаратов невозможно. Больным, получающим двойную антитромбоцитарную терапию, показано лечение ИПП (предпочтительно не омепразолом) при наличии желудочно-кишечного кровотечения или язвенной болезни в анамнезе, а также при наличии нескольких факторов риска желудочно-кишечного кровотечения.

Следует отметить, что влияние пантопразола на активность CYP2C19 существенно слабее, чем у других ИПП. Его нейтральность по отношению к клопидогрелу продемонстрирована в популяционном исследовании по типу «случай—контроль», включавшем 13 636 больных, которым после перенесенного инфаркта миокарда был рекомендован прием этого антиагреганта. В исследовании изучались частота рецидивирующего или повторного инфаркта в пределах 90 дней после выписки из стационара и ее связь с приемом ИПП. Статистический анализ показал, что одновременный (в пределах 30 предшествующих дней) прием ИПП ассоциирован с повышенным риском рецидивирующего/повторного инфаркта миокарда (отношение шансов 1,27; 95% ДИ 1,03–1,57). Не обнаружено связи с приемом ИПП более чем за 30 дней до повторного коронарного события. При стратифицированном анализе показано, что прием пантопразола не подавлял профилактическое действие клопидогрела и не повышал риск рецидивирующего/повторного инфаркта миокарда (отношение шансов 1,02; 95% ДИ 0,70–1,47) [16].

Для более углубленного изучения взаимодействия клопидогрела, омепразола и пантопразола проведено 4 рандомизированных плацебо-контролируемых исследования с перекрестным дизайном; в них участвовали 282 здоровых



добровольца. Клопидогрел назначали в нагрузочной дозе 300 мг, затем в поддерживающей дозе 75 мг в сутки, омепразол 80 мг одновременно (исследование 1); затем с интервалом в 12 часов (исследование 2). Изучались также эффект повышения дозы клопидогрела до 600 мг (нагрузочная) и 150 мг (поддерживающая, исследование 3) и взаимодействие с пантопразолом (в дозе 80 мг, исследование 4). Исследование показало, что присоединение омепразола приводило к снижению площади под фармакокинетической кривой (AUC) для активного метаболита клопидогрела, а также повышению агрегации тромбоцитов в присутствии аденозиндифосфата, повышало реактивность тромбоцитов. Пантопразол не оказывал влияния на фармакодинамику и эффект клопидогрела [6].

Изучению взаимодействия клопидогрела и пантопразола в двойной дозе посвящено другое рандомизированное исследование с перекрестным дизайном. Двадцать здоровых добровольцев в течение недели получали клопидогрел (600 мг — нагрузочная доза и 75 мг в сутки — поддерживающая доза) и пантопразол (80 мг в сутки). Пантопразол назначали одновременно с клопидогрелом или с разрывом в 8 или 12 часов. До процедуры рандомизации обследуемые в течение недели получали только клопидогрел. Различными методами оценивалась функция тромбоцитов в разные временные точки. Было показано, что пантопразол в высокой дозе не оказывает влияния на фармакодинамические эффекты клопидогрела, независимо от режима приема [13].

Таким образом, пантопразол характеризуется высокой эффективностью в лечении кислотозависимых заболеваний, сопоставимой с эффективностью других современных ИПП, хорошей переносимостью даже при длительном применении.

Высокая селективность рН-опосредованной активации пантопразола предполагает меньшее системное действие препарата. Этот вопрос требует проведения специальных сравнительных исследований.

Препарат безопасен при применении у больных пожилого возраста; не противопоказан при тяжелой патологии печени и почек.

Несомненным преимуществом пантопразола служит низкий потенциал взаимодействия с другими лекарственными веществами, что особенно важно в лечении пожилых пациентов, которые могут принимать несколько препаратов или получать лекарства с узким «терапевтическим коридором» [3]. У больных, принимающих клопидогрел, пантопразол зарекомендовал себя как средство, существенно не влияющее на действие антиагреганта [2].

Литература

1. Бордин Д.С. Безопасность лечения как критерий выбора ингибитора протонной помпы больному гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // *Consilium Medicum*. — 2010. — Т. 12, №8.
2. Бордин Д.С. Что следует учитывать при выборе ингибитора протонной помпы больному ГЭРБ? // *Мед. альманах*. — 2010. — №1 (10). — С. 127–130.
3. Блюме Х., Донат Ф., Варнке А., Шуг Б.С. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия с участием ингибиторов протонной помпы // *Русс. мед. журн.* — 2009. — Т. 17, №9. — С. 622–631.
4. Исаков В.А. Безопасность ингибиторов протонного насоса при длительном применении // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2004. — №13 (1).

5. Национальные рекомендации по анти тромботической терапии у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2009. — №8 (6), прил. 6.

6. Angiolillo D.J., Gibson C.M., Cheng S. et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 89 (1). — P. 65–74.

7. Bardhan K.D., Bishop A.E., Polak J.M. et al. Pantoprazole in severe acid-peptic disease: the effectiveness and safety of 5 years' continuous treatment // *Digestive and Liver Disease*. — 2005. — Vol. 37 (1). — P. 10–22.

8. Bhatia N., Palta S., Arora K. Comparison of the effect of a single dose of erythromycin with pantoprazole on gastric content volume and acidity in elective general surgery patients // *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* — 2011. — Vol. 27 (2). — P. 195–198.

9. Cheer S.M., Prakash A., Faulds D., Lamb H.M. Pantoprazole: an update of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acid-related disorders // *Drugs*. — 2003. — Vol. 63 (1). — P. 101–133.

10. Chen W.Y., Chang W.L., Tsai Y.C. et al. Double-dosed pantoprazole accelerates the sustained symptomatic response in overweight and obese patients with reflux esophagitis in Los Angeles grades A and B // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105 (5). — P. 1046–1052.

11. Cummins C.L., Jacobsen W., Benet L.Z. Unmasking the dynamic interplay between intestinal P-glycoprotein and CYP3A4 // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2002. — Vol. 300. — P. 1036–1045.

12. de Bortoli N., Martinucci I., Piaggi P. et al. Randomised clinical trial: twice daily esomeprazole 40 mg vs. pantoprazole 40 mg in Barrett's oesophagus for 1 year // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 33 (9). — P. 1019–1027.

13. Ferreiro J.L., Ueno M., Tomasello S.D. et al. Pharmacodynamic evaluation of pantoprazole therapy on clopidogrel effects: results of a prospective, randomized, crossover study // *Circ. Cardiovasc. Interv.* — 2011. — Vol. 4 (3). — P. 273–279.

14. Haag S., Holtmann G. Onset of relief of symptoms of gastroesophageal reflux disease: post hoc analysis of two previously published studies comparing pantoprazole 20 mg once daily with nizatidine or ranitidine 150 mg twice daily // *Clin. Ther.* — 2010. — Vol. 32 (4). — P. 678–690.

15. Holtmann G., van Rensburg C., Schwan T. et al. Improvement of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Gastrointestinal Symptoms during Proton Pump Inhibitor Treatment: Are G-Protein β 3 Subunit Genotype, Helicobacter pylori Status, and Environmental Factors Response Modifiers? // *Digestion*. — 2011. — Vol. 84 (4). — P. 289–298.

16. Juurlink D.N., Gomes T., Ko D.T. et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel // *CMAJ*. — 2009. — Vol. 180 (7). — P. 713–718.

17. Kierkus J., Furmaga-Jablonska W., Sullivan J.E. et al. Pharmacodynamics and safety of pantoprazole in neonates, preterm infants, and infants aged 1 through 11 months with a clinical diagnosis of gastroesophageal reflux disease // *Dig. Dis. Sci.* — 2011. — Vol. 56 (2). — P. 425–434.

18. Kindt S., Imschoot J., Tack J. Prevalence of and impact of pantoprazole on nocturnal heartburn and associated sleep complaints in patients with erosive esophagitis // *Dis. Esophagus*. — 2011 Mar 18 [Epub ahead of print: <http://www.pubmed.com>].

19. Kreutz R.P., Stanek E.J., Aubert R. et al. Impact of proton pump inhibitors on the effectiveness of clopidogrel after coronary stent placement: the clopidogrel Medco outcomes study // *Pharmacotherapy*. — 2010. — Vol. 30 (8). — P. 787–796.

20. Modolell I., Esteller E., Segarra F., Mearin F. Proton-pump inhibitors in sleep-related breathing disorders: clinical response and predictive factors // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 23 (10). — P. 852–858.

21. Morgan D., Pandolfino J., Katz P.O. et al. Clinical trial: gastric acid suppression in Hispanic adults with symptomatic gastro-oesophageal reflux disease — comparator study of esomeprazole, lansoprazole and pantoprazole // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2010. — Vol. 32 (2). — P. 200–208.

Полный список литературы, включающий 32 пункта, находится в редакции. Впервые статья была опубликована в РМЖ, 2011, №28, печатается в сокращении.

ПРОКСИУМ™
PROXIUM™

Нова форма –
швидкий результат!

- Швидка дія¹
- Тривалий та стійкий контроль кислотності²
- Відсутність лікарських взаємодій^{1,2}

У ДВОХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ — ОСНОВА КИСЛОТОКОНТРОЛЮЮЧОЇ ТЕРАПІЇ

Скорочена інформація щодо застосування препарату:

Проксиум™ (пантопразол) – 1 таблетка містить 40 мг, 1 флакон містить 40 мг порошку для приготування розчину для ін'єкцій та инфузій.
Фармакологічні властивості: антисекреторний, протипрозраковий засіб, блокує кінцеву стадію утворення сильної кислоти шляхом необоротного інгібування протонного насоса у парієтальних клітинах шлунка.

Показання: виразкова хвороба шлунка та 12-палої кишки, рефлюкс-езофагіт, синдром Золінгера-Елссона, а також у складі комбінованої терапії з метою ерадикації *Helicobacter pylori*.

Спосіб застосування та дози: див. повну інструкцію для медичного застосування препарату.¹

Противопоказані: підвищена чутливість до компонентів препарату, Вагітність і лактація; Діти до 14 років. Правим атандивіру.

Побічна дія: можливі нудота, блювання, діарея, запір, біль у животі, метеоризм, сухість у роті, головний біль, свербіж, рідко – висипання, свербіж.

Особливості застосування: перед початком і після закінчення лікування обов'язковий ретельний контроль для виявлення зловласних побічних утворень. При призначенні препарату пацієнтам з порушеною функцією печінки у процесі лікування слід контролювати активність певних ферментів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами: сумісний з протидіями, які метаболізуються за участю ферментів системи цитохрому P450. Не виявлено клінічно значущої взаємодії Проксиуму™ при одночасному призначенні з карбамзепіном, кофеїном, ддзепаном, диклофенком, дитиксіном, етанолом, галбенкламідом, метопрололом, ніфедипіном, фенітоїном, теобаліном, вадіраном, пероральними контрацептивами.

Упаковка: по 30 таблеток в упаковці; 1 флакон та 1 ампула з розчином в упаковці.

Перед призначенням ознайомтеся з повною інструкцією для медичного використання препарату Проксиум™.

Література:

1. Лазебник А.Е., Васильев Ю.В. Эффективность пантопразола в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2007. – № 2. – с.1–3.

2. Пасечников В.Д. Критерии выбора оптимального ингибитора протонной помпы для терапии кислотозависимых заболеваний // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2004. № 3. С. 32-40.

3. Инструкция для медичного застосування Проксиуму™.



№UA/4067/01/01 від 25.06.2009 р.

Ексклюзивний представник:
ТОВ «Універсальне агентство «ПРО-ФАРМА»,
Україна, 03115, м. Київ, вул. Котельникова, 1
Тел.: (044) 422 50 70, www.pro-pharma.com.ua



actim™

actim™ PANCREATITIS

надійний скринінг гострого панкреатиту



- Рання і точна діагностика гострого панкреатиту
- Прогностична значимість негативного результату – 99%
- Точність до 100 % (більш висока ніж у тестів на амілазу і ліпазу)
- Маркер визначення: **трипсиноген-2 у сечі**
- Результат протягом **5 хвилин**
- Не потребує лабораторного обладнання
- Індивідуальний вбудований контроль якості
- Міжнародний сертифікат якості ISO
- Виробник: Medix Biochemica (Фінляндія)

Лабораторна діагностика гострого панкреатиту¹.

Маркер	Середа	Чутливість	Специфічність
трипсиноген-2 (сеча)	сеча	94%	95%
α-амілаза	кров	85%	91%
ліпаза	кров	79%	88%

¹ From Kylanpää-Bäck et al. Hepato-Gastroenterology 2002.

www.pharmasco.com

тести гінекологічної групи

тести для визначення інфекційних захворювань

тести для визначення наркотичних речовин

тести для визначення кардіомаркерів

тести для визначення онкомаркерів

тести для визначення ЗПСШ

біохімія сечі

аналітичні системи Turbox plus та HemoCue



Экспресс-диагностика острого панкреатита в условиях хирургического стационара у больных сахарным диабетом

На сегодняшний день диагностика и лечение острого панкреатита (ОП) остается актуальной проблемой в хирургии. Единые механизмы патоморфологической трансформации поджелудочной железы, прогрессирующий характер заболевания обосновывают необходимость рассмотрения в едином контексте вопросов диагностики и лечения ОП независимо от разных этиологических факторов. Попытки унифицировать клинико-диагностические и инструментальные методы диагностики не всегда согласуются с разнообразием тактических установок, что объясняется отсутствием утвержденных стандартов диагностики, а действующие зарубежные стандарты мало адаптированы к условиям украинского здравоохранения. В то же время, успешная ранняя диагностика ОП способствует снижению летальности, которая при тяжелых деструктивных формах данной патологии может достигать 45–70% [1, 3].

Определение активности ферментов в крови широко используется в диагностике ОП, так как феномен гиперферментемии является кардинальным проявлением заболевания. Эту особенность патогенеза ОП на протяжении многих десятилетий используют в дифференциальной диагностике других неотложных заболеваний органов брюшной полости. В клинической практике наиболее распространено определение активности α -амилазы и липазы в крови. Увеличение сывороточного уровня активности общей и панкреатической α -амилазы в 4 раза и липазы — в 2 раза по отношению к верхней границе нормы свидетельствует о феномене панкреостаза. Оба стандартных лабораторных маркера имеют существенные недостатки. Так, чувствительность теста по определению активности панкреатической α -амилазы на 2–4-е сутки заболевания достаточно низкая (только 30%); кроме того, гиперамилаземия выявляют и при других urgentных заболеваниях брюшной полости (острая кишечная непроходимость, перфоративная язва). Определение уровня липазы в крови является более ценным методом, поскольку ее активность в крови у больных с ОП

сохраняется дольше. Специфичность липазы при ОП составляет 96%, но большинство лабораторий лечебных учреждений, оказывающих неотложную хирургическую помощь, не оснащены соответствующими тест-системами [1, 3].

Альтернативным скрининговым тестом при ОП, обладающим высокой специфичностью и чувствительностью, является определение трипсиногена-2 в моче. Трипсиноген синтезируется в ацинарных клетках поджелудочной железы и является проферментом трипсина. Он составляет более 19% всех белков панкреатического сока, существует в двух изоформах — трипсиноген-1 (катионная форма) и трипсиноген-2 (анионная форма). В физиологическом состоянии в сыворотке крови концентрация трипсиногена-1 выше, но при ОП резко возрастает уровень анионной формы трипсиногена-2. Малый размер молекул профермента определяет быструю фильтрацию через гломерулы. Резорбция трипсиногена-2 ниже по сравнению с трипсиногеном-1, что определяет более высокую концентрацию анионной формы в моче. При воспалительном процессе в поджелудочной железе на ранней стадии трипсиноген-2 выделяется в мочу в значительных количествах, его содержание остается высоким на протяжении 10–14 суток [3, 4].

У больных сахарным диабетом диагностика ОП может сопровождаться некоторыми сложностями. Так, гликирование белков, в том числе ферментов, может изменять иммунореактивность поверхности молекул, в частности, профермента трипсиногена-2. Гликирование многих белков способно нарушать их функционирование и приводить к патологическим последствиям [2]. Гликирование гемоглобина (HbA_{1c}) широко используется как кумулятивный показатель содержания глюкозы в крови при диагностике сахарного диабета. Кроме того, кетоновые тела могут влиять на условия реакции иммуноаффинной тест-системы.

Целью исследования было изучить информативность теста Actim Pancreatitis у больных с сахарным диабетом и острым панкреатитом.



Таблица. Показатели участников основной и контрольной групп исследования

Показатель	Основная группа (n=19)		Контрольная группа (n=23)	
	Абс.	%	Абс.	%
Клиническая картина панкреатита	17	89,5	23	23
Связь с приемом алкоголя	8	42,1	19	19
Наличие желчнокаменной болезни	9	47,4	3	3
Гиперамилаземия	18	94,7	22	22
Гликозилированный гемоглобин, >10%	11	57,9	0	0
Кетоновые тела, ацетон в моче	7	36,8	2	2
Гипоэхогенность поджелудочной железы при ультразвуковом исследовании	7	36,8	15	15
Наличие жидкости в сальниковой сумке и брюшной полости при ультразвуковом исследовании	4	21	6	6
Трипсиноген-2 в моче	19	100	22	22

Материалы и методы исследования

В 2010–2012 гг. на базе Запорожского областного центра хирургии печени, поджелудочной железы и желчных протоков под наблюдением находилось 42 больных ОП. В основную группу вошли 19 больных, которые в качестве сопутствующего заболевания страдали сахарным диабетом. Остальные 23 пациента составили контрольную группу. У всех больных клинически, а также методами лабораторной, инструментальной и визуализационной диагностики был установлен ОП. Дополнительно использовали тест Actim Pancreatitis, основанный на использовании двух групп моноклональных антител к человеческому трипсиногену-2, выделенных путем иммунизации человеческим трипсиногеном-2. Тест относится к иммунохроматографическим методам, простой в использовании и не требует дополнительных средств. Появление одной полоски свидетельствует об отрицательном результате, двух — о положительном. Исследование проводили в течение 24 часов с момента поступления больного.

Результаты и их обсуждение

Положительный тест был выявлен у 41 (97,6%) пациента из 42 больных с диагнозом ОП, подтвержденным клинически, лабораторно и инструментально. Таким образом, чувствительность метода составила 97,6%. Гиперамилаземия была выявлена у 40 (95,2%) больных; соответственно, чувствительность данного показателя была несколько ниже, что могло быть объяснимо более поздним поступлением больных с момента заболевания ОП. Основные показатели участников групп исследования представлены в таблице.

Таким образом, основные клинические, лабораторные и сонографические показатели в обеих группах существенно не отличались. Такие специфические для сахарного диабета показатели, как кетоновые тела и гликозилированный гемоглобин, были отмечены у больных с ОП и декомпенсированным, медикаментозно не скорректированным сахарным диабетом.

Следует отметить, что никакой достоверно существенной разницы чувствительности теста Actim Pancreatitis между контрольной и основной группами не выявлено.

Следовательно, наличие в качестве сопутствующего заболевания сахарного диабета не влияет на информативность метода.

Проведенные исследования показали, что экспресс-тест Actim Pancreatitis для определения трипсиногена-2 в моче обладает высокой (97,6%) чувствительностью для диагностики ОП, в том числе у больных с сопутствующим сахарным диабетом. Это позволяет рекомендовать его более широкое использование в хирургической практике.

Литература

1. Висновки про клінічні випробування виробу медичного призначення «Actim pancreatitis test для діагностики гострого панкреатиту та контрольний тест» / О.І. Дронов, І.О. Ковальська, А.П. Коваленко, Т.В. Лубенець // Клінічна хірургія. — 2009. — №7–8. — С. 23–24.
2. Крицман М.Г., Коникова А.С. Индукция ферментов в норме и патологии. — М.: Медицина, 1968. — 315 с.
3. Рязанов Д.Ю. Гострый панкреатит. Навчальний посібник. — Запоріжжя, 2008. — 126 с.
4. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З. Панкреонекрозы. — М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2008. — 264 с.



Осложнения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, их лечение и профилактика

В последние годы гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) приобрела характер «эпидемии» в связи с неуклонным ростом заболеваемости и значительным опережением распространенности в сравнении с другими хроническими кислотозависимыми заболеваниями, в частности, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. ГЭРБ характеризуется развитием тяжелых осложнений, приводящих к длительной потере трудоспособности и инвалидизации больных, а также существенно снижающих качество их жизни. Осложнения ГЭРБ наблюдаются в среднем у 20–50% больных [2, 10]. Основным предиктором осложненного течения ГЭРБ является изжога. Длительное раздражающее действие кислого желудочного содержимого слизистой оболочки дистальных отделов пищевода приводит к развитию эрозивного рефлюкс-эзофагита. Частая изжога более 2 раз в неделю, ночная изжога значительно повышает риск развития осложнений рефлюксной болезни. При наличии дневной изжоги более 1 раза в неделю риск развития аденокарциномы повышается в 7 раз, а при наличии ночной изжоги более 1 раза в неделю — в 8,5 раз.

К осложнениям ГЭРБ относятся стриктуры пищевода, язвенные поражения пищевода, кровотечения из эрозий и язв пищевода и пищевод Барретта (ПБ) [10]. Последний является наиболее опасным состоянием, поскольку в десятки раз увеличивает вероятность развития рака пищевода. По данным А.Д. Сатерона (2002), у больных с пищеводом Барретта частота развития аденокарциномы пищевода в 30–125 раз выше, чем в популяции, что позволяет считать данное заболевание облигатным предраком с высоким (30%) индексом малигнизации (Cossentino M.J., 2003).

Пищевод Барретта

Пищевод Барретта наблюдается в среднем у 3–5% больных с ГЭРБ (Cameron A.J., 1997). Эпидемиологические исследования, проведенные российскими учеными, продемонстрировали, что частота встречаемости данной патологии среди лиц, страдающих

рефлюкс-эзофагитами, составляет в среднем от 7 до 12%.

Под пищеводом Барретта подразумевают состояние, при котором вследствие длительно существующего гастроэзофагеального рефлюкса происходит замена плоского неороговевающего эпителия, характерного для слизистой оболочки дистального отдела пищевода, на метаплазированный желудочный или кишечный. По определению ведущих экспертов Американской гастроэнтерологической ассоциации, пищевод Барретта — это «сегмент цилиндрического метапластического эпителия дистального отдела пищевода, имеющего предраковый потенциал. Эпителий кишечного типа в сегменте метаплазии имеет наибольший предраковый потенциал и требует диагностики» [17]

Пищевод Барретта чаще встречается у мужчин европейской расы. У лиц африканского происхождения данная патология наблюдается значительно реже. Распространенность увеличивается с возрастом. К факторам риска развития заболевания относится длительный анамнез ГЭРБ, наличие сопутствующей грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и ее размеры, курение, употребление алкоголя и ожирение [4]. Так, анамнез ГЭРБ более 5–7 лет в 3 раза повышает риск развития пищевода Барретта и аденокарциномы. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы определяется у 64,4–96% больных с пищеводом Барретта. Причем степень тяжести грыжи коррелирует с уровнем неопластической прогрессии ПБ. При сочетании симптомов рефлюкса и курения риск пищевода Барретта повышается до 51,4 (относительный риск [ОР] 51,4; 95% доверительный интервал [ДИ] 14,1–188). Более высокий риск пищевода Барретта имеют люди с ожирением и симптомами рефлюкса (ОР 34,4; 95% ДИ 6,3–188) по сравнению с наличием только рефлюкса (ОР 9,3; 95% ДИ 1,4–62,2) или только ожирения (ОР 0,7; 95% ДИ 0,2–2,4). Ожирение признано независимым предиктором прогрессирования данного заболевания. Это связано не только с тем, что ожирение абдоминального типа чисто механически увеличивает степень внутрибрюшного и внутрижелудочного давления, но и за счет



того, что жировая ткань является активным эндокринным органом, продуцирующим факторы воспалительно-го ответа [2]. По мере увеличения индекса массы тела прогрессивно увеличивается риск развития аденокарциномы пищевода с 1,52 (95% ДИ 1,147–2,009) у лиц с избыточной массой тела до 2,78 (95% ДИ 1,850–4,164) при морбидном ожирении.

К дополнительным факторам риска развития аденокарциномы относят наличие длинного сегмента кишечной метаплазии в пищеводе (более 8 см), дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс, семейный анамнез и сопутствующие язвы и стриктуры пищевода.

Воздействие соляной кислоты на слизистую оболочку пищевода приводит к развитию воспаления и в дальнейшем — к изъязвлению слизистой оболочки. Процесс репарации слизистой оболочки сопровождается увеличением количества стволовых клеток. В условиях низкого pH <4, сопровождающего рефлюкс, эти клетки могут дифференцироваться в цилиндрический эпителий. Если происходит полная дифференцировка, появляются секреторные клетки. Такая стадия дифференцировки не угрожает дальнейшей прогрессии в кишечный эпителий. В случае если эта дифференцировка не полная, импульсное воздействие желчных кислот может приводить к тому, что в участках желудочной метаплазии могут появляться клоны кишечной метаплазии.

Согласно современным представлениям патогенетические механизмы развития ПБ с последующей возможной неопластической трансформацией могут быть представлены следующим образом. В ответ на повреждение слизистой оболочки пищевода в результате импульсного воздействия желчи и соляной кислоты развивается клеточный ответ, заключающийся в мутации гена-супрессора опухолевого роста p53, изменении продукции ряда сигнальных молекул (TGF-бета, протеинкиназа C), появлении нестабильности хромосом. Возможны эпимутации, заключающиеся в метилировании ДНК и приводящие к изменению состояния активности генов, контролирующей клеточную пролиферацию. В конечном итоге развивается повреждение ДНК, приводящее к ускорению пролиферации и замедлению апоптоза [3, 5, 6, 14].

Клинические проявления ПБ не специфичны и могут напоминать классические симптомы ГЭРБ с характерной для данного заболевания изжогой, дискомфортом за грудиной после еды и натошак, а также возможным развитием дисфагии. Однако у ряда пациентов с ПБ изжога носит невыраженный характер, а иногда полностью отсутствует, что обусловлено низкой чувствительностью метаплазированного эпителия к действию рефлюксанта. Указание в анамнезе на наличие выраженной клиники пищевода рефлюкса с последующим развитием мнимого благополучия может указывать на формирование ПБ у больного с рефлюкс-эзофагитом и послужить поводом к незамедлительному обследованию пациента, особенно если этот пациент — мужчина с длительным (более 5 лет) анамнезом ГЭРБ. Пищевод Барретта может развиваться также у пациентов без предшествующего анамнеза ГЭРБ [3, 7, 8].

Рентгенологическое исследование не является основным в диагностике ПБ. К косвенным признакам, позво-

ляющим заподозрить ПБ, является картина выраженного пищевода рефлюкса в сочетании с грыжей пищевода отверстия диафрагмы, высокими и протяженными стриктурами пищевода, а также наличием его изъязвления.

Золотым стандартом диагностики ПБ является эндоскопическое исследование с последующим гистологическим исследованием биоптатов. Эндоскопическая картина характеризуется наличием очагов гиперемии («языков пламени») на фоне жемчужно белого эпителия пищевода. Стандартом эндоскопической диагностики ПБ остаются созданные в 2005 году Пражские критерии, которые предполагают два главных аспекта — обозначение длины циркулярного сегмента метаплазии (С-критерий) и обозначение длины максимального по протяженности сегмента метаплазии (М-критерий) (G. Tytgat, P. Sharma, 2005), необходимые для составления правильного лечения и определения динамики на фоне проводимого лечения. Для повышения точности эндоскопической диагностики используются методы хромоэндоскопии с окраской слизистой оболочки 2% раствором Люголя, метиленовым синим, индигокармином, а также 1% раствором уксусной кислоты. Метод хромоэндоскопического усиления позволяет с точностью до 80% выделить участки метапластической дегенерации эпителия. Биопсийный материал для последующего гистологического исследования берется из четырех квадрантов по окружности пищевода каждые 2 см, начиная от границы зоны метаплазии, а также из участка выше визуально определяемой границы метаплазии, так как именно там наиболее часто локализируются очаги дисплазии и фокусы аденокарциномы [1, 7].

Диагноз ПБ верифицируется в случае обнаружения специализированного цилиндрического эпителия хотя бы в одном из биоптатов, взятом из любого участка слизистой оболочки грудного отдела пищевода, так как именно на фоне кишечной метаплазии выявляются все случаи тяжелой дисплазии эпителия и аденокарциномы пищевода. К факультативному предраковому состоянию относят неполную (толстокишечную) метаплазию, основу которой составляют бокаловидные клетки [9, 15].

Маркером повышенного риска развития аденокарциномы у пациентов с ПБ является слабая и тяжелая дисплазия эпителия [4, 5]. Морфологическими признаками дисплазии при ПБ являются укрупнение ядер, изменение ядерно-цитоплазматического соотношения, нарастание клеточного и ядерного полиморфизма, митотическая активность.

В последнее время в диагностике и скрининге ПБ все чаще используются современные эндоскопические технологии, позволяющие более точно выявлять участки слизистой оболочки пищевода с различными стадиями неопластической прогрессии и выполнять прицельный забор биопсийного материала для морфологического исследования: эндоскопическое ультразвуковое исследование, оптическая когерентная томография (ОКТ), конфокальная лазерная эндомикроскопия, узкоспектральная эндоскопическая методика (Narrow band imaging). Чувствительность последнего метода в диагностике кишечной метаплазии и дисплазии высокой степени составляет 97% и 100%, специфичность — 87%.



Современные оптические эндоскопические методики ОКТ позволяют в реальном масштабе времени выполнять прижизненную «оптическую» биопсию стенки пищевода с визуализацией слоев и прицельной биопсией подозрительных участков слизистой оболочки. Корреляционный анализ данных ОКТ и морфологического исследования позволяет отметить высокую разрешающую способность метода в дифференциальной диагностике ПБ и аденокарциномы пищевода [16].

Метод конфокальной лазерной эндомикроскопии позволяет получать в режиме реального времени *in vivo* гистологические изображения, т.е. осуществлять «виртуальную биопсию» слизистой оболочки в ходе рутинной эндоскопии [4].

Залогом успешной профилактики развития и прогрессирования ПБ является своевременная диагностика и адекватное лечение эрозивных рефлюкс-эзофагитов. Патогенетическое влияние на течение ГЭРБ оказывают ингибиторы протонной помпы (ИПП). Препараты этой группы обеспечивают контроль симптомов рефлюкса, удерживая $\text{pH} > 4$, способствуют заживлению эрозий пищевода и поддержанию ремиссии, препятствуют прогрессированию дисплазии эпителия пищевода, а также необходимы для обеспечения заживления слизистой оболочки после эндоскопического лечения. Прием ИПП приводит к уменьшению степени расширения межклеточных пространств, через которые происходит усиленное проникновение ионов водорода в толщину стенки пищевода, тем самым оказывая прямое патогенетическое воздействие на слизистую оболочку. При ПБ назначение ИПП более чем на 60% уменьшает риск прогрессирования дисплазии высокой степени, поэтому целесообразно использование препаратов этой группы в качестве факторов для первичной хемопревенции аденокарциномы пищевода (ОР 0,43; ДИ 95% 0,21–0,83). Длительность приема ИПП у больных с ПБ без морфологических признаков дисплазии эпителия должна осуществляться не менее 8–12 недель, при дисплазии низкой степени — непрерывно.

Согласно рекомендациям Американской гастроэнтерологической ассоциации по ведению больных с пищеводом Барретта при наличии дисплазии высокой степени рекомендовано эндоскопическое лечение (а не наблюдение). Используются методы термической, ультразвуковой, химической абляции мета- и дисплазированного эпителия, фотодинамическая терапия, а также эндоскопическая резекция слизистой оболочки (Gastroenterology. 2011. Vol. 140. P. 1084–1091). Высокая эффективность лечения ПБ с высокой степенью дисплазии с использованием эндоскопических методик достигается у 70–80% пациентов. В случаях, когда эндоскопическая хирургия не показана или ее проведение невозможно в силу различных причин либо отказа пациента, используется тактика контрольной эндоскопии с биопсией. Пациентам с высокой степенью дисплазии целесообразно активное наблюдение каждые 3 месяца, лицам с низкой степенью дисплазии — 1 раз в год. Пациенты с ПБ без дисплазии должны подвергаться эндоскопическому обследованию каждые 3–5 лет.

Стриктуры пищевода

Вторым по частоте встречаемости осложнений ГЭРБ являются стриктуры пищевода. Согласно статистическим данным они формируются у 7–23% больных. Стриктуры развиваются вследствие длительно существующего эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки пищевода. В местах их заживления формируются рубцы, приводящие к сужению его просвета [12, 13]. Определенную роль в образовании стриктур пищевода в последнее время отводят нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП). По данным ряда исследований типа «случай–контроль» у лиц, принимающих НПВП, имеется повышенный риск развития пептических стриктур пищевода. При этом доказано, что препараты этой группы не инициируют рефлюксную болезнь и не влияют на тонус нижнего пищеводного сфинктера, адекватная функция которого играет ведущую роль в патогенезе ГЭРБ. Имеются предположения, что НПВП и аспирин могут обладать местным раздражающим действием у пациентов с рефлюксной болезнью, вызывая усиление воспаления и формирование стриктуры. Как правило, данные препараты чаще принимают пациенты пожилого возраста, и именно у них чаще встречаются эрозивные формы ГЭРБ, что частично может объяснить случайную взаимосвязь повышенного риска формирования стриктур у лиц, принимающих НПВП.

Стриктуры образуются у больных с длительным анамнезом ГЭРБ. В течение многих месяцев и лет больные предъявляют жалобы на изжогу, иногда в сочетании с кислой отрыжкой, однако данному симптому не придается серьезного значения и не проводится адекватная терапия. Со временем при сужении просвета пищевода до 2 см в клинической картине начинает превалировать дисфагия — нарушение глотания при прохождении твердой и жидкой пищи, боль при глотании. В тяжелых случаях при выраженном сужении просвета пищевода развивается регургитация непереваренной пищей (рвота после приема пищи), значительное снижение массы тела, анемический синдром, общая слабость как следствие недостаточности питания.

Диагностика стриктур пищевода осуществляется с помощью рентгенологического и эндоскопического методов исследования. При рентгеноскопии определяются верхний уровень рубцового стеноза, степень сужения пищевода и протяженность стриктуры, состояние желудка и двенадцатиперстной кишки. Кроме того, рентгенологическое исследование позволяет выявить пищеводно-респираторные свищи и дивертикулы, при которых эндоскопическое исследование и вмешательство следует проводить с особой осторожностью во избежание возникновения серьезных осложнений.

Преимуществом эндоскопического метода диагностики является не только оценка локализации и степени выраженности стеноза, но и возможность непосредственной оценки состояния слизистой оболочки в зоне сужения и выявления пищевода Барретта, а также забора биопсийного материала для морфологического исследования с целью верификации рубцовых стриктур не рефлюксной природы.



По локализации стриктуры разделяются на высокие (вход в пищевод, шейный отдел пищевода), средние (аортальные, бифуркационные), низкие (эпифренальные, кардиальные) и комбинированные (пищевод и желудок).

Для стриктур в исходе длительного течения рефлюксной болезни характерным является формирование единичного сужения в нижней трети пищевода, при гистологическом исследовании выявляется картина пищевода Барретта. В то же время, при других заболеваниях, сопровождающихся формированием стриктур, в частности, эозинофильном эзофагите, наблюдаются множественные циркулярные сужения в верхней и средней трети пищевода, иногда в дистальном отделе пищевода. Циркулярные стриктуры могут сочетаться с эрозиями в виде вертикальных борозд на фоне отека и гиперемии. При гистологическом исследовании выявляется выраженная эозинофильная инфильтрация (более 15 эозинофилов в поле зрения).

Лечение ГЭРБ-ассоциированных стриктур заключается, прежде всего, в своевременной диагностике и адекватном лечении рефлюкс-эзофагита, что является основой профилактики формирования и прогрессирования стриктуры. При назначении ИПП в адекватных терапевтических дозах и длительной кислотной супрессии возможно частичное обратное развитие сформировавшейся стриктуры.

По результатам крупного мета-анализа (Edwards S.J. et al., 2009) суммарные результаты сравнения различных режимов терапии у больных с тяжелым эрозивным эзофагитом продемонстрировали преимущества эзомепразола в дозе 40 мг над препаратами группы омепразола, лансопризола и пантопризола в эффективности лечения эзофагитов высоких градаций (С и D стадий по Лос-Анджелесской классификации) в течение как 4, так и 8 недель.

Длительность лечения эрозивной рефлюксной болезни должна составлять не менее 8 недель. Согласно исследованиям J. Тао и соавторов (2007), в котором оценивалась динамика ширины межклеточных пространств плоского эпителия в пищеводе на фоне терапии эзомепразолом в дозе 40 мг в сутки, показано, что лишь у 83,3% больных с эрозивным рефлюкс-эзофагитом и у 85,5% больных неэрозивной ГЭРБ происходит нормализация межклеточных пространств к окончанию 8-недельного курса терапии. При этом лишь у тех пациентов, у которых нормализовались межклеточные пространства в плоском эпителии в пищеводе, имелся 100% контроль симптомов заболевания.

При клинически значимых симптомах дисфагии и непроходимости пищевода применяются малоинвазивные хирургические вмешательства — бужирование, баллонная дилатация либо установка стентов. После проведения данных хирургических вмешательств, дающих достаточный клинический эффект, обязательным является назначение ИПП.

В случае низкой эффективности консервативного лечения и малоинвазивных хирургических методик проводится объемное хирургическое вмешательство — резекция пораженного сегмента пищевода с последующей пластикой желудка (по Льюису или Гэрлоку).

При ГЭРБ-ассоциированных стриктурах пищевода прогноз относительно благоприятный при условии адекватной терапии этого заболевания. В случае постоянной поддерживающей антисекреторной терапии стриктуры крайне редко рецидивируют, и пациенты в большинстве случаев могут полностью вернуться к привычному образу жизни.

Язвы пищевода

Язвы пищевода наблюдаются у 2–7% больных с рефлюксной болезнью, у 34% больных они сопровождаются кровотечением, у 3% больных течение болезни осложняется перфорацией чаще всего в средостение с развитием медиастинита. Основной вклад в формирование язв пищевода вносит ГЭРБ (около 65%), 20% составляют лекарственные поражения пищевода. Вирусные (ВИЧ-ассоциированные, герпетические, цитомегаловирусные) и кандидозные язвы встречаются в 8% и 3% случаев соответственно. В случае выявления кандидозных язв требуется проведение специфической этиотропной терапии в сочетании с симптоматическим лечением антацидными препаратами.

Для лечения ГЭРБ-ассоциированных язв проводится патогенетическое лечение с использованием ИПП (омепразол 20 мг, лансопризол 30 мг, пантопризол 40 мг, рабепразол 20 мг или эзомепразол 20 мг) 1–2 раза в сутки за 30 минут до приема пищи. Длительность основного курса терапии составляет не менее 8 недель. При обнаружении пищевода Барретта целесообразен непрерывный прием поддерживающей дозы ИПП. В качестве дополнительного лечения могут быть назначены современные прокинетики. С симптоматической целью — антациды и альгинаты.

Таким образом, залогом успешного лечения и профилактики осложнений ГЭРБ является их ранняя диагностика и своевременное лечение рефлюксной болезни. При адекватном подходе, при назначении современных антисекреторных лекарственных средств возможно замедление прогрессирования заболевания, обратное частичное развитие сформировавшихся морфологических изменений слизистой оболочки пищевода, обеспечение стойкой клинической ремиссии ГЭРБ и улучшение качества жизни пациентов.

Литература

1. Ахметов Т.В., Петров С.В., Бурмистров М.В. и др. Современная морфологическая оценка пищевода Барретта и рака пищевода // Практическая медицина. — 2008. — №26. — С. 6–8.
2. Болезни пищевода / Под ред. В.Т. Ивашкина, А.С. Трухманова. — М.: Трида-Х, 2000. — 179 с.
3. Васильев Ю.В. Пищевод Барретта: этиопатогенез, диагностика, лечение больных // Трудный пациент. — 2006. — Т. 4, №7. — С. 29–37.
4. Коломацкая П.Б. Пищевод Барретта. Эпидемиология, экология, патогенез, морфологическая характеристика, возможности эндоскопической диагностики // Вестник РНЦРР МЗ РФ. — 2011. — №11.
5. Тер-Ованесов М.Д. Пищевод Барретта: этиология, патогенез, современные подходы к лечению (обзор) // Мед. альманах. — 2011. — №5 (18).

Полный список литературы, включающий 17 пунктов, находится в редакции.



Цироз печінки: стандарти діагностики та лікування з урахуванням рекомендацій доказової медицини

Цироз печінки (ЦП) — хронічне дифузне прогресуюче захворювання печінки, яке проявляється структурною перебудовою її паренхіми у вигляді вузликової трансформації та фіброзу внаслідок некрозу гепатоцитів, появою шунтів між портальною і центральними венами в обхід гепатоцитів з розвитком портальної гіпертензії та наростаючої печінкової недостатності. ЦП займає перше місце серед причин смертності від хвороб органів травлення. Поширеність захворювання становить 2–3%, воно в 2 рази частіше зустрічається у чоловіків віком старше 40 років.

Етіологія

Причини розвитку захворювання:

- хронічний вплив вірусів В, С, D;
- тривале вживання алкоголю;
- вплив токсичних речовин (хлорвмісні розчинники, інсектициди), деяких медикаментів (метотрексат, циклофосфамід, аміодарон тощо);
- аліментарна недостатність (дефіцит білків, вітамінів та ліпотропних факторів);
- порушення обміну окремих речовин: заліза (гемохроматоз), міді (хвороба Коновалова–Вільсона), дефіцит α_1 -антитрипсину;
- тривалий внутрішньо- і позапечінковий холестаз (хвороба жовчовивідних шляхів), порушення венозного відтоку з печінки (синдром Бадда–Кіарі, констриктивний перикардит), хронічна серцева недостатність — ХСН (при ній розвивається фіброз, а не цироз, але історично ці зміни називають циротичними).

Патогенез

Патогенез захворювання складний [1, 3, 8].

1. Провідним патогенетичним фактором при ЦП є розвиток мостовидних некрозів у паренхімі, що призводить до загибелі гепатоцитів і значного зниження функціональної здатності цього важливого органа, який нейтралізує та метаболізує всі складні метаболічні розпади різних речовин.

2. Некрози порушують нормальну регенерацію печінки в результаті розвитку сполучної тканини, яка розділяє

дольку на декілька неправильних частин (несправжніх дольок), що сприяє розвитку шунтування кровоплину в обхід гепатоцитів.

3. Значно порушується архітектоніка печінкових дольок, новостворені балки не завжди орієнтовані від портального тракту до центральної вени, відбувається погіршення кровопостачання гепатоцитів у новоутворених несправжніх дольках, що сприяє виникненню гіпоксії на фоні хронічного запального процесу.

4. Обхідний портальний кровообіг при ЦП сприяє розвитку ендотоксинемії, бактеріємії, активації системи гуморального імунітету, гіпергамаглобулінемії, зниженню детоксикаційної функції печінки (азотистих сполук кишкового походження, метаболізму лікарських засобів).

5. Відбувається стиснення регенераторними циротичними вузлами термінальних розгалужень печінкових вен і гілок ворітної вени в портальних трактах, що є основною причиною розвитку портальної гіпертензії. Поряд з цим, підвищенню тиску в системі ворітної вени сприяють артеріовенозні анастомози між гілками печінкової артерії і ворітної вени у фіброзних септах, а на пізніх етапах захворювання відбувається блокада відтоку портальної крові, сповільнення кровообігу, в деяких випадках — виникнення зворотного кровообігу у ворітній вені.

6. Імунологічне порушення, збільшення прозапальних цитокінів.

Класифікація

Класифікацій ЦП є багато. Приводимо одну із них, яка об'єднує ряд відомих класифікацій (Акапулько, 1974; ВООЗ, 1978 з доповненнями Логінова А.С., Блока Ю.Е., 1987; Лос-Анджелес, 1994, з уточненнями МКХ-10).

I. За етіологією:

- вірусний (вірусний гепатит В, С, D, G);
- алкогольний;
- токсичний;
- аутоімунний (внаслідок аутоімунного гепатиту);
- внаслідок метаболічних порушень (хвороба Вільсона–Коновалова, недостатності α_1 -антитрипсину, глікогенозу IV типу, галактоземії);



Таблиця 1. Ступені активності ЦП (за С.Д. Подимовою, 1993)

Показники сироватки крові	Помірна активність	Висока активність
α ₂ -Глобулін, %	Підвищений до 13	Понад 13
γ-Глобулін, %	Підвищений до 27–30	Понад 30
Тимолова проба, од.	Підвищено до 8–9	Понад 9
Сулемова проба, мл	Знижено до 1,2–1,8	Менше ніж 1,2
АлАТ	Підвищена в 1,5–2 рази	Підвищено в 3 рази і більше

- застійний (при ХСН);
- біліарний (первинний і вторинний);
- криптогенний (з невідомою або невстановленою етіологією).

II. За морфологічною характеристикою:

- дрібновузловий (вузли діаметром 1–3 мм);
- великовузловий (вузли різних розмірів, діаметром 5 мм і більше);
- змішаний (дрібно-, великовузловий);
- неповний перетинковий (септальний).

III. За активністю та швидкістю прогресування:

- активний (з помірною або високою активністю) та неактивний;
- швидкопрогресуючий, повільнопрогресуючий, латентний.

IV. За тяжкістю перебігу:

- компенсований (печінкова енцефалопатія та асцит відсутні);
- субкомпенсований (печінкова енцефалопатія I–II ступенів, асцит добре коригується медикаментозною терапією);
- декомпенсований (печінкова енцефалопатія III ступеня, резистентний напружений асцит).

V. Ускладнення:

- печінкова кома (або прекома);
- кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу та шлунка, гемороїдальних вен;
- тромбоз ворітної вени;
- бактеріальний перитоніт;
- цироз — рак.

Класифікацію ступенів активності та тяжкості ЦП наведено в таблицях 1 та 2.

Приклади формулювання діагнозу

1. Великовузловий прогресуючий ЦП, НVC етіології в активній фазі, стадія компенсації.

2. ЦП алкогольної етіології, дрібновузловий, з помірною активністю, повільнопрогресуючий, субкомпенсований.

Клініку та діагностику захворювання наведено в алгоритмі 1.

Таблиця 2. Ступені тяжкості ЦП (за критеріями Уайльда, 1964, у модифікації П'ю, 1973)

Цифровий еквівалент, бали	Білірубін крові, мг/100 мл	Альбумін сироватки крові, г/100 мл	Протромбіновий індекс, %	Печінкова енцефалопатія, стадії	Асцит
1	<2	>3,5	80–100	Немає	Немає
2	2–3	2,8–3,5	79–60	I–II	М'який (епізодичний), добре коригується медикаментозними препаратами
3	>3	<2,8	<60	III–IV	Напружений рефракторний (резистентний до медикаментозної терапії після парацентезу, швидко прогресує)

Таблиця 3. Характеристика клінічних ознак ЦП

Клінічна ознака	Причина
Жовтяниця	Порушення екскреторної функції гепатоцитів (спостерігається при рівні білірубіну >20 мг/л)
Павукоподібні (зірочкові) телеангіоми	Підвищений рівень естрадіолу, зменшення руйнування естрадіолу в печінці
Горбиста печінка	Фіброз, нерівномірна регенерація
Спленомегалія	Портальна гіпертензія, застійні явища в селезінці
Асцит	Портальна гіпертензія
«Голова медузи»	Портальна гіпертензія, скидається кров із ворітної вени
Синдром Крювельє–Баумгартена (систолічний шум в епігастрії)	Скид крові із ворітної вени і гілок пупочної вени, може бути без наявності «голови медузи»
Еритема долоней	Підвищення рівня естрадіолу, зменшення руйнування естрадіолу в печінці
Білі нігті	Гіпоальбумінемія
Гіпертрофічна остеоартропатія (потовщення кінцевих фаланг пальців)	Гіпокаліємія внаслідок скиду крові справа наліво, портопупьмональна гіпертензія
Контрактура Дюп'ютрена (фіброз та укорочення фасції долоней)	Підвищений оксидантний стрес, підвищення рівня інозину (зловживання алкоголем або цукровий діабет)
Гінекомастія, втрата волосся за чоловічим типом	Підвищене перетворення андростендину в естрон і естрадіол, зменшення руйнування естрадіолу в печінці
Гіпогонадизм (при алкогольному цирозі)	Пряма токсична дія алкоголю або заліза
Пургатий «тремор» (асинхронний рух рук у положенні тильного згинання)	Печінкова енцефалопатія, розторможення рухливих нейронів
Печінковий запах із роту	Летучий диметилсульфід при печінковій недостатності
Анорексія, втрома, зменшення маси тіла, м'язова атрофія	Катаболічний метаболізм у зв'язку з захворюванням печінки
Цукровий діабет 2-го типу	Порушення засвоєння глюкози або зниження виведення інсуліну печінкою

Патогенез клінічних симптомів ЦП представлено в таблиці 3.

Особливості клінічних критеріїв первинного біліарного ЦП наведено в таблиці 4.

**Алгоритм 1. Стандарти діагностики ЦП [3]***Критерії за даними клінічних синдромів*

1. Больовий
2. Астенічний
3. Диспепсичний
4. Холестатичний
5. Геморагічний
6. Лихоманковий
7. Дисгормональний
8. Суглобовий
9. Набряково-асцитичний
10. Енцефалопатичний

Об'єктивні критерії

1. Жовтяниця
2. «Печінкові» знаки
3. «Барабанні» палички
4. Гепатомегалія
5. Спленомегалія
6. Синдром портальної гіпертензії (метеоризм, набряки, асцит, «голова медузи»)

Лабораторні критерії

1. Гематологічні: анемія (зниження кількості еритроцитів і гемоглобіну), гіперспленізм (зменшення кількості лейкоцитів, еритроцитів, тромбоцитів), протромбіновий час або індекс знижені
2. Синдром цитолізу, синдром холестазу
3. Синдром імунного запалення
4. Синдром недостатності синтетичної функції печінки
5. Синдром печінкової гіперазотемії

*Інструментальні критерії***1. Ультразвукові критерії:**

- збільшення печінки різного ступеня (але можливе зменшення за рахунок атрофії), наявність нерівності контура вентральної поверхні печінки, ущільнення капсули, широка полоса високої ехогенності, в паренхімі визначаються щільні стрічкоподібні структури;
- з боку судин — грубі порушення (зниження кровонаповнення судин, від чого вени мало відрізняються від навколишньої тканини, дрібні судини не визначаються, збільшення діаметра портальної вени більше 15 мм, селезінкової вени — більше 10 мм, реканалізація пуповинних вен, спонтанні судинні шунти);
- пізно формується збільшена селезінка;
- ехолокація дозволяє діагностувати накопичення асцитичної рідини спочатку навколо печінки, потім в бокових відділах живота та в малому тазі

2. Радіонуклідні критерії:

- час напівперіоду кліренсу радіофармпрепарату в крові подовжується до 10 хв, максимум концентрації в паренхімі печінки — до 44 хв, напівперіод екскреції радіоізоотопу із печінки — 200 хв, розподілення ізоотопу крупновогнищеве нерівномірне, нерідко більш інтенсивне зображення лівої долі;
- часто спостерігається зменшення розмірів печінки внаслідок різкого зниження накопичення ізоотопу в краєвих зонах;
- структура селезінки стає неоднорідною внаслідок тромбозів і вогнищевої інфільтрації



Таблиця 4. Клінічні критерії первинного біліарного ЦП

Специфічні прояви	Асоційовані захворювання
Слабкість, підвищена втомлюваність	Дисфункція щитоподібної залози
Шкіряний свербіж	Синдром Шегрена
Портальна гіпертензія Остеопороз	CREST-синдром Синдром Рейно
Ксантоматоз	Ревматоїдний артрит
Мальабсорбція жиророзчинених вітамінів	Ураження кишки (за типом глютенкової ендопатії)
Інфекції сечових шляхів	Хронічний пієлонефрит
Злоякісні пухлини	Запальне захворювання товстої кишки

Таблиця 5. Інтерпретація лабораторних даних при ЦП

Параметр	Інтерпретація показника
Підвищення активності АсАТ, АлАТ	Характеризують цитоліз — ураження гепатоцитів, часто >1, при алкогольному цирозі в результаті дефіциту вітаміну В ₆
Підвищення рівнів лужної фосфатази, гамаглутамінтрансферази	Характеризують холестаза
Зменшення рівня альбумінів	Зниження синтетичної функції печінки, надходження в асцитичну рідину та інтерстицій (збільшується при запаленні печінки)
Збільшення рівня білірубину	Холестаза, зниження екскреторної функції гепатоцитів і нирок (посилюється при системному запаленні)
Зменшення протромбінового часу	Зниження печінкою протромбін-утворюючої функції печінки
Гіперімунглобулінемія (збільшення IgG)	Скид портальної венозної крові, що переносить антиген у напрямку до лімфоїдних тканин, що призводить до стимуляції плазмоцитів
Гіпернатріємія	Неможливість екскреції вільної рідини нирками внаслідок підвищеної активності антидіуретичного гормону
Анемія	Характеризує дефіцит філатів, гіперспленізм, пряму токсичну дію (алкоголю), шлунково-кишкову кровотечу
Тромбоцитопенія	Супроводжується гіперспленізмом, дисфібриногенемією, зниженням продукції тромбопоєтину печінкою

Таблиця 6. Рекомендації щодо лікувального харчування при захворюваннях печінки

Захворювання		Білок, г/кг на добу	Калорійність, ккал/кг на добу	Енергетичний субстрат		Мета лікувального харчування
				Вуглеводи, %	Жир, %	
Цироз (неускладнений)		1,0–1,5	30–40	67–80	20–33	Попередження недостатнього харчування, покращення регенерації
Цироз (ускладнений)	Знижено харчування	1,0–1,8	40–50	72	28	Відновлення нормального статусу харчування
	Холестаза	1,0–1,5	30–40	73–80	20–27	Попередження зниження харчування, лікування мальабсорбції
Енцефалопатія	Ступінь I або II	0,5–1,5	25–40	75	25	Забезпечення потреб у харчуванні без посилення енцефалопатії
	Ступінь III або IV	0,5–1,0	25–40	75	25	Забезпечення потреб у харчуванні без посилення енцефалопатії

Трактовка отриманих лабораторних даних при ЦП подається в таблиці 5.

Лікування

Лікування ЦП викладено в багатьох джерелах [4–6].

Загальну характеристику харчування при ЦП наведено в таблиці 6.

Нижче наведено групи препаратів, які призначають

з метою поліпшення метаболізму гепатоцитів.

1. Вітамінотерапія — рекомендують полівітамінні комплекси (ундевіт, декамевіт, еревіт, ревіон по 1–2 таблетки на день) протягом 1–2 місяців з повторенням курсу 2–3 рази на рік (особливо взимку та навесні).

2. Рибоксин (інозит F) — поліпшує синтез білка в тканинах і гепатоцитах. Препарат призначають по 0,2–0,4 г 3 рази на день протягом 1–2 місяців.



Алгоритм 2. Методи корекції різних синдромів при ЦП

Корекція синдромних порушень при ЦП	Методи корекції
1. Базисна терапія	<ol style="list-style-type: none">Глюкокортикостероїд преднізолон по 15–20 мг при помірній, по 20–25 мг — при вираженій активності, по 30–40 мг — при аутоімунному цирозі перорально протягом 3–4 тижнівДелагіл по 250–500 мг (1–2 таблетки) 1 раз на добу (можливе поєднання з преднізолоном по 5–15 мг на добу)Імунодепресант азатиоприн (імуран) по 100 мг на добу (тільки в стадії активного процесу) в комбінації з преднізолоном по 10 мг на добу тривало
2. Корекція метаболічних порушень	<ol style="list-style-type: none">Ессенціале по 10–20 мл в/в 2–3 рази на добу у 5% розчині глюкози, потім перорально по 2–3 капсули 3 рази на добу протягом 1–2 місяцівРибоксин по 0,2–0,4 г (1–2 таблетки) 3 рази на добу протягом 1–2 місяцівЛіпоева кислота (ліпамід) по 25 мг (1 таблетка) 4 рази на добу, курс — 2 місяці, при енцефалопатії — допоміжно призначати 2–4 мл 2% розчину в/мПіридоксальфосфат (кофермент вітаміну В₆) по 2 таблетки (20 мг) 3 рази на добу або по 10 мг 1–3 рази на добу протягом 1 місяцяКокарбоксилаза (кофермент вітаміну В₁₂) по 100 мг в/м 1 раз на добу протягом 2–4 тижнівФлавінат (кофермент вітаміну В₁₂) по 250–500 мкг 1 раз на добу, з перервами 1–3 дні, курс — 10–15 ін'єкційТокоферол ацетат (вітамін Е) по 1 капсулі (0,2 мл 50% розчину) 1 місяць або по 1–2 мл 10% розчину в/м 2 тижні
3. Дезінтоксикаційна терапія	<ol style="list-style-type: none">Неогемодез по 400 мл + 500 мл 5% розчину глюкози + 100 мг кокарбоксилази в/в протягом 10 днівАльбумін по 150 мл 10% розчину в/в 1 раз в 2–3 дні, всього 4–5 інфузій
4. Корекція набряково-асцитичного синдрому	<ol style="list-style-type: none">Верошпірон (спіронолактон) по 150–200 мг на добу, через 7–10 днів дозу зменшують до 100–150 мгФуросемід (лазікс) по 40–80 мг 2–3 рази на тиждень на фоні застосування верошпірону 100–150 мг кожного дня (однак високі дози фуросеміду можуть призвести до розвитку гепатаргії)Можливі такі комбінації:<ul style="list-style-type: none">фуросемід 80 мг + гіпотіазид 25 мг + верошпірон 200 мг;торасемід (трифас) 20–100 мг + верошпірон 200 мг + гіпотіазид 25 мгНеобхідна корекція гіпоальбумінемії — альбумін по 100 мл 20% розчину 5–6 інфузій або свіжозаморожена плазма по 150 мл (4–5 інфузій)
5. Корекція холестатичного синдрому (усунення свербіжів шкіри)	<ol style="list-style-type: none">Урсодезоксихолієва кислота по 12–15 мг/кг на добу протягом 6 місяців (має цитопротекторну та жовчогінну дію, зменшує дефіцит жовчних кислот у кишечнику). Разом з кишечними антисептиками вона зумовлює підвищення бактеріцидності жовчі та кишечного вмісту, пригнічення бактеріального росту в кишечнику, купування бродильної та гнильної диспепсії (профілактика печінкової енцефалопатії)Холестирамін по 4–8–16 г 3 рази на добу тривало (ефект виникає через 6–30 днів)Активоване вугілля по 3–5 таблеток 3 рази на добуБілігнін (гальмує реабсорбцію жирних кислот) по 5–10 г 3 рази на добу за 40 хв до їжіЗиксорин (індуктор ферментів гепатоцитів, зменшує свербіж шкіри) по 1 капсулі (100 мг) 2 рази на добуМетронідазол по 250 мг 3 рази на добу протягом 7 днівФенобарбітал (з обережністю)
6. Усунення портальної гіпертензії (зниження портального тиску)	<ol style="list-style-type: none">Вазопресин (пітресин) по 20 Од в 100–200 мл 5% розчину глюкози (за необхідності введення повторюють кожні 4 години)Гліпресин по 2 мг 6 разів на добуМетопролол по 25 мг 2 рази на добуІнгібітор АПФ — еналаприл чи енам по 10 мг на добуБлокатор рецепторів ангіотензину II (лозартан, ірбесартан)Фуросемід по 40 мг на добу або трифас по 20 мг на добуАнтагоністи кальцію (верапаміл, ніфедипін)Соматостатин (сандостатин) по 0,2 мг 3 рази на добу п/шНітрати (нітрогліцерин, кардикет, олікард)
7. Гемостатична терапія при кровотечах	<ol style="list-style-type: none">Свіжозаморожена плазма по 300–600 мл в/в струминноАнтигемофільна плазма по 100–150 мл в/в крапельноАмінокапронова кислота (ацепрамін) по 50–100 мл 5% розчину в/в крапельно кожні 6 годинДіцинон по 2 мл 12,5% розчину в/в, в/мКонтрикал по 30–40 тисяч ОД в/в 2 рази на добуКальцію хлорид по 10 мл 10% розчину в/вАнаприлін (пропронолол) по 20–40 мг 3 рази на добу тривало (зменшує портальний тиск)Хірургічні методи:<ul style="list-style-type: none">лазерна коагуляція варикозно розширених вен стравоходу;ендоскопічна склеротерапія варикозних вузлів стравоходу та шлунка;балонна тампонада стравохідним зондом Блекмора;гастростомія з прошиванням вен стравоходу та шлунка
8. Усунення гіповолемії	<ol style="list-style-type: none">Поліглюкін по 1–1,5 л в/в крапельноНативна плазма по 200–400 мл в/в крапельноАльбумін по 100 мл 20% розчину в/в крапельно5% розчин глюкози + ізотонічний розчин натрію хлориду + розчин Рінгера до 1–2,5 л на добу



Алгоритм 3. Стандарти лікування ЦП [3]

Крок 1

Базисна терапія включає:

- раціональне харчування;
- обмеження прийому гепатотоксичних препаратів та алкоголю;
- ліквідацію симптомів диспепсії одним із ферментативних препаратів (креон, панцитрат, мезим-форте, лікреаза, панкреаль) по 5 днів кожні 2 місяці;
- етіотропне фонове лікування залежно від причини ЦП

Крок 2

Лікування компенсованого ЦП

(клас А по Чайльд-Пью):

- креон (панкреатин, панзинорм, панцитрат, лікреазе, мезим форте) по 1 драже 3 рази на добу протягом 2 тижнів

Крок 3

Лікування субкомпенсованого ЦП

(клас Б по Чайльд-Пью):

- дієта з обмеженням білка до 0,5 г/кг маси тіла і кухонної солі менше 2,0 г на добу;
- спіронолактон (верошпірон) по 100 мг на добу перорально постійно;
- при появі асцити — фуросемід (лазікс) по 1–2 мл в/в щоденно + 40–80 мг на добу перорально або торасемід в оптимальних дозах;
- лактулоза (лактіол, нормазе) по 60 мл на добу в/в постійно;
- неоміцин сульфат або ампіцилін по 0,5 г 4 рази на добу по 5 днів кожні 2 місяці

Крок 4

Лікування декомпенсованого ЦП

(клас С по Чайльд-Пью):

- парацетез з видаленням асцитичної рідини та одночасним введенням 10 г альбуміну в/в на 1 л асцитичної рідини або 100–150 мл поліглюкіну;
- неоміцин сульфат або ампіцилін по 1 г 4 рази на добу 5 днів;
- лактулоза по 60 мл на добу в/в 10 днів;
- гепастерія-А по 500–1000 мл на добу в/в крапельно 5–7 днів;
- орніцетил по 2–6 г на добу в/м або по 2 г 1–2 рази щоденно в/в;
- сомататин по 250 мкг 6–8 разів на добу в/м до зупинки кровотечі

Примітка: при компенсованому і субкомпенсованому цирозах на фоні вірусного гепатиту В, С, D у фазі реплікації вірусу можуть бути призначені інтерферони (протипоказані при декомпенсованому ЦП) по 3–6 млн МО 3 рази на тиждень – при гепатиті С і по 5–10 млн МО 3 рази на тиждень – при гепатиті В

3. Ліпоєва кислота — кофермент, що бере участь в окислювальному декарбоксілюванні піровиноградної кислоти та α -кетокислот і енергетичному утворенні, поліпшує ліпідний та вуглеводний обмін, нормалізує функціональний стан гепатоцитів.

4. Ессенціале — стабілізує мембрани гепатоцитів, містить ессенціальні фосfolіпіди, що входять до складу клітинних мембран, насичені жирні кислоти та вітаміни.

5. Глюкокортикостероїди і негормональні імунодепресанти мають протизапальну дію та пригнічують аутоімунні процеси. Поряд з цим, глюкокортикостероїди знижують рівень РНК, яка необхідна для синтезу колагену.

6. Глюкокортикостероїди призначають пацієнтам з активним ЦП, а також при виражених симптомах гіперспленізму. Вони мають протизапальні, антиоксидантні та імунодепресантні властивості. Максимальну дозу преднізолону (20–30 мг на добу) призначають протягом

3–4 тижнів до зменшення рівня білірубіну і зниження активності амінотрансфераз у 2 рази.

7. Д-пеніциламін (купреніл) перешкоджає утворенню поперечних з'єднань у молекулі колагену при ЦП, його призначають по 300–900 мг на добу протягом 3–12 місяців. Однак цей препарат може викликати панцитопенію, пригнічення мієлопоезу, нефротичний синдром. Лікування ЦП наведено в алгоритмах 2, 3.

Особливості медикаментозного лікування деяких форм ЦП наведено в таблиці 7.

Велике значення має сумісність препаратів при ЦП, що відображено в таблиці 8.

Тактику лікування вірусного ЦП представлено в таблиці 9.

Стандарти лікування первинного біліарного ЦП згідно з рекомендаціями доказової медицини наведено в таблиці 10.



Таблиця 7. Особливості медикаментозного лікування деяких форм ЦП

Форма ЦП	Медикаментозне лікування
ЦП при хворобі Вільсона–Коновалова	1. Д-пеніциламін (купреніл) — по 1000 мг на добу тривало з добром індивідуальної дози
ЦП при гемохроматозі	1. Десферал по 500–1000 мг на добу в/м разом з кровопусканням (500 мл щотижнево до гематокриту менше 0,5) і загальної залізов'язуючої здатності крові менше 50 ммоль/л 2. Інсулін у дозі з урахуванням тяжкості цукрового діабету
Первинний біліарний ЦП	1. Урсодезоксихолієва кислота по 750 мг на добу тривало 2. Холестирамін по 4–12 г на добу

Примітка: згідно з даними доказової медицини гепатопротектори в лікуванні хворих на ЦП використовувати не слід.

Таблиця 8. Сумісність лікарських засобів при захворюваннях печінки [2]

Препарат	Преднізолон	Плаквеніл	Ессенціале Н	Силімарин	Катерген	Вітамін Е	Ліпамід	Вітаміни
Преднізолон		+	+	+	±	±	+	+
Плаквеніл	+		+	+	±	+	+	+
Ессенціале Н	+	+		±	±	+	+	+
Силімарин	+	+	±		±	+	±	+
Катерген	±	+	±	±		+	±	+
Вітамін Е	±	+	+	+	+		+	+
Ліпамід	+	+	±	±	±	+		+
Вітаміни	+	+	+	+	+	+	+	

Примітки: + — поєднуються; +! — поєднання найбільш раціональне; ± — поєднання умовне, тільки за особливими показаннями.

Таблиця 9. Схема лікування вірусного ЦП [7]

НВеА	HBV ДНА*	Стратегія лікування
+ або –	+	Компенсований: терапія інтерфероном альфа, пегілізованим інтерфероном альфа-2а або інтерфероном альфа-2в (вимагається моніторингування), ламівудином або ентекавіром
+ або –	+	Декомпенсований: обережна** терапія ламівудином, алефовіром. Оптимальна тривалість лікування не встановлена
+ або –	+	Трансплантація печінки
+ або –	–	Компенсований — спостереження
+ або –	–	Декомпенсований — трансплантація печінки

Примітки: * — HBV ДНА >10⁵ копій в 1 мл; цей показник вибраний довільно і може бути нижче у пацієнтів при декомпенсованому ЦП; ** — пацієнти з ламівудинрезистентним HBV можуть відповідати на терапію алефовідом або ентекавіром.

Частим ускладненням ЦП є розвиток накопичення рідини в черевній порожнині. В практичній роботі доцільно застосовувати класифікацію Міжнародного товариства з вивчення асцити (International Ascetic Club), яка включає III ступеня залежно від його вираженості:

- I ступінь — рідина в черевній порожнині визначається тільки при ультразвуковій діагностиці;
- II ступінь — виникає симетричне збільшення живота;
- III ступінь — розвиток напруженого асцити.

Якщо правильне призначення сечогінних препаратів не зумовлює зменшення ознак асцити — його називають резистентним, що зустрічаються в 10% випадків при ЦП.

Нижче наведено критерії резистентного асцити (за К.Р. Мооге).

1. Недостатня ефективність від застосування максимальних доз діуретиків (спіронолактону 400 мг на добу, фуросеміду 160 мг на добу) протягом 1 тижня при дотриманні дієти зі вмістом солі 5,2 г на добу.

2. Відсутність відповіді на лікування: зниження маси тіла не менше 0,8 кг кожні 4 дня.

3. Ранній рецидив асцити: повернення асцити I–II ступеня протягом 4 тижнів від початку лікування.

4. Ускладнення, зумовлені прийомом діуретичних засобів:

- портосистемна енцефалопатія;
- ниркова недостатність — підвищення концентрації сироваткового креатиніну більше ніж на 100% до рівня >2 мг/дл;
- гіпонатріємія (вміст натрію в сироватці крові знижується більше ніж на 10 ммоль/л до рівня менше 125 ммоль/л);
- гіпокаліємія — зниження рівня сироваткового К⁺ менше 3,5 ммоль/л;
- гіперкаліємія — підвищення рівня сироваткового К⁺ більше 5,5 ммоль/л;

Лікування асцити залежно від ступеня вираженості:

- пацієнтам з асцитом I ступеня призначають тільки дієту з обмеженням солі до 1,5 г на добу;
- при асциті II ступеня допоміжно призначають спіронолактон 200 мг на добу або амілорид 5–10 мг на добу.



Таблиця 10. Стандарти лікування первинного біліарного ЦП з урахуванням рекомендацій доказової медицини

Назва заходу	Клінічні рекомендації	Клас, рівень достовірності
Урсодезоксихолева кислота	Діє як холеретик, цитопротектор, підвищує транспорт внутрішньоклітинних жовчних кислот із гепатоцитів. Доза становить 12–15 мг/кг на добу. Підвищує виживання пацієнтів після 4 років лікування. Покращує біохімічні показники, обмін холестерину, ефективність становить 25–30%	Поодинокі дослідження
	При її комбінації з метотрексатом, колхіцином або преднізолоном не спостерігається підвищення ефективності	I A, D, E
Імунодепресанти	Проведені РКД не встановили значного позитивного ефекту азатиоприну та циклоспорину. Метотрексат діє позитивно на біохімічні і гістологічні зміни у дозі 0,25 мг/кг на тиждень перорально. Препарат викликає токсичний ефект при 6-річному спостереженні	
Інгібітори кальциневрину	У ряді досліджень показано, що циклоспорин полегшує симптоми і покращує біохімічні показники при первинному біліарному ЦП. При тривалому застосуванні в нирках за даними біопсії виникають токсичні зміни	
Глюкокортикоїди	Зменшують клінічні прояви і покращують біохімічні показники, однак це пов'язано з посиленням резорбції кісткової тканини, тому їх використовувати не бажано	
БАБ	Для первинної і вторинної профілактики кровотеч із варикозно розширених вен стравоходу у таких пацієнтів застосовують неселективні БАБ. При цьому печінковий венозний тиск зменшується на 12 мм рт.ст. (на 20%) від попередніх показників. Британське товариство гастроентерологів рекомендує спочатку пропранолол застосовувати у дозі 40 мг 2 рази на добу, потім — 80 мг 2 рази на добу, але ефективність його невелика. При титруванні препарату частота серцевих скорочень повинна зменшуватися на 25%. Раннє застосування пропранололу зменшує кількість кровотеч і сповільнює ріст варикозного розширення вен стравоходу	
Нітрати	Призначають у разі, якщо є протипоказання до застосування БАБ. Для максимального зниження тиску в портальній вені комбінують БАБ з монітратами	
Препарати кальцію	Попередження стероїдіндукованого остеопорозу у таких пацієнтів досягається шляхом вживання з їжею 1500 мг кальцію, що може дати позитивний ефект	III C
Вітамін Д	Попереджує виникнення стероїдіндукованого остеопорозу при щоденному вживанні з їжею 1000 ОД вітаміну Д	III C
Антибіотики та уроантисептики	Призначають при розвитку інфекції в сечовідних шляхах	Немає даних
Ретинол (вітамін А)	Використовують вітамін А при дефіциті жиророзчинних вітамінів у пацієнтів з гіпербілірубінемією	III C
Холестирамін	Препарат першої лінії при лікуванні шкіряного свербіжу у зв'язку з холестазом. Зв'язує не тільки жовчні кислоти, але й пероральні препарати (тироксин, дигоксин, гормональні контрацептиви). Початкова доза становить 4 г на добу, дозу можна збільшити до 16 г на добу	III C
Рифампіцин	Показаний при свербіжу у хворих з холестазом, коли неефективний холестирамін. Доза становить 150 мг 2–3 рази на добу, ефект настає через 1 місяць	III C
Блокатори опіоїдних рецепторів: налоксон, налтрексон	Застосовують при резистентному свербіжу шкіри до інших препаратів у хворих з холестазом. Позитивний ефект спостерігається при тривалому (до 9 місяців) лікуванні. РКД показали, що налтрексон викликає симптоми відміни, але тільки у половини пацієнтів зменшує шкіряний свербіж, поряд з цим препарат зменшує депресію	III C
Плазмаферез	Застосовують при неефективності інших методів лікування перед трансплантацією печінки	
Антагоністи кальцію	Призначають при синдромі Рейно, але вони погіршують моторику стравоходу	
Трансплантація печінки	Рекомендується при печінковій недостатності	II A, C, D
	Може значно зменшувати симптоми свербіжу і остеопорозу кісток. Показники виживання становлять 95% і 85% пацієнтів протягом 1 та 5 років відповідно. В 25% випадків проводять повторну трансплантацію при розвитку синдрому зникнення жовчних протоків. Протягом 1–3 місяців спостерігають зменшення щільності кісток, яке відновлюється через 9–12 місяців	IV C

Примітки: БАБ — блокатори β-адренорецепторів, РКД — рандомізоване клінічне дослідження.

Хворим з периферичними набряками призначають також 20–40 мг фуросеміду чи торасеміду до повного зникнення асциту;

- пацієнтам з асцитом III ступеня проводять тотальний парацентез з призначенням альбуміну — 8 г на кожний літр видаленої рідини. При евакуації рідини обсягом понад 5 л краще призначати альбумін, ніж плазмозаміщуючі розчини (декстран, поліглюкін). Показано застосування сандостатину (соматостатину), що зменшує портальну гіпертензію;

- при резистентному асциті показана трансплантація печінки;

- портальну гіпертензію знижують неселективні БАБ (пропранолол, кавердиллол, останній у 2–3 рази

ефективніший за пропранолол), в той час як селективні БАБ — малоефективні;

- нітрати зменшують виникнення або попереджують розвиток кровотеч із варикозно розширених вен стравоходу.

Необхідно пам'ятати, що нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), які пригнічують синтез тромбоксану, протипоказані при прогресуючому ЦП через високий ризик розвитку ниркової недостатності, ультроерогенного ураження травного каналу та посилення асциту.

Стандарти лікування та профілактики асциту наведено в таблиці 11.



Таблиця 11. Лікування і профілактика асцити

Препарат	Зміст стандарту	Клас, рівень доказовості
Антагоністи альдостерону	Дієта з обмеженням натрію, застосування спіронолактону і фуросеміду ефективні у профілактиці накопичення рідини і рецидиву асцити у пацієнтів з цирозом. Таку комбінацію препаратів рекомендують при неефективності дієти з низьким вмістом натрію (2 г на добу) для контролю асцити	
	У великих РКД виявлено, що при ЦП обмеження натрію, прийом спіронолактону, фуросеміду і торасеміду ефективні для контролю асцити у 90% пацієнтів. Спіронолактон застосовують як препарат першої лінії для лікування асцити, другої лінії — застосовують спіронолактон у дозі 100 мг на добу + фуросемід або торасемід у дозі 40 мг на добу (деяким пацієнтам дозу спіронолактону збільшують до 600 мг на добу)	
Діуретики	Застосуванню діуретиків у чутливих до них пацієнтів потрібно надавати перевагу перед повторними парацентазами до тих пір, поки асцит не стане рефрактерним до такого лікування або не приєднається інфекція	
Парацентез	Якщо на фоні діуретичної терапії виникає ХНН, рекомендують не приймати препарати, а зробити парацентез. При цьому слід видаляти всю асцитичну рідину (не частіше 1 разу в 2 тижні або при наростанні задишки). Повторний парацентез — це альтернатива медикаментозної терапії	
	При проведенні парацентезу порівняно із застосуванням діуретиків виживання пацієнтів однакове. Введення альбуміну після великих за обсягом парацентезів >5 л рідини може попереджати порушення мікроциркуляції та розвиток ХНН	I
Холестирамін	Зменшує свербіж шкіри, зв'язує жовчні кислоти та інші аніони. Це препарат першої лінії, який може перешкоджати всмоктуванню інших медикаментів (дигоксин, пеніцилін, пропранолол, левотироксин)	
Урсодезоксихолієва кислота	Практично у всіх хворих на ЦП розвивається біліарна недостатність. Для поповнення дефіциту жовчних кислот у кишечнику використовують урсодезоксихолієву кислоту. Призначення її разом з кишечними антисептиками підвищує бактерицидність жовчі і кишечного вмісту, пригнічує бактеріальний ріст в ньому, купує бродильну та гнильну диспепсію	
НПЗП	Парацетамол застосовують у 1/2 добової дози, що зменшує біль	II
	Відома гепатоксичність парацетамолу, однак у максимальній дозі (4 г на добу) існує ризик розвитку некрозу печінки при хронічному алкоголізмі	
Антибіотики	При спонтанному бактеріальному перитоніті ефективні: норфлораксацин у дозі 400 мг на добу, котримоксазол по 1 таблетці 5 разів на тиждень, ципрофлоксацин по 750 мг на добу	I
	Цефотаксим у дозі 2 г на добу попереджає розвиток бактеріального перитоніту під контролем результатів бактеріологічного дослідження асцитичної рідини	A
	При рано діагностованому спонтанному бактеріальному перитоніті проводиться тривала профілактична терапія норфлораксацином або котримоксазолом, що суттєво зменшує смертність	I
Профілактика при кровотечі із варикозно розширених вен	Призначають норфлораксацин по 400 мг 2 рази на добу протягом 7 днів перорально або ципрофлоксацин по 400 мг на добу або амоксицилін + клавулонова кислота по 3 г на добу в/в, потім до 3 діб після зупинки кровотечі	A
	При виникненні бактеріальної інфекції у пацієнтів з ЦП смертність протягом 4 тижнів значно перевищує групу контролю	I
	Бактеріальні інфекції сприяють розвитку повторних кровотеч	I
Етіологічне лікування ЦП		
Противірусна терапія	Показана переважно при компенсованих вірусних ЦП. Препарат вибору при вірусних ЦП С і Д — інтерферон альфа, призначають по 3 млн ОД п/ш через день протягом 12 місяців. При С-вірусному ЦП можна призначати пегільовані інтерферони альфа-2а в дозі 90–180 мкг на тиждень або пегільовані інтерферони альфа-2в по 0,5–1,5 мкг на тиждень у комбінації з рибавирином у дозі 800–1400 мг на тиждень. При В-вірусному ЦП краще призначати ламівудин по 100 мг 1 раз на добу протягом 12 тижнів і більше	
Вакцинація проти гепатитів А і В		
	Проводиться усім пацієнтам з ЦП за наявності показань	B
	При гепатиті А вводять дві дози вакцини з інтервалом від 6 до 18 місяців	II
	При гепатиті В вводять три дози вакцини з інтервалом від 1 до 6 місяців	III

Примітки: РКД — рандомізоване клінічне дослідження, ХНН — хронічна ниркова недостатність.

Література

1. Гастроентерологія: национальное руководство / Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. — М.: ГЕОТАР Медиа, 2008. — 704 с.
2. Губергриц Н.Б. Хронические гепатиты и циррозы печени. Современные классификации, диагностика и лечение. — Донецк: ООО «Лебедь», 2002. — 166 с.
3. Денисюк В.І., Денисюк О.В. Доказова внутрішня медицина: підручник. — Вінниця: ДП ДКФ, 2011. — 7928 с.
4. Малечич В.Н., Шуляренко В.А. Портальная гипертензия // Лікування та діагностика. — 2003. — №3. — С. 21–24.

5. Яковенко А.В., Яковенко Е.П. Цирроз печени: вопросы терапии // Consilium medicum. — 2006. — №7. — С. 13–17.
6. Conn H. Quantifying the severity of hepatic encephalopathy. Con H., Bircher J. eds. Hepatic Encephalopathy. Syndromes and Therapies. — Ist.ed/Media — Ed Press, 1994. — P. 13–26.
7. Fontana R.J., Lok A.S.F. Hepatitis B. American College of Physicians. PIER // Physician's Information and Education Resource. — 2006. — №.1 — P. 61.
8. Shuppan D., Afdhal N. Цирроз печінки // Therapia. — 2008. — №6 (27). — P. 8–22.



Ферментотерапия — ключевое звено в коррекции процессов нарушенного пищеварения

Ферментные препараты — это группа фармакологических средств, способствующих улучшению процессов переваривания пищи. Термин «фермент» был предложен еще в начале XVII века голландским естествоиспытателем Я.Б. Ван-Гельмонтом [1]. Он был виталистом и считал, что жизненные процессы реализуются особыми «духами жизни» («археями»). «Ферментом» он называл неизвестный агент, активно участвующий в процессе спиртового брожения. Первое научное представление о ферментах было высказано русским химиком К.Г.С. Кирхгофом в 1811 году. Однако только работы выдающихся американских ученых указали путь получения высокоочищенных кристаллических препаратов — ферментов и, вместе с тем, неопровержимо доказали их белковую природу. В 1946 году Дж.Б. Самнер и Дж.Х. Нортроп за работы в области энзимологии (науки, изучающей деятельность ферментов) были удостоены Нобелевской премии по химии. В развитие отечественной энзимологии большой вклад внес И.В. Березин. Им созданы и развиты методы анализа ингибирования ферментативных реакций, описаны кинетические модели полиферментных реакций и ряд других процессов.

Показания к назначению ферментных препаратов в общей терапии многогранны, однако лидирующие позиции занимает все же гастроэнтерологическая практика. В последние годы проблемам нарушения пищеварения придается все большее значение, поскольку экзокринная система пищевого канала (ПК) в значительной степени определяет энергетический баланс организма, достаточное поступление питательных материалов и т.д. Несмотря на все расширяющийся ассортимент полиферментных препаратов для заместительной терапии, проблема коррекции экзокринной недостаточности поджелудочной железы и желез кишечника остается все еще не решенной. Полиферментная терапия является одним из наиболее важных и актуальных направлений комплексного лечения процессов нарушенного пищеварения.

Пищеварение — это сложный, многоэтапный процесс, в основе которого лежит ферментативное расщепление сложных молекул пищи (белков, жиров, углеводов)

на простые для их последующего всасывания. Процесс переработки осуществляется по мере продвижения пищевых масс по ПК, строится по конвейерному типу, непрерывен и состоит из нескольких этапов. В ротовой полости пища смешивается со слюной, обладающей амилазной активностью, и подвергается механической обработке. Значение желудка заключается в депонировании и разжижении пищи под действием соляной кислоты и пепсина, денатурировании и начальном гидролизе белка, создании пищевого комка для эвакуации в двенадцатиперстную кишку (ДПК).

Основные гидролитические процессы происходят в тонкой кишке, где пищевые вещества расщепляются до мономеров, всасываются и поступают в кровь и лимфу. Важно отметить, что большую роль в понимании процесса пищеварения сыграло учение А.М. Уголева о пищеварительно-транспортном конвейере, состоящем из трех взаимосвязанных последовательных этапов [2]:

- полостное пищеварение, включающее формирование химуса и гидролиз пищевых компонентов до олиго- и мономеров, в котором ключевую роль играют ферменты поджелудочной железы — ПЖ (табл. 1);
- мембранное пищеварение, включающее заключительный гидролиз нутриентов, происходящий на наружной мембране энтероцитов с помощью кишечных гидролаз, при этом ферменты ПЖ, адсорбированные на нутриентах, продолжают играть активную роль;
- всасывание.

При этом ведущее значение отводится полостному пищеварению, где, как уже было отмечено, важную позицию занимают ферменты ПЖ. Нарушение полостного пищеварения может быть следствием различных заболеваний, связанных не только с патологией ПЖ, но и обусловленных другими причинами. В этой связи важно отметить большую роль для пищеварения таких органов, как печень, желчевыводящие пути, а также ДПК, в которой объединены все основные пищеварительные пути: желудочный, печеночный, панкреатический и собственно тонкокишечный, что позволяет регулировать не только секреторную, но и моторно-эвакуаторную деятельность ПК. В 1951 году Н.И. Лепорский выдвинул



Таблица 1. Пищеварительные ферменты поджелудочной железы

Фермент	Форма секреции	Действие
α-Амилаза	Активная	Расщепление полисахаридов (крахмала, гликогена) до мальтозы и мальтотриозы
Липаза	Активная	Гидролиз триглицеридов с образованием моноглицеридов и жирных кислот
Фосфолипаза А	Профермент, активируется трипсином	Гидролиз фосфатидилохолина с образованием лизофосфатидилохолина и жирных кислот
Карбоксилэстераза	Активная	Гидролиз эфиров холестерина и эфиров жирорастворимых витаминов
Трипсин	Профермент (трипсиноген), активируется энтерокиназой	Расщепляет протеины и полипептиды внутри молекулы белка, преимущественно в зоне аргинина и лизина
Химотрипсин	Профермент (химотрипсиноген), активируется энтерокиназой	Расщепляет внутренние связи белка в зоне ароматических аминокислот, лейцина, глутамина, метионина
Эластаза	Проэластаза, активируется трипсином	Переваривает эластин, протеин соединительной ткани
Карбоксилпептидаза А и В	Профермент, активируется трипсином	Расщепляет с карбоксильного конца наружные связи белков, включая ароматические аминокислоты (А) и основные аминокислоты (В)

концепцию о функциональном единстве органов, связанных с ДПК, назвав ее «гастроуденогепатопанкреатической системой». Данную точку зрения разделял и А.М. Уголев (1978), имея в виду эндокринный аппарат ДПК, назвав ее «гипофизом ПК».

Так, вырабатываемый S-клетками ДПК секретин ингибирует секрецию соляной кислоты обкладочными клетками слизистой оболочки желудка, стимулирует продукцию бикарбонатов эпителием желчных, панкреатических протоков и дуоденальных желез, возбуждая секреторную деятельность ПЖ. Этот эффект опосредованно, через секрецию холецистокинина (ХЦК), вырабатываемого I-клетками слизистой оболочки ДПК и проксимальным отделом тонкой кишки, стимулирует выработку ферментов ацинозными клетками ПЖ, приводит к увеличению продукции желчи, стимулированию сокращений желчного пузыря и кишечника и увеличению секреции кишечного сока. Последний имеет слабощелочную реакцию, содержит слизь, энтерогормоны и пищеварительные ферменты, расщепляющие белки, жиры и углеводы. Кроме того, в кишечном соке имеются различные ферменты и биологически активные вещества, продуцируемые не только ПЖ, но и печенью.

Следует подчеркнуть, что основным секреторным органом в сложной цепи процессов пищеварения является ПЖ. Процесс пищеварения белков осуществляется протеолитическими ферментами (трипсин, химотрипсин, эластаза, карбоксипептидаза), которые продуцируются ПЖ в виде проферментов и активизируются в просвете ДПК под влиянием энтерокиназы и pH среды ДПК. Ведущая роль при этом принадлежит бикарбонатам

секрета ПЖ, при недостаточной продукции которых работа основных ферментов, функционирующих в просвете тонкой кишки, становится малоэффективной. При pH 5–7 ед. кишечный фермент энтерокиназа переводит неактивный трипсиноген в активный трипсин, запуская активацию других протеолитических ферментов (см. табл. 1). Гидролиз углеводов (крахмала, гликогена) осуществляется панкреатической амилазой до дисахаридов и небольшого количества глюкозы, жиры в присутствии желчи под действием панкреатической липазы расщепляются до ди- и моноглицеридов жирных кислот и глицерина.

Принципиально важным является тот факт, что действие панкреатических ферментов уменьшается по мере их продвижения от ДПК до терминальных отделов подвздошной кишки [3]. При этом липаза является «лимитирующим» ферментом, и только лишь небольшое ее количество достигает тощей кишки в активной форме, необходимой для обработки химуса, в то время как протеазы, особенно амилаза, оказываются более устойчивыми и сохраняют соответственно 30% и 45% своей активности в терминальных отделах тонкой кишки (табл. 2). Данное обстоятельство особенно актуально у пациентов с экзокринной панкреатической недостаточностью, когда нарушение переваривания жира развивается намного раньше, чем крахмала и белка. При этом в основе снижения активности липазы лежит ее протеолиз под воздействием протеаз, прежде всего — химотрипсина. Отдельно следует подчеркнуть важность эмульгирования жиров для гидролиза последних, которое выполняют желчные кислоты.

Таблица 2. Динамика снижения активности ферментов по ходу тонкой кишки, %

Отдел кишки	В норме			При недостаточности ферментов		
	Трипсин	Амилаза	Липаза	Трипсин	Амилаза	Липаза
ДПК	100	100	100	50	50	50
Тощая кишка	70	80	50	30	35	15
Подвздошная кишка	30	45	15	15	20	>10



Таким образом, наряду с прямыми эффектами панкреатического секрета (нейтрализация кислого желудочного содержимого, перевод в тонкокишечное пищеварение, ферментная деполимеризация нутриентов в полостном и пристеночном кишечном пищеварении, регуляторная роль панкреатических ферментов, их зимогенов и пептидных ферментов, включая влияние на хемосенсорные и морфокинетические пороги слизистой оболочки ДПК), энзимы ПЖ принимают и опосредованное участие в дигестии нутриентов (мембранный гидролиз нутриентов и всасывание его продуктов, стимуляция холекинеза, влияние на скорость реакции желудочного содержимого и скорость транзита тонкокишечного химуса, формирование и поддержание кишечного зубиоза, высвобождение дуоденальных и илеальных регуляторных пептидов) [4]. Следовательно, как свидетельствует Г.Ф. Коротько (2006), в условиях секреторной недостаточности ПЖ трансформируются пищеварительные и непиварительные функции ПЖ, в том числе усиливается секреторная активность еще сохраненного экзокринного аппарата ПЖ, замедляется транзит химуса, меняется топография тонкокишечного пищеварения, индуцируется синтез ферментов тонкой кишки. Эти процессы направлены на компенсацию мальдигестии и мальабсорбции.

Вместе с тем, причины развития внешнесекреторной недостаточности ПЖ достаточно гетерогенны и связаны как с абсолютным поражением органа при уменьшении объема функционирующей паренхимы, так и с относительной панкреатической недостаточностью, обусловленной:

- снижением интрадуоденального уровня рН ниже 5,5 (инактивация энтерокиназы и панкреатических ферментов);
- моторной дисфункцией ДПК (нарушение смешивания ферментов с пищевым химусом);
- быстрым транзитом кишечного содержимого (снижение концентрации ферментов в результате разведения);
- избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке (разрушение ферментов);
- дефицитом желчи и энтерокиназы (нарушение активации липазы и трипсиногена).

Следовательно, исходя из вышесказанного, могут быть определены и показания к заместительной терапии ферментами, включающие три соответствующие группы состояний:

- хронический панкреатит;
- первичная экзокринная недостаточность без панкреатита (муковисцидоз, синдром Швахмана–Бодяна, резекция ПЖ вследствие рака ПЖ, липоматоз ПЖ);
- вторичная панкреатическая недостаточность (поражение слизистой оболочки тонкой кишки — инактивация холецистокинина, гастринома — инактивация ферментов, резекция желудка — нарушение перемешивания и продукции гормонов, дефицит энтерокиназы, нарушение функционирования гепатобилиарного тракта — снижение концентрации желчных кислот в кишечнике, нарушение эмульгирования жиров).

Клиническая картина, обусловленная нарушенным пищеварением независимо от причины последнего,

имеет сходные проявления, а именно: вздутие живота, избыточное газообразование, ощущение переливания и урчания в животе, неустойчивый стул. В более выраженных случаях — полифекалия, стеаторея, диарея и похудение. Если же имеется моторная дисфункция тонкой и толстой кишки с явлениями гипо- и атонии, гиперхлоргидрия, явления холестаза, у таких пациентов нередко наблюдается склонность к хроническому запору.

Наиболее простым способом лабораторной оценки эффективности пищеварительных процессов служит копрологическое исследование. Нарушение переваривания вследствие дефицита панкреатических ферментов сопровождается увеличением суточного количества кала, появлением в нем большого количества мышечных волокон, глыбок крахмала, капель жира. При снижении внешнесекреторной функции ПЖ нарушение всасывания жиров и белков наблюдается в 90% случаев [5]. Однако наиболее ранним клиническим проявлением является развитие стеатореи вследствие снижения секреции липазы. Нарушение секреции бикарбонатов ПЖ еще больше ограничивает переваривание липидов за счет инактивации липазы и нарушения образования мицелл из-за преципитации желчных кислот. Недостаточная секреция трипсиногена, химотрипсиногена, проэластазы и прокарбокисептидаз А и В нарушает усвоение белков. Вместе с тем, нарушение всасывания углеводов наблюдается реже вследствие больших резервных возможностей амилазы. Так, реальный дефицит углеводов возникает при снижении секреции панкреатической амилазы более чем на 95–97% [6].

Специфическим маркером оценки нарушения экзокринной функции ПЖ является наличие эластазы-1 в кале. Копрологическая эластаза абсолютно специфична для ПЖ и не детектируется ни в каких других органах или тканях. В отличие от других энзимов (амилаза, химотрипсин), экскретируемых ПЖ, эластаза-1 в процессе пассажа по кишечному тракту не подвергается даже минимальной деградации и выделяется в фекальные массы в неизменном, интактном состоянии. Важно отметить, что проведение эластазного теста позволяет не отменять ферментативную терапию.

Ключевым звеном в коррекции процессов нарушенного пищеварения независимо от причинного фактора, вызвавшего данное патологическое состояние, является терапия ферментными препаратами.

История заместительной ферментной терапии официальными препаратами началась с применения экстракта ПЖ (панкреатина) в виде порошка. При этом сразу обнаружились недостатки: низкая эффективность вследствие инактивации ферментов кислым желудочным соком, необходимость использования высоких доз и др. Практическому использованию ферментов до 1970-х годов мешала их низкая устойчивость и дороговизна.

На сегодняшний день на фармацевтическом рынке имеется множество ферментных препаратов, отличающихся комбинацией компонентов и их активностью, способом производства и формой выпуска. В зависимости от состава и происхождения ферментные препараты можно разделить на 6 групп.



1. Экстракты слизистой оболочки желудка (абомин, ацидин-пепсин).
2. Панкреатические энзимы (панзинорм 10 000, панзинорм форте 20 000, мезим форте 10 000, креон).
3. Комбинированные препараты, содержащие панкреатин в сочетании с компонентами желчи (дигестал, фестал, энзистал).
4. Растительные энзимы (пепфиз, ораза).
5. Комбинированные ферментные препараты, содержащие панкреатин в сочетании с растительными энзимами, витаминами (вобэнзим).
6. Дисахаридазы (тилактаза).

Наиболее часто в практике врача используются панкреатические энзимы (табл. 3). Их основным компонентом является экстракт поджелудочной железы — панкреатин, содержащий протеазы, липазу и амилазу. Данные полиферментные препараты считаются наиболее универсальными и не влияют на функции желудка, печени, моторику билиарного тракта и кишечника. Вместе с тем, они обеспечивают достаточное поступление ферментов и способствуют купированию таких клинических признаков, как тошнота, вздутие и урчание живота, уменьшение или исчезновение жирного блеска в стуле, снижение количества кусочков непереваренной пищи в кале.

Таблица 3. Сравнительная характеристика (ферментный состав) современных ферментных препаратов

Препарат	Липаза, МЕ	Протеаза, МЕ	Амилаза, МЕ
Панзинорм форте® 20 000	20 000	900	12 000
Панзинорм® 10 000	10 000	400	7200
Креон® 10 000	10 000	600	8000
Креон® 25 000	25 000	1000	18 000
Мезим® форте	3500	250	4200
Мезим® форте 10 000	10 000	500	9000
Панцитрат	25 000	1250	22 500

Согласно определению американской FDA (Food and Drug Administration) ферментные препараты для коррекции процессов нарушенного пищеварения, в первую очередь — экзокринной недостаточности ПЖ, должны содержать в себе панкреатин и панкреалипазу (ингредиенты животного происхождения), которые имеют в своем составе такие компоненты, как липаза, протеаза и амилаза [7]. Важно отметить, что выбор ферментного препарата должен также определяться:

- формой выпуска препарата, обеспечивающей устойчивость ферментов к действию хлористоводородной кислоты, быстрое высвобождение ферментов в ДПК, высвобождение ферментов в интервале 5–7 ед. рН;
- отсутствием желчных кислот в составе препарата (желчные кислоты вызывают усиление секреции ПЖ, а также хологенную диарею);
- хорошей переносимостью и отсутствием побочных реакций.

При этом необходимо еще раз отметить, что липаза является «лимитирующим» ферментом в составе ферментных

препаратов, и при приеме панкреатина только 8% липазы достигают тощей кишки в активной форме, необходимой для обработки химуса. Следовательно, для обеспечения гидролиза нейтрального жира активность липазы должна быть не менее 10 000 ед.

На российском фармацевтическом рынке панкреатические ферменты присутствуют в двух наиболее часто применяемых формах выпуска: таблетки и капсулы, которые с учетом эквивалентных доз панкреатина могут оказывать влияние на эффективность лечения внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Особый интерес для клинициста может представлять ферментный препарат панзинорм форте 20 000, который выпускается в таблетированной форме, а также появившийся относительно недавно на российском рынке и в форме капсул, заполненных микропеллетами, панзинорм 10 000.

Высокая клиническая эффективность препарата панзинорм форте 20 000, имеющего в своем составе 20 000 ед. Ph. Eur. липазы, 12 000 ед. Ph. Eur. амилазы, 900 ед. Ph. Eur. протеазы, в коррекции экзокринной недостаточности ПЖ была подтверждена клиническими исследованиями [8]. На фоне лечения препаратом панзинорм форте 20 000 отмечалось убедительное купирование таких клинических симптомов, как тошнота, вздутие живота и диарея. Следует отметить, что препарат хорошо зарекомендовал себя при лечении пациентов с циррозом печени в сочетании с проявлениями экзокринной недостаточности ПЖ [9].

Высокая клиническая эффективность капсулированных ферментных препаратов, покрытых кишечнорастворимой оболочкой и содержащих микросферы (микротаблетки, микропеллеты), в коррекции нарушений экзокринной функции ПЖ доказана во многочисленных клинических исследованиях, отвечающих принципам доказательной медицины [10]. Данная форма ферментного препарата обладает оптимальным пассажем по пищеварительному каналу. Капсула быстро растворяется в желудке, высвобождая микрочастицы (микрогранулы, минимикросферы, микропеллеты), которые, перемешиваясь с химусом, попадают в ДПК и активизируются в ее дистальных отделах, корректируя таким образом недостаточность внешнесекреторной функции ПЖ. В этой связи хотелось отметить, что капсулированный ферментный препарат панзинорм 10 000, имеющий в своем составе 10 000 ед. Ph. Eur. липазы, 7200 ед. Ph. Eur. амилазы, 400 ед. Ph. Eur. протеазы, содержащий микропеллеты, может занять достойное место в терапии процессов нарушенного пищеварения, прежде всего — в коррекции экзокринной недостаточности ПЖ.

Причины неэффективности заместительной терапии ферментами могут быть связаны как с неточной диагностикой заболевания, так и с неадекватной терапией. Пациенты могут неверно соблюдать назначенную схему лечения: снижать кратность приема или принимать фермент в неправильное время (до или после еды). Необходимо учитывать наличие гиперхлоргидрии, воспалительных изменений желудка и ДПК, что приводит к несвоевременному высвобождению ферментов из лекарственной формы с их частичной инактивацией и требует, исходя из индивидуальной ситуации, назначения секретолитиков, антацидных средств, цитопротекторов.



Еще одной значимой причиной неэффективности ферментотерапии является наличие стеатореи внепанкреатического происхождения (целиакия, лямблиоз, синдром избыточного бактериального роста и др.). Кроме того, действие ферментов нарушается при расстройствах моторики кишечника, что требует дополнительной коррекции дискинетических нарушений и применения про- или нормокинетиков. Особенно важно подчеркнуть необходимость с учетом билиопанкреатогенного генеза нарушений пищеварения назначения пациентам препаратов урсодезоксихолевой кислоты, которая способствует уменьшению в желчи количества микролитов, вызывающих дискинезию сфинктера Одди и стенозирующий папиллит, приводит к редукции рефлюкс-гастрита, а также стимулирует внешнесекреторную функцию ПЖ.

Режимы дозирования и длительность применения ферментного препарата панзинорм 10 000 зависят от степени выраженности процессов нарушенного пищеварения: при легком варианте — по 1 капсуле 3–4 раза в сутки во время приема пищи, при умеренной — по 2 капсулы 3–4 раза в сутки, в более выраженных случаях — по 3 капсулы 3–4 раза в сутки. Длительность назначения препарата панзинорм 10 000 составляет от одного месяца вплоть до постоянного приема при необходимости.

Панзинорм форте 20 000 назначается чаще пациентам, страдающим хроническим панкреатитом с проявлениями болевого абдоминального синдрома (без или с умеренными проявлениями панкреатической недостаточности). При умеренной выраженности боли доза составляет по 1 таблетке 3 раза в сутки с приемом пищи в течение 10–14 дней. При выраженной боли панзинорм форте 20 000 принимается по 1 таблетке 4 раза в сутки (наряду с приемом спазмолитиков либо анальгетиков) курсом до 1 месяца при необходимости.

Побочные эффекты на фоне приема ферментных препаратов могут быть связаны с аллергическими реакциями, реже — с диареей. Длительное применение в высоких

дозах в редких случаях может провоцировать развитие гиперурикозурии, повышение уровня мочевой кислоты в плазме крови.

Таким образом, на сегодняшний день применение ферментных препаратов является одним из ведущих направлений в терапии процессов нарушенного пищеварения. При этом выбор препарата, его форму, дозировку и продолжительность курса врач должен осуществлять с учетом этиопатогенеза развития нарушений пищеварения, а также индивидуальных особенностей пациента.

Литература

1. www.e-referats.com/.../page,2,1046-fermenty.htm.
2. Гастроэнтерология и гепатология, диагностика и лечение / Под ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова. — М., 2007. — С. 325–335.
3. Buchler M.W., Uhl W., Malfersteiner P. Поджелудочная железа: Заболевания. — Б.м.: Издательство Karger, 2004. — 186 с.
4. Коротько Г.Ф. Секрция поджелудочной железы. — М.: Триада-Х, 2002. — 224 с.
5. Яковенко А.В. Клиника, диагностика и лечение хронического панкреатита // Клиническая медицина. — 2001. — Т. 79, №9. — С. 15–20.
6. Губергриц Н.Б., Христюк Т.Н. Клиническая панкреатология. — Донецк: Лебедь, 2000. — 412 с.
7. FDA «Guidance for Industry. Exocrine Pancreatic Insufficiency Drug Products — Submitting New Drug Applications», U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). — April 2006. — www.fda.gov.
8. Буклис Э.Р., Ивашкин В.Т. Хронический панкреатит: этиология, патофизиология и консервативная терапия // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2006. — Т. XVI, №6. — С. 33–38.
9. Буклис Э.Р., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Цирроз печени: механизмы метаболических нарушений и недостаточности пищеварения, заместительная ферментная терапия // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2007. — №3.
10. The Pancreas / Ed. H.G. Beger et al. — Oxford et al. Blackwell Science Ltd., 1998. — Vol. 1. — 885 p.

Впервые статья была опубликована в РМЖ, 2011, №7.



Запрошуємо Вас взяти участь у роботі
V гастроентерологічного тижня
19–21 вересня 2012 року, який проводить ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»
спільно з Українською гастроентерологічною асоціацією
(посвідчення №429 від 8 липня 2011 р. про реєстрацію проведення, виданий УкрІНТЕІ)



Місце проведення: Дніпропетровськ, Палац студентів,
пл. Шевченка, 1.

Розміщення учасників конференції в готелях
«Рассвет», «Жовтнева», «Екатеринославская».

Наукові напрями гастроентерологічного тижня

1. Хвороби стравоходу
2. Захворювання шлунка і дванадцятипалої кишки
3. Клінічна панкреатологія
4. Захворювання печінки і жовчовивідних шляхів
5. Хронічні запальні захворювання кишечника
6. Педіатрична гастроентерологія
7. Хірургічне лікування хвороб органів травлення
8. Організація спеціалізованої служби
9. Стандартизація, автоматизація та ціноутворення в медицині.

Планується проведення 5 пленарних і 2 секційних засідань за участі орієнтовно 1200 учасників, а також видання збірника «Гастроентерологія».

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

Науковий керівник: в.о. директора ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», головний спеціаліст НАМН України з гастроентерології та дієтології, віце-президент Української гастроентерологічної асоціації (УГА), д. мед. н., професор Степанов Ю.М.

У роботі гастроентерологічного тижня візьмуть участь: головний гастроентеролог МОЗ України, віце-президент УГА, чл.-кор. НАМН України, д. мед. н., професор Харченко Н.В., віце-президент УГА, д. мед. н., професор Бабак О.Я., а також провідні вчені України: д. мед. н., професор Березницький Я.С., д. мед. н., професор Грубник В.В., д. мед. н., професор Губергріц Н.Б., д. мед. н., професор Дорофєєв А.Е., д. мед. н., професор Зубов О.Д., д. мед. н., професор Звягінцева Т.Д., д. мед. н., професор Копчак В.М., д. мед. н., професор Клименко В.М., д. мед. н. Мельниченко Л.Я., д. мед. н. Ратчик В.М., д. мед. н., професор Решетілов Ю.І., д. мед. н., професор Скрипник І.М., д. мед. н., професор Свінцицький А.С., д. мед. н., професор Степанов Ю.М., д. мед. н., професор Фадеєнко Г.Д., д. мед. н., професор Шевченко Б.Ф. та інші.

Оргкомітет

*к. мед. н., с.н.с. Гравіровська Н.Г.
тел. 098-828-45-47*

e-mail: gastrodnepr@ukrpost.ua; gastro.grav@gmail.com

вик. директор УГА, к. мед. н. Діденко В.І.

тел. 067-560-12-28

e-mail: vladdidenko@gmail.com

Реєстраційна карта учасника наукової конференції,
яка відбудеться 19–21 вересня 2012 року
в м. Дніпропетровськ

Прізвище: _____

Ім'я: _____

По батькові: _____

Місце роботи: _____

Посада: _____

Адреса для листування:

Вулиця _____ дім _____

корп. _____, кв. _____

Місто _____ Країна _____

Поштовий індекс _____ e-mail _____

Телефони: код міста _____ службовий _____

домашній _____

мобільний _____

факс _____

Необхідність мешкання в готелі *? Так _____ ні _____

(оплата бронювання і мешкання за рахунок учасника)

Категорія готелю: ★★★★★ ★★★★★ ★★★★★ ★★★★★

Розміщення: _____ 2-місцеве, _____ 1-місцеве

з «_____» до «_____» вересня 2012 р.

Заповнену анкету необхідно надіслати факсом:

(0562)-27-79-47

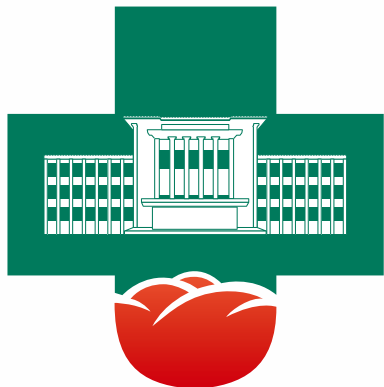
або по e-mail: gastrodnepr@ukrpost.ua

або за адресою: **49074, м. Дніпропетровськ, пр. ім. Газети «Правда», 96, для Долгих Л.М.**

Відповідальна за розселення:

Кудрявцева Валентина Євгенівна, тел. 050-904-62-73

В дні роботи конференції проводитиметься виставка провідних вітчизняних і зарубіжних компаній – виробників лікарських препаратів, медичної техніки і технологій.



НАУКОВИЙ СИМПОЗИУМ

«НЕІНТЕНСИВНА
ІНФУЗІЙНА ТЕРАПІЯ
У ФТИЗИОПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ТА ІНШИХ ГАЛУЗЯХ МЕДИЦИНИ»

27-28 ВЕРЕСНЯ, 2012 ДОНЕЦЬК

Візьми участь у симпозиумі Будь в курсі передових медичних технологій

Інфузійна терапія сьогодні – невід’ємна складова патогенетичного лікування як в інтенсивній терапії, так і в багатьох інших галузях медичної науки та практики.



Правильний підхід до застосування інфузійних препаратів - ефективний інструмент в руках лікаря, що дозволяє своєчасно коригувати системні зміни, підвищувати ефективність лікування та прискорювати одужання пацієнта.

Детальна інформація, а також електронна заявка на участь розміщена на www.infusiontherapy.org



Фещенко Ю.І.,

академік НАМН України, д.м.н., проф.,
головний фтизіатр і пульмонолог МОЗ
України, директор Національного
інституту фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф.Г. Яновського



Черній В.І.,

член-кор. НАМН, д.м.н., професор,
зав. кафедри анестезіології, інтенсивної
терапії та медицини невідкладних станів
факультету післядипломної освіти ДНМУ



Шлапак І.П.,

зав. кафедри анестезіології та інтенсивної
терапії Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика,
Віце-президент Асоціації анестезіологів
України, заслужений діяч науки України
д.м.н., проф.,



2012

ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА Національний конгрес

5 років в Україні



Реєструйтеся на сайті
www.chil.com.ua



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

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

Міністерство охорони здоров'я України
Кафедра хірургічних хвороб Київського медичного університету УАНМ
Хірургічний центр КМКЛ №1
Благодійний фонд «За безпечну медицину»

Науково-практична конференція «АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ КЛІНІЧНОЇ ХІРУРГІЇ»

30 листопада 2012 року, Київ
Конференц-зал ЦРП Дарницького р-ну (вул. Вербицького, 5)

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ НАПРЯМИ

- Нове в хірургії
- Діабетична стопа: сучасні підходи до лікування та профілактики ускладнень
- Особливості хірургічного лікування у хворих на цукровий діабет
- Хронічна венозна недостатність: хірургічне лікування та реабілітація
- Інтенсивна терапія в невідкладній хірургії

Учасники конференції отримають Сертифікат
Реєстрація на сайті www.chil.com.ua

Інформаційна підтримка



ВІТА-ПОЛ



Здоров'я України



Сімейна медицина

Туристичний партнер

Організаційний партнер



БЛАГОДІЙНИЙ ФОНД
«За безпечну медицину»

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