



№ 3 (29)
 вересень 2017 р.
 15 000 примірників*
 Передплатний індекс 49561

Хірургія

Ортопедія

Травматологія



Доктор медичних наук,
 професор
Михайло Ничитайло

**Мініінвазивні транспаплярні
 втручання в ургентній
 абдомінальній хірургії**

Читайте на сторінці **12**



Доктор медичних наук,
 професор
Лариса Чернуха

**Патогенез
 хронічних захворювань
 вен нижніх кінцівок:
 від теорії до практики**

Читайте на сторінці **18**



Доктор медичних наук,
 професор
Юрій Кобеляк

**Гіпофосфатемія
 і її значення
 в клінічній практиці**

Читайте на сторінці **10**



Доктор медичних наук,
 професор
Всеволод Кузьков

**Современные подходы
 к профилактике и лечению
 внутрибольничной
 и вентилятор-ассоциированной
 пневмонии**

Читайте на сторінці **41**



Доктор медичних наук,
 професор
Валерій Бойко

**Лечение хронических
 ран с применением
 фотодинамической терапии
 и синтетических
 раневых покрытий**

Читайте на сторінці **46**

Симптоматичне лікування гострого болю

Дексалгін[®]

декскетопрофену трометамол

ШВИДКА^{2,3} та ЕФЕКТИВНА^{4,5,6,7,8} знеболювальна дія

Пігулки та саше рекомендується приймати ДО їди

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.
 Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ М01АЕ17.
 Склад:
 1 мл розчину для ін'єкцій містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг (1 ампула по 2 мл розчину для ін'єкцій / концентрат для приготування розчину для інфузій містить декскетопрофену трометамолу 73,8 мг, що еквівалентно декскетопрофену 50 мг); 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг.
***Показання:** Симптоматичне лікування гострого болю від легкого та помірного ступеня (Дексалгін[®] таблетки або саше) та болю середньої та високої (Дексалгін[®] ін'єкт) інтенсивності.
Протипоказання. Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу або до допоміжних речовин препарату; активна фаза виразкової хвороби/кровоотеча у травному тракті або підозра на наявність рецидивуючої форми виразкової хвороби/кровоотеча у травному тракті в анамнезі (не менше 2 тижнів); деякі факти виразки або кровоотеча в травному тракті в анамнезі, пов'язані із застосуванням НПЗЗ; кровоотеча у травному тракті, інші кровоотечі, що підвищують ризик кровоточивості; хвороба Крона або неспецифічний виразковий коліт; бронхіальна астма в анамнезі; тяжка серцева недостатність; помірно або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв); помірно або тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-Пью); геморагічний діатез або інші порушення згортання крові; III тримістр вагітності та період годування груддю.
Спосіб застосування та дози.
Розчин для ін'єкцій: рекомендована доза становить 50 мг з інтервалом 8-12 годин. За необхідності повторну дозу вводять з 6 годин. Максимальна добова доза не має перевищувати 150 мг. Препарат призначений для короткочасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не більше 2-х діб). Хворих слід переводити на пероральне застосування анальгетиків, коли це можливо.
Саше: рекомендована доза, становить 25 мг з інтервалом 8 годин. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 75 мг. Перед застосуванням розчинити весь вміст 1 пакета у склянці води та добре перемішайте для кращого розчинення. Отриманий розчин слід приймати відразу після приготування.
Таблетки: залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 12,5 мг кожні 4-6 годин або 25 мг кожні 8 годин. Добова доза не повинна перевищувати 75 мг. Одночасний прийом їжі зменшує швидкість всмоктування діючої речовини, тому його рекомендується приймати мінімум за 30 хв до їди.
Побічні дії: нейтропенія, анафілактичні реакції, відсутність апетиту, запаморочення, сонливість, розпливчастість зору, приливи, артеріальна гіпертензія, тахікардія, артеріальна гіпотензія, нудота та/або блювання, біль у животі, диспнея, сухість у роті, пелічна виразка, кровоотеча з виразки або її перфорація, висип, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайелла, поліурія, патологічні показники функціональних проб печінки.
**Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Дексалгін[®] від 23.01.2014 №67, Дексалгін[®] саше від 01.10.2015 №636, Дексалгін[®] ін'єкт від 26.10.2015 №695.
Виробник Дексалгін[®] та Дексалгін[®] саше: Laboratorios Menarini S.A., Альфонсо XII, 587, 08918 Барселона, Іспанія, А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л., Віа Сете Санти 3, 50131 Флоренція, Італія, 2. Альфа Вассерманн С.р.Л., вул. Енріко Фермі, 1 - 65020 Аланно (Пескара), Італія.
¹ Інструкції для медичного застосування препаратів Дексалгін[®] від 23.01.2014 №67, Дексалгін[®] саше від 01.10.2015 №636 та Дексалгін[®] ін'єкт від 26.10.2015 №695.
² Sanchez-Segura J, et al. Comparison of dexketoprofen trometamol and diclofenac in the treatment of renal colic. Clin Drug Invest 2003, 23: 139-152.
³ Barban MJ, et al. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. Clin Pharmacokinet 2001, 40: 245-262.
⁴ Magenc JL, et al. A multicentre, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of dexketoprofen trometamol versus diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis. Clin Drug Invest 2000, 19: 247-256.
⁵ Metscher B, et al. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. Fortsch Med Orig 2001, 118: 147-151.
⁶ Leman P, et al. Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dexketoprofen and diclofenac in lower limb injury. Emerg Med J 2003, 20: 511-513.
⁷ Ay, MO et al. Comparison of the Analgesic Efficacy of Dexketoprofen Trometamol and Meperidine HCl in the Relief of Renal Colic. American Journal of Therapeutics 2013, May 9, 1-8.
⁸ Kasamany Y, et al. Efficacy of Dexketoprofen trometamol for acute postoperative pain relief after ENT surgery: a comparison with paracetamol and metamizole. Nobel Medicus 2010, 6(2), 47-52.
⁹ Data on file.
¹⁰ Дексалгін[®] та Дексалгін[®] ін'єкт є першими лікарськими засобами на Україні, що були зареєстровані у 2004 та 2005 рр відповідно та мають діючу речовину "декскетопрофен" (Market research system "Pharmstandart", TOB "Моріон", 2003-2016, Year 2003-2016, M01A mark).
 За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою: Представництво "Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ" в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89**

Німедар

Nimesulide

БІЛЬ? Буває інакше. Німедар!

- 😊 Український Німесулід від Дарниці
- 😊 Знеболює, зменшує запалення та сприяє збільшенню обсягу рухів
- 😊 Саше та топікальний гель для комплексної терапії



ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».
02093, Україна, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця

Німедар саше. **Склад:** діюча речовина: nimesulide; 1 однодозовий пакет по 2 г гранул містить німесулід 100 мг; допоміжні речовини: поліетиленгліколю цетостеариловий ефір, мальтодекстрин, кислота лимонна безводна, ароматизатор апельсиновий, цукор кристалічний. **Лікарська форма.** Гранули для оральної суспензії. Основні фізико-хімічні властивості: гранули від світло-жовтого до жовтого кольору. **Фармакотерапевтична група.** Неселективні нестероїдні протизапальні засоби. Код АТХ M01A X17. **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. Препарат Німедар – нестероїдний протизапальний засіб групи метансульфонанлідів, який виявляє протизапальну, знеболювальну та жарознижувальну дію. Лікувальна дія препарату Німедар зумовлена тим, що він взаємодіє з каскадом арахідонової кислоти і знижує біосинтез простагландинів шляхом інгібіції циклооксигенази. Фармакокінетика. В організмі людини Німедар добре всмоктується при пероральному прийомі, досягаючи максимальної концентрації у плазмі через 2-3 години. До 97,5 % німесуліду зв'язується з білками плазми. Німесулід активно метаболізується у печінці за участю CYP2C9, ізоферменту цитохрому P 450. Основним метаболітом є парагідроксипохідна, яка також має фармакологічну активність. Період напіввиведення – від 3,2 до 6 годин. Німесулід виводиться із організму з сечею – близько 50 % від прийнятої дози. Близько 29 % від прийнятої дози виводиться з калом у метаболізованому вигляді. Лише 1-3 % виводиться із організму у незміненому стані. Фармакокінетичний профіль у пацієнтів літнього віку не змінюється. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування гострого болю, первинної дисменореї. Німесулід слід застосовувати тільки як препарат другої лінії. Рішення про призначення німесуліду потрібно приймати на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта. **Протипоказання.** Пеперчутливість до німесуліду або до будь-якого компонента препарату. Пеперергічні реакції у анамнезі (бронхоспазм, риніт, кропив'янка) у зв'язку із застосуванням ацетилсаліцилової кислоти чи інших нестероїдних протизапальних препаратів. Гепатотоксичні реакції на німесулід у анамнезі. Супутнє застосування інших речовин з потенційною гепатотоксичністю. Шлунково-кишкові кровотечі або перфорації в анамнезі, пов'язані із попереднім застосуванням нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). Виразка шлунка або дванадцятипалої кишки у фазі загострення, наявність в анамнезі виразки, перфорації або кровотечі у травному тракті. Наявність в анамнезі цереброваскулярних кровотеч або інших крововиливів, а також захворювань, що супроводжуються кровоточивістю. Тяжкі порушення згортання крові. Тяжка серцева недостатність. Тяжкі порушення функції нирок. Порушення функції печінки. Підвищена температура тіла у хворого та/або грипоподібні симптоми. Алкоголізм та наркотична залежність. Дитячий вік до 12 років. Третій триместр вагітності та період годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** Для того, щоб мінімізувати можливі небажані побічні ефекти, потрібно застосовувати мінімальну ефективну дозу протягом найкоротшого часу. Рекомендується вживати після прийому їжі. Максимальна тривалість курсу лікування препаратом Німедар – 15 діб. Дорослі. 100 мг німесуліду (1 однодозовий пакет) 2 рази на добу після їжі. Пацієнти літнього віку. Корекція дози не потрібна. Діти віком від 12 років. Корекція дози не потрібна. Пацієнти з порушенням функції нирок. Для пацієнтів із легким або помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 30–80 мл/хв) корекція дози не потрібна, у той час як тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/год) є протипоказанням до застосування Німедару. Вміст пакета висипають у склянку, розчиняють водою і приймають перорально. Діти. Препарат Німедар дітям віком до 12 років протипоказаний. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 2 г гранул в однодозовому пакеті; по 9, або по 15, або по 30 пакетів у коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Реєстраційне посвідчення** МОЗ України № UA/15433/01/01 від 01.09.2016 р.

Німедар гель. **Склад:** 1 г гелю містить німесулід 10 мг; допоміжні речовини: диметилсульфоксид, пропіленгліколь, левоментол, макрогол 400, карбомер 980, трометамол, вода очищена. **Показання.** Місцеве лікування патологічних станів опорно-рухового апарату, що характеризуються болем, запаленням та скутістю рухів, таких як остеоартрит, періартрит, посттравматичний тендиніт, тендосиновіти, розтягнення м'язів, тяжкі фізичні навантаження на суглоби. **Спосіб застосування та дози.** Смузьку гелю довжиною приблизно 3 см наносити на боліочі ділянки тіла тонким шаром і злегка втирати, частота застосування становить 3-4 рази на добу. **Діти.** Не застосовувати дітям. Відпускається без рецепта. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/15433/02/01 від 15.09.2016. Ліцензія серія АВ № 598086. Life is good – життя чудове. Повна інформація міститься в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів.

Інформація виключно для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.

Купирование болевого синдрома у пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) играют важную роль в лечении многих заболеваний и патологических состояний, ассоциирующихся с болью и воспалением. Они незаменимы при симптоматическом лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата, нашли широкое применение в таких областях медицины, как отоларингология, хирургия, стоматология и др. В настоящее время на фармацевтическом рынке НПВП представлены несколькими десятками препаратов, что вызывает определенные затруднения при их выборе. Существует ряд преимуществ отдельных НПВП, а также противопоказаний к их назначению в тех или иных клинических ситуациях. Об этом и пойдет речь в данной статье.

Как известно, основной механизм действия НПВП заключается в угнетении синтеза провоспалительных простагландинов из арахидоновой кислоты при участии фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Выделяют две основные изоформы циклооксигеназы — ЦОГ-1 и ЦОГ-2, которые выполняют в организме разные функции. Так, ЦОГ-1 является конститутивной, она вырабатывается практически постоянно и обеспечивает синтез простагландинов, ответственных за поддержание физиологических функций (например, защиту слизистой оболочки желудка). В зависимости от степени ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2 выделяют селективные и неселективные НПВП.

Каждый практикующий врач должен адекватно подбирать НПВП в конкретной клинической ситуации (купирование остро и хронического болевого синдрома, подавление воспаления, лечение артрита и др.), поскольку эти препараты высокоэффективны и хорошо переносятся только в том случае, если их применяют правильно. Рациональный выбор НПВП предполагает учет основных свойств препарата (преобладание анальгетической или противовоспалительной активности), а также возможного негативного воздействия (риск развития НПВП-гастропатии и декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний). Применение НПВП без учета их фармакологических свойств, а также индивидуальных особенностей пациента может оказаться не только неэффективным, но и способствовать развитию опасных осложнений.

По мнению многих авторов, золотым стандартом лечения боли и воспаления является нимесулид. Этот препарат сбалансированно воздействует на обе формы ЦОГ с преимущественным ингибированием ЦОГ-2 (соотношение ЦОГ-2/ЦОГ-1 = 0,19). Благодаря этому, с одной стороны, значительно снижается риск развития гастроинтестинальных осложнений по сравнению с таковым на фоне приема неселективных НПВП, а с другой — отсутствует значимая кардиоваскулярная токсичность, свойственная высокоселективным ингибиторам ЦОГ-2 — коксибам.

У нимесулида селективность в сторону ЦОГ-2 характерна значительным снижением риска гастроинтестинальной токсичности по сравнению с диклофенаком, ибупрофеном и др. (рис. 1).

Молекула нимесулида, в отличие от многих других НПВП, обладает «щелочными» свойствами, позволяющими ей легко проникать и накапливаться в очагах воспаления в более высокой концентрации, чем в плазме крови.

Благодаря этому же свойству повышается безопасность препарата, поскольку затрудняется его перемещение в слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), снижая тем самым возможность контактного повреждения. Обладая щелочными свойствами, нимесулид находится в ионизированном состоянии в просвете желудка, что не позволяет ему проникать через слизистую оболочку (наиболее проницаема для липофильных соединений).

Достоверно лучший профиль гастроинтестинальной безопасности нимесулида в сравнении с другими НПВП обеспечивается также и за счет блокады ЦОГ-2 и дополнительной блокады 5-ЛОГ (блокада выработки лейкотриенов), что подтверждается данными клинических и эпидемиологических исследований.

В масштабном эпидемиологическом исследовании J. Laporte и соавт. оценивался риск развития желудочно-кишечных кровотечений на фоне приема различных НПВП. Материал для исследования был получен в результате проведения анализа причин 2813 эпизодов кровотечений. В итоге нимесулид оказался более безопасен, чем многие другие популярные в Европе НПВП. Относительный риск кровотечения для нимесулида составил 3,2, диклофенака — 3,7, мелоксикама — 5,7 (рис. 2).

В последние годы в литературе обсуждается вопрос о гепатотоксичности ряда препаратов из группы НПВП, несмотря на то что эта патология, несомненно, является редкой (возникает примерно у 1 из 10 тыс. больных) и не сопоставима по частоте с осложнениями со стороны ЖКТ. Что касается нимесулида, то с 1985 по 2000 г. для этого препарата было зафиксировано всего 192 значимых осложнения со стороны печени, причем серьезным был признан лишь 81 эпизод. Это совсем немного, учитывая, что к 2000 г. нимесулид в составе комплексной терапии получали 280 млн больных, то есть суммарная частота опасных гепатотоксических реакций составляет 0,1 на 100 тыс. курсов терапии. По непредвзятой оценке, гепатотоксичность нимесулида представляется не большей, чем у других популярных НПВП (диклофенак, ибупрофен, парацетамол). Подтверждением этому могут служить результаты крупнейшего исследования популяционной частоты гепатотоксических реакций, связанных с приемом НПВП, проведенного в Италии (всего 835 тыс. больных за период 1997-2001 гг.). Число осложнений со стороны печени на фоне приема нимесулида (35,3) оказалось несколько ниже,

чем при использовании диклофенака (39,2) и ибупрофена (44,6), на 100 тыс. человеко-лет соответственно. Согласно данным проспективных исследований эффективности и переносимости этого препарата изменения лабораторных биохимических показателей, свидетельствующих о патологии печени, встречаются не чаще, чем при использовании других НПВП.

Применение нимесулида ассоциируется с очень низким риском развития аллергических реакций, поэтому назначение данного препарата является безопасным у пациентов с бронхиальной астмой, которые не переносят аспирин. В крупных клинических и постмаркетинговых исследованиях была подтверждена хорошая переносимость нимесулида у пациентов разных возрастных групп, в том числе у детей и пожилых больных.

Несомненным преимуществом нимесулида по сравнению со многими другими НПВП является скорость достижения анальгетического эффекта. Нимесулид после перорального приема максимально быстро создает пиковую концентрацию в крови (через 1-3 ч). Уже через 30 мин после приема внутрь его концентрация в крови составляет 25-80% от максимального уровня с развитием выраженного обезболивающего эффекта. В связи с этим нимесулид считается эффективным средством для ургентного обезболивания.

Быстрый и мощный обезболивающий и противовоспалительный эффект нимесулида позволяет успешно его применять и в анестезиологической практике. В сравнительном исследовании A. Binning и соавт. (2007) пациентам, перенесшим артроскопическое вмешательство, в качестве послеоперационного обезболивания в течение трех дней назначали нимесулид в дозе 200 мг/сут, напроксен — в дозе 1000 мг/сут либо плацебо. Полученные результаты показали, что нимесулид по сравнению с напроксеном обеспечивал более выраженный анальгетический эффект в первые 6 ч после операции. При этом оба НПВП достоверно превосходили плацебо.

Помимо действия на ЦОГ нимесулид ингибирует хемотаксис и трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов; подавляет продукцию свободных радикалов, фактора некроза опухоли и провоспалительных цитокинов; предотвращает апоптоз хондроцитов, то есть оказывает хондропротекторное действие.

По воздействию на суставной хрящ НПВП разделяют на хондротоксичные (индометацин, ибупрофен), хондронейтральные

(диклофенак, мелоксикам) и хондропротективные (нимесулид). Хондропротективные свойства нимесулида выгодно отличают его от многих других представителей НПВП, что обязательно следует учитывать при выборе препарата у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов.

Согласно данным D.H. Manicourt и соавт. (2005) использование нимесулида при остеоартрозе способно приостановить разрушение хрящевой ткани, что делает этот препарат особенно ценным в терапии пациентов с воспалительно-дегенеративными заболеваниями суставов. Отсутствие негативного влияния на хрящевую ткань гарантирует эффективное и безопасное применение нимесулида у пациентов с артритами.

Именно поэтому основное свое применение нимесулид нашел в лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата, сопровождающихся болевым синдромом. Назначение нимесулида в составе комплексного лечения при острых состояниях способствует уменьшению воспаления и боли в суставе, что позволяет гораздо быстрее вернуть пациенту подвижность и перейти к реабилитационным мероприятиям.

Нимесулид показан при травмах опорно-двигательного аппарата — растяжении связок, вывихах, переломах. Все травмы костей и суставов, как правило, сопровождаются повреждением мягких тканей, отвечающих на потрясение воспалительным процессом. Нимесулид за счет эффективного купирования воспаления уменьшает отек и сдавление нервных окончаний, что способствует выраженному устранению боли.

При патологии опорно-двигательного аппарата патогенетически обоснованной является локальная терапия, поскольку она позволяет непосредственно воздействовать на очаг воспаления и обеспечить достижение необходимой концентрации активного препарата. В настоящее время в арсенале практикующих врачей имеется лекарственное средство Нимедар (ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница») в форме геля для местного применения. В его состав помимо нимесулида входит димексид, выступающий в роли трансдермального проводника. Кроме того, димексид обладает противовоспалительным, антибактериальным, местным анестезирующим и умеренным фибринолитическим действием, что оказывает вспомогательный эффект при сочетании с нимесулидом.

Гель Нимедар обеспечивает быстрое наступление эффекта, проникновение активного вещества в подкожные ткани, мышцы и даже синовиальную жидкость суставов. Сфера применения Нимедара включает различные патологические состояния опорно-двигательного аппарата, сопровождающиеся болью, воспалением и скованностью движений (остеоартрит, периартрит, бурсит, посттравматический тендинит, тендосиновииты, растяжение мышц, миалгии, последствия тяжелых физических нагрузок на суставы или травм суставов, мышц, сухожилий, связок).

При нанесении геля на кожу происходит постепенная трансдермальная диффузия нимесулида в подкожные ткани и синовиальную жидкость поврежденных суставов. В системный кровоток препарат практически не попадает, чем объясняется отсутствие клинически значимых системных эффектов.

Оральные формы лекарственного средства Нимедар представлены в виде саше (гранулы для оральной суспензии 100 мг/2 г, № 15, № 30). Использование препарата в виде суспензии обеспечивает более быстрое всасывание, а следовательно, и скорость развития анальгетического эффекта, что очень удобно для пациентов.

Высокая обезболивающая и противовоспалительная активность, приемлемый профиль безопасности делают препарат Нимедар незаменимым союзником клиницистов в купировании болевого синдрома при широком спектре патологий. Невысокая цена препарата позволяет сделать качественное лечение более доступным для украинских пациентов.

Подготовил Вячеслав Килимчук

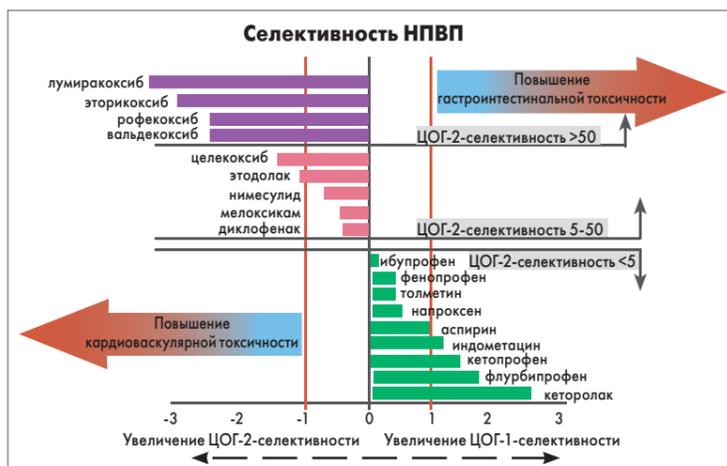


Рис. 1. Распределение препаратов по степени селективности в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2

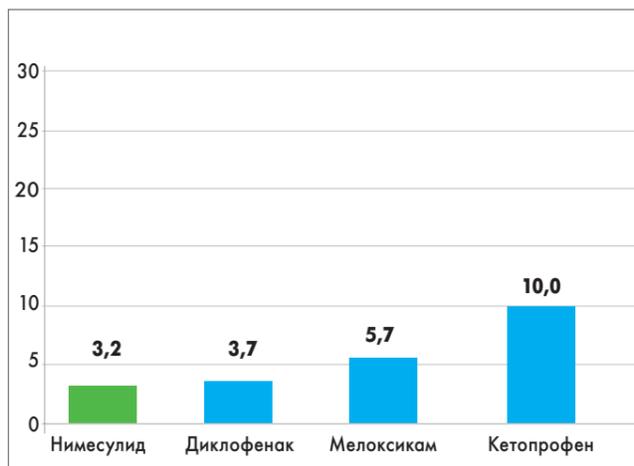


Рис. 2. Относительный риск кровотечения для нимесулида в сравнении с популярными в Европе НПВП

Влияние упреждающей анальгезии декскетопрофеном на потребность в трамадоле и частоту тошноты и рвоты после лапароскопической холецистэктомии

Целью данного исследования было сравнение двух нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) – декскетопрофена и кетопрофена – в качестве средств послеоперационной анальгезии у пациентов, перенесших лапароскопическую холецистэктомию, оценка качества анальгезии, а также влияния этих препаратов на применение трамадола и частоту развития нежелательных явлений.

Послеоперационная боль – особая форма острой боли, возникающая в ответ на хирургическое повреждение тканей и представляющая собой неприятный и нежелательный сенсорный и эмоциональный опыт. Купирование острой послеоперационной боли является гуманным актом, а также позволяет сократить сроки восстановления и госпитализации пациентов, то есть имеет большую медицинскую, экономическую и социальную значимость.

НПВП – основной компонент мультимодальной послеоперационной анальгезии при лапароскопических вмешательствах, однако многие пациенты нуждаются в дополнительном назначении опиоидов, по крайней мере в первые 24 ч после операции. К сожалению, наркотические анальгетики имеют побочные эффекты, задерживающие мобилизацию и выписку больного, поэтому необходимо стремиться к сокращению их использования.

Целью данного исследования было сравнение двух НПВП – декскетопрофена и кетопрофена – у пациентов, перенесших лапароскопическую холецистэктомию, причем не только по качеству анальгезии, но и по влиянию на потребность в опиоидах (трамадоле) и частоту развития таких побочных эффектов, как тошнота и рвота.

Материалы и методы

Это проспективное рандомизированное двойное слепое исследование проводилось в период с 1 марта по 1 сентября 2012 года и включило 90 пациентов, которым была выполнена лапароскопическая холецистэктомию.

Были определены такие критерии включения в исследование: наличие хронического холецистита и показаний для плановой холецистэктомии; возраст от 18 до 80 лет; I-III класс ASA; отсутствие классических хирургических вмешательств на верхнем отделе брюшной полости.

Критериями исключения стали: острый холецистит; гиперчувствительность к НПВП или их непереносимость в анамнезе; пептические язвы или кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта в анамнезе; сердечная недостаточность; умеренная или тяжелая

почечная или печеночная недостаточность.

Пациентов рандомизировали в две группы по 45 человек: для применения декскетопрофена 50 мг (группа Д) или кетопрофена 100 мг (группа К), которые вводили внутривенно за 30 мин до операции.

Все пациенты получали анестезию по единой схеме:

- премедикация: мидазолам 2,5 мг внутривенно;
- индукция: фентанил 0,02 мкг/кг, пропофол 1,5 мг/кг и рокуроний 0,6 мг/кг;
- поддержание анестезии: севофлуран 4% в 100% кислороде 0,5 л/мин;
- пробуждение: болюсы налорфина 0,1 мг и комбинация атропина 0,5 мг с неостигмином 0,025 мг/кг по необходимости.

Инфузионная интраоперационная терапия проводилась в соответствии с либеральной стратегией. Во всех случаях непосредственно после индукции внутривенно вводили дексаметазон 4 мг и ранитидин 50 мг (с целью гастропротекции).

Если во время операции требовался переход к открытому хирургическому вмешательству, пациента исключали из дальнейшего анализа. Также критерием исключения был интраоперационно диагностированный острый гнойный холецистит независимо от того, каким способом продолжали вмешательство.

Всем пациентам в конце операции и затем через каждые 6 ч в течение первых суток вводили парацетамол 1 г внутривенно (до достижения суммарной дозы 4 г/сут). При интенсивности боли >40 мм по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ) применяли трамадол 100 мг внутривенно болюсно (максимальная доза – 400 мг/сут).

В ходе исследования оценивали следующие показатели:

- качество послеоперационной анальгезии по ВАШ в момент пробуждения, через 2, 6, 12 и 24 ч после вмешательства;
- частоту послеоперационной тошноты и рвоты;
- потребление трамадола;
- длительность госпитализации;
- частоту нежелательных явлений, характерных для НПВП (интра- и послеоперационных кровотечений).

Результаты

За период исследования лапароскопическая холецистэктомию была назначена 118 пациентам, из которых 28 (23,72%) не соответствовали критериям включения. В итоге 90 пациентов были рандомизированы в две группы: декскетопрофена (Д) и кетопрофена (К).

В дальнейшем из окончательного анализа были исключены еще 6 больных: четыре – по причине перехода на традиционную холецистэктомию в ходе операции (по 2 пациента в каждой группе) и два вследствие интраоперационного диагноза острого гнойного холецистита (2 пациента в группе Д).

По исходным клинико-демографическим характеристикам достоверных отличий между группами обнаружено не было (табл. 1).

Анализ средней продолжительности операции и интраоперационного потребления анестетиков также не показал существенных различий между исследуемыми группами (табл. 2).

В то же время в группе Д было отмечено более высокое качество анальгезии со статистически значимой разницей между группами ($p < 0,05$) в момент пробуждения и через 6 ч после завершения операции (табл. 3, рис. 1).

Количество пациентов, нуждавшихся в применении трамадола, и суммарная доза трамадола были достоверно ниже в группе Д по сравнению с группой К ($p < 0,05$) (табл. 4).

Также в группе Д была значительно ниже частота послеоперационной тошноты и рвоты (рис. 2).

Таблица 1. Исходные клинико-демографические характеристики

Показатели	Группа Д (декскетопрофен) (n=41)	Группа К (кетопрофен) (n=43)	P
Возраст, лет	52,9±6,1	54,55±9,7	0,48
Вес, кг	61,8±10,6	66,5±5,2	0,71
Рост, см	160,4±11,1	167,4±10,8	0,18
Пол, м/ж	14/27	17/26	0,67
Класс ASA I/II/III	12/11/18	16/9/18	0,69

Таблица 2. Длительность операции и интраоперационное потребление анестетиков

Показатели	Группа Д (декскетопрофен) (n=41)	Группа К (кетопрофен) (n=43)	P
Длительность операции, мин	78,9±9,1	84,55±2,7	0,68
Севофлуран (минимальная альвеолярная концентрация)	0,81±0,11	0,83±0,2	0,28
Фентанил, мг	0,641±0,14	0,648±0,13	0,19
Налорфин, мг	0,23±0,09	0,27±0,06	0,57

Таблица 3. Эффективность послеоперационной анальгезии (интенсивность боли по ВАШ)

Время оценки	Группа Д (декскетопрофен) (n=41)	Группа К (кетопрофен) (n=43)	P
Пробуждение	31,8±8,6	38,2±11,8	0,03*
Через 2 ч	29,7±9,8	40,8±5,2	0,06
Через 6 ч	32,4±7,9	44,2±8,4	0,03*
Через 12 ч	34,2±11,6	39,1±8,2	0,07
Через 24 ч	22,3±11,5	26,4±11,1	0,06

Примечание. *Статистически значимая разница между группами декскетопрофена и кетопрофена.

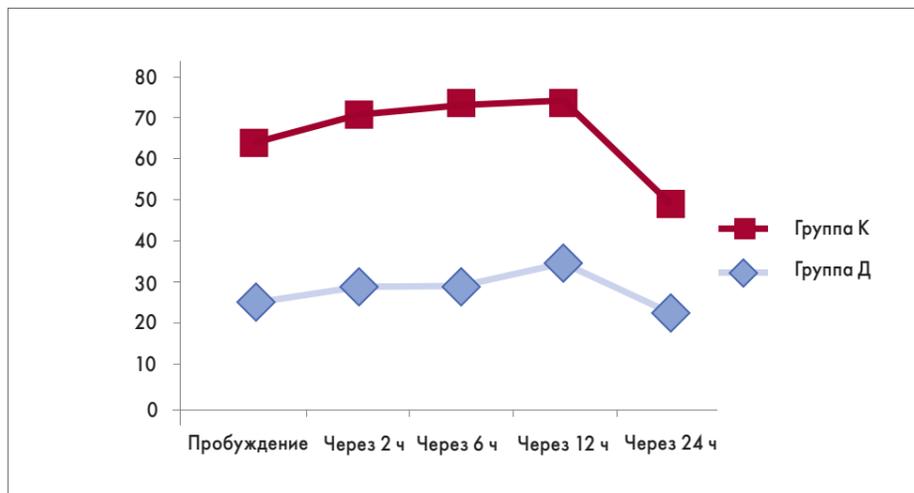


Рис. 1. Інтенсивність болю в перші 24 ч після операції

Показатели	Группа Д (декскетопрофен) (n=41)	Группа К (кетопрофен) (n=43)	p
Количество болюсов	1,23±0,81	3,2±1,4	0,015*
Количество пациентов, нуждавшихся в трамадоле	11	26	0,028*

Примечание. *Статистически значимая разница между группами декскетопрофена и кетопрофена.

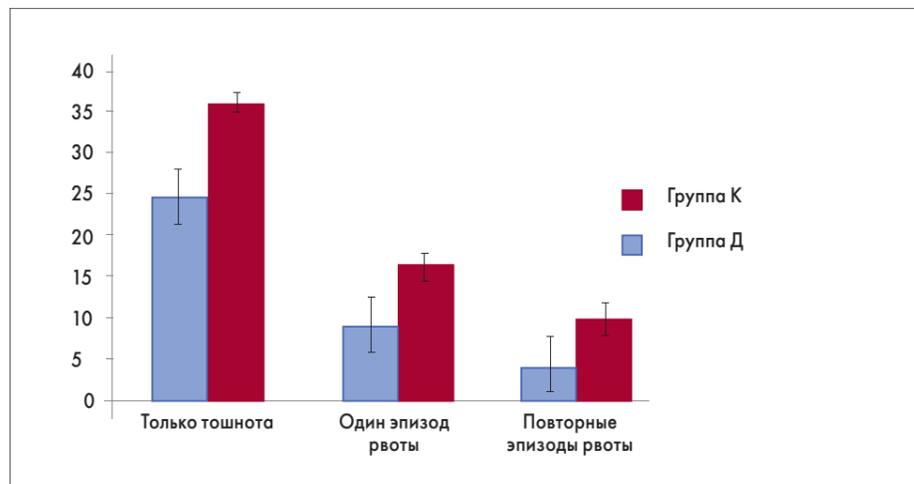


Рис. 2. Частота послеоперационной тошноты и рвоты

Интра- и послеоперационные кровотечения не были зафиксированы ни в одной из групп. По длительности госпитализации группы не различались.

Обсуждение

Рутинной практикой после лапароскопической холецистэктомии является мультимодальная аналгезия, основой которой составляют НПВП. Эти препараты различаются по селективности ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и 2 типа, а также по проникновению в центральную нервную систему. Кетопрофен хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер, в связи с чем действует не только на периферическом, но и центральном уровне. Декскетопрофен, являющийся стереоизомером кетопрофена, характеризуется более выраженной анальгетической активностью и быстрым началом действия благодаря высокой растворимости в липидах. В исследовании Mazarío и соавт. было показано, что декскетопрофен не только ингибирует синтез простагландинов в очаге поражения, но и подавляет ноцицептивные спинальные рефлексы.

В настоящем исследовании декскетопрофен обеспечивал более эффективную аналгезию по сравнению с кетопрофеном. Так, в момент пробуждения и через 6 ч после операции интенсивность боли у пациентов группы Д была

достоверно ниже по сравнению с таковой у больных группы К.

Кроме того, в группе Д наблюдалась более низкая частота послеоперационной тошноты и рвоты по сравнению с группой К. По-видимому, это обусловлено лучшей аналгезией и, соответственно, меньшей потребностью в опиоидах при назначении декскетопрофена.

Интересно отметить, что ни у одного пациента не было отмечено побочных эффектов, свойственных НПВП. Возможно, этому способствовало профилактическое использование H_2 -блокатора ранитидина.

Выводы

Декскетопрофен обеспечивает более эффективную аналгезию по сравнению с кетопрофеном в раннем послеоперационном периоде после лапароскопической холецистэктомии. Упреждающее назначение декскетопрофена уменьшает потребность в применении трамадола, снижая частоту послеоперационной тошноты и рвоты.

Costea D., Gherghina V., Popescu R. et al. The effect of dexketoprofen pre-emptively administered on the consumption of tramadol and the incidence of nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. ARS Medica Tomitana. 2014; 2 (77): 91-96.

Реферативный перевод с англ.
Натальи Мищенко

НОВОСТИ ВОЗ

ВОЗ: в мире разрабатывается недостаточно антибиотиков

Опубликованный 20 сентября доклад ВОЗ «Противомикробные средства на стадии клинической разработки: аналитическое исследование процесса клинической разработки противомикробных средств, включая средства против ТБ» свидетельствует об ошутимой нехватке новых антибиотиков (АБ), находящихся на стадии разработки, с учетом возрастающей угрозы повышения уровня резистентности к препаратам этого класса.

Большинство противомикробных средств, находящихся в настоящее время на стадии клинической разработки, являются модификациями уже существующих классов АБ. В докладе отмечается, что лишь немногие потенциальные препараты предназначены для лечения устойчивых к АБ инфекций. По определению ВОЗ, именно последние представляют максимальную угрозу для здоровья населения: например, в результате МЛУ-ТБ ежегодно умирают около 250 тыс. человек.

Эксперты ВОЗ определили 12 классов приоритетных патогенов. Некоторые из них вызывают такие распространенные патологии, как пневмония или инфекции мочевых путей (ИМП). Проблема в том, что возбудители указанных заболеваний все чаще оказываются резистентными к существующим АБ, что требует внедрения в практику средств с принципиально иными механизмами действия.

В докладе указано, что сегодня на этапе разработки находится свыше 50 новых АБ и биологических препаратов, предназначенных для лечения инфекций, вызванных приоритетными антибиотикорезистентными патогенами, включая микобактерии и *Clostridium difficile*, провоцирующую тяжелую инфекцию с диарейным синдромом и высоким риском летального исхода. Тем не менее среди всех потенциальных терапевтических молекул лишь 8 классифицированы ВОЗ как инновационные средства, призванные повысить ценность существующего на сегодняшний день арсенала АБ.

Существенно ограничены возможности лечения инфекций, вызванных мульти- и полирезистентными штаммами микобактерий, грамотрицательными патогенами (включая *Acinetobacter* и *Enterobacteriaceae*, в частности *Klebsiella* и *E. coli*), которые особенно актуальны для контингентов больниц и домов-интернатов. Кроме того, все реже создаются пероральные формы АБ, хотя именно они являются более востребованными в амбулаторной терапии инфекций, при лечении в домашних условиях или в случае использования в регионах с ограниченными медицинскими ресурсами.

Для борьбы с описанной угрозой ВОЗ и Инициатива по разработке лекарств против забытых болезней (DNDi) учредили Глобальное партнерство по научным исследованиям и разработкам АБ (Global Antibiotic Research & Development Partnership – GARDP).

4 сентября Германия, Люксембург, Нидерланды, страны Южной Африки, Швейцария, Великобритания и Wellcome Trust (независимый международный благотворительный фонд с центром в Лондоне, финансирующий медико-биологические исследования) объявили о выделении для этих целей более 56 млн евро.

Информационный бюллетень: небрюшнотифозный сальмонеллез

Ежегодно пищевую инфекцию переносит каждый 10-й человек, что приводит к потере 33 млн лет здоровой жизни. Наиболее распространены диарейные синдромы, вызванные потреблением некачественной пищи (ежегодно диагностируются у 550 млн человек, в том числе у 220 млн детей в возрасте младше 5 лет).

Salmonella – один из 4 ключевых возбудителей диарейных синдромов во всем мире. В большинстве случаев сальмонеллез протекает в легкой форме, но иногда может представлять угрозу для жизни. Тяжесть течения болезни зависит преимущественно от серотипа *Salmonella*. Устойчивость к противомикробным препаратам – проблема, вызывающая беспокойство среди мировой медицинской общественности.

Устойчивые штаммы *Salmonella* встречаются в так называемой пищевой цепи. Для профилактики рекомендуются элементарные правила гигиены, прежде всего тщательная тепловая обработка продуктов.

В связи с глобальным ростом уровня антибиотикорезистентности необходимо регулярно пересматривать существующие руководства по лечению, принимая во внимание данные местной системы эпиднадзора.

С целью обеспечения безопасности во время поездок следует:

- производить надлежащую тепловую обработку пищевых продуктов и употреблять их сразу же после приготовления;
- избегать включения в рацион сырого молока и приготовленных из него продуктов (предпочтение необходимо отдавать пастеризованному или кипяченому молоку);
- отказаться от применения льда, если в его приготовлении была использована вода из непроверенных питьевых источников;
- прокипятить воду при наличии сомнения в ее безопасности или, если это невозможно, обезвредить с помощью надежного дезинфицирующего вещества медленного действия (обычно их можно приобрести в аптеке);
- мыть руки с мылом перед едой и после посещения туалета, а также после контактов с домашними или сельскохозяйственными животными;
- тщательно мыть сырые фрукты и овощи перед их употреблением, по возможности снимать с них кожуру.

ВОЗ укрепляет потенциал национальных и региональных лабораторий в области эпиднадзора за патогенами, способными провоцировать пищевые инфекции (включая *Campylobacter* и *Salmonella*); способствует комплексному эпиднадзору за устойчивостью патогенов, присутствующих в пищевой цепи, к противомикробным препаратам (путем забора образцов у людей, животных и взятия проб пищевых продуктов, а также посредством анализа данных, полученных в разных секторах).

ВОЗ совместно с FAO (Food and Agriculture Organization) координирует международные усилия по раннему выявлению вспышек болезней пищевого происхождения и реализации ответных мер через сеть национальных органов в государствах – членах ООН. Кроме того, ВОЗ проводит научную оценку, которая используется в качестве основы разрабатываемых комиссией FAO/ВОЗ международных стандартов, принципов и профилактических рекомендаций в отношении пищевых продуктов для Пищевого кодекса (Кодекс Алиментариус).

Официальный адрес ВОЗ: www.who.int

IV Міжнародний конгрес з гемостазіології, анестезіології та інтенсивної терапії «Black Sea Pearl» — передовий досвід анестезіологічного забезпечення хворих

23-25 травня в Одесі відбувся IV Міжнародний конгрес з гемостазіології, анестезіології та інтенсивної терапії «Black Sea Pearl». У межах цього наукового заходу прозвучало чимало доповідей провідних зарубіжних і вітчизняних фахівців стосовно забезпечення адекватної нутритивної підтримки, періопераційного ведення пацієнтів, практичних аспектів лікування нозокоміальної пневмонії, сепсису і застосування антибактеріальної терапії, ведення пацієнтів із політравмою, психологічних особливостей пацієнтів у післяопераційному періоді тощо.



Президент Асоціації анестезіологів України, головний спеціаліст МОЗ зі спеціальності «Анестезіологія», доктор медичних наук, професор Сергій Олександрович Дубров розповів про аспекти ентерального харчування пацієнтів відділень інтенсивної терапії (ВІТ).

На початку доповіді професор зазначив, що дефіцит харчування пацієнтів ВІТ асоціюється із зростанням ризику розвитку ускладнень, гіршим прогнозом і збільшенням тривалості госпіталізації. Зокрема, за даними R. Barton, зниження калоражу на 10 ккал/кг на добу призводить до зростання летальності на 30-40%.

Найкращим методом годування пацієнтів у критичному стані, а також важливим засобом протидії стану катаболізму, викликаному тяжкими захворюваннями, вважається зондове ентеральне харчування. Таке харчування необхідно застосовувати в усіх пацієнтів, що перебувають у ВІТ і прогнозовано протягом трьох днів не зможуть отримувати повноцінне харчування перорально. Ентеральне харчування слід розпочати в перші 24 год, використовуючи стандартну високобілкову суміш.

Додаткове парентеральне харчування залишається резервним інструментом і має призначатися лише тим пацієнтам, які не можуть досягти цільових показників споживання поживних речовин у разі застосування виключно ентерального харчування.

Слід ураховувати, що ентеральне харчування має низку переваг порівняно з парентеральним, оскільки за рахунок пристінкового травлення запобігає атрофії слизової оболонки кишечника, підтримує бар'єрну функцію кишечника і його імунної системи, покращує перфузію кишечника, стимулює перистальтику, знижує колонізацію патогенними мікроорганізмами і зменшує бактеріальний ріст. Годування у шлунок є дієвим засобом профілактики стресових виразок.

Абсолютними протипоказаннями до будь-якого типу харчування є:

- гостра фаза післяопераційного або посттравматичного періоду;
- шок будь-якої етіології;
- рівень лактату сироватки крові >3-4 ммоль/л;
- гіпоксія PaO₂ <50 мм рт. ст.;
- гіперкапнія PaCO₂ >75 мм рт. ст.;
- тяжкий ацидоз (рН <7,2).

Абсолютними протипоказаннями до ентерального харчування є:

- кишкова непрохідність;
- кишкова ішемія;
- гострий живіт;
- гостра шлунково-кишкова кровотеча;
- абдомінальний компартмент-синдром;
- перфорація кишечника.

Відносними протипоказаннями до ентерального харчування є:

- паралітична кишкова непрохідність;
- тяжка діарея;
- кишкові нориці з високою швидкістю секретії;
- синдром поліорганної недостатності, включаючи кишкову недостатність;
- інтраабдомінальна гіпертензія >15 мм рт. ст.

Ентеральне харчування рекомендовано почати протягом перших 24-48 год після гострої події шляхом безперервної інфузії харчової суміші (ХС). Ентеральне харчування у шлунок слід почати з 20-30 мл/год, поступово збільшувати до 100 мл/год. Шлунковий залишковий об'єм має не перевищувати 500 мл. Контроль залишкового об'єму проводять через 3 год, а потім кожні 8-12 год.



Професор кафедри анестезіології Дніпропетровської державної медичної академії, доктор медичних наук Олена Юрївна Сорокіна детально розповіла про патологічні стани, що призводять до порушення ентерального травлення.

Згідно з рекомендаціями ESPEN (Європейська асоціація клінічного харчування і метаболізму) інтестинальна недостатність (ІН) визначається як зниження функції кишечника нижче мінімуму, необхідного для засвоєння макронутрієнтів і/або води й електролітів, у зв'язку з чим виникає потреба в їх внутрішньовенному введенні.

Залежно від початкових симптомів і очікуваних прогностичних результатів ІН поділяють на три типи:

- тип I — гостра короткочасна патологія, що зазвичай минає самостійно;
- тип II — тривалий гострий стан (часто в пацієнтів із нестабільним метаболічним статусом, які потребують мультидисциплінарного догляду й внутрішньовенного парентерального харчування протягом тижнів або місяців);
- тип III — хронічний стан у метаболічно стабільних пацієнтів, які потребують парентерального харчування протягом місяців або років. Такий стан може бути зворотним або незворотним.

Тип I — гостра патологія (Acute IF I)

Цей тип ІН трапляється в 15% пацієнтів у післяопераційному періоді після хірургічних абдомінальних втручань або пов'язаний із черепно-мозковою травмою, пневмонією і гострим панкреатитом. Поки відбувається відновлення функції кишечника, можливе проведення короткочасного парентерального харчування і нутритивна підтримка. Післяопераційна динамічна кишкова непрохідність зазвичай минає спонтанно протягом кількох днів. Тривалість такого стану може бути скорочена за допомогою мультимодальних технік відновлення, метою яких є рання мобілізація і ранній початок орального харчування.

Тип II — тривалий гострий стан (Acute IF II)

Найчастіше настає після інтраабдомінальної катастрофи (наприклад, перитоніт на тлі гострої хірургічної патології) і майже завжди асоційований із септичними, метаболічними і тяжкими нутритивними ускладненнями. Також цей стан може розвиватись у раніше здорових пацієнтів (ішемія мезентеріальних судин, гостра кишкова непрохідність, абдомінальна травма); як ускладнення хірургічних втручань на кишечнику (неспроможність анастомозу, упущена або нерозпізнана травма кишечника); при виконанні великої за обсягом ентеректомії разом з розвитком кишково-шкірної фістули чи з формуванням проксимальної стоми або без неї. У 40% пацієнтів цієї групи відбувається повне відновлення функції кишечника, у 10% — перехід до ентерального харчування паралельно з парентеральним, у 50% — розвиток III типу інтестинальної недостатності, що потребує тривалого парентерального харчування вдома (50%).

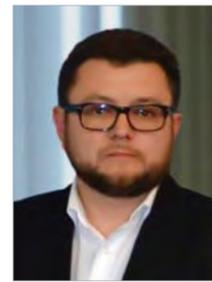
Тип III — хронічний стан у метаболічно стабільних пацієнтів (Chronic IF)

Цей стан може бути зворотним або незворотним. Хронічна ІН реєструється у метаболічно стабільних пацієнтів, які зазвичай потребують тривалого висококалорійного парентерального харчування, і може розвиватись на тлі гострої ІН II типу; як результат прогресуючих гастроінтестинальних або системних доброякісних захворювань, які потребують проведення множинних резекцій кишечника (таких як хвороба Крона, радіаційний ентерит, сімейний поліпоз кишечника, хронічна кишкова псевдообструкція, кишкова лімфангіектазія або системний склероз). Також такий стан може бути провідним симптомом вроджених вад системи травлення (таких як гастрошизис, атрезія кишечника, атрофія мікроросинки кишечника й інтестинальна

епітеліальна дисплазія) або може виникнути на останній стадії інтраабдомінального або тазового раку.

За можливості необхідно розпочати раннє ентеральне харчування, яке покликане надавати не лише необхідну енергетичну цінність, а й трофічне забезпечення кишечника. Згідно з рекомендаціями SCCM-ASPEN (Critical Care Nutrition Guidelines) 2009 р. гемодинамічно стабільні пацієнти з функціонуючим шлунково-кишковим трактом мають почати отримувати раннє ентеральне харчування протягом 24-48 год після надходження до відділення.

Об'єм ХС слід поступово збільшувати з метою досягнення розрахункового калоражу впродовж наступних 48-72 год. При проведенні повного парентерального харчування треба вводити суміші для парентерального харчування «три в одному», що забезпечують надходження амінокислот у дозі 1,3-1,5 г/кг маси тіла на добу одночасно з джерелами енергії (глюкоза 3-5 г/кг, ліпіди 0,7-1,5 г/кг).



Завідувач відділення інтенсивної терапії політравми Дніпропетровської обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова, кандидат медичних наук Ігор Олександрович Йовенко виступив із доповіддю «Протокол масивної кровотрати при політравмі».

Неконтрольована кровотеча є головною причиною смертності при травмі. Ризик смерті в пацієнтів із травматичною кровотечею становить 40-70%. Упровадження протоколу масивної трансфузії дало змогу знизити летальність від травматичної кровотечі з 45 до 19% (Riskin, 2009).

Пацієнти з масивною кровотратою мають бути виділені в окрему групу гемостатичної інфузійно-трансфузійної терапії.

Ухвалення рішення про активацію протоколу масивної трансфузії ґрунтується на результатах клінічної оцінки:

- клінічно очевидна масивна кровотеча;
- двобічні проксимальні травматичні ампутації;
- кровотеча в ділянці тулуба + одностороння проксимальна травматична ампутація;
- температура тіла <35 °С;
- систолічний артеріальний тиск — <90 мм рт. ст. або психометричні порушення внаслідок шоку;
- підтвердження кровотрати лабораторними даними:
 - міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) — >1,5;
 - відхилення концентрації буферних основ (BE) від нормального рівня на 6 пунктів;
 - гемоглобін — <110 г/л.

При цьому дані лабораторних досліджень не є обов'язковою підставою для активації протоколу масивної трансфузії. Реалізація зазначеного протоколу передбачає такі етапи:

- клінічна оцінка масивності кровотрати;
- термінове обстеження крові (група крові й резус-приналежність, гемоглобін (Hb), еритроцити, тромбоцити, фібриноген, МНВ, активовані частковий тромбoplastинний час, гази крові й кислотно-основний баланс, лактат, електроліти);
- введення транексамової кислоти;
- трансфузія 4 доз односторонньої еритромаси і 4 доз односторонньої свіжозамороженої плазми. Венозний доступ — 2-3 периферичних катетера великого діаметра (14-16-18G), а за необхідності — доступ через центральну вену. Можливість інфузії під тиском;
- при активній кровотечі, не чекаючи результатів лабораторних досліджень, показана повторна трансфузія 4 доз односторонньої еритромаси і 4 доз односторонньої свіжозамороженої плазми з додаванням у терапію тромбоконцентрату;
- за рівня фібриногену <1,5 г/л показана трансфузія кріопреципітату 5-10 доз;
- динамічний лабораторний контроль (загальний аналіз крові, тромбоцити, фібриноген, гази крові й кислотно-основний стан крові, лактат);

Продовження на стор. 10.

З М І С Т

АНЕСТЕЗИОЛОГІЯ

Влияние упреждающей аналгезии декскетпрофеном на потребность в трамадоле и частоту тошноты и рвоты после лапароскопической холецистэктомии
В данной статье приводится исследование по сравнению двух нестероидных противовоспалительных препаратов – декскетпрофена и кетопрофена – в качестве средств послеоперационной аналгезии у пациентов, перенесших лапароскопическую холецистэктомию, оценке качества аналгезии, а также влиянию этих препаратов на применение трамадола и частоту развития нежелательных явлений.
D. Costea, V. Gherghina, R. Popescu и др. 4

Алгоритм знеболення хворих після ургентних оперативних втручань
Пациенти, яким проводять оперативні втручання, страждають від вираженого болювого синдрому до оперативного втручання, однак менше половини з них відзначають адекватне зменшення інтенсивності болю чи повне позбавлення його після втручання. На сьогодні існує велика кількість преоперативних, інтраоперативних і післяоперативних стратегій лікування, спрямованих на зниження болювого синдрому й керування ним після оперативного втручання.
B.O. Сипливий, Г.Д. Петренко, Д.В. Євтушенко та ін. 29

Особенности периоперационной аналгезии у пациентов онкологического профиля
24 июня в г. Днепре прошел научно-практический семинар «Современная стратегия восстановления больных после оперативных вмешательств в онкохирургии». На этом анестезиологическом форуме много внимания было уделено вопросам периоперационного обезболивания и интенсивной терапии у пациентов онкологического профиля. И все же основной акцент был сделан на проблеме обезболивания, поскольку хорошо известно, что недостаточная аналгезия сопряжена с повышенным риском тромбозомболических и пульмонологических осложнений, увеличением времени пребывания больного в палате интенсивной терапии, ростом послеоперационной смертности пациентов.
Ю.Ю. Кобеляцкий, И.И. Лесной, Ю.Л. Кучин и др. 39-40

ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ

Легочные послеоперационные осложнения: простые и эффективные методы снижения риска
Среди ранних послеоперационных осложнений значительную долю составляют нарушения со стороны дыхательной системы, включая пневмонию, плеврит, ателектазы, отек легких, дыхательную недостаточность. Являясь во многих случаях предотвратимыми, они тем не менее ежегодно уносят жизни десятков тысяч пациентов, не говоря уже о том, что существенно увеличивают продолжительность пребывания в стационаре и расходы на лечение. Кроме того, при сходной краткосрочной заболеваемости и летальности осложнения со стороны легких в большей степени, чем сердечно-сосудистые, определяют долгосрочный прогноз оперированных пациентов.
M.S. Abbas 20-21

Сравнение бемипарина и энксапарина для профилактики венозной тромбоземболии у пациентов отделений интенсивной терапии
Пациенты в критическом состоянии считаются группой высокого риска развития венозной тромбоземболии (ВТЭ). Из-за снижения сердечно-легочного резерва у этих больных ВТЭ ассоциируется со значительной заболеваемостью и смертностью. В данном исследовании сравнили два низкомолекулярных гепарина – энксапарин и бемипарин – в отношении их эффективности и безопасности при профилактике ВТЭ у пациентов отделений интенсивной терапии.
M.S. Abbas 20-21

Транексамовая кислота для лечения и профилактики кровотечений и гиперфибринолиза
Неконтролируемые массивные кровотечения являются серьезной проблемой как в хирургической практике, так и в случае получения тяжелой травмы. В физиологических условиях активаторы и ингибиторы свертывания крови поддерживают хрупкий баланс между образованием сгустка крови и фибринолизом. Однако в некоторых случаях это равновесие нарушается, вследствие чего развивается гиперфибринолиз, что приводит к массивному неконтролируемому кровотечению и ассоциируется с высокой летальностью.
I. Pabinger, D. Fries, H. Schochl и др. 30-31

Гипофосфатемия и ее значение в клинической практике
Фосфат имеет решающее значение для чрезвычайно широкого набора клеточных процессов. Это один из основных компонентов скелета, обеспечивающий минеральную силу кости. Фосфат является неотъемлемой составляющей нуклеиновых кислот, которые включают ДНК и РНК. Он также функционирует как буфер в кости, сыворотке и моче. Фосфатные связи АТФ несут энергию, необходимую для всех клеточных функций. Добавление и удаление фосфатных групп к ферментам и белкам являются общими механизмами регуляции их активности. Ввиду огромной широты влияния этого минерала неудивительно, что фосфатный гомеостаз является высокорегулируемым процессом.
Ю.Ю. Кобеляцкий 32-37

Современные подходы к ведению пациентов с сепсисом
23-25 мая в г. Одессе прошел IV Международный конгресс по гемостазиологии, анестезиологии и интенсивной терапии «Black Sea Pearl». В рамках конгресса были детально рассмотрены современные подходы к диагностике и лечению многих заболеваний и патологических состояний, с которыми врачам-интенсивистам часто приходится сталкиваться в своей практической деятельности. Особое внимание было уделено вопросам терапии сепсиса, который продолжает оставаться одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения. В данном обзоре мы предлагаем читателю ознакомиться с некоторыми из докладов, раскрывающих современные взгляды на патогенез и терапию данного состояния.
B.I. Черний, А.Н. Нестеренко 44-45

IV Міжнародний конгрес з гемостазиології, анестезіології та інтенсивної терапії «Black Sea Pearl» – передовий досвід анестезіологічного забезпечення хворих
23-25 травня в Одесі відбувся IV Міжнародний конгрес з гемостазиології, анестезіології та інтенсивної терапії «Black Sea Pearl». У межах цього наукового заходу прозвучало чимало доповідей провідних зарубіжних і вітчизняних фахівців стосовно забезпечення адекватної нутритивної підтримки, периоперативного ведення пацієнтів, практичних аспектів лікування нозокоміальної пневмонії, сепсису і застосування антибактеріальної терапії, ведення пацієнтів із політраумою, психологічних особливостей пацієнтів у післяопераційному періоді тощо.
C.O. Дубров, О.Ю. Сорокіна, І.О. Іовенко та ін. 6, 10

ФЛЕБОЛОГІЯ

Міжнародна зустріч флебологів – знакова подія, що вперше відбулася в рамках проекту «Серв'є в Україні: партнерство заради майбутнього»
2-3 червня в м. Києві відбулася важлива подія в галузі судинної хірургії – Міжнародна зустріч флебологів. У ній взяли участь як провідні українські фахівці, так і відомі науковці та клініцисти із США, Монако, Латвії, Словаччини. Ця зустріч стала чудовою нагодою для лікарів-практиків почути лекції експертів світового рівня, отримати передові знання з діагностики і лікування хронічних захворювань вен (ХЗВ), а також поділитися досвідом один з одним. Пропонуємо ознайомитися з представленими на зустрічі доповідями, присвяченими патогенезу ХЗВ і їх ранній діагностиці.
Л.М. Чернуха, Н. Лабропулос, І.М. Гудз 18-19

ЦИБОР

беміпарин

ДРУГА ГЕНЕРАЦІЯ НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНИХ ГЕПАРИНІВ¹

Профілактика венозної тромбоемболії з помірним/високим³ ступенем ризику при оперативних втручаннях

Профілактика венозної тромбоемболії у нехірургічних пацієнтів з помірним/високим³ ризиком розвитку венозної тромбоемболії

Вторинна профілактика рецидивів венозної тромбоемболії у пацієнтів з тромбозом глибоких вен і перехідними факторами ризику³

Лікування тромбозу глибоких вен, що супроводжується або не супроводжується емболією легеневої артерії, у тяжкій фазі⁴



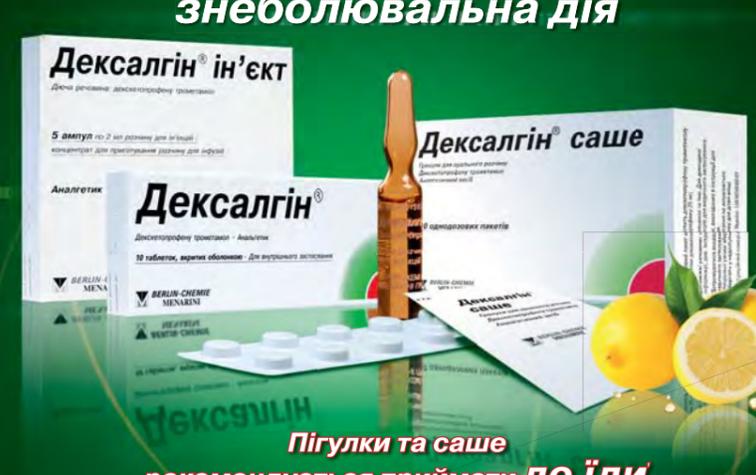
BERLIN-CHEMIE MENARINI

Дексалгін®

декскетпрофену трометамол

ШВИДКА та ЕФЕКТИВНА знеболювальна дія

Пігулки та саше рекомендується приймати ДО їди



BERLIN-CHEMIE MENARINI



КЕТОЛОНГ-ДАРНИЦЯ®

10-12 ГОДИН ВИРАЖЕНОЇ СТІЙКОЇ АНАЛЬГЕЗІЇ^{1,2,*}



Склад: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 30 мг кеторолаку трометаміну; *допоміжні речовини:* натрію хлорид, динатрію едетат, натрію сульфід безводний (Е 221), спирт бензиловий, повідон, пропіленгліколь, трометамін, вода для ін'єкцій. 1 таблетка містить кеторолаку трометаміну 10 мг; *допоміжні речовини:* лактоза моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, крошпівдон, магнію стеарат. **Лікарська форма:** розчин для ін'єкцій, таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби. Похідні оцтової кислоти та споріднені сполуки. Код АТС М01А В15. **Показання.** *Розчин для ін'єкцій:* купірування помірного та сильного післяопераційного болю протягом нетривалого часу. *Таблетки:* короткочасне лікування болю помірної інтенсивності, включаючи післяопераційний біль. **Спосіб застосування:** Режим дозування розчину для ін'єкцій Кетолонг-Дарниця® встановлюють індивідуально з урахуванням вираженості больового синдрому. Дорослі. Рекомендована початкова доза кеторолаку трометаміну, розчину для внутрішньом'язових ін'єкцій, становить 10 мг з наступним введенням по 10-30 мг кожні 4-6 годин при необхідності. У початковому післяопераційному періоді кеторолаку трометаміну при необхідності можна вводити кожні 2 години. Слід призначати мінімальну ефективну дозу. Максимальна тривалість лікування не повинна перевищувати 2 дні. Препарат у формі таблеток Кетолонг-Дарниця® призначають по 10 мг кожні 4-6 годин при необхідності. Не рекомендується застосовувати препарат у дозах, що перевищують 40 мг на добу. Загальна добова доза розчину для ін'єкцій Кетолонг-Дарниця® не повинна перевищувати 90 мг для пацієнтів молодого віку, 60 мг – для пацієнтів літнього віку, пацієнтів з нирковою недостатністю та масою тіла менше 50 кг. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до кеторолаку або до будь-якого іншого компонента препарату та до інших НПЗЗ. Активна пептична виразка, нещодавня шлунково-кишкова кровотеча або перфорація, або виразкова хвороба або шлунково-кишкова кровотеча в анамнезі. Наявність або підозра на шлунково-кишкову кровотечу або черепно-мозковий крововилив. Стан із високим ризиком кровотечі або неповного гемостазу, геморагічний діатез. Тяжкі порушення функцій нирок. Порушення згортання крові. Супутнє застосування антиагрегантів (ацетилсаліцилової кислоти), антикоагулянтів, включаючи варфарин та низьку дозу гепарину (2500-5000 ОД кожні 12 годин). Тяжка серцева, печінкова недостатність. Протипоказаний пацієнтам, у котрих інші інгібітори синтезу простагландину спричиняють алергічні реакції, такі як астма, риніт, ангіоневротичний набряк чи кропив'янка. Бронхіальна астма, бронхоспазм, поліпи порожнини носа, ангіоневротичний набряк в анамнезі. Препарат протипоказаний при переїздах. Одночасне лікування іншими НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази, ацетилсаліциловою кислотою, варфарином, пентоксифіліном, пробенецидом або солями літію. Гіперчутливість до ацетилсаліцилової кислоти або до інших інгібіторів синтезу простагландинів. Не застосовувати як анагетичний засіб перед і під час оперативного втручання. Протипоказане епідуральне або інтратекальне введення препарату. **Побічні реакції.** Анорексія, нудота, диспепсія, шлунково-кишковий біль, біль в епігастрії, ерозивно-виразковий синдром, біль у грудях, відчуття серцебиття, брадикардія, артеріальна гіпертензія, пальпітація; пурпура, лейкопенія, еозинофілія, тромбоцитопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, гематоми, носові кровотечі, зниження швидкості згортання крові; астма, набряк легенів; реакції фотосенсибілізації, синдром Лаелла, бульозні реакції, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, шкірні висипання; анафілактичні та анафілактоїдні реакції, кропив'янка, набряк язика, артеріальна гіпотензія, експоліативний дерматит, бульозний дерматоз. **Особливості застосування:** *Розчин для ін'єкцій:* рекомендовано застосовувати в умовах стаціонару, максимальна тривалість лікування не повинна перевищувати 2 дні. *Таблетки:* максимальна тривалість лікування не має перевищувати 7 днів. **Категорія відпуску:** за рецептом. Р.П. № UA/2190/01/01, UA/2190/02/01. **Інформація приведена в скороченні, більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.**

1. Інструкція для медичного застосування препарату Кетолонг-Дарниця. 2. <http://www.apteka.ua/article/11646>. * Інформація стосується лікарської форми Кетолонгу-Дарниця розчину для ін'єкцій.

З М І С Т

ХІРУРГІЯ

Мінінвасивні транспапілярні втручання в ургентній абдомінальній хірургії

Частка пухлин органів панкреатобіліарної зони сягає 20% від кількості всіх злоякісних новоутворень шлунково-кишкового тракту і має тенденцію до постійного зростання. Єдиним способом радикального лікування панкреатобіліарного раку є хірургічний, однак операбельність таких хворих, за даними вітчизняної та світової літератури, не перевищує 20-30%.

М.Ю. Ничитайло, П.В. Огородник, А.Г. Дейниченко та ін. 12-13

Повідон-йод у загоєнні ран:**огляд сучасних концепцій застосування**

Відомо, що майже всі рани колонізовані мікроорганізмами. У багатьох випадках це не має клінічних наслідків, до того ж наявність деяких мікроорганізмів здатна навіть сприяти загоєнню. Проте контамінація рани патогенною мікрофлорою може призвести до інфекції та сепсису, що порушує континуум загоєння. Розвиток інфекції визначається складними взаємодіями між макроорганізмом і мікробами, а також залежить від зовнішніх факторів і терапевтичних втручань. 22-23

Комплексне лікування хірургічної патології гепатопанкреатобіліарної системи: роль L-орнітину-L-аспартату

Печінка є першим органом-мішенню, який отримує основний токсичний удар у вигляді масивного надходження у воротну вену активованих ферментів, біологічно активних речовин і токсичних продуктів розпаду, а також активації калікреїн-кінінової системи. Активуюча дія цитокінів зумовлює підвищення прокоагулянтної активності ендотелію та внутрішньосудинної гіперкоагуляції, яка, в свою чергу, підсилює внутрішньопечінкову ішемію, сприяє формуванню тромбозів порталної і печінкових вен та розвитку печінкової недостатності.

В.О. Сипливий, Г.Д. Петренко, В.І. Робак та ін. 42-43

Лечение хронических ран с применением фотодинамической терапии и синтетических раневых покрытий

Одной из главных проблем вульноологии является разработка новых и усовершенствование существующих методов лечения гнойных и длительно незаживающих ран, особенно у больных с сахарным диабетом. Для лечения ран предложено множество медикаментозных средств и физических методов, способствующих очищению ран, ускоряющих репаративные и регенераторные процессы в них, а также средств, направленных на профилактику их вторичного инфицирования и формирование вторичных некрозов. Несмотря на большой арсенал таких средств, проблема лечения гнойных и длительно незаживающих ран далека от разрешения. В последние годы появились физические и химические методы лечения ран, применяемые как по отдельности, так и в сочетании.

В.В. Бойко, Ю.В. Иванова, Е.М. Климова и др. 46-49

Пентоксифиллин открывает новые возможности**в лечении острого панкреатита**

Острый панкреатит – остро протекающее асептическое воспаление поджелудочной железы, в основе которого лежат некролиз панкреатитов и ферментная аутоагрессия с последующим некрозом и дистрофией железы и присоединением вторичной гнойной инфекции. Несмотря на применение современных методик консервативного и оперативного лечения, летальность при данном заболевании остается очень высокой и может достигать 40-70% при деструктивных формах. Поэтому поиск новых эффективных подходов и методов лечения острого панкреатита продолжается. 50

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Хирургические и консервативные аспекты терапии**синдрома диабетической стопы**

Одним из наиболее грозных осложнений сахарного диабета по праву считается синдром диабетической стопы. На сегодня это ведущая причина ампутаций во всем мире. Данная патология зачастую очень тяжело поддается коррекции, поскольку помимо существенного снижения артериального кровотока нижней конечности в большинстве случаев имеет место и нарушение иннервации тканей. Ситуация усугубляется развитием гнойно-некротических изменений тканей стопы с наличием выраженного инфекционного процесса. В таком случае выполнение реваскуляризирующих операций не всегда позволяет обеспечить желаемый результат.

Н.В. Свиридов 15-16

АНТИБИОТИКОТЕРАПІЯ

Сучасні принципи антибіотикотерапії**системних інфекцій, спричинених мультрезистентними штамми грамнегативних бактерій**

Згідно із світовими даними препаратами вибору в лікуванні госпітальних інфекцій є комбінація поліміксинів з іншими класами антибіотиків, а вища активність карбапенемів і особливості їх фармакокінетики робить цей вибір найкращим. У контрольованих клінічних дослідженнях доведено високу ефективність і профіль безпечності комбінації поліміксини + карбапенемі як компонента терапії інфекцій, спричинених мультрезистентними грамнегативними бактеріями.

В.В. Ващук, В.П. Андрущенко, Т.П. Кирик та ін. 25-28

Современные подходы к профилактике и лечению внутрибольничной и вентилятор-ассоциированной пневмонии

23-25 мая 2017 года в г. Одессе состоялся IV Международный конгресс по гемостазиологии, анестезиологии и интенсивной терапии «Black Sea Pearl». В прозвучавших докладах много внимания было уделено профилактике и лечению инфекционных осложнений у пациентов отделений интенсивной терапии, включая внебольничную и вентилятор-ассоциированную пневмонию.

В.В. Кузьков 41, 43

ОРТОПЕДІЯ

Купирование болевого синдрома у пациентов с патологией**опорно-двигательного аппарата**

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) играют важную роль в лечении многих заболеваний и патологических состояний, ассоциирующихся с болью, воспалением и повышением температуры тела. Они незаменимы при симптоматическом лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата, нашли широкое применение в таких областях медицины, как отоларингология, хирургия, стоматология и др. В настоящее время на фармацевтическом рынке НПВП представлены несколькими препаратами, что вызывает определенные трудности при их выборе. Существует ряд преимуществ отдельных НПВП, а также и противопоказаний к их назначению в тех или иных клинических ситуациях. 3

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Клинический случай заживления культи голени**после атипичной ампутации стопы при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей**

В.В. Васильковский 17

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет
- Г.М. Бутенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- Ф.С. Глумчер**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України
- Ю.І. Губський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України
- В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачов**, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- В.Г. Майданник**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України
- Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
- В.І. Паньків**, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасєчнікова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- В.В. Поворознюк**, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- С.С. Страфун**, д. мед. н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Феценко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіотерапії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- П.Д. Фомін**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

Медична газета «Здоров'я України».**Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»**

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР	Ігор Іванченко	Свідоцтво КВ № 16471-4943Р від 16.03.2010 р.
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ	Людмила Жданова	Передплатний індекс 49561
ФІНАНСОВИЙ ДИРЕКТОР	Тетяна Черкасова	Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
ШЕФ-РЕДАКТОР	В'ячеслав Климичук	За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
ВИПУСКОВИЙ РЕДАКТОР	Галина Сливінська	Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
МЕДИЧНИЙ ДИРЕКТОР	Олексій Терещенко	Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
МЕДИЧНИЙ РЕДАКТОР	Ілона Дюдіна	Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.
ЛІТЕРАТУРНІ РЕДАКТОРИ/КОРЕКТОРИ	Олена Северцева Анастасія Пастернак	Адреса для листів: вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035. E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
ДИЗАЙНЕРИ	Рена Горняк Максим Маліков Олександр Воробійов Ірина Гарнатко Наталія Дехтар	Контактні телефони: Редакція 521-86-98, 521-86-97 Відділ маркетингу 521-86-91, 521-86-86 Відділ передплати та розповсюдження 364-40-28
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ МАРКЕТИНГУ	Наталія Семенова	Газету віддруковано у ТОВ «Видавничий дім «Аванпост-Прим», м. Київ-35, вул. Сурикова, 3/3.
МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРИ	Юлія Башкірова Інна Голово Зоя Маймескул	Замовлення № Наклад 15 000 прим.
НАЧАЛЬНИК ВІДДІЛУ ВИРОБНИЦТВА	Івалан Крайчев	
ТЕХНІЧНИЙ ДИРЕКТОР	Сергій Бадеха	

IV Міжнародний конгрес з гемостазіології, анестезіології та інтенсивної терапії «Black Sea Pearl» — передовий досвід анестезіологічного забезпечення хворих

Продовження. Початок на стор. 6.

• подальший обсяг і склад інфузійно-трансфузійної терапії визначають індивідуально для кожного пацієнта залежно від обсягу крововтрати, реакції на проведену терапію, динаміки лабораторних показників із залученням трансфузіолога;

• моніторинг і корекція плазмового рівня Ca^{++} ($>1,0$ ммоль/л);

• співвідношення трансфузії еритроцитів, свіжо-замороженої плазми і тромбоконцентрату становить 1:1:1.

Цільовими кінцевими показниками трансфузійної терапії є:

• Hb – 80-100 г/л;

• тромбоцити $>50-100$ тис./мл;

• МНВ $<1,5$;

• фібриноген $>1,5$ г/л;

• Ca^{2+} >1 ммоль/л;

• рН – 7,35-7,45;

• ВЕ ± 2 ;

• нормалізація рівня лактату сироватки крові;

• температура тіла >36 °C;

• діурез >40 мл/год;

• центральний венозний тиск – 0-5 мм рт. ст.



Завідувач кафедри анестезіології Дніпропетровської державної медичної академії, доктор медичних наук, професор Юрій Юрійович Кобеляцький розповів про сучасні підходи до регуляції операційної стрес-відповіді.

Стрес-синдром, або загальний адаптаційний синдром, — це стан, за якого виникають гострі зміни функціонування нервової, ендокринної, серцево-судинної, травної, дихальної, репродуктивної систем, викликані пошкоджувальними (стресовими) агентами і спрямовані на інтеграцію захисних механізмів.

До проявів операційного стресу належать інтенсифікація катаболізму, біль, ілеус, післяопераційні нудота і блювота, імуносупресія, пошкодження міокарда, легенева дисфункція, порушення системи гемостазу. Деякі автори особливу роль у розвитку операційного стрес-синдрому відводять системному неспецифічному запаленню у відповідь на травму, яке проявляється посиленою продукцією прозапальних цитокінів і адгезією нейтрофілів до ендотелію.

Сьогодні активно обговорюються такі аспекти модуляції стрес-відповіді, як зниження травматичності хірургічних втручань (зокрема, за рахунок більш широкого використання ендоскопічних технік); обмеження інтраопераційних обсягів інфузії; відмова від необґрунтованого встановлення назогастральних зондів, дренажних трубок, катетеризації сечового міхура; ранній початок ентерального харчування в післяопераційному періоді; передопераційне призначення вуглеводів (перорально і внутрішньовенно) з метою зниження післяопераційного катаболізму і корекції нутритивної недостатності; періопераційне призначення статинів, які запобігають пошкодженню ендотелію і знижують ризик серцево-судинних ускладнень, а також β -блокаторів тощо.

Істотний вплив на вираженість ендокринно-метаболических реакцій як одного з компонентів операційного стрес-синдрому чинить вибір методу анестезії. Використання опіоїдів або інгаляційних анестетиків призводить до пригнічення ендокринно-метаболическої відповіді на операцію, але не має постійного ефекту. Тільки регіональна анестезія достатньою мірою запобігає ендокринно-метаболическій відповіді на операцію, а також поряд із застосуванням нересторідних протизапальних препаратів (НПЗП) пригнічує системну запальну відповідь. Крім того, регіонарна анестезія перешкоджає проведенню больових імпульсів у центральну нервову систему, забезпечуючи виражений антиноцицептивний захист.

На хірургічний стрес і вираженість запальної відповіді істотний вплив має епідуральна аналгезія місцевими анестетиками і НПЗП. Застосування регіонарних методів аналгезії або анестезії за допомогою місцевих анестетиків і продовженої регіонарної аналгезії місцевими анестетиками дає змогу майже повністю перервати ноцицепцію на сегментарному рівні.

Важливо перед проведенням оперативного втручання оцінити нутритивний статус хворого. У пацієнтів із дефіцитом харчування планове оперативне втручання рекомендується

проводити тільки після нормалізації нутритивного статусу.

Найкращим методом нутритивної підтримки в пацієнтів, які потребують післяопераційного харчування, є ентеральний шлях введення їжі, проте це не завжди можливо. У таких випадках можна застосовувати тільки парентеральне харчування або комбінацію ентерального і парентерального харчування.

Зменшити рівень післяопераційної смертності й частоту ускладнень можна шляхом удосконалення моніторингу в анестезіології. Зокрема, широке впровадження пульсоксиметрії і моніторингу експіраторного CO_2 дало змогу знизити рівень смертності від респіраторних причин з 50% в 1970-ті рр. до менш ніж 40% в 1990 р. На сьогодні анестезіологи здійснюють моніторинг нейром'язової провідності, моніторинг вентиляції з контролем вдикуваного повітря і повітря, що видихається, неінвазивний гемодинамічний моніторинг, а також визначають глибину анестезії і реальної доставки анестетиків.

Стресова відповідь на операційну травму завжди включає гіперкоагуляцію, що призводить до підвищення ризику тромбоемболічних ускладнень. Для профілактики тромбозів рекомендується періопераційне застосування низькомолекулярних гепаринів у поєднанні із пневматичною перемінною компресією. Слід урахувати, що тромбoproфілактику слід проводити впродовж не менше 5 днів або до повної активізації пацієнта.



Про особливості інтенсивної терапії гострого панкреатиту (ГП) розповів завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук Ярослав Михайлович Підгірний.

Одним із найважливіших заходів у лікуванні ГП є адекватна й невідкладна інфузійна терапія, спрямована на корекцію дефіциту і підтримку базальних потреб.

Початкова доза рідини має становити 60-120 мл/кг маси тіла за рахунок розчинів кристалолідів і колоїдів, причому 1/2-1/3 добової дози необхідно вводити в перші 6 год. Наразі немає переконливих доказів переваг застосування колоїдів або кристалолідів при ГП, однак деякі експерти вважають найефективнішим співвідношення колоїдів і кристалолідів 1:3 (J. Mayerle et al., 2004).

Необхідно враховувати, що неадекватне здійснення волемічної ресусцитації пов'язане з ризиками виникнення низької ускладнень. Так, недостатня компенсація дефіциту рідини призводить до вазоконстрикції спланхнічної зони, погіршення мікроциркуляції в підшлунковій залозі та збільшення зони некрозу.

Позитивний баланс рідини асоціюється з розвитком периферичних набряків, зростанням ризику набряку легень і необхідністю їх штучної вентиляції.

Для контролю адекватності волемічної ресусцитації рекомендовано здійснювати:

• моніторинг погодинного темпу сечовиділення (має становити >1 мл/кг/год);

• визначення динаміки гематокриту (30-35%);

• вимірювання центрального венозного тиску (8-12 см вод. ст.);

• оцінку респіраторної функції і кислотно-основного стану.

Катаболічна спрямованість патологічних процесів при ГП призводить до виражених порушень білкового обміну вже з перших годин захворювання. У зв'язку з цим надзвичайно великого значення набуває адекватна нутритивна підтримка.

Найбільш точним методом визначення потреби в енергії є проведення непрямой калориметрії. Суть методу полягає в розрахунку респіраторного коефіцієнта величини, яка характеризує процеси окислення енергетичних субстратів в організмі.

Орієнтовна енергетична цінність нутритивної підтримки становить 25-35 ккал/кг на добу. При цьому кількість вуглеводів має становити 3-5 г/кг, білків 1,2-1,5 г/кг, жирів — до 2 г/кг. Ентеральне харчування при ГП здійснюють за допомогою зонду, заведеного за зв'язку Трейтца. Можна застосовувати полімерні збалансовані ХС, олігомерні збалансовані й спеціальні метаболічно спрямовані ХС для ентерального харчування.

Якщо ентеральне харчування протипоказане або є недостатнім, рекомендується парентеральне введення поживних сумішей. У разі неможливості здійснення повноцінного ентерального харчування парентеральне харчування необхідно поєднувати з введенням у тонку кишку елементарних ентеральних ХС із швидкістю 10-30 мл/год.

Протягом перших 7 днів перебування хворого у ВІТ, коли є потреба в парентеральному харчуванні, рекомендується застосовувати препарати, які не містять жирових емульсій на основі соєвого масла, оскільки вони мають прозапальну дію.



Доктор медичних наук, професор Олексій Миколайович Нестеренко ознайомив присутніх з основними підходами до антибіотикотерапії сепсису згідно з оновленими рекомендаціями Міжнародного керівництва з ведення сепсису і септичного шоку (Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock, 2016).

Після встановлення діагнозу сепсису рекомендується якомога швидше розпочати введення внутрішньовенних протимікробних препаратів, оскільки затримка з призначенням антибактеріальної терапії істотно погіршує прогноз виживання.

Емпіричну протимікробну терапію слід починати препаратами широкого спектра дії з використанням одного або більше протимікробних засобів у пацієнтів із проявами сепсису або септичного шоку, щоб охопити всі можливі патогени (включаючи бактеріальні та, можливо, грибові або вірусні). Це може бути, наприклад, комбінація карбапенему із препаратом, що перекриває спектр грамнегативних збудників (поліміксин або тобраміцин, представлений на вітчизняному фармацевтичному ринку препаратом Браксон), та з антибіотиком, активним по відношенню до грампозитивних мікроорганізмів (оксазолідинон (Лінелід) чи глікопептид).

Показаннями до призначення комбінованої протимікробної терапії, крім тяжкого сепсису і септичного шоку, є:

• тяжкі госпітальні інфекції, біоплівки;

• тяжкі інфекції на тлі нейтропенії;

• виділення полірезистентних збудників;

• висока ймовірність етіологічної ролі анаеробів, метицилін-резистентного золотистого стафілокока, ентерококів, грибів;

• виникнення вторинних вогнищ інфекції, пов'язаних із внутрішньогоспітальним інфікуванням.

На вибір препарату й режим емпіричної антимікробної терапії впливають спектр можливих збудників залежно від локалізації первинного вогнища, умов виникнення інфекції/сепсису (позалікарняних або госпітальних), рівень резистентності госпітальних збудників за даними мікробіологічного моніторингу, наявність факторів ризику виникнення полірезистентних штамів, тяжкість стану пацієнта і вираженість поліорганної дисфункції (при тяжкому сепсисі з поліорганною недостатністю «максимальний» режим призначають на найбільш ранньому етапі).

Якщо встановлено патогенний мікроорганізм або з'ясовано, до яких антибактеріальних препаратів він чутливий, і/або спостерігається поліпшення клінічної картини, рекомендується звзвати емпіричну антибактеріальну терапію. Якщо комбінована терапія застосовується для лікування септичного шоку, то у разі поліпшення клінічної картини і/або наявності даних, що свідчать про усунення інфекції, слід провести деескалацію з припиненням комбінованої терапії протягом кількох перших днів.

Не рекомендується тривале системне використання антимікробної профілактики в пацієнтів із тяжкими запальними процесами неінфекційного походження (наприклад, тяжкий панкреатит, опікова травма).

Експерти вважають, що тривалість протимікробної терапії протягом 7-10 днів є адекватною для боротьби з більшістю небезпечних патогенів, що викликають розвиток сепсису та септичного шоку.

Триваліші курси показані пацієнтам із повільною позитивною клінічною динамікою, з недренованим вогнищем інфекції або у разі неможливості його дренивання, при бактеріємії, викликаній *Staphylococcus aureus*, при деяких грибкових і вірусних інфекціях або при імунodefіциті, включаючи нейтропенію.

Рекомендується проводити щоденну оцінку щодо можливості деескалації протимікробної терапії у пацієнтів із сепсисом або септичним шоком. Експерти вважають, що дані дослідження рівня прокальцитоніну в крові можуть стати підставою для прийняття рішення про припинення емпіричної антибактеріальної терапії в пацієнтів із початковими проявами сепсису, у яких в подальшому не було виявлено достатніх доказів наявності вогнища інфекції.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**

Легочные послеоперационные осложнения: простые и эффективные методы снижения риска

Среди ранних послеоперационных осложнений значительную долю составляют нарушения со стороны дыхательной системы, включая пневмонию, плеврит, ателектазы, отек легких, дыхательную недостаточность. Являясь во многих случаях предотвратимыми, они тем не менее ежегодно уносят жизни десятков тысяч пациентов, не говоря уже о том, что эти осложнения существенно увеличивают продолжительность пребывания пациентов в стационаре и расходы на их лечение. Кроме того, при сходной краткосрочной заболеваемости и летальности осложнения со стороны легких в большей степени, чем сердечно-сосудистые, определяют долгосрочный прогноз оперированных пациентов.

Nota bene: факторы риска

Повышенный риск легочных осложнений в послеоперационном периоде отмечается у пациентов с хроническими заболеваниями дыхательных путей (особенно хроническим обструктивным заболеванием легких, легочной гипертензией, синдромом сонного апноэ), курильщиками, лиц пожилого возраста (старше 60 лет), при низкой массе тела, функциональной недееспособности, застойной сердечной недостаточности, в случае торакальных, абдоминальных и нейрохирургических операций, при длительности хирургического вмешательства более 3 ч, применении общей анестезии.

Достоверным маркером повышенного риска легочных послеоперационных осложнений является низкий уровень альбумина сыворотки крови (<35 г/л). Этот показатель следует оценивать у всех пациентов с наличием по крайней мере одного из вышеперечисленных факторов риска легочных осложнений.

Предоперационная спирометрия и рентгенография органов грудной клетки не рекомендованы в качестве рутинных методов прогнозирования риска легочных осложнений после хирургического вмешательства.

Методы снижения риска послеоперационных легочных осложнений

Для снижения риска послеоперационных легочных осложнений может быть использовано несколько эффективных, простых и недорогих методов.

Прежде всего пациентам с наличием факторов риска в раннем послеоперационном периоде показаны различные способы стимуляции дыхания: упражнения с глубоким дыханием, постуральный дренаж, перкуссионный и вибрационный массаж, ранняя мобилизация, в отдельных случаях (у пациентов с высоким риском) — дыхание с интубирующим или постоянным положительным давлением в дыхательных путях (IPPV, CPAP).

В связи с тем что курение признано фактором риска, считается полезным заблаговременное прекращение курения перед плановой операцией.

Оправданным является селективное применение назогастрального зонда у больных с послеоперационной тошнотой и рвотой. Ключевым в данном случае является слово «селективное», поскольку рутинное применение зонда у всех пациентов связано с более высоким риском развития пневмонии и ателектазов. Доказательств эффективности полного парентерального питания в отношении снижения риска легочных осложнений не получено, за исключением его применения у пациентов с тяжелой кахексией.

Есть некоторые сведения о преимуществе лапароскопических операций перед традиционными хирургическими вмешательствами в профилактике легочных осложнений.

Имеет значение и выбор техники анестезии. У пациентов высокого риска сочетание общей анестезии с нейроаксиальной блокадой более безопасно, чем применение только общей анестезии. При выборе миорелаксантов предпочтение

следует отдавать препаратам со средней и небольшой продолжительностью действия (векуронию, рокуронию, атракурию), поскольку остаточная нервно-мышечная блокада при применении средств длительного действия (панкурония) может способствовать развитию легочных осложнений.

Адекватный послеоперационный контроль боли помогает минимизировать риск легочных осложнений, поскольку способствует более ранней мобилизации и началу применения методов стимуляции дыхания, описанных выше. Однако известно, что парентеральное применение опиатов может ассоциироваться с угнетением дыхания, поэтому у пациентов из группы риска по возможности следует прибегать к их эпидуральному введению в комбинации с местными анестетиками.

И наконец, есть данные о том, что применение таких препаратов, как амброксол, в раннем послеоперационном периоде также способствует снижению риска развития бронхолегочных осложнений. Фармакологические эффекты амброксола обеспечивают комплексное решение задач, связанных с восстановлением и поддержанием механизмов местной защиты легких и очищением трахеобронхиального дерева в послеоперационном периоде.

Амброксол (Лазолекс) — не только муколитик

Амброксол традиционно используется в качестве муколитического препарата, поскольку его основное действие заключается в снижении вязкости мокроты. Этот эффект опосредован деполимеризацией кислых полисахаридов в бронхиальном секрете, стимуляцией продукции нейтральных полисахаридов и ингибированием абсорбции натрия эпителиальными клетками дыхательных путей, что в конечном итоге способствует разжижению секрета. Но самое важное в послеоперационном периоде то, что амброксол стимулирует синтез и секрецию пневмоцитами легочного сурфактанта и улучшает мукоцилиарный клиренс. Будучи одним из компонентов системы местной защиты легких, сурфактант препятствует проникновению в клетки эпителия патогенных микроорганизмов. Сурфактант также усиливает активность ресничек мерцательного эпителия, что в сочетании с улучшением реологических свойств бронхиального секрета приводит к эффективному очищению дыхательных путей, помогает больному как следует откашливаться.

Однако и на этом не исчерпываются терапевтические эффекты данного препарата. Амброксол также обладает антиоксидантными, противовоспалительными, местно-анестезирующими, противовирусными и антибактериальными свойствами. При сочетанном применении с антибиотиками амброксол усиливает их проникновение в бронхиальный секрет и слизистую оболочку бронхов, повышая эффективность антибактериальной терапии и сокращая ее длительность.

Среди утвержденных в Европейском Союзе показаний для применения амброксола есть не только муколитическая терапия, но также профилактика и лечение детского респираторного дистресс-синдрома и, кроме того, профилактика и лечение послеоперационных бронхолегочных осложнений (внутривенно).

На украинском рынке амброксол представлен препаратом Лазолекс, который доступен для широкого круга и выпускается в формах как для перорального, так и для парентерального применения.

Доказательная база применения амброксола для профилактики послеоперационных легочных осложнений

Оценке эффективности амброксола в профилактике легочных послеоперационных осложнений был посвящен целый ряд клинических исследований.

Еще в 1986 году Romanini и соавт. провели двойное слепое исследование, посвященное оценке эффектов амброксола на состояние нижних дыхательных путей в послеоперационном периоде после вмешательств на органах грудной клетки (по поводу рака легких, гамартотомы, плевральной мезотелиомы, буллезной дистрофии или эмфиземы легких). У пациентов, получавших 1 г амброксола за 3 дня до операции,

в день операции и в течение 5 дней после нее, отмечали более быстрое восстановление внутриальвеолярного поверхностного натяжения и раскрытие альвеол, а также лучшие показатели мукоцилиарного клиренса дыхательных путей.

В двойном слепом исследовании Гао и соавт. (2014) 60 пациентов, которым была проведена лобэктомия, были рандомизированы для внутривенного получения амброксола 1000 мг/сут или плацебо в течение 4 дней, начиная со дня операции. В группе амброксола было показано улучшение ряда показателей функции легких ($p < 0,05$), снижение риска послеоперационных легочных осложнений ($p < 0,05$), сокращение продолжительности механической вентиляции и продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии ($p < 0,05$). В группе амброксола только у одного пациента была отмечена легкая респираторная инфекция, в то время как в контрольной группе легкие инфекции зафиксированы у 4 больных, ателектазы — у 4 человек и дыхательная недостаточность у 1 пациента.

Похожие результаты получены в исследовании Refai и соавт. (2009) с участием такой же категории пациентов и подобным дизайном. По сравнению с группой плацебо в группе амброксола наблюдалось значительное снижение частоты послеоперационных легочных осложнений (6 vs 19%; $p < 0,05$). Также снизилась средняя продолжительность пребывания в стационаре на 2,5 дня (5,6 vs 8,1; $p = 0,02$) и затраты на 2765 евро на одного пациента (2499 vs 5264; $p = 0,04$). В группе плацебо умерли два пациента, причем один из них вследствие дыхательной недостаточности. В группе амброксола смертельных исходов не было.

Fegiz и соавт. (1991) провели двойное слепое многоцентровое исследование по оценке эффективности внутривенного применения амброксола в профилактике послеоперационных бронхолегочных осложнений у пациентов со стабильной хронической обструктивной болезнью легких, которым проведена абдоминальная операция. В ходе исследования была отмечена существенная разница по частоте возникновения ателектазов (10,6% в группе амброксола vs 23,9% в группе плацебо; $p < 0,05$), а также значительное меньшее снижение парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO_2) в основной группе после операции ($p < 0,05$).

Wang и соавт. показали дозозависимый эффект амброксола в отношении профилактики послеоперационных легочных осложнений у пациентов с раком легких, а Liangqi и соавт. (2011) и Huang и соавт. (2012) получили сходный результат после абдоминальных хирургических вмешательств. Так, в исследовании Huang и соавт. частота легочных осложнений в группах амброксола 360; 45 мг/сут и плацебо составила: ателектазов — 0; 7,5 и 15%, легочных инфекций — 5; 22,5 и 32,5% соответственно.

Выше было отмечено, что помимо торакальных и абдоминальных операций высоким риском легочных послеоперационных осложнений характеризуются нейрохирургические вмешательства. В исследовании Li и соавт. (2012) была оценена эффективность амброксола у пациентов, перенесших операции по поводу острого повреждения шейного отдела позвоночника. В группе амброксола зафиксирована значительно более низкая частота послеоперационной пневмонии и гипоксемии ($p < 0,05$), а также более высокий индекс оксигенации, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

Никитин и соавт. (2008) изучали эффективность превентивного внутривенного применения амброксола в отношении развития вентилятор-ассоциированной пневмонии у пациентов, перенесших аорто-коронарное шунтирование и нуждавшихся в искусственной вентиляции легких. В исследовании приняли участие 53 пациента, прооперированных по поводу имеющейся у них ишемической болезни сердца. Операции выполнялись в условиях искусственного кровообращения. Они показали, что такой метод профилактики позволяет снизить частоту вентилятор-ассоциированной пневмонии с 31 до 9,5%.

Su и соавт. (2012) провели систематический обзор исследований по профилактике послеоперационных легочных осложнений. В обзор были включены 12 рандомизированных контролируемых исследований. Согласно результатам метаанализа в группе амброксола в среднем в 2 раза снизился риск легочных осложнений (относительный риск, ОР 0,55; 95% доверительный интервал, ДИ 0,40–0,74; $p = 0,0001$). Также такое профилактическое лечение улучшило откашливание (ОР 1,25; 95% ДИ 1,09–1,44; $p = 0,001$). Авторы сделали вывод, что амброксол обладает доказанным защитным эффектом в отношении легочных осложнений в послеоперационном периоде.

Подготовила **Наталья Мищенко**



Мініінвазивні транспапілярні втручання в ургентній абдомінальній хірургії



М.Ю. Ничитайло

Найбільш поширеною причиною доброякісної обструкції жовчних проток є ускладнена жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ). Згідно з повідомленнями вітчизняних та зарубіжних авторів частота цієї патології серед населення розвинутих країн становить 10-15%. У 12-25% випадків ЖКХ ускладнюється холедохолітазом, що призводить до виникнення таких ускладнень, як обтураційна (механічна) жовтяниця, гострий біліарний панкреатит, гнійний холангіт, абсцеси печінки, сепсис. Частка пухлин органів панкреатобіліарної зони сягає 20% від кількості всіх злоякісних новоутворень шлунково-кишкового тракту і має тенденцію до постійного зростання. Єдиним способом радикального лікування панкреатобіліарного раку є хірургічний, однак операбельність таких хворих, за даними вітчизняної та світової літератури, не перевищує 20-30%.

Основним завданням лікування механічної жовтяниці в ургентній абдомінальній хірургії є декомпресія біліарного тракту. Виконання в таких випадках традиційних відкритих операцій супроводжується значною кількістю післяопераційних ускладнень і високою летальністю, яка значно підвищується в пацієнтів похилого й старечого віку з тяжкою супутньою патологією і сягає 6-18%. На сьогодні є очевидною необхідність пріоритетного застосування мініінвазивних технологій ліквідації біліарної гіпертензії в передопераційному періоді, однак вибір методу, тривалість його застосування та терміни виконання оперативного втручання залишаються дискусійними.

Матеріали і методи дослідження

Досліджено результати ендоскопічного лікування 2305 хворих із холедохолітазом та іктерогенними пухлинами периапулярної зони, які перебували на лікуванні у відділі лапароскопічної хірургії та холелітазу з 2010 до 2016 року. З них холедохолітаз спостерігали у 1690 пацієнтів (розподіл цих хворих за формами холедохолітазу подано в таблиці), пухлини

підшлункової залози – у 340 пацієнтів, рак великого сосочка дванадцятипалої кишки (ВСДК) – у 193, новоутворення дистального відділу загальної жовчної протоки (ЗЖП) – у 82 хворих. Серед досліджуваних було 1195 (52%) жінок і 1110 (48%) чоловіків. Середній вік пацієнтів становив 55,7±10,58 року.

Крім загальноклінічних досліджень, усім пацієнтам проводили ультрасонографію, за показаннями – комп'ютерну томографію, магнітно-резонансну холангіографію, транспапілярну холедохоскопію та ендоскопічне транспапілярне втручання (ЕТПВ) виконували в рентген-операційній за допомогою дуоденоскопів JF-IT 20, JF-IT 40, TJF-IT 10, TJF-160 VR Olympus під контролем рентгенівської установки APELEM EVO-R (Франція).

До групи неускладненого холедохолітазу ми включили 610 хворих, розміри конкрементів у яких не перевищували діаметр дистального відділу ЗЖП, що при виконанні адекватної ендоскопічної папілосфінктеротомії (ЕПСТ) давало змогу легко видалити їх за допомогою кошика Dormia чи балонного літоекстрактора (рис. 1).

Діагноз мікрохолелітазу встановлювали в таких випадках:

1. Конкременти жовчних проток розмірами менше 3 мм, що не визначалися інструментальними методами обстеження (ультразвукове дослідження, УЗД; магнітно-резонансна панкреатохолангіографія, МРПХГ).

2. Біліарна гіпертензія з наявністю біліарного сладжу та мікролітів, що спостерігалися під час виконання ЕПСТ.

3. Позитивний результат поляризаційної мікроскопії жовчі.

До множинного холедохолітазу відносили випадки наявності 3 і більше конкрементів жовчних проток, що диктує необхідність застосування специфічної тактики лікування. У клінічній практиці застосовували активну та активно-вичікувальну тактику лікування множинного холедохолітазу.

У 217 хворих за наявності не більше 3 конкрементів жовчних проток застосовували активну тактику, що полягала в одномоментному видаленні конкрементів у просвіт дванадцятипалої кишки. За наявності множинних конкрементів (4-20) з метою підвищення ефективності лікування та зниження кількості ускладнень застосовували активно-вичікувальну тактику лікування пацієнтів, що передбачала:

1. Виконання адекватної ЕПСТ.
2. Видалення дистального конкремента чи групи дистальних конкрементів з розрахунком на подальше самостійне відходження проксимальних конкрементів через папілотомний отвір у просвіт дванадцятипалої кишки.
3. Інфузійну, спазмолітичну, антисекреторну й антибактеріальну терапію.
4. При гнійному холангіті – назобіліарне дренування або ендобіліарне стентування (рис. 2).
5. Щоденний УЗД-контроль.

6. Динамічну ендоскопічну ретроградну панкреатохолангіографію (ЕРПХГ).

Серед хворих на холедохолітаз вклинені конкременти ВСДК спостерігали у 175 пацієнтів. Конкременти цієї локалізації призводять до розвитку патологічних процесів в усіх органах панкреатобіліарної зони, викликаючи тим самим обтураційну жовтяницю, стійкий больовий синдром, гнійний холангіт та гострий біліарний панкреатит. У нашій клініці всі хворі з ампілярним холедохолітазом підлягали ендоскопічному лікуванню з пріоритетним застосуванням атипової папілотомії (рис. 3).

Фіксовані конкременти жовчних проток виявлено у 207 хворих. Складність ендоскопічного лікування цієї категорії пацієнтів зумовлена щільною фіксацією конкремента в інтрапанкреатичному відділі ЗЖП, що не дає можливості обійти конкремент інструментом з метою його захоплення та видалення. У цих випадках застосовуємо такі прийоми:

1. Зміщення конкремента в проксимальні відділи жовчних проток біопсійними щипцями або металічним тубусом літотриптора.
2. Дроблення конкремента механічним літотриптором, заведеним у проксимальні відділи жовчних проток повз конкремент по гідрофільному провіднику (рис. 4).
- ЕТПВ при синдромі Міріззі виконували у 76 хворих. Механічна літотрипсія була ефективною лише у 29 пацієнтів з цією нозологією. Повноцінне захоплення конкремента літотриптором у цих випадках є неефективним, тому ми виконували крайову літотрипсію шляхом поетапного бокового захоплення конкремента і дроблення його частинами. У решти хворих із синдромом Міріззі застосовували різні варіанти назобіліарного дренування та ендобіліарного тимчасового стентування.

Таблиця. Розподіл хворих із холедохолітазом (охоплених дослідженням) за його формами

Форма холедохолітазу	Кількість хворих	Частка хворих у загальній кількості, %
Неускладнений холедохолітаз	610	36,1
Мікрохолелітаз	127	7,5
Вклинені конкременти ВСДК	175	10,4
Фіксовані конкременти жовчних проток	207	12,2
Множинний холедохолітаз	495	29,3
Синдром Міріззі	76	4,5
Разом	1690	100



Рис. 1. ЕПСТ при неускладненому холедохолітазі



Рис. 2. Назобіліарне дренування при множинному холедохолітазі

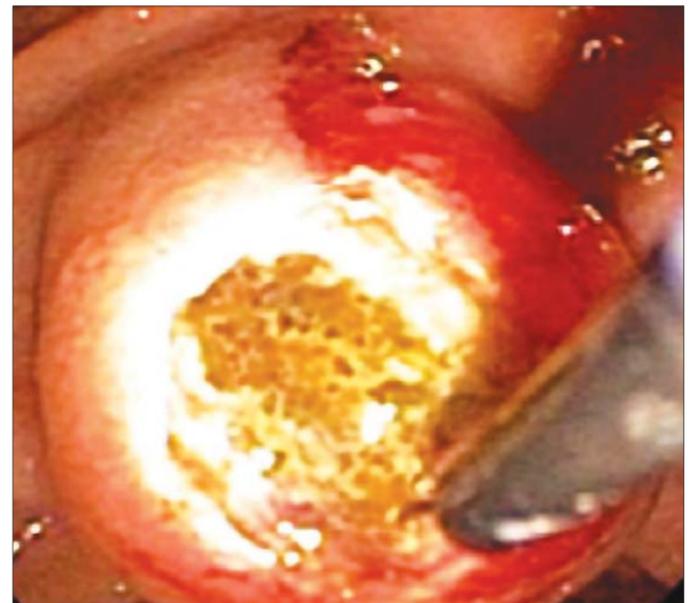


Рис. 3. Атипова папілосфінктеротомія при вклиненому конкременті ВСДК

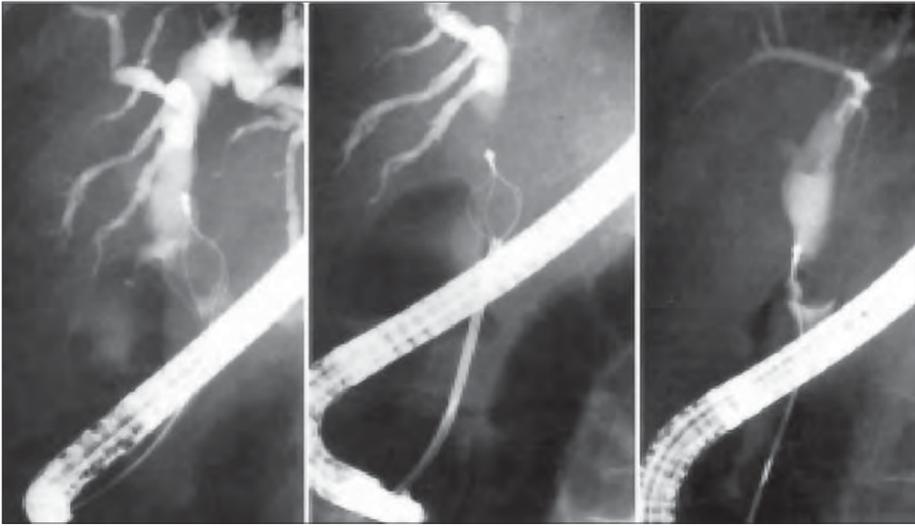


Рис. 4. Етапи механічної літотрипсії

Ускладнення ендоскопічних транспапільярних втручань відзначали у 126 (7,5%) хворих: кровотечу з країв папілотомної рани – у 66, гострий панкреатит – у 54, вклинення кошика Дорміа з конкрементом у дистальному відділі жовчної протоки – у 4 та ретродуоденальну перфорацію – у 2 пацієнтів.

Зупинку кровотечі у 62 хворих виконували ендоскопічно: методом аргонеплазмової коагуляції – у 36, обколюванням зони кровотечі етиловим спиртом – у 21 та ендокліпуванням кровоточивої судини – у 5 випадках. Рентгендоваскулярну оклюзію застосовували у 3 хворих і хірургічне втручання при неефективності ендоскопічного гемостазу – в 1 пацієнта. Гострий панкреатит після виконання транспапільярних втручань у всіх випадках купірували консервативно або ж із застосуванням мініінвазивних технологій. При вклиненні кошика Дорміа з конкрементом холедохолітотомію виконували з лапароскопічного (2 випадки) і з традиційного лапаротомного доступу (1 випадок). Для ліквідації ускладнень ретродуоденальної перфорації в 1 хворого встановили ендобіліарний стент, провели зонд за зв'язку Трейца для ентєрального харчування, виконували дренажування заочеревинної флегмони під ультразвуковим контролем та призначали масивну антибіотикотерапію.

Ще в одному випадку перфорації дванадцятипалої кишки виконували хірургічне втручання, що полягало в дренажуванні та санації заочеревинної флегмони з лапароскопічного доступу.

Ендоскопічні біліодекомпресивні втручання виконано у 615 хворих з іктерогенними пухлинами періампулярної зони. При злоякісній обструкції жовчних проток переважали безбольова прогресуюча обтураційна жовтяниця,

свербіж шкіри, анорексія та симптоми пухлинної інтоксикації. У випадках розпаду пухлини та інфікування жовчі приєднувалися симптоми обструктивного гнійного холангіту й шлунково-кишкової кровотечі.

За допомогою УЗД, комп'ютерної томографії, ендосонарографії та МРПХГ оцінювали локалізацію та розміри пухлини, ступінь її поширення на протокові системи та інвазію пухлинного процесу в сусідні органи й структури. Як діагностичний та лікувальний метод супрапапілярну холедоходуоденостомію (СПХДС) при пухлинах ВСДК виконано у 115 хворих (рис. 5). У 78 пацієнтів із переходом неопластичного процесу на дистальний відділ ЗЖП СПХДС була безуспішною та доповнювалась ендобіліарним стентуванням. У 132 хворих біліодекомпресивні ЕТПВ при пухлинах ВСДК виконували як перший етап підготовки хворого до радикального хірургічного втручання. У 61 випадку нерезектабельного раку ВСДК було проведено нітинолове ендопротезування жовчних шляхів як завершальний етап хірургічного лікування цієї категорії хворих.

Ендобіліарне стентування із застосуванням тефлонових та нітинолових ендопротезів виконували у 422 пацієнтів із новоутвореннями підшлункової залози та дистального відділу ЗЖП. З них у 285 хворих стенти встановлювали як перший етап хірургічного лікування, а у 137 – як завершальний паліативний метод відновлення жовчовідтоку. З метою зниження ризику інфекційних ускладнень усім хворим передопераційно призначали гепатотропні антибіотики, які продовжували вводити протягом 3-5 днів у післяопераційному періоді. В останні роки для забезпечення адекватного дренажування жовчних проток при

пухлинах підшлункової залози та дистального відділу ЗЖП застосовуємо лише прямі пластикові стенти діаметром 10 F та довжиною не менше 9 см, стенти модифікації double-pigtail аналогічного діаметра та нітинолові ендопротези.

Стентування жовчних проток із застосуванням нітинолових ендопротезів проводили у 198 хворих із періампулярним раком. Перевагами нітинолових стентів є їх більший діаметр (8-10 мм) порівняно з пластиковими. Це значно підвищує тривалість їх функціонування, суттєво покращує якість життя пацієнтів із поширеними формами пухлинного процесу, знижуючи кількість необхідних ендоскопічних реінтервенцій в умовах рентгеноперативної. Враховуючи той факт, що середня тривалість життя хворих при інкурабельній злоякісній обструкції жовчних шляхів становить менше 1 року, встановлення нітинолових ендопротезів у більшості випадків забезпечує їх позитивне функціонування. Нітинолові стенти з поліуретановим покриттям використовували у 128 хворих із пухлинами підшлункової залози та дистального відділу ЗЖП, без покриття – у 70 пацієнтів (рис. 6). Ускладнення після ЕТПВ при періампулярних пухлинах спостерігали у 72 (11,7%) хворих. Кровотечі після ендоскопічних операцій виникли у 26, гострий панкреатит – у 14 пацієнтів, ретродуоденальна перфорація – у 2 випадках. Зупинку кровотечі в усіх хворих виконували ендоскопічно: методом аргонеплазмової коагуляції – у 15, обколюванням зони кровотечі етиловим спиртом – у 21 й ендокліпуванням кровоточивої судини – у 3 випадках. Слід зауважити, що кровотечі після ЕТПВ спостерігали, як правило, за високих цифр загального білірубіну крові (>500 мкмоль/л) та виражених явищах коагулопатії.

Гострий панкреатит після пластикового ендобіліарного стентування спостерігали у 37, після нітинолового – у 4 пацієнтів, переважно в групі хворих із пухлинами дистального відділу ЗЖП. В усіх випадках гострий панкреатит купірували консервативно.

Для ліквідації ускладнень ретродуоденальної перфорації, що була виявлена у двох хворих, встановлювали зонд за зв'язку Трейца для ентєрального харчування, виконували дренажування заочеревинної флегмони під ультразвуковим контролем та призначали масивну антибіотикотерапію. В одному випадку при протоковій супрапапілярній перфорації пластиковий ендобіліарний стент замінили на покритий нітиноловий, що привело до поступової регресії симптомів перфорації та одужання

пацієнта. Проксимальні та дистальні міграції тефлонових ендобіліарних стентів спостерігали у 21 пацієнта. При повній дистальній міграції, що була встановлена в 9 випадках, стент мігрував у просвіт дванадцятипалої кишки з подальшою його транслокацією по травному тракту. У 7 хворих спостерігали часткову дистальну міграцію стентів у просвіт нижнього відділу дванадцятипалої кишки (рис. 7).



Рис. 7. Часткова дистальна міграція пластикового стента

Ще у 5 хворих пластиковий ендопротез мігрував проксимально. Міграції пластикових стентів потребували виконання повторної ендоскопічної корекції розташування ендопротеза в 11 та рестентування – у 8 випадках. Рання обтурацію пластикових стентів спостерігали у 9 хворих (рис. 8).



Рис. 8. Обтурація пластикового стента

При ранній обтурації стентів виконували їх інструментальну ревізію та реканалізацію у 6 випадках, а при неефективності (у 3 хворих) здійснено заміну стентів.

Висновки

1. У хворих із тривалою та високою обтураційною жовтяницею і вираженою печінковою недостатністю доцільним є проведення передопераційної декомпресії жовчних проток із пріоритетним застосуванням транспапільярного ендоскопічного доступу.

2. Етапні ендоскопічні методи лікування ускладнених форм холедохолітазу дають можливість досягти успіху в лікуванні цієї патології у 95% пацієнтів.

3. Ендоскопічна біліарна декомпресія пластиковими та нітиноловими ендопротезами є ефективним та безпечним завершальним методом хірургічного лікування хворих з інкурабельними формами періампулярного раку.

4. ЕТПВ при доброякісній та злоякісній обструкції жовчних шляхів необхідно виконувати в клініках, укомплектованих сучасним рентгенендоскопічним обладнанням та кваліфікованими спеціалістами.



Рис. 5. Супрапапілярна холедоходуоденостомія при пухлині ВСДК



Рис. 6. ЕРПХГ. Нітинолове ендопротезування при пухлині головки підшлункової залози

АКТОВЕГИН

ЭНЕРГИЯ ЖИЗНИ



- Улучшение микроциркуляции и метаболизма в зонах ишемии¹
- Ускорение заживления язвенных дефектов при ХВННК²
- Увеличение дистанции безболевого ходьбы у пациентов с ХИНК³
- Доказанная эффективность в лечении пациентов с диабетической полинейропатией⁴



ХВННК — хроническая венозная недостаточность нижних конечностей, ХИНК — хроническая ишемия нижних конечностей.

1. Учкин И.Г. и соавт. Справочник поликлинического врача, 2014; 1:4–11. 2. Учкин И.Г. и соавт. РМЖ, 2007, 15(12):981–985. 3. Müller-Bühl U. et al. Therapiewoche 1991; 41(4):188–196. 4. Ziegler et al. Diabetes Care 2009;32:1479–1484.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Актовегин. Действующее вещество. Депротеинизированный гемодериват из крови телят. **Лекарственная форма.** Раствор для инъекций, таблетки, покрытые оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа.** Средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболические процессы. Код АТС А16АХ10. **Показания.** Лечение заболеваний головного мозга сосудистого генеза, в том числе постинсультных когнитивных нарушений и деменции; лечение нарушений периферического (артериального, венозного) кровообращения и их осложнений (артериальная ангиопатия, венозная трофическая язва); лечение диабетической полинейропатии. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к компонентам препарата. **Фармакологические свойства.** На молекулярном уровне Актовегин способствует ускорению процессов утилизации кислорода (повышает устойчивость к гипоксии) и глюкозы, тем самым способствует повышению энергетического метаболизма. У пациентов с сахарным диабетом и диабетической полинейропатией объективно уменьшаются расстройства чувствительности, улучшается психическое самочувствие. **Побочные реакции.** Препарат обычно хорошо переносится. В редких случаях могут возникать анафилактические (аллергические) реакции, анафилактический шок. **Категория отпуска.** По рецепту. **Р. с. МЗ Украины:** №UA/11232/01/01, №UA/11232/02/01. **Производитель:** ООО «Кусум Фарм», Украина (упаковка из формы in bulk фирмы-производителя «Такэда Австрия ГмбХ», Австрия). Полная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для публикации в специализированных изданиях, для медицинских учреждений и врачей, а также для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в ООО «Такэда Украина» по тел.: (044) 390 0909.



Хирургические и консервативные аспекты терапии синдрома диабетической стопы

Одним из наиболее грозных осложнений сахарного диабета (СД) считают синдром диабетической стопы (СДС). Сегодня СДС – ведущая причина ампутаций во всем мире. Данная патология зачастую очень тяжело поддается коррекции, поскольку, помимо существенного снижения артериального кровотока нижней конечности, в большинстве случаев имеет место и нарушение иннервации тканей. Ситуация усугубляется развитием гнойно-некротических изменений тканей стопы с наличием выраженного инфекционного процесса. В таком случае выполнение реваскуляризирующих операций не всегда обеспечивает желаемый результат. Кроме того, всегда необходимо учитывать этапность проведения таких вмешательств в комплексной программе терапевтических мероприятий. Об особенностях коррекции реперфузионных осложнений в хирургии диабетической стопы в рамках VIII Международной научно-практической конференции с международным участием «Сухаревские чтения» рассказал главный научный сотрудник отдела эндокринной хирургии, заведующий отделением диабетической стопы ГУ «Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины», профессор, доктор медицинских наук Николай Васильевич Свиридов.



Н.В. Свиридов

Прежде всего докладчик подчеркнул, что заболеваемость СД стремительно и неуклонно возрастает. По данным экспертов Международной диабетической федерации (IDF), в 2015 г. в мире было зарегистрировано 415 млн больных СД, а к 2040 г. ожидается увеличение их количества до 642 млн человек. С учетом того, что более половины пациентов с СД 2 типа не знают о наличии у них данного заболевания, его реальная распространенность вдвое выше. С ростом заболеваемости увеличивается и количество диабетических осложнений, которые в настоящее время занимают третье место среди причин инвалидности и смертности. Известно, что СД является ведущей причиной слепоты, ампутации нижних конечностей и почечной недостаточности. Более половины всех ампутаций связано с осложнениями СД.

Наиболее частой причиной обращений пациентов с СД к хирургу является СДС – наличие инфекции, язвенного дефекта и/или разрушения глубоких тканей стопы. К его развитию приводят диабетическая ангиопатия и диабетическая нейропатия нижних конечностей различной степени выраженности, сопровождающиеся нарушением кровоснабжения и нервной регуляции тканей. Указанные осложнения могут прогрессировать многие годы. К сожалению, в поле зрения хирурга такие пациенты попадают преимущественно на поздних стадиях СДС, поэтому сохранить функцию опоры нижней конечности удается не всегда.

Для выбора тактики лечения пациентов с СДС важно определить, какой из компонентов (нейропатический или ишемический) преобладает в структуре поражения.

Согласно данным Международной рабочей группы по диабетической стопе (IWGDF) выделяют 3 клинические формы СДС: нейропатическую, ишемическую и нейроишемическую (смешанную). Нейропатическая форма является наиболее распространенной – на нее приходится около 60% всех случаев СДС. На ишемическую и смешанную формы приходится 10 и 30% случаев соответственно. Нейропатическая форма СДС характеризуется наличием длительного диабетического анамнеза и других поздних осложнений СД, отсутствием болевого синдрома, обычной окраской и температурой кожных покровов, сохранением пульсации на артериях стоп, но снижением всех видов периферической чувствительности. При ишемической форме пациентов беспокоит выраженный болевой синдром, отмечается бледность кожных покровов со снижением их температуры, резкое снижение пульсации

на артериях стоп, при этом чувствительность сохранена.

Пациенты с ишемической формой поражения стопы подлежат реваскуляризирующим оперативным вмешательствам. Большинству из них удается восстановить кровоток, устранить язвенный дефект и сохранить опороспособность конечности. Лица со смешанной формой СДС считаются наиболее сложной группой пациентов и в плане диагностики, и лечения.

Для определения тяжести и глубины гнойно-некротического поражения мягких тканей используют классификацию F.W. Wagner (1979), включающую 6 степеней тяжести поражения стопы:

- 0 – отсутствие язвы;
- 1 – поверхностная язва;
- 2 – глубокая язва без признаков острой инфекции;
- 3 – глубокая язва с поражением мышц, осложненная остеомиелитом, абсцессами, флегмонами;
- 4 – гангрена пальца или переднего отдела стопы;
- 5 – гангрена всей стопы.

Традиционно для оценки степени ишемии нижних конечностей при облитерирующих заболеваниях сосудов используют классификацию Фонтейна. Однако данную классификацию, основанную на субъективных ощущениях пациента, нельзя применять при СДС из-за наличия диабетической нейропатии. Вследствие нее из-за потери чувствительности может развиться тяжелая периферическая ишемия без клинических проявлений либо, наоборот, – ложное повышение болезненности из-за болевой формы нейропатии. Важно понимать, что на фоне диабетической полинейропатии происходит сглаживание классических проявлений хронической критической ишемии нижних конечностей.

Фактора субъективности лишена классификация PEDIS, принятая IWGDF. Она охватывает все патогенетические звенья СДС и в настоящее время широко используется во всем мире. В данной классификации каждая буква с индексом характеризует степень выраженности отдельных компонентов патологии:

- P** (perfusion) – изменение кровотока нижней конечности;
- E** (extent/size) – размер дефекта тканей (язвы) стопы;
- D** (depth/tissue loss) – глубина поражения тканей стопы;
- I** (infection) – степень выраженности инфекционного процесса;
- S** (sensation) – нарушение чувствительности.

Первый показатель в классификации PEDIS – перфузия нижних конечностей

(P) – оценивается по стадиям, предложенным рабочей группой TASK.

I стадия – отсутствие клинических проявлений в комбинации с одним из критериев:

- пальпаторно определяется пульсация на дорсальной артерии стопы или задней тиббиальной артерии;
- лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ – отношение систолического артериального давления (САД) на тиббиальных артериях на уровне средней трети голени к САД на плечевой артерии) – 0,9-1,1;

• индекс соотношения САД на плече и большом пальце стопы >0,6;

• показатель транскутанного напряжения кислорода ($tcPO_2$) на стопе >60 мм рт. ст.

II стадия – симптомы или признаки периферической ангиопатии, но без критической ишемии нижних конечностей:

- перемежающаяся хромота;
- ЛПИ <0,9, но САД на голени >50 мм рт. ст.;
- индекс соотношения САД на плече и большом пальце стопы <0,6, при этом САД на большом пальце стопы >30 мм рт. ст.;
- $tcPO_2$ – 30-60 мм рт. ст.;
- другие симптомы или результаты неинвазивных методов исследования, которые указывают на периферическую ангиопатию (но не критическую ишемию нижних конечностей).

III стадия – критическая ишемия нижних конечностей:

- САД на голени <50 мм рт. ст.;
- САД на большом пальце стопы <30 мм рт. ст.;
- $tcPO_2$ – <30 мм рт. ст.

У пациентов, которым планируется проведение реваскуляризации, чрезвычайно важно определить степень снижения кровотока. Сделать это не всегда просто, особенно у лиц с нейроишемической формой СДС. На фоне периферической полинейропатии часто происходит артериоловеноулярное шунтирование при сохраненной проходимости артериального русла. Вследствие артериоловенозного сброса возникает ишемия тех участков стопы, которые не получают достаточного кровоснабжения, с последующим развитием отека тканей и компартмент-синдрома с вторичным сдавлением сосудов на уровне пальцевых артерий. Ситуацию усугубляет состояние гиперкоагуляции, которое часто имеет место при СД.

Игнорирование или незнание этих фактов может привести к выполнению необоснованной ампутации либо неверному выбору объема вмешательства.

Основной целью хирургических вмешательств при гнойно-некротических

процессах на стопе является сохранение опорной функции нижней конечности. По возможности хирургический этап должен выполняться на фоне полного обследования пациента в сочетании с адекватной предоперационной подготовкой. Оптимальный вариант – диагностику и лечение СДС проводят несколько специалистов: эндокринолог, кардиолог, невролог, офтальмолог, эндоваскулярный сосудистый хирург, общий хирург, ортопед-подолог.

Чтобы исключить риск ишемии миокарда во время проведения оперативного вмешательства, важно оценить состояние коронарного кровотока (как правило, проводят коронарографию). В случае выраженного атеросклероза коронарных сосудов сначала проводят их стентирование и уже на втором этапе – реваскуляризацию периферических артерий.

При первичном осмотре пациента важно оценить характер деструктивных изменений на стопе: влажный или сухой тип гангрены, ее распространенность, возраст пациента, наличие акральных некрозов. Эти данные позволяют определить, что выполнять первично – санирующую операцию на стопе, реваскуляризацию (и в какие сроки) или высокую ампутацию.

Если больные перед реваскуляризацией регулярно принимали метформин, препарат необходимо отменить за 2-3 дня до проведения эндоваскулярного вмешательства.

Рентгенэндоваскулярные вмешательства проводят под защитой ингибиторов протонной помпы и антацидов, а у лиц старше 60 лет или с язвенным анамнезом обязательно выполняют фиброгастродуоденоскопию. Такие действия необходимы для профилактики желудочно-кишечных кровотечений, которые могут развиться на фоне применения гепарина и других антикоагулянтов в периоперационном периоде. Следует отметить, что профилактика тромботических осложнений с помощью низкомолекулярных гепаринов (НМГ) является обязательной, поскольку у пациентов с СД исходно повышена свертываемость крови. Из НМГ предпочтение отдают бемипарину, поскольку риск геморрагических осложнений при использовании этого препарата минимален.

После реваскуляризации назначают двойную антикоагулянтную терапию (клопидогрель + ацетилсалициловая кислота) с последующим переходом на непрямые антикоагулянты.

Далее докладчик подробно рассказал о последовательной тактике комплексного лечения больных с СДС, разработанной специалистами отделения

Продолжение на стр. 16.

В.В. Васильковский, врач-хирург, ГУ «Специализированная медико-санитарная часть № 9», г. Желтые Воды

Клинический случай заживления культи голени после атипичной ампутации стопы при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей

Представляем вниманию читателей клинический случай заживления у пациента культи голени после атипичной ампутации стопы при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей с сохранением нижней конечности и ее опорной функции в амбулаторно-поликлинических условиях после атипичной ампутации стопы в хирургическом отделении лечебно-профилактического учреждения.

Пациент П., 56 лет, осмотрен хирургом поликлиники в плановом порядке по обращению. Поставлен диагноз: инфицированная мозоль второго пальца стопы, пандактилит второго пальца стопы. Направлен на стационарное лечение в отделение хирургии.

В условиях стационара поставлен клинический диагноз: облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей; ишемия IV степени; гангрена стопы. Выполнена операция в объеме атипичной ампутации стопы с сохранением пяточной области. Проконсультирован областным сосудистым хирургом областной клинической больницы им. И.И. Мечникова г. Днепра, поставлен диагноз: атеросклероз сосудов нижних конечностей; ишемия IV степени; гранулирующая рана культи правой стопы.

От предложенной реконструктивной сосудистой операции в условиях профильного центра сосудистой хирургии пациент категорически отказался, рекомендовано проведение курса реологической сосудистой терапии, ведение раны культи открытым способом, при прогрессировании гангренозных изменений — ампутация нижней конечности на уровне бедра по абсолютным жизненным показаниям (по месту жительства).

Выписан из отделения хирургии под наблюдение хирургом поликлиники.

Через 4 мес после выполнения атипичной ампутации стопы осмотрен хирургом поликлиники. Поставлен диагноз: ампутационная культя стопы; инфицированная гранулирующая рана культи стопы с дефицитом кожи 80%; раневой хронический сепсис.

В связи с бесперспективностью самостоятельного заживления раны культи больших размеров с большим диастазом краев раны пациенту предложена операция реампутации культи с закрытием дефекта.

От предложенной госпитализации в отделение хирургии пациент категорически отказался.

Через 4 мес после операции атипичной ампутации стопы по настоянию пациента в условиях поликлиники выполнена операция реампутации культи с пластикой раневого дефекта под местной инфильтрационной анестезией раствором новокаина 0,5%. Проведена некрэктомия с иссечением измененных тканей до визуально «здоровых». Отсепарированы кожно-фасциально-мышечные лоскуты в области передней поверхности голеностопного сустава, которые сведены наводящими капроновыми швами с частичным закрытием дефекта культи по передней поверхности. Культя широко дренирована перчаточными дренажами. Антибиотикотерапия включала прием цефотаксима 1,0 г в суммарной дозировке 5,0 г. Перевязки ежедневно. На пятые сутки после реампутации отмечено закономерное нагноение

культи с распространением гнойного процесса по фасциально-клетчаточным пространствам со снятием наводящих швов и санацией культи.

В домашних условиях — ванночки с перманганатом калия, линимент Вишневского на область культи.

Реологическая сосудистая терапия не проводилась. Оформлены документы для обращения в медико-социальную экспертную комиссию (МСЭК) с определением II группы инвалидности.

Через 7 мес после реампутации культи (один год после атипичной ампутации стопы в условиях стационара) осмотрен хирургом дома. Имело место полное заживление культи голени по передней поверхности; в пяточной области — трофическая некротическая рана размером 12x10 см, выше нее — кожный лоскут в виде горба размером 5x3 см, вялым разрастанием грануляций, дефицитом кожи в области дефекта культи до 60%.

От предложенной госпитализации в отделение хирургии пациент категорически отказался, настоял на оперативном лечении в условиях поликлиники.

В условиях поликлиники через 1 год после первой операции атипичной ампутации стопы в условиях стационара под местной инфильтрационной анестезией раствором новокаина 0,5% выполнена операция реампутации культи голени с пластикой раневого дефекта культи. Проведена некрэктомия в пяточной области до визуально «здоровых» тканей. В пяточной

области операционными разрезами медиально и латерально в поперечном направлении рана расширена книзу и в стороны. Отсепарированы кожно-фасциально-мышечные лоскуты, иссечены грязные вялые грануляции под некротическим струпом, выполнена санация раны. Основной лоскут разделен, выполнена пластика дефекта с закрытием дефекта наводящими капроновыми швами. Интраоперационное кровоснабжение тканей удовлетворительное, интраоперационная кровопотеря — до 50 мл. В раннем послеоперационном периоде — антибиотикотерапия цефотаксимом 1,0 г в суммарной дозировке 5,0 г. Перевязки ежедневно.

На пятые сутки раннего послеоперационного периода — закономерное нагноение культи со снятием наводящих швов и санацией культи. В домашних условиях лечение в прежнем объеме.

Результат лечения — полное заживление культи голени вторичным натяжением, сохранение нижней конечности и ее опорной функции, подбор ортопедической обуви по линии МСЭК.

При ретроспективном анализе имел место неправильно поставленный клинический диагноз и выбранный объем операции, приведший к увечью и инвалидности пациента.

Литература

1. Савельев В.С. Национальное руководство по хирургии. — В двух томах. — 2008.
2. Савельев В.С. 80 лекций по хирургии: уч.-практ. пособие. — М.: Литтерра, 2008. — 912 с.
3. Савельев В.С. 50 лекций по хирургии: практ. пособие. — М.: Media Medica, 2003. — 406 с.
4. Березникий Я.С., Захараш М.П., Мишалов В.Г. Хирургия. — В трех томах. — Днепропетровск: Дніпро-VAL, 2007.
5. Горюнов С.В., Ромашов Д.В., Бутищенко И.А. Гнойная хирургия. Атлас. — М.: Бинном, 2008. — 552 с.
6. Зубарев П.Н. Практикум по курсу общей хирургии. — СПб.: Фолиант, 2004. — 241 с.
7. Литтман И. Оперативная хирургия: практ. пособ., 2002.
8. Гостищев В.К. Оперативная гнойная хирургия. — М.: Медицина, 1996. — 416 с.
9. Воробьев А.А. Алгоритмы оперативных доступов. — СПб.: ЭЛБИ, 2015. — 274 с.
10. Глухов А.А., Андреев А.А., Болотских В.И., Боев С.Н. Основы ухода за хирургическими больными. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 288 с.
11. Фишкин А.В., Мишь В.П. Оперативная хирургия и топографическая анатомия: конспект лекций для вузов. — М.: Владос-пресс, 2005. — 169 с.
12. Иванова В.Д., Колсанов А.В., Миронов А.А., Ярелин Б.И. Ампутации. Операции на костях и суставах. — Самара: ОФОРТ, 2007. — 178 с.
13. Савельев В.С. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: национальные рекомендации, 2009. — 92 с.
14. Абаев Ю.К. Справочник хирурга. Раны и раневая инфекция. — Ростов-на-Дону: Феникс, 2006. — 428 с.
15. Саенко В.Ф., Десятерик В.И., Перцева Т.А., Шаповалок В.В. Сепсис и полиорганная недостаточность. — Кривой Рог: Минерал, 2005. — 470 с.
16. Гульман М.И., Винник Ю.С., Миллер С.В. Атлас дренирования в хирургии. — Красноярск, 2004. — 72 с.
17. Баумгартнер Р. Ампутация и протезирование нижних конечностей / Под редакцией А.Н. Кейера. — М., 2002. — 505 с.
18. Покровский А.В. Клиническая ангиология: практ. пособ. — В двух томах. — 2004.



Рис. 1. Вид культи после операции реампутации с пластикой и закрытием дефекта в условиях поликлиники через 4 мес после атипичной ампутации стопы



Рис. 2. Вид культи голени после реампутации с пластикой дефекта в пяточной области через 7 мес после атипичной ампутации стопы



Рис. 3. Вид культи голени через 1 год после атипичной ампутации стопы при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей с полным заживлением, сохранением нижней конечности и ее опорной функции

Міжнародна зустріч флебологів — знакова подія, що вперше відбулася в рамках проекту «Серв'є в Україні: партнерство заради майбутнього»



Приємно зазначити, що останніми роками Україна дедалі частіше стає майданчиком для проведення медичних форумів світового рівня, які привертають увагу професійної спільноти. Зокрема, 2-3 червня у м. Києві вперше відбулася Міжнародна зустріч флебологів, яка проходила в рамках масштабного проекту компанії Серв'є «Серв'є в Україні: партнерство заради майбутнього». Неординарний та різноплановий захід, присвячений актуальним питанням флебології, об'єднав плеяду відомих експертів та клініцистів з різних куточків світу. Поділитися власним практичним досвідом та дізнатися про досягнення українських спеціалістів приїхали науковці із США й Монако, Латвії і Словаччини...

Інноваційний формат, фахові дискусії та майстер-класи, можливість неформального живого спілкування — це далеко не повний перелік того, чим запам'ятається гостям Міжнародної зустрічі флебологів. Захід став чудовою нагодою для практикуючих лікарів поповнити скарбничку знань і підвищити рівень професійної майстерності, відвідавши лекції авторитетних світових і національних експертів, а також ознайомитися з останніми даними доказової медицини щодо діагностики та лікування хронічних захворювань вен (ХЗВ). Складно описати усі питання, розглянуті учасниками зустрічі, у межах однієї публікації, тому сьогодні пропонуємо ознайомитися з доповідями, які стосувалися нюансів патогенезу ХЗВ та їх ранньої діагностики.



З першою доповіддю «Патогенез хронічних захворювань вен нижніх кінцівок: від теорії до практики» виступила провідний український фахівець у галузі судинної хірургії, віце-президент Асоціації судинних хірургів, флебологів і ангіологів України,

доктор медичних наук, професор Лариса Михайлівна Чернуха (Національний інститут хірургії і трансплантології ім. О.О. Шалімова). В основному її виступ був присвячений аналізу причин незадовільних результатів лікування пацієнтів із ХЗВ.

Лектор наголосила, що попри високу поширеність ХЗВ, величезний соціальний і економічний тягар, пов'язаний із ними, навіть у розвинених країнах результати лікування цієї патології сьогодні далекі від бажаних. Однією з причин ситуації, що склалася, на думку професора Л.М. Чернухи, є занадто поверхневий погляд на зазначену проблему. У фокусі уваги лікарів зазвичай перебувають зовнішні прояви захворювання — варикозна деформація вен нижніх кінцівок, і основні зусилля спрямовують саме на її ліквідацію. На жаль, такий симптоматичний підхід дає нестійкі й не завжди задовільні результати. Вирішенням проблеми є поглиблене вивчення причин і механізмів розвитку ХЗВ та перехід до патогенетично орієнтованого підходу до лікування.

Професор Л.М. Чернуха нагадала, що фактори ризику розвитку ХЗВ давно встановлені — це генетична схильність, конституціональні особливості, жіноча стать, вік, тривале перебування в положенні стоячи, ожиріння та ін.

Що ж стосується патогенезу, то доповідач зазначила наявність суттєвого поглиблення даних, що демонструють різноманітність механізмів розвитку первинного ХЗВ. Вважається, що в основі формування ХЗВ лежить венозна гіпертензія, яка згодом призводить до клапанної неспроможності. Однак сьогодні існує гіпотеза, згідно з якою відправною точкою формування ХЗВ є слабкість венозної стінки, яка призводить до клапанної неспроможності й уже внаслідок цього — до венозної гіпертензії в неспроможному сегменті. До ключових механізмів ремоделювання венозної стінки дослідники відносять хронічне запалення й оксидативний стрес.

Чому у венозній стінці розвивається запальний процес? Раніше вже зазначалося, що одним із факторів ризику розвитку ХЗВ є генетична схильність. І що цікаво, у пацієнтів з ХЗВ виявлена підвищена активність генів, що відповідають за продукцію медіаторів запалення, і водночас знижена активність генів, що відповідають за синтез колагену.

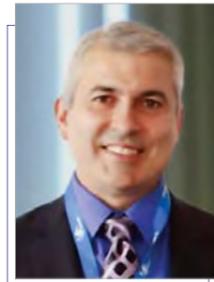
Ще одним підтвердженням згаданої гіпотези є той факт, що ще на стадії С1, коли в пацієнта є телеангіектазії і ретикулярний варикоз, але ще може бути відсутня клапанна неспроможність, викликана венозною гіпертензією (за даними ультразвукового дослідження), у багатьох хворих вже спостерігається больовий синдром. У низці досліджень було показано, що в його основі лежить саме запальний процес у венозній стінці із подразненням

локальних ноцицепторів. Уже на цьому етапі необхідне активне терапевтичне втручання, спрямоване на ліквідацію запалення й оксидативного стресу. Саме на ранніх стадіях ХЗВ за допомогою медикаментозної терапії можна домогтися найкращих результатів, адже в міру прогресування захворювання воно дедалі важче піддається лікуванню.

Що стосується хірургічних методів лікування, принаймні варикозної хвороби вен нижніх кінцівок, то, як наголосила доповідач, дедалі частіше замість таких травматичних операцій, як кросектомія і стовбуровий стріпінг, застосовують ендovenозні методи (ЕВЛК, РЧА, склеротерапію). Виконання відкритих операцій розглядається для більш тяжких випадків ХЗВ нижніх кінцівок. Професор відзначила, що тяжкі хворі з ХЗВ, посттромботичною хворобою нижніх кінцівок повинні лікуватися у спеціалізованих судинних відділеннях, які мають досвід виконання реконструктивних операцій на венозній системі.

Не менш важливим є розуміння патогенезу і при веденні пацієнтів із венозними трофічними виразками, які виникли внаслідок ХЗВ. Не слід забувати, що до розвитку таких ускладнень призводить порушення не лише макроциркуляції, а й мікроциркуляторної порушення. Саме тому далеко не в усіх випадках хірургічне усунення венозного рефлюксу призводить до загоєння трофічної виразки. Згідно з даними, отриманими професором Л.М. Чернухою і колегами, практично в усіх пацієнтів із варикозною хворобою і венозними трофічними виразками наявні виражені порушення з боку мікроциркуляторного русла і системи неспецифічного клітинного імунітету. Тому наявність трофічної виразки вимагає комплексного підходу до лікування з корекцією макро- і мікроциркуляції та етапного хірургічного лікування.

На закінчення свого виступу професор Л.М. Чернуха ще раз закликала колег переходити до патогенетично обґрунтованого і якомога більш раннього лікування пацієнтів із ХЗВ, що дасть змогу досягти кращих результатів.



Актуальності проблеми ХЗВ, їх сучасній класифікації і детальному розгляді деяких аспектів патогенезу була присвячена доповідь професора хірургії та радіології, директора судинної лабораторії в Університетському медичному центрі Stony Brook, співзасновника Міжнародного судинного фонду Інституту судинних захворювань і Фонду здоров'я вен Нікоса Лабропулоса (США).

Доповідач зазначив, що поширеність ХЗВ становить у середньому 10-20% серед чоловіків і 25-33% серед жінок. Цілком закономірно, що й захворюваність на ХЗВ, і їх тяжкість зростають із віком.

За даними професора Н. Лабропулоса, за етіологією приблизно 2/3 випадків ХЗВ є первинними, а 1/3 — вторинними, тобто зумовленими іншими захворюваннями і патологічними станами. Так, нерідко ХЗВ



розвивається після тромбозу глибоких вен, унаслідок якого уражається клапанний апарат вен. Лектор наголосив, що вторинні ХЗВ прогресують набагато швидше, ніж первинні. На вродженні ХЗВ припадає менше 1% випадків.

Найбільш частим клінічним проявом ХЗВ є варикозне розширення вен, яке відзначається майже в 90% випадків. У чверті хворих із ХЗВ можна виявити набряк і трофічні зміни шкіри. Телеангіектазії є приблизно в 16% випадків, а трофічні виразки — у 7% хворих.

Якщо говорити про локалізацію патологічного процесу, то в більш ніж 85% випадків ХЗВ уражені поверхневі вени, у тому числі велика підшкірна — у 70-80% пацієнтів, мала підшкірна — у 15-20%, інші поверхневі вени — у 10%. Перфорантні вени (частіше гомілки, ніж стегна) ушкоджені у 25-35% хворих, глибокі вени — у 30%.

Що стосується патофізіології ХЗВ, то у 81% випадків відзначається тільки рефлюкс, у 17% — рефлюкс і обструкція, у 2% — тільки обструкція. Поєднання рефлюксу й обструкції підвищує ймовірність появи симптомів і ознак у 3,5 рази. Чим більша вираженість рефлюксу й обструкції, тим вища частота й тяжкість трофічних уражень шкіри.

Цікаво, що клапанна недостатність у великих поверхневих венах може спостерігатися і за відсутності рефлюксу у великій підшкірній вені та її основних притоках, що було показано в роботі J.R. Vincent і співавт. (2011). Варто відзначити, що клапани виявлені аж до приток великої підшкірної вени 6-го порядку. І якщо наявна недостатність клапанів приток, починаючи від 3-го порядку і дрібніше, то рефлюкс може поширюватися аж до капілярної мережі шкіри. Саме тому недостатність клапанів дрібних вен багато в чому визначає розвиток тяжких трофічних порушень у шкірі нижніх кінцівок.

Де починається венозний рефлюкс? Як показало дослідження, проведене професором Н. Лабропулосом і співавт. (1997), первинний венозний рефлюкс може виникати в будь-якій питомій або глибокій вені нижніх кінцівок і може бути локальним або мультифокальним.

Далі доповідач навів додаткові аргументи на користь гіпотези патогенезу первинного ХЗВ, про яку говорила в своїй доповіді професор Л.М. Чернуха. Недавнє дослідження професора Н. Лабропулоса і співавт. (2017) продемонструвало, що потовщення стінки вени в пацієнтів із ХЗВ відзначається як у сегментах

із рефлюксом, так і без нього. Збільшена товщина стінки вени в неуражених сегментах указує на те, що її ремоделювання відбувається ще до появи рефлюксу.

Серед механізмів ремоделювання венозної стінки як першого етапу розвитку ХЗВ лектор назвав підвищення експресії та активності матричних металопротейназ. Це викликає порушення синтезу колагену; пошкодження й аномальний апоптоз ендотеліоцитів і гладком'язових клітин; інфільтрацію судинної стінки лейкоцитами і як наслідок — формування варикозно розширених вен (J.D. Raffetto et al., 2008).

Професор Н. Лабропулос наголосив, що глибше розуміння патогенезу ХЗВ сприятиме розробці більш ефективної стратегії їх лікування.

Професор Л.М. Чернуха акцентувала на необхідності раннього початку лікування ХЗВ. Як же виявляти їх ранні стадії?



Відповіді на це питання була присвячена доповідь «Венозні симптоми: глибина проблеми в розрізі консенсусного документа SYM-VEIN», представлена завідувачем кафедри загальної хірургії Івано-Франківського національного медичного університету, доктором медичних наук, професором Іваном Михайловичем Гудзом.

Свій виступ професор почав із того, що відзначив суттєві розбіжності в поширеності ранньої стадії ХЗВ у різних регіонах світу. Так, згідно з результатами Vein Consult Program поширеність стадії C0a (відсутність видимих або пальпованих ознак хвороби і суб'єктивних скарг) у країнах Східної Європи становить 16%, у Західній Європі й на Близькому Сході — 21%, а в Центральній і Латинській Америці — лише 10%. Поширеність стадії C0s (відсутність видимих або пальпованих ознак хвороби за наявності суб'єктивних скарг) також відрізняється і становить 17% в Західній Європі і Центральній та Латинській Америці, 20% у Східній Європі, тоді як на Близькому Сході — майже 40%. З чим пов'язані такі відмінності? Стосовно стадії C0s вони, імовірно, зумовлені тим, що в лікарів немає єдності щодо питання визначення венозних симптомів, які в більшості випадків є неспецифічними.

У зв'язку з цим професор І.М. Гудз вважав за необхідне представити учасникам конференції консенсус SYM-VEIN, який був прийнятий у 2016 р. Європейським венозним форумом. Перша частина цього документа якраз присвячена всебічному опису венозних симптомів.

Біль або хворобливість, у тому числі венозна кульгавість. Частота цього симптому, за даними різних досліджень, дуже варіабельна (від 18 до 75%), що, у принципі, корелює із значеннями вище відмінностями в поширеності стадій C0s і C0a. Механізми появи цього симптому також різні, причому на ранніх стадіях це не венозна гіпертензія, а запальний процес у венозній і капілярній стінці (з виділенням великої кількості прозапальних медіаторів, які активують чутливі мультимодальні ноцицептори). Про це свідчить висока анальгетична ефективність флеботропних препаратів у пацієнтів з ранньою стадією ХЗВ без порушень макро- і мікроциркуляції, але з наявним больовим синдромом.

Відчуття болючої пульсації. Найчастіше трапляється за наявності варикозної деформації вен і має динамічну складову.

Напруженість або стиснення в ногах. Патогенез цього симптому точно не відомий. Припускають, що він зумовлений накопиченням рідини в анатомічних компартментах.

Важкість. Виникає при тривалому стоянні або сидінні, але при цьому венозна макрогемодинаміка не є визначальним фактором її виникнення. Доказом цього є позитивний вплив мікронізованої очищеної фракції флавоноїдів на цей симптом.

Відчуття втоми. Відрізняється від важкості тим, що виникає після певної фізичної активності або тривалого стояння. Точні механізми формування цього симптому на сьогодні невідомі.

Відчуття набрякості. Це не видимий набряк, характерний для стадії С3, а мікронабряки в підшкірній жировій клітковині та м'язах, зумовлені порушеннями мікроциркуляції.

Судоми. Виникають у литкових м'язах переважно вночі. Найчастіше на судоми скаржаться жінки. Причиною може бути нейропатія внаслідок запального характеру ХЗВ.

Сверблячка. Цей симптом зумовлений застійним дерматитом унаслідок венозної гіпертензії, посилюється ввечері й уночі.

Симптом неспокоїних ніг. Виникає наприкінці робочого дня, коли пацієнти приймають горизонтальне положення. Цей симптом пов'язують з подразненням аферентних нервових волокон дилатованими венами.

Відчуття поколювання. Цей симптом пояснюють наявністю периферичної нейропатії унаслідок венозної гіпертензії і запального процесу.

Відчуття дифузного жару. Найчастіше виникає в теплу пору року і також зумовлене нейропатією.

Важливо розуміти, що всі зазначені симптоми не є патогномічними для ХЗВ. Ще один момент, який необхідно врахувати, – відсутність чіткої кореляції між суб'єктивними симптомами і тяжкістю захворювання. Скарги можуть бути значно вираженими на стадії С0 і водночас бути відсутніми на стадії С2, коли вже є помітна варикозна деформація вен нижніх кінцівок. Відсутність суб'єктивних симптомів не означає відсутності ХЗВ і того, що пацієнтові не показано оперативне лікування.

У консенсусі наголошено, що проблема оцінки суб'єктивних симптомів ХЗВ далека від вирішення і оптимальна шкала для цього досі не запропонована. Такий стан речей і є однією з основних причин розбіжностей у поширеності ранньої стадії ХЗВ у різних регіонах світу. Шкала VCSS малопридатна, оскільки враховує тільки вираженість болю. Далека від ідеалу і шкала CEAP. Більш підходящою, хоча й не ідеальною, є шкала VCSSymQ, що дає змогу оцінювати вплив симптомів ХЗВ на якість життя.

На продовження теми ранньої діагностики ХЗВ професор І.М. Гудз надав результати власного дослідження, проведеного ще до появи консенсусу SYM-VEIN. Учасниками дослідження стали студенти останнього курсу медичного університету віком 22-27 років. Вони заповнювали анкети, що склалися з трьох частин, одна з яких

стосувалася суб'єктивних венозних симптомів, друга – об'єктивних (за результатами самостійного обстеження), третя – знань студентів щодо проблеми ХЗВ. Метою дослідження було визначення поширеності ХЗВ у молодій когорти, а також оцінка готовності студентів, більшість з яких незабаром мали стати лікарями загальної практики, до виявлення і ведення пацієнтів з ХЗВ.

В анкетуванні взяли участь 320 студентів. Лише у 17% з них не було скарг, характерних для ХЗВ. Майже дві третини опитаних із різною частотою відчували біль у ногах. Також досить частими скаргами були скутість, важкість, нічні судоми, набряклість, свербіж, синдром неспокоїних ніг. За результатами самообстеження, С0 стадія ХЗВ була наявна в 61% респондентів (C0s – у 44%), C1 – у 33%, C2 – у 3,8%.

Цікаво, що лише 2% осіб з групи C0s розглядали свої симптоми як прояв якогось захворювання. Натомість 55% опитаних

були готові пройти ультразвукове обстеження вен. 12% осіб указали, що ці симптоми вимагають корекції способу життя, і понад 30% були готові приймати якісь лікарські засоби, щоб вплинути на симптоми. У групі C1 22,5% студентів вважали, що виявлені ретикулярні вени й телеангіектазії не є проявом захворювання. Третина опитаних вважала за доцільне провести корекцію способу життя. Близько 10% вказали на готовність до проведення склеротерапії, оскільки вважали зазначену проблему косметичним дефектом.

У групі C2 практично всі студенти розглянули можливість носіння компресійного трикотажу, всі вважали за необхідне пройти ультразвукове обстеження і не виключали можливості проведення оперативного втручання в майбутньому. Закономірною, що учасники групи C2 більш серйозно цікавилися проблемою ХЗВ і продемонстрували загалом вищий

рівень знань. Відповідаючи на запитання «які флеботоніки вам знайомі?», понад 56% вказали Детралекс. Майже 67% студентів відзначили, що вважають за доцільне проведення таких скринінгових програм серед студентів у подальшому, в тому числі для поглиблення знань щодо проблеми ХЗВ. Результати описаного вище дослідження свідчать про значні прогалини в знаннях студентів останнього курсу щодо діагностики та лікування ХЗВ, а також про необхідність приділяти більше уваги цій проблемі в процесі навчання молодих лікарів.

Міжнародна зустріч флебологів виявилася дуже насиченою інформаційно. В наступних випусках ми продовжимо висвітлення цього заходу й розповімо про обговорення на зустрічі сучасних підходів до хірургічного та медикаментозного лікування ХЗВ.

Підготувала **Наталія Міщенко**

3v



НАЙПОТУЖНІШИЙ ВЕНОТОНІК^{1,2}

* ЛІДЕР В УКРАЇНІ І В СВІТІ

Висновок зроблено на підставі даних досліджень: 1. Albert FA. Meta-analysis of the impact of the principal venoactive drugs agents on malleable venous edema // Int Angiol – 2012. – 31 (4) – P.310-315. 2. Cospile M, Dominci A. Cospile M, Dominci A. Double blind study of the pharmacodynamic and clinical activities of 500mg SE in venous insufficiency. Advantages of the new micronized form // Int Angiol – 1989 – 8. – P.61-65. Лідер в Україні у роздрібних продажах за АТС-класом C05C серед твердих пероральних форм у грошовому виміренні згідно з аналітичними даними Promta Research. MAT March 2017. 16 препаратів зареєстрованих як лікарські засоби (за запитом); лідер в світі у роздрібних продажах згідно аналітичних даних IMS Worldwide 53 countries. Top Product CSC. units MAT Q1 2016. Препарати зареєстровані як лікарські засоби (за запитом).

Інформація про препарат. Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 500 мг мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції. Фармакологічна група. Капіляростабілізуючі засоби. Біофлавоноїди. Діосмін, комбінації. Код АТХ C05C A53. Показання. Симптоматичне лікування венолімфатичної недостатності (важкість у ногах, біль, нічні судоми, набряки, трофічні порушення, включаючи варикозні виразки). Симптоматичне лікування геморою. Спосіб застосування та дози. Для перорального застосування. Призначається дорослим. Венолімфатична недостатність. Рекомендована доза становить 2 таблетки на добу: 1 таблетка – вранці та 1 таблетка – ввечері під час їди. Після тижня застосування можна приймати 2 таблетки на добу одночасно під час їди. Гемороїдальна хвороба. Лікування епізодів гострого геморою: по 6 таблеток на добу лікарського засоби при гострому геморої не заміняти специфічної терапії та не перешкоджає лікуванню інших проктологічних захворювань. У разі якщо упродовж короткого курсу лікування симптоми не зникають швидко, слід провести проктологічне обстеження та переглянути терапію. При порушеннях венозного кровообігу більш ефективним є поєднання терапії з дотриманням таких рекомендацій щодо способу життя: уникати застоя довічного знаходження на сонці, тривалого перебування на ногах, надлишкової маси тіла; ходити пішки та у деяких випадках носити спеціальні панчохи для покращення кровообігу. Застосування у період вагітності або годування груддю. Вагітність. Вагітним жінкам Детралекс® слід застосовувати з обережністю. Перед застосуванням проконсультуйтеся з лікарем. Дослідження не виявили тератогенної дії препарату, про побічні ефекти не повідомлялося. Годування груддю. Через відсутність даних щодо його проникнення у грудне молоко застосування у період годування груддю необхідно уникати. Побічні реакції. Часто: діарея, диспепсія, нудота, блювання. Рідко: запаморочення, головний біль, нездужання, свербіж, висипання, кропив'янка. Нечасто: копіт. Частота невідома: зольовий набряк обличчя, губ, повік. У виняткових випадках – набряк Квінке. Біль в абдомінальній ділянці. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Дослідження щодо впливу флавоноїдної фракції на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами не проводились. Однак, відповідно до загального профілю безпеки флавоноїдної фракції Детралекс®, не впливає або має незначний вплив на цю здатність. Передозування*. Упаковка. По 15 таблеток у блистері; по 2 або 4 блистери в коробці. Категорія відпуску. Без рецепта. Заявник. ЛС ЛАБОРАТУАР СЕРВІС Les Laboratoires Servier.

* Детальна інформація викладена в інструкції з медичного застосування препарату від 11.01.2016. №6, P/n № UA/4329/01/01.

Інформація для медичників і фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Імпортер: Товариство з обмеженою відповідальністю «Сервіс Україна»: 01054, м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 24. Тел.: (044) 490-34-41, факс: (044) 494-14-96.

Copyright © 2017 рік. ТОВ «Сервіс Україна». Всі права захищені.

www.varicosu-net.com

 **SERVIER**
www.servier.ua

Сравнение бемипарина и эноксапарина для профилактики венозной тромбоземболии у пациентов отделений интенсивной терапии

Пациенты в критическом состоянии считаются группой высокого риска развития венозной тромбоземболии (ВТЭ). Из-за снижения сердечно-легочного резерва у этих больных ВТЭ ассоциируется со значительной заболеваемостью и смертностью. В данном исследовании сравнили два низкомолекулярных гепарина (НМГ) – эноксапарин и бемипарин – в отношении их эффективности и безопасности при профилактике ВТЭ у пациентов отделений интенсивной терапии (ОИТ).

Частота развития ВТЭ у пациентов ОИТ значительно варьирует в зависимости от основного заболевания, вызвавшего критическое состояние. Так, например, в общей популяции ОИТ заболеваемость тромбозом глубоких вен (ТГВ) варьирует от 28 до 32% (J.F. Cade, 1982; F. Fraisse et al., 2000), тогда как у пациентов с тяжелой травмой она составляет примерно 60% (J. Attia et al., 2001), а у больных с острым ишемическим инсультом может достигать даже 70% (S.T. McCarthy et al., 1977; J. Kelly et al., 2001; S.T. McCarthy et al., 1986). Среди лиц с гемиплегией частота смертельной тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА) составляет 1-2% (S.T. McCarthy et al., 1977; J. Kelly et al., 2001; S.T. McCarthy et al., 1986).

Диагностика ВТЭ представляет собой сложную задачу, особенно у пациентов ОИТ, поскольку их клинический статус (интубация, седация, измененный психический статус) обычно затрудняет распознавание симптомов ВТЭ. По этой причине примерно 95% случаев ТГВ у критически больных пациентов фактически являются бессимптомными (M.A. Crowther et al., 2005).

Высокая частота ВТЭ в ОИТ обуславливает необходимость медикаментозной профилактики этих осложнений. В связи с тем, что многие пациенты ОИТ являются пожилыми людьми, имеют почечную недостаточность и высокий риск кровотечений, предпочтение отдают НМГ – они более безопасны и существенно не повышают риск кровотечений у критически больных пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (S. Schulman et al., 2008).

Данное исследование было посвящено сравнению эффективности и безопасности двух НМГ в профилактике ВТЭ у пациентов ОИТ – эноксапарина (НМГ первого поколения) и бемипарина (НМГ второго поколения). Соотношение анти-Ха- и анти-Па-активности

у этих препаратов отличается и составляет 9,7 и 3,9 соответственно (B. Cosmi et al., 2012), что влияет на их клинический профиль.

Методы

Это проспективное рандомизированное исследование проводилось в период с марта 2014 по март 2016 года и включило 100 пациентов ОИТ в возрасте старше 18 лет, которые были подвержены высокому риску развития ВТЭ и требовали долгосрочной антикоагулянтной терапии. Критериями высокого риска ВТЭ считали наличие сепсиса, инсульта, тяжелых ожогов, дыхательной недостаточности, черепно-мозговой травмы, злокачественных новообразований, перенесенную остановку сердца, необходимость интубации и механической вентиляции легких при непрерывной внутривенной седации.

Критериями исключения из исследования были гиперчувствительность к НМГ; текущий эпизод ТГВ; ТГВ или ТЭЛА в анамнезе; гиперкоагуляция; врожденное или приобретенное нарушение свертываемости крови; повышение показателей активированного частичного тромбопластинового времени или протромбинового времени на 20% по сравнению с нормальными значениями; тромбоцитопения (количество тромбоцитов <100 000/мм³); документированная или подозреваемая гепарининдуцированная тромбоцитопения в анамнезе; макроскопическая гематурия; неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление >200 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление >100 мм рт. ст.); нарушение функции почек: креатинин сыворотки крови >2,0 мг/дл; внутричерепная патология на момент госпитализации или в анамнезе (аневризма сосудов головного мозга, артериовенозная мальформация, церебральное новообразование,

геморрагический инсульт); кровоточащая язва желудочно-кишечного тракта; активное кровотечение другой локализации.

Всем пациентам при приеме в ОИТ было проведено двустороннее ультразвуковое дуплексное сканирование нижних конечностей для исключения ТГВ. Всем участникам исследования обязательно назначалась механическая профилактика ВТЭ.

Пациентов разделили на две группы по 50 участников. В одной группе в качестве профилактики тромбоземболии применяли бемипарин 3500 МЕ подкожно 1 раз в сутки, в другой – эноксапарин 40 мг подкожно 1 раз в сутки.

Пациентов наблюдали в течение 60 дней после начала антикоагулянтной терапии, регистрируя развитие ТГВ, ТЭЛА и осложнений антикоагулянтной терапии.

Для своевременного выявления ТГВ в течение всего периода наблюдения больным 2 раза в неделю выполняли двустороннее ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей

(компрессионная ультрасонография для исследования проксимальных глубоких вен, в частности бедренных и подколенных, и дуплексная ультрасонография с цветным доплером для оценки дистальных вен голени и подвздошных вен).

При подозрении на ТЭЛА (гипотензия, тахикардия, гипоксемия, уменьшение парциального давления углекислого газа в выдыхаемом воздухе в конце выдоха) наличие этого осложнения подтверждали с помощью компьютерной томографии легочной артерии.

Также проводили ежедневный мониторинг осложнений, связанных с применением антикоагулянтов – экхимозов и гематом в месте инъекции, кровотечений, тромбоцитопении, аллергических реакций. Большими считались кровотечения при снижении уровня гемоглобина ≥ 2 г/л или необходимости в переливании 2 и более единиц эритроцитарной массы или цельной крови. Если наблюдалось какое-либо из перечисленных осложнений, антикоагулянтную терапию немедленно прекращали.

Результаты

Существенных различий между группами по возрасту, массе тела, росту, полу, индексу массы тела и основным

Таблица 1. Демографические характеристики и исходные факторы риска в исследуемых группах

Показатели	Бемипарин (n=50)	Эноксапарин (n=50)	p
Средний возраст \pm SD, годы	72,5 \pm 6,5	70,9 \pm 5,4	0,184
Мужчин, n (%)	30 (60)	32 (64)	0,837
Средняя масса тела \pm SD, кг	77 \pm 7,5	78,2 \pm 10,0	0,499
Средний рост \pm SD, см	160 \pm 7,7	162 \pm 7,9	0,203
Средний индекс массы тела \pm SD, кг/м ²	30,1 \pm 3,9	29,8 \pm 5,7	0,759
Дыхательная недостаточность, n (%)	10 (20)	8 (16)	0,795
Септический шок, n (%)	12 (24)	15 (30)	0,652
Инсульт, n (%)	8 (16)	11 (22)	0,610
Черепно-мозговая травма, n (%)	6 (12)	8 (16)	0,773
Состояние после остановки сердца, n (%)	10 (20)	7 (14)	0,594
Злокачественные новообразования, n (%)	2 (4)	1 (2)	1,000
Тяжелые ожоги, n (%)	2 (4)	0	0,475

Примечание. SD – стандартное отклонение.

Таблица 2. Конечные точки эффективности

Показатели	Бемипарин, n (%)	Эноксапарин, n (%)	p
Подтвержденный ТГВ	2 (4)	10 (20)	0,0312
Подтвержденная ТЭЛА	0	7 (14)	0,019
Смерть	0	0	–

Таблица 3. Нежелательные явления и осложнения

Показатели	Бемипарин, n (%)	Эноксапарин, n (%)	p
Экхимоз или гематома	1 (2)	8 (16)	0,036
Крапивница, аллергия	0	0	–
Большое кровотечение	0	0	–
Незначительное кровотечение	4 (8)	5 (10)	1,000
Тромбоцитопения	6 (12)	8 (16)	0,773

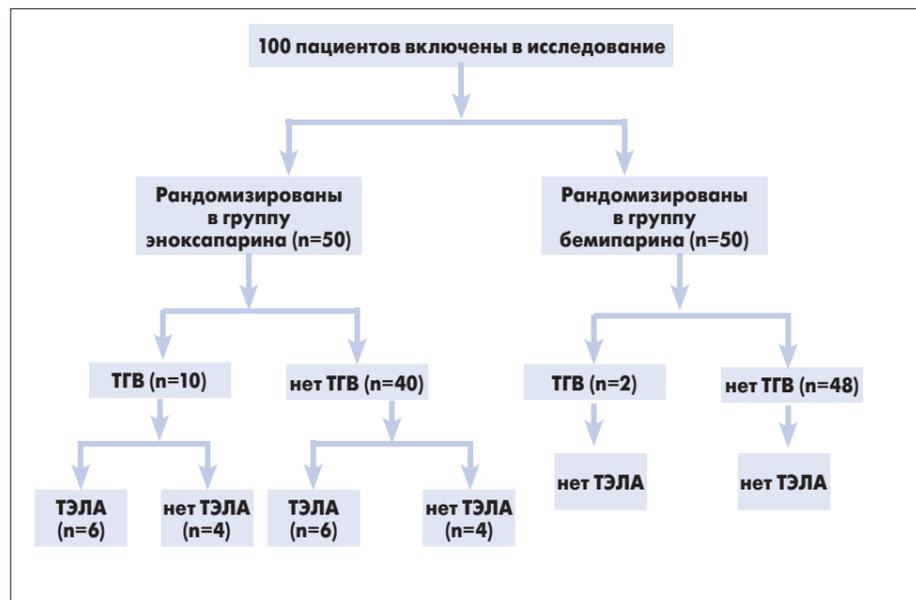


Рис. Основные результаты исследования

факторам риска развития ВТЭ исходно не отмечалось (табл. 1).

К концу периода наблюдения частота ТГВ по данным ультразвукового исследования оказалась выше в группе эноксапарина – у 10 пациентов (20%) по сравнению с 3 пациентами (4%) в группе бемипарина ($p < 0,05$). ТЭЛА была подтверждена (с помощью компьютерной томографической (КТ-) ангиографии) у 7 пациентов (14%) в группе эноксапарина (у 6 из них был уже выявлен ТГВ), в то время как в группе бемипарина не зарегистрировано ни одного случая этого осложнения ($p < 0,05$) (рис.). За 60-дневный период наблюдения смертельных исходов не зафиксированы ни в одной из групп (табл. 2).

Экхимозы или гематомы в месте инъекции отмечены у 8 пациентов (16%) в группе эноксапарина и только у 1 пациента (2%) в группе бемипарина ($p < 0,05$) без существенной разницы между группами по частоте других нежелательных явлений и осложнений, связанных с применением антикоагулянтов (табл. 3).

Ни один участник не выбыл из исследования досрочно.

Обсуждение

Критически больные пациенты в ОИТ относятся к группе высокого риска ВТЭ, поскольку большинство из них имеют сразу несколько факторов риска, среди которых, в частности, иммобилизация, седация, механическая вентиляция легких, использование центральных венозных катетеров, применение вазоактивных препаратов для поддержания артериального давления и перфузии тканей. Кроме того, основные заболевания, ставшие причиной критического состояния (острый инфаркт миокарда, инсульт, сепсис, травма и др.) являются независимыми факторами риска ВТЭ, так как активируют каскад коагуляции. В связи с этим такие пациенты нуждаются в медикаментозной тромбопрофилактике при отсутствии строгих противопоказаний. Чем раньше начата профилактическая антикоагулянтная терапия, тем меньше вероятность развития ТГВ со всеми последующими опасными для жизни осложнениями.

Таким образом, при поступлении в ОИТ всем пациентам в критическом состоянии должно быть немедленно проведено обследование на предмет наличия ТГВ и назначена профилактика ВТЭ, что позволяет существенно снизить риск развития тромбэмболических осложнений, сократить длительность пребывания в ОИТ и затраты, связанные с лечением ВТЭ.

В этом исследовании сравнивали эноксапарин, который является одним из наиболее часто используемых в ОИТ НМГ, с бемипарином в профилактике ВТЭ у критически больных пациентов ОИТ. Было обнаружено, что применение бемипарина связано с меньшим риском развития ТГВ и ТЭЛА при более низкой частоте локальных осложнений антикоагулянтной терапии. Такое отличие авторы объясняют более высоким коэффициентом Ха-На-факторной активности бемипарина по сравнению с эноксапарином.

Насколько известно авторам, ранее не было проведено исследований, в которых бы сравнивались бемипарин и эноксапарин у критически больных пациентов ОИТ. В то же время опубликованы результаты нескольких исследований, в которых эти НМГ сравнивали в качестве средств тромбопрофилактики после оперативных вмешательств.

Так, в работе S.K. Alalaf и соавт. (2015) была оценена эффективность и безопасность двух НМГ в качестве тромбопрофилактики после естественных родов

и кесарева сечения. Было установлено, что применение бемипарина приводит к снижению частоты симптоматической ВТЭ и местных побочных эффектов, таких как боль в месте инъекции и экхимозы, по сравнению с группой эноксапарина. В группе бемипарина не было зарегистрировано случаев ранних осложнений, в то время как в группе эноксапарина зафиксировано 6 таких эпизодов (расхождение краев раны, гематомы).

Другое исследование по сравнению эффективности и безопасности бемипарина и эноксапарина проводилось с участием пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование коленного сустава. Было показано, что бемипарин, который начинали применять через 6 ч после операции, ассоциировался с более низкой частотой ВТЭ (проксимальный ТГВ и ТЭЛА) по сравнению с эноксапарином, который начинали вводить за 12 ч до операции при сопоставимых показателях безопасности (A. Navarog-Quilis et al., 2003).

Пациенты с высоким риском развития ВТЭ для профилактики этого осложнения должны получать адекватную дозу антикоагулянта. Исследование J.L. Valibrea и соавт. (2007) с участием пациентов с раком было посвящено определению оптимальной дозы бемипарина в качестве профилактики ВТЭ. Авторы обнаружили, что бемипарин 3500 МЕ/сут полностью предотвратил развитие симптоматической ВТЭ, в то время как в группе бемипарина 2500 МЕ/сут они зафиксировали 3 случая ВТЭ. При этом существенной разницы между более низкой и более высокой профилактической дозой бемипарина по частоте геморрагических осложнений установлено не было.

Таким образом, все пациенты с высоким риском ВТЭ должны получать бемипарин в дозе 3500 МЕ/сут для обеспечения полной защиты от ВТЭ, поскольку исследований, поддерживающих применение бемипарина 2500 МЕ/сут у пациентов с высоким риском, не было.

Помимо того что несколько клинических испытаний продемонстрировали безопасность и эффективность бемипарина, фармакоэкономические исследования, в свою очередь, также показывают преимущества лечения бемипарином по сравнению с другими гепаринами (M.M. Ciccone et al., 2014).

Более высокая частота ТГВ и ТЭЛА у пациентов, получавших эноксапарин в дозе 40 мг 1 раз в сутки подкожно, указывает на то, что такая широко используемая доза данного препарата может быть недостаточной для профилактики ВТЭ (S. Robinson et al., 2010; 2013).

Ограничениями этого исследования являются относительно небольшой размер выборки и одноцентровый дизайн, в связи с чем существует необходимость проведения более масштабного рандомизированного контролируемого исследования по сравнению данных препаратов у критически больных пациентов ОИТ.

Выводы

В этом исследовании бемипарин превзошел эноксапарин в качестве средства профилактики ВТЭ у критически больных пациентов ОИТ и при этом характеризовался меньшей частотой развития локальных нежелательных явлений.

M.S. Abbas. Bemiparin versus Enoxaparin in the Prevention of Venous Thromboembolism among Intensive Care Unit Patients. *Indian J Crit Care Med.* 2017 Jul; 21 (7): 419-423.

Реферативный перевод с англ.
Наталья Мищенко

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

ПЕРЕДПЛАТА НА 2018 РІК!

Шановні читачі!

Передплатити наші видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28 (29)**; поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2, електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – **35272**

Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:

- на 3 місяці – 330 грн
- на 6 місяців – 660 грн
- на 12 місяців – 1320 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»

03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.

e-mail: **podpiska@health-ua.com**

ЄДРПОУ 38419790, р/р 26000628915800

у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»

Передплатний індекс – **89326**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – **37635**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – **37632**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – **37639**

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 420 грн, на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – **37633**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.

Тел./факс відділу передплати **+380 (44) 364-40-28 (29)**;

e-mail: **podpiska@health-ua.com**

ЄДРПОУ 38419785, р/р 26007628853200

у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – **37634**

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 350 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – **37638**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пulьмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – **37631**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»

Передплатний індекс – **49561**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – **86683**

Періодичність виходу – 3 рази на рік

Вартість передплати на рік – 210 грн

Журнал «Серцева недостатність»

Передплатний індекс – **49291**

Періодичність виходу – 3 рази на рік

Вартість передплати на рік – 210 грн

НАША АДРЕСА:

Видавничий дім

«Здоров'я України»,

03035, м. Київ,

вул. Механізаторів, 2

Відділ передплати:

тел.: **+380 (44) 364-40-28**;

e-mail: **podpiska@health-ua.com**

www.health-ua.com



www.health-ua.com





ДІЄ, КОЛИ ІНШІ ЗДАЮТЬСЯ!



МЕПЕНАМ (меропенем) – антибіотик класу карбапенемів, призначений для лікування полімікробних інфекцій, в тому числі нозокоміальних, викликаних резистентними бактеріями.

Легкість проникнення у стінки бактеріальної клітини, високий рівень стабільності до всіх серинових бета-лактамаз та виражена спорідненість з білками, що зв'язують пеніцилін (РВР), пояснюють сильну бактерицидну дію меропенему проти широкого спектру аеробних та анаеробних бактерій.

МЕПЕНАМ – меропенем від лідера України у виробництві та просуванні антибактеріальних препаратів.

- збереження високої чутливості більшості збудників тяжких інфекцій¹;
- переважає іміпенем/циластатин за клінічною та бактеріологічною ефективністю і рідше викликає побічну дію (небажані явища)²;
- меропенем – єдиний карбапенем, який можна застосовувати для лікування бактеріального менінгіту³.

МЕПЕНАМ

MEPENAM

Діюча речовина: меропенем; 1 флакон містить меропенему тригідрату, у перерахуванні на меропенем, 1,0 г;

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

ПОКАЗАННЯ.

Мепенем показаний для лікування таких інфекцій у дорослих і дітей віком від 3 місяців:

- пневмонії, у тому числі негоспітальної та госпітальної пневмонії;
- бронхогенних інфекцій при муковісцидозі;
- ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів;
- ускладнених інтраабдомінальних інфекцій;
- інфекцій під час пологів і післяпологових інфекцій;
- ускладнених інфекцій шкіри і м'яких тканин;
- гострого бактеріального менінгіту.

Мепенем можна застосовувати для лікування пацієнтів з нейтропенією і гарячкою при підозрі на бактеріальну інфекцію.

ПРОТИПОКАЗАННЯ.

Підвищена чутливість до діючої речовини та/або до будь-якої з допоміжних речовин препарату, та/або до будь-якого іншого антибактеріального засобу групи карбапенемів. Тяжка підвищена чутливість (наприклад анафілактичні реакції, тяжкі реакції з боку шкіри) до будь-якого іншого типу бета-лактамного антибактеріального засобу (наприклад пеніцилінів або цефалоспоринів).

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ.

Оральний та вагінальний кандидоз; ангіоневротичний набряк, анафілактична реакція; діарея, блювання, нудота, біль у животі; висип, свербіж, кропив'янка; запалення, біль, тромбофлебіт; біль у місці ін'єкції та ін.

Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Мепенем, порошок для розчину для ін'єкцій. Міжнародне непатентоване найменування: Меропенем. ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139). Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 02.10.17 р.

1. Turner P. Trends in antimicrobial susceptibilities among bacterial pathogens isolated from patients hospitalized in European medical centers: 6-year report of the MYSTIC Surveillance Study (1997-2002). *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 2005, 51 (4), 281-289.
2. Edwards S., Emmas C., Campbell H. et al. Systematic review comparing meropenem with imipenem plus cilastatin in the treatment of severe infections. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2005, 21 (5), 785-794.
3. Zhanel, George G., et al. «Imipenem and meropenem: Comparison of in vitro activity, pharmacokinetics, clinical trials and adverse effects.» *The Canadian Journal of Infectious Diseases* 9.4 (1998): 215.

В.В. Вашук, к. мед. н., В.П. Андрищенко, д. мед. н., професор, Т.П. Кирик, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького; Т.В. Хомченко, Львівська обласна лікарня позалегенового туберкульозу

Сучасні принципи антибіотикотерапії системних інфекцій, спричинених мультирезистентними штамми грамнегативних бактерій

Неадекватна антибіотикотерапія призводить до негативних результатів лікування і зростання показників летальності. Контроль лікарняних інфекцій, у тому числі моніторинг резистентності до протимікробних препаратів, розуміння об'єктивної картини поширення мультирезистентних грамнегативних патогенів і формування певної антибактеріальної політики можуть бути корисними для зниження кількості інцидентів у зв'язку із внутрішньолікарняними інфекціями. Згідно із світовими даними препаратами вибору в таких клінічних ситуаціях є комбінація поліміксинів з іншими класами антибіотиків, а вища активність карбапенемів (Мепенаму) і особливості їх фармакокінетики робить цей вибір найкращим. У контрольованих клінічних дослідженнях доведено високу ефективність і профіль безпечності комбінації поліміксини + карбапенем як компонента терапії інфекцій, спричинених мультирезистентними грамнегативними бактеріями (МГНБ).

У лютому 2017 року Всесвітня організація охорони здоров'я надала список 12 резистентних до антибіотиків «пріоритетних бактерій», які становлять найбільшу загрозу для пацієнтів і вимагають термінового запровадження у практику новітніх препаратів. Перелік збудників має на меті окреслити стратегію науково-дослідних розробок для подолання зазначеної проблеми. До першої категорії (критичного рівня пріоритету) віднесли: *Acinetobacter baumannii*, резистентні до карбапенемів; *Pseudomonas aeruginosa*, стійкі до карбапенемів; *Enterobacter species*, резистентні до карбапенемів, які продукують бета-лактамази розширеного спектра (БЛРС).

Згідно з інформацією Центру з контролю і профілактики захворювань США грамнегативні бактерії є серйозною проблемою для сучасної охорони здоров'я. Вони часто спричиняють тяжкі післяопераційні інфекції, пневмонії, сепсис, менінгіт. Стає дедалі очевиднішим і небезпечнішим явищем їхня зростаюча резистентність до доступних антибіотиків, які широко застосовуються у повсякденній практиці. Грамнегативні бактерії набувають стійкості до антибіотиків за допомогою кількох механізмів. Вони можуть передавати мутації новим поколінням, тому резистентність швидко закріплюється і з'являється новий штам мультирезистентних бактерій, які не піддаються лікуванню [7, 19, 20, 23].

Існує думка, що внутрішньолікарняні інфекції є причиною значного відсотка смертей госпіталізованих пацієнтів, і цей відсоток кожного року зростає (замість того щоб знижуватися завдяки впровадженню нових антибіотиків і методів асептики й антисептики). Так, щодня в США 1 із 25 стаціонарних пацієнтів у лікарнях отримує внутрішньолікарняну інфекцію, понад 30% цих заражень спричиняються грамнегативними бактеріями. За даними метааналізу G. Raman і співавт., у 2011 р. в США з 722 тис. пацієнтів 75 тис. осіб померли від внутрішньолікарняних інфекцій [7]. Доведено, що в перші кілька днів перебування в стаціонарі близько 20% інфекцій пов'язані з МГНБ. Цей відсоток стабільно зростає в перші 4-5 днів, а до 10-го дня досягає 35%. Ризик мультирезистентних грамнегативних інфекцій (МГІ) збільшується на 1%

за кожен день перебування в стаціонарі. Професор Джон Боссо (John Bosso) каже: «Наші дані свідчать про небезпеку внутрішньолікарняних стійких інфекцій. Статистика перекоонує, що слід як мінімум уникати непотрібних госпіталізацій і необгрунтовано тривалих госпіталізацій». Відповідно до цих даних окреслено ключові напрями вирішення проблеми антибактеріальної терапії (АБТ) у випадку грамнегативної інфекції:

1. З'ясувати спектр активності антибіотиків щодо грамнегативних бактерій.

2. Порівняти спектр активності й частоту побічних ефектів антибіотиків, які застосовують у випадку високорезистентних штамів грамнегативних бактерій (у тому числі продуцентів БЛРС, карбапенемаз, синьогнійної палички).

3. Вибрати оптимально адекватний протибактеріальний засіб стосовно грамнегативних бактерій.

М. Sorbera і співавт. (2014) виділили групу резистентних патогенів ESKAPE з відповідними механізмами резистентності [10].

Бактерії, які відносять до групи ESKAPE:

- *Enterococcus faecium*;
- *Staphylococcus aureus*;
- *Klebsiella pneumoniae*;
- *Acinetobacter baumannii*;
- *Pseudomonas aeruginosa*;
- *Enterobacter species*.

Відомі такі механізми їх резистентності: утворення каталітичних ферментів (БЛРС/карбапенемаз), зменшення припливу поринової активності/експресії, збільшення ефлюксних насосів, зміни пеніцилін-зв'язувальних білків.

Більшість представників цієї групи належать до мікрофлори кишечника. МГНБ переважно виявляють у відділеннях неонатології та інтенсивної терапії, а також у відділеннях колоректальної хірургії, урології, опікової травми. Мультирезистентні штамми частіше виявляють у країнах Південної та Східної Європи. У країнах з теплим і вологим кліматом викликає занепокоєння поширеність деяких незвичних грамнегативних бактерій з родів *Burkholderia*, *Stenotrophomonas*, *Elizabethkingia*, *Ralstonia* тощо. Ідентифікація цих патогенів має важливе значення з огляду на те, що вони характеризуються мультирезистентністю, корелюють

з надмірним і необгрунтованим застосуванням антибіотиків, а отже, їх лікування є складнішим завданням [23]. Інфікування відбувається через контакт із забрудненим середовищем (у тому числі через руки персоналу). Оскільки грамнегативні бактерії належать до групи мікроорганізмів, які зазвичай заселяють організм людини, то основним чинником появи резистентних штамів є нерациональне застосування АБТ. Найбільшу небезпеку для стаціонарів як джерело МГНБ становлять пацієнти з діареєю та хронічною рановою інфекцією [14, 18].

До чинників ризику розвитку резистентних штамів грамнегативних бактерій відносять: тривалі або багаторазові госпіталізації; попереднє застосування антибіотиків; механічну вентиляцію легень; тривалий медичний догляд за місцем проживання; катетеризацію/дренажні трубки тощо. Додатково розрізняють чинники ризику стосовно конкретного збудника. Чинники ризику появи резистентних штамів *Pseudomonas aeruginosa* — це імунодефіцит, кістозний фіброз, бронхоектазії, тяжка опікова травма; резистентних штамів *Acinetobacter baumannii* — вологий теплий клімат (країни Азії й Африки), військові конфлікти і стихійні лиха; резистентних штамів *Stenotrophomonas maltophilia* — імунодефіцит, кістозний фіброз; резистентних штамів бактерій, які продукують БЛРС, — ургентна абдомінальна хірургія.

За результатами інфекційного контролю і мікробіологічних досліджень гнійних ран у відділеннях хірургічного профілю Є.А. Штанюк і співавт. (2015) встановили, що в хірургічному відділенні, де лікувалися хворі з клінікою шлунково-кишкових кровотеч і гнійними захворюваннями м'яких тканин, спектр збудників був таким: *S. aureus* — 22,2%, *P. aeruginosa* — 15,0%, *P. vulgaris* — 9,8%, *E. coli* — 9,2%; у хірургічному відділенні, де лікувалися хворі із загальнохірургічною патологією: *S. aureus* — 23,4%, *P. aeruginosa* — 8,0%, *E. coli* — 4,7%; у хірургічному проктологічному відділенні: *E. coli* — 30,1%, *S. haemolyticus* — 12,8%, *S. epidermidis* — 4,4% [5].

А.В. Леонтьєва і співавт. (2016) дослідили 79 зразків біологічного матеріалу, отриманих із відділень гнійної, опікової та ендовідеохірургії. Із патологічного матеріалу з хірургічних



В.В. Вашук



В.П. Андрищенко

відділень у 77,2% випадків було виділено мікроорганізми. Ентеробактерії виявлено у 23 зразках (37,7%), а псевдомонади у 22 зразках (36,1%). Установлено, що у відділенні ендовідеохірургії ураження переважно спричиняли представники роду *Enterobacter* (33,3%); у відділенні гнійної хірургії ускладнення найчастіше викликали бактерії роду *Pseudomonas* (51,3%); у відділенні опікової хірургії грамнегативні мікроорганізми не були домінуючими збудниками. Найбільший рівень резистентності серед усіх ізолятів зафіксовано до ампіциліну (не чутливі понад 60% штамів). Найкращим препаратом виявився меропенем — не чутливими до нього виявилися лише 12,5% ізолятів. Достатній рівень активності відзначено у гентаміцину (понад 58% чутливих ізолятів) [2].

О.Б. Матвійчук і співавт. (2013) вивчали спектр і чутливість антибіотиків стосовно збудників при перитоніті й виявили, що найчастіше серед грамнегативних збудників траплялася бактерія *E. coli* (60,6%). У 12,1% випадків виявлено асоціації з *Pseudomonas aeruginosa*, у 8,7% — із *Proteus vulgaris*, у 5,6% — із *Klebsiella mobilis* та в 1,9% — із *Citrobacter freundii*. До мікробного спектра також увійшли *Serratia spp.* (6,1%), *Candida spp.* (9,7%). Найефективнішими стосовно виділених збудників були фторхінолони II і IV покоління (ципрофлоксацин, офлоксацин, моксифлоксацин), цефалоспорино IV покоління (цефепім, цефпіром) та карбапенем (іміпенем-циластатин, ертапенем, меропенем). Найменшу протимікробну активність продемонстрували пеніциліни, у тому числі бета-лактамазозахиснені, макроліди та цефалоспорино I і II покоління. Відзначено зниження чутливості збудників до традиційно дієвих щодо них антибіотиків: лінкозамідів (кліндаміцин), цефалоспоринів III покоління (цефотаксим), а в окремих випадках і карбапенемів (меропенем) [4].

Продовження на стор. 26.

Сучасні принципи антибіотикотерапії системних інфекцій, спричинених мультирезистентними штамми грамнегативних бактерій

Продовження. Початок на стор. 25.

Подібні результати отримано в дослідженні О.Ю. Косілової (2014), в ході якого за результатами ретроспективного аналізу встановлено, що серед збудників інтраабдомінальної інфекції (IAI) переважає грамнегативна мікрофлора – 71,2%, серед якої домінувала *E. coli* (62,6%). Питома вага перитонітів у структурі IAI становила 9,8%, причинами яких також найчастіше була грамнегативна мікрофлора – 78,8%, а частка *E. coli* становила 60,9%. Чутливість *E. coli* до антибіотиків у хворих на перитоніт дітей та дорослих відрізнялася. Так, штамми *E. coli*, які були виділені від дітей, виявилися чутливими до антибіотиків із групи цефалоспоринових III і IV покоління (з них до цефепіму – 89,0±7,4%), фторхінолонів від 78,0±9,8% (пєфлосаксин) до 89,0±7,37% (ципрофлосаксин) відповідно. Штамми *E. coli*, які були виділені від дорослих, навпаки, виявляли виражену стійкість до окремих антибіотиків групи пеніцилінів, цефалоспоринових та фторхінолонів від 71,4±12,1% до 85,7±9,3%. У дорослих полірезистентні штамми *E. coli* траплялися в 2 рази частіше, ніж у дітей ($p < 0,05$). Наведені вище дані вітчизняних дослідників свідчать про наявність світової тенденції зростання кількості штамів МГНБ і актуальності проблеми їх лікування [1].

Тенденція постійного зростання кількості штамів МНГБ і проблема їх лікування стосуються не лише абдомінальної хірургії, а й інших патологій хірургічного профілю: травм, опіків, нейрохірургічних патологій, інфекцій шкіри і м'яких тканин [15, 16, 26, 27]. W.R. Campbell і співавт. (2017) висвітлили проблему МГІ у пацієнтів із травмою. До МГНБ відносили випадки резистентності штамів до ≥ 3 класів антибіотиків або штамів, які були продуцентами БЛРС і карбапенемаз. У дослідження залучили 2699 пацієнтів із різними видами травм, у 913 пацієнтів (33,8%) відзначили ≥ 1 епізоду інфекції. У 245 пацієнтів (26,8%) верифікували МГІ, у тому числі *E. coli* (48,3%), *Acinetobacter spp.* (38,6%) і *Klebsiella pneumoniae* (8,4%) як найбільш поширені патогени. Автори відзначили, що інцидентність МГІ становила 9,1%, поява інфекції у 75% випадків відбувалася протягом 13 днів після травми і частіше виникала у пацієнтів із травматичними ампутаціями за наявності тяжкої травми порівняно з пацієнтами без інфекції або з інфекцією, спричиненою нерезистентними штамми (57,5 проти 16,3%; $p < 0,0001$). Крім того, пацієнти з МГІ частіше, ніж хворі без неї, перебували у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії (90,5 проти 48,5%; $p < 0,0001$) і піддавались механічній вентиляції (78,0 проти 28,8%; $p < 0,0001$). У хворих

із МГІ значно частіше попередньо застосували антибіотики (цефалоспоринові I покоління і тетрацикліни, які використовували частіше) [24]. Що стосується результатів лікування, то в пацієнтів із МГІ тривалість перебування в стаціонарі була більшою, ніж у групі порівняння (53 проти 18 днів; $p < 0,0001$). Z.J. Collier і співавт. (2017) відзначили аналогічну тенденцію стосовно грамнегативної інфекції в опікових хворих (тривалість дослідження – 6 років, залучено 368 пацієнтів) [13]. A. Abdul-Jabbar і співавт. (2013) методом ретроспективного аналізу, який базувався на 7529 оперативних втручаннях на хребті, верифікували післяопераційну грамнегативну ранову інфекцію у 30,5% випадків, переважно пов'язаних із хірургічними процедурами з локалізацією в поперековому і крижовому відділах хребта. Цефазолінрезистентні грамнегативні мікроорганізми становили 61,6% від усіх випадків грамнегативних інфекцій і 18,8% від усіх випадків післяопераційного інфікування ран. Автори вважають, що отримані результати можуть допомогти в оптимальному виборі емпіричної АБТ і стратегії антибіотикопрофілактики у разі певних хірургічних втручань на ділянках хребта [29].

Хронічні рани і трофічні виразки (інцидентність – 1-2% населення) – ще одна з проблем сучасності, пов'язана зі збільшенням захворюваності й поширеності ранової інфекції (сягає 53%). Актуальні її складові – вчасна верифікація інфекції і методи для отримання мікробної культури (неінвазивний vs інвазивний). Рутинні лабораторні дослідження не довели свого значення при прогнозуванні інфекції хронічної рани/виразки. Встановлено, що золотистий стафілокок і синьогнійна паличка є найпоширенішими збудниками, виділеними з хронічних ран/виразок. Поєднання золотистого стафілокока і синьогнійної палички призводить до появи найбільш небезпечних форм інфекції порівняно з моноінфекцією, спричиненою згаданими вище збудниками. Вони характеризуються різними типами резистентності до антибіотиків, що зумовлює виникнення реальної проблеми їх лікування, особливо в пацієнтів із супутніми захворюваннями та імуносупресією. Отже, оптимальна і швидка діагностика інфекції хронічної рани/виразки вимагає детального знання бактеріальної флори шкіри. Це є необхідною умовою для лікування, з урахуванням чутливості до антибактеріальних засобів, як для отримання швидкого клінічного ефекту, так і для зменшення побічних медикаментозних ефектів і феномена резистентності до антибіотиків [12, 16, 18].

Зазначене вище значною мірою стосується і діабетичних виразок стопи, особливо коли вони інфікуються і призводять до серйозних наслідків, наприклад, до ампутації. Оптимальний алгоритм лікування вимагає мультидисциплінарного підходу, в тому числі хірургічної обробки рани, компресійно-розвантажувальних методів, глікемічного контролю, хірургічних втручань та інших допоміжних заходів. АБТ необхідна тільки у випадках клінічно інфікованих ран, але не для всіх [3, 8]. Надмірне застосування антибіотиків має негативні наслідки для пацієнта, системи охорони здоров'я і суспільства в цілому. Непотрібне лікування антибіотиками додатково поглиблює проблему резистентності до них. Думка експерта: підставою для призначення актуальних пероральних або парентеральних антибіотиків у пацієнтів з діабетичною виразкою стопи є лікування клінічно очевидної інфекції [6]. Дослідженнями доведено, що спектри патогенних мікроорганізмів, які спричиняють інфекцію діабетичної стопи, в основному є подібними

в Північній Америці та Європі. Зазвичай це аеробні коки (переважно золотистий стафілокок і рідше – стрептококи), але окремі чинники, такі як постійне вологе середовище і контакт з водою, травми або укушені рани, асоціюються з грамнегативною флорою (наприклад, ентеробактерії, синьогнійна паличка, облігатні анаероби) і характерні для ранової інфекції в країнах Африки й Азії. Кількість призначень антибіотиків за шаблоном – без урахування географічних, регіональних і локальних особливостей – корелює з більшою ймовірністю появи високорезистентних грамнегативних аеробів (наприклад, продуцентів БЛРС або карбапенемаз) [22].

Згідно з даними літератури до переліку основних антибіотиків, рекомендованих для лікування грамнегативних бактерій, належать: цефтазидим, цефепім, піперацилін/тазобактам, карбапенем (тільки меропенем та іміпенем), азтреонам, аміноглікозиди, колістин, поліміксин В.

Чутливість рутинних штамів грамнегативних бактерій до антибіотиків наведено в таблиці 1, препарати зі спектром активності стосовно резистентних штамів грамнегативних мікроорганізмів, включаючи синьогнійну паличку, – в таблиці 2.

Основний механізм дії наведених засобів – пригнічення синтезу клітинної мембрани або її руйнування, а серед них лише аміноглікозиди інгібують 30S субодиницю рибосоми. Активність стосовно грамнегативних бактерій притаманна лише цефалоспорином III-IV покоління; антипсевдомонадні пеніциліни вимагають

Таблиця 1. Чутливість рутинних грамнегативних бактерій до антибіотиків

Антибіотики	<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Proteus spp.</i>	<i>Enterobacter spp.</i> , <i>Serratia spp.</i> , <i>Citrobacter spp.</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>Neisseria spp.</i> *
Цефалоспоринові II покоління	++	-	++	+/-
Цефалоспоринові II покоління	++	+	++	++
Цефалоспоринові II покоління	++	++	++	++
Амінопеніциліни + інгібітори бета-лактамаз	++	-	++	++
Антипсевдомонадні пеніциліни + інгібітори бета-лактамаз	++	++	++	++
Карбапенем	++	++	++	++
Азтреонам	++	+	++	+
Фторхінолон	++	++	++	+/-
Аміноглікозиди	++	++	++	-

Примітка. * За останні роки зростає резистентність штамів *E. coli* до фторхінолонів, а резистентність *Neisseria spp.* до них коливається за різними регіонами від 10 до 100%.

Таблиця 2. Антибіотики, активні стосовно резистентних штамів грамнегативних бактерій

Антибіотики	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	БЛРС	<i>Acinetobacter spp.</i>	<i>Stenotrophomonas spp.</i>
Цефтазидим	++	-	+	+/-
Цефепім	++	-	+	-
Піперацилін/тазобактам	++	+/-	+	+
Карбапенем: меропенем, іміпенем	++	++	+	-
Азтреонам	+	-	-	-
Аміноглікозиди: гентаміцин, тобраміцин, амікацин	++	+	-	-
Колістин (поліміксин Е)	++	+	+	+

призначення високих доз препарату (вищих за стандартні рекомендовані); азтреонам не активний щодо грам-позитивних і анаеробних збудників. Аміноглікозиди погано проникають у легені, їх застосування потребує постійного моніторингу концентрації в сироватці і вони мають виражений нефро- і ототоксичний вплив. Відновився інтерес медичної спільноти до старого антибіотика – колістину (синтезований у 1947 р.).

Інші засоби, які застосовуються у визначених випадках для лікування грамнегативної інфекції – ципрофлоксацин і левофлоксацин, – мають достатній рівень активності стосовно *Pseudomonas aeruginosa*; ампісульбін/сульбактам – стосовно *Acinetobacter* за умови визначення чутливості до верифікованого штаму; триметоприм/сульфаметоксазол характеризується достатнім рівнем активності стосовно *Stenotrophomonas spp.* і може бути рекомендований як препарат вибору при верифікації зазначеного збудника. Введені в клінічну практику два нових бета-лактама – цефтолозан/тазобактам і цефтазидим/авібактам – цефалоспорины, захищені інгібіторами бета-лактамаз.

Дослідженнями доведено, що клінічні показники ефективності лікування зазначеними вище засобами плюс метронідазол не поступаються за складними в лікуванні дорослих з ускладненими ІАІ, а також імipенему/циластатину в лікуванні дорослих з ускладненими інфекціями сечових шляхів. Профіль побічних ефектів – подібний до ефекту цефалоспоринов і карбапенемів [9-11].

Одним із напрямів сучасної АБТ є комбінація препаратів різних класів. На сьогодні запропоновано низку схем комбінованої АБТ за наявності тяжких форм інфекції, спричиненої *Pseudomonas aeruginosa*, зокрема: антипсевдомонадні бета-лактами (піперацилін/тазобактам, цефепім, цефтазидим, карбапенемі) + фторхінолони (ципрофлоксацин, левофлоксацин) або аміноглікозиди (тобрамацин, гентаміцин, амікацин). Обґрунтування комбінованої терапії базується на вірогідності, що хоча б один препарат зі схеми буде активним до наявного штаму збудника інфекції, при цьому зменшується ймовірність зростання резистентності бактерій, а ефект синергічної дії збільшить ефективність застосованого лікування

[17, 21, 28]. За наявності чинників ризику появи резистентних штамів стафілокока до наведеної вище схеми рекомендують додати ванкоміцин або лінезолідин [12]. Перспективним напрямом комбінованої терапії є застосування як нових препаратів, так і комбінації антибіотиків + бактеріофаги [1, 30].

Після десятиліть застосування антибіотиків сьогодні виходять на перший план патогенні мікроорганізми зі стійкістю до трьох або більше класів антибіотиків, які отримали назву «полірезистентні до антибіотиків бактерії» [1, 2]. Ще більше тривожним є поширення полірезистентних грамнегативних патогенів (ПГП), які є нечутливими до більшості класів антибіотиків, крім одного/двох. З огляду на зазначене більшість клініцистів змушені були повернутися до застосування колістину і поліміксину В як препаратів останньої лінії проти ПГП, таких як *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.* і *Acinetobacter spp.*, які резистентні до карбапенемів і більшості інших антибіотиків. Поява гетерорезистентності до поліміксину і поліміксинрезистентних штамів ставить монотерапію зазначеним класом препаратів під сумнів. З огляду на глобальний спад чутливості до поліміксину виникає спокуса збільшення дози останнього задля досягнення максимального ефекту лікування. На жаль, поліміксини мають виражений нефротоксичний вплив на організм людини і ймовірність ниркової недостатності корелює зі щоденною дозою препарату. З огляду на вузькість терапевтичного спрямування поліміксинів стратегія для подолання резистентності до них без збільшення дози полягає у комбінованій терапії з іншими класами антибіотиків (табл. 3) [21].

Поліміксини мають унікальний механізм дії, який включає порушення цілісності зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій. Зазначена властивість може посилювати активність інших класів антибіотиків, зокрема карбапенемів. Незважаючи на багатообіцяючі результати *in vitro*, корисність синергічних комбінацій поліміксинів у клінічних умовах залишається спірною. Результати низки клінічних досліджень свідчать про позитивний ефект застосування комбінованої терапії поліміксинами

з іншими класами антибіотиків стосовно мультирезистентних грамнегативних патогенів. Так, у ході ретроспективного дослідження, де оцінювали 14-денне виживання 661 пацієнта з інфекцією *Klebsiella pneumoniae* (яка продукує карбапенемази), виявили, що комбінована терапія була пов'язана зі сприятливими показниками виживання порівняно з монотерапією (співвідношення ризиків, СР 0,64; 95% довірчий інтервал, ДІ 0,45-0,90; $p=0,01$; монотерапія колістином = 39%). Крім того, у невеликому ретроспективному дослідженні оцінювали 34 пацієнти з бактеріємією, спричиненою *Klebsiella pneumoniae* (яка продукує карбапенемази), встановили, що рівень 28-денної смертності був нижчим у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію (47% комбінацій включали колістин або поліміксин В), порівняно із хворими, які отримували монотерапію (13,3 проти 57,8%; $p=0,01$). У ході іншого ретроспективного дослідження (205 пацієнтів) за подібним сценарієм виявили, що рівень 28-денної смертності був вищим у пацієнтів, які отримували монотерапію, ніж у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію (44,4 проти 27,2%; $p=0,018$) [7, 18, 21].

Існують нові дані на користь комбінованої терапії поліміксинами для лікування мультирезистентних штамів *A. baumannii*. За результатами аналізу ретроспективного дослідження лікування 101 пацієнта з інфекцією, спричиненою *A. baumannii* і *P. aeruginosa*, встановлено, що рівень 30-денної смертності був нижчим у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію із застосуванням поліміксинів, порівняно з хворими, що отримували монотерапію поліміксинам В (42,4 проти 67,7%; $p=0,03$) [25].

Згідно з результатами іншого ретроспективного дослідження із залученням 291 пацієнта, які отримували колістин для лікування МГІ (у 78% випадків верифіковано *A. baumannii*, у 21% – *P. aeruginosa* і у 5% – *K. pneumoniae*), застосування колістину як монотерапії частіше призводить до пов'язаної з інфекцією смерті порівняно з комбінованою терапією (монотерапія: СР 8,49; 95% ДІ 1,56-46,05; комбінована терапія: СР 5,75; 95% ДІ 1,25-25,73). І нарешті, у ході дослідження із залученням

55 пацієнтів, які перебували на лікуванні з приводу мультирезистентної інфекції *A. baumannii*, виявили, що застосування поєднання колістин + тайгециклін корелює зі зростанням смертності на противагу комбінації колістин + карбапенемі. Тому слід бути обережним при визначенні схем комбінованої терапії поліміксинам у поєднанні з антибіотиками різних класів [17].

На відміну від обнадійливих результатів, розглянутих вище, є дані клінічних досліджень, які не демонструють переваги комбінованої терапії поліміксинами над монотерапією. Йдеться, зокрема, про проспективне дослідження, проведене Durante-Mangoni і співавт. (2013), у яке залучили 210 пацієнтів із тяжкими формами інфекцій, спричинених мультирезистентними штамми *A. baumannii*. У схемі АБТ у зазначених хворих застосували колістин або колістин + рифампіцин і виявили, що ризик смерті протягом 30 днів не був достовірно нижчим у разі використання комбінованої терапії (СР 0,88; 95% ДІ 0,46-1,69; $p=0,71$). Водночас у пацієнтів, які отримували колістин + рифампіцин, спостерігався значно краший мікробіологічний ефект ($p=0,034$).

Згідно з даними іншого метааналізу щодо оцінки показників смертності від усіх причин у пацієнтів, які отримували лише колістин або колістин у комбінації з карбапенемами, не встановлено вираженого позитивного результату стосовно дії на резистентні грамнегативні бактерії порівняно з комбінаціями колістину і рифампіцину ($p=0,81$), тайгецикліну ($p=0,77$), сульбактаму ($p=0,81$) або аміноглікозидами ($p=0,07$). Незважаючи на велику кількість даних клінічних досліджень, дотичних до застосування монотерапії поліміксинами або в поєднанні з іншими класами антибіотиків, нечисленність когорт пацієнтів, залучених у дослідження, ускладнює інтерпретацію результатів і пояснює очевидний дисонанс у результатах дослідження. Застосування комбінованої терапії надалі є предметом дискусій, і наявні дані не є підставою для рекомендації широкого використання вказаних комбінацій [21].

Для усунення неоднозначного трактування висновків, пов'язаних із використанням комбінованої терапії, нині в Європі і США здійснюють два великих проспективних рандомізованих клінічних дослідження, у ході яких порівнюють колістин в якості монотерапії і в поєднанні з меропенемом. Результати цих досліджень, імовірно, дадуть цінну інформацію про потенційні переваги застосування комбінації колістин + карбапенемі для лікування інфекцій, спричинених мультирезистентними грамнегативними бактеріями.

Швидке глобальне поширення мультирезистентних бактерій та значне зниження ефективності антибіотиків збільшують ризик неадекватної стартової антибіотикотерапії (НАТ) і становлять серйозну загрозу для безпеки пацієнтів. G. Ramon і співавт. (2015) провели систематичний огляд і метааналіз опублікованих досліджень задля порівняння ефекту

Таблиця 3. Принципи АБТ системних інфекцій, спричинених мультирезистентними штамми грамнегативних бактерій* (модифіковано за D.N. Gilbert et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy, 2016, 46-th edition)

Збудники	Резистентні до	Первинна ланка лікування	Альтернативи
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Усі пеніциліни; усі цефалоспорины; аміноглікозиди; фторхінолони; азтреонам; карбапенемі	Комбінована терапія: поліміксин Е (колістин) + (меропенем або імipенем)	Міноциклін (in vitro синергізм з імipенемом)
Грамнегативні бактерії, що продукують бета-лактамази розширеного спектра: <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , інші <i>Enterobacteriaceae</i>	Усі цефалоспорины; триметоприм/сульфаметоксазол; аміноглікозиди; фторхінолони	Імipенем 500 мг що 6 год, меропенем 1 г що 8 год, доріпенем 500 мг що 8 год (не погоджений з Управлінням з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США, FDA, стосовно пневмонії)	Ймовірно, високі дози цефепіму 2 г що 12 год; поліміксин Е (колістин) + (меропенем або імipенем)
Грамнегативні бактерії, що продукують карбапенемази або <i>P. aeruginosa</i>	Усі пеніциліни; цефалоспорины; аміноглікозиди; фторхінолони; азтреонам; карбапенемі	Комбінована терапія: поліміксин Е (колістин) + (меропенем або імipенем); цефтазидим/авібактам (неактивний стосовно продуцентів метало-бета-лактамаз)	Пневмонія: інгаляції колістину 50-75 мг + колістин+ (імipенем/меропенем)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Усі бета-лактамамі; аміноглікозиди; фторхінолони	Триметоприм/сульфаметоксазол 15 мг/кг на добу, що 6/8/12 год відповідні дози препарату	Фторхінолони, якщо чутливі in vitro

Примітка. *Запропоновані принципи ґрунтуються на даних in vitro, моделях на тваринах і/або на результатах незначних за кількістю залучених до дослідження пацієнтів.

Продовження на стор. 28.

В.В. Вашук, к. мед. н., В.П. Андрущенко, д. мед. н., професор, Т.П. Кирик, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького; Т.В. Хомченко, Львівська обласна лікарня позалегенового туберкульозу

Сучасні принципи антибіотикотерапії системних інфекцій, спричинених мультирезистентними штамми грамнегативних бактерій

Продовження. Початок на стор. 25.

адекватної антибіотикотерапії (ААТ) і НАТ стосовно грамнегативних бактеріальних інфекцій в умовах стаціонара. Автори проаналізували 57 досліджень і дійшли висновку, що ААТ асоціюється з нижчим ризиком смертності (СР 0,38; 95% ДІ 0,30-0,47; 39 досліджень, 5809 хворих) і неефективності лікування (СР 0,22; 95% ДІ 0,14-0,35; 3 дослідження, 283 хворі). І навпаки, НАТ призводить до підвищення ризику смертності (СР 2,66; 95% ДІ 2,12-3,35; 39 досліджень, 5809 хворих), зростання вартості лікування і тривалішого перебування в стаціонарі, що зрештою створює значне фінансове навантаження на системи охорони здоров'я у зв'язку зі збільшенням витрат, пов'язаних із ресурсами, необхідними для подолання інфекції, особливо у випадках тривалої госпіталізації [7, 20].

Так, інфекції, спричинені грамнегативними бактеріями, є одним з основних чинників значного фінансового навантаження на системи охорони здоров'я. У 2009 р. Європейський центр з контролю і профілактики захворювань і Європейське агентство з лікарських засобів визнали, що загальна сума витрат систем охорони здоров'я в Європі внаслідок резистентної інфекції становить щороку принаймні 1,5 млрд євро і основна частка зазначених коштів (867 млн євро) спрямовується на боротьбу з резистентними штамми грамнегативних патогенних мікроорганізмів. Ці витрати включають додаткові кошти на тривале перебування в стаціонарі й амбулаторну допомогу, соціальні виплати внаслідок втрати працездатності і смертельних наслідків. У США витрати на зазначені цілі є ще вищими і становлять 20 млрд доларів прямих коштів на охорону здоров'я для лікування резистентних форм інфекції, а з додатковими витратами ця цифра сягає 35 млрд доларів на рік. Світові дані свідчать про стале зростання кількості резистентних штамів грамнегативних бактерій, які призводять до появи тяжких нозокоміальних інфекцій, у тому числі спричинених синьогнійною паличкою, ентеробактеріями, які продукують БЛРС.

Доведено, що ААТ покращує результати лікування пацієнтів і потенційно може привести до економії коштів. Ці результати свідчать про необхідність прискорення технічного прогресу, спрямованого на швидку діагностику, а також застосування стратегії «вчасно розпочати адекватне лікування пацієнта визначеними антибактеріальними препаратами з відповідною тривалістю застосування». Цей підхід є обґрунтованим для лікування тяжких внутрішньолікарняних інфекцій, зокрема у випадку високої клінічної підозри на резистентну інфекцію. Глобальні багатопрофільні

зусилля у боротьбі з резистентною інфекцією, у тому числі ААТ, контроль за інфекцією і профілактика, а також подальше розроблення нових протимікробних препаратів з активністю проти полірезистентних грамнегативних патогенів, мають вирішальне значення для подолання загрози, яку становить резистентність бактерій, а також для підвищення ефективності наявних антибіотиків [20].

Отже, грамнегативні мікроорганізми вирізняються високою і полівалентною резистентністю до антибіотиків, що вкрай ускладнює лікування хворих. Ефективні проти цих збудників лише карбапенеми, деякі цефалоспори й аміноглікозиди (нетилміцин, амікацин). Додатковим чинником НАТ є псевдонегативні результати мікробіологічних досліджень. Причинами псевдонегативних і хибно позитивних результатів мікробіологічних досліджень є помилки при заборі матеріалу й транспортування його в лабораторію; бактерицидна дія антисептиків, місцевих анестетиків і препаратів, що впливають на діяльність центральної нервової системи, використовуваних при анестезії та хірургічних маніпуляціях; недостатня точність оцінки антибіотикочутливості *in vitro*. Однак мікробіологічні дослідження є основою доказових клінічних випробувань та оцінки ефективності антимікробних препаратів. Іншою складовою є врахування ризиків і прогнозування інфекційних ускладнень у післяопераційному періоді, особливо при колоректальних операціях, рівень інфікування у зв'язку з якими сягає 21,5% [27].

Отже, проблема інфекцій, спричинених МГНБ, поглиблюється в медичних закладах у всьому світі. Якщо раніше основна увага була спрямована на лікування грампозитивних патогенних мікроорганізмів, таких як метицилінрезистентний золотистий стафілокок і ванкоміцинрезистентні ентерококи, то останнім часом визнано небезпеку грамнегативних внутрішньолікарняних інфекцій. Останні дані свідчать про поширення Північною Америкою випадків пневмонії, спричинених *Klebsiella spp.*, що продукують карбапенемази, і про наявність штамів *Pseudomonas* і *Acinetobacter* в Азії, які є нечутливими до більшості відомих антибіотиків (С.В. Но, 2010). Глобальна епідеміологія полірезистентних грамнегативних патогенів відрізняється залежно від континенту. Ця тенденція є стимулом для пошуку нових підходів, включаючи комбіновану терапію і підвищену увагу до інфекційного контролю, а також для посилення профілактики грамнегативної інфекції. Клініцисти мають бути інформованими про зростаючу проблему резистентності нозокоміальних і позалікарняних грамнегативних

патогенів. Необхідні нові препарати й новаторські стратегії для боротьби з цими інфекціями.

Висновки

Після десятиліть застосування антибіотиків сьогодні виходять на перший план патогенні мікроорганізми зі стійкістю до ≥ 3 класів антибіотиків, які отримали назву мультирезистентних до антибіотиків бактерій.

МГНБ є серйозною проблемою сучасної сфери охорони здоров'я. Стає дедалі очевиднішим і небезпечнішим явищем їхня зростаюча резистентність до доступних антибіотиків, які широко застосовуються у повсякденній практиці.

Існує незначна кількість препаратів, які можуть бути використані для подолання зазначених патогенів, що значно обмежує можливості антибіотикотерапії. Результати низки клінічних досліджень свідчать про позитивний ефект застосування комбінованої терапії поліміксинами з іншими класами антибіотиків, зокрема з карбапенемами.

Література

1. Косілова О.Ю. Експериментальне обґрунтування застосування хіміотерапевтичних та імунобіологічних препаратів при перитоніті, спричиненому *Escherichia coli* / О.Ю. Косілова // Дис. канд. мед. наук., Харків, 2014. – 184 с.
2. Леонтьєва А.В. Чутливість до антибіотиків грамнегативних бактерій – збудників ускладнень ранових поверхонь / А.В. Леонтьєва, О.С. Воронкова, А.І. Вінніков // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – Вип. 1, Том 2 (127). – С. 162-167.
3. Подходи к выбору стартовой антибактериальной терапии у пациентов с синдромом диабетической стопы, находящихся на лечении в Белгородской областной клинической больнице Святителя Иосафа / Т.Н. Малородова, Т.Г. Покровская, А.А. Смирнов и др. // Жур. науч. стат. Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – № 5 (19). – С. 106-112.
4. Спектр та антибіотикочутливість збудників вторинного перитоніту за умов поліорганної недостатності / О.Б. Матвійчук, Я.А. Король, Р.М. Погорелький і співавт. // Харківська хірургічна школа. – 2013. – № 1 (58). – С. 39-41.
5. Сучасні проблеми та перспективи профілактики і лікування інфекційних ранових ускладнень (огляд літератури) / С.А. Штанюк, В.В. Мінухін, О.П. Безугла і співавт. // Експериментальна і клінічна медицина. 2015. – № 1. – С. 68-73.
6. Abbas M. In diabetic foot infections antibiotics are to treat infection, not to heal wounds / M. Abbas, I. Uckay, B.A. Lipsky // Expert Opin. Pharmacother. 2015; 16 (6): 821-32.
7. Appropriate initial antibiotic therapy in hospitalized patients with gram-negative infections: systematic review and meta-analysis / G. Raman, E. Avendano, S. Berger et al. // BMC Infectious Diseases. 2015; 15 (395): 1-11.
8. Association of bacteria in diabetic and nondiabetic foot infection – An investigation in patients from Bangladesh / M. Karmaker1, S.K. Sanyal1, M. Sultana et al. // J Infect. Pub. Health. 2016; 9: 267-277.
9. Ceftazidime-avibactam Versus Doripenem for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, Including Acute Pyelonephritis: RECAPTURE, a Phase 3 Randomized Trial Program / F.M. Wagenlehner, J.D. Sobel, P. Newell et al. // CID. 2016; 63: 754-762.

10. Ceftolozane/Tazobactam: A New Option in the Treatment of Complicated Gram-Negative Infections / M. Sorbera, E. Chung, C.W. Ho et al. // P&T. 2014; 12 (39): 825-832.
11. Chahine E.B. Ceftazidime/Avibactam: A New Antibiotic for Gram-Negative Infections / E.B. Chahine, M. Sourial, R. Ortiz // Consult. Pharm. 2015; 30 (12): 695-705.
12. Chronic wound infections: the role of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* / R. Serra, R. Grande, L. Butrico et al. // Expert. Rev. Anti Infect. Ther. 2015; 13 (5): 605-13.
13. Collier Z.J. Stochasticity among Antibiotic-Resistance Profiles of Common Burn-Related Pathogens over a Six-Year Period / Z.J. Collier, L.J. Gottlieb, J.C. Alverdy // Surgical Infections. 2017; ahead of print.
14. Contamination of burn wounds by achromobacter xylosoxidans followed by severe infection: 10-year analysis of a burn unit population contamination / A. Schulz, W. Perbix, P.C. Fuchs et al. // Annals of Burns and Fire Disasters. 2016; 29 (3): 215-222.
15. Culture-Negative Infection After Operative Fixation of Fractures / I.L. Gitajn, M. Heng, M.J. Weaver et al. // J Orthop. Trauma. 2016; 30 (10): 538-44.
16. Does this patient have an infection of a chronic wound? / M. Reddy, S.S. Gill, W. Wu et al. // JAMA. 2012; 307 (6): 605-11.
17. Excess Mortality Associated With Colistin-Tigecycline Compared With Colistin-Carbapenem Combination Therapy for Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Bacteremia: A Multicenter Observational Study / A. Cheng, Y.C. Chuang, H.Y. Sun et al. // Crit Care Med. 2015 Jun; 43 (6): 1194-204.
18. Gram Negative Wound Infection in Hospitalised Adult Burn Patients-Systematic Review and Meta-analysis / E.A. Azzopardi, E. Azzopardi, L. Camilleri et al. // PLOS ONE. 2014; 9 (4): www.plosone.org e95042.
19. Ho J. Multiresistant Gram-negative infections: a global perspective / J. Ho, P.A. Tambyah, D.L. Paterson // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2010; 23 (6): 546-53.
20. Initial Inappropriate Antibiotic Therapy in Hospitalized Patients with Gram-Negative Infections: Systematic Review And Meta-Analysis / G. Raman, E. Avendano, S. erger et al. // Value in health. – 2014; 17: A 667.
21. Lenhard J.R. Synergistic combinations of polymyxins / J.R. Lenhard, R.L. Nation, B.T. Tsujia // Int J Antimicrob Agents. 2016; 48 (6): 607-613.
22. Lipsky B.A. A Proposed New Classification of Skin and Soft Tissue Infections Modeled on the Subset of Diabetic Foot Infection / B.A. Lipsky, M.H. Silverman, W.S. Joseph // Open Forum Infect. Dis. 2017; 4 (1): 255.
23. Jain S. Unusual Gram-negative infections: An emerging threat / S. Jain, S. Rai // 16th ICID Abstracts / Internat. J Infect. Dis. 2014; 336: 21.
24. Multi-Drug-Resistant Gram-Negative Infections in Deployment-Related Trauma Patients / W.R. Campbell, P. Li, T.J. Whitman et al. // Open Forum Infect. Dis. 2016; 3 (1): 375.
25. Optimum treatment strategies for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia / J. Garnacho-Montero, R. Amaya-Villar, C. Ferrandez-Millen et al. // Expert Rev Anti Infect Ther. – 2015 Jun; 13 (6): 769-77.
26. Pappasoulis E. Antibiotics in the Treatment of Low-velocity Gunshot-induced Fractures A Systematic Literature Review / E. Pappasoulis, M.J. Patzakis, C.G. Zalavras // Clin. Orthop. Relat. Res. 2013; 471: 3937-3944.
27. Paulson E.C. Surgical Site Infection and Colorectal Surgical Procedures: A Prospective Analysis of Risk Factors / E.C. Paulson, E. Thompson, N. Mahmood // Surgical Infections. 2017; ahead of print.
28. Spellberg B. Regulatory Pathways for New Antimicrobial Agents: Trade-offs to Keep the Perfect From Being the Enemy of the Good / B. Spellberg, K.A. Marr, E.P. Brass // Clin. Pharmacol. Ther. 2016; 100 (6): 597-599.
29. Surgical site infections in spine surgery: identification of microbiologic and surgical characteristics in 239 cases. A. Abdul-Jabbar, S.H. Berven, S.S. Hu et al. // Spine (Phila Pa 1976). 2013; 38 (22): 1425-31.
30. Zhanel G.G. Fidaxomicin: A novel agent for the treatment of *Clostridium difficile* infection / G.G. Zhanel, A.J. Walkty, J.A. Karlowsky // Can. J Infect. Dis. Med. Microbiol. 2015; 6 (26): 305-312.

В.О. Сипливий, д. мед. н., професор, Г.Д. Петренко, Д.В. Євтушенко, В.І. Робак, О.В. Євтушенко, кафедра загальної хірургії № 2, Харківський національний медичний університет

Алгоритм знеболення хворих після ургентних оперативних втручань

Пацієнти, яким проводять оперативні втручання, страждають від вираженого больового синдрому до оперативного втручання, однак менше половини з них відзначають адекватне зменшення інтенсивності болю чи повне позбавлення його після втручання. На сьогодні існує велика кількість передопераційних, інтраопераційних і післяопераційних стратегій лікування, спрямованих на зниження больового синдрому й керування ним після оперативного втручання.

Декскетпрофену трометамол – це сіль пропіонової кислоти, що справляє аналгетичну, протизапальну та жарознижувальну дію і належить до класу нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). Механізм її дії ґрунтується на зменшенні синтезу простагландинів за рахунок пригнічення циклооксигенази. Зокрема, гальмується перетворення арахідонової кислоти у циклічні ендопероксиди PGG₂ та PGH₂, з яких утворюються простагландини PGE₁, PGE₂, PGF_{2a}, PGD₂, а також простаглілін PGI₂ і тромбоксани TxA₂ і TxB₂. Крім цього, пригнічення синтезу простагландинів здатне впливати на інші медіатори запалення, такі як кініні, що може також опосередковано впливати на основну дію препарату. Була виявлена пригнічувальна дія декскетпрофену трометамолу на активність циклооксигенази-1 та циклооксигенази-2. Клінічні дослідження при різних видах болю продемонстрували, що декскетпрофену трометамол чинить виражену аналгетичну дію.

Знеболювальна дія декскетпрофену трометамолу при внутрішньом'язовому та внутрішньовенному введенні пацієнтам із болем середньої і сильної інтенсивності була вивчена при різних видах болю при хірургічних втручаннях (ортопедичні та гінекологічні операції, операції на черевній порожнині), а також за наявності болю в опорно-руховому апараті (гострий біль у попереку) і при ниркових коліках. Під час проведених досліджень швидко починав проявлятися аналгетичний ефект препарату і досягав максимуму протягом перших 45 хв.

Опіоїди – потужні медикаменти, що можуть заспокоїти та позбавити болю за розумного застосування, однак здатні спричинити значні проблеми у разі застосування їх без адекватних причин. Взаємодія з пацієнтом із больовим синдромом завжди потребує персоналізованого аналізу задля забезпечення ефективного й безпечного лікування. Використання опіоїдів до оперативного втручання асоціюється з надмірним застосуванням аналгетиків після операції.

Мета дослідження

Оцінити ефективність схем знеболення в пацієнтів після оперативного втручання.

Матеріали та методи

Проведено аналіз результатів комплексного лікування 84 хворих (45 чоловіків і 39 жінок), яким було виконано ургентні оперативні втручання на базі Харківської міської багатопрофільної лікарні № 18. Вік хворих – від 19 до 86 років, середній вік – 62,1±5,3 року. Функціональний стан хворих: I-III ступінь за шкалою ASA (Американське товариство анестезіологів). У дослідження було включено хворих із гострою абдомінальною патологією (гострий апендицит, гострий холецистит, киля передньої черевної стінки), яким проводили ургентні оперативні втручання: апендектомію (відкриту та лапароскопічну), лапароскопічну холецистектомію, герніопластику.

Одразу після встановлення діагнозу хворим призначали комплексну консервативну терапію згідно з чинними державними протоколами діагностики й лікування.

У післяопераційний період продовжували інтенсивну терапію, спрямовану на корекцію наявних органних порушень і порушень гомеостазу. Усі хворі були виписані зі стаціонара з одужанням.

Хворих було розподілено на дві групи. Перша – 43 хворі, яким у післяопераційний період проводили знеболення за допомогою декскетпрофену (Декса-Здоров'я) у комбінації з парацетамолом. У хворих другої групи знеболення здійснювали опіоїдними аналгетиками (морфін і промедол) за стандартними схемами.

Вираженість больового синдрому оцінювали за допомогою Numeric Rating Scale (NRS-11) – одинадцятибальної шкали для оцінки пацієнтом вираженості больового синдрому (рис.).

Усі лабораторні дослідження виконані за стандартними методиками. Статистичне опрацювання

даних полягало в обчисленні середнього арифметичного значення (M) та його похибки (m). Параметричні та непараметричні дані подавали як M±m. Оцінювання статистичної значущості показників здійснювали при рівні p<0,05.

Результати

За шкалою NRS-11 середнє значення для пацієнтів першої групи протягом 1-ї доби після оперативного втручання становило 3,5±0,51. Для пацієнтів другої групи – 3,3±0,42. Згідно з концепцією fast-track проводили ранню (протягом 1 доби) активізацію пацієнта й ранній перехід на ентеральне годування.

Статистично значущих відмінностей у лабораторних показниках протягом післяопераційного періоду в пацієнтів першої та другої груп не спостерігалось.

Терміни госпітального перебування для пацієнтів першої групи – 5,4±1,2 доби, для пацієнтів другої групи – 6,8 ± 0,9 доби.

Частота ускладнень за класифікацією Clavien-Dindo становила 5,3±2,7% для першої групи і 29,2±1,9 – для другої.

Серед спектра ускладнень, пов'язаних з аналгезією, переважали скарги на виражену нудоту й блювоту (11 випадків у другій групі, куповані зміною аналгетика в 5 випадках і введенням ондансетрону у стандартних дозах у 6 випадках), виражену загальну слабкість і запаморочення (4 випадки у другій групі, 5 випадків у першій), ускладнення, кореговане зміною дози препаратів.

Висновки

Скорочення використання опіоїдних аналгетиків пов'язане зі статистично достовірним зниженням терміну перебування у стаціонарі. Застосування нового вітчизняного НПЗЗ на основі декскетпрофену – препарату Декса-Здоров'я виробництва фармацевтичної компанії «Здоров'я», м. Харків – у комбінації з парацетамолом у пацієнтів після ургентних оперативних втручань забезпечує адекватне знеболення зі статистично достовірним нижчим рівнем ускладнень.

Це дає змогу рекомендувати препарат Декса-Здоров'я для подальшого застосування в хірургічній практиці як ефективного й безпечного знеболювального засобу.

3

DEXA-ZDOROVYE

ДЕКСА-Здоров'я
(декскетпрофен)

Звільнись від болю швидко та надовго

ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИЙ БІЛЬ

НИРКОВІ КОЛІКИ

БОЛІ В ПОПЕРЕКУ



Лікарська форма: розчин для ін'єкцій

- Оптимальний профіль безпеки - не викликає важких небажаних подій
- Має тривалу знеболюючу дію (до 8 годин)
- Швидкий початок знеболюючої дії (протягом перших 45 хв.)
- Дозволяє значно скоротити дозу опіатів в післяопераційному періоді (на 35-45%).

Ефективне та швидке зняття гострого болю середньої та високої інтенсивності

ТОВ «ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПАНІЯ «ЗДОРОВ'Я», Україна, 61013, Харківська обл., місто Харків, вулиця Шевченка, будинок 22

Р.П. № UA/15314/01/01
Наказ МОЗ №1166 від 03.11.2016 р.

Інформаційний матеріал для поширення на спеціалізованих конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики.
Інформаційний матеріал виключно для лікарів і фармацевтів. Більш детальна інформація - в інструкції для медичного застосування.

www.zt.com.ua

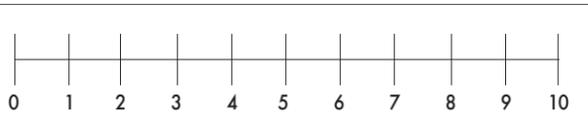


Рис. Шкала для оцінки вираженості больового синдрому (NRS-11)

Транексамова кислота для лечения и профилактики кровотечений и гиперфибринолиза

Неконтролируемые массивные кровотечения являются серьезной проблемой как в хирургической практике, так и при тяжелой травме. В физиологических условиях активаторы и ингибиторы свертывания крови поддерживают хрупкий баланс между образованием сгустка крови и фибринолизом. Однако в некоторых случаях это равновесие нарушается, вследствие чего развивается гиперфибринолиз, что приводит к массивному неконтролируемому кровотечению и ассоциируется с высокой летальностью.

С 1960-х годов в лечении гиперфибринолиза использовали неспецифический ингибитор сериновой протеазы – аprotинин и ингибиторы активации плазминогена – транексамовую и эpsilon-аминокапроновую кислоту. После того как было показано, что использование аprotинина после кардиохирургических вмешательств ассоциируется с повышением риска развития серьезных нежелательных явлений, препарат был отозван с рынка (D.A. Fergusson et al., 2008). В то же время открытая более 50 лет назад транексамова кислота по-прежнему широко используется для профилактики и лечения кровотечений и/или первичного и вторичного гиперфибринолиза.

В последние годы интерес клиницистов сфокусирован на внутривенном введении транексамовой кислоты, раннее применение которой значительно повышает выживаемость пациентов после тяжелой травмы. Именно благодаря этим свойствам Всемирная организация здравоохранения в 2011 году добавила транексамовую кислоту в список основных лекарственных средств.

Использование транексамовой кислоты в хирургической практике продемонстрировало сокращение периоперационной кровопотери и связанное с этим снижение

потребности в переливании препаратов крови.

На основании этого европейские научные общества (Рабочая группа по лечению кровотечений при травме и Европейское общество анестезиологии) присвоили рекомендации по применению транексамовой кислоты в периоперационном периоде и после травмы уровень 1А (сильный уровень доказательности).

Гиперфибринолиз

Гиперфибринолизом называют состояние ускоренного растворения кровяного сгустка, герметизирующего стенку поврежденного кровеносного сосуда, что может привести к тяжелому жизнеугрожающему кровотечению. Основной причиной гиперфибринолиза является активация фибринолитической системы, что часто наблюдается при тяжелой травме вследствие тканевой гипоксии, тяжелом послеродовом кровотечении, экстракорпоральном кровообращении, после трансплантации печени и др.

Механизм действия и фармакологические характеристики транексамовой кислоты

Транексамова кислота является синтетическим аналогом лизина, который ингибирует превращение плазминогена в плазмин, а в высоких дозах снижает активность

самого плазмина. Благодаря этому происходит подавление лизиса сгустка, вследствие чего снижается риск развития кровотечения. При этом активность транексамовой кислоты существенно выше (приблизительно в 10 раз) epsilon-аминокапроновой кислоты.

Транексамовую кислоту можно вводить перорально или внутривенно (табл.), при этом ее пероральная биодоступность составляет от 30 до 50%. Уровень связывания с белками плазмы составляет всего 3%, поэтому препарат хорошо проникает через плаценту. Транексамова кислота практически не метаболизируется в печени, почечный клиренс достигает 95%. Период полувыведения у взрослых составляет около 2,3 часа.

До сих пор не было сообщений о наличии серьезных побочных эффектов у транексамовой кислоты, даже при ее долгосрочном введении в высоких дозах.

В связи с тем что при почечной недостаточности существует риск накопления препарата, введение транексамовой кислоты противопоказано пациентам с тяжелым нарушением функции почек. У больных с легкой или умеренной дисфункцией почек дозу транексамовой кислоты следует уменьшить в зависимости от уровня креатинина в сыворотке крови. В то же время у пациентов с нарушенной функцией печени и у пожилых лиц без дисфункции почек нет необходимости в коррекции дозы.

Транексамова кислота при острых кровотечениях

Травма. В отличие от пациентов с плановым хирургическим вмешательством примерно 25-35% лиц с тяжелой травмой уже при госпитализации имеют нарушения свертываемости крови разной степени тяжести. Такая ранняя коагулопатия ассоциируется с четырехкратным повышением смертности, причем решающую роль в этом играет активация фибринолиза (риск смерти коррелирует со степенью гиперфибринолиза). В свою очередь, выраженность гиперфибринолиза зависит от тяжести травмы.

Эффективность транексамовой кислоты при травме была изучена в исследовании CRASH-2, в которое включили более 20 тыс. пациентов. По сравнению с плацебо использование транексамовой кислоты привело к значительному уменьшению общей смертности (14,5 vs 16%) и смертности, обусловленной кровотечением (4,9 vs 5,6%), без повышения риска тромбоза. Подгрупповой анализ исследования CRASH-2 показал, что пользу от применения транексамовой кислоты получают все пациенты с травмой (тяжелый шок, черепно-мозговая травма, тупые травмы и проникающие ранения и т.д.). Поскольку введение транексамовой кислоты через более чем 3 ч после травмы было связано с высокой смертностью, был сделан вывод о необходимости максимально раннего начала ее применения.

Ретроспективное исследование Morrison и соавт. (n=896) также убедительно показало, что использование транексамовой кислоты ассоциировалось со значительным снижением смертности у пациентов с тяжелой травмой по сравнению с криопреципитатом (в группе с массивной гемотрансфузией смертность сократилась на 49% и в общей популяции исследования – на 27%).

В европейском руководстве по лечению массивного кровотечения при тяжелой травме рассматривается максимально раннее введение транексамовой кислоты по такой схеме:

- 1 г в течение 10 мин, затем 1 г в течение 8 ч или
- 20-25 мг/кг с последующим непрерывным введением в дозе 1-2 мг/кг/ч.

Послеродовое кровотечение

Послеродовые кровотечения являются одной из ведущих причин материнской смертности во всем мире. В серии контролируемых исследований было показано, что применение транексамовой кислоты при вагинальных родах способно уменьшать степень кровотечения в послеродовом периоде и сокращать время до достижения гемостаза (Ducloy-Bouthors et al., 2011; Yang et al., 2001; Gungorduk et al., 2013; Bouet et al., 2015).

Аналогичным образом, введение транексамовой кислоты в ходе кесарева сечения приводило к сокращению длительности кровотечения и объема кровопотери, а в некоторых исследованиях – даже к снижению потребности в гемотрансфузии (Goswami et al., 2013; Abdel-Aleem et al., 2013; Sekhavat et al., 2009; Halder et al., 2013 и др.).

Таблица. Показания для применения транексамовой кислоты

Внутривенное применение	Пероральное применение
<ul style="list-style-type: none"> • Профилактика и лечение кровотечений, обусловленных локальным или системным гиперфибринолизом у взрослых и детей старше 1 года • Кровотечение, которое может быть связано с гиперфибринолизом: <ul style="list-style-type: none"> – меноррагия и метроррагия – желудочно-кишечное кровотечение – кровотечение при мочеполовой инфекции, послеоперационное кровотечение после вмешательства на простате или мочевых путях – ЛОР-хирургия (аденэктомия, тонзиллэктомия, экстракция зубов и др.) – гинекологическая хирургия и акушерское кровотечение – абдоминальная, торакальная кардиохирургия • В качестве антидота при кровотечении, развившемся вследствие фибринолитической терапии 	<ul style="list-style-type: none"> • Меноррагия • Простатэктомия • Носовое кровотечение • Конизация шейки матки • Профилактика рецидивирующих кровотечений при травматической гипемии • Экстракция зубов и другие вмешательства на ЛОР-органах у пациентов с наследственной коагулопатией • Кровотечения из слизистых оболочек у пациентов с коагулопатией • Наследственный ангионевротический отек

Согласно Кокрановскому обзору, проведенному Novikova и Hofmeur (2010) и включившему два рандомизированных контролируемых исследования, назначение транексамовой кислоты в дозе 0,5 г или 1 г способствовало уменьшению потери крови и снижало потребность в гемотрансфузии после вагинальных родов и кесарева сечения.

Еще один систематический обзор (1760 родов), проведенный Heesen и соавт. (2014), показал, что применение транексамовой кислоты по сравнению с плацебо приводило к значительному снижению кровопотери и частоты гемотрансфузии (относительный риск, ОР 0,34; 95% доверительный интервал, ДИ 0,2-0,6).

Подобные результаты были получены и в недавнем метаанализе Wang и соавт. (2015), включившем 11 исследований (2531 роды) – ОР 0,23; 95% ДИ 0,10-0,57 (p<0,01).

На основании этого Европейское общество анестезиологии рекомендует назначать транексамовую кислоту в случае периперитонеального и послеродового кровотечения для уменьшения степени кровопотери, продолжительности кровотечения и потребности в переливании препаратов крови (1В).

Кроме того, существует рекомендация с уровнем доказательности 2С относительно применения транексамовой кислоты перед кесаревым сечением. При дородовом кровотечении также может быть рассмотрено (2В) введение транексамовой кислоты.

Международный междисциплинарный экспертный консенсус рекомендует для лечения послеродового кровотечения применение транексамовой кислоты в дозе 2 г с последующим назначением фибриногена в дозе от 1 до 3 г.

Кровотечения из слизистых оболочек у пациентов с коагулопатиями

Антифибринолитики могут быть успешно использованы у пациентов с коагулопатиями при кровотечениях из слизистых оболочек, например, при носовом или десневом кровотечении, в сочетании с местным гемостазом (Keeling et al., 2008; Hernandez-Navarro et al., 2008; Hennewig et al., 2005).

У пациентов, страдающих гемофилией, болезнью фон Виллебранда или врожденными нарушениями функции тромбоцитов, применение транексамовой кислоты в сочетании с десмопрессином помогает уменьшить длительность кровотечения и степень кровопотери. Однако комбинация с антиингибиторным коагулянтным комплексом не рекомендована ввиду непредсказуемой гиперкоагуляции.

Применение транексамовой кислоты при кровотечениях в верхних мочевых путях у пациентов с коагулопатией не рекомендуется, поскольку может способствовать обструкции мочевого пузыря кровяными сгустками.

Желудочно-кишечное кровотечение

В ряде исследований было показано, что при остром кровотечении в верхних отделах желудочно-кишечного тракта применение транексамовой кислоты снижает смертность (Kozek-Langenecker et al., 2013; Gluud et al., 2008; Henry et al., 1989).

Кокрановский обзор Bennett и соавт. (2014), включивший 8 рандомизированных контролируемых исследований, показал существенное снижение риска смерти (ОР 0,60).

В настоящее время продолжается набор пациентов в масштабное исследование HALT-IT, в ходе которого

будет проведена оценка эффективности и безопасности транексамовой кислоты у пациентов с желудочно-кишечным кровотечением. По состоянию на ноябрь 2016 года в исследование было включено 5670 человек, а всего планируется участие более 8 тыс. больных.

Таким образом, транексамовая кислота на протяжении десятилетий успешно используется для профилактики и лечения клинически значимого гиперфибринолиза, а также для профилактики и лечения различного вида кровотечений.

У пациентов с тяжелой травмой применение транексамовой кислоты способствует снижению смертности, особенно если назначается в первые часы после травмы.

Pabinger I., Fries D., Schochl H., Streif W., Toller W. Tranexamic acid for treatment and prophylaxis of bleeding and hyperfibrinolysis. Wien Klin Wochenschr. 2017 May; 129 (9-10): 303-316.

Реферативный перевод с англ. Натальи Мищенко

Продолжение статьи, посвященное применению транексамовой кислоты в плановой хирургии, читайте в следующем выпуске газеты.



ЗУПИНЯЄ КРОВОТЕЧУ, РЯТУЄ ЖИТТЯ!



1 терапевтична доза
ГРАМ
в одній ампулі



- В 26 разів активніша від амінокапронової кислоти та в 10 разів потужніша за етамзілат!*
- Високий профіль безпеки**
- До 60% зменшує смертність від кровотечі внаслідок травм і хірургічних втручань без збільшення ризику тромбозів***

*порівняно з амінокапроновою кислотою (Levy JH. Antifibrinolytics: e-Aminocaproic acid, Tranexamic Acid and Aprotinin. The Internet Journal of Anesthesiology 1997; Vol11 N2: <http://www.ispub.com/journals/IJA/Vol11N2/antifibr.htm>) **порівняно з амінокапроновою кислотою та аprotініном (E. Ortmann et al. / Br. J. Anaesth. (2013); M.A. Halanski et al. / Spine Deformity 2 (2014) 191-197)

***Anaesthesia. 2015 Jan;70 Suppl 1:50-3, e18. doi: 10.1111/anae.12910

Склад діючої речовини: транексамова кислота, 1 мл розчину містить транексамової кислоти 100 мг, допоміжні речовини: вода для ін'єкцій.
Лікарська форма: Розчин для ін'єкцій. Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна або ледь жовтувата рідина.
Фармакотерапевтична група: Антигеморрагічні засоби, антифібринолітичні амінокислоти, інгібітори фібринолізу.
Код АТХ B02A A02.
Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка. Антифібринолітичний засіб. Транексамова кислота специфічно інгібує активацію профібринолітизу (плазміногену) та його перетворення на фібриноліти (плазміні). Має місцеву та системну гемостатичну дію при кровотечах, пов'язаних із підвищенням фібринолізу (підвищення тромбоцитів, мінорити). Застосування у людей: вагітність або годування груддю. Застосування в клініці у разі надзвичайної необхідності. Спосіб застосування і дози. Сангеру вводять внутрішньовенно крапельно з швидкістю введення 1 мл/хв. При масивному фібринолізі рекомендується введення препаратів в дозі 200-500 мг внутрішньовенно поспіль 2-3 рази на добу. При генералізованому фібринолізі вводять в разовій дозі 15 мг/кг маси тіла внутрішньовенно поспіль кожні 6-8 годин. При простатиті вводять під час операції 1 г по 1 г кожні 8 годин протягом 3 днів, після чого переходять на прийом таблетованої форми транексамової кислоти до ліквідації макротемурії. **Передозування.** Симптоми: запаморочення, головний біль, артеріальна гіпотензія та судини. Судини, як правило, частіше розвиваються при збільшенні дози. Лікування: симптоматична терапія. Показаний форсований діурез. Необхідно підтримувати водно-сольовий баланс. **Побічні реакції.** З боку шкіри: підшкірні кровоносна алергічна реакція. З боку травного тракту: діарея, спазми, нудота. З боку нервової системи: судини. З боку органів зору: порушення зору, включачи порушення сприйняття кольору. З боку судин: слабкість, артеріальна гіпотензія з мимовільною втратою свідомості, артеріальна або венозна емболія. З боку імунної системи: алергічні реакції, включачи анафілаксію. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати за температури не вище 25 °С. Зберігати в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 5 мл або по 10 мл в ампулі. По 5 ампул у контурній чарунковій упаковці, по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці. По 10 мл в ампулі. По 10 ампул у комплекті з розчинником (натрію хлорид, Солонин, 9 мг/мл, по 100 мл) у контурній чарунковій упаковці в пачці. По 5 флаконів у контурній чарунковій упаковці, по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці. Категорія відпуску: За рецептом. **Виробник:** ТОВ «Юрія-Фарм». Масштабна виробника та його адреса: місця проведення діяльності: Україна, 88030, м. Черкаси, вул. Вербовацького, 10Б. Тел: 044-281-01-01. Повна інформація про препарат знаходиться в інструкції по застосуванню.

Інформація про лікарський засіб. Інформація для професійної діяльності лікарів та провізорів. РС № UA / 14282/01/01 від 12.03.2015 р. до 12.03.2020 р.

ЮРІЯ-ФАРМ
www.uf.ua

ТОВ «Юрія-Фарм»
Адреса: 03141, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42
e-mail: uf@uf.ua

Гипофосфатемия и ее значение в клинической практике

Фосфат имеет решающее значение для нормального протекания множества клеточных процессов. Это один из основных компонентов скелета, обеспечивающий минеральную силу кости. Фосфат является неотъемлемой составляющей нуклеиновых кислот, которые включают ДНК и РНК. Он также функционирует как буфер в кости, сыворотке и моче. Фосфатные связи аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) несут энергию, необходимую для всех клеточных функций. Добавление и удаление фосфатных групп к ферментам и белкам являются общими механизмами регуляции их активности. Ввиду огромной широты влияния этого минерала удивительно, что фосфатный гомеостаз является высокорегулируемым процессом.

Фосфат в организме

Основная часть общего фосфата тела находится в кости как часть минерализованного внеклеточного матрикса. Этот фосфатный пул доступен, хотя и несколько ограниченным образом. Количество приблизительно 300 мг фосфата в день является динамическим, поскольку он покидает костную ткань и снова поступает в нее. Чрезмерные потери или невозможность доставить фосфат в кости приводят к остеомалации.

Фосфат – преимущественно внутриклеточный анион с концентрацией около 100 ммоль/л, хотя определение точной внутриклеточной концентрации затруднительно. Большинство внутриклеточных фосфатов связаны с белками и липидами. В ответ на киназы и фосфатазы эти фосфатные ионы присоединяются к разным молекулам и отделяются от них, образуя постоянно меняющийся пул. Внутриклеточный фосфат необходим для большинства, если не для всех клеточных процессов, однако, поскольку внутриклеточная концентрация фосфата больше, чем внеклеточная, проникновение фосфата в клетки требует облегченного процесса переноса. Идентифицировано несколько транспортных белков, связанных с натрием, которые способствуют внутриклеточному поступлению фосфата, используя трансмембранный градиент ионов натрия. Контактующие с натрием фосфаты 1 типа экспрессируются преимущественно в клетках почек на апикальных мембранах клеток проксимальных канальцев и, возможно, в клетках дистальных канальцев. Они способны транспортировать органические ионы и стимулировать проводимость хлорида в дополнение к фосфату. Их роль в фосфатном гомеостазе неясна. Имеют место другие органы продукции, а именно печень и мозг.

Транспортеры фосфата натрия 2 типа представлены в почках, костях и кишечнике. В эпителиальных клетках они ответственны за трансэпителиальный транспорт, то есть поглощение фосфата из кишечника и реабсорбцию фосфата из жидкости почечных канальцев. Транспортеры 2а типа продуцируются в апикальных мембранах проксимальных канальцев почек, очень специфичны для фосфата и регулируются несколькими физиологическими медиаторами фосфатного гомеостаза, такими как паратиреоидный гормон (ПТГ), дофамин и пищевой фосфат. Именно они в настоящее время считаются наиболее важными для почечного поддержания фосфатного гомеостаза. Нарушение экспрессии или функции этих переносчиков связано с нефролитолизом.

Транспортеры 2b типа очень похожи, но не идентичны с транспортерами

2а типа. Они представлены в тонком кишечнике и также регулируются в условиях недостатка в пище фосфатов. Транспортеры 2с типа, изначально описанные как переносчики фосфата, связанные с ростом, являются третьим членом семейства котранспортеров фосфата натрия 2 типа. Они продуцируются исключительно в сегменте S1 проксимального канальца и вместе с транспортерами 2а типа необходимы для нормального гомеостаза фосфатов. Подобно транспортерам 2а типа транспортеры 2с типа также регулируются диетой и ПТГ. Потеря функции 2с типа приводит к наследственному гипофосфатемическому рахиту с гиперкальциурией.

Транспортеры 3 типа первоначально были идентифицированы как вирусные транспортные белки. Почти все клетки экспрессируют фосфат натрия 3 типа, поэтому эти транспортеры, по видимому, играют роль в обеспечении достаточного количества фосфата для всех клеток. Факторы, регулирующие активность этих транспортных белков, полностью не изучены. Однако имеются данные о том, что они также участвуют в регуляции транспорта почек и кишечного трансэпителиального транспорта, а также в регуляции минерализации костей.

Циркулирующий фосфат существует либо как одновалентный, либо как двухвалентный гидратированный ион. Поскольку константа ионизации кислоты (рК) фосфата составляет 6,8, при нормальном рН окружающей среды в сыворотке, равном 7,4, одновалентных ионов в 4 раза больше, чем двухвалентных. Концентрация фосфата в сыворотке изменяется с возрастом, временем суток и сезоном. Концентрация фосфата в сыворотке у детей выше, чем у взрослых. Эталонный диапазон составляет 4-7 мг/дл у детей по сравнению с 3-4,5 мг/дл у взрослых. Уровень фосфата варьирует в течение суток, причем самый высокий уровень фосфата приходится на полдень.

Концентрация фосфата в сыворотке регулируется диетой, гормонами и физическими факторами. В работе V. Вагака и соавт. (1998) была отмечена гипофосфатемия у больных на ранних стадиях сепсиса, а также установлена связь между этим состоянием и ранним повышением уровня цитокинов. В исследование было включено 99 пациентов с подтвержденным клинически и лабораторно диагнозом «сепсис». Параллельно регистрировали уровни фосфатов и цитокинов; их клиническое состояние было классифицировано как наличие инфекции, сепсиса и бактериального роста в культурах крови. В 80% случаев у септических пациентов имела место гипофосфатемия, связанная с очень высокими

уровнями фактора некроза опухоли (TNF-) α и интерлейкина (IL-) -6, а также растворимого рецептора IL (sIL) -2R и IL-6R. Инъекция IL-6, TNF-α и IL-1β у мышей заметно уменьшала уровни фосфатной сыворотки. Продемонстрирована связь между высоким уровнем воспалительных цитокинов и их рецепторов с уровнями фосфата в сыворотке крови, особенно у пациентов с положительной культурой крови, что предполагает их связь в раннем периоде сепсиса, а уровни цитокинов и гипофосфатемия могут использоваться для оценки и прогноза сепсиса. Эти данные обосновывают использование антицитокиновых стратегий как одного из направлений терапии гипофосфатемии и других параметров сепсиса.

Фосфатный гомеостаз

Фосфат в избытке содержится в продуктах питания. Нормальная диета обеспечивает приблизительно 1000 мг фосфата, две трети которого абсорбируются, преимущественно в проксимальном тонком кишечнике. Поглощение фосфата может быть увеличено повышением потребления витамина D и назначением очень низкофосфатной диеты. В этих условиях кишечник экспрессирует связанные с натрием фосфатные транспортеры для усиления поглощения фосфатов. Регулирование транспорта кишечного фосфата плохо изучено. Несмотря на то что в ходе исследования было высказано предположение, что большая часть фосфата поглощается в тонкой кишке путем независимых от натрия механизмов, в последующих исследованиях было выявлено, что натрийзависимые механизмы могут играть намного большую роль в общем метаболизме кишечного фосфата, чем считалось ранее. Кроме того, кишечные клетки могут принимать участие в обработке фосфатов почек путем разработки циркулирующих фосфатных веществ в ответ на определение фосфатной нагрузки.

Абсорбцию фосфата можно блокировать с помощью широко используемых антацидов, содержащих алюминий, кальций и магний. Легкое и умеренное применение таких фосфатных соединений, как правило, не представляет угрозы для фосфатного гомеостаза, потому что потребление пищи значительно превышает потребности организма. Однако избыточное применение этих антацидов может вызывать значительный дефицит фосфатов. Потери фосфата со стулом незначительны, то есть 100-300 мг/сут из кишечных клеток и секретов желудочно-кишечного тракта. Эти потери могут резко увеличиваться у людей с заболеваниями, вызывающими тяжелую диарею или кишечную мальабсорбцию.



Ю.Ю. Кобеляцкий

Кость теряет приблизительно 300 мг фосфата в день, что обычно уравнивается его поглощением в том же количестве. На костный метаболизм фосфата влияют факторы, определяющие образование и разрушение кости, то есть ПТГ, витамин D, половые гормоны, кислотно-щелочной баланс и генерализованное воспаление.

Избыточное количество потребленного фосфата выводится почками для поддержания фосфатного баланса. Основными участками регуляции экскреции фосфатов являются ранний проксимальный почечный каналец и дистальный извитой каналец. В проксимальном канальце реабсорбция фосфатов котранспортерами фосфата 2 типа регулируется диетическим фосфатом, ПТГ и витамином D. Высокое потребление диетического фосфата и повышенные уровни ПТГ уменьшают абсорбцию проксимального поглощения фосфата почечных канальцев, тем самым усиливая почечную экскрецию. И наоборот, низкое потребление фосфатов в рационе, низкие уровни ПТГ и высокие уровни витамина D усиливают абсорбцию фосфатов в проксимальных канальцах почек. В некоторой степени фосфат является регулятором своих собственных регуляторов. Высокие концентрации фосфатов в крови снижают регуляцию экспрессии некоторых переносчиков фосфатов, уменьшают продукцию витамина D и увеличивают секрецию ПТГ с помощью паразитовидной железы. Менее понятны процессы, имеющие место в дистальном канальце.

Другой синдром наследственного гипофосфатемического рахита – аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит – характеризуется мутацией в гене FGF23, который делает белок устойчивым к протеолитическому расщеплению и, таким образом, предположительно более доступным для ингибирования транспорта фосфата за счет почечного механизма. Введение рекомбинантного FGF23 продуцирует фосфатурию, а FGF23-нокаутные мыши имеют гиперфосфатемию. Таким образом, несколько линий доказательств подтверждают роль фосфата FGF23 в развитии этой патологии.

Синдром онкогенной остеомалации, характеризующийся приобретенным гипофосфатемическим рахитом и истощением почечного фосфата в сочетании со специфическими опухолями, связан с гиперэкспрессией FGF23.

Физиологическая роль FGF23 в регуляции фосфатного гомеостаза в настоящее время все еще изучается. FGF23 продуцируется в нескольких типах ткани, включая сердце, печень, щитовидную/паращитовидную железу, тонкую кишку и костную ткань. Источник циркулирующей FGF23 не был

окончательно установлен, однако наибольшая экспрессия мРНК для FGF23 у мышей имеет место в кости [10, 11]. Выработка FGF23 остеобластами стимулируется 1,25-витамином D [10]. Напротив, у людей с X-сцепленным гипофосфатемическим рахитом обнаружено неадекватно пониженное содержание 1,25-витамина D вследствие FGF23-опосредованного подавления активности 1-альфа-гидроксилазы.

Исследования у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности показали, что уровни FGF23 повышались с уменьшением клиренса креатинина и увеличением уровня фосфора в плазме. Клото, трансмембранный белок, является важным кофактором для эффектов FGF23 на почечных проксимальных канальцах. Инактивация или подавление экспрессии клото приводит к гиперфосфатемии и ускоренному старению. Связь этих двух функций клото остается неизвестной. Исследование также продемонстрировало, что уровни FGF23 быстро снижаются после трансплантации почки, что указывает на почечный клиренс FGF23. Таким образом, остаточный FGF23 может способствовать гипофосфатемии, часто наблюдаемой у пациентов после трансплантации. У здоровых молодых людей без почечной недостаточности потребление фосфатов существенно не увеличивало уровни FGF23, что указывает на то, что FGF23 может и не играть роли в остром фосфатном гомеостазе.

Другим семейством фосфатрегулирующих факторов являются станниокальцины (STC1 и STC2). У рыб, у которых эти факторы были впервые описаны, STC1 препятствует поступлению кальция в организм через жабры и кишечник. Но у млекопитающих STC1 стимулирует реабсорбцию фосфатов в тонком кишечнике и проксимальных канальцах почек, а STC2 ингибирует промоторную активность котрансферата фосфата натрия 2, в то время как влияние на гомеостаз кальция имеет меньшее значение. Очень мало известно о клиническом значении этих недавно описанных минерально-регулирующих агентов или о потенциальных взаимодействиях с системой ПТГ – витамин D или другими механизмами.

Патофизиология

Любой из следующих трех патогенных механизмов – недостаточное потребление; увеличение экскреции и переход из внеклеточного во внутриклеточное пространство – может вызывать гипофосфатемию.

Недостаточное поступление

Недостаточное потребление фосфатов редко вызывает гипофосфатемию. Легкость абсорбции фосфата в кишечнике в сочетании с широким представительством фосфата почти во всех потребляемых пищевых веществах гарантирует, что ежедневные потребности в фосфате более чем удовлетворяются даже за счет неидеальной диеты.

Гипофосфатемия чаще всего обусловлена долгосрочным относительно низким потреблением фосфатов в условиях внезапного увеличения внутриклеточных потребностей в фосфате, таких как повторное кормление. Кишечная мальабсорбция может способствовать недостаточному потреблению фосфатов, особенно в сочетании с несбалансированной диетой. Хотя, как правило, достаточное количество витамина D не является необходимым условием для адекватного поглощения фосфатов, его дефицит может способствовать гипофосфатемии, если

он не стимулирует поглощение фосфатов в случае плохого приема пищи. Отмечено развитие гипофосфатемии из-за чрезмерного использования антацидов, в частности тех, что содержат кальций, магний или алюминий.

Увеличенная экскреция

Увеличение экскреции фосфата – наиболее распространенный механизм развития гипофосфатемии. Самой частой причиной повышенной почечной экскреции фосфата является гиперпаратиреоз из-за способности ПТГ ингибировать проксимальный транспорт фосфата почечных канальцев. Однако выраженная гипофосфатемия не является распространенной.

Увеличение экскреции фосфата вызывается форсированным солевым диурезом из-за ингибирующего эффекта солевого диуреза на все проксимальные транспортные процессы почечных канальцев. Степень гипофосфатемии обычно минимальна. Дефицит витамина D не только ухудшает поглощение фосфата кишечником, но также уменьшает его почечную абсорбцию.

Было описано несколько генетических и приобретенных синдромов истощения фосфатов и связанных с ними скелетных аномалий. К ним относятся синдромы, характеризующиеся изолированным истощением проксимальных канальцев фосфатов, такие как врожденные или приобретенные синдромы рахита, описанные ранее, и синдром Фанкони, при котором фосфатное истощение представляет собой один компонент общей дисфункции проксимальных канальцев. Врожденные синдромы Фанкони включают болезнь Вильсона и цистиноз, в то же время может иметь место приобретенный синдром Фанкони.

Переход фосфатов из плазмы во внутриклеточное пространство

Увеличение внутриклеточного pH вызывает стимуляцию гликолиза, в свою очередь, перемещая фосфор в клетку и понижая его внеклеточную концентрацию. Один из наиболее общих путей повышения внутриклеточной pH происходит посредством гипервентиляции, вызывающей дыхательный алкалоз. Респираторный алкалоз способствует перемещению фосфата в клетки посредством активации фосфофруктокиназы, которая стимулирует внутриклеточный гликолиз. Последний приводит к потреблению фосфата, поскольку продуцируются фосфорилированные предшественники глюкозы. Любая причина гипервентиляции (например, сепсис, беспокойство, боль, тепловой удар, отмена алкоголя, диабетический кетоацидоз, печеночная энцефалопатия, токсичность салицилатов, нейрорепитический злокачественный синдром) может вызвать гипофосфатемию. Кроме того, у пациентов, нуждающихся в механической вентиляции по поводу астмы или хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), может развиться респираторный алкалоз. С того момента, как было установлено, что респираторный алкалоз – одна из наиболее частых причин гипофосфатемии, изучение последней используется для установления наиболее клинически важных причин гипервентиляции.

Эпидемиология гипофосфатемии

Точная статистика относительно гипофосфатемии неизвестна, потому что оценка уровня фосфатов не проводится рутинно, а лишь при подозрении на гипофосфатемию. Среди всех госпитализированных пациентов гипофосфатемия наблюдается

в 1-5% случаев и обычно является легкой и бессимптомной. Этот процент резко возрастает у пациентов с алкоголизмом, диабетическим кетоацидозом или сепсисом, у которых, по данным исследований, гипофосфатемия встречается с частотой до 40-80%. Сообщается о гипофосфатемии у значительного числа пациентов после частичной гепатэктомии для трансплантации (до 55%) и при острой печеночной недостаточности, что связано с увеличением использования клеток вследствие регенерации ткани печени. Гипофосфатемия в этой ситуации связана с благоприятным прогно-

Эти синдромы включают X-связанный гипофосфатемический рахит, ауто-сомно-доминантный гипофосфатемический рахит, наследственную гипофосфатемию с гиперкальциурией и врожденный синдром Фанкони.

Приобретенная гипофосфатемия имеет место в позднем подростковом возрасте до совершеннолетия. Случаи, возникающие в позднем подростковом возрасте, часто связаны с расстройствами пищевого поведения. С возрастом гипофосфатемия часто связана с алкоголизмом, опухолями, мальабсорбцией, не-

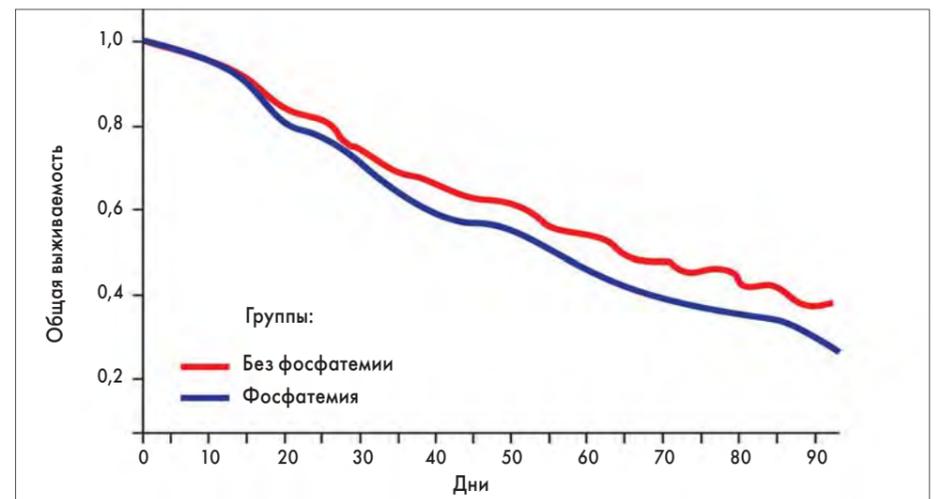


Рис. 1. Гипофосфатемия и госпитальная выживаемость (модифицировано по N. Kagansky, 2005)

зом. Гипофосфатемия также наблюдается примерно в одной трети случаев трансплантации гемопоэтических клеток, но при этом она сильно коррелирует со смертностью. Гипофосфатемия возникает у значительной части реципиентов при почечной трансплантации (50-80%), в частности, сразу после нее. У многих пациентов понижение уровня фосфатов может сохраняться в течение жизни трансплантата. Сообщалось также о гипофосфатемии в сочетании с метаболическим синдромом. В целом, по данным Luda Khait, гипофосфатемия имела место не менее чем у 2-3% всех госпитализированных больных, а среди пациентов отделений интенсивной терапии (ОИТ) это состояние встречалось в 30% случаев.

Смертность/заболеваемость

Заболеваемость гипофосфатемией во многом зависит от причины, продолжительности и тяжести заболевания. Невыраженная и преходящая гипофосфатемия обычно протекает бессимптомно и не сопровождается долгосрочными осложнениями.

Исследования (N. Kagansky, 2005) показывают, что гипофосфатемия снижает долгосрочную госпитальную выживаемость (рис. 1).

Хроническая гипофосфатемия, сопровождающаяся хроническим дефицитом фосфатов, может привести к значительной костной патологии. Это чаще всего наблюдается при остеомаляции из-за дефицита витамина D, длительного применения антацидов, наследственного дефицита фосфата, истощающих синдромов, недоедания и опухолевой остеомаляции. Часто в этих условиях гипофосфатемия сопровождается болью в кости, повышенной частотой переломов, нефрокальцинозом и почечной недостаточностью. В детских синдромах истощения фосфатов длительное лечение с заменой фосфатов часто приводит к почечной недостаточности и гиперпаратиреозу.

Возраст

Гипофосфатемия может возникать у лиц любого возраста. Генетические синдромы истощения фосфатов проявляются в младенчестве или детстве.

доеданием или недостатком витамина D. Сообщается о гипофосфатемии у 15% гериатрических пациентов, а также у 35% взрослых пациентов, перенесших открытую операцию на сердце, связанных с длительной механической вентиляцией, увеличением использования сердечно-сосудистых препаратов и длительной госпитализацией. Большинство пациентов с гипофосфатемией бессимптомны, и лишь в анамнезе редко случаются данные, сигнализирующие о возможности гипофосфатемии. В случаях онкогенной остеомаляции или некоторых генетических причин истощения фосфатов пациенты жалуются на боль в костях и переломы. Врачи должны быть насторожены и осведомлены о клинических состояниях, которые могут быть осложнены гипофосфатемией.

Симптомы гипофосфатемии неспецифичны и зависят от ее причины, продолжительности и тяжести. Слабая гипофосфатемия (то есть 2-2,5 мг/дл) обычно протекает бессимптомно. Пациенты с тяжелой и/или хронической гипофосфатемией чаще проявляют клинические симптомы. Слабость, боль в костях, рабдомиолиз и измененный психический статус являются наиболее часто встречающимися признаками лиц с симптоматической гипофосфатемией.

Иногда пациенты с легкой гипофосфатемией могут жаловаться на слабость. В этом случае остается непонятным, является ли слабость вторичной по отношению к гипофосфатемии или вызывается основным расстройством, ведущим к данному заболеванию.

Острая легкая гипофосфатемия обычно возникает при лечении диабетического кетоацидоза из-за неожиданно больших доз инсулина, используемых для лечения неконтролируемого диабета. Однако легкая гипофосфатемия протекает бессимптомно и быстро восстанавливается самостоятельно.

Умеренная гипофосфатемия может возникать после трансплантации почки и длиться годами без каких-либо заметных симптомов.

Продолжение на стр. 34.

Ю.Ю. Кобеляцкий, д. мед. н., профессор, кафедра анестезиологии и интенсивной терапии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Гипофосфатемия и ее значение в клинической практике

Продолжение. Начало на стр. 32.

Первичный гиперпаратиреоз также связан с легкой гипофосфатемией, однако симптомы гиперкальциемии, по-видимому, более выражены, чем симптомы легкой гипофосфатемии.

У пациентов с синдромом восстановления питания обычно наблюдается гипофосфатемия умеренной степени. Чаще всего такие больные имеют историю длительного употребления алкоголя и хронического недоедания, что приводит к развитию общего истощения фосфата в организме. При поступлении таких пациентов в больницу уровень фосфата в сыворотке у них чаще всего находится в пределах контрольного диапазона. Однако кормление стимулирует высвобождение инсулина, приводя к смещению фосфата из внеклеточного во внутриклеточный компартмент. Время от времени последующая гипофосфатемия может иметь выраженный характер. В зависимости от тяжести гипофосфатемии пациент может жаловаться на мышечную и общую слабость или у него может развиваться гипофосфатемический синдром. В случае отсутствия у врача клинического опыта в терапии гипофосфатемии бредовое состояние у больного может быть неверно истолковано им как белая горячка.

Острый гипофосфатемический синдром чаще всего встречается у людей с хроническим алкоголизмом, однако может наблюдаться при восстановлении питания пациентов, имеющих расстройства пищеварения, у лиц, которые долго голодали по какой-либо причине или получали парентеральное питание при недостаточном восполнении дефицита фосфата.

Пациенты с хроническими синдромами дефицита фосфатов часто жалуются на боль в костях, мышечную слабость, имеют скелетные нарушения. В генетических синдромах почечного фосфата, истощающего или приобретающего онкогенную остеомалацию, уровень фосфата в сыворотке обычно умеренно понижается. Симптомы — это преимущественно мышечная слабость, боль в костях или переломы.

Таким образом, наличие только вышеуказанных симптомов редко вызывает у врача подозрение в существовании гипофосфатемии. Клиническая настороженность в отношении этого состояния позволяет врачу поставить данный диагноз. При рассмотрении диагноза гипофосфатемии врач должен попытаться выявить следующие клинические признаки состояния, связанные с гипофосфатемией: плохое питание; симптомы мальабсорбции; чрезмерное употребление антацидов; боль или переломы костей; симптомы, указывающие на множественную миелому или другую парапротеинемии; парентеральное питание; воздействие тяжелых металлов; использование таких препаратов, как глюкокортикоиды, цисплатин и др.; лечение диабетического кетоацидоза; обширные ожоги; использование факторов роста; пересадка костного мозга; лечение в ОИТ; лечение ВИЧ-инфекции.

Физические признаки

Специфических физических признаков гипофосфатемии не существует. На самом деле физические признаки легкой гипофосфатемии обычно отсутствуют. Хроническая гипофосфатемия может быть связана с низким ростом и признаками рахита с искривлением ног, вызванным одним из генетически передаваемых расстройств обмена фосфатов. У взрослых хроническая гипофосфатемия чаще проявляется болью в костях при пальпации.

Тяжелая острая гипофосфатемия может иметь множество признаков, среди которых, в частности, дезориентация; приступы; очаговые неврологические проявления; признаки сердечной недостаточности; боли в мышцах.

Сократимость миокарда может быть нарушена из-за истощения АТФ, а дыхательная недостаточность развивается из-за слабости диафрагмы. Снижение сердечного выброса может стать клинически значимым, приводя к застойной сердечной недостаточности, когда концентрация фосфата в плазме падает до 1,0 мг/дл (0,32 ммоль/л). Острая гипофосфатемия, особенно в условиях предшествующего выраженного истощения фосфатов, может привести к рабдомиолизу. Несмотря на то что при гипофосфатемии довольно часто наблюдается повышение уровня креатинфосфокиназы, клинически значимый рабдомиолиз был описан почти исключительно у алкоголиков и пациентов, получавших гиперлиментацию без добавления фосфатов.

Гипофосфатемия у критических больных

Среди наиболее частых критических состояний, сопровождающихся гипофосфатемией, можно назвать сепсис, послеоперационное состояние, травму, инфузионную терапию, рефиндинг-синдром, нарушения кислотного-основного состояния (респираторный алкалоз, метаболический ацидоз), медикаментозную терапию (лечение глюкозой и инсулином, симпатомиметиками, диуретиками), заместительную почечную терапию. Острая тяжелая гипофосфатемия может проявляться как широко распространенная дисфункция органа. В условиях ОИТ она проявляется дыхательной недостаточностью из-за нарушения диафрагмальной сократимости и угнетенного сердечного выброса вследствие снижения сократительной способности миокарда, которые устраняются по мере возмещения фосфора.

Тяжелая гипофосфатемия также связана с рабдомиолизом, сердечными аритмиями, измененным психическим статусом, судорогами, гемолизом, нарушением функции печени и депрессией функции лейкоцитов. Новые рекомендации по применению агрессивной инсулиновой терапии в условиях интенсивной терапии создают потенциальную возможность для увеличения частоты, тяжести и заболеваемости гипофосфатемией. Другим фактором, увеличивающим частоту и тяжесть данного заболевания, является широкое использование непрерывных методов лечения острой почечной недостаточности.

Сайто и соавт. отмечают, что гипофосфатемия — обычное осложнение у лиц с тяжелыми формами инвалидности, связанное с частыми бактериальными

инфекциями, перекармливанием после недоедания (рефиндинг-синдром) и использованием вальпроатов по поводу эпилепсии. В связи с тем, что тяжелая гипофосфатемия опасна для жизни, авторы настаивают на тщательном контроле уровня фосфатов в сыворотке крови. В исследовании у 19 пациентов с тяжелой формой инвалидности зафиксировано 25 эпизодов гипофосфатемии. Причины включают фебрильные заболевания (n=17); синдром восстановления после длительного голодания (n=4) и синдром Фанкони (n=3); один эпизод не был идентифицирован. Кроме того, во время эпизодов гипофосфатемии имели место значительно повышенный уровень С-реактивного белка и снижение уровня натрия.

Гипофосфатемия не зависит от расы и пола, за исключением синдрома Х-сцепленного гипофосфатемического рахита, который преобладает среди кавказских популяций и у детей мужского пола.

В ОИТ общего профиля австралийской университетской клинической больницы S. Suzuki и соавт. (2013) изучили 2730 взрослых критических пациентов. Было исследовано 10 504 измерения фосфата со средним значением 1,17 ммоль/л (измерения каждые 28,8 часа в среднем). Гиперфосфатемия (концентрация неорганического фосфата (iP) >1,4 ммоль/л) составила 45%, а гипофосфатемия (iP ≤ 0,6 ммоль/л) — 20%. Среди пациентов с по крайней мере одним эпизодом гипофосфатемии была более высокая смертность в ОИТ, чем у пациентов без гипофосфатемии (p=0,004). Кроме того, у больных, умерших в ОИТ, зафиксированы более низкие минимальные концентрации фосфатов, чем у выживших больных (p=0,009). Аналогичные результаты наблюдались при госпитальной смертности. Многофакторный анализ показал, что гипофосфатемия ведет себя как общий показатель тяжести заболевания у критических пациентов во время пребывания в ОИТ или в стационаре вообще.

Заместительная почечная терапия и гипофосфатемия

Учитывая большой интерес к продленной вено-венозной гемодиализации (ВВГДФ) в современной интенсивной терапии синдрома полиорганной дисфункции у критических больных, была предпринята попытка определить связь гипофосфатемии при продленной ВВГДФ с конечным исходом у критических больных с острым повреждением почек (ОПП) (Y. Yang и соавт., 2013). Ретроспективная оценка 760 пациентов с диагнозом ОПП на фоне терапии продленной ВВГДФ была проведена с оценкой смертности в течение 28 дней и выживаемости через 28 дней после начала в качестве конечных точек. Гипофосфатемия определялась в соответствии с колориметрическим методом при уровне сывороточного фосфора <0,81 ммоль/л (2,5 мг/дл), а тяжелая гипофосфатемия — как уровень сывороточного фосфора <0,32 ммоль/л (1 мг/дл). Соотношение дней терапии продленной ВВГДФ с гипофосфатемией со всеми днями терапии продленной ВВГДФ рассчитывали с учетом стойкости гипофосфатемии. Проведенный анализ позволил заключить, что частота гипофосфатемии или даже тяжелой гипофосфатемии не была связана с 28-дневной летальностью (p=0,700). Среднее отношение дней терапии продленной ВВГДФ с гипофосфатемией к общему количеству дней продленной ВВГДФ терапии составило 0,58 и было независимо связано

с глобальным исходом. По сравнению с пациентами с низким соотношением (<0,58) пациенты с высоким соотношением (≥0,58) показали 1,451-кратное увеличение смертности за 28 дней (95% доверительный интервал, ДИ 1,103-1,910; p=0,008). Таким образом, гипофосфатемия при продленной ВВГДФ связана с глобальным клиническим исходом у критических пациентов с ОПП. Соотношение дней терапии продленной ВВГДФ с гипофосфатемией с общим временем терапии продленной ВВГДФ независимо было связано с 28-дневной летальностью, а высокое соотношение давало более высокую летальность.

Сепсис и гипофосфатемия

Большое количество работ посвящено значению гипофосфатемии у больных сепсисом. Гипофосфатемия и тромбоцитопения могут быть независимыми факторами риска развития множественной органной недостаточности и коррелировать с тяжестью сепсиса. E. Brotfain и соавт. (2016) оценили потенциальную клиническую роль и прогностическую значимость как ранней гипофосфатемии, так и тромбоцитопении по клиническим исходам у больных с тяжелым сепсисом. Были проанализированы результаты лечения пациентов с тяжелым сепсисом на протяжении 5 лет с ранней гипофосфатемией и тромбоцитопенией. Группы формировались в зависимости от наличия гипофосфатемии и/или тромбоцитопении в течение первых 24 ч поступления в ОИТ: первая группа — ранняя гипофосфатемия; вторая группа — ранняя гипофосфатемия и тромбоцитопения; третья группа — ранняя тромбоцитопения. Коэффициент летальности был значительно выше во второй и третьей группах (25,9 и 22% по сравнению с 9,3% соответственно; p=0,034). Показатели шкалы оценки больного APACHE II >27 баллов, TISS >25 баллов после первых 24 ч пребывания в ОИТ, возраст старше 70 лет, мужской пол и полное парентеральное питание были независимыми предикторами ОИТ и госпитальной летальности в данной популяции исследования. Авторы высказали предположение, что гипофосфатемия и тромбоцитопения на ранней стадии сепсиса, даже когда они тяжелые и присутствуют вместе, отражают степень первичной тяжести заболевания сепсисом. Однако необходимы дальнейшие исследования для лучшего понимания потенциальной клинической роли этих признаков у критических септических больных.

О значении наличия гипофосфатемии у критических больных и связи данного состояния с тяжелыми осложнениями и повышенной смертностью свидетельствуют также C. Federspiel и соавт. (2015), утверждая, что гипофосфатемия — это потенциально опасное нарушение обмена веществ, часто встречающееся у пациентов с тяжелыми заболеваниями. Для подтверждения этой теории требуются дальнейшие рандомизированные клинические испытания по лечению внутривенными растворами фосфатов больных с гипофосфатемией.

A. Shajahan и соавт. (2015) отмечают, что очень часто врачи недооценивают важность гипофосфатемии, что потенциально может иметь летальные последствия, и подчеркивают важность коррекции гипофосфатемии у всех пациентов, находящихся в критическом состоянии. Указывается также, что коррекция острой гипофосфатемии не приводит к долгосрочным осложнениям, однако неспособность распознать и лечить острую ситуацию может привести к летальному

исходу. Приводится клинический случай, когда 65-летняя женщина обратилась в отделение неотложной помощи с жалобами на боли в животе, многократный водянистый стул и рвоту в течение 3 дней. На 3-й день у нее развились вздутие живота и одышка. В стационаре у больной была выявлена гипофосфатемия, в связи с чем стала проводиться целевая терапия по ее коррекции.

D.A. Geerse и соавт. (2010) отмечают, что в настоящее время нет основанных на фактических данных рекомендаций относительно подхода к лечению гипофосфатемии у критических больных. Был проведен описательный обзор медицинской литературы с целью определения заболеваемости, симптоматики и лечения гипофосфатемии в интенсивной терапии. В обзоре был поставлен вопрос о том, связана ли коррекция гипофосфатемии с улучшением результата и какую стратегию лечения следует для этого выбрать. Гипофосфатемия часто встречается в ОИТ, а критические больные подвергаются повышенному риску ее развития из-за множественных причинных факторов. Гипофосфатемия может привести к большому количеству симптомов, включая сердечную и дыхательную недостаточность. Коррекцию данного состояния проводят, когда гипофосфатемия достигла тяжелой степени или проявилась соответствующими клиническими симптомами. В некоторых исследованиях гипофосфатемия была связана с более высокой смертностью. На рисунке 2 представлены состояния метаболизма фосфатов и причины гипофосфатемии. Одна из возможностей коррекции дефицита фосфатов в ОИТ – внутривенное введение D-фруктозо-1,6-дифосфата (например, Езафосфина).

Несмотря на то что многочисленные исследования подтверждают эффективность и безопасность внутривенного введения фосфата, остается неясным, когда и как проводить коррекцию гипофосфатемии. К настоящему времени проведено мало рандомизированных контролируемых исследований по влиянию коррекции гипофосфатемии на исход лечения критических больных. Поэтому требуются дополнительные исследования. D.A. Geerse и соавт. (2012)

провели оценку текущей практики в диагностике и лечении гипофосфатемии у критических больных среди врачей ОИТ в Нидерландах. Опрос проводился среди всех больниц с ОИТ, за исключением педиатрических отделений. Респонденты получили опросник с вопросами о мониторинге сывороточного фосфата и лечения гипофосфатемии. Ответы они отправили по почте или заполняли бланк опроса по Интернету. Ответы были получены от 67 из 89 ОИТ (75%), принявших участие в данном мероприятии. Респонденты считают заместительную почечную терапию, сепсис и недоедание, а также операцию, связанную с сердечно-легочным шунтированием, наиболее важными причинами развития гипофосфатемии у пациентов ОИТ. О ежедневном измерении уровня фосфатов в сыворотке сообщили 46% респондентов, в то время как в 12% случаев уровень фосфата в сыворотке измерялся только по клиническим признакам. Менее половины респондентов имели определенные ориентиры для коррекции гипофосфатемии. В подавляющем большинстве случаев (79%) коррекция гипофосфатемии, как сообщалось, начиналась с низких уровней фосфата в сыворотке крови.

A.J. Felsenfeld и B.S. Levine (2012) рассматривают острую и хроническую гипофосфатемии как клинически значимый фактор, влияющий на результаты лечения. Острая гипофосфатемия с истощением фосфата является повсеместной в больничных условиях и приводит к значительной заболеваемости и смертности. Хроническая гипофосфатемия часто связана с генетическими или приобретенными нарушениями функции почек, что обычно вызывает аномальный рост, рахит у детей и остеопороз у взрослых. Острая гипофосфатемия может быть легкой (уровень фосфора 2-2,5 мг/дл), умеренной (1-1,9 мг/дл) или тяжелой (<1 мг/дл) и обычно возникает при таких состояниях, как возобновление питания, алкоголизм, диабетический кетоацидоз, недоедание/голод после операции (особенно после частичной гепатэктомии), и в ОИТ. Коррекция дефицита фосфатов может осуществляться перорально, внутривенно либо в растворах для парентерального питания. Скорость и объем

замещения определяются эмпирически и для этого доступны несколько алгоритмов. Лечение адаптировано к симптомам, тяжести, ожидаемой продолжительности болезни и наличию сопутствующих состояний, таких как почечная недостаточность, объемная перегрузка, гипо- или гиперкальциемия, гипо- или гиперкалиемия и кислотно-щелочной статус. Легкую/умеренную острую гипофосфатемию обычно можно скорректировать диетой с повышенным содержанием фосфата, однако когда существуют значительные сопутствующие заболевания или тяжелая гипофосфатемия с истощением фосфатов требуется внутривенное замещение. При хронической гипофосфатемии стандартное лечение включает пероральное введение фосфата и активного витамина D. Будущее лечение специфических расстройств, связанных с хронической гипофосфатемией, может включать цинакальцет, кальцитонин или дипиридамол.

Неврологические заболевания и гипофосфатемия

В статье L. Haglin (2016) гипофосфатемия с или без внутриклеточного истощения неорганического фосфата (Pi) и аденозинтрифосфата связана с заболеваниями центральной и периферической нервной системы и может наблюдаться при различных заболеваниях и состояниях, связанных с респираторным алкалозом, алкоголизмом (алкогольная абстиненция), диабетическим кетоацидозом, недоеданием, парентеральным и энтеральным питанием. Кроме того, ее наличие может объяснить серьезные мышечные, неврологические и гематологические нарушения, вызывать периферическую нейропатию с парестезиями и метаболической энцефалопатией, что приводит к нарушению сознания и судорогам. После надлежущего замещения фосфата проявления нейропатии могут быстро уменьшиться. Истощение фосфатов корректируется с использованием внутривенной фосфатной инфузии (Езафосфина), что способствует восстановлению сознания. При тяжелой атаксии и тетрапарезах полное восстановление может происходить после адекватного замещения фосфата. Пациенты с множественными факторами риска, часто

с хроническими заболеваниями, способствующими истощению фосфатов, что, в свою очередь, приводит к тяжелой гипофосфатемии, подвержены риску развития неврологической патологии. Для прогнозирования риска и оптимального пополнения фосфатов необходимо оценить состояние питания и риск пероральной коррекции гипофосфатемии. Стратегия коррекции гипофосфатемии зависит от тяжести основного заболевания и цели восстановления фосфатного баланса для ограничения последствий истощения фосфатов.

Нутритивный статус и гипофосфатемия

Японскими учеными E. Takeda и соавт. (2012) был проведен анализ связи обмена фосфора и состояния трофических функций. В связи с тем что 1 г белка в пище обеспечивает примерно 15 мг фосфора, его дефицит часто наблюдается у пациентов с белково-энергетической недостаточностью. Хронический дефицит фосфора вызывает проксимальную миопатию. Острая гипофосфатемия способна вызывать рабдомиолиз. При низкой плазменной концентрации фосфора подавляется синтез эритроцитов и истощаются запасы 2,3-дифосфоглицерата, который играет важную роль в средстве гемоглобина к кислороду. Симптомы дисфункции нервной системы, такие как слабость, апатия, длительный постельный режим, тремор и другие, также наблюдаются при тяжелой гипофосфатемии. Синдром возобновления питания – характерная причина гипофосфатемии, когда возможны метаболические и клинические осложнения. Это потенциально летальное состояние, однако его можно предотвратить. Осведомленность о возможности развития гипофосфатемии и выявление пациентов из группы риска имеют решающее значение для улучшения результатов лечения.

Клиницисты, занимающиеся проблемами нутритивной поддержки (A. Skipper, 2012), отмечают отклонения в лабораторных данных и изменения клинических признаков и симптомов, которые следуют за перекормливанием голодавших или недодававших пациентов, в качестве синдрома возобновления питания. Теоретические описания рефидинг-синдрома включают сложный и обширный список изменений, таких как гипофосфатемия, гипомагнемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гипокальциемия, гипергликемия и дефицит витаминов, сопровождающихся соответствующими клиническими признаками и симптомами. На практике клиницисты чаще наблюдают бессимптомную гипофосфатемию, нежели полномасштабный синдром с множественными лабораторными и клиническими отклонениями. Это приводит к путанице, поскольку не существует общепринятого или постоянно применяемого набора определяющих признаков для диагностики синдрома возобновления питания. Чтобы получить представление о клинических характеристиках данного синдрома, описанных в литературе, был проведен систематический обзор зарегистрированных случаев и серий случаев. С 2000 года 20 авторов описали 27 случаев, которые содержали достаточные данные для обзора. Гипофосфатемия наблюдалась у 26 пациентов (96%), в то время как у 19 пациентов (71%) зафиксировано по меньшей мере

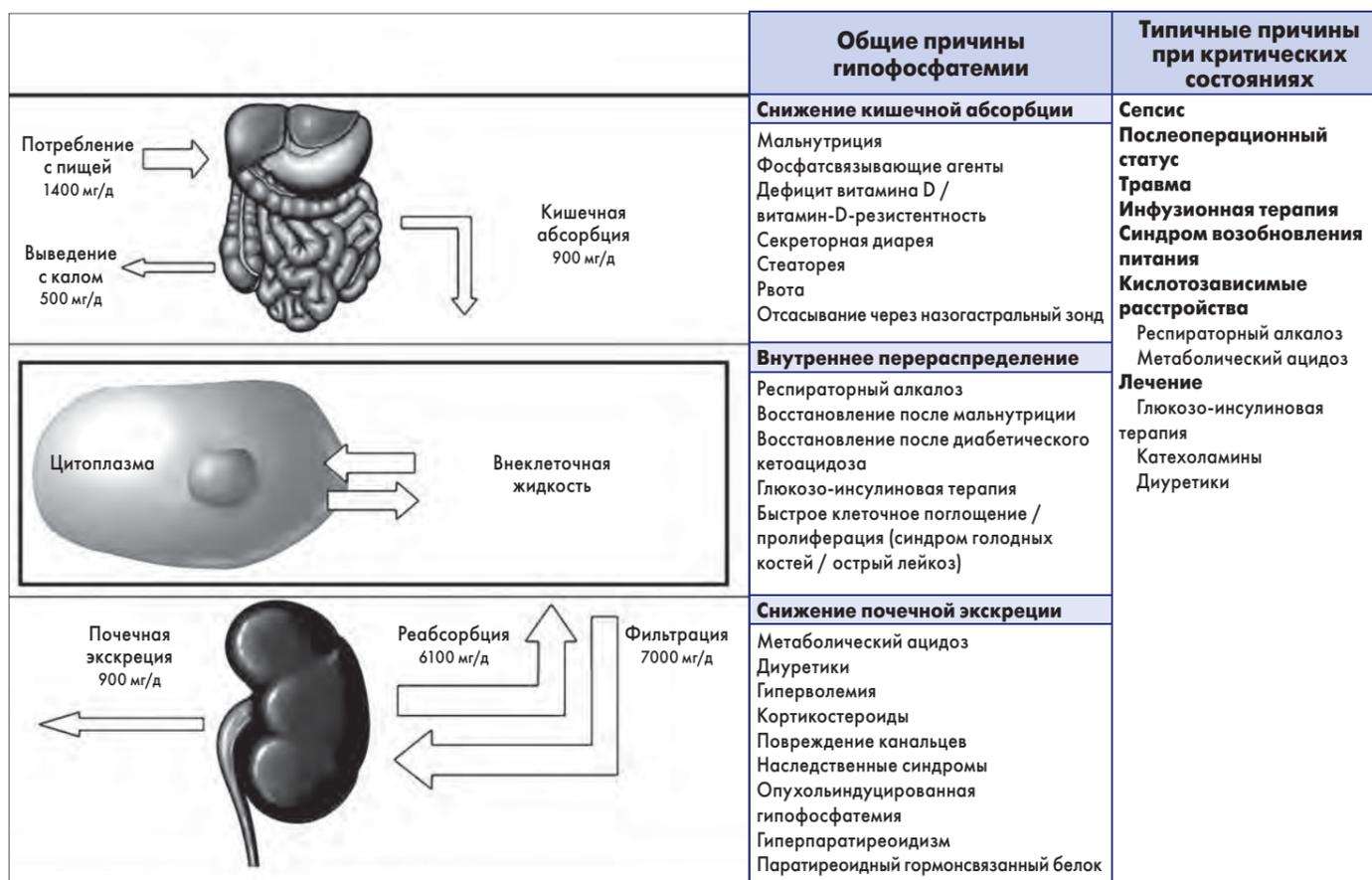


Рис. 2. Метаболизм фосфатов и причины гипофосфатемии (цит. по D.A. Geerse и соавт., 2010)

Продолжение на стр. 36.

Ю.Ю. Кобеляцький, д. мед. н., професор, кафедра анестезіології та інтенсивної терапії, ГУ «Дніпропетровська медична академія МЗ України»

Гіпофосфатемія та її значення в клінічній практиці

Продолжение. Начало на стр. 32.

нарушение одного лабораторного показателя, у 14 (51%) наблюдалась постоянная картина аномально низких уровней содержания фосфора и магния. У семи пациентов была констатирована гипокальциемия (26%) и у трех (11%) – гипонатриемия. Не было сообщений о гипергликемии. Средние данные, представленные в сериях случаев, содержащих данные 63 пациентов, показали, что гипофосфатемия была наиболее постоянным признаком рефидинг-синдрома в отличие от других электролитных нарушений.

О. Kılıc и соавт. (2012) изучили распространенность гипофосфатемии у критически больных детей на основании ретроспективного анализа медицинских карт детей, поступивших в ОИТ с декабря 2006 по декабрь 2007 года, и провели обсуждение ее клинических проявлений. У 60,2% (n=71) пациентов уровень фосфата в сыворотке крови при поступлении, на 3-й и 7-й дни после поступления в ОИТ находился в гипофосфатемическом диапазоне. Сепсис присутствовал у 22,9% (n=27) детей и был связан с гипофосфатемией (p=0,02). Гипофосфатемия также наблюдалась при использовании фуросемида (p=0,04), стероидных гормонов (p=0,04), β_2 -адреноблокаторов (p=0,026) и блокатора H_2 -рецепторов (p=0,004). Существовала значительная связь между гипофосфатемией и скоростью достижения целевых калорийных потребностей при энтеральном питании (p=0,007). Среднее время достижения целевой калорийности при энтеральном питании составляло $2,9 \pm 1,9$ (0,2-10) дня в нормофосфатемической группе и $4,4 \pm 2,8$ (0,3-12) дня в гипофосфатемической группе. На модели множественной регрессии только скорость достижения целевых калорийных потребностей при энтеральном питании продемонстрировала независимую связь с гипофосфатемией (p=0,006; $\beta=0,27$; 95% ДИ 0,02-0,09). Была выявлена достоверная связь между гипофосфатемией и продолжительностью механической вентиляции, а также между гипофосфатемией и продолжительностью пребывания в ОИТ (p=0,02 и p=0,001 соответственно). Критические педиатрические пациенты склонны к гипофосфатемии, особенно при невозможности раннего энтерального питания. Гипофосфатемия связана с увеличенной продолжительностью механической вентиляции и увеличенной продолжительностью пребывания детей в ОИТ.

На особенно высокую частоту гипофосфатемии у критических пациентов указывают T.I. Nguyen и J.L. Vincent (2011). Фосфор является минеральным элементом, необходимым для функционирования клеток. Гипофосфатемия может быть результатом повышенной почечной экскреции, снижения всасывания через желудочно-кишечный тракт, перемещения во внутриклеточное пространство и экстраклеточных катаболических состояний. Клинические проявления особенно заметны при тяжелой гипофосфатемии и включают нарушения дыхательной, мышечно-скелетной,

легочной и неврологической систем. Гипофосфатемия должна быть устранена, особенно если она тяжелая и проявляется клинической симптоматикой.

О клиническом значении гипофосфатемии и важности ее коррекции говорит J.W. Lee (2010). Водно-электролитные нарушения относятся к числу наиболее распространенных клинических проблем, возникающих в ОИТ, что связано с повышенной заболеваемостью и смертностью у критических пациентов. Чтобы обеспечить оптимальный уход, необходимо быть знакомым с принципами и практикой физиологии и патофизиологии этих нарушений. Жидкостная реанимация должна быть направлена на восстановление нормальной гемодинамики и тканевой перфузии. Ранняя целенаправленная терапия эффективна у пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком. С другой стороны, либеральное введение жидкости связано с неблагоприятными результатами, такими как длительное пребывание в ОИТ, более высокая стоимость лечения и увеличение смертности. Развитие гипонатриемии у критических пациентов связано с нарушениями почечного механизма разведения мочи. Важными компонентами терапии являются удаление неосмотических стимулов для секреции вазопрессина, рациональное использование гипертонического солевого раствора и тщательный мониторинг электролитов плазмы и мочи. Гипернатриемия связана с клеточным обезвоживанием и повреждением центральной нервной системы. Дефицит воды следует корректировать с помощью гипотонической жидкости, и нужно учитывать текущую потерю воды. Сердечные проявления следует выявлять и лечить перед началом ступенчатой диагностической оценки дискалиемии. Недостаток двухвалентных ионов (гипокальциемия, гипомагниемия и гипофосфатемия) нужно обязательно выявлять и корректировать, поскольку эти состояния связаны с увеличением неблагоприятных событий среди пациентов, находящихся в критическом состоянии.

Гипофосфатемия распространена у пациентов с тяжелыми заболеваниями и связана с генерализованной мышечной слабостью, вентиляционной недостаточностью и дисфункцией миокарда. Непрерывная заместительная почечная терапия приводит к истощению фосфатов, особенно при длительной и интенсивной терапии. S. Demirjian и соавт. (2011) проспективно у больных с острым повреждением почек (ОПП) исследовали частоту гипофосфатемии во время диализа, связанные с ним факторы риска и его связь с длительной дыхательной недостаточностью и 28-дневной смертностью. В это одноцентровое проспективное наблюдательное исследование был включен 321 пациент с ОПП на непрерывном диализе в качестве первичного метода лечения. Четыре процента пациентов имели уровень фосфата <2 мг/дл при начале терапии и 27% – во время диализа. Низкий базовый уровень фосфата был связан с более старшим возрастом, женским

полом, парентеральным питанием, вазопрессорной поддержкой, низким содержанием кальция и высокой мочевиной, билирубином и креатинином, тогда как гипофосфатемия во время диализа коррелировала с этиологией острого тубулярного некроза почечной недостаточности, интенсивной дозой и более длительной терапией. Снижение уровня фосфата в сыворотке крови во время диализа ассоциировалось с более высокой частотой длительной дыхательной недостаточности, требующей трахеостомии (отношение шансов (ОШ) = 1,81; 95% ДИ 1,07-3,08), но не влияло на 28-дневную смертность (ОШ = 1,16; 95% ДИ 0,76-1,77) при многофакторном анализе. Гипофосфатемия часто возникает во время диализа, особенно при длительном и интенсивном лечении. Снижение уровня фосфатов в сыворотке крови во время диализа связано с более высокой частотой длительной дыхательной недостаточности, требующей трахеостомии, но не с 28-дневной смертностью.

В ретроспективном исследовании O. Castana и соавт. (2009) был проведен обзор медицинской документации 9 больных с тяжелыми ожогами, у которых отмечено снижение уровня фосфата плазмы между вторым и шестым днем после ожога. Тяжелая гипофосфатемия, часто сопровождающая это состояние, разрешается к 18-20-му дню. Дозировка фосфора на основе веса больного безопасна для использования у пациентов с критическими ожогами, получающих нутритивную поддержку. Умеренные дозы эффективно повышают концентрацию фосфора в сыворотке.

Хорошо известно, что у пациентов с сепсисом часто встречаются новообразованные аритмии. Считается, что гипофосфатемия на ранних стадиях сепсиса может способствовать развитию новых аритмий. В исследовании A. Schwartz и соавт. (2014) было высказано предположение, что внутривенное замещение фосфора способно снизить частоту аритмий у пациентов с критической ситуацией. Так, 34 взрослых септических больных с гипофосфатемией, поступивших в общую палату интенсивной терапии, получали лечение с заменой внутривенного фосфора по протоколу ОИТ, а число новых аритмий сравнивали с 16 пациентами из ранее опубликованных данных. Возмещение дефицита фосфора было связано со значительным снижением частоты аритмий (38 против 63%; p=0,04). Не наблюдалось различий в наблюдаемой смертности между подгруппами, что может быть связано с небольшим размером выборки. Внутривенное возмещение дефицита фосфатов показало, что это может стать эффективной стратегией для снижения частоты новых аритмий у больных сепсисом. Аналогичные данные приводятся в работе японских авторов T. Murakami и соавт. (2014).

Гипофосфатемия и желудочковые аритмии при инфаркте миокарда

Установление зависимости между плазменной концентрацией фосфора и патогенезом желудочковой аритмии при инфаркте миокарда было целью обзора A. Ognibene и соавт. (1994). Из 325 больных, последовательно поступивших в коммунальный госпиталь, у 111 был подтвержден инфаркт миокарда. У пациентов беспрерывно проводился мониторинг желудочковой аритмии в течение первых 24 ч, а затем изучались электрокардиографические записи для подтверждения

аритмии. Низкий уровень фосфата (<2,6 мг/дл) был значимым прогностическим фактором желудочковой тахикардии в группе больных с инфарктом миокарда. В расширенной группе из 325 больных до подтверждения инфаркта миокарда низкий уровень бикарбоната и фосфата были значимыми предикторами желудочковой тахикардии в первые 24 ч госпитализации. Несмотря на то что коррекция ацидоза рассматривается уже на раннем этапе лечения, замещению фосфата внимание уделяется нечасто. Авторы рекомендуют проведение дальнейших исследований эффективности заместительной терапии у пациентов с гипофосфатемией и болью в грудной клетке для снижения риска желудочковой тахикардии.

Гипофосфатемия и отсроченное отлучение от респиратора

Были изучены медицинские записи 67 больных, находившихся на механической вентиляции по поводу обострения ХОЗЛ, с целью определения, влияет ли уровень фосфора в плазме на время отлучения от респиратора. Пороговым уровнем гипофосфатемии был принят 0,87 ммоль/л. Отмечалось, что среди всех больных гипофосфатемия имела место в 56,72% случаев. Уровень неудач при отлучении от респиратора был значительно выше при наличии сопутствующей гипофосфатемии (34,21 против 10,34%; p<0,05). Более того, гипофосфатемия была связана с мышечной слабостью дыхательной мускулатуры, что проявлялось уменьшением дыхательного объема при спонтанном дыхании, снижением статического легочного комплаенса и нарушением функции легких. Все это приводило к неудачам при отлучении от респиратора. В результате было сделано заключение о значительном влиянии гипофосфатемии на сроки отлучения от респиратора больных, находящихся на механической вентиляции по поводу обострения ХОЗЛ, а также предложено считать уровень плазменного фосфора референтным индексом для определения вероятности успеха при отлучении больного от респиратора после искусственной вентиляции легких (Y. Shao et al., 2016).

Протокол коррекции больных с гипофосфатемией (Luda Khait)

В лечении гипофосфатемии выделяют два основных направления:

- 1) устранение любых причин, вызывающих гипофосфатемию, и
- 2) заместительная терапия.

В зависимости от клинической ситуации варианты замены включают диетический фосфат, пероральные препараты фосфата и внутривенный фосфат (Езафосфина).

Коррекция внутривенным путем рекомендуется при тяжелой гипофосфатемии и у пациентов, которые одновременно имеют сердечную дисфункцию, дыхательную недостаточность, мышечную слабость или нарушение оксигенации тканей [21].

Гипофосфатемия и гипокалиемия могут сосуществовать при определенных расстройствах, таких как диабетический кетоацидоз и алкоголизм, поэтому дополнительное использование препаратов калия является наиболее подходящим выбором.

Самым важным фактором при выборе заместительной терапии является наличие у пациента признаков или симптомов истощения фосфатов.

Легкая и умеренно тяжелая бессимптомная гипофосфатемия

При состояниях от легкой до умеренно тяжелой бессимптомной гипофосфатемии может потребоваться пероральное восполнение фосфата, однако коррекции этиологических факторов, которые привели к гипофосфатемии, как правило, достаточно.

У пациентов с минимальными симптомами или умеренной гипофосфатемией (фосфат сыворотки крови 1-2 мг/дл) может потребоваться пероральная замена фосфатов.

Рекомендуется использовать пероральное восполнение фосфата у пациентов с симптоматикой и уровнем фосфатов в пределах 1,0-1,9 мг/дл.

Для пациентов с симптоматическими проявлениями и уровнем фосфата в сыворотке <1,0 мг/дл рекомендуется внутривенное замещение с последующим пероральным приемом, как только уровень фосфата в сыворотке достигнет 1,5 мг/дл.

Средний взрослый ежедневно потребляет 1 г фосфора. Такое количество фосфора содержится в кварте коровьего молока (1 мг/мл). Молочные продукты имеют дополнительное преимущество — снабжение абсорбируемым кальцием, что поможет избежать гипокальциемии, способной привести к более агрессивным режимам замещения.

Кристаллические препараты фосфора с натрием и калием имеют недостатки: повышают риск развития осмотической диареи, объемной перегрузки или гиперкалиемии.

Обычные начальные дозы составляют 2-3 г фосфора в разделенных дозах.

Тяжелая/симптоматическая гипофосфатемия

Пациенты с симптомами гипофосфатемии или с уровнем фосфата в сыворотке <1 мг/дл требуют внутривенного введения фосфата.

Внутривенное замещение кристаллическим раствором фосфата может быть опасным для пациента, вызывая нарушения баланса электролитов, включая гипокальциемию, почечную недостаточность из-за фосфата кальция, осаждающегося в почках, и угрожающие жизни нарушения ритма сердца.

Концентрация фосфата в сыворотке крови должна контролироваться каждые 6 ч, если проводится внутривенное замещение.

После того как уровень фосфатов в сыворотке достигнет 1,5 мг/дл, терапию следует переключить на пероральный прием.

Внутриклеточный характер фосфата затрудняет интерпретацию низкого уровня фосфата в сыворотке крови, и предсказать количество, необходимое для восполнения, практически невозможно.

Соответственно, рекомендации для внутривенного замещения фосфата в литературе различны и основаны на терапевтическом опыте с ограниченным числом пациентов.

При коррекции фосфатов следует тщательно контролировать их уровень во избежание побочных эффектов.

Назначение консультаций смежных специалистов зависит от лежащего в основе гипофосфатемии заболевания или предполагаемой патологии.

Таким образом, гипофосфатемия — это состояние, которое встречается настолько часто, что определение уровня неорганического фосфата и фосфатов плазмы следует ввести в рутинное определение электролитного состава плазмы. Чаще всего проявлениями гипофосфатемии являются респираторные, кардиальные,

нейромышечные и неврологические нарушения. Современные возможности коррекции гипофосфатемии, в том числе с использованием внутривенного замещения фосфата, создают хорошие предпосылки для повышения эффективности интенсивной терапии пациентов с возможностью влияния на конечный исход лечения больных с критической патологией различного генеза.

Литература

- Barak V., Schwartz A., Kalickman I., Nisman B., Gurman G., Shoenfeld Y. Prevalence of Hypophosphatemia in Sepsis and Infection: The Role of Cytokines. Abstract. Am J Med. 1998 Jan; 104 (1): 40-7.
- Brotfain E., Schwartz A., Boniel A., Koymann L., Boyko M., Kutz R., Klein M. Clinical outcome of critically ill patients with thrombocytopenia and hypophosphatemia in the early stage of sepsis. Anaesthesiol Intensive Ther. 2016; 48 (5): 294-299.
- Castana O., Rempelos G., Fafli C., Apostolou C., Theodori A., Romana C., Alexakis D. Hypophosphatemia in burns. Ann Burns Fire Disasters. 2009 Jun 30; 22 (2): 59-61.
- Demirjian S.I., Teo B.W., Guzman J.A., Heyka R.J., Paganini E.P., Fissell W.H., Schold J.D., Schreiber M.J. Hypophosphatemia during continuous hemodialysis is associated with prolonged respiratory failure in patients with acute kidney injury. Nephrol Dial Transplant. 2011 Nov; 26 (11): 3508-14.
- Federspiel C., Itenov T.S., Thormar K., Bestle M.H. [Limited evidence for monitoring and treatment of hypophosphatemia in critically ill patients]. [Article in Danish] Ugeskr Laeger. 2015 Dec 7; 177 (50): V07150610.
- Felsenfeld A.J., Levine B.S. Approach to treatment of hypophosphatemia. Am J Kidney Dis. 2012 Oct; 60 (4): 655-61.
- Geerse D.A., Bindels A.J., Kuiper M.A., Roos A.N., Spronk P.E., Schultz M.J. Treatment of hypophosphatemia in the intensive care unit: a review. Crit Care. 2010; 14 (4): R147.
- Geerse D.A., Bindels A.J., Kuiper M.A., Roos A.N., Spronk P.E., Schultz M.J. Approach to hypophosphatemia in intensive care units — a nationwide survey. Neth J Med. 2012 Nov; 70 (9): 425-30.
- H gliin L.I. Using phosphate supplementation to reverse hypophosphatemia and phosphate depletion in neurological disease and disturbance. Nutr Neurosci. 2016 Jun; 19 (5): 213-23.
- Eleanor Lederer, Vecihi Batuman Hypophosphatemia.
- Luda Khait, Erik D. Schraga, O.I. Demirkol D., Citak A., Karabocuoglu M. Hypophosphatemia in Emergency Medicine. Hypophosphatemia and its clinical implications in critically ill children: a retrospective study. J Crit Care. 2012 Oct; 27 (5): 474-9.
- Lee J.W. Fluid and electrolyte disturbances in critically ill patients. Electrolyte Blood Press. 2010 Dec; 8 (2): 72-81.
- Murakami T., Yoshida M., Funazo T., Matsuda Y., Matsuo K., Nambu T., Yonemitsu S., Muro S., Oki S. Prolonged disturbance of consciousness caused by severe hypophosphatemia: a report of two cases. Intern Med. 2014; 53 (19): 2227-32.
- Nguyen T.I., Vincent J.L. [Hypophosphatemia in critically ill patients]. [Article in French] Rev Med Brux. 2011 May-Jun; 32 (3): 154-7.
- Ognibene A., Ciniglio R., Greifenstein A., Jarjoura D., Cugino A., Blend D., Whittier F. Ventricular tachycardia in acute myocardial infarction: the role of hypophosphatemia. South Med J. 1994 Jan; 87 (1): 65-9.
- Schwartz A., Brotfain E., Koymann L., Kutz R., Gruenbaum S.E., Klein M., Zlotnik A. Association between Hypophosphatemia and Cardiac Arrhythmias in the Early Stage of Sepsis: Could Phosphorus Replacement Treatment Reduce the Incidence of Arrhythmias? Electrolyte Blood Press. 2014 Jun; 12 (1): 19-25.
- Shajahan A., Ajith Kumar J., Gireesh Kumar K.P., Sreerishnan T.P., Jismy K. Managing hypophosphatemia in critically ill patients: a report on an under-diagnosed electrolyte anomaly. J Clin Pharm Ther. 2015 Jun; 40 (3): 353-4.
- Skipper A. Refeeding syndrome or refeeding hypophosphatemia: a systematic review of cases. Nutr Clin Pract. 2012 Feb; 27 (1): 34-40.
- Suzuki S., Egi M., Schneider A.G., Bellomo R., Hart K., Hegarty C. Hypophosphatemia in critically ill patients. J Crit Care. 2013 Aug; 28 (4): 536.
- Takeda E., Ikeda S., Nakahashi O. [Lack of phosphorus intake and nutrition]. [Article in Japanese] Clin Calcium. 2012 Oct; 22 (10): 1487-91.
- Yang Y., Zhang P., Cui Y., Lang X., Yuan J., Jiang H., Lei W., Lv R., Zhu Y., Lai E., Chen J. Hypophosphatemia during continuous venovenous hemofiltration is associated with mortality in critically ill patients with acute kidney injury. Crit Care. 2013 Sep 19; 17 (5): R205.
- Zhao Y., Li Z., Shi Y., Cao G., Meng F., Zhu W., Yang G. Effect hypophosphatemia on the withdrawal of mechanical ventilation in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Biomedical Reports. 4: 413-416, 2016.

Корекція гіпофосфатемії

ЕЗАФОСФІНА®





ЕЗАФОСФІНА. Склад. 1 флакон порошку ліофілізованого містить: активна речовина: D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрат 10 г; 1 флакон 100 мл містить: активна речовина: D-фруктозо-1,6-дифосфат натрієвої солі гідрат 10 г.

Лікарська форма. Порошок ліофілізований для розчину для інфузій; розчин для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Інші кардіологічні лікарські засоби. Код АТХ С01Е 807.

Показання. Ішемія, гіпофосфатемія (у т.ч. при шоківих станах, багаторазовому переливанні крові, тривалому голодуванні, хронічній дихальній недостатності), оперативне втручання з використанням екстракорпорального кровообігу, парентеральне харчування, порушення периферичного кровообігу.

Протипоказання. Складова непереносимість фруктози, гіперфосфатемія, ниркова недостатність, підвищена чутливість до активної речовини або до допоміжної речовини препарату.

Спосіб застосування та дози. Розчин вводять внутрішньовенно зі швидкістю близько 10 мл/хв. Залежно від тяжкості клінічного стану, рекомендована добова доза — в межах від 70 мг/кг до 160 мг/кг активної речовини, що в дорослих відповідає 1-2 флаконам ЕЗАФОСФІНИ на добу.

Побічні реакції. Можливі: біль у місці введення, подразнення шкіри, тромбози, флебіти; почервоніння шкіри, прискорена серцебиття, оніміння кінцівок (в разі введення зі швидкістю більше 10 мл/хв.); підвищення температури. Дуже рідко: алергічні реакції різного ступеня тяжкості, аж до анафілактичного шоку.

Реєстраційне посвідчення №UA/14108/01/01; № UA/14108/02/01

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Інформація призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

За додатковою інформацією звертатися:  www.zdravo.in.ua



Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України

Науково-практична конференція з міжнародною участю «АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЗАГАЛЬНОЇ ТА НЕВІДКЛАДНОЇ ХІРУРГІЇ»

9 листопада 2017 року

Місце проведення:
Великий конференц-зал Національної академії наук України, м. Київ, вул. Володимирська, 55.

Куратор - Крижевський Вадим Віталійович
Завідувач кафедри загальної та невідкладної хірургії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, головний лікар КМКЛ №6 «Медмістечко», Заслужений лікар України, доктор медичних наук

ПРОГРАМНІ ПИТАННЯ КОНФЕРЕНЦІЇ

- Сучасні аспекти діагностики і лікування гострої кишкової непрохідності
- Дискусійні питання діагностичної та лікувальної тактики при гнійно-запальних захворюваннях органів черевної порожнини
- Синдром діабетичної стопи
- Актуальні питання хірургії

Робочі мови конференції: українська, англійська, російська.

РЕЄСТРАЦІЙНИЙ Внесок – 200 ГРН

Завантажити квитанцію для сплати реєстраційного внеску можна на сайті компанії «МЕДІАМЕД»

Реєстрація буде проходити на I поверсі Великого конференц-залу Національної академії наук України.
з 08:30, 9 листопада 2017 року.

Конференція внесена в «Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, що проводяться в 2017 році МОЗ і НАМН України»

Докладніше про програму науково-практичних конференцій, місце проведення та реєстрацію відвідувачів - на офіційному сайті співорганізатора конференцій ТОВ «МЕДІАМЕД»

Media.med

+38 (044) 374-50-65 E-mail: info@mediamed.com.ua www.mediamed.com.ua

ІНФУЛГАН®

paracetamolium

САМЫЙ НАЗНАЧАЕМЫЙ
АНАЛЬГЕТИК В ЕВРОПЕ¹



- Сильный анальгетик в готовой форме для в/в инфузий²
- Абсолютно безопасен, даже когда назначение НПВС противопоказано или требует осторожности²
- Не влияет на агрегацию тромбоцитов и время свертываемости крови³
- Имеет наименьшее число лекарственных взаимодействий²
- Является базисным компонентом мультимодальной анальгезии^{2,4}

1. PharmaSavvy market research 2009.

2. Acute Pain Management: Scientific Evidence. Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine, 2010.

3. Sinatra R.s et al, Efficacy and safety of single and repeated administration of 1 gram Intravenous Acetaminophen Injection for pain management after Major Orthopedic Surgery. Anaesthesiology 2005; 102:822-31.

4. Postoperative Pain Management – Good Clinical Practice (ESRA)

ЮРІЯ·ФАРМ

www.uf.ua

Украина, 03680, г. Киев,
ул. Н. Амосова, 10
тел./факс: +38 (044) 275-92-42
e-mail: mtk@uf.ua



Лидер рынка
инфузионных препаратов
Украины



Особенности периоперационной анальгезии у пациентов онкологического профиля

24 июня в г. Днепре прошел научно-практический семинар «Современная стратегия восстановления больных после оперативных вмешательств в онкохирургии». На этом мультидисциплинарном форуме много внимания было уделено вопросам периоперационного обезбоживания и интенсивной терапии у пациентов онкологического профиля. И все же основной акцент был сделан на проблеме обезбоживания, поскольку хорошо известно, что недостаточная анальгезия сопряжена с повышенным риском тромбоемболических и пульмонологических осложнений, увеличением времени пребывания больного в палате интенсивной терапии, ростом послеоперационной смертности пациентов. Кроме того, неадекватная анальгезия у онкологических пациентов повышает риск метастазирования и рецидивов опухоли. По окончании семинара мы имели возможность пообщаться со спикерами, задать им уточняющие вопросы, а также расспросить практикующих врачей, присутствовавших на этом научном мероприятии, насколько актуальна для них полученная информация, применяют ли они в своей практической деятельности новые рекомендации по периоперационному ведению пациентов.



Об актуальности периоперационного обезбоживания и его основных тенденциях мы поговорили с известным отечественным экспертом в области терапии боли, заведующим кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктором медицинских наук, профессором Юрием Юрьевичем Кобеляком.

? Какие методики периоперационного обезбоживания наиболее эффективны и позволяют ли они решить проблему адекватного купирования боли?

— Проблема купирования боли после хирургических вмешательств не теряет своей актуальности. Какие бы методики обезбоживания не разрабатывались, данные больших метаанализов не демонстрируют существенного повышения эффективности периоперационного обезбоживания. В то же время наметились определенные методики повышения безопасности анальгезии. Первая из них связана с ограничением использования опиоидов.

? Чем обусловлено ограничение практического использования анальгетиков данного класса?

— Хорошо известно, что применение опиоидов ассоциируется с риском развития дыхательной депрессии, длительной седации, психомоторного возбуждения, тошноты, рвоты, кожного зуда, задержки мочи, запора, зависимости от препарата либо же толерантности к нему. Перечисленные факторы приводят к задержке восстановления после оперативного вмешательства. Это вынуждает клиницистов более осторожно относиться к изолированному применению опиоидов, а при умеренной боли стараться и вовсе отказываться от них. Кроме того, не следует забывать о вызываемой опиоидами гипералгезии. Однако не только опиоиды могут вызвать повышенную чувствительность к боли в послеоперационном периоде.

Боль любой локализации, имеющаяся у больного на момент проведения оперативного вмешательства (мигрень, суставные боли, боль в пояснице), создает то фоновое состояние, которое способствует дальнейшему развитию гипералгезии после операции. Непосредственно само оперативное вмешательство вызывает стресс-индуцированную гипералгезию. Она обусловлена мощным ноцицептивным стимулом в ответ на травматическое повреждение тканей во время проведения операции, что имеет место практически при каждом оперативном вмешательстве.

Перечисленные факторы обуславливают снижение эффективности послеоперационного обезбоживания, особенно если анальгетическая тактика построена на использовании опиоидных анальгетиков.

? Насколько часто имеет место гипералгезия, обусловленная приемом опиоидов?

— Прием опиоидов в подавляющем большинстве случаев приводит к развитию опиоидиндуцированной гипералгезии, которая является нормальной адаптивной реакцией на экзогенное введение опиатов. Это состояние латентной болевой сенситизации способствует развитию хронического болевого синдрома даже после кратковременного (2-3 дня) введения опиоидов.

Следует обратить внимание, что онкологические пациенты могут длительно получать опиоидные анальгетики для купирования боли, вызванной онкологическим процессом. При этом если имеет место прием опиоидов до проведения оперативного вмешательства, потребность в них

для послеоперационного обезбоживания возрастает в 3-4 раза. Какие риски несет в себе прием высоких доз опиоидов, хорошо известно.

? Какие дополнительные риски несет использование опиоидов у онкологических пациентов?

— Серьезной проблемой считается угнетение иммунитета и повышение риска метастазирования на фоне введения опиоидов. Поэтому рекомендуемые сегодня техники обезбоживания предполагают разумное ограничение применения опиоидов и уменьшение их суммарных доз. Достичь этой цели позволяет рациональное сочетание нескольких опиоидных анальгетиков: совместное использование опиоидов с налоксоном, частичных агонистов-антагонистов опиоидов (налбуфина) вместе с морфином. Снизить дозу опиоидов позволяет применение упреждающей анальгезии, регионарных техник, а также совместное назначение с опиоидами антагонистов NMDA-рецепторов, габапентиноидов, α_2 -агонистов, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), парацетамола, внутривенного лидокаина (мультимодальная анальгезия).

? Есть ли иные особенности анальгезии в послеоперационном периоде?

— Необходимо помнить, что для эффективного предупреждения хронизации боли принципиально важно достичь адекватного обезбоживания в первые сутки после оперативного вмешательства. В течение этого времени не должно быть эпизодов прорывающей боли. В одном из метаанализов было показано, что увеличение времени с интенсивной болью на 10% в первые сутки после операции связано с 30% повышением вероятности формирования хронического послеоперационного болевого синдрома через год после вмешательства.

? Каким из вышеупомянутых препаратов, рекомендуемых для мультимодальной анальгезии, следует отдавать предпочтение?

— На сегодняшний день наиболее универсальным компонентом периоперационного обезбоживания считается внутривенный парацетамол, отличающийся от других анальгетиков высокой безопасностью и эффективностью. Так, по данным обзоров Кокрановского сотрудничества, частота побочных эффектов на фоне приема парацетамола сопоставима с плацебо. Добавление к парацетамолу неселективных НПВП усиливает анальгезию по сравнению с их изолированным применением. Особенно эффективной считается комбинация парацетамол + ибупрофен.

Еще в 2010 г. Управление по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) подтвердило безопасность применения внутривенного парацетамола в полимодальных протоколах с опиатами для лечения средней и сильной боли, а также как монопрепарата для лечения боли слабой и средней силы. По мнению некоторых авторов, парацетамол является препаратом выбора в послеоперационном периоде для всех пациентов, которые не получают местные анестетики.

В отличие от НПВП парацетамол не повышает кровоточивость, не оказывает повреждающего действия на почки, слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, не вызывает диспепсию. Поэтому при наличии противопоказаний к использованию НПВП, например, в случае повышенной кровоточивости, в качестве анальгетика следует обязательно назначить парацетамол.

Гепатотоксическое действие парацетамола не является существенной проблемой, поскольку практически всегда оно связано с нарушением длительности приема и дозировки

препарата. Вместе с тем у пациентов с патологией печени назначение парацетамола не рекомендуется.

Очень важным моментом считается контроль воспаления, который напрямую связан с конечным онкологическим исходом. Этого можно достичь за счет приема НПВП и парацетамола. Поэтому согласно рекомендациям Американского общества анестезиологов (ASA, 2012) при отсутствии противопоказаний все пациенты должны получать в круглосуточном режиме НПВП, селективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы) либо парацетамол. Как показывают данные кокрановских обзоров, неселективные НПВП и коксибы одинаково эффективны при острой боли. Однако соотношение польза — риск для коксибов в качестве лечения на дому после ортопедических операций превышает таковое для неселективных НПВП.

Улучшение анальгезии при использовании НПВП достигается за счет их дополнительных эффектов. Сюда можно отнести уменьшение активации и сенситизации периферических ноцицепторов, уменьшение воспалительного ответа. Некоторые типы боли (боли при движении и кашле) НПВП устраняют даже лучше, чем опиоиды.

Не следует забывать и о выраженном синергическом эффекте, возникающем при применении препаратов данного класса с опиоидами (опиоидсберегающий эффект составляет от 20 до 50%). Неселективные НПВП, назначенные в дополнение к контролируемой пациентом анальгезии опиатами, снижают частоту развития тошноты и рвоты. В отличие от них коксибы не снижают частоты развития побочных эффектов опиоидов.

Неселективные НПВП целесообразно назначать в качестве превентивной анальгезии (до хирургического разреза), которая обеспечивается за счет уменьшения нейрональной десенситизации и продукции медуллярных простагландинов.

? Какова роль регионарной анестезии в современных схемах обезбоживания?

— В настоящее время подходы к регионарной анальгезии существенно изменились. Из-за риска развития осложнений широкое применение большой нейроаксиальной анальгезии подвергается критике. Многие специалисты отдают предпочтение менее инвазивным периферическим техникам. К ним можно отнести паравerteбральный блок при торакотомии, блоки периферических нервов для эндопротезирования крупных суставов, внутривенный лидокаин для колоректальных операций, инфузии через катетер, установленный в рану для различных процедур, блокада поперечной фасции живота при операциях с вовлечением брюшной стенки.

Местные инфильтрационные техники демонстрируют высокую эффективность при оперативных вмешательствах определенных локализаций. Например, периартикулярная инъекция и блок канала аддуктора являются эффективными и безопасными методами анестезии при эндопротезировании коленного сустава. Проведенные исследования демонстрируют, что однократный блок канала аддуктора эффективнее однократной блокады бедренного нерва, а продленный блок канала аддуктора эффективнее продленного блока бедренного нерва.

Таким образом, проблема лечения послеоперационного болевого синдрома не теряет своей актуальности, а ключевыми задачами, стоящими перед врачом, являются достижение максимального обезбоживания при минимальном риске побочных эффектов. Включение внутривенного парацетамола в схемы мультимодальной анальгезии позволяет успешно решать такие задачи.



Об особенностях периоперационной анальгезии у онкологических пациентов мы попросили рассказать заведующего научно-исследовательским отделением анестезиологии и интенсивной терапии Национального института рака (г. Киев), доктора медицинских наук, профессора Ивана Ивановича Лесного.

? Какова роль периоперационной анальгезии у онкологических пациентов?

— Неадекватное лечение острой послеоперационной боли

Продолжение на стр. 40.

Особенности периоперационной анальгезии у пациентов онкологического профиля

Продолжение. Начало на стр. 39.

у онкологических пациентов является неблагоприятным фактором, способствующим рецидивированию и прогрессии рака. Однако имеются убедительные данные о том, что адекватное обезбоживание может служить протективной мерой против метастазирования у пациентов, получающих радикальное хирургическое лечение.

Следует учитывать, что далеко не все анальгетики рекомендуются применять у онкологических больных. Некоторые из них могут влиять на состояние иммунных клеток, играющих основную роль в противоопухолевой защите организма. Прежде всего к ним относятся опиаты, которые обладают иммуносупрессивными свойствами вследствие воздействия на клеточный иммунитет в основном за счет снижения количества цитотоксических NK-клеток и их активности. В экспериментальных работах показано, что опиоидные анальгетики могут увеличивать риск рецидива и метастазирования опухолей, стимулируя пролиферацию и инвазию опухолевых клеток.

? За счет чего можно уменьшить выраженность периоперационной иммуносупрессии у онкологических пациентов?

Основным путем решения проблемы периоперационной иммуносупрессии в онкохирургии является мультимодальная (то есть многокомпонентная) анальгезия. Она предусматривает совместное применение лекарственных препаратов разных групп, что позволяет уменьшить дозу каждого препарата при более выраженном обезболивании и снизить общий риск побочных эффектов. Кроме того, мультимодальный подход позволяет минимизировать потребление опиоидных анальгетиков, а в некоторых случаях и вовсе отказаться от их применения.

? Какие анальгетики рекомендуется использовать у онкологических больных?

Очень важными компонентами мультимодальной анальгезии у онкологических пациентов являются НПВП и парацетамол, которые имеют определенные преимущества при применении у данной категории пациентов.

Например, НПВП с селективной (ЦОГ-2) активностью продемонстрировали антиангиогенный и противоопухолевый эффекты при их изучении на экспериментальных моделях. Способность НПВП снижать риск рецидивирования и метастазирования связывают с гиперэкспрессией ЦОГ на опухолевых клетках и воздействием на простагландины, которые способствуют адгезии, миграции и инвазии опухолевых клеток.

Парацетамол является эффективным неопиоидным анальгетиком для лечения острой боли. При его применении у онкологических больных не наблюдается иммуносупрессивного эффекта, характерного для многих других анальгетиков.

В последних рекомендациях по лечению боли (Prospect, 2016) указывается, что комбинированное использование парацетамола и НПВП обеспечивает лучшее обезбоживание, чем каждый из препаратов по отдельности. Применение НПВП в составе мультимодальной анальгезии не исключает одновременного введения парацетамола, точно так же, как применение парацетамола не исключает одновременного введения НПВП и опиоидов. В правильно выбранной дозе парацетамол может применяться в течение длительного времени с минимальным риском возникновения побочных эффектов.

? Какие еще анальгетические техники можно порекомендовать в периоперационном периоде?

Снизить индуцированную оперативным вмешательством и опиатами иммуносупрессию позволяет еще один современный подход к периоперационному обезболиванию, получивший название предупреждающей (превентивной) анальгезии. Его суть заключается в применении анальгетиков еще до операции для подавления самых ранних этапов болевого каскада. С этой целью можно применять комбинацию НПВП с внутривенным парацетамолом.

Убедиться в эффективности превентивного введения такой комбинации позволяют результаты собственного исследования, проведенного на базе Национального института рака. В нем сравнивали эффективность двух вариантов превентивной анальгезии при периоперационном обезболивании в онкопроктологии. В качестве

анестезиологического обеспечения применяли ингаляцию севофлурана совместно с эпидуральной анальгезией (наропин + фентанил). Пациентам первой группы назначали декскетопрофен в дозе 50 мг и препарат внутривенного парацетамола (Инфулган) внутривенно 1000 мг за 30 мин до операции, пациентам второй группы — декскетопрофен и парацетамол в аналогичных дозах непосредственно перед зашиванием раны. После операции в течение 3 сут пациенты продолжали получать декскетопрофен и парацетамол в указанных выше дозах.

Мониторинг осуществлялся относительно таких показателей, как артериальное давление, частота сердечных сокращений, уровень глюкозы крови, интенсивность боли (во время операции с помощью ANI-монитора, уровень седации (BIS-мониторинг), выраженность боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в послеоперационном периоде, потребность в фentanile интраоперационно и опиоидах в течение 24 ч после операции, расход севофлурана во время операции, уровень кортизола плазмы перед и в конце операции.

Результаты исследования позволили сделать вывод, что введение декскетопрофена и Инфулгана за 30 мин до начала хирургического вмешательства по сравнению с введением этих препаратов в конце операции способствует:

- более стабильному уровню обезбоживания (согласно данным ANI-монитора);
- снижению общей дозы фentanila во время операции;
- менее выраженной стресс-реакции (согласно уровню кортизола и глюкозы во время операции).



Об особенностях практического применения парацетамола с целью периоперационного обезбоживания мы попросили рассказать профессора кафедры хирургии анестезиологии и интенсивной терапии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), доктора медицинских наук Юрия Леонидовича Кучина.

? В каких формах и дозировках целесообразно применять парацетамол для периоперационной анальгезии?

Для периоперационной анальгезии рекомендуется применять внутривенные формы парацетамола, обеспечивающие быстрое развитие анальгетического эффекта. В этом случае время до наступления клинически значимой анальгезии составляет 8 мин, а время до достижения максимальной анальгезии — 15 мин. Это в разы быстрее по сравнению с использованием пероральных форм данного препарата.

В то же время для снижения риска побочных эффектов мультимодальной анальгезии выбор ее компонентов, а также их дозировки должны быть обоснованными. Для безопасного и эффективного применения внутривенного парацетамола необходимо назначать достаточную дозу и соблюдать рекомендованную скорость ее введения. На отечественном фармацевтическом рынке единственным представителем внутривенного парацетамола является препарат Инфулган, раствор которого содержит 1% действующего вещества. Поэтому особенности применения внутривенного парацетамола целесообразно рассмотреть на примере именно этого препарата.

Инфулган применяют для быстрого купирования болевого и/или гипертермического синдрома. Продолжительность инфузии должна составлять 15 мин, а максимальная разовая доза — 1000 мг (100 мл 1% раствора). То есть при введении максимальной дозы (1000 мг) скорость подачи раствора через систему для инфузий должна составлять 2 капли/с. Максимальная суточная доза не должна превышать 4000 мг, а интервал между приемами препарата должен составлять не менее 4 ч. Обычно применяют от 1 до 4 инфузий в течение первых суток болевого синдрома (послеоперационный период). При необходимости продолжительность лечения можно продолжить, однако она не должна превышать 72 ч (трех суток), а общее количество инфузий — 12.

Для усиления анальгетического эффекта целесообразно назначать парацетамол в комбинации с НПВП.

? Не приводит ли такое сочетание к увеличению частоты побочных эффектов?

— Действительно, парацетамол часто классифицируют как НПВП, хотя на самом деле это не так. Парацетамол

и НПВП имеют разные механизмы действия, поэтому потенцирования побочных эффектов при их совместном использовании не происходит. Парацетамол блокирует ЦОГ обоих типов (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) только в центральной нервной системе, воздействуя на центры боли и терморегуляции, поэтому препарат рассматривается главным образом как анальгетик и антипиретик. Минимальное влияние на синтез простагландинов в периферических тканях обуславливает отсутствие у парацетамола негативного воздействия на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта.

При применении внутривенного парацетамола не следует назначать другие пероральные обезболивающие препараты, содержащие в своем составе парацетамол, поскольку вероятность передозировки в таком случае довольно высока. При превышении разовой и суточной дозы парацетамола риск гепатотоксичности возрастает.

Собственным опытом применения препарата Инфулган в клинической практике мы попросили поделиться присутствовавшими на семинаре врачей-анестезиологов.



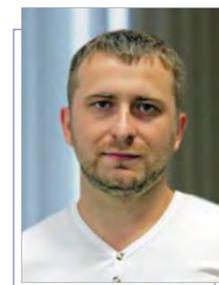
Врач-анестезиолог городской больницы № 11 г. Днепр Василий Васильевич Сличенков:

— Как анестезиологу мне часто приходится назначать своим пациентам препарат Инфулган в качестве периоперационной анальгезии. Наряду с НПВП это базовый препарат в терапии послеоперационной боли. Очень важно, что препарат обладает высоким профилем безопасности. Назначая Инфулган в рекомендуемых дозировках, можно не беспокоиться о таких побочных эффектах, как повышение кровоточивости, геморрагические осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, нередко встречающихся при использовании НПВП.

Отдельного внимания заслуживает эффективность препарата. Он действительно работает и работает быстро. Его анальгетический эффект начинает проявляться уже через несколько минут после внутривенного введения, достигая максимальной выраженности в течение 15 мин. На мой взгляд, скорость действия является важной характеристикой любого анальгетика, применяемого для послеоперационного обезбоживания.

? Какую новую информацию по практическому использованию препарата Инфулган Вы почерпнули на научно-практическом семинаре?

— Весьма интересные данные об эффективности использования препарата Инфулган в сочетании с НПВП в качестве превентивной анальгезии (за 30 мин до оперативного вмешательства) были представлены профессором И.И. Лесным. Назначение парацетамола и НПВП до хирургического разреза позволяет воздействовать как на центральную, так и на периферическую сенситизацию. В конечном итоге это усиливает анальгезию, снижает послеоперационное потребление анальгетиков, в том числе опиоидов.



Врач-анестезиолог городской больницы № 11 г. Днепр Вячеслав Иванович Олейник:

? Какие преимущества препарата Инфулган Вы хотели бы отметить?

— Препарат Инфулган безопасен и обеспечивает ожидаемый эффект. Еще одним несомненным достоинством является его доступность для пациентов. Как ни печально это

осознавать, но финансовая составляющая лечения в условиях сложной экономической ситуации имеет важное значение в наше время. Отдельно следует вспомнить о социальной ответственности компании Юрия-Фарм, которой она руководствуется при формировании ценовой политики.

? Какие еще препараты компании Юрия-Фарм Вы применяете у своих пациентов и в каких случаях?

— Среди линейки препаратов компании Юрия-Фарм мне приходилось использовать препарат транексамовой кислоты Сангера. Он показан для профилактики и лечения массивной кровопотери, а также при высоком риске кровотечения из-за усиления фибринолиза. Применение Сангеры дает возможность значительно сократить объем послеоперационной кровопотери и воздержаться от гемотрансфузии. Также в своей клинической практике я использую инфузионные растворы компании Юрия-Фарм, в частности Сорбилакт, Реосорбилакт, раствор Рингера, Волютенз.

Современные подходы к профилактике и лечению внутрибольничной и вентилятор-ассоциированной пневмонии

23-25 мая 2017 года в г. Одессе состоялся IV Международный конгресс по гемостазиологии, анестезиологии и интенсивной терапии «Black Sea Pearl», в котором приняли участие ведущие анестезиологи Украины, а также специалисты из Франции, Германии, Италии, Молдовы, России, Израиля. В прозвучавших докладах много внимания было уделено профилактике и лечению инфекционных осложнений у пациентов отделений интенсивной терапии (ОИТ). О новых аспектах профилактики и лечения внутрибольничной и вентилятор-ассоциированной пневмонии рассказал доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Северного государственного медицинского университета (г. Архангельск, Россия) Всеволод Владимирович Кузьков.



Кроме внебольничной пневмонии, которая развивается за пределами лечебных учреждений, выделяют еще два вида этого заболевания – пневмония, ассоциированная с оказанием медицинской помощи (ранее более известная как нозокомиальная (НП),

или госпитальная, пневмония) и вентилятор-ассоциированную пневмонию (ВАП).

НП может развиваться у тех пациентов, которые не находятся в отделении реанимации, а также у незаинтубированных пациентов ОИТ. Профессор В.В. Кузьков обратил внимание, что вентилятор-ассоциированную пневмонию более правильно называть пневмонией, ассоциированной с инвазивной вентиляцией (интубацией). Именно такой термин в настоящее время все чаще встречается в зарубежных публикациях. Пневмония, которая развивается у пациентов, находящихся на неинвазивной вентиляции, имеет принципиальные отличия и совершенно другие патогенетические механизмы развития. Поэтому вполне вероятно, что в ближайшие несколько лет термин «вентилятор-ассоциированная пневмония» заменят на более точный.

В зависимости от сроков развития с момента госпитализации различают раннюю и позднюю НП и ВАП. О ранней НП и ВАП говорят в том случае, если она возникла менее чем через 3 сут пребывания на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) или в ОИТ.

Раннюю НП и ВАП могут вызывать микроорганизмы, носителем которых является сам пациент. Как правило, это условно патогенные микроорганизмы, являющиеся представителями нормальной микрофлоры верхних дыхательных путей (в частности, полости носа, глотки, полости рта). Обычно это малорезистентные возбудители. Если пневмония развивается после 5 сут с момента госпитализации, это поздняя пневмония, ассоциированная с оказанием медицинской помощи либо ассоциированная с интубацией. В этом случае значительно чаще встречаются резистентные возбудители, поэтому подходы к лечению такой пневмонии несколько отличаются.

До сих пор не выработаны четкие подходы к ведению пациентов с промежуточными сроками развития пневмонии – от 3 до 5 дней. Заботясь прежде всего о безопасности пациента, специалисты все же рекомендуют рассматривать этот промежуточный вариант как пневмонию, вызванную резистентными возбудителями.

В настоящее время наиболее часто применяемой и надежной для диагностики НП и ВАП считается шкала CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score). Она разработана специально для диагностики НП, однако имеет низкую чувствительность и специфичность (табл. 1).

НП следует дифференцировать с двумя сходными по клинической картине состояниями – вентилятор-ассоциированным трахеобронхитом и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС).

Более 6 баллов при первоначальной оценке по шкале CPIS с высокой вероятностью указывают на НП. При менее 4 баллов диагноз НП считается маловероятным (скорее всего, это вентилятор-ассоциированный трахеобронхит или ОРДС). Весьма часто наблюдается гипердиагностика НП.

Модифицированная версия этой шкалы может быть использована для оценки адекватности антибактериальной терапии. Наиболее ценным предиктором ответа пациента на нее является улучшение соотношения PaO_2/FiO_2 к 3-м суткам лечения.

Патологический процесс быстро развивается после установки интубационной или трахеостомической трубки, поскольку она представляет собой инородное тело, находящееся в стерильном компартменте – дыхательных путях. На интубационной трубке в короткие сроки появляются покрытые биопленкой колонии микроорганизмов полости рта. Когда колонии достигают нижних отделов трубки (по внутренней или наружной ее поверхности), в дыхательных путях развивается катаральный процесс и инфекция проникает в более глубокие их отделы. Если концентрация микроорганизмов превышает 1×10^7 и на этом фоне имеются нарушения иммунитета, развивается НП.

Мероприятия по профилактике НП можно разделить на три основные группы: меры по предупреждению колонизации, меры по предупреждению аспирации и барьерные приемы.

Мероприятия, направленные на предупреждение колонизации, включают:

- гигиену рук персонала и кожи пациента (частое мытье и обработка спиртосодержащим антисептиком);
- гигиену полости рта (обработка ее водными растворами хлоргексидина в концентрации 0,05-0,12%, чистка зубов каждые 8 ч);
- отказ от антацидов у пациентов, получающих энтеральное питание (снижение кислотности желудочного содержимого приводит к его резкой контаминации микрофлорой);
- селективную деконтаминацию полости рта и желудочно-кишечного тракта;
- использование пробиотиков.

На сегодняшний день среди прочих методов защиты от колонизации микроорганизмами пытаются использовать покрытые интубационные трубки.

Для предупреждения аспирации рекомендуется:

- приподнятое положение головного конца кровати (30-45%);
- сохранение давления в манжете интубационной трубки на уровне не ниже 30 мм рт. ст. (30-60 мм рт. ст.);
- отказ от зондов и наложение навесной гастростомы (энтеростомы) у пациентов с высокой ожидаемой длительностью ИВЛ;
- санация надманжеточного пространства.

С целью упрощения санации современные трубки производят с отдельным каналом для надманжеточного пространства. Большое значение для профилактики аспирации имеет конструкция манжеты интубационной трубки, в том числе возможность контроля давления в ней. Известно, что обычная цилиндрическая манжета трубки при раздувании создает «микроскладки», по которым капиллярным методом просачивания содержимое надманжеточного пространства может стекать в нижние дыхательные пути. Появление новых типов трубок с конической манжетой серьезно уменьшило риск протечки через «микроскладки», травматизацию трахеи. Кроме того, такие трубки в большей степени соответствуют размерам трахеи и обеспечивают максимальную защиту дыхательных путей.

Современные трубки целесообразно использовать для обеспечения анестезии во время оперативных вмешательств. В таком случае достаточно самых простых и дешевых интубационных трубок. Однако у сложных реанимационных больных с высоким риском развития НП и ВАП все-таки лучше применять современные устройства.

Барьерные приемы:

- гигиена рук (частое мытье и обработка спиртосодержащим антисептиком);
- санация строго по потребности и использование для нее закрытых систем;
- использование фильтров тепловлагообменников;
- смена контура аппарата ИВЛ не чаще, чем 1 раз в 2 дня.

Прочие приемы:

- отказ от применения бронхолитиков при отсутствии специальных показаний (поскольку они способствуют нарушению эвакуации мокроты);
- избегание назначения стероидов и блокаторов протонной помпы, поскольку они увеличивают риск развития пневмонии (для профилактики язвенной болезни рекомендуется заменить блокаторы протонной помпы на блокаторы H_2 -рецепторов – ранитидин, фамотидин);
- выполнение ранней трахеостомии;
- прерывание седации 1 р/сут и оценка неврологического статуса;
- применение протоколов раннего отлучения от ИВЛ.

Для лечения ВАП рекомендуют применять деэскалационную терапию (карбапенем + ванкомицин) с контролем клинических признаков и концентрации кальцитонина (Stolz et al., 2009). Помимо антибактериальной терапии применяют муколитики, иммуномодуляторы, пробиотики, наложение трахеостомы. Обязательно следует учитывать вероятность развития грибковых инфекций (кандидоз, аспергиллез) у пациентов с факторами риска.

В 2016 г. вышли последние рекомендации по лечению НП и ВАП – IDSA/ATS (Infectious Diseases Society of America / American Thoracic

Society). В них выделяют два типа пневмонии: внутрибольничная (ассоциированная с оказанием медицинской помощи, не связанная с ИВЛ) и вентилятор-ассоциированная пневмония, или пневмония, ассоциированная с интубацией. Упомянутый документ содержит рекомендацию о проведении антибиотикограмм в каждом лечебном учреждении для оптимизации выбора эмпирической антибиотикотерапии.

Рекомендации, касающиеся диагностики, имеют слабый уровень доказательности. Для диагностики НП и ВАП предлагается отдавать предпочтение неинвазивному забору образцов и полуколичественным методам лабораторных исследований культуры микроорганизмов (вместо инвазивных и неинвазивных методов забора с количественной оценкой). То есть для забора материала не обязательно выполнять бронхоскопию или защищенный забор образцов мокроты. Можно использовать мокроту, полученную при спонтанном откашливании, применении методов индукции отделения мокроты или проведении назотрахеальной аспирации.

При принятии решения о начале антибиотикотерапии у пациентов с подозрением на НП или ВАП рекомендуется изолированное использование клинических критериев (вместо определения уровня прокальцитонина). При этом не рекомендуется использовать результаты анализа проб альвеолярного лаважа, маркеров пневмонии (например, sTREM-1 – растворимого триггерного рецептора, выделяемого миелоидными клетками), определения уровня С-реактивного белка.

У пациентов с вентилятор-ассоциированным трахеобронхитом предлагается не проводить системную антибактериальную терапию. В этом случае достаточно применения ингаляционных антибактериальных препаратов.

При выборе антибиотика следует учитывать, какая флора является типичной для данного отделения лечебного учреждения и факторы риска развития НП и ВАП, вызванной мультирезистентными микроорганизмами. К факторам риска развития ВАП, вызванной мультирезистентными микроорганизмами, относят: предшествующее использование пациентом антибиотиков в последние 3 мес; септический шок в период диагностики; ОРДС, предшествующий ВАП; госпитализация более 5 сут перед развитием ВАП; вновь возникшая потребность в заместительной почечной терапии перед развитием ВАП. К факторам риска развития НП и ВАП, вызванной метициллинрезистентным стафилококком (MRSA), а также полирезистентной *P. aeruginosa*, относят предшествующий прием антибиотиков в последние 3 мес.

Рекомендуется подбор эмпирической терапии ВАП на основании локальной распространенности патогенов и их чувствительности. У пациентов с подозрением на ВАП рекомендуется перекрытие *S. aureus*, *P. aeruginosa* и прочих грамотрицательных бактерий при всех эмпирических режимах.

До сих пор данные, представленные в Кокрановских обзорах, не внесли ясности в вопрос, комбинированную или монотерапию применять повсеместно и превосходят ли карбапенемы по эффективности прочие препараты для эмпирической терапии. В рекомендациях IDSA/ATS 2016 г. говорится о необходимости уменьшения избыточного применения двойной и тройной антибиотикотерапии грамотрицательных инфекций и эмпирической терапии с включением антибиотиков, активных в отношении MRSA. Данные рекомендации предлагают включение активного в отношении MRSA антибиотика в эмпирическое лечение ВАП только у пациентов с факторами риска, а также в тех ОИТ, где частота выявления MRSA превышает 10-20% или неизвестна. При эмпирическом перекрытии MRSA рекомендуется ванкомицин или линезолид. При эмпирическом перекрытии метициллин-чувствительного

Продолжение на стр. 43.

Показатели	Баллы		
	0	1	2
Трахеальный секрет	Минимальный	Значимый	Гнойная мокрота
Рентгенография грудной клетки	Отсутствие фильтрации	Диффузная фильтрация	Локализованная инфильтрация
Температура, °C	36,5-38,4	38,5-38,9	≥39,0 или ≤36,0
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	4-11	<4 или >11	<4 или >11. Незрелые формы >0,5 $\times 10^9/\text{л}$
PaO_2/FiO_2 , мм рт. ст.	>240 или признаки ОРДС		<240 и отсутствие признаков ОРДС
Результаты микробиологического исследования	Отрицательные		Положительные

Примечание. PaO_2/FiO_2 – респираторный индекс (PaO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови; FiO_2 – концентрация кислорода во вдыхаемом газе, выраженная в десятых долях. Например, 50% концентрация соответствует $FiO_2=0,5$); ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром.

Комплексне лікування хірургічної патології гепатопанкреатобіліарної системи: роль L-орнітину-L-аспартату

Гострі захворювання гепатопанкреатобіліарної системи є одними з найпоширеніших у сучасній хірургії. Печінка – перший орган-мішень, на який припадає основний токсичний удар у вигляді масивного надходження у воротну вену активованих ферментів, біологічно активних речовин і токсичних продуктів розпаду, а також активації калікреїн-кінінової системи. Надходження із системної циркуляції в печінку екзо- і ендотоксинів, які взаємодіють з ендотеліоцитами, клітинами Купфера, ліпоцитами, ріт-клітинами, зумовлює зниження току крові внаслідок передкапілярної констрикції, індукованої збільшенням продукції альфа-актину. Одночасно збільшується продукція прозапальних цитокінів, вивільнення великої кількості активних радикалів кисню. Запускаються процеси вільнорадикальної дії на мембрани гепатоцитів із розвитком цитолітичного синдрому. Активуюча дія цитокінів зумовлює підвищення прокоагулянтної активності ендотелію та внутрішньосудинної гіперкоагуляції, яка, в свою чергу, підсилює внутрішньопечінкову ішемію, сприяє формуванню тромбозів порталльної і печінкових вен та розвитку печінкової недостатності.

Ураження навколоченозних гепатоцитів призводить до порушення орнітинового циклу сечовиноутворення і підвищення рівня аміаку в крові. З іншого боку, аміак, що утворюється в кишечнику при бактеріальному дезамінуванні кислот і внаслідок токсичного розпаду клітин кишечника, по системі воротної вени надходить до печінки, посилюючи печінкову недостатність і формуючи «порочне коло».

Аміак і продукти його метаболізму порушують медіаторну передачу імпульсів у центральну нервову систему (ЦНС), взаємодіють

із бензодіазепіновими рецепторами, спричиняючи пригнічення ЦНС та розвиток печінкової коми.

Мета дослідження

Оцінити ефективність застосування L-орнітину-L-аспартату в комплексній терапії хірургічної патології гепатопанкреатобіліарної системи.

Матеріали та методи

Проведено аналіз результатів комплексного лікування 80 хворих (49 чоловіків і 31 жінка) із гепатопанкреатобіліарною патологією, що перебували на лікуванні в Центрі хірургії печінки,

позапечінкових жовчних протоків і порталльної гіпертензії на базі Харківської міської багатопрофільної лікарні № 18. Вік хворих – від 33 до 75 років, середній вік – 54±2,3 року. Критеріями включення у дослідження були наявність у хворого неспецифічного ураження печінки з печінковою недостатністю середнього ступеня екзогенного, ендогенного або змішаного типу. У 52 хворих було встановлено діагноз «обтураційна жовтяниця доброякісного генезу», у 28 хворих – «гострий біліарний панкреатит». Середній час від початку захворювання до надходження до стаціонару становив 5±2,3 дні. Загальний стан хворих, що надійшли до стаціонару, був розцінений як тяжкий.

Одразу після встановлення діагнозу хворим проводили комплексну консервативну терапію згідно з чинними державними протоколами діагностики та лікування.

Усім хворим проведено оперативне лікування на 2-3-тю добу після стабілізації вітальних функцій.

У післяопераційний період продовжували інтенсивну терапію, спрямовану на корекцію наявних органних порушень та порушень гомеостазу.

Усі хворі були виписані зі стаціонару з одужанням, середній термін перебування хворих у стаціонарі – 10±3,6 дні.

З метою визначення впливу L-орнітину-L-аспартату на якість лікування хворих із печінковою дисфункцією учасників дослідження розподілили на дві групи: основна група (40 осіб обох статей), до протоколу лікування якої було включено парентеральне крапельне введення 20 г L-орнітину-L-аспартату (Гептор-Фармекс «Здоров'я», Україна, реєстраційний номер UA/15641/01/01 від 01.12.2016) зі швидкістю 5 г/год (препарат вводили в передопераційному періоді і протягом 5 діб раннього післяопераційного періоду); контрольна група (40 осіб обох статей), учасникам якої цей препарат не вводили.

При надходженні до стаціонару і в динаміці раннього післяопераційного періоду у хворих досліджено основні клініко-біохімічні показники, які відображають функцію печінки і рівень гепатодепресії, а саме: рівень загального білірубину та його фракцій, концентрацію загального білка та активність амінотрансуфераз, рівень сечовини й креатиніну, протромбіновий індекс, рівні загального фібриногену, фібрину, толерантність

плазми до гепарину, результати тромботесту, рівень фібриногену В, час рекальцифікації, час згортання крові й рівні електролітів крові (натрію, калію і хлору). Біохімічні показники у хворих із гепатопанкреатобіліарною патологією подано в таблиці.

Усі лабораторні дослідження проведено за стандартними методиками, що детально описані в наказі МОЗ України від 31.03.2008 № 166 «Про затвердження концепції управління якістю медичної допомоги у галузі охорони здоров'я в Україні на період до 2010 року».

Статистичне опрацювання даних полягало в обчисленні середнього арифметичного значення показника (M) і його похибки (m). Параметричні та непараметричні дані подавали як M±m. Оцінювання статистичної значущості показників здійснювали за рівня p<0,05.

Результати

У передопераційному періоді концентрація загального білірубину в обох групах була однаковою і майже вдвічі вищою за норму. Однак у групі померлих концентрація прямого білірубину була статистично нижчою, а прямого – вищою за норму (p<0,05).

З 1-2-ї доби післяопераційного періоду в основній групі хворих спостерігалось статистичне зниження концентрацій усіх форм білірубину, а в контрольній групі було виявлено прогресуючу гіпербілірубінемію в ранньому післяопераційному періоді.

У післяопераційному періоді в обох групах рівень загального білка був нижчим за норму, що можна пояснити катаболічною фазою обміну речовин у відповідь на операційну травму. Надалі у хворих основної групи рівень загального білка підвищився, проте не досягнув передопераційного рівня. У хворих контрольної групи рівень загального білка залишився на тому самому рівні.

У 1-2-гу добу післяопераційного періоду в обох групах підвищилась активність трансаміназ як відповідь на операційну травму. В основній групі концентрації аланінамінотрансферази (АлАТ) і аспартатамінотрансферази (АсАТ) почали поступово знижуватися із 3-4-ї доби, а в контрольній – із 5-7-ї доби. В обох групах концентрація АлАТ у всі періоди перевищувала нормальний діапазон. Концентрація АсАТ нормалізувалася в обох групах із 5-7-ї доби.

На 1-2-гу добу післяопераційного періоду статистичних відмінностей у коагуляційній активності крові в групах не виявлено. Це може пояснюватися післяопераційною корекцією системи гемостазу за допомогою прямих антикоагулянтів. На 3-4-ту добу післяопераційного періоду в контрольній групі виявлено різке зростання рівня фібрину з 27,63±3,38 мг до 40,50±5,22 мг, що вказує на пригнічення фібринолітичної системи. На 5-7-му добу рівень фібрину знизився до 24,33±1,45 мг завдяки медикаментозній

**ГЕПАТОПРОТЕКТОР
З ПОТУЖНОЮ
ДЕТОКСИКАЦІЙНОЮ ДІЄЮ**

**ГЕПТОР-
ФАРМЕКС**

500 мг/мл
концентрат для розчину
для інфузій у флаконах № 5, № 10

NEW L-орнітину- L-аспартат

**ГЕПТОР-
ФАРМЕКС**

500 мг/мл
концентрат для розчину
для інфузій

ГЕПАТОТРОПНИЙ ПРЕПАРАТ

**Патогенетичне лікування
захворювань печінки
та їх тяжких ускладнень**
*печінкова енцефалопатія, прекома, кома.

ТОВ «Фармекс Груп»
Україна, 08300, м. Бориспіль, вул. Шевченка, 100
Тел.: +38 (044) 391 19 19; факс: +38 (044) 391 19 18;
Тел. відділу збуту: +38 (044) 391 12 16
e-mail: sales@pharmex.com.ua www.pharmex.com.ua

Здоров'я
фармацевтична компанія
www.zt.com.ua
UA15641/01/01 Наказ МОЗУ №1299 від 01.12.2016

Інформаційний матеріал для поширення на спеціалізованих конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики.
Інформаційний матеріал виключно для лікарів і фармацевтів. Більш детальна інформація – в інструкції для медичного застосування.

Современные подходы к профилактике и лечению внутрибольничной и вентилятор-ассоциированной пневмонии

Продолжение. Начало на стр. 41.

Таблица 2. Рекомендации IDSA/ATS 2016 г. по начальной эмпирической терапии ВАП и ВБП

Против грамположительной флоры	Против грамотрицательной флоры	
	В. Антибиотик с активностью против <i>P. aeruginosa</i>	С. Антибиотик с активностью против <i>P. aeruginosa</i>
А. Антибиотик с активностью против MRSA	В. Антибиотик с активностью против <i>P. aeruginosa</i>	С. Антибиотик с активностью против <i>P. aeruginosa</i>
Ванкомицин (15 мг/кг 2-3 р/сут; однократная нагрузочная доза – 25-30 мг/кг при тяжелом течении)	Противосинегнойный пенициллин (пиперациллин-тазобактам 4,5 г каждые 6 ч)	Фторхинолоны (ципрофлоксацин 400 мг в/в 3 р/сут или левофлоксацин 750 мг в/в 1 р/сут)
или	или	или
Линезолид 600 мг в/в 2 р/сут	Цефалоспорины (цефепим 2 г в/в 3 р/сут; цефтазидим 2 г в/в 3 р/сут)	Аминогликозиды: амикацин (15-20 мг/кг в/в 1 р/сут); гентамицин (5-7 мг/кг 1 р/сут); тобрамицин (5-7 мг/кг 1 р/сут)
	или	или
	Карбапенемы (имипенем, меропенем)	Полимиксины: колистин (5 мг/кг – нагрузочная доза; далее – 2,5 мг/кг 2 р/сут); полимиксин (2,5-3,0 мг/кг 1р/сут)
	или	или
Монобактамы (азтреонам)		

стафилококка (MSSA) рекомендуется режим, включающий пиперациллин-тазобактам, цефепим, левофлоксацин, имипенем или меропенем. Предпочтительными антибиотиками для терапии подтвержденной инфекции, вызванной MSSA, являются оксациллин или цефазолин, но их не включают в схему эмпирического лечения.

Рекомендации по лечению *P. aeruginosa* также основываются на частоте ее выявляемости в ОИТ. Для эмпирического лечения ВАП предлагается назначение двух антипсевдомонадных антибиотиков различных классов только у таких категорий больных: пациентов с факторами риска полирезистентной флоры; пациентов в ОИТ, где более 10% изолятов резистентны к препарату, рассматриваемому в качестве монотерапии; пациентов в ОИТ, где структура локальной резистентности невыяснена. В качестве антисинегнойных препаратов можно использовать аминогликозиды, фторхинолон или антисинегнойный карбапенем (дорипенем).

Для эмпирического лечения ВАП предлагается использовать один антибиотик у пациентов без факторов риска развития резистентности или у пациентов в ОИТ, где к препарату, рассматриваемому для монотерапии, резистентны менее 10% изолятов. У пациентов с ВАП рекомендуется избегать назначения аминогликозидов, а также колистина, если доступны прочие агенты с адекватной активностью против грамотрицательных микроорганизмов (табл. 2). У пациентов со структурным поражением легких, повышающим риск возникновения грамотрицательных инфекций (бронхоэктазы, муковисцидоз), рекомендована комбинация двух антисинегнойных препаратов.

Рекомендации относительно выбора эмпирической антибактериальной терапии НП у незаинтубированных пациентов очень напоминают рекомендации по терапии ВАП.

Всем клиникам рекомендовано регулярно создавать и распространять локальную антибиотикограмму, в идеале – с учетом локальной популяции пациентов с госпитальной пневмонией. Эмпирический режим антибактериальной терапии основан на локальной встречаемости возбудителей госпитальной пневмонии.

Для пациентов, получающих эмпирическую антибиотикотерапию госпитальной пневмонии, рекомендуется назначать антибактериальные препараты с активностью против *S. aureus*. При наличии факторов риска (антибиотикотерапия в последние 3 мес; пребывание в ОИТ, где частота MRSA >20% или неизвестна) назначается препарат с активностью против MRSA. В этом случае для эмпирической терапии MRSA рекомендуется применять ванкомицин

или линезолид. При отсутствии факторов риска развития MRSA и невысокой вероятности летального исхода предлагается назначить антибиотик с активностью против MSSA. Предлагается режим, включающий цефепим, левофлоксацин, имипенем или меропенем (при доказанном MSSA могут быть использованы цефазолин, оксациллин, но эти антибиотики не применяют для эмпирической терапии).

Для пациентов, получающих эмпирическую антибиотикотерапию госпитальной пневмонии, рекомендуется назначать антибиотик с активностью против *P. aeruginosa* и прочих грамотрицательных микроорганизмов. При наличии факторов риска развития инфекции *P. aeruginosa* или высоком риске летального исхода (ИВЛ, септический шок) предлагается назначить антибиотики двух различных классов с антисинегнойной активностью. При эмпирической терапии пациентов с госпитальной пневмонией рекомендуется не использовать аминогликозид в качестве единственного препарата против *P. aeruginosa*.

Рекомендации направлены на достижение компромисса между обеспечением полного перекрытия возможных возбудителей и исключением избыточного лечения, несущего риски побочных эффектов антибиотиков, клостридиального колита, антибиотикорезистентности и высокой стоимости терапии. У пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких, повышающим риск развития грамотрицательной инфекции, рекомендуется назначение двух противосинегнойных препаратов.

У пациентов с ВАП, вызванной грамотрицательными бактериями, чувствительными только к аминогликозидам и полимиксинам (колистину или полимиксину В), предлагается сочетание ингаляционной и системной антибиотикотерапии.

Сочетанная терапия демонстрирует лучшие результаты, чем одно лишь системное назначение антибиотиков. Целесообразно рассматривать дополнительную ингаляционную антибактериальную терапию как последний метод лечения для пациентов, уже не отвечающих на системную антибиотикотерапию, независимо от того, является ли микроорганизм мультирезистентным или нет. Рекомендация преследует цель улучшения клинических исходов и в меньшей степени учитывает риски и стоимость.

IDSA рекомендует короткий курс антибиотикотерапии для большинства пациентов с НП/ВАП (7-8 дней) независимо от этиологии, а также деэскалацию антибиотикотерапии.

Подготовил Вячеслав Килимчук

Таблица. Биохимичні показники у хворих із гепатопанкреатобіліарною патологією			
Показник	Період дослідження	Основна група	Контрольна група
Загальний білок, г/л	при надходженні	67,24±1,72	60,61±3,15
	1-2-га доба	63,07±0,89	61,67±3,01
	3-4-та доба	57,78±1,01	58,90±2,29
	5-7-ма доба	60,12±1,50	57,30±2,33
Загальний білірубін, мкмоль/л	при надходженні	37,75±8,06	36,49±4,87
	1-2-га доба	22,98±1,88*	34,20±2,15*
	3-4-та доба	17,96±1,73*	55,36±8,39*
	5-7-ма доба	17,25±2,47	32,99±17,49
АлАТ, мкмоль/(год·л)	при надходженні	1,28±0,40	0,93±0,38
	1-2-га доба	1,64±0,54	1,15±0,45
	3-4-та доба	0,83±0,18	1,34±0,51
	5-7-ма доба	0,75±0,38	0,97±0,61
АсАТ, мкмоль/(год·л)	при надходженні	0,86±0,35	0,42±0,10
	1-2-га доба	0,92±0,26	0,82±0,23
	3-4-та доба	0,62±0,11	0,79±0,66
	5-7-ма доба	0,37±0,12	0,27±0,10
Загальний фібриноген, мг	при надходженні	3,97±0,29	3,49±0,49
	1-2-га доба	4,27±0,26	4,33±0,40
	3-4-та доба	4,13±0,34	5,14±0,97
	5-7-ма доба	4,62±0,36	5,10±0,56
Фібриноген В, у.о.	при надходженні	1,00±0,55	2,50±0,65
	1-2-га доба	1,55±0,24	2,07±0,41
	3-4-та доба	2,00±0,33	3,00±0,58
	5-7-ма доба	1,25±0,45	2,17±0,17
Час згортання, с	при надходженні	410,00±37,16	362,50±39,27
	1-2-га доба	481,81±23,05	471,50±46,02
	3-4-та доба	494,82±27,36	450,63±42,90
	5-7-ма доба	495,79±46,00	405,00±64,77
Калій, ммоль/л	при надходженні	4,17±0,26	4,0±1,1
	1-2-га доба	4,23±0,23	4,47±0,61
	3-4-та доба	4,4	4,1
	5-7-ма доба	3,88±0,17	4,0±0,7
Натрій, ммоль/л	при надходженні	134,50±2,41*	150,0±2,0*
	1-2-га доба	133,71±1,87	138,75±1,89
	3-4-та доба	138,0	127,6±4,6
	5-7-ма доба	137,88±1,96	139,5±0,5
Хлор, ммоль/л	при надходженні	94,57±2,23	102,80±4,03
	1-2-га доба	97,83±1,09	100,26±2,44
	3-4-та доба	95,97±2,21	93,03±3,27
	5-7-ма доба	98,43±1,45	88,72±21,77
Сечовина, ммоль/л	при надходженні	5,62±0,29*	10,71±1,47*
	1-2-га доба	7,56±0,91*	12,33±1,53*
	3-4-та доба	6,97±0,61*	13,97±2,89*
	5-7-ма доба	6,21±0,68*	13,13±3,23*
Амілаза, мг/(год·мл)	при надходженні	54,25±10,38	58,59±14,97
	1-2-га доба	36,81±4,52*	69,93±6,65*
	3-4-та доба	30,48±3,89	38,76±4,48
	5-7-ма доба	32,45±3,96	30,35±8,45

Примітка. *Відмінності достовірні (p<0,05) при порівнянні груп.

корекції. У хворих основної групи рівень фібрину залишався стабільним в усі періоди спостереження (p<0,05).

Рівень фібриногену у хворих обох груп залишався практично стабільним.

Фібриноген В виявлено у хворих обох груп із більшою кількістю в контрольній групі в усі періоди спостереження.

У хворих контрольної групи виявлено прогресуюче зниження рівня хлору, починаючи з передопераційного періоду. Можливо, гіпохлоремія є відповіддю на гіперамілаземію, оскільки хлор є стимулятором активності амілази.

Концентрація сечовини у хворих основної групи зберігалась практично стабільною в межах нормальних значень. У хворих контрольної групи виявлено збільшення концентрації сечовини.

У передопераційному періоді у хворих обох груп виявлено помірну гіперамілаземію.

На 1-2-гу добу післяопераційного періоду у хворих основної групи концентрація амілази знизилася з 54,25±10,38 мг/(год·мл) до 36,81±4,52 мг/(год·мл), а нормальних значень досягла вже на 3-4-ту добу. У хворих контрольної групи, навпаки, концентрація амілази підвищилася з 58,59±14,97 мг/(год·мл) до 69,93±16,65 мг/(год·мл) (p<0,05), після чого знизилася до нормального рівня на 5-7-му добу.

Висновки

Застосування L-орнітину-L-аспарату в комплексній терапії хворих із гепатопанкреатобіліарною патологією і печінковою недостатністю знижує прояви цитолітичного синдрому, стабілізує білково-синтетичну функцію печінки та систему гемокоагуляції. Тому застосування препарату Гептор-Фармекс «Здоров'я» може бути рекомендовано до включення до протоколів лікування хворих із гепатопанкреатобіліарною патологією.



Современные подходы к ведению пациентов с сепсисом

23-25 мая в г. Одессе состоялся IV Международный конгресс по гемостазиологии, анестезиологии и интенсивной терапии «Black Sea Pearl». В мероприятии приняли участие ведущие ученые и эксперты из Украины, а также их зарубежные коллеги из Франции, Германии, Италии, Молдовы, России, Израиля. Участники конгресса обсудили современные подходы к диагностике и лечению многих заболеваний и патологических состояний, с которыми врачам-интенсивистам часто приходится сталкиваться в своей практике. Особое внимание было уделено терапии сепсиса, который вот уже много десятилетий остается одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения. В данном обзоре предлагаем читателям ознакомиться с некоторыми из докладов, в которых изложены современные взгляды на патогенез и интенсивную терапию сепсиса.



О принципиально важных моментах в лечении сепсиса и септического шока рассказал член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Владимир Ильич Черный.

Докладчик напомнил, что согласно современным представлениям под термином «сепсис» подразумевается патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую) в виде генерализованного (системного) воспаления. Вследствие прогрессирования воспалительного процесса, вызванного микроорганизмами, происходит массивная продукция медиаторов воспаления, которые, в свою очередь, оказывают повреждающее воздействие на эндотелий сосудов. Это приводит к нарушению сосудистой проницаемости, развитию ишемии органов и тканей, полиорганной недостаточности.

Выраженность органной дисфункции вследствие инфекции оценивают по шкале SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment). Наличие септического шока констатируют при выявлении у пациента персистирующей артериальной гипотензии, требующей применения вазопрессоров несмотря на адекватную инфузионную терапию для поддержания среднего артериального давления ≥ 65 мм рт. ст. в сочетании с уровнем лактата >2 ммоль/л.

У пациентов с подозрением на сепсис или септический шок до начала антибактериальной терапии рекомендуется провести микробиологическое исследование при условии, что оно не приведет к существенной задержке начала терапии. С этой целью можно успешно применять современные диагностические системы. Например, использование системы FilmAggra для идентификации бактериальных изолятов крови позволяет в течение часа правильно идентифицировать 98% мономикробных культур по генам бактерий. У системы масс-спектрометрии VITEK данный показатель составляет около 94%.

Применение антибиотикотерапии в многопрофильной больнице и конкретных стационарах должно основываться на ежедневных данных постоянного регионального микробиологического мониторинга.

До идентификации возбудителя необходимо назначить эмпирическую антибиотикотерапию с учетом всех возможных возбудителей. Предпочтение рекомендуется отдавать деэскалационному методу эмпирической антибиотикотерапии, который ассоциируется с более низкой летальностью и уменьшает риск развития резистентности у больных с тяжелым сепсисом и септическим

шоком. Пациенты высокого риска или высокой степени тяжести состояния (тяжелый физический статус, пожилой возраст, снижение иммунного статуса) должны изначально получать комбинированную антибактериальную терапию. Это может быть карбапенем (имипенем, меропенем либо дорипенем) в комбинации с пиперациллином/тазобактамом; левофлоксацин или цефепим в комбинации с метронидазолом.

При сепсисе, вызванном метициллинрезистентным золотистым (MRSA) и эпидермальным (MRSE) стафилококком, не должны применяться все доступные β -лактамы антибиотики (включая пенициллины, цефалоспорины и карбапенемы), клиндамицин, аминогликозиды. В таком случае показаны гликопептиды, линезолид, цефтаролин, даптомицин.

Важным моментом терапии сепсиса является восполнение объема внутрисосудистой жидкости. Комитет фармаконадзора по оценке рисков (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC), который входит в состав Европейского медицинского агентства, не рекомендует применять растворы гидроксиэтилкрахмала у пациентов с сепсисом или у больных, находящихся в критическом состоянии. В качестве препаратов первой линии при терапии септического шока целесообразно использовать сбалансированные растворы кристаллоидов с резервной щелочностью. Единственным безопасным для пациентов с сепсисом коллоидным раствором является альбумин. Его использование можно рассмотреть у лиц с сепсисом и гипотальбуемией.

Гемодинамический ответ на инфузионную терапию большими болюсными нагрузками (20-30 мл/кг) может приводить к перегрузке объемом. Поэтому P. Marik и R. Bellomo (2016) в своем обзоре по инфузионной терапии сепсиса рекомендуют проводить предварительное «тестирование» ответа на инфузионную терапию путем болюсного введения 200-500 мл жидкости с последующим проведением теста с подъемом ноги и мониторингом сердечного выброса.

Несостоятельность иммунной системы при сепсисе проявляется иммунным дистрессом, что требует соответствующей коррекции. Иммуноглобулинотерапия при сепсисе основывается на представлениях о противомикробных, противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектах антител. В настоящее время используются три вида препаратов иммуноглобулинов: поливалентный иммуноглобулин, содержащий почти исключительно IgG; иммуноглобулин, обогащенный IgM и IgA; моноклональные специфические иммуноглобулины, в частности антитела к эндотоксину. Наибольшая доказательная база накоплена в отношении поливалентного IgG-содержащего

иммуноглобулина. В Украине высокоочищенный поливалентный IgG представлен препаратом Биовен.

Эффективность иммуноглобулинов для внутривенного использования при тяжелых бактериальных инфекциях и сепсисе доказана рядом метаанализов, выполненных специалистами Кокрановского сообщества. Так, в японских рекомендациях по ведению сепсиса указывается, что применение внутривенных иммуноглобулинов сокращает продолжительность проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ), увеличивает выживаемость пациентов с сепсисом. Рекомендуемая доза иммуноглобулина на курс лечения составляет от 0,2 до 1 г/кг и вводят ее в течение не менее 3 дней.

На сегодняшний день иммуноглобулины позиционируют как средство второго ряда для лечения сепсиса при высоком риске летального исхода наряду с антибиотикотерапией. В то же время некоторые исследователи считают целесообразным применение иммуноглобулинов при бактериальном сепсисе в качестве препарата первого ряда наряду с антибиотикотерапией.



Доктор медицинских наук, профессор Алексей Николаевич Нестеренко ознакомил присутствующих с основными положениями Международного руководства по ведению сепсиса и септического шока (пересмотр 2016 года) (Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016).

Стартовая интенсивная терапия

Сепсис и септический шок – неотложные состояния, поэтому в обновленных Международных рекомендациях по ведению сепсиса и септического шока рекомендуется начинать интенсивную терапию немедленно. Уже в течение первых 3 ч необходимо начать лечение вызванной сепсисом гипоперфузии с использованием инфузии растворов кристаллоидов в дозе как минимум 30 мл/кг. После стартовой инфузионной терапии объем дальнейшего инфузионного лечения должен быть пересмотрен в зависимости от гемодинамического статуса пациента. У больных с септическим шоком, нуждающихся в вазопрессорной поддержке, рекомендуется удерживать целевое среднее артериальное давление не ниже 65 мм рт. ст.

Скрининг сепсиса и повышение эффективности его диагностики

Согласно Международному руководству для всех больниц должны быть разработаны программы по повышению эффективности мероприятий,

направленных на выявление сепсиса у тяжелых пациентов и пациентов высокого риска по развитию сепсиса.

Диагностика

Необходимо, чтобы соответствующие обычные микробиологические исследования (включая посевы крови) проводились до начала антибактериальной терапии у пациентов с подозрением на сепсис или септический шок, если ожидание результатов исследования не приведет к существенной задержке начала антибактериальной терапии.

Противомикробная терапия

Рекомендуется после постановки диагноза как можно быстрее использовать внутривенные противомикробные препараты/антибиотики – в течение одного часа при сепсисе или септическом шоке. Задержка с назначением антибактериальной терапии существенно ухудшает прогноз выживаемости. Показано, что каждый час отсрочки начала адекватной антибактериальной терапии снижает выживаемость пациентов на 7,6% (A. Kumar, 2006).

Эмпирическую противомикробную терапию следует начинать препаратами широкого спектра действия с использованием одного или более противомикробных средств у пациентов с проявлениями сепсиса или септического шока, чтобы охватить все возможные патогены (включая бактериальные и, возможно, грибковые или вирусные). У пациентов с сепсисом или септическим шоком рекомендуется использовать режим дозирования антибактериальных препаратов на основе их фармакокинетики/фармакодинамики. Эксперты полагают, что на начальном этапе лечения септического шока комбинированную эмпирическую антибактериальную терапию (с применением по меньшей мере двух антибиотиков разных классов) следует направить на наиболее вероятный бактериальный патоген (патогены). Комбинированная антибактериальная терапия не должна рутинно использоваться при большинстве других опасных инфекционных процессов, включая бактериемию или сепсис без септического шока.

Если установлен патогенный микроорганизм или его чувствительность к антибактериальным препаратам и/или отмечается улучшение клинической картины, рекомендуется сузить эмпирическую антибактериальную терапию. Если комбинированная терапия используется для лечения септического шока, следует провести деэскалацию с прекращением комбинированной терапии в течение нескольких первых дней при улучшении клинической картины и/или наличии данных, свидетельствующих о разрешении инфекции.

Не рекомендуется длительное системное проведение антимикробной профилактики у пациентов с тяжелыми воспалительными процессами неинфекционного происхождения (например, тяжелый панкреатит, ожоговая травма).

Эксперты полагают, что продолжительность противомикробной терапии в течение 7-10 дней достаточна для большинства опасных патогенов, вызывающих развитие сепсиса и септического шока.

Лечение хронических ран с применением фотодинамической терапии и синтетических раневых покрытий

Одной из главных проблем вульноологии является разработка новых и усовершенствование существующих методов лечения гнойных и длительно незаживающих ран, особенно у больных с сахарным диабетом (СД). Для лечения ран предложено множество медикаментозных средств и физических методов, способствующих очищению ран, ускоряющих репаративные и регенераторные процессы в них, а также средств, направленных на профилактику их вторичного инфицирования и формирование вторичных некрозов. Несмотря на большой арсенал таких средств, проблема лечения гнойных и длительно незаживающих ран далека от разрешения. В последние годы появились физические и химические методы лечения ран, применяемые как по отдельности, так и в сочетании.

Перспективным направлением в лечении гнойных и длительно незаживающих ран представляется применение фототерапии (ФТ) и фотодинамической терапии (ФДТ). В последние годы методики закрытия ран синтетическими покрытиями приходят на смену аутодермопластике и занимают прочные позиции в современной вульноологии.

Нами разработана и внедрена методика лечения хронических ран с применением синтетических раневых покрытий и светотерапии.

В исследование было включено 5 пациентов с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы (СДС) на фоне СД 2 типа в возрасте от 52 до 72 лет обо-его пола (1-я группа), и 4 пациента с трофическими язвами венозной этиологии на фоне СД (2-я группа).

Диагноз больным 1-й группы устанавливали на основании жалоб пациента, анамнестических данных, объективного осмотра. В данном исследовании у пациентов с нейроишемической стопой диабетика использовали классификацию PEDIS (perfusion – состояние кровотока, extent/size – размер дефекта тканей,

depth/tissue loss – глубина дефекта, infection – инфекция, sensation – чувствительность), по которой исследуемые пациенты были классифицированы как P3, E391,3±100,42 см², D1-2, I3-4, S1.

Длительность заболевания варикозным расширением вен у больных 2-й группы составляла от 8 до 12 лет. Сроки появления трофических язв на коже голени до момента госпитализации – от 2 до 36 мес. Язвы локализовались в средней трети голени.

У больных 1-й группы выполняли рентгенографию костей стопы и голени (при необходимости). Оценивали лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) – соотношение между систолическим давлением в плечевой артерии и артерии на тыле стопы – при помощи тонометра и аппарата Dopplex (Германия). У исследуемых пациентов этот показатель составлял 0,3-0,5. Прогностическим критерием заживления ран является транскутанное напряжение кислорода (O₂) в тканях. У всех исследуемых пациентов этот показатель был ниже 0,3 мм рт. ст.

Показания к реваскуляризации нижних конечностей устанавливали на основании критериев, сформулированных рабочей группой TASK II (Trans-Atlantic Inter-Society Consensus), в соответствии с которыми 4 пациента 1-й группы относились к классам А и В, один пациент – к классу D.

В динамике оценивали площадь ран, а также такие их характеристики, как динамика роста грануляций и эпителизация ран.

При поступлении больного осуществляли забор материала для микробиологического исследования. При наличии признаков системного воспалительного ответа (в трех наблюдениях) обязательно выполняли бактериоскопию, на основании данных которой назначали стартовую антибактериальную терапию. Микробиологическому исследованию подвергали раневое отделяемое, определяли количественный и качественный состав микрофлоры, а также ее чувствительность к антибиотикам. Следует отметить, что у 4 пациентов

1-й группы определялись мультирезистентные штаммы, а у одного – панрезистентные штаммы возбудителей. При микробиологическом исследовании больных 2-й группы в двух случаях идентифицирован *S. aureus*, в одном – *S. epidermidis* и в одном – *P. aeruginosa*.

Лечение назначали по следующей схеме: компенсация СД (перевод на дробную инсулинотерапию), метаболическая терапия (препараты α-липовой кислоты, витамины группы В), антибактериальная, антикоагулянтная и ангиотропная, антибактериальная терапия, физические методы лечения, терапия, направленная на лечение остеопороза (препараты кальция). У больных 2-й группы применяли венотоники и компрессионное бинтование конечностей.

В комплексе местного лечения ран использованы фотонные матрицы «Барва флекс» А.М. Коробова с различным спектральным диапазоном: длина волны (λ) 660, 470, 525, 405 нм, что соответствовало красному, синему, зеленому и фиолетовому свету, имеющим различные эффекты.

Нами разработана и применена следующая схема лечения СДС (у больных 1-й группы). На этапе подготовки к ФДТ при наличии выраженного отека проводили 3-5 сеансов ФТ синим светом (λ 470-440 нм, длительность сеанса – 5-10 мин). При отсутствии перифокального отека раны подготавливали к ФДТ путем проведения 3-5 сеансов ФТ зеленым светом (λ 550-520 нм, длительность сеанса – 3-5 мин).

Подводимая к ране энергия составляла в среднем 30-40 Дж/см². Плотность мощности света была



В.В. Бойко



Рис. 1. Пациентка И. Рана после обработки ФС «Димегин»



Рис. 2. Пациентка И. Облучение раны фиолетовым светом после обработки ФС



Рис. 3. Пациентка И. Вид раны после 1-го сеанса ФДТ



Рис. 4. Структура покрытия PCL

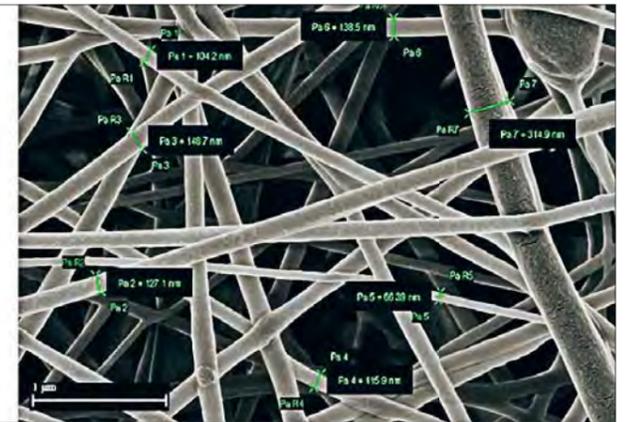


Рис. 5. Пациентка И. Нанесение на раневое покрытие фибринового густка



Рис. 6. Пациентка И. Рана на 5-е сутки после удаления фибринового густка

в пределах 0,1-1,0 Вт/см², а время воздействия на рану варьировало в зависимости от площади ран.

В период подготовки ран к ФДТ параллельно выполнялась реваскуляризация конечностей. Целью реваскуляризации является восстановление магистрального кровотока до стопы предпочтительно через переднюю или заднюю большеберцовую артерию.

При необходимости выполняли хирургическую обработку ран с иссечением некрозов и ликвидацией гнойных затеков с последующей обработкой их растворами антисептиков. На следующие сутки в области дна и краев ран сохранялись очаги некрозов и налет фибрина. После туалета ран 3% раствором перекиси водорода на рану накладывали марлевую салфетку, пропитанную фотосенсибилизатором (ФС), которая находилась в ране в течение 20 мин. В качестве ФС нами был использован Димегин (динатриевая соль 2,7,12,18-тетраметил-3,8-ди (1-метоксиэтил)-13,17-ди (2-оксикарбонилэтил) порфирина). Препарат характеризуется длительной элиминацией из организма, что удлиняет его бактерицидный эффект в ране. Выраженная кожная фототоксичность препарата требует его осторожного применения и предотвращения попадания ФС на неповрежденные ткани. После удаления салфетки с ФС рану облучали фиолетовым или синим светом (λ 405 или 470 нм) (рис. 1-3).

После проведения курса ФДТ переходили на ФТ (облучение ран красным светом (λ 660-630 нм) ежедневно, длительность сеансов – 10-15 мин, кратность – 10-12 сеансов в зависимости от площади ран) до пластического закрытия раневых дефектов.

Закрытие раневых дефектов выполняли синтетическим покрытием PCL (рис. 4) с аппликацией фибринового сгустка и плазмы, обогащенной тромбоцитарным фактором роста без фибрина по разработанной нами методике.

Параметры структур покрытия на основе 3Д-нановолокна соответствовали параметрам кожи человека:

1. Создаваемая при регидратации рН = 3,8-5,6.
2. Толщина окончательного конструкта – 1,5-2,5 мм (возможность довести до этой толщины путем наслаивания нескольких «листов»).
3. Размер пор – от 20 нм до 0,5 мкм.
4. Количество пор на 1 см² – в среднем 100.
5. Модуль упругости (эластичность) – в среднем 106 Н/м².
6. Прочность – около 1,5 кг/мм².
7. Возможность насытить клетками, витамином Е, гиалуроновой кислотой, липосомами.
8. Биосовместимость: адгезивность к клеткам, биорезорбируемость в организме, отсутствие цитотоксичности, отсутствие апиrogenности, отсутствие иммуногенности, отсутствие канцерогенности.
9. Возможность стерилизовать, например радиацией.

Методика закрытия ран заключалась в следующем. У пациента осуществлялся забор 20 мл крови без консерванта из кубитальной вены и ультрацентрифугирование ее для получения фракции, обогащенной тромбоцитарным фактором роста. После туалета раны 3% раствором перекиси водорода и ее кюретажа раневая

поверхность укрывалась раневым покрытием, на которое наносили фибриновый сгусток (рис. 5, 6). Через сутки во время следующей перевязки остатки фибринового сгустка удаляли, а раневое покрытие орошали плазмой, обогащенной аутотромбоцитарным фактором роста (рис. 7, 8).

В одном наблюдении у пациента с синдромом Лериша, хронической ишемией IVB стадии, обширной гнойно-некротической раной левой голени и периоститом большеберцовой кости на фоне СД 2 типа после аортобедренного шунтирования синтетическим протезом и бедренно-подколенного аутовенозного шунтирования была произведена некрэктомия раны левой голени, дефект периоста замещен покрытием PCL с нанесением аутоплазмы, обогащенной тромбоцитарным фактором роста (рис. 9-11). Объем раны после некрэктомии составлял 36,8 см³. В послеоперационном периоде проводилось местное лечение с облучением раны красным светом ежедневно. Краевая эпителизация появилась на 6-е сутки. На 5-е сутки отмечено уменьшение объема раны на 39,2%, на 8-е сутки – на 50,6%. На 12-е сутки после некрэктомии выполнена кожная пластика. Рана зажила вторичным натяжением.

Разработанная методика подготовки больных с трофическими язвами венозной этиологии к плановым операциям на венах заключается в следующем. В I фазе раневого процесса проводили сеансы ФТ зеленым светом (λ 550-520 нм, длительность сеанса – 10-15 мин, кратность сеансов – 5-7 в зависимости от площади ран); после очищения ран, созревания грануляций и появления признаков эпителизации на 8-10-е сутки раневую поверхность закрывали покрытием PCL, после чего выполняли оперативное вмешательство на венах в плановом порядке (рис. 12-14).

Начиная с первых суток послеоперационного периода наряду со стандартно назначаемой терапией в комплекс местного лечения включали ФТ красным светом (λ 660-630 нм, длительность сеанса – 10-15 мин, кратность сеансов – 7-14). Эффективность лечения оценивалась на основании субъективных ощущений пациента, объективных исследований характера и динамики показателей заживления ран (наличие отделяемого, степень развития грануляций и эпителизации, скорость заживления).

Применение ФТ и ФДТ по разработанной нами методике у больных 1-й группы способствовало быстрому (в течение 2-3 сут) очищению ран от гнойно-некротических масс (при традиционном лечении длительность этого этапа составляет от 4-5 до 7-10 сут). Появление первых грануляций отмечено на 4-5-е сутки, а краевой эпителизации – на 6-7-е сутки лечения. При традиционном лечении эти показатели достигаются соответственно на 7-е и 10-11-е сутки. Некротические массы уже после первого сеанса ФДТ активно отторгались,

гнойного отделяемого из раны практически не было. В процессе лечения ни в одном наблюдении не потребовалось выполнения этапных некрэктомий. Сроки лечения составляли 5-7 сут в зависимости от состояния ран.

На фоне проводимого дальнейшего лечения к 2-3-м суткам уменьшался перифокальный отек, к 5-7-м суткам существенно улучшалось качество грануляций и степень эпителизации ран. Площадь поверхности ран до начала лечения составила в среднем 391,3±100,42 см², к 5-7-м суткам – 364,7±44,21 см² и к 10-12-м суткам лечения – 63,95±20,2 см² (p<0,01). Скорость заживления ран к 5-7-м суткам лечения составила 1,58±0,44%, к 10-12-м суткам – 4,72±0,63% (p<0,01). На фоне проводимого лечения отмечались позитивные изменения со стороны микробного пейзажа ран. При поступлении выделяли в основном грамположительные микроорганизмы со средней колонизацией ран 7,42×10⁹ колониеформирующих единиц (КФЕ). Наиболее часто идентифицировали стафилококки (у 4 пациентов) со средней колонизацией (8,46±0,82)×10⁹ КФЕ. На втором месте (у 3 пациентов) были микрококки – (7,24±0,84)×10⁹ КФЕ, на третьем – стрептококки (у 2 пациентов) (7,58±0,87)×10⁹ КФЕ. На 3-5-е сутки отмечалось снижение уровня микробной контаминации ран, но это снижение не носило статистической достоверности. На 6-7-е сутки терапии уровень инфицированности ран снижался ниже критических величин (<105), на 9-10-е сутки исследования не высевались стафилококки и стрептококки, а с 11-х суток – микрококки. У больных, которым проводили ФДТ, при цитологическом исследовании отмечена более быстрая (уже на 3-5-е сутки) деконтаминация ран, что совпадало с данными бактериологического исследования. Раневая поверхность интенсивно очищалась от некротического детрита, что связано с активацией фагоцитарной функции нейтрофилов и макрофагов не только по отношению к патогенам, но и к разрушенным тканевым и клеточным элементам.

Транскутанное напряжение O₂ к 5-7-м суткам лечения у исследуемых больных составляло 0,50-0,6 мм рт. ст.

У больных 2-й группы, которым перед радикальной операцией раневые дефекты закрывали раневым покрытием PCL, после выполнения радикальной операции на венах динамика регресса площади ран была следующей: после операции – 16,92±0,18 см², на 4-5-е сутки – 10,28±0,24 см² (на 39,24%; p<0,05), на 7-10-е сутки – 7,82±0,683 (на 50,63%; p<0,01). Язвы зажили на 15-17-е сутки. Средние сроки пребывания в стационаре – 22,6±2,4 суток.

При изучении локальной микроциркуляции, по данным лазерной доплеровской флоуметрии, у всех обследуемых пациентов уже на 3-и сутки уровень показателя

Продолжение на стр. 48.



Рис. 7. Пациент К. Рана пяточной области с нанесенным синтетическим покрытием PCL, орошенная аутоплазмой



Рис. 8. Пациент К. Рана пяточной области с нанесенным синтетическим покрытием PCL с фракцией, обогащенной тромбоцитарным фактором роста



Рис. 9. Пациент Я. Рентгенограмма голени: признаки периостита малоберцовой кости



Рис. 10. Пациент Я. Некрэктомия раны голени с закрыванием дефекта периоста покрытием PCL с фракцией, обогащенной тромбоцитарным фактором роста



Рис. 11. Пациент Я. Рана на 10-е сутки лечения



Рис. 12. Пациент Н. Трофическая язва голени после проведения ФТ



Рис. 13. Пациент Н. Трофическая язва закрыта раневым покрытием



Рис. 14. Пациент Н. Трофическая язва после плановой операции на венах

Лечение хронических ран с применением фотодинамической терапии и синтетических раневых покрытий

Продолжение. Начало на стр. 46.

микроциркуляции (ПМ) достоверно снижался относительно группы с традиционным лечением до $6,1 \pm 0,9$ против $7,6 \pm 0,4$ перфузионной единицы (п. ед.). На 7-е сутки этот показатель составил $4,5 \pm 0,5$ п. ед. (в контроле — $6,2 \pm 0,6$ п. ед.), а на 21-е сутки характер первичной доплерограммы и уровень ПМ в области раны достоверно не отличались от таковых интактной кожи. Анализ амплитудочастотной гистограммы показал, что если амплитуда вазомоций на 3-и сутки лечения при проведении ФДТ несколько превышала аналогичный показатель, а на 21-е сутки составила максимальное значение среди всех больных ($1,14 \pm 0,28$ п. ед.), то активность вазомоций, среднее квадратичное отклонение (Ав/СКО) приблизилась к норме и даже несколько превысила ее ($393 \pm 28,4\%$) при норме $370 \pm 26,0\%$. Значение Ав/СКО при традиционном лечении составило $323 \pm 32,1\%$.

При традиционных методах лечения хронических ран цитологическое исследование свидетельствует о замедленном течении раневого процесса: на 3-и и 6-е сутки существенного различия в цитограммах по сравнению с исходными не отмечено. Только на 14-21-е сутки традиционного лечения наблюдалось некоторое снижение микробной контаминации, усиление фагоцитоза и незначительное увеличение содержания макрофагов и фибробластов, то есть переход к воспалительному типу цитограмм. Однако в эти сроки инфицированность и воспалительная реакция ($80,8 \pm 3$ нейтрофила в мазке) оставались выраженными.

В мазках-отпечатках с поверхности ран после 1-2 сеансов ФДТ значительно уменьшалось количество нейтрофилов, что может быть связано с накоплением в них ФС и последующим разрушением их под действием света. Через 3 сут абсолютное количество нейтрофилов возрастает за счет новых клеток с активной фагоцитарной функцией, мигрирующих из сосудов грануляционной ткани. При этом увеличивается содержание макрофагов, в том числе зрелых, активно фагоцитирующих форм, а затем и фибробластов различной степени зрелости. Это свидетельствует о переходе от воспалительно-некротического типа к воспалительному, а затем к воспалительно-регенераторному и регенераторному. Таким образом, цитологическое исследование свидетельствует, что использование ФДТ способствует раннему очищению ран от некротического детрита и снижению уровня микробной контаминации, а также усилению фагоцитоза, ускорению макрофагальной и фибробластной реакции.

Патоморфологическое исследование биоптатов из длительно незаживающих ран до начала лечения, как и цитологическое исследование, указывает на значительное замедление и извращение репарации в ране. Отмечаются значительные микроциркуляторные нарушения: сладж эритроцитов и стаз, микротромбозы, выраженный васкулит, фибриноидный некроз стенок, отек и лимфостаз, недостаточность макрофагальной реакции, угнетение пролиферации и дистрофия фибробластов, извращенный фибриллогенез коллагена.

Данные морфологического исследования биоптатов у больных с хроническими ранами на фоне применения традиционного лечения свидетельствуют о торможении раневого процесса: к 7-14-м суткам воспалительные проявления преобладают над репаративными, грануляционная ткань остается незрелой.

При использовании ФДТ течение раневого процесса интенсифицируется: уже на 7-е сутки уменьшалась или полностью исчезала микробная контаминация, отмечалось исчезновение некротического детрита, что соответствовало и данным цитограмм. Отмечалась нормализация микроциркуляции. Следует отметить, что у некоторых больных, у которых до лечения патологическая грануляционная ткань отличалась слабостью нейтрофильной реакции, последняя уже после 1-го сеанса ФДТ временно усиливалась, что можно считать хорошим прогностическим признаком, учитывая роль нейтрофилов в очищении ран.

Через 7-14 сут количество макрофагов в ткани существенно увеличивалось, при этом преобладали зрелые макрофаги с активной фагоцитарной функцией.

В целом воспалительная фаза протекает на фоне ФДТ значительно быстрее и в более ранние сроки переходит

в репаративную. Отмечается активная пролиферация фибробластов, синтез ими кислых глюкозаминогликанов и коллагена, фиброгенез коллагеновых волокон, образование и созревание уже к 14-м суткам полноценной грануляционной ткани с вертикальными сосудами, которая к 21-м суткам превращается в фиброзно-рубцовую. Одновременно происходила регенерация эпидермиса: к 7-14-м суткам отмечается краевой рост незрелого эпителия, а к 21-м — формируется зрелый эпителий. Размеры ран сокращаются за счет эпителизации и контракции рубцовой ткани. Таким образом, цитологическое и патоморфологическое исследования выявили отчетливую стимуляцию угнетенного раневого процесса в ранах под влиянием ФДТ и ФТ.

Известно, что при микробном повреждении тканей происходит индукция антигенспецифических реакций в ответ на эндотоксины и компоненты мембраны, высвобождающиеся при разрушении микроорганизма.

Окончательный механизм положительного влияния ФТ и ФДТ далек от полного понимания, однако некоторые его моменты могут быть сформулированы следующим образом. В регуляции смены стадий раневого процесса существенная роль принадлежит лейкоцитам. Однако имеется ряд факторов, нарушающих нормальное течение процесса заживления ран, главным из которых в длительно существующей ране является инфицирование. Высокий уровень бактериальной обсемененности приводит к увеличению концентрации бактериальных эндотоксинов. С другой стороны, известно, что эндотоксины в зависимости от концентрации двухфазно влияют на функциональную активность лейкоцитов: полиморфноядерных лейкоцитов и мононуклеаров. При высокой концентрации эндотоксинов отмечается ингибирование функциональной активности лейкоцитов и их деструкция.

На рисунке 15 представлены основные компоненты клеточного и межклеточного метаболизма, которые участвуют в деградациии и ремоделировании, а также процессах регенерации соединительной ткани. Под действием цитокинов и факторов роста макрофаги и фибробласты в соединительной ткани продуцируют протеолитические ферменты (матриксные металлопротеиназы), которые влияют на миграцию, деградацию, мобилизацию факторов роста и ангиогенез.

На стадии регенерации низкомолекулярные адаптерные белки и ингибиторы деструкции коллагена способствуют заживлению раны без образования выраженных келоидных рубцов. Световое воздействие может индуцировать синтез белков (тенасцина TN-C и тромбоспондина TSP-2), которые являются ингибиторами металлопротеиназ и предотвращают избыточную деструкцию, а также пролиферацию соединительнотканых клеток.

На рисунке 16 представлена электрофореграмма паттернов сывороточных белков, содержащих низкомолекулярные преальбуминовые фракции ингибиторных и адаптерных белков.

Известно также, что процесс заживления ран проходит через взаимосвязанные и контролируемые стадии: воспаление, пролиферация, созревание грануляционной ткани и эпителизация. Микробные антигены при попадании в организм нейтрализуются белками системы комплемента (C) C3, C4, C5 и иммуноглобулинами (Ig) IgA, IgM, IgG. Антитела с антигенами и комплементом (АТ + АГ + комплемент) образуют циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК). ЦИК могут выводиться из организма или их дальнейший процессинг может осуществляться с помощью фагоцитоза. Фагоцитоз является мощным барьерным фактором, но при хронизации процесса и бактериальной экспансии страдают все стадии фагоцитоза антиген-презентирующих клеток, что не поддается медикаментозной коррекции.

В связи с этим можно предположить, что динамика раневого процесса при воздействии ФДТ заключается в следующем. При исходно высоком уровне контаминации ран и, как следствие, большой концентрации эндотоксинов в экссудате, полиморфноядерные лейкоциты насчитываются в небольшом количестве и имеют низкий уровень функциональной активности. При проведении ФДТ в присутствии ФС происходит поражение бактериальной клетки, снижение уровня инфицирования и концентрации эндотоксинов. Наряду с этим начинается активация хемотаксиса, адгезии и эндоцитоза бактерий фагоцитирующими нейтрофилами за счет кислороднезависимого эндоцитоза и «кислородного взрыва» в результате образования синглетного кислорода.

При этом полиморфноядерные лейкоциты не ингибируются, а наоборот, происходит активация их фагоцитарной активности, что ведет к более быстрому очищению ран. Гранулоцитарные нейтрофилы при контакте с микробными антигенами осуществляют их процессинг — фагоцитоз. Процессинг разрушения микроорганизмов осуществляется с помощью лизосомальных ферментов внутри фагосомы. Гидролитические ферменты фагосомы — гранзимы, лактоферрины, протеазы, нуклеазы, липазы, фосфолипазы, фосфатазы, сульфатазы — активно участвуют в этом процессе.

Процессинг микроорганизмов также осуществляется с участием активных форм кислорода: супероксидного анион-радикала (O_2^-) с образованием перекиси водорода H_2O_2 , хлорноватистой кислоты $HOCl$, миелопероксидазы (МРО) и фосфолипазы A_2 , которые катализируют реакции расщепления веществ, составляющих структуру микроорганизмов. В завершение этого процесса нейтрофилы погибают. Сочетанное действие синглетного кислорода и гидролитических ферментов вызывает разрушение мембраны фагоцита по механизму перекисного окисления липидов и активирует окислительную способность фагоцитирующих нейтрофилов. Клетки поглощают и окисляют гранулы красителя с различной интенсивностью, в зависимости от восстановительной способности ферментов, под влиянием супероксидного анион-радикала (O_2^-), образуяшегося в процессе НАДФН-оксидантной реакции.

Смена стадий процесса заживления хронических ран, переход воспаления в фазу грануляций сопровождается изменением состава популяции лейкоцитов в ране: вместо нейтрофилов в очаг воспаления

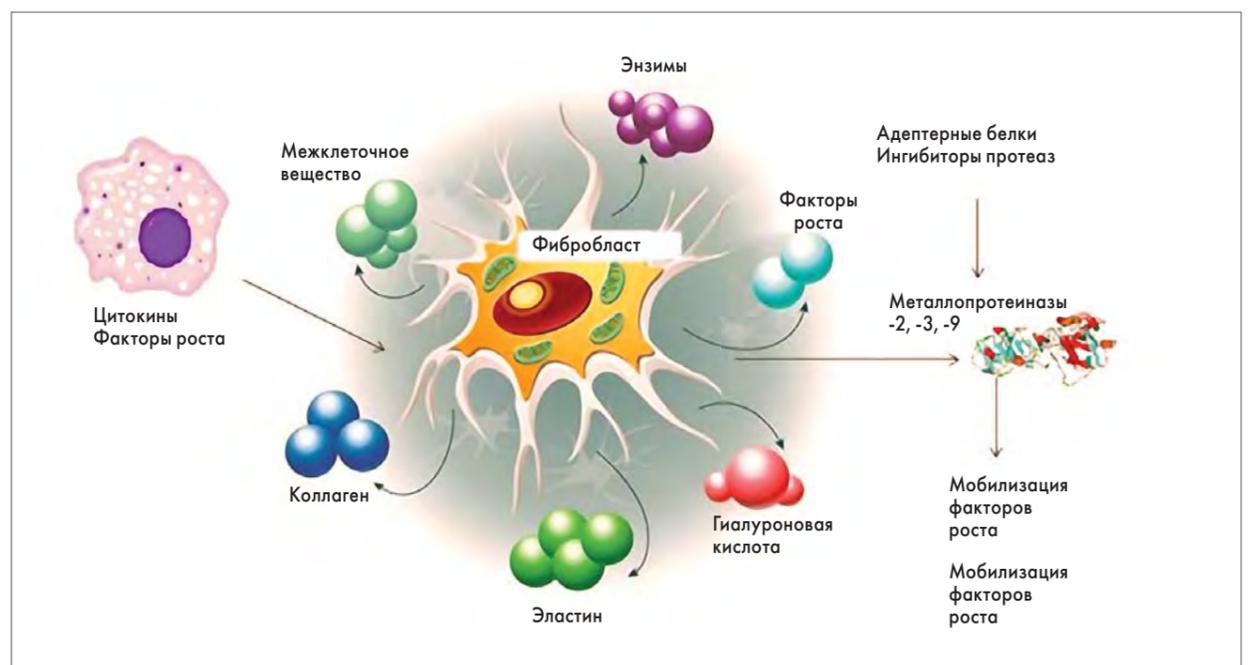


Рис. 15. Взаимодействие клеточных факторов и медиаторов, участвующих в воспалении, повреждении тканей и клеточном метаболизме, обеспечивающих регенерацию и ремоделирование межклеточного матрикса в соединительной ткани

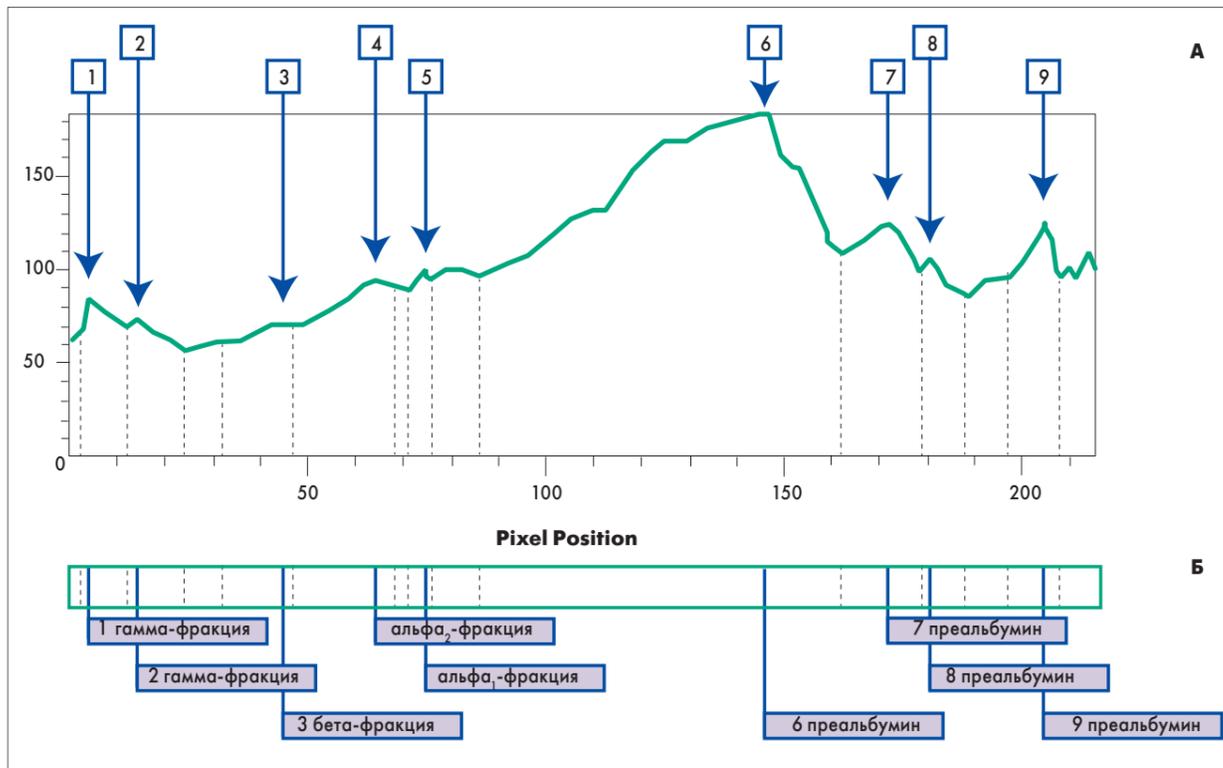


Рис. 16. А – графическое изображение результатов электрофореза сывороточных белков в полиакриламидном геле; Б – электрофореграмма белков, на которой видны дополнительные преальбуминовые фракции регуляторных адаптерных белков

приходят мононуклеарные клетки, моноциты и макрофаги, способные к продукции большого количества различных цитокинов.

Вышеперечисленные события в ране вызваны поражающим действием ФДТ на микрофлору. Это обусловлено высоким уровнем аккумуляции бактериальными клетками экзогенного ФС и инициацией вторичных свободнорадикальных реакций. Вместе с тем собственные клетки, находящиеся в раневом дефекте, не способны интенсивно аккумулировать значительные количества ФС и связывают его в меньшем количестве по сравнению с бактериями. При этом световое воздействие сопровождается стимуляцией

клеток. Применительно к лейкоцитам воздействие ФДТ в присутствии небольшого количества ФС может оказывать непосредственное влияние, что выражается в двух эффектах: увеличении бактерицидности и активации регенераторных процессов.

Высокий уровень индукции ферментов ФС способствует нормализации иммунореактивности. Несмотря на высокую спонтанную окислительную и низкую индуцированную активность фагоцитов, окислительный резерв гранулоцитов возрастает после светового воздействия.

Увеличение бактерицидности лейкоцитов обусловлено фотоиндуцированным возрастанием

продукции кислородных радикалов за счет увеличения активности НАДФН-оксидазы, а активация синтеза приводит к образованию весьма важных, с точки зрения рассматриваемых событий, белков: индуцибельной NO-синтазы и цитокинов. Образование индуцибельной NO-синтазы сопровождается увеличением продукции оксида азота, который является фактором, отвечающим за вазодилатацию микрососудов. Все это приводит к улучшению микроциркуляции, отмечаемому при воздействии ФДТ в процессе заживления ран. Благодаря этим и другим факторам ФДТ при лечении длительно незаживающих ран дает первичный стимул, ускоряющий торпидный раневой процесс и затем последовательно сокращающий время всех фаз заживления ран на фоне активации барьерной функции фагоцитоза.

Таким образом, разработанный метод лечения хронических ран с использованием ФТ и ФДТ с последующим пластическим закрытием дефектов синтетическими раневыми покрытиями патогенетически обоснован и высоко эффективен в сравнении с традиционными методами лечения. Комбинированное световое воздействие с использованием ФС стимулирует образование активных форм кислорода, усиливая эффект фагоцитирующих клеток, что проявляется в активации хемотаксиса, адгезии и эндцитоза нейтрофилов. ФДТ усиливает молекулярные механизмы межклеточного взаимодействия на всех этапах активации первичного иммунитета. Фагоцитоз и показатели гуморального иммунитета у больных с хроническими ранами нормализуются на фоне комбинированной ФДТ. Аппликация фибринового сгустка на рану способствует ее очищению от киллерных и фагоцитирующих клеток, а аппликации плазмы, обогащенной тромбоцитарным фактором роста без фибрина, способствуют усилению регенеративных функций и грануляции. Замещение дефектов тканей раневыми покрытиями является предпочтительным по сравнению с аутодермопластикой, особенно у больных с СД, ввиду сохранения целостности собственной кожи. Кроме того, раневые покрытия можно насыщать лекарственными средствами, стимулирующими заживление ран (витамином Е, гиалуроновой кислотой, липосомами и др.).

3

ПРЕСС-РЕЛИЗ

3 ноября состоится Киевский мировой хирургический конгресс – 2017 г. Киев 18 сентября 2017 г.

22-23 ноября 2017 г. состоится Киевский мировой хирургический конгресс – 2017. Основная задача мероприятия – создание крупнейшей в Украине международной дискуссионной платформы, которая объединит украинских хирургов со всего мира в области неотложной, травматической военной хирургии.

интерактивный контент, включая онлайн-трансляции из операционных в режиме реального времени и смогут лично услышать от ведущих специалистов актуальные новости украинской хирургии.

Среди почетных спикеров:
Андрей Копчак, доктор наук, профессор, директор Стоматологического медицинского центра НМУ им. А.А. Богомольца;
Игорь Федирко, руководитель клиники челюстно-лицевой хирургии Центрального военного госпиталя;
Илья Емец, директор Научно-практического медицинского центра детской кардиологии и кардиохирургии МЗ Украины, министр здравоохранения Украины (2010-2011);
Виталий Цимбалюк, президент Национальной академии медицинских наук Украины, главный нейрохирург;
Константин Копчак, д. мед. н., ведущий научный сотрудник Национального института рака;
Леонид Коган, к. мед. н., заведующий отделением пластической и ожоговой хирургии, Медицинский центр Галилеи, Израиль;
Сергей Байдо, к. мед. н., заместитель главного врача по хирургии, клиника LISOD;
Давид Какишвили, директор департамента урологической онкологии, директор департамента робототехнической хирургии, заместитель директора отделения урологии, Rambam Health Care Campus, г. Хайфа, Израиль;
Александр Стаховский, к. мед. н., старший научный сотрудник отделения онкоурологии Национального института рака;
Артем Зелинский, заведующий отделением опухолей желудочно-кишечного тракта Харьковского областного клинического онкологического центра;
Яниндра Варусавитарне, ведущий хирург, St-Mark's Hospital, г. Лондон, Великобритания;
Василь Дробот, ведущий специалист по общей хирургии, хирургии молочной железы и восстановительной микрохирургии молочной железы, Медицинский центр Галилеи, Израиль;
Алон Бен Нун, профессор, руководитель отделения торакальной хирургии, Sheba medical Center, Израиль;
Александр Возняк, к. мед. н., руководитель Центра нейрохирургии клинической больницы «Феофания» (г. Киев), вице-президент Украинской ассоциации нейрохирургов;
Штефан Фихтнер-Файгель, к. мед. н., профессор, главный врач отделения общей и висцеральной хирургии, Университетская клиника г. Фрайбурга;
Андрей Конох, директор по развитию бизнеса Студии Медицинской Анимации Nanobot Medical;
Джозеф Ватфах, лапароскопический хирург, Великобритания;
Владимир Негодуйко, к. мед. н., начальник операционного отделения ВМКЦ Северного региона Министерства обороны Украины;
Эндрю Смит, ведущий хирург-травматолог, Defence Medical Group South West, Великобритания, и другие.

Программа мероприятия и детали регистрации на сайте: www.a7conf.com/kgsc

Организатор Форума – Медицинский центр «VALIKHNOVSKI SURGERY INSTITUTE», соорганизатор – A7 CONFERENCES. HR-партнер – HeadHunter Украина. Генеральный радиопартнер – Радио Голос Столицы. Эксклюзивный бизнес медиа-партнер – журнал Бизнес. Медиа-партнеры: MedExpert, Likar.info, PharmaNet, Апостроф, iPress, издательский дом «Профессиональные издания», медицинская газета «Здоровье Украины». При поддержке: Kyiv Post, Обозреватель, Медцентр, Medicina.ua, Likarni.ua, Doctora.ua, Ера-радио, МедДовідка.

Аккредитация СМІ по тел.: +38 044 227 27 77, +38 063 145 87 35, anna@a7-group.com (контактное лицо – Анна-Вероника Краснопольская).



Организатор форума – Медицинский центр «VALIKHNOVSKI SURGERY INSTITUTE», соорганизатор – A7 CONFERENCES.

Место проведения форума: ГП «Национальный культурно-художественный и музейный комплекс «Мистецький арсенал» (ул. Лаврская, 10-12, г. Киев, Украина).

Самый большой **Киевский мировой хирургический конгресс** впервые в истории Украины продемонстрирует уникальный опыт украинских хирургов с передовой. Уникальность мероприятия состоит в том, что его посетят украинские хирурги, работающие по всему миру. В рамках конгресса состоится презентация европейских протоколов и стандартов хирургической помощи, а также презентация опыта Украины как хедлайнера и трендсеттера военной хирургии Европы и мира. В конгрессе примут участие докладчики самого высокого уровня – только профессора и доктора наук из 12 стран мира.

В конгрессе примут участие зарубежные хирурги-практики мирового уровня, имеющие украинские корни. Впервые они встретятся на Киевском мировом хирургическом конгрессе, чтобы обменяться опытом.

Ростислав Валихновский, основатель Медицинского центра «VALIKHNOVSKI SURGERY INSTITUTE», вице-президент Всеукраинской ассоциации пластических, реконструктивных и эстетических хирургов, инициатор и организатор конгресса, заслуженный врач Украины отметил: «Я убежден, что именно сейчас время собрать лучших из лучших украинских хирургов, работающих в мире, особенно тех, кому небезразлично будущее медицины и, в частности, хирургия Украины, а также здоровье каждого из нас. Наша страна переживает очень сложное время – продолжается вооруженный конфликт на востоке Украины, растет заболеваемость и уменьшается продолжительность жизни. Главная цель конгресса – обмен опытом и практическое использование современных мировых стандартов хирургической помощи мирного и военного времени».

Киевский мировой хирургический конгресс предусматривает следующие секции для обсуждения:

- нейрохирургия, офтальмология;
- челюстно-лицевая хирургия, стоматология;
- эндокринная хирургия;
- торакальная хирургия;
- кардиохирургия;
- хирургия пищеварительного тракта;
- хирургия органов малого таза;
- хирургия травмы (хирургия конечностей), сосудистая хирургия, микрохирургия, реконструктивная хирургия.

В рамках конгресса состоится специальный круглый стол с иностранными инвесторами, которые заинтересованы помочь хирургическому сектору Украины. Посетители мероприятия получат 100%

Пентоксифиллин открывает новые возможности в лечении острого панкреатита

Острый панкреатит – остро протекающее асептическое воспаление поджелудочной железы, в основе которого лежат некробиоз панкреатоцитов и ферментная аутоагрессия с последующим некрозом и дистрофией железы и присоединением вторичной гнойной инфекции. Несмотря на применение современных методик консервативного и оперативного лечения, летальность при данном заболевании остается очень высокой и может достигать 40-70% при деструктивных формах. Поэтому поиск новых эффективных подходов и методов лечения острого панкреатита продолжается.

Последние достижения в области лечения острого панкреатита

Эпидемиологические исследования показывают, что заболеваемость острым панкреатитом постоянно растет – с 31,7 до 67,1 случая на 100 тыс. населения в год в период между 1984 и 2009 годами по данным D.C. Moffatt и соавт. (2013). Одной из вероятных причин такого положения является увеличение потребления алкоголя. В то же время, согласно данным тех же авторов, благодаря совершенствованию подходов к лечению в настоящее время наблюдается снижение смертности при данной патологии.

Что касается факторов риска острого панкреатита, то не вызывает сомнений роль алкоголя и курения (S. Munigala et al., 2013), а также патологии желчного пузыря. Также имеются данные о том, что индуцировать развитие этого заболевания могут ряд препаратов, в частности, омепразол, гидрохлоротиазид, лизиноприл, метформин, симвастатин (B.U. Wu et al., 2013), а также такие хирургические вмешательства, как эндоскопическая ретроградная панкреатография (M. Idrees et al., 2013; I. Vasim et al., 2013) и бариатрические операции (A. Zelisko et al., 2013).

Основным прогностическим фактором при остром панкреатите является наличие панкреатического некроза. Его раннюю диагностику позволяет проводить перфузионная компьютерная томография (начиная с третьего дня заболевания, поскольку в более раннем периоде возможны ложнонегативные результаты). С худшим исходом заболевания также ассоциируется дефицит витамина D (P. Nair, V. Venkatesh, 2012; D.K. Bhasin et al., 2013).

Полезными прогностическими маркерами могут быть нейтрофильный ассоциированный с желатиназой липокалин и остеоопонтин, уровень которых является предиктором развития тяжелого острого панкреатита, острой органной недостаточности и смерти (P.K. Siddappa et al., 2013; R. Chalapathi et al., 2013).

Факторами, связанными с большей секвестрацией жидкости при остром панкреатите, являются алкогольная этиология заболевания, повышенный гематокрит и наличие критериев синдрома системного воспалительного ответа; скопление жидкости ассоциируется с ухудшением исхода заболевания (E. De-Madaria et al., 2013).

Лечение острого панкреатита является достаточно сложной задачей. Важная роль в этом случае отводится инфузионной терапии, хотя ее тактика и объем все еще остаются предметом дискуссии. Так, результаты метаанализа A. Choudhary и соавт. (2013) продемонстрировали, что ранняя и агрессивная инфузионная терапия ассоциируется с более высокой смертностью и тенденцией к более частому развитию респираторных осложнений.

Получение энтерального питания давно стало стандартом в ведении пациентов с острым панкреатитом. Согласно данным метаанализа O.J. Vakker и соавт. (2013) энтеральное питание, начатое в течение

24 ч после госпитализации, значительно улучшает результаты терапии острого панкреатита (снижает риск инфицирования некроза поджелудочной железы, органной недостаточности и/или смертность) по сравнению с более поздним его началом.

До недавнего времени не было лекарственных средств, которые бы способствовали улучшению прогноза острого панкреатита, модулируя воспалительный ответ. В связи с этим перспективным является применение пентоксифиллина, который блокирует фактор некроза опухоли α (TNF- α), ассоциированный с развитием мультиорганной недостаточности при тяжелом остром панкреатите. В двойном слепом рандомизированном исследовании S.S. Vege и соавт. (2013) прием пентоксифиллина способствовал уменьшению продолжительности пребывания пациентов с острым панкреатитом в стационаре и реанимационном отделении, а также реже возникала необходимость перевода больных в отделение интенсивной терапии.

В другом исследовании R. Wang и соавт. (2013) было показано, что сочетанное назначение октреотида и цефалоспоринов снижает частоту развития тяжелого панкреатита и органной недостаточности по сравнению с одним только октреотидом.

Пациенты с легким панкреатитом через сутки после госпитализации могут проходить дальнейшее лечение в амбулаторных условиях, что позволяет сократить расходы на лечение данного заболевания (A.T. Ince et al., 2013).

E. de-Madaria. Latest advances in acute pancreatitis. Gastroenterol Hepatol. 2013 Oct; 36 Suppl 2: 98-102.

Пентоксифиллин в лечении острого панкреатита: патофизиологическое обоснование

В дополнение к своим гемореологическим эффектам пентоксифиллин оказывает противовоспалительное действие, ингибируя активацию NF- κ B и образование TNF- α .

A.M. Coelho и соавт. (2012) изучили эффективность пентоксифиллина в экспериментальном исследовании с индуцированным таурохолатом острым панкреатитом у самцов крыс Wistar. Физиологический раствор или пентоксифиллин вводили через 1 ч после индукции заболевания. Через 3 ч после этого определяли перитонеальный уровень TNF- α и сывороточные уровни интерлейкинов (IL-) 6 и -10 (с помощью иммуносорбентного анализа с ферментным связыванием – ELISA). Кроме того, определяли активность легочной миелопероксидазы, проводили гистологическое исследование легочной ткани и поджелудочной железы и анализ смертности. Применение пентоксифиллина обеспечило значительное снижение перитонеального уровня TNF- α и сывороточных уровней IL-6 и IL-10 по сравнению с группой физиологического раствора, а также наблюдалось снижение смертности в группе пентоксифиллина. Авторы пришли к выводу,

что использование пентоксифиллина при остром панкреатите снижает уровни провоспалительных цитокинов, что улучшает прогноз при данном заболевании.

Похуже экспериментальное исследование было проведено A.S. Matheus и соавт. (2009). Животные были разделены на три группы: контрольную, индуцированного панкреатита с применением пентоксифиллина и без получения данного препарата. Выраженность воспалительного ответа оценивали с помощью гистологического исследования и определения уровня провоспалительных цитокинов (IL-6, -10 и TNF- α), а также анализировали показатели смертности и частоту инфицирования панкреонекроза. В группе животных, получавших пентоксифиллин, наблюдалось статистически значимое снижение уровней воспалительных цитокинов, повреждения поджелудочной железы по данным гистологического исследования, частоты панкреатической инфекции, что в итоге привело к значительному снижению смертности.

Le Campion и соавт. на основании полученных ранее данных предположили, что пентоксифиллин способен уменьшить поражение поджелудочной железы и почек, а также системный воспалительный ответ при ишемически реперфузионных повреждениях поджелудочной железы. Модель ишемии-реперфузии поджелудочной железы воспроизводили на крысах Wistar, пережимая в течение 1 ч сосуды селезенки. Животные, которых подвергали ишемии-реперфузии, были разделены на две группы. Крысы первой группы (n=20; контроль) получали физиологический раствор, вводимый внутривенно через 45 мин после ишемии. Животные второй группы (n=20) получали пентоксифиллин в дозе 25 мг/кг внутривенно через 45 мин после ишемии. После этого определяли уровни амилазы, креатинина, TNF- α , IL-6 и IL-10, панкреатического малондальдегида (маркер окислительного стресса), легочной миелопероксидазы, а также выполняли гистологическое исследование тканей поджелудочной железы. В группе пентоксифиллина было отмечено достоверное снижение сывороточных уровней TNF- α , IL-6 и IL-10 по сравнению с контрольной группой. Результаты гистологического анализа были существенно лучше у животных, которые получали пентоксифиллин, что указывает на менее серьезное повреждение поджелудочной железы. Авторы подчеркивают, что уменьшение почечной дисфункции и ишемических и реперфузионных повреждений поджелудочной железы на фоне применения пентоксифиллина может быть использовано при оперативных вмешательствах на поджелудочной железе.

A.M. Coelho et al. Is there a therapeutic window for pentoxifylline after the onset of acute pancreatitis? Acta Cir Bras. 2012 Jul; 27 (7): 487-93.

A.S. Matheus et al. Do the effects of pentoxifylline on the inflammatory process and pancreatic infection justify its use in acute pancreatitis? Pancreatol. 2009; 9 (5): 687-93.

E.R. Le Campion et al. Effects of intravenous administration of pentoxifylline in pancreatic ischaemia-reperfusion injury. HPB (Oxford). 2013 Aug; 15 (8): 588-94.

Лечение пентоксифиллином при остром панкреатите: результаты пилотного двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования

Как отмечалось ранее, при остром панкреатите TNF- α ассоциируется с полиорганной недостаточностью, а на животных моделях его блокада с помощью введения пентоксифиллина улучшала исходы заболевания. Эффективность пентоксифиллина в лечении тяжелого острого панкреатита у людей изучалась в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании S.S. Vege и соавт. (2015). В него были включены 28 пациентов с прогнозируемым тяжелым острым панкреатитом, которые в течение 72 ч после постановки диагноза были рандомизированы для получения пентоксифиллина или плацебо. Основные исходные характеристики пациентов в обеих группах были сходными. Средняя продолжительность госпитализации в группе пентоксифиллина составила 3 дня, а в группе плацебо – 5 дней (p=0,06). В группе пентоксифиллина сократилась частота длительного пребывания в стационаре (более 4 дней) по сравнению с группой плацебо (p<0,05). И наконец, ни одному из пациентов в группе пентоксифиллина не понадобилась госпитализация в отделение интенсивной терапии по сравнению с 4 больными в группе плацебо. В группе плацебо развитие панкреонекроза констатировано у 2 пациентов, органной недостаточности – у 3, рецидив – у 1 больного, в то время как в группе пентоксифиллина ни одного такого случая не зафиксировано. При этом у пациентов, получавших пентоксифиллин, не наблюдалось никаких побочных эффектов. Авторы пришли к выводу, что пентоксифиллин, вводимый в течение 72 ч после постановки диагноза прогнозируемого тяжелого острого панкреатита, позволяет уменьшить тяжесть заболевания.

S.S. Vege. Pentoxifylline Treatment in Severe Acute Pancreatitis: A Pilot, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial. Gastroenterology. 2015 Aug; 149 (2): 318-20.e3.

Справка 3У

На отечественном фармацевтическом рынке одним из новых, но уже хорошо зарекомендовавших себя препаратов пентоксифиллина является Пентотрен производства фармацевтической фирмы «Дарница».

Пентотрен выпускается в виде готовой инфузии пентоксифиллина в полипропиленовых флаконах с евроколпачком согласно требованиям стандартов GMP (Good Manufacturing Practice). Современная технология производства позволяет осуществить формирование, наполнение и герметизацию данных флаконов в ходе единого технологического цикла, в стерильных условиях, без вмешательства человека. Полипропиленовый коллапсирующий флакон химически инертен, абсолютно не токсичен, аэрационногенен, а также не требует применения вентиляционной иглы.

Подготовила **Наталья Мищенко**



Pentotren Пентотрен

Розчин для інфузій. 1 мл розчину містить: пентоксифіліну - 0,5 мг.



Якість підтверджено
сертифікатом GMP

ВІЛЬНИЙ РУХ КРОВІ

ГОТОВА ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ СТЕРИЛЬНА ІНФУЗІЯ

ПОКРАЩУЄ мікроциркуляцію
ТА ПОСТАЧАННЯ ТКАНИН КИСНЕМ¹

ПОЛІПШУЄ РЕОЛОГІЧНІ
ВЛАСТИВОСТІ КРОВІ¹

У СУЧАСНОМУ
ПОЛІПРОПІЛЕНОВОМУ ФЛАКОНІ
З ЄВРОКОВПАЧКОМ²



Склад: Пентоксифілін. **Лікарська форма.** Розчин для інфузій. Р.П.№ UA/15146/01/01 від 18.05.2016. **Фармакотерапевтична група.** Периферичні вазодилатори. Код АТХ C04A D03. **Показання.** Атеросклеротична енцефалопатія; ішемічний церебральний інсульт; дисциркуляторна енцефалопатія; порушення периферичного кровообігу, зумовлені атеросклерозом, цукровим діабетом (включно з діабетичною ангіопатією), запаленням, трофічні розлади у тканинах, які пов'язані з ураженням вен або порушенням мікроциркуляції (посттромбофлебійний синдром, трофічні виразки, гангрена, відмороження); облітеруючий ендартерит; ангіонейропатія (хвороба Рейно); порушення кровообігу ока (гостра, підгостра, хронічна недостатність кровообігу у сітківці і судинній оболонці ока); порушення функції внутрішнього вуха судинного генезу, які супроводжуються зниженням слуху. Побічні реакції: Аритмія, тахікардія, стенокардія, кардіалгія, коливання артеріального тиску, відчуття стискання за грудниною; відчуття жару (припливи), кровотечі, периферичний набряк; тромбоцитопенія з тромбоцитопенічною пурпурою і апластична анемія (часткове чи повне припинення утворення всіх клітин крові, панцитопенія), що може мати летальний наслідок, гіпофібриногенемія; нудота, блювання, анорексія, метеоризм, атонія кишечника; загострення холециститу, холестатичний гепатит, внутрішньочепічний холестаз; запаморочення, головний біль, асептичний менінгіт, тремор, парестезія, судоми; збудження та порушення сну, тривожність, галюцинації; порушення зору, кон'юнктивіт, крововиливи у сітківку, відшарування сітківки, скотома; анафілактичні реакції, анафілактоїдні реакції, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм та анафілактичний шок; свербіж, почервоніння шкіри, кропив'янка, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стивенса-Джонсона, підвищена ламкість нігтів; підвищення рівня трансаминаз, підвищення рівня лужної фосфатази; відомо про випадки виникнення гіпоглікемії, підвищеної пітливості, підвищення температури тіла, ознобу, Діти. Досвід застосування препарату дітям відсутній. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не заморозувати. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 200 мл у флаконах. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Інформація для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Джерело інформації:

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ПЕНТОТРЕН.

2. www.darnitsa.ua/press-center/media/105-progresivne-virobnitstvo-infuziiv-uz-polipropilenovikh-flakonakh-z-evro-kovpachkom[3]

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця

ЦИБОР

беміпарин

ДРУГА ГЕНЕРАЦІЯ НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНИХ ГЕПАРИНІВ¹

Профілактика венозної тромбоемболії з помірним²/високим³ ступенем ризику при оперативних втручаннях

Профілактика венозної тромбоемболії у нехірургічних пацієнтів з помірним²/високим³ ризиком розвитку венозної тромбоемболії

Вторинна профілактика рецидивів венозної тромбоемболії у пацієнтів з тромбозом глибоких вен і перехідними факторами ризику³

Лікування тромбозу глибоких вен, що супроводжується або не супроводжується емболією легеневої артерії, у тяжкій фазі⁴



Інформація про рецептурні лікарські засоби для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціаліста під час проведення конференцій.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦИБОР 2500/3500 (ZIBOR 2500/3500)

Склад: Цибор 2500: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 12500 МО антифактора-Ха; 1 попередньо заповнений шприц містить беміпарину натрію 2500 МО (антифактора-Ха/0,2 мл). Цибор 3500: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 17500 МО антифактора-Ха; 1 попередньо заповнений шприц по 0,2 містить беміпарину натрію 3500 МО антифактора-Ха. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Група гепарину. Код АТХ В01А В12. **Клінічні характеристики. Показання.** Цибор 2500: Профілактика венозної тромбоемболії з помірним ступенем ризику при оперативних втручаннях. Профілактика згортання крові в системі екстракорпорального кровообігу при проведенні гемодіалізу. Профілактика венозної тромбоемболії у нехірургічних пацієнтів з високим ризиком розвитку венозної тромбоемболії. Цибор 3500: Профілактика венозної тромбоемболії з високим ступенем ризику при оперативних втручаннях. Профілактика згортання крові в системі екстракорпорального кровообігу при проведенні гемодіалізу. Профілактика венозної тромбоемболії у нехірургічних пацієнтів з високим ризиком розвитку венозної тромбоемболії. Вторинна профілактика рецидивів венозної тромбоемболії у пацієнтів з тромбозом глибоких вен і перехідними факторами ризику. **Протипоказання.** Відома підвищена чутливість до беміпарину натрію, гепарину або до речовин свинячого походження; наявність в анамнезі підтвердженої імунологічно зумовленої гепарином тромбоцитопенії (ПТ) чи підозра на неї; активні кровотечі або підвищений ризик кровотеч через порушення згортання крові. Тяжкі порушення функції печінки і підшлункової залози. Ушкодження або оперативні втручання в ділянці центральної нервової системи, органів зору або органів слуху протягом останніх 2-х місяців; синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВС), що супроводжує гепариніндуковану тромбоцитопенію; гострий бактеріальний ендокардит та підгострий бактеріальний ендокардит будь-якої органічної порушення з високим ризиком кровотеч (наприклад активна пептична виразка, геморагічний інсульт, церебральна аневіризма або церебральна неоплазія). Хворим, які застосовують гепарин для лікування, а не для профілактики, регіональна анестезія та планове хірургічне втручання протипоказані. **Побічні реакції.** Найчастіше були повідомлення про такі побічні реакції як гематома та/або екіміоз у місці ін'єкції, що спостерігалися приблизно у 15% пацієнтів, які застосовували Цибор. Довготривале застосування гепарину може спричинити розвиток остеопорозу. Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування. **Виробник.** ROVI CONTRAT MENOFECHEPHING, С.Л. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. С/Хуліан Камарію, 35, Мадрид 28037 (Мадрид), Іспанія. **Заявник.** Менаріні Інтернаціонал Оперейшнс Люксембург С.А. Місцезнаходження заявника та/або представника заявника. 1, Авеню де ла Гар, Л-1611 Люксембург, Люксембург. **Перед застосуванням обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату Цибор 2500 № UA/6624/01/01, Цибор 3500 № UA/6625/01/01 згідно наказу МОЗ від 13.01.2016 № 14.**

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЦИБОР (ZIBOR)

Склад: діюча речовина: 1 мл розчину для ін'єкцій містить беміпарину натрію 25000 МО антифактора-Ха; 1 попередньо заповнений шприц по 0,2 мл містить беміпарину натрію 5000 МО антифактора-Ха; по 0,3 мл містить 7500 МО антифактора-Ха; по 0,4 мл містить 10000 МО антифактора-Ха відповідно. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Група гепарину. Код АТХ В01А В12. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування тромбозу глибоких вен, що супроводжується або не супроводжується емболією легеневої артерії, у тяжкій фазі. **Протипоказання.** Відома підвищена чутливість до беміпарину натрію або до гепаринів. Підтверджена тромбоцитопенія або підозра на тромбоцитопенію, що імунологічно обумовлена гепарином, в анамнезі. Активні кровотечі або підвищений ризик кровотеч через порушення згортання крові. Тяжкі порушення функції печінки і підшлункової залози. Ушкодження або оперативні втручання в ділянці нервової системи, органів зору або органів слуху протягом останніх 2 місяців. Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВС) за наявності індукованої гепарином тромбоцитопенії. Гострий бактеріальний ендокардит та затяжний ендокардит. Різні стани з високим ризиком кровотеч, наприклад, активна пептична виразка, геморагічний інсульт, церебральна аневіризма або церебральна неоплазія. Хворим, які застосовують гепарин для лікування, а не для профілактики, регіональна анестезія та планове хірургічне втручання протипоказані. **Побічні реакції.** Дуже часто, $\geq 1/10$ випадків, спостерігається: екіміоз у місці ін'єкції. Часто, $\geq 1/100$, $\leq 1/10$ випадків, спостерігаються: гематома і біль у місці ін'єкції; кровотеча в ділянці шкіри, слизових оболонок, ран, травного тракту, сечостатевого тракту; легке, мінуще підвищення рівня трансаміназ (АСТ, АЛТ) і гама-глутамілтранспептидази. Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування. **Виробник.** ROVI CONTRAT MENOFECHEPHING, С.Л. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. С/Хуліан Камарію, 35, Мадрид 28037 (Мадрид), Іспанія. **Заявник.** Менаріні Інтернаціонал Оперейшнс Люксембург С.А. Місцезнаходження заявника та/або представника заявника. 1, Авеню де ла Гар, Л-1611 Люксембург, Люксембург. **Перед застосуванням обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату Цибор Р.П. № UA/12257/01/01 згідно наказу МОЗ від 12.05.2016 № 436.**

1. Pkanès A. Review of bemiparin sodium – a new second-generation low molecular weight heparin and its applications in venous thromboembolism. Expert Opin. Pharmacother. 4(9), 1551–1561 (2003).
2. Інструкція для медичного застосування препарату Цибор 2500 № UA/6624/01/01 згідно наказу МОЗ від 13.01.2016 № 14.
3. Інструкція для медичного застосування препарату Цибор 3500 № UA/6625/01/01 згідно наказу МОЗ від 13.01.2016 № 14.
4. Інструкція для медичного застосування препарату Цибор Р.П. № UA/12257/01/01 згідно наказу МОЗ від 12.05.2016 № 436.

Представництво "Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмБХ"

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 354-17-17, факс: (044) 354-17-18

UA_ZIB-001-2017_V1_Visual. Затверджено до друку 17.01.2017 р.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**