



Хірургія

Інтенсивна терапія

Ортопедія. Травматологія



№ 3 (33)
вересень-жовтень 2018 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 49561



Доктор медичних наук,
професор
Сергій Дубров

Проблема
антибіотикорезистентності
та шляхи її подолання

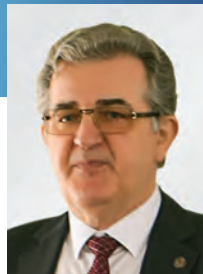
Читайте на сторінці **5**



Доктор медичних наук,
професор
Микола Ничитайло

Диференційна
діагностика та лікування
парадуоденального
панкреатиту

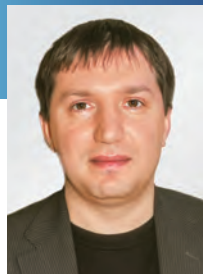
Читайте на сторінці **24**



Член-кореспондент
НАМН України
Володимир Черній

Периопераційна
мульти模альна аналгезія
як частина прискореної
реабілітації пацієнтів

Читайте на сторінці **21**



Доктор медичних наук,
професор
Юрій Кучин

Питання безпеки
периопераційного
знеболення

Читайте на сторінці **21**

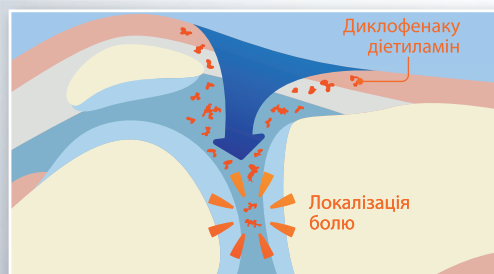
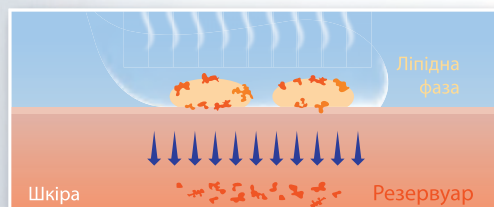
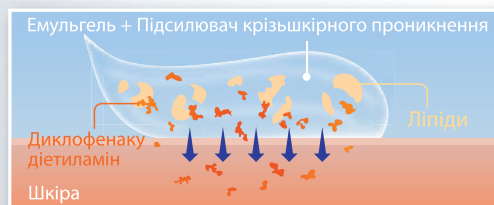


Доктор медичних наук,
професор
Роман Козлов

Антибіотикорезистентність
як загроза національній
безпеці

Читайте на сторінці **17**

Полегшення хронічного болю на цілий день^{1,2}



Форма випуску: емульгель для зовнішнього застосування

- Комбінація емульсії та гелю сприяє швидкому поглинанню засобу шкірою^{3,4}

Містить підсилювач крізьшкірного проникнення

- Допомагає збільшити швидкість проникнення діючої речовини крізь шкіру⁵⁻⁸

Допомагає полегшити навіть сильний біль на тривалий час

- Вольтарен Форте діє прямо на суглоб та зменшує біль до 12 годин саме там, де потрібно^{2,9}



Радість руху

Посилання:
1. Med. Sci. Sports Exerc. Predel et al. 2012. 2. Біль у суглобах при остеоартриті. Реклама лікарського засобу. Перед застосуванням необхідно проконсультуватися з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Вольтарен® Форте, емульгель для зовнішнього застосування 2,32%. РП. № UA 1811/01/02 від 05.03.2014. 3. Alazuddin AA, et al. J Control Release 2013;171:122–32. 4. Zacher J, et al. Curr Med Res Opin 2008;24:925–50. 5. Novartis. Voltaren Emulgel 2% with Various Oleyl Alcohol Content (0.5, 0.75 and 1.0%) and Voltaren Emulgel 1% — Comparison of In Vitro Human Skin Permeation, 2012. 6. Novartis. Didofenac: Voltaren Emulgel Extra Strength 2% and Voltaren Emulgel 1% — Comparison of In Vitro Human Skin Permeation, 2011. 7. Irish Health Products Regulatory Authority. Public Assessment Report for Voltaren Emulgel Extra Strength 2%, 2016. Available at: https://www.hpra.ie/img/uploaded/swedocuments/LicenseSPC_PA0030-045-003_12022016125054.pdf. 8. Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Voltaren® Emulgel® Prescribing Information. 9. Bruine K. Curr Med Res Opin 2007;23:2985–95. Вольтарен® Форте, емульгель для зовнішнього застосування 2,32%. РП. № UA/1811/01/02 від 05.03.2014. Імпорт та уповноважена організація в Україні: ТОВ «Глаксосмітклاین Хелскер Юкрейн Т.О.В.», Україна. Адреса: 02152, м. Київ, проспект Павла Тичини, 1-В. Тел. (044) 585-51-85, e-mail: oax70065@gsk.com. Торгові марки належать або використовуються за ліцензіїю групою компаній GSK. ©2018 група компаній GSK або їх ліцензіар. Інформаційний матеріал №CHUKR/CHVOLT/0026/18. Дата виготовлення матеріалу: серпень 2018 р. Реклама лікарського засобу. Перед застосуванням необхідно проконсультуватися з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією до медичного застосування лікарського засобу.



Впевнений шлях подолання
антибіотикорезистентності

Р.Л.: № UA10752/01/01 необмежений з 30.04.2015 р.



**Гепациф комбі 2.0 г №1 –
перший вітчизняний цефалоспорин
III покоління (цефоперазон), захищений
інгібітором β-лактамаз – сульбактамом¹**

- Сульбактам не тільки інактивує β-лактамази, але і потенціює бактерицидну активність цефоперазону²
- Розширена активність відносно штамів, резистентних до цефоперазону, враховуючи Enterobacter spp., Bacteroides fragilis, Serratia marcescens і Acinetobacter spp.^{3,4}
- Природна активність проти синегнійної палички і неферментуючих бактерій²

ГЕПАЦЕФ КОМБІ

Geparcef comby

Склад: діючі речовини: cefoperazone, sulbactam;
1 флакон містить стерильної суміші цефоперазону натрієвої солі та сульбактаму натрієвої солі (1:1), у перерахуванні на цефоперазон — 1,0 г та сульбактам — 1,0 г.
ПОКАЗАННЯ. Лікування інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами:
– інфекції дихальних шляхів (верхніх і нижніх відділів);
– інфекції сечовивідних шляхів (верхніх і нижніх відділів);
– перитоніт, холецистит, холангіт та інші інфекції черевної порожнини;
– септицемія;
– менінгіт;
– інфекції шкіри та м'яких тканин;
– інфекції кісток та суглобів;
– запальні захворювання органів малого таза, ендометрити, гонорея та інші інфекції статевих органів.
ПРОТИПОКАЗАННЯ. Застосування комбінованого препарату протипоказане пацієнтам із алергією на сульбактам, пеніциліни чи цефалоспорины в анамнезі.
СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ. Розчин препарату можна вводити внутрішньовенно та внутрішньом'язово. Дорослим застосовувати у середньодобовій дозі 2–4 г (введення кожні 12 годин). При тяжкому перебігу інфекцій дозу можна збільшити до 8 г на добу при співвідношенні діючих речовин 1:1 (тобто вміст цефоперазону 4 г).
МОЖЛИВІ ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ. Більшість побічних ефектів слабкі або помірно виражені і не потребують відміни препарату: діарея, нудота і блювання, псевдомембранозний коліт, суперінфекції, гіперестезія слизової оболонки порожнини рота; висипання, кропив'янка, еритема, ексfolіативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз, свербіж, синдром Стивенса-Джонсона та ін.
Інформація надана в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування ЛЗ Гепациф комбі.
Міжнародне непатентоване найменування: Cefoperazone, combinations. ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ.
1. За даними ТОВ Моріон від 1 жовтня 2010 року (система дослідження ринку «Фармстандарт»).
2. Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Гепациф комбі.
3. Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия//Руководство для врачей, Москва, 2009, стр.62.
4. Галкин Д.В., Козлов Р.С. Современные возможности терапии тяжелых инфекций: цефоперазон/сульбактам и его роль в преодолении резистентности возбудителей нозокомиальных инфекций// Фарматека.-2006.-№4 -С.4-9.
Інформація про лікарський засіб виключно для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксганського, 139). Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 24.09.18 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» та ПАТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.artერიум.ua

Ближче до людей
 ARTERIUM

Рациональный выбор нестероидных противовоспалительных препаратов в длительной терапии остеоартрита

Остеоартрит (ОА) — хроническое дегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующим нарушением целостности хрящевой и костной ткани в околосуставном пространстве. Сопровождается значительной воспалительной реакцией и дисрегуляцией цитокинового каскада, которым часто сопутствует болевой синдром разной степени интенсивности. Распространенность ОА в мировой популяции составляет приблизительно 10%. В Украине этот показатель значительно ниже, что, вероятно всего, связано с недостаточной диагностикой и склонностью украинских пациентов к самолечению. С возрастом частота встречаемости ОА увеличивается с 14% в 45-50 лет до 95% после 65 лет и приводит к инвалидизации больных.

Несмотря на то что ОА — это дегенеративное заболевание, оно сопровождается выраженной воспалительной реакцией с развитием синовита и болевого синдрома. Провоспалительные цитокины, в свою очередь, способствуют патологическим изменениям хряща и дегенерации межклеточного матрикса с прогрессированием заболевания. Поэтому длительное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при ОА патогенетически обосновано с учетом их антипиретического, противовоспалительного и анальгезирующего эффектов.

НПВП имеют наибольшую доказательную базу (93 из 100% возможных) в лечении ОА согласно рекомендациям Международного научного общества по изучению ОА (OARSI — The Osteoarthritis Research Society International) (2008). Это наиболее широко назначаемая группа препаратов — 80% врачей всех специальностей используют в своей практике НПВП, а 30 млн больных в мире принимают их ежедневно. Вместе с тем НПВП обуславливают широкий спектр осложнений, которые в Украине составляют >40% от всех побочных эффектов фармакотерапии. Среди осложнений — не только гастропатии, но и сердечно-сосудистые катастрофы, нефропатии, прогрессирующие дистрофические изменения хрящевой ткани и другие. Выбор препарата группы НПВП для лечения ОА осложняется тем, что основная часть больных — это люди старшего и пожилого возраста с коморбидной патологией, а это не только увеличивает риски побочных эффектов, но и требует индивидуального подбора препарата с учетом профиля его безопасности и совместимости с другими лекарственными средствами, которые получает пациент. Причем безопасность терапии НПВП выходит на первый план ввиду необходимости их длительного приема — пациенты не могут отказаться от противовоспалительного лечения из-за выраженности болевого синдрома и ограничения функциональной активности на фоне ОА.

Основные эффекты НПВП обусловлены подавлением циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), ответственных за синтез простагландинов, простаглицлина и тромбоксана из арахидоновой кислоты (АК). Сегодня существует более 70 различных по структуре препаратов НПВП с выраженными клиническими и побочными эффектами. Открытие индометацина в 1960 г. положило начало более глубокому изучению этой группы препаратов и синтезу большого количества новых соединений, в том числе и селективно подавляющих ЦОГ-2, что должно было нивелировать выраженность и частоту нежелательных явлений. Однако исследования последних лет продемонстрировали, что НПВП ингибируют синтез простагландинов не только в периферических тканях, но и в центральной нервной системе (ЦНС). Это обеспечивает разностороннее влияние препаратов этой группы, но в полной мере не объясняет широкий спектр действия, и в некоторых ситуациях приоритетным является применение неселективных НПВП.

Помимо НПВП в терапии ОА используются также парацетамол и опиоидные анальгетики. Для ОА характерен ноцицептивный механизм боли, при умеренном проявлении которой целесообразно начинать лечение с наиболее дешевого и доступного парацетамола, влияющего преимущественно на ЦОГ-3, представленную в ЦНС. Именно с центральным действием связан его антипиретический и обезболивающий эффект. Парацетамол также является слабым ингибитором ЦОГ-2, но его противовоспалительная активность недостаточно выражена, поэтому у пациентов с ОА этот препарат чаще всего либо бесполезен, либо неэффективен.

Механизм действия НПВП

В метаболизме АК принимают участие две изоформы ЦОГ: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Обе они активируют синтез простагландинов, но имеют некоторые отличительные особенности.

ЦОГ-1 — конституциональный фермент, представлен во всех органах и тканях в норме, регулирует синтез физиологических простагландинов.

ЦОГ-2 — практически не определяется в норме, но уровень ее возрастает в сотни раз при активном

воспалительном процессе. В то же время в некоторых органах и тканях она, наряду с ЦОГ-1, принимает участие в регуляции физиологических процессов.

До недавнего времени считалось, что развитие воспалительного и болевого синдромов связано исключительно с ЦОГ-2, а ЦОГ-1 отвечает за физиологические функции. Поэтому использование селективных ЦОГ-2 НПВП казалось более разумным. Однако выяснилось, что обе изоформы перекрестно принимают участие как в физиологических, так и в воспалительных процессах, так что прием неселективных НПВП в ряде случаев представляется более правильным и оправданным. Так, например, ЦОГ-2 непосредственно участвует в восстановлении слизистой оболочки желудка, а ЦОГ-1 может активировать синтез провоспалительных цитокинов. Вместе с тем, на фоне подавления обеих изоформ ЦОГ, увеличивается метаболизм АК через липооксигеназный путь, с продукцией противовоспалительных липоксинов и гастротоксических лейкотриенов. Поэтому они, наряду с простагландинами, также играют важную роль в развитии воспаления. С этой точки зрения прием некоторых неселективных НПВП, в частности диклофенака, следует рассматривать как более предпочтительный. Он подавляет не только активность ЦОГ-1 и ЦОГ-2, но и липооксигеназный путь метаболизма АК, а соответственно, снижает продукцию лейкотриенов.

Эффективность и безопасность диклофенака в терапии ОА с позиции доказательной медицины

Что касается эффективности и безопасности диклофенака, интерес представляют опубликованные в июле 2017 года результаты метаанализа, осуществленного R. Bruno da Costa и соавт.

Целью ученых была оценка сравнительной эффективности различных НПВП и их доз в терапии боли при ОА коленных и тазобедренных суставов (с учетом того, что это основа лечения данного заболевания). Для этого были отобраны рандомизированные исследования, опубликованные в Кокрановской библиотеке из базы данных CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) в период с января 1980-го по февраль 2015 года. Во всех исследованиях с количеством участников не менее 100 оценивали сравнительную эффективность у них НПВП, парацетамола и плацебо. Конечными точками стали интенсивность боли и функциональная активность. Оценка проводилась в семи временных точках. Для исключения случайных лечебных эффектов были использованы мультивариантные байесовские модели. Препараты с использованием разной суточной дозы рассматривались отдельно. Для оценки потенциальной зависимости эффекта от дозы препарата применялась модель логлинейности и пропорциональности рисков.

Было изучено 8973 публикации, из которых в финальный анализ включены 76 рандомизированных исследований с общим количеством пациентов 58451.

Проведена оценка 23 пересечений для 7 различных НПВП, парацетамола в стандартной суточной дозе и плацебо. По результатам анализа 6 схем терапии продемонстрировали достоверно большую эффективность в снижении интенсивности боли по сравнению с плацебо:

- диклофенак — 150 мг/сут;
- эторикоксиб в трех дозах — 30 мг, 60 мг и 90 мг в сутки;
- рофекоксиб в двух дозах — 25 мг и 50 мг в сутки.

Среди максимально разрешенных доз наибольшую эффективность показали диклофенак 150 мг/сут и эторикоксиб 60 мг/сут, причем со 100% вероятностью достижения по меньшей мере минимального клинического эффекта.

Монотерапия парацетамолом вне зависимости от используемой дозы неэффективна у пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов. Наиболее результативная и доступная стратегия терапии, с точки зрения снижения интенсивности боли и улучшения функциональной активности, — это диклофенак в дозе 150 мг/сут. Тем не менее для использования результатов проведенного метаанализа в своей клинической практике необходимо учитывать профиль безопасности у каждого пациента

в зависимости от наличия коморбидной патологии и сопутствующей терапии.

Диклофенак в терапии ОА

Диклофенак оказывает наиболее выраженное обезболивающее и противовоспалительное действие среди всех НПВП, включая селективные. Он превосходит остальные препараты по своему анальгетическому эффекту и занимает 3-е место, после индометацина и флурбипрофена, в качестве противовоспалительного средства. Нередко диклофенак назначают в послеоперационном периоде из-за его хорошего обезболивания, которое в ряде случаев выше, чем у опиоидных анальгетиков. При этом частота побочных эффектов у диклофенака в 2 раза ниже — соответственно, выше его безопасность. Поэтому он был и остается золотым стандартом в лечении ревматических заболеваний. Хорошо изученный и давно введенный в клиническую практику, именно он служит основой для сравнения в клинических испытаниях при разработке новых НПВП, в т. ч. и селективных.

Диклофенак в равной степени подавляет выработку ЦОГ-1 и ЦОГ-2, поэтому является более безопасным с точки зрения ulcerогенеза и влияния на сердечно-сосудистые события, занимая промежуточное место среди других НПВП по степени риска. Так, например, селективные НПВП (коксибы) повышают риск сердечно-сосудистых событий значительно больше, чем неселективный диклофенак, однако частота развития язвенной болезни достоверно не отличается между селективными и некоторыми неселективными препаратами (диклофенак, ибупрофен). Вероятнее всего, это связано с низким антиагрегантным эффектом коксибов, что диктует необходимость их приема с малыми дозами ацетилсалициловой кислоты, а это повышает риск развития нежелательных явлений. Кроме этого, токсичность препаратов также связана с их длительным периодом полувыведения, поэтому НПВП короткого действия более предпочтительны.

В клинической практике используются соли диклофенака (натриевая и калиевая), повышающие биодоступность действующего вещества. Ретардная форма диклофенака натрия (Диклоберл®, компания «Берлин Хем», Германия) хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта и активно связывается с белками плазмы (на 99%), быстро достигая очага воспаления и оказывая анальгезирующий эффект уже через 20-30 мин при пероральном приеме. Интересно то, что механизм подавления боли на фоне приема Диклоберла опосредован не только ингибированием ЦОГ. Он сдерживает миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, изменяет соотношение интерлейкинов (ИЛ-8 и ИЛ-10), что способствует снижению интенсивности воспаления и боли. Также диклофенак натрия может уменьшать восприятие боли за счет повышения продукции триптофана в ЦНС и активации калиевых каналов в периферических тканях.

Противовоспалительное действие развивается несколько позже по сравнению с анальгетическим вследствие роста концентрации препарата в синовиальной жидкости. Но отличительной особенностью диклофенака натрия является его способность селективно накапливаться в очаге воспаления и кумулироваться. При этом период полувыведения из плазмы составляет 2 ч, а высокая концентрация в синовиальной жидкости сохраняется еще 12 ч. Короткий период полувыведения снижает риск сердечно-сосудистых осложнений и нефропатий, поскольку их частота ассоциирована именно с высоким уровнем НПВП в плазме крови. С этой точки зрения Диклоберл® представляет особый интерес, так как обеспечивает постепенное поступление активного вещества без достижения его пиковой концентрации в плазме крови по сравнению с непrolонгированными формами, что также повышает профиль безопасности этого препарата.

Еще одно преимущество Диклоберла — это отсутствие негативного влияния на метаболизм хрящевой ткани. Более того, в терапевтических дозах он стимулирует деление хондроцитов и препятствует прогрессированию ОА.

Несмотря на длительный опыт применения НПВП, существует ряд вопросов, требующих проведения дополнительных исследований. Сегодня использование селективных НПВП с целью снижения рисков побочных эффектов не кажется столь очевидным. Диклофенак был и остается золотым стандартом в лечении пациентов с ревматическими заболеваниями благодаря своей эффективности и хорошей переносимости, в том числе у пожилых пациентов.

Подготовила Ирина Чумак

Диклоберл®

diclofenac sodium

ВАШ
ВИБІР⁶

93,9%*

„Золотий” стандарт
протизапальної терапії!¹



- Збалансований інгібітор ЦОГ^{2**}
- Більша ефективність, ніж у селективного інгібітора ЦОГ-2 мелоксикама³
- Показує однакову переносимість в порівнянні з селективним інгібітором ЦОГ-2 мелоксикамом⁴
- Не впливає на метаболізм хряща^{5**}
- Можливість індивідуального підбору дози⁶
- Наявність ін'єкційної форми, ретардних капсул та ректальних свічок⁶
- В комбінації з кардіопротекторними дозами АСК диклофенак показує менший ризик гастро-інтестинальних ускладнень у порівнянні з іншими НПЗП (в тому числі селективними інгібіторами ЦОГ-2)⁷

* інгібування простагландину E₂⁸

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.
Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B05.

Склад:
Супозиторії: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг;
Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію);
Капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.

Показання. Запальні і дегенеративні форми ревматизму: ревматоїдний артрит, анкілозуючий спонділіт, остеоартрит, включаючи спонділоартрит. Больові синдроми з боку хребта. Ревматичні захворювання позасуглобових м'яких тканин. Посттравматичні і післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком, зокрема після стоматологічних та ортопедичних операцій. Гінекологічні захворювання, які супроводжуються больовим синдромом і запаленням, наприклад, первинна дисменорея та аднексит (супозиторії 100, 50 мг). Гострі напади подагри. Як допоміжний засіб при тяжких запальних захворюваннях ЛОР-органів, які супроводжуються болісним відчуттям, наприклад, при фарингиті, отиті (крім Диклоберлу ретард та Диклоберлу N75). Ниркова та біліарна колики, біль та набряк після травм і операцій (Диклоберл® N 75).

Протипоказання. Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням не стероїдними протизапальними засобами (НПЗП). Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивна виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди встановленої виразки або кровотечі). Гостра пептична виразка, а також загострення виразкової хвороби або шлунково-кишкової кровотечі в анамнезі. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгортання крові, порушення гемостазу, гемопоетичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч. Печінкова недостатність. Ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II-IV). Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда.

Проктит (для форми Диклоберл® супозиторії 50 та 100 мг).

Спосіб застосування та дози. Початкова доза зазвичай становить 100-150 мг на добу. При невиражених симптомах, а також при тривалій терапії достатньо дози 75-100 мг/добу (Диклоберл® пігулки, супозиторії та ретард). Добову дозу розподілити на 2-3 прийоми (таблетки, супозиторії). Препарат Диклоберл® N 75, розчин для ін'єкцій, не застосовують більше ніж 2 дні. У разі необхідності лікування можна продовжити таблетками або супозиторіями Диклоберл®. У тяжких випадках (наприклад, колики) дозову дозу можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг, між якими дотримуються інтервалу у кілька годин (по одній ін'єкції в кожну сідницю). Як альтернативу 75 мг розчину для ін'єкцій можна комбінувати з іншими лікарськими формами препарату Диклоберл® (наприклад, супозиторіями) до максимальної сумарної добової дози 150 мг диклофенаку натрію. В умовах нападу мігрені загальна добова доза диклофенаку не має перевищувати 175 мг для Диклоберлу N75 та 200 мг для Диклоберлу супозиторії. Для лікування первинної дисменореї сумарна добова доза для Диклоберлу супозиторії не має перевищувати 200 мг/добу.

Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, нечіткість зору та диплопія, шум у вухах, нудота, блювання, діарея, незначні кровотечі, диспепсія, метеоризм, спазми шлунку, утворення виразок, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні жахливі сновидіння, безсоння.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування, затвердженої наказом МОЗ (Диклоберл® N75 від 10.07.2014 № 483, Диклоберл® супозиторії 100 мг від 18.02.2015 № 76 та 50 мг від 18.02.2015 № 76, Диклоберл® ретард 100 мг від 03.03.2015 № 105). Перед призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.

Виробник Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг, Диклоберл® ретард 100 мг: Берлін-Хемі АГ, Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Виробник Диклоберл® N 75: А. Менаріні Мануфактурінг Логістік енд Сервісес С.р.Л. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія.

¹ Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. Current Medical Research and Opinion. 2012 Jan;28(1): 163-78.

² Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA and Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 96, pp. 7563-7568, June 1999, Pharmacology.

³ Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumelou E, Begaud B, Dequeker J, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. Br J Rheumatol 1998 Oct;37(10): 1142.

⁴ Dreiser RL, Le Parc JM, Velicourt P and Lieu PK. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. Inflamm. res. 50, Supplement 1 (2001), S17-S23.

⁵ Blot L, Marcellis A, Devogelaer J-P, Manicourt D-H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. British Journal of Pharmacology (2000) 131, 1413 — 1421.

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Антибіотикорезистентність в Україні: розпочато масштабне дослідження

Питання антибіотикорезистентності дедалі більше загострюється в усьому світі, і Україна не залишилася в цьому болючому для кожної національної системи охорони здоров'я питанні осторонь. Збудники інфекційних захворювань стають все менш чутливими до найпоширеніших груп антибіотиків, у той час як нові препарати з'являються все рідше. Відповідно до провідних світових тенденцій, лікування бактеріальних інфекцій має призначатися з урахуванням бактеріального паспорту лікувального закладу. На жаль, подібні дані в Україні відсутні.

В Києві 7 вересня відбулася експертна нарада у форматі семінару, в якій взяли участь експерти, мікробіологи, клініцисти, спеціалісти відділу розвитку антибактеріальних препаратів національної фармацевтичної компанії «Артеріум». Під час заходу була представлена програма дослідження, в яку було внесено певні корективи згідно з уточненнями експертів. Проект, розроблений завдяки сприянню компанії «Артеріум», є унікальним для нашої країни, а отримані в ході дослідження результати матимуть надзвичайно важливе значення для практичної медицини.

Першим із доповіддю «Ініціативи «Артеріум» щодо раціонального використання антибіотиків в Україні» виступив директор напрямку з розвитку антибактеріальних препаратів компанії «Артеріум» Максим Олександрович Вербілов.

— Корпорація «Артеріум» сьогодні не тільки створює якісні антибіотики, а й намагається всіляко сприяти боротьбі з антибіотикорезистентністю. Наприклад, у 2009-2011 рр. ми здійснювали проект «Аурум», присвячений саме цій українській проблемі. Час не стоїть на місці, тому ми вирішили приєднатися до нового проекту, де всі результати буде оброблено централізовано, із використанням усіх сучасних методів досліджень відповідно до міжнародних стандартів. Цей проект триватиме протягом поточного та, можливо, наступного року. Я сподіваюся, що отримані результати стануть в нагоді лікарям різних спеціальностей зі всієї України.



Питанням актуальності проблеми антибіотикорезистентності в клінічній практиці був присвячений також виступ директора Центру сепсису, заслуженого лікаря України, президента Товариства спеціалістів з антибіотикотерапії, кандидата медичних наук Леоніда Аполонівича Харченка.

— Незалежно від тяжкості стану хворого початкова антибіотикотерапія призначається емпірично. Але для адекватного призначення препаратів ми маємо знати мікробіологічний паспорт того чи іншого закладу. Наприклад, приходить на консультацію з певного відділення пацієнт, лікування якого цефалоспорином виявилось неефективним. А я знаю, що в цьому відділенні наявна синьогнійна паличка, резистентна до цефалоспоринів, але чутлива до аміноглікозидів. Ці знання і є елементом мікробіологічного паспорту вказаного відділення. Ми призначаємо такому хворому амікацин та отримуємо позитивний клінічний ефект. Часто за результатами антибіотикограми збудник виявляється нечутливим до всіх препаратів. Але в більшості випадків це пов'язано з тим, що чутливість визначалася лише до тих антибіотиків, до яких збудник наперед є резистентним. Ці дані також є компонентом мікробіологічного паспорту, який всі лікарі мають знати. Провідні світові виробники антибіотиків стежать за тим, яка мікробіологічна чутливість є в тому чи іншому регіоні. На основі досліджень визначається чутливість до препаратів та її зміни протягом останніх років, створюються рекомендації щодо доцільності використання певних груп антибіотиків у різних регіонах земної кулі.

Ми проводили подібне дослідження: закупили однакові середовища, однакові диски, розповсюдили їх по всій Україні та отримали 2 тис штамів бактерій. Ми визначали чутливість до життєво необхідних антибіотиків. Для чого це було потрібно? Наприклад, тяжкого хворого доправлено до відділення. Лікар, який знає мікробіологічний паспорт відділення, зможе одразу призначити ефективну та раціональну антибіотикотерапію — і врятує життя пацієнта. Згідно з результатами вищезгаданого дослідження «Аурум» компанії «Артеріум», у відділеннях реанімації, інтенсивної терапії та хірургії збудники є чутливими до меропенему і цефоперазону — 82 та 86% відповідно. Тому ці препарати можна призначати емпірично, до отримання результатів мікробіологічного дослідження. Оскільки до отримання мікробіологічного дослідження іноді проходить до 10 днів, коректне та прогнозоване емпіричне лікування є дуже важливим. А правильно вибрати його можна лише у разі наявності у відділенні мікробіологічного паспорту, який добре знає лікар.



Експертну оцінку протоколу дослідження, методології забору й транспортування матеріалів надав завідувач кафедри терапії Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України, доктор медичних наук, професор Ігор Генадійович Березняков.

— Прийнято вважати, що інфекція, яка виникла до надходження в стаціонар або протягом 48 год лікування, є позагоспітальною. Якщо ж із моменту госпіталізації пройшло понад 48 год, вважають, що збудником є саме госпітальна інфекція. До початку лікування потрібно з'ясувати, чи приймав пацієнт антибактеріальні препарати протягом останніх 3 міс, адже це впливає на етіологію та чутливість збудника. Варто зазначити, що під час забору матеріалу для мікробіологічного дослідження з рани обов'язково потрібно вказувати, звідки взято матеріал: з поверхневої чи глибокої частини рани. Для проведення раціональної антибіотикотерапії встановлюють чутливість мікроорганізмів до антибіотиків у всіх відділеннях. У ході дослідження компанії «Артеріум» планується провести визначення мікробіологічного паспорту різних відділень по всій Україні, що допоможе у виборі адекватного лікування.

Професор Березняков наприкінці доповіді прокоментував програму дослідження, а також вніс певні пропозиції щодо методології роботи.



Професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), президент Асоціації анестезіологів України, доктор медичних наук Сергій Олександрович Дубров поділився своєю думкою щодо проблеми антибіотикорезистентності та шляхів її подолання.

— Чому обов'язково проводити моніторинг чутливості збудників до антибіотиків? Тому, що нам дуже часто доводиться призначати терапію емпірично. У всьому світі проводиться моніторинг збудників



у різних відділеннях, різних госпіталах, а отримані дані доступні в щорічному звіті Всесвітньої організації охорони здоров'я. Щодо України такі дані відсутні.

Ми стикнулися з проблемою, коли доводиться мати справу з інфекцією, що викликана збудниками з абсолютною антибіотикорезистентністю до антимікробних препаратів. За останні 3 роки в нашій лікарні сталися 3 летальні випадки, спричинені мультирезистентною флорою. За даними проведених досліджень, виділені збудники були нечутливими до всіх препаратів.

Ще одним чинником розповсюдження антибіотикорезистентності є широке використання антимікробних засобів без необхідних для цього показань. Застосування недостатніх доз препарату, порушення дозування й режиму введення, надмірне використання антибіотиків у тваринництві також сприяють розвитку резистентності. Вже через декілька років із моменту застосування нового антибіотика з'являються збудники, резистентні до нього. Для правильного призначення препарату в тому чи іншому закладі нам потрібні дані щодо структури збудників та їх чутливості до антибактеріальних препаратів. За відсутності таких даних неможливо призначити ефективне лікування. Більшість лікарняних закладів Києва проводять бактеріологічне дослідження протягом 10-14 днів — тобто до того часу, коли здебільшого посів уже не потрібен. Не всі пацієнти здатні пережити неправильну емпіричну антибіотикотерапію, і передусім якщо це стосується тяжких інфекцій, сепсису або септичного шоку. Без моніторингу, без результатів дослідження, яке проводить компанія «Артеріум», ми маємо обмежуватися інформацією лише про певні нечисленні відділення. Завдяки подальшим зусиллям та допомозі компанії «Артеріум» ми отримаємо реальну картину мікробіологічних даних відділень України.



Керівник відділу розвитку ТОВ «Інститут мікробіологічних досліджень» (м. Київ), кандидат медичних наук Дмитро Володимирович Гаврилей розповів про роботу цієї незалежної приватної медичної лабораторії щодо мікробіологічного оточення в лікувальних закладах Києва.

— Сьогодні проблема резистентності патогенних мікроорганізмів до антибіотиків набула надзвичайної гостроти на світовому рівні. Міжнародні організації (WHO, CDC, ECDC) постійно моніторують цю ситуацію і стверджують, що вона є критичною.

Більш гірше становище з антибіотикорезистентністю в Україні пояснюється відсутністю достовірної інформації про мікробіологічний пейзаж в лікарняних закладах.

Продовження на стор. 6.

Антибіотикорезистентність в Україні: розпочато масштабне дослідження

Продовження. Початок на стор. 5.

Медична лабораторія «Інститут мікробіологічних досліджень» протягом 2017 року збирала стандартизовану інформацію щодо мікробіологічного оточення в лікувальних закладах Києва. Ця інформація сформувалася на базі результатів мікробіологічних досліджень та їх подальшої обробки за допомогою спеціалізованого програмного забезпечення.

Під час дослідження було виділено приблизно 150 видів мікроорганізмів, велику частку з яких становили MRSA, ванкоміцин-резистентні ентерококи, колістин-резистентні грамнегативні палички.

Були виявлені штами MDR (мікроорганізми, резистентні до двох або більше груп антибіотиків), XDR (мікроорганізми, чутливі тільки до двох груп антибіотиків) та навіть PDR (мікроорганізми, резистентні до всіх груп антибіотиків).

З-поміж групи мікроорганізмів ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*) понад 25% збудників були резистентні до більшості препаратів. Так, *Acinetobacter baumannii* та *Pseudomonas aeruginosa* чутливі сьогодні переважно тільки до колістину. За такої ситуації в Україні ініціатива корпорації «Артеріум» щодо встановлення реальної картини мікробіологічного пейзажу в клінічних закладах України є надзвичайно важливою. Мікробіологічні дослідження в рамках цього проекту виконуватимуться згідно з європейськими стандартами (EUCAST) та стандартами США (CLSI). Це стало можливим завдяки співпраці корпорації «Артеріум» та ТОВ «Інститут мікробіологічних досліджень».

Результати дослідження будуть представлені у вигляді статистично достовірних висновків і дадуть змогу орієнтуватися не тільки у видовій різноманітності мікроорганізмів, а й у розподіленні штамів щодо фенотипів резистентності.

З методикою забору, зберігання та транспортування матеріалу для мікробіологічного дослідження ознайомила присутніх **завідувач медичної лабораторії Інституту мікробіологічних досліджень Валентина Володимирівна Яновська**.

— Для відібраних зразків буде надане транспортне середовище Еймса з вугіллям. Це середовище дає змогу зберігати мікроорганізми в біоматеріалі до 72 год. Матеріал, який братимуть у вашій клініці, до нас має потрапити протягом доби. Тобто чим швидше, тим краще. Рідкі матеріали (ексудат, рідина з абсцесу) потрібно транспортувати протягом 2 год (максимально — до 4 год). Забір матеріалу — найважливіший момент, тому що від правильності його проведення безпосередньо залежить результат. Зазвичай матеріал можна забирати до початку антибіотикотерапії або через тиждень після її закінчення. Однак виникають ситуації, коли антибіотикотерапію призначили, але позитивної відповіді на неї немає. Вже через 48 год зрозуміло, працює антибіотик чи ні. Тому матеріал на тлі прийому антибіотика можна забирати, але перед наступним його введенням. Тобто потрібно, щоби пройшов максимальний термін від введення препарату до забору. Час зберігання: як було зазначено вище, у транспортному середовищі біоматеріал зберігає свою якість протягом 72 год, але на місцях повинен зберігатися мінімально



можливий час (до доби). Брати потрібно сам матеріал рани, адже в гної немає нічого. Гній завжди потрібно видаляти. Найбільша концентрація бактерій визначається на межі живих та мертвих тканин. Всі мікроорганізми, виділені при цьому дослідженні, зберігатимуться в спеціальному середовищі в замороженому вигляді. У подальшому буде прийнято рішення, чи підлягатимуть вони досліджуванню на чутливість до антибіотиків чи ні, залежно від кількості кожного з виду.

У кінці своєї доповіді Валентина Володимирівна відповіла на питання слухачів з приводу особливостей забору та транспортування різних біологічних матеріалів.

Симпозіум завершився дискусією спеціалістів щодо стратегічно важливих деталей дослідження. Думка кожного з присутніх не залишилася без уваги. Наразі ми чекаємо на перші результати дослідження, яке організовано завдяки неабияким зусиллям співробітників компанії «Артеріум». Отримані результати матимуть величезне значення для кожного практикуючого лікаря з будь-якого регіону України.

Підготував **Валерій Палько**



ПРЕС-РЕЛІЗ

Кокі Сато — новий директор фармацевтичної компанії «Такеда» в Україні



З 8 жовтня цього року посаду директора фармацевтичної компанії «Такеда» в Україні обіймає Кокі Сато.

Кокі Сато приєднався до «Такеда» в Японії в 2003 році в ролі медичного представника. Упродовж останніх 15 років він працював у п'яти країнах (Японії, Швейцарії, Росії, Казахстані та Білорусі) у різних функціональних підрозділах компанії — продажі, фінанси, комерція, HR. У грудні 2016 року Кокі був призначений директором представництва в Білорусі.

Останні два роки Кокі концентрував свої зусилля на наданні білоруським пацієнтам доступу до таких інноваційних лікарських засобів, як Адцетрис (лікування лімфоми Ходжкіна і системної анапластичної крупноклітинної лімфоми) та Ентівіо (лікування хвороби Крона і неспецифічного виразкового коліту). Саме доступність лікарських препаратів знаходилася у фокусі менеджменту Кокі Сато, і з початком його роботи в Україні цей підхід залишиться незмінним.

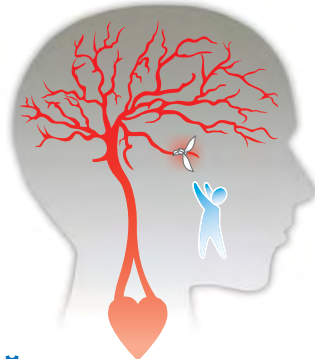
«У «Такеда» в Україні працює команда із 300 професіоналів своєї справи. Я вже встиг познайомитися з більшістю із них, і впевнений, що всі разом ми зможемо якнайефективніше реалізувати нашу місію — надавати українським пацієнтам доступ до інноваційних лікарських засобів, — коментує своє призначення Кокі Сато. — Також я докладу великих зусиль до вибудовування довірчих і довгострокових відносин із медичною спільнотою та громадськістю, а також до зміцнення репутації компанії».

Кокі Сато народився в Токіо, де в університеті Waseda отримав ступінь в галузі політичної науки та економіки. Це вперше за час перебування «Такеда» на фармацевтичному ринку України компанію очолює іноземець. Однак, як і упродовж 237-річної історії «Такеда», яка була заснована в місті Осака в Японії, у центрі уваги всіх дій компанії є пацієнт, його потреби та здорове майбутнє.

UA/TAK/1018/0031

Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
ГО «Українська асоціація боротьби з інсультом»

**1-3
листопада
2018 року**



**Київ
вул.
Дорогожицька, 8
UBI конференц-центр**

ЧЕТВЕРТИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС ІНСУЛЬТ І СУДИННО-МОЗКОВІ ЗАХВОРЮВАННЯ

- Основні питання Конгресу**
- Епідеміологія та фактори ризику розвитку інсульту та судинно-мозкових захворювань в світі та в Україні
 - Сучасні нейрохірургічні та ендovasкулярні методи лікування хворих на інсульт та судинно-мозкові захворювання
 - Реабілітація та експертиза хворих з судинно-мозковими захворюваннями
 - Стандарти лікування хворих на інсульт та судинно-мозкові захворювання
 - Первинна та вторинна профілактика інсульту та судинно-мозкових захворювань
 - Медико-соціальні проблеми хворих на інсульт та судинно-мозкові захворювання



Організатор конгресу: Українська асоціація боротьби з інсультом

Запрошуємо всіх, кого цікавлять питання лікування, профілактики та реабілітації пацієнтів із судинно-мозковими захворюваннями, прийняти участь у роботі конгресу!

www.uabi.org.ua



Конгрес «Інсульт і судинно-мозкові захворювання» проводиться згідно Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів, науково-практичних конференцій, затвердженого МОЗ і НАМН України



Оргкомітет: Тел. (067) 465-56-61. Ел. адреса: mgulyayeva@gmail.com • Подання тез до 15 вересня 2018 року

Конгресс анестезиологов Украины: крупное событие для врачей всех специальностей

13-15 сентября в Украинском доме (г. Киев) состоялся Конгресс анестезиологов Украины. Тематика этого, на первый взгляд, узкопрофессионального события затрагивала все направления отечественной медицины. В центральном зале работала специализированная выставка современного медицинского оборудования. Известные фармацевтические компании продемонстрировали обширный спектр предоставляемых медицинской отрасли услуг. Авторитетные спикеры знакомили многочисленных присутствующих с новейшими украинскими разработками и достижениями в анестезиологии.



Выступающие осветили в своих докладах широкий круг тем относительно применения анестезиологии в медицине. Это, в частности, интенсивная терапия критических состояний; анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия предоперационного периода; лечение острой и хронической боли; антибактериальная

интенсивной терапии и анестезиологического обеспечения в акушерстве, гинекологии и педиатрии.

Программа форума включала проведение мастер-классов опытных специалистов. Кроме того, на заседании правления ОО «Ассоциация анестезиологов Украины» был заслушан отчет



терапии и проблемы антибиотикорезистентности; интенсивная терапия сепсиса и септического шока; современное состояние вопроса инфузионной терапии; нутритивные обеспечения в клинической практике; современные проблемы

руководства ААУ о том, что было сделано за предшествующий период. В последний день работы Конгресса состоялась секция для медицинских сестер-анестезистов и проведен конкурс научных работ молодых ученых.

Участие в этом масштабном мероприятии приняла также исполняющая обязанности министра здравоохранения Украины Ульяна Супрун.

Конгресс анестезиологов Украины продемонстрировал, что уровень предоставления медицинских услуг в Украине преодолел еще одну ступень вверх.

Материалы Конгресса опубликованы в сентябрьском номере журнала «Боль, обезбоживание и интенсивная терапия» (№ 3/2018), а также помещены на официальном сайте Ассоциации анестезиологов Украины.

Печатается по материалам Международного конгресс-центра «Украинский дом»
<http://www.icc-kyiv.gov.ua>





XXIV съезд хирургов Украины: событие национального масштаба

26-28 сентября в помещении «Украинского дома» (г. Киев) состоялось главное событие для всех представителей хирургической отрасли отечественной медицины. Три дня подряд титаны хирургии делились своим опытом и перенимали новые методы оперативного лечения.



Программа съезда была чрезвычайно насыщенной: пленарные заседания, посвященные лечению огнестрельных повреждений, связанных с военными действиями; новейшие технологии хирургической коррекции патологии органов пищеварения; анализ современного состояния хирургической помощи населению Украины и задач по улучшению ее организации, а также рассмотрение организационных вопросов. В рамках съезда проходили секционные заседания, посвященные ранним послеоперационным осложнениям, современному состоянию и проблемам сердечно-сосудистой, детской,

эндокринной, бариатрической, пластической хирургии, комбустиологии, ангиологии и трансплантологии.

В ходе съезда был заслушан отчет президиума правления Ассоциации хирургов Украины и состоялось избрание его обновленного состава. В рамках форума также работала выставка новейшей фармацевтической продукции, медицинской техники и изделий медицинского назначения.

Организаторами данного масштабного события выступили: МЗ Украины, НАМН Украины, ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова» АМН Украины,

Ассоциация хирургов Украины. Соорганизаторами выступили: Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов Украины, Ассоциация детских хирургов Украины, Ассоциация трансплантологов Украины, Украинская ассоциация бариатрической хирургии, Ассоциация комбустиологов Украины.

За три дня мероприятие посетили более 2 тыс человек. В связи с тем что съезд носил мультидисциплинарный характер, среди его гостей были как специалисты общего профиля, так и сердечно-сосудистые, детские, полостные, пластические хирурги, а также трансплантологи, комбустиологи, эндокринологи и пр.



В следующем номере нашей газеты читайте подробный обзор наиболее интересных и значимых докладов, прозвучавших в ходе мероприятия.

По материалам Международного конгресс-центра «Украинский дом», <http://www.icc-kyiv.gov.ua>.

3v



З М І С Т

ХІРУРГІЯ	
Вопросы выбора оптимальной терапии у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, подлежащих хирургическому лечению	43
Применение раствора повидон-йода при операциях на прямой кишке	
С.Е. Каторкин, С.А. Быстров, А.И. Безбородов, О.Е. Лисин и др.	49
Эффективное лечение трофических нарушений нижних конечностей: новый взгляд на пентоксифиллин	
Пентоксифиллин – препарат с длительной историей применения и высокой терапевтической эффективностью в лечении заболеваний, связанных с нарушением периферического кровообращения.	
Благодаря своей безопасности и хорошей переносимости, а также протекторному действию на сердечно-сосудистую систему он очень популярен у врачей различных специальностей.	
За почти 40 лет существования пентоксифиллина было проведено множество клинических исследований, которые помогли открыть новые свойства препарата. Особенно перспективно его использование при диабетической ангиопатии и посттромбофлебитическом синдроме.	52

ТРАВМАТОЛОГІЯ	
Застосування Артроколу в ортопедо-травматологічній практиці	
в разі малоінвазивних хірургічних втручань на колінному суглобі	
Травми й захворювання опорно-рухового апарату посідають одне з провідних місць у структурі захворюваності та розвитку інвалідності в осіб переважно працездатного віку, що становить значущу медико-соціальну проблему. Але з розвитком сучасних медичних технологій усе більше пацієнтів мають змогу отримувати травматологічну допомогу амбулаторно.	
Т.Є. Пшеничний, В.В. Лиходій, В.В. Тимочук	36-37

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ	
Непоправна втрата: пішов із життя М.В. Гульчій	11
История развития гигиены в Украине: роль и традиции украинских медиков	
И.М. Трахтенберг, Р.В. Савина	28-29, 31
Топические нестероидные противовоспалительные препараты в терапии острой мышечно-скелетной боли у взрослых	
Острая мышечно-скелетная боль (МСБ) – ведущий симптом при травматических повреждениях опорно-двигательного аппарата, не сопровождающихся нарушением целостности кожных покровов.	
Несмотря на то что в большинстве случаев такие травмы проходят самостоятельно в течение нескольких недель, болезненность и ограничение подвижности во время этого периода существенно ухудшают качество жизни и трудоспособность пациентов. Сегодня для лечения острой МСБ все чаще используются топические нестероидные противовоспалительные препараты, которые обеспечивают адекватную анальгезию без развития побочных эффектов.	30-31

ТРАУМЕЛЬ С

Комплексна дія в лікуванні неврологічних захворювань^{1,2}



Розчин для ін'єкцій, 5 ампул по 2,2 мл Мазь, 50 г Таблетки, 50 шт Гель, 50 г

Препарат можна застосовувати з народження, в період вагітності і годування грудьми

Дія

- Протизапальна
- Анагетична
- Протиексадативна
- Імунокорегуюча
- Репаративна

Показання в комплексному лікуванні

- Гіпоксичного ураження ЦНС* у новонароджених^{1,2}
- Набряку/набухання головного мозку²
- Спортивної травми
- Остеохондрозу*
- Дискогенного радикуліту²
- Астенодеприсивному синдромі²

- Механізм дії, відмінний від НПЗП!
- Не має ніяких побічних ефектів, властивих НПЗП!
- Висока переносимість!
- Тривале застосування не викликає звикання і синдрому відміни!
- Покращує діяльність інших препаратів!

*при захворюванні на синдромі зап'ятого
**при остеохондрозі шийного відділу
***при синдромі зап'ятого

Список використаної літератури:

1. Годованець Ю.Д., Волосовець О.Л., Кривошустов С.П., Бабиченко А.Г., Корнійчук О.В., Шваквітін Б.С. Стратегія лікування гіпоксичного ураження центральної нервової системи у новонароджених дитин. Інформаційний лист Міністерства охорони здоров'я України. – 2005. – 2 с.

2. Волосовець О.Л., Кривошустов С.П., Корнійчук О.В. та співавт. Застосування препарату Траумель С в практиці сучасної неонатології та педіатрії. Методичні рекомендації МОЗ України. – 2006. – 30 с.

3. Березюк В.В., Мазурко Т.В., Орлик І.Б. та співавт. Антигемостатична терапія в дитячій ревматології. Методичні рекомендації МОЗ України. – 2008. – 42 с.

Траумель С-гель/ліногел: Р.П. № UA/5934/03/01 від 29.11.2017. Склад: Діючі речовини: Achillea millefolium D3, Aconitum napellus D2, Arisaema montana D3, Atropa belladonna D2, Bellis perennis D2, Calendula officinalis D2, Echinacea purpurea D2, Hamamelis virginiana D3, Hepar sulfuris D6, Hypericum perforatum D2, Matricaria recutita D3, Mercurius solubilis Hahnemannii D6, Symphytum officinale D4. Побічні реакції: в дуже рідкісних випадках у осіб із підвищеною чутливістю до рослинних речовин окремі складові можуть викликати алергічні реакції гіперчутливості.

Траумель С, таблетки: Р.П. № UA/5934/02/01 від 29.11.2017. Склад: Діючі речовини: Achillea millefolium D3, Aconitum napellus D3, Arisaema montana D3, Atropa belladonna D4, Bellis perennis D2, Calendula officinalis D2, Echinacea purpurea D2, Hamamelis virginiana D3, Hepar sulfuris D6, Hypericum perforatum D2, Matricaria recutita D3, Mercurius solubilis Hahnemannii D6, Symphytum officinale D8. Побічні реакції: в дуже рідкісних випадках у осіб із підвищеною чутливістю до рослинних речовин окремі складові можуть викликати алергічні реакції гіперчутливості.

Траумель С-мазь: Р.П. № UA/5934/01/01 від 19.05.2017. Склад: Діючі речовини: Achillea millefolium D3, Aconitum napellus D3, Arisaema montana D3, Atropa belladonna D1, Bellis perennis D2, Calendula officinalis D2, Echinacea purpurea D2, Hamamelis virginiana D3, Hepar sulfuris D6, Hypericum perforatum D6, Matricaria recutita D3, Mercurius solubilis Hahnemannii D6, Symphytum officinale D4. Побічні реакції: в окремих випадках мазь може викликати реакції гіперчутливості або місцеві алергічні реакції.

Траумель С-реш: Р.П. № UA/5934/04/01 від 12.06.2017. Склад: Діючі речовини: Achillea millefolium D3, Aconitum napellus D3, Arisaema montana D3, Atropa belladonna D1, Bellis perennis D2, Calendula officinalis D2, Echinacea purpurea D2, Hamamelis virginiana D3, Hepar sulfuris D6, Hypericum perforatum D6, Matricaria recutita D3, Mercurius solubilis Hahnemannii D6, Symphytum officinale D4. Побічні реакції: в окремих випадках мазь може викликати реакції гіперчутливості або місцеві алергічні реакції. Повна інформація про препарат та його побічні ефекти наведено в офіційній інструкції до препарату.

Застосування препарату: Інформація про лікарські засоби призначена для медичних і фармацевтичних працівників. Виробник: Біосвіт, Біосвіт-Холдинг, Хмель, ДНУХ, Німеччина. Малею застережено. Звернутися до лікаря.

Непоправна втрата: пішов із життя М.В. Гульчій

21 серпня 2018 року пішов із життя відомий український лікар хірург-ендокринолог, головний лікар Київського міського клінічного ендокринологічного центру, доктор медичних наук Микола Васильович Гульчій. Його прізвище нещодавно було внесено Світовою асоціацією ендокринологів-хірургів у десятку найкращих спеціалістів світу.

Усе своє життя Микола Васильович присвятив медицині. Свій блискавичний шлях у професію він розпочав вступом до Івано-Франківського медичного училища, а опановувати фах лікаря продовжив у Київському медичному інституті ім. О.О. Богомольця. З 1992 року Микола Васильович уже обіймав посаду заступника голови Департаменту медицини та соціального захисту населення Київської міської державної адміністрації, начальника Головного управління охорони здоров'я населення м. Києва, а згодом – заступника міського голови з питань медицини та соціального захисту населення. Та головною справою його життя залишалося служіння людям.

У 1994 році за ініціативи Миколи Васильовича був створений Київський міський центр хірургії та реабілітації хворих із патологією щитоподібної залози, у 1998-му – Київська міська клінічна ендокринологічна лікарня, а в 2007 році – теперішня гордість столичної медицини – Київський міський клінічний ендокринологічний центр.

Хірург вищої категорії, лікар – організатор охорони здоров'я вищої ка-



тегорії, доктор медичних наук, автор численних наукових робіт та Державних патентів, «Заслужений лікар України», кавалер ордена «За заслуги» III ступеня, видатний вчений, визнаний в усьому світі, новатор ендокринної хірургії – Микола Гульчій насамперед був лікарем від Бога!

Тисячі врятованих життів, повернуті здоров'я та радість життя десяткам тисяч хворих!.. Колеги, рідні, знайомі, учні та пацієнти пам'ятатимуть Миколу Васильовича Гульчія як мудрого керівника, рятувальника, людину із залізною волею та великим серцем!

Редакція медичної газети «Здоров'я України» висловлює глибокі співчуття родині та близьким Миколи Васильовича.

Світла пам'ять!



Парламент открыл доступ к результатам клинических исследований лекарственных средств

Депутаты Верховной Рады поддержали во втором чтении законопроект № 4074 об открытии доступа к результатам доклинического изучения и клинических исследований (КИ) лекарственных средств.

За соответствующий законопроект на пленарном заседании проголосовали 247 депутатов.

«Закон направлен на гармонизацию положений национального законодательства с соответствующими положениями директивы ЕС 2001/83 относительно обеспечения публичного доступа к результатам доклинического изучения и клинических испытаний лекарственных средств», – заявила **глава Комитета Верховной Рады по вопросам здравоохранения Ольга Богомолец** в ходе представления документа в зале парламента.

Согласно принятой редакции документа, Министерство здравоохранения Украины в течение шести месяцев со дня публикации закона должно разработать необходимые для реализации изменений нормативно-правовые акты.

Неотложная медпомощь столицы начала работать в новом формате

1 сентября неотложная медицинская помощь Киева начала работать в новом формате.

По словам **директора департамента здравоохранения Киевской городской государственной администрации Валентины Гинзбург**, перевод бригад неотложной медпомощи в ведение Центра экстренной медицинской помощи и медицины катастроф позволит улучшить качество предоставляемых услуг, а также сократить время госпитализации пациентов, нуждающихся в экстренной помощи.

«Сегодня как экстренную, так и неотложную медицинскую помощь можно получить, позвонив по единому номеру 103. Диспетчер сразу во время вызова определяет, какую именно бригаду медпомощи необходимо отправить пациенту – бригаду неотложной медицинской помощи или «скорую», что при необходимости позволяет гораздо быстрее решить вопрос госпитализации больного», – подчеркнула Валентина Григорьевна.

Гинзбург напомнила, что ранее, если бригада неотложной медпомощи, приехав по вызову к пациенту, устанавливала необходимость его госпитализации, возникала ситуация, при которой требовался повторный выезд, но уже бригады экстренной медпомощи, что значительно увеличивало период, в течение которого больного доставляли в медучреждение. «Прием всех вызовов в настоящее время осуществляется специалистом, который способен

мгновенно сориентироваться, какая именно помощь вам необходима – неотложная или скорая. На самом деле это может спасти не одну жизнь», – отметила она.

Также Гинзбург подчеркнула, что теперь ведется аудиозапись всех вызовов и осуществляется контроль времени от получения вызова до его выполнения.

Кроме того, отметила она, в соответствии с договорами о медобслуживании населения по программе медицинских гарантий, которые подписали центры первичной медико-санитарной помощи с Национальной службой здоровья Украины, оказание неотложной помощи осуществляется семейными врачами, педиатрами и терапевтами в будние дни с 08:00 до 20:00, в выходные и праздничные – с 9:00 до 15:00.

Препарат для лечения аутоиммунного заболевания кожи от Pfizer получил статус прорывной терапии

Управление США по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств (FDA) предоставило статус прорывной терапии пероральному препарату из класса ингибиторов JANUS-киназы 3 (JAK3) американской фармацевтической компании Pfizer. Препарат предназначен для лечения очаговой алопеции. Это хроническое аутоиммунное заболевание, которое вызывает потерю волос на коже головы, лица или тела.

Основанием для присвоения статуса прорывной терапии в области лечения очаговой алопеции послужили положительные результаты КИ II фазы. Статус позволит ускорить разработку и рассмотрение данного продукта.

От очаговой алопеции по всему миру страдают миллионы людей. Последствия заболевания приводят к глубоким психологическим проблемам. Несмотря на это, эффективные препараты для лечения данной болезни, одобренные FDA, отсутствуют. Ингибитор JANUS-киназы 3 компании Pfizer может помочь удовлетворить эту критическую медицинскую потребность.

Pfizer также работает с Европейским агентством по лекарственным средствам в рамках программы клинического развития PF-06651600.

Прогноз ВОЗ: в этом году от рака умрут 9,6 млн человек

По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в текущем году от онкологических заболеваний умрут около 9,6 млн человек – каждый 8-й мужчина и каждая 11-я женщина. В ВОЗ указывают, что рост заболеваемости и смертности от рака возрастает из-за увеличения численности мирового населения и его старения.

Как говорится в отчете GLOBOCAN Международного агентства по изучению рака, заболеваемость раком в этом году достигнет 18,1 млн новых случаев. Еще в 2012 году было зарегистрировано 14,1 млн случаев заболевания и 8,2 млн летальных исходов онкопатологий.

Лидирующую позицию по числу летальных исходов во всем мире занимает рак легких: только в этом году прогнозируется 2,1 млн новых случаев заболевания. Второе и третье места занимают рак молочной железы и колоректальный рак. За ними следуют рак предстательной железы и рак желудка.

Среди наиболее эффективных методов профилактики онкологических заболеваний эксперты ВОЗ называют проведение кампаний по борьбе с курением, организацию скрининговых программ и вакцинацию против вируса папилломы человека.

MSD готовится подать регистрационные заявки на антибиотик Zerbaxa при пневмонии

Компания MSD в ускоренном темпе готовится к подаче заявок на регистрацию по обеим сторонам Атлантики антибиотика Zerbaxa для лечения определенных форм пневмонии на основании данных успешно проведенного КИ поздней фазы, подтвердившего безопасность и эффективность препарата.

В КИ III фазы ASPECT-NP 726 взрослых субъектов с вентилиционной госпитальной бактериальной пневмонией (ВГБП) или вентилиционной бактериальной пневмонией (ВБП) были рандомизированы в группы для получения либо Zerbaxa, либо меропенем для борьбы с *Pseudomonas aeruginosa* – одним из штаммов бактерий, вызывающих развитие большинства ВГБП/ВБП-инфекций.

В исследовании были достигнуты конечные точки, то есть была продемонстрирована не меньшая эффективность Zerbaxa по сравнению с меропенем с точки зрения снижения общей смертности и частоты клинического излечения в ходе оценки критериев излеченности на 28-й день.

В компании заявили о намерении подать дополнительные заявки на регистрацию Zerbaxa по новому показанию в США и ЕС на основании данных указанного КИ.

Если учесть высокий показатель распространенности в отделениях интенсивной терапии бактерий *Pseudomonas aeruginosa*, обладающих множественной лекарственной устойчивостью, то существует большая потребность в новых высокоэффективных вариантах лечения пациентов, находящихся в тяжелом состоянии.

По материалам сайта <http://pharma.net.ua>



Прощальное слово

Короткая жизнь подвижника эндокринной хирургии

Безвременно, вследствие обострившегося недуга, ушел из жизни один из создателей и директор Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации органов и тканей Минздрава Украины Александр Сергеевич Ларин. Ему было всего 59...

Это был человек действия. Полезного, необходимого людям и стране. После окончания Луганского медицинского института Александр Ларин, выбравший для себя хирургию, прошел интернатуру в столичных клиниках. Его учителем стал виртуоз эндокринной хирургии, авторитетный ученый, член-корреспондент НАМН Украины Игорь Васильевич Комиссаренко.

После Чернобыльской катастрофы стало ясно: основным направлением диагностики и хирургического лечения становится рак щитовидной железы у детей и взрослых из радиационно-индуцированных районов Украины. Профессиональное мастерство и известность Ларина росли, его потенциал должным образом оценили в Японии. Отечественные специалисты в области эндокринологии все более отчетливо осознавали,

что эндокринная хирургия требует новых путей развития. И в 1994 г., в соответствии с указом президента Украины, усилиями в первую очередь И. Комиссаренко и А. Ларина был организован инновационный центр. Так в недрах Института эндокринологии и обмена веществ имени академика В.П. Комиссаренко возник этот форпост помощи тысячам людей.

Защитив в 2001 году кандидатскую, а в 2009-м – докторскую диссертацию, Александр Ларин совершенствовался и как врач, и как лидер отрасли. В 1999-м он окончил Национальную академию государственного управления, получив статус магистра. Таким образом, у него было уже три высшие квалификационные категории по специальностям «Хирургия», «Эндокринология» и «Организация охраны здоровья». В 2000 г. Александр Сергеевич полностью сосредоточился на деятельности Центра как его энергичный и харизматичный лидер. И учреждение начало стремительно обновляться.

Ныне здесь сосредоточен внушительный кадровый и научный

потенциал: 29 докторов и кандидатов наук, около 50 врачей высшей категории. Консультативная поликлиника, уникальное подразделение диабетической стопы, эндокринологическое отделение, службы лучевой и функциональной диагностики – во все это заслуженный врач Украины, профессор Александр Ларин вложил душу и страсть, умело преодолевая не только профессиональные, но и организационные сложности.

Внушительный перечень открытий и нововведений А.С. Ларина. Например, в 2006 г., по инициативе Европейской тиреоидной ассоциации, при непосредственном участии украинского ученого А.С. Ларина был подготовлен общеевропейский консенсус диагностики и дифференцированного лечения рака щитовидной железы. Впервые в Украине А. Ларин накопил собственный опыт рекомбинантного использования тиреотропика человека для подготовки такого рода онкобольных к дальнейшей радиойодтерапии. Александр Сергеевич внедрил метод электрофизиологического мониторинга гортанных нервов при сложных



анатомических вариантах операций на щитовидной железе.

Это лишь малая часть проектов, инициатив, научных предвидений в палитре этого талантливого врача, хирурга, новатора. И вот теперь приходится говорить: все остается людям...

Вспоминая эту внезапно оборвавшуюся жизнь человека, обладавшего подлинным даром творчества и созидания, понимаешь: деятельность профессора А. Ларина, его идеи должны получить свое развитие. В этом – его завещание единомышленникам и коллегам.

Спите спокойно, дорогой Александр Сергеевич!

Юрий Виленский



Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»

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 сексолог 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 фтизіатрії 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

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

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко**
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**
ШЕФ-РЕДАКТОР **Олександра Меркулова**

Адреса для листів:
вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Контактні телефони:
Редакція (044) 521-86-97
Відділ маркетингу (044) 521-86-91 (92, 93)
Відділ передплати та розповсюдження (044) 364-40-28
Підписано до друку 11.10.2018 р.

Газету віддруковано у ПП «МАСТЕР ПРИНТ»,
м. Київ-35, вул. Механізаторів, 10.
Замовлення № 2449. Наклад 15 000 прим.

Свідоцтво KB №14875-3846P від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс 37631
Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.
Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.
Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

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 – 375 грн
 - на 6 місяців – 750 грн
 - на 12 місяців – 1500 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 – 340 грн,
на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн,
на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 425 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн,
на півріччя – 170 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 – 340 грн,
на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 510 грн,
на півріччя – 255 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн,
на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн,
на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн,
на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 225 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

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



Антибиотикорезистентность — вызов XXI века: современные тенденции и пути решения

Проблема антибиотикорезистентности (АБР) крайне актуальна сегодня во всем мире. Рост устойчивости возбудителей к большинству групп современных антибактериальных препаратов (АБП) приводит к увеличению сроков стационарного лечения, заболеваемости и смертности, серьезно ограничивает возможности клиницистов в борьбе с бактериальными инфекциями, значительно повышает социальные и экономические издержки общества. Поэтому вопросы, касающиеся стратегии и тактики борьбы с АБР, всегда находятся в фокусе внимания специалистов.

12 июля в Киеве состоялась научно-практическая конференция «Международный телемост “Антимикробная резистентность — вызов XXI века. Современные тенденции и пути решения”», в которой приняли участие ведущие специалисты из разных стран мира.

О согласовании адекватной терапии с рациональным использованием АБП в лечении тяжелых инфекций рассказал глава отделения инфекционных болезней университетской клиники «Санта Мария Мизерикордия» профессор Маттео Баскетти (г. Удине, Италия).

— В современном мире социально-экономические издержки, связанные с АБР, чрезвычайно высоки. Например, по данным аналитики Rand Europe и KPMG, в 2014 г. число смертей от инфекций, связанных с АБР, составило 700 тыс, что значительно превысило число летальных исходов от таких опасных инфекций, как: корь (130 тыс), холера (120 тыс) и столбняк (60 тыс), вместе взятых. Более того, эксперты считают, что если ситуация не изменится, то к 2050 году от последствий АБР ежегодно будут умирать 10 млн человек.

Следует отметить, что сейчас мы живем в постантибиотическую эру. Что это означает? В 2015 г. на Всемирной ассамблее здравоохранения ее Генеральный секретарь Маргарет Чен заявила, что мир сейчас входит в постантибиотическую эру, когда обычные инфекции могут стать смертельными, и призвала международное сообщество к немедленным действиям. При этом разработка новых антибиотиков (АБ) длится долгие годы, а мультирезистентность микроорганизмов к ним возникает быстро.

С другой стороны, потребление АБ в мире постоянно растет, даже несмотря на жесткие меры, предпринимаемые для ограничения этой тенденции в некоторых странах. По данным исследования E.Y. Klein и соавт. (2018), глобальное потребление АБ за период с 2000 по 2015 год выросло более чем в 2 раза. Рост происходит за счет увеличения спроса в странах с низким и средним уровнем доходов, где АБ можно купить без рецепта.

В свое время было установлено, что большинство (62%) тяжелых инфекций в мире вызываются грамотрицательными микроорганизмами (Vincent et al., 2009). Ранее L.B. Rice и соавт. (2008) выделили и идентифицировали группу

так называемых супермикроорганизмов (Super Bugs), известную под аббревиатурой ESCAPE: *Enterococcus faecium* VR, *Staphylococcus aureus* MRS, *Klebsiella pneumoniae* CRE, *Acinetobacter baumannii* MDR, XDR, PDR, *Pseudomonas aeruginosa* MDR, XDR, PDR, *Enterobacteriaceae* BLPC (β-лактамазы расширенного спектра). В настоящее время эта группа становится причиной развития большинства госпитальных инфекций и практически не подвержена действию многих известных АБ.

Широкая лекарственная резистентность вызвана также эволюцией самих патогенов и выработкой биохимических механизмов в ответ на действие АБ. Различным патогенам свойственны собственные механизмы развития резистентности. Например, в 1960-х годах к ампициллину было чувствительно большинство грамотрицательных микроорганизмов, а устойчивость проявляла *Escherichia coli*, продуцирующая сериновые β-лактамазы TEM- и SHV-типа, которая, в свою очередь, до 1980-х годов оставалась чувствительной к цефалоспорином III поколения (например, цефтазидим и цефотаксим). Однако со временем к цефалоспорином выработали устойчивость не только *Escherichia coli*, но и *Pseudomonas aeruginosa*, а также *Klebsiella spp.*, которые также стали продуцировать различные типы β-лактамаз (AcrAB, AmpC, TEM, SHV). Эти микроорганизмы еще оставались чувствительными к карбапенемам (например, меропенем, имипенем), однако в 1990-х и позднее начали появляться штаммы *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacteriaceae spp.*, вырабатывающие новые типы карбапенемаз и β-лактамаз, способствующих развитию мультирезистентности.

Эпидемиологическая ситуация по распространению патогенов с АБР, вызывающих тяжелые нозокомиальные инфекции, в различных странах во многом зависит от состояния национальных систем здравоохранения, наличия или отсутствия мер по контролю за приемом АБП, а также от уровня доходов населения. Например, в Украине данные по распространенности возбудителей тяжелых госпитальных инфекций, резистентных к АБ, свидетельствуют о преобладании *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*, проявляющих устойчивость к карбапенемам,



а также *Klebsiella pneumoniae* и *Enterobacter spp.*, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра действия (табл.).

Учитывая ситуацию, сложившуюся с АБР в мире, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2017 г. разработала и представила глобальный список приоритетных антибиотикорезистентных бактерий для научных исследований и разработки новых АБП. Глобальный список патогенов (ГСП) ВОЗ помогает фармацевтическим компаниям и правительствам государств определить приоритетные для финансирования направления исследований с учетом общественной необходимости и координации в борьбе против АБР.

Наряду с ГСП ВОЗ во многих странах разработаны и внедрены рекомендации по стратегии использования АБ (Antimicrobial Stewardship Programs) на всех уровнях систем здравоохранения (национальных, региональных, локальных). Эти рекомендации являются системным организационным подходом к мониторингу разумного использования АБП для сохранения их будущей эффективности. Стратегия использования антибиотиков (СИА) призвана сохранить баланс между потребностями пациента и эффективностью АБ для общества (Lawrence K.L. et al., 2009) (рис. 1).

Успешная СИА предполагает мультидисциплинарный подход, который заключается в координации и сотрудничестве основных участников стратегии (Moody J. et al., 2012) (рис. 2).

Работающие программы СИА показали, что надлежащее первоначальное

использование АБ приводит к снижению смертности (Shorr A.F. et al., 2011), уменьшению длительности лечения, снижению АБР (Davey P. et al., 2013) и доли хирургических инфекций (Fishman N., 2006). Краткое резюме СИА выглядит следующим образом (рис. 3).

Следует особо отметить важность надлежащего применения СИА в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) и реанимации. Рекомендации ESICM/ESCMID выделяют основные приоритеты для оптимизации менеджмента АБР в ОИТ (De Waele J.J. et al., 2018) (рис. 4).

Еще одним важным аспектом, который стоит учитывать при выборе АБ, является выбор между возможным развитием побочных эффектов и широтой спектра антимикробной активности того или иного препарата.

Отдельного обсуждения заслуживает вопрос комбинированной антибиотикотерапии (АБР). Разделяют эмпирическую и таргетную комбинированную терапию. Эмпирическая терапия показана в следующих клинических ситуациях:

- госпитальная и вентилятор-ассоциированная пневмония;
- септический шок;
- если у пациентов существует риск развития АБР;
- если имеется высокий риск контаминации *Pseudomonas aeruginosa*.

Параметры выбора комбинации для эмпирической АБР инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, в странах с высокой АБР базируются на сочетании основного (например, меропенем,

Патогены	ESBL,%	Приобретенные AmpC	Карбапенемазы,%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	35-49		23-39
<i>Escherichia coli</i>	15-24		2-4
<i>Enterobacter spp.</i>	36-57		12-16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			58-72
<i>Acinetobacter spp.</i>		14-19	77-82

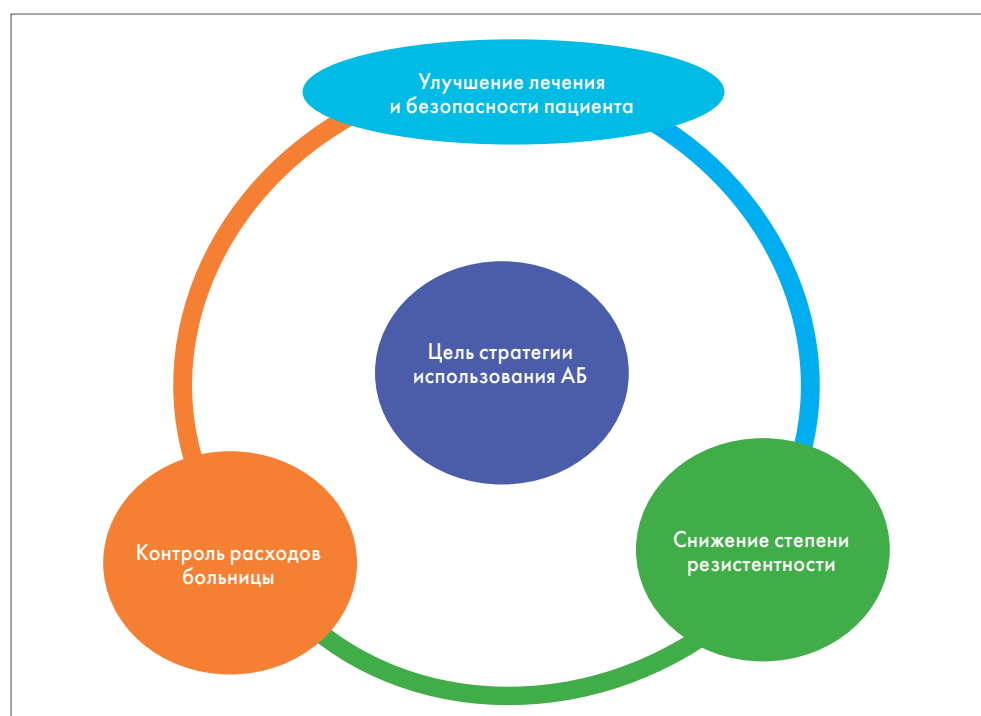


Рис. 1. Цели СИА

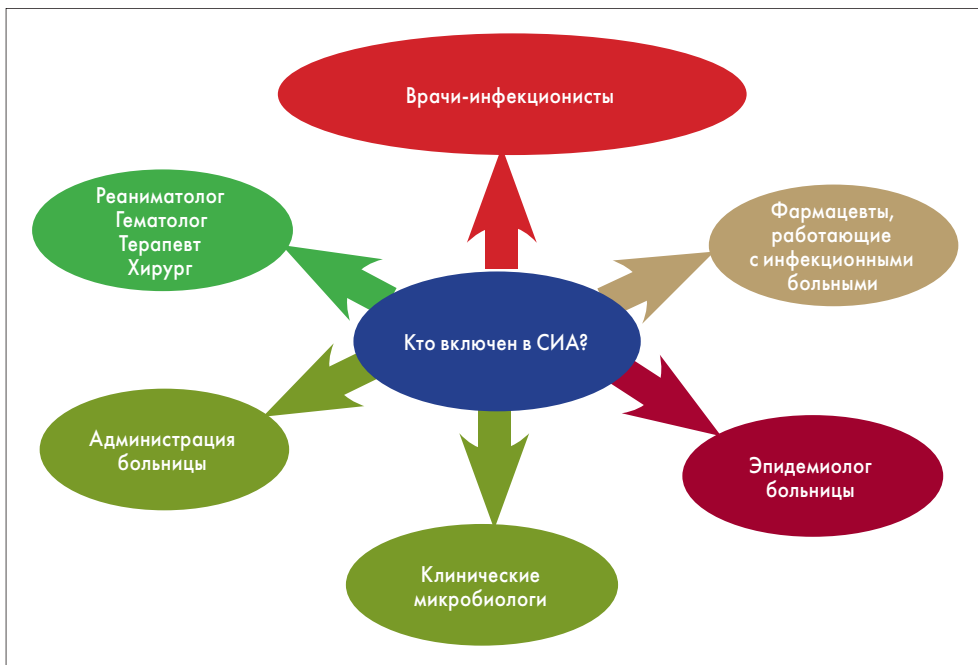


Рис. 2. Основные участники СИА



Рис. 3. Резюме СИА

имипенем, пиперацillin-тазобактам, цефтазидим) и дополнительного (второго) препарата (ципрофлоксацин, левофлоксацин, колистин, гентамицин, амикацин, фосфомицин).

Таргетная АБТ применяется в случае идентификации возбудителя (кроме *Pseudomonas aeruginosa*, когда изначально показана эмпирическая терапия).

При достижении клинической стабильности и подтвержденных результатах чувствительности возбудителя спектр комбинированной АБТ сужают или прекращают (Bassetti M., Righi E., 2015; Bassetti M. et al., 2017).

Относительно продолжительности АБТ рекомендуется ее оптимизация β-лактамами АБ путем продолжительной инфузии, непрерывной или длительной. При непрерывной инфузии назначается нагрузочная доза, а затем с помощью инфузионной помпы в течение 24 ч вводится общая суточная доза. При длительной инфузии дозы и интервал

между ними не меняются, а время введения препарата сокращается до 0,5-3 часов.

Таким образом, у пациентов в критическом состоянии приняты 7 основных концепций использования АБ:

1. Воздействие на микробную резистентность.
2. Стратификация рисков.
3. Улучшение диагностики.
4. Комбинирование.
5. Лекарственная оптимизация.
6. Дезэскалация.
7. Продолжительность.

Что касается антибактериальной монотерапии, то сегодня широко используются новые АБ, к которым у грамотрицательных патогенов еще не развилась мультирезистентность. Одним из таких АБ является тайгексиклин. В Европе с 2006 по 2011 год был проведен целый ряд масштабных обсервационных исследований (с участием 1782 пациентов хирургических стационаров и ОИТ), направленных на изучение показаний

к применению нового АБ тайгексиклина. В результате было установлено, что тайгексиклин в качестве монопрепарата показан в следующих клинических ситуациях (Bassetti M. et al., 2013):

- осложненные инфекции хирургической раны;
- осложненные инфекции кожи у пациентов с факторами риска развития АБР;
- осложненные интраабдоминальные инфекции у пациентов высокого риска (нозокомиальный перитонит);
- таргетная терапия мультирезистентных штаммов (*Acinetobacter*, CRE, *S. maltophilia*, VRE) при этих нозологиях.

Препарат эффективен для широкого спектра возбудителей, среди которых особого внимания заслуживают представители ESCAPE: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacteriaceae*, в том числе продуцирующие БЛРС и карбапенемазы (Rice L.B., 2008; Boucher H.W. et al., 2009; Peterson L.R., 2009). Препарат следует применять, когда к нему установлена чувствительность и другие АБ неприемлемы.

В конце своего выступления спикер ответил на ряд практических вопросов, поступивших от специалистов.

❓ Когда целесообразно использовать меропенем?

Меропенем целесообразно использовать как в эмпирической терапии, так и в качестве препарата второй линии. Эмпирически меропенем назначают в следующих клинических ситуациях:

- нозокомиальная пневмония с поздним началом;
- подтвержденное или предполагаемое инфицирование мультирезистентными патогенами, включая БЛРС-продуцирующие штаммы (например, пациенты, перенесшие недавнюю госпитализацию, проживающие в доме престарелых или недавно получившие курс АБТ) в рамках утвержденных показаний.

В качестве препарата второй линии согласно рекомендациям меропенем назначают при неэффективности предыдущего лечения пиперацillinом / тазобактамом, цефалоспорином, амногликозидами и фторхинолонами.

❓ Существуют ли различия между имипенемом и меропенемом?

Меропенем более активен, чем имипенем/циластатин, в отношении грамотрицательных патогенов. В свою очередь, имипенем/циластатин более активен, чем меропенем, в отношении стафилококков и энтерококков. Доза меропенема при некоторых показаниях может быть повышена из-за его благоприятного профиля переносимости (включая низкую нейротоксичность), в то время как имипенем вызывает большее количество нежелательных эффектов, включая судороги (особенно у пожилых, при почечной недостаточности, травме головы, наличии судорог в анамнезе) и рвоту (особенно у детей).

❓ Какие подходы применяются при назначении тайгексиклина в клинической практике?

Клиницистами практикуется следующий подход при назначении тайгексиклина в зависимости от конкретной эпидемиологической ситуации: монотерапия в случае внебольничных и госпитальных осложненных интраабдоминальных инфекций при наличии чувствительности. Кроме того, тайгексиклин может использоваться как часть стратегии комбинирования (после определения чувствительности к нему) в карбапенем-сберегающих схемах терапии, когда другие АБП неприемлемы для применения.



О проблеме АБР и возможностях ее решения в Украине рассказал профессор кафедры анестезиологии и интенсивной терапии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), президент Ассоциации анестезиологов Украины, доктор медицинских наук Сергей Александрович Дубров.

— Сегодня, по данным ВОЗ, АБР является глобальной проблемой, которая наблюдается не только в стационарах, но и за их пределами. Эта проблема способствует росту заболеваемости и смертности, приводит к повышению социально-экономических затрат и существенно ограничивает возможности врачей в терапии инфекций.

Небольшой экскурс в историю создания АБ показывает, что буквально сразу, наряду с массовым производством и использованием пенициллина в 1943 г., уже в 1946 г. появились первые официальные данные о резистентности бактерий к нему. А в своей нобелевской речи Александр Флемминг впервые упомянул о проблеме роста, доступности и неправильного применения АБ в мире, что приведет к появлению новых штаммов возбудителей с мультирезистентностью. Сегодня темпы развития устойчивости патогенов существенно ускорились: от момента появления в производстве нового АБ до момента возникновения новых устойчивых штаммов возбудителей может пройти всего несколько месяцев, а сами возбудители вырабатывают механизмы поли- и панрезистентности ко многим группам АБП.

О масштабах проблемы АБР в мире, в частности, свидетельствуют данные, представленные ВОЗ в 2011 г., который был объявлен Годом борьбы с АБР:

- в США зарегистрировано 40 млн случаев необоснованного назначения АБП;

- около 50% мяса, которое продается в торговых сетях, контаминировано мультирезистентными микроорганизмами;

- 60% случаев назначений АБП без показаний взрослым, 30% — детям.

Еще одной проблемой, о которой практически не говорят в Украине, является инфекционный контроль и отсутствие клинических микробиологов или эпидемиологов в подавляющем большинстве наших лечебных учреждений.

Многолетнее применение АБ в современном животноводстве и пищевой промышленности также способствует вмешательству в геном бактерий, появлению и распространению лекарственно устойчивых патогенов как среди животных, так и среди людей. Было установлено, что в мировом сельском хозяйстве используется 76% всех АБ; из них только 6% — для лечения заболеваний у животных, а 94% — для профилактики.

В исследовании Van Boeckel и соавт. (2015) впервые представили глобальную карту потребления АБ в животноводстве в 288 странах за 2010 г. — оно составило 63 151 тонну. Исследователи прогнозируют, что к 2030 г. общее потребление АБП вырастет на 67% и почти удвоится в Китае, США, Бразилии, Индии и других крупных странах на всех континентах. Этот рост будет обусловлен повышением потребительского спроса на продукты животноводства в странах со средним уровнем дохода и переходом к крупным фермам, где регулярно используются антимикробные средства. К сожалению, данных по ситуации в Украине нет, и эта проблема у нас в широком информационном

Продолжение на стр. 16

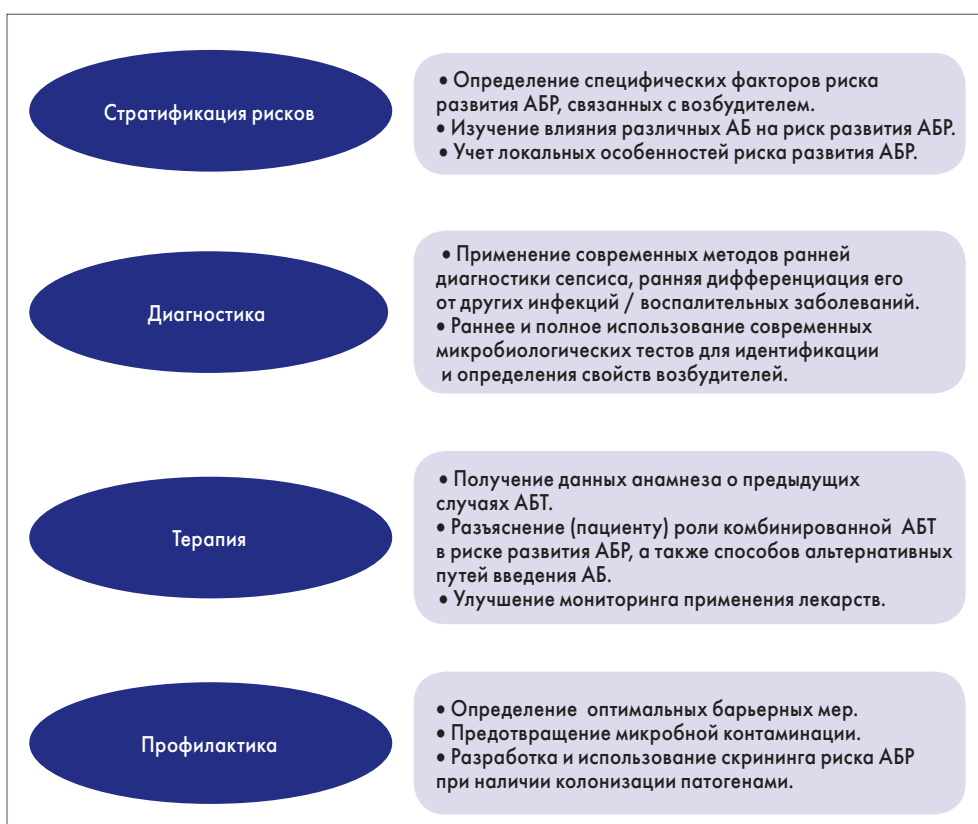


Рис. 4. Приоритеты для оптимизации менеджмента АБР в ОИТ

Антибиотикорезистентність — вызов ХХІ века: современные тенденции и пути решения

Продолжение. Начало на стр. 14.

пространстве также практически не осваивается, хотя АБ в животноводстве используются не менее широко, чем в других странах.

В целом ВОЗ выделяет ряд факторов, которые способствуют чрезмерному назначению и употреблению АБ в мире:

1. Недостаточное обучение студентов медицинских вузов вопросам инфекционного контроля и АБТ.

2. Низкая информированность среди врачей относительно этиологии различных видов инфекций.

3. Позиция пациентов и/или их родственников: во время визита к врачу более 90% пациентов ожидают назначения АБ, считая их панацеей.

4. Недооценка нежелательных эффектов при использовании АБ.

5. Роль провизоров и фармацевтов, «провоцирующих» использование АБ пациентами.

6. Неудовлетворительная информированность населения и вовлеченность общества в проблему АБР.

7. Переоценка эффективности АБ при острых вирусных инфекциях.

О последнем факторе необходимо упомянуть отдельно вследствие того, что в рутинной клинической практике принято широко назначать АБ «при повышенной температуре», в том числе и с «целью профилактики», хотя известно, что при вирусных инфекциях, для которых гипертермия является характерным симптомом, АБ не показаны.

В контексте проблемы развития АБР необходимо уточнить, какие клинические ситуации и патогены являются значимыми в рутинной практике. Известно, что наиболее частым инфекционным осложнением является внебольничная пневмония. Среди возбудителей этого заболевания преобладают *Streptococcus pneumoniae*, метициллинчувствительные (MSSA) штаммы *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, а также атипичные микроорганизмы (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*). Также известно, что в Европе у 5-25% пациентов, госпитализированных по поводу этого заболевания, эмпирическая АБТ неэффективна / недостаточно эффективна. При этом частота модификаций начальной АБТ у таких пациентов составляет до 37%.

В последние годы в Европе отмечается существенный рост АБР некоторых возбудителей внебольничной пневмонии. По данным TESSy (The European Surveillance System), опубликованным в 2013 г., наивысший уровень резистентности (25-50%) к пенициллинам и макролидам *Streptococcus pneumoniae* и метициллинрезистентных (MRSA) штаммов *Staphylococcus aureus* был отмечен в странах Юго-Восточной Европы. Схожая картина наблюдается в случае выявления *Pseudomonas aeruginosa*, в частности инвазивных изолятов, резистентных к ≥3 классам АБП, а также *Acinetobacter baumannii*, резистентной к карбапенемам.

В целом факторами риска внебольничных инфекций, вызванных продуцентами БЛРС, считаются: терапия цефалоспорином II и III поколений, хинолонами, пенициллинами, госпитализация и АБТ в предыдущие 3 мес, возраст пациента ≥60 лет, наличие сахарного диабета.

Однако самым большим вызовом для клиницистов является нозокомиальная инфекция в ОИТ. В 2009 г. были опубликованы результаты масштабного международного исследования

по распространенности и исходам инфекционных осложнений в ОИТ (Vincent J.L. и соавт.) с участием 13796 пациентов, 71% (n=9084) из которых получали АБ. У 7087 (51%) из 13796 пациентов были констатированы инфекционные осложнения, при этом преобладали инфекции нижних дыхательных путей (70%). Также было установлено, что у пациентов, длительное время пребывавших в ОИТ, отмечалась более высокая частота инфекционных осложнений; среди возбудителей преобладали мультирезистентные стафилококки, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* и грибы рода *Candida*. Показатель летальности в ОИТ у больных с нозокомиальными инфекционными осложнениями по сравнению с неинфицированными пациентами был выше почти в 2,5 раза (25 vs 11% соответственно), а госпитальная летальность — в 2,2 раза (33 vs 15% соответственно).

В Украине, по данным масштабного исследования, проведенного в 20 ОИТ (Глумчер Ф.С. и соавт., 2016), среди патогенов группы ESCAPE преобладали *Pseudomonas aeruginosa* (20,20%) и *Staphylococcus aureus* MRSA (17,73%). Из патогенов ESCAPE большинство (32,38%) случаев менингоэнцефалита были вызваны *Staphylococcus aureus* MRSA и 27% — *Enterobacter spp.*, а в 32,58% случаев пневмонии определялась *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* (15,25%) и *Enterobacter spp.* (14,31%). Среди возбудителей нозокомиального перитонита преобладали *Enterococcus faecium* (24,61%), а также *Pseudomonas aeruginosa* (17,45%), *Enterobacter spp.* (17,23%) и *Escherichia coli* (17,45%). Среди возбудителей нозокомиальных инфекций мочевыводящих путей чаще всего определялись *Escherichia coli* (26,27%), *Enterococcus faecium* (22,30%) и *Klebsiella pneumoniae* (19,21%).

Приняв во внимание все эти данные, значение адекватной и своевременной АБТ для пациентов трудно переоценить. В свое время А. Кумаг и соавт. (2006) показали, что каждый час задержки АБТ у пациентов с септическим шоком приводит к росту летальности на 7,6%. При своевременном старте АБТ в течение 30 мин выживает 80% пациентов, в то время как при ее задержке на 6 ч — менее 40%.

Тем не менее, учитывая неблагоприятную ситуацию с ростом АБР, стратегическим вопросом рационального использования АБП является ограничение использования АБ в парадигме баланса между их применением, сохранением эффективности и профилактикой развития устойчивости возбудителей к тому или иному АБП:

Сегодня к выбору стартовой АБТ в ОИТ существует ряд требований. АБ должен назначаться:

- в соответствии с чувствительностью к нему возбудителя инфекции;
- в такой разовой и суточной дозе и таким путем введения, которые обеспечивают терапевтическую концентрацию в очаге воспаления;
- в такой разовой и суточной дозе и таким путем введения, которые исключают или максимально ограничат развитие побочных эффектов.

Кроме того, в клинической практике часто возникает необходимость применения комбинированной АБТ. Поэтому следует привести критерии ее использования:

- комбинированная АБТ не может применяться рутинно при лечении большинства инфекций, в том числе при бактериемии;

- для большинства инфекций, связанных с сепсисом и септическим шоком, адекватной является длительность АБТ 7-10 дней;

- более длительные курсы АБТ показаны пациентам с замедленным клиническим ответом, очагами хронических инфекций, MRSA-бактериемией, некоторыми грибковыми и вирусными инфекциями, иммунодефицитом (в том числе нейтропенией).

Следует отметить, что при выборе стартовой АБП необходимо тщательно собрать анамнез, обратив особое внимание на госпитализацию и наличие АБТ в течение предшествующих 3 мес (лечение цефалоспорином II и III поколений, фторхинолонами).



Какой же препарат выбрать для стартовой АБТ? В этом смысле представляют интерес результаты сравнительных исследований фармацевтической и микробиологической эквивалентности брендовых и генерических АБП, осуществленных Р.А. Ламбертом и соавт. (2008) и R. Jones (2008). Учеными было установлено, что многие генерики не соответствуют стандартам Фармакопеи ЕС в отношении стерильности и примесей, обладают достоверно меньшей антимикробной активностью (диапазон активности составляет 5-35% по сравнению с брендом), а в среднем у 16% генериков было выявлено недостаточное дозирование до 2,6 г/сут.

Рекомендованные схемы выбора АБП для лечения грампозитивных нозокомиальных инфекций включают: гликопептиды (ванкомицин, тейкопланин), оксазолидиноны (линезолид), глицилциклины (тайгециклин), даптомицин, цефалоспорины V поколения.

Что касается выбора АБП для лечения грамотрицательных нозокомиальных инфекций, то в качестве монотерапии применяют защищенные цефалоспорины (цефоперазон/сульбактам) и пенициллины (пиперациллин/тазобактам). В случае необходимости применения комбинированной АБТ рекомендованы цефалоспорины III-IV поколений с аминогликозидами (тобрамицин) или колистин, а также фторхинолоны II-IV поколений.

Кроме того, в ОИТ необходимо проводить своевременный и постоянный контроль очага инфекции. Этот контроль включает максимально быструю идентификацию (или исключение) фокуса инфекции у пациентов с сепсисом и осуществление соответствующего медицинского вмешательства. Также у таких пациентов рекомендовано быстрое удаление устройств для внутрисосудистого доступа (они могут стать источником сепсиса или септического шока) после того, как будет установлен другой сосудистый доступ.

С учетом всего вышесказанного мероприятия по регулированию и оптимизации применения АБ в Украине зависят от совместных усилий всех специалистов, вовлеченных в лечебный процесс.

По завершении доклада Сергей Александрович ответил на вопросы присутствующих.

? Какой из карбапенемов предпочтительнее для лечения тяжелых нозокомиальных инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов?

— Высокая частота развития полирезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций к АБ означает, что лечение этих инфекций в большинстве случаев возможно только препаратами резерва, в частности карбапенемами.

Меропенем, по сравнению с имипенемом, более эффективен для лечения инфекций, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, однако в случае

инфекций, вызванных грамположительной флорой, его действие не столь выражено. Дорипенем обладает сопоставимым терапевтическим действием в отношении грамположительных и грамотрицательных возбудителей инфекций, а также более стабилен в растворах при температуре 37 °С. Эти свойства дорипенема позволяют применять его в схемах с непрерывными инфузиями, длительно поддерживая необходимую концентрацию в плазме крови.

? Каковы перспективы преодоления проблемы АБР в Украине?

— Инициативы ВОЗ по сдерживанию роста АБР во всех странах мира являются важными и для Украины. Однако в нашей стране проблема усугубляется тем, что она все еще недостаточно изучена и данные об уровне АБР в Украине отсутствуют. На основании рекомендаций ВОЗ был разработан Национальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам.

Стратегической целью является укрепление инфекционного контроля и мониторинга АБР в лечебных учреждениях. Эффективной мерой по снижению АБР является также временный отказ от применения некоторых АБ для лечения нозокомиальных инфекций. Немаловажным направлением является реформирование агропромышленной отрасли, где АБ сегодня используются нерационально.

? Какие дополнительные меры необходимы для предотвращения и замедления селекции резистентности микроорганизмов в ОИТ?

— Принципы инфекционного контроля в ОИТ включают целый ряд мер, призванных, наряду с рациональным использованием АБП, предотвратить перекрестное инфицирование пациентов. Это:

- ізоляція пацієнтів с інфекційними ускладненнями, вызваними поли- і панрезистентними штаммами мікроорганізмів;
- прерывание механизма передачи инфекции;
- назначение АБТ только при наличии инфекционного осложнения (а не в случае колонизации или контаминации);
- использование принципа деэскалационной АБТ;
- проведение эмпирической АБТ на основе локальных микробиологических данных лечебного учреждения;
- применение адекватной антибиотикопрофилактики хирургических инфекций (от разовой дозы до приема в течение 1, а в некоторых случаях — до 3 сут).



Проблема АБР в парадигме угрозы национальной безопасности, возможностей и путей решения посвятил свое выступление ректор ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет», доктор меди-

цинских наук, профессор Роман Сергеевич Козлов (РФ).

— АБР является общей и актуальной для любой страны мира проблемой и вопросом повышенного внимания врачей всех специальностей. Мы, например, занимаемся исследованиями и мониторингом АБР с 1993 года. На базе нашего медицинского университета были созданы Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии и Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Кроме того, был создан Федеральный научно-методический центр по мониторингу резистентности к антимикробным препаратам, который стал 4-м в Европе (после Великобритании, Голландии и Швеции) центром сотрудничества с ВОЗ по сдерживанию темпов роста АБР.

С момента практически случайного открытия пенициллина Флеммингом буквально каждые несколько лет появлялись новые классы АБП. Так, 40-е годы прошлого столетия стали эрой β-лактамов и цефалоспоринов; следующее десятилетие ознаменовалось появлением тетрациклинов и аминогликозидов (1950 г.), макролидов (1952 г.), гликопептидов (1958 г.). В 1962 г. были созданы новые молекулы АБП — хинолоны и стрептограмины, а в 1968-м появился триметоприм. Такие успехи и достижения позволили многим экспертам утверждать, что в ближайшее время проблема инфекционных заболеваний в мире будет окончательно решена. Однако данное утверждение было стратегической ошибкой, так как совершенно не учитывало адаптационных свойств микроорганизмов, которые последовательно эволюционировали от монорезистентности к поли- и панрезистентности. При этом в 70–80-е гг. прошлого столетия появлялись новые АБ, новые их классы не создавались. Одной из причин было то, что фармацевтическим компаниям стало невыгодно создавать и производить новые классы АБП вследствие возросших издержек на их разработку, регистрацию, исследования, производство, а также большого отрезка времени (более 20 лет), требовавшегося для возврата инвестиций. Например, новые классы АБП, появившиеся на фармацевтическом рынке в начале 2000-х годов (оксазолидиноны, липопептиды, кетолиды), были созданы в 80-е годы XX ст. (Wenzel R.P., 2004). Какова же ситуация относительно АБП на сегодняшний день?

С одной стороны, в наших странах зарегистрировано более 200 наименований АБП. Из них ≥20 классов —

антибактериальные, ≥8 — противогрибковые, 8 классов — противовирусные и 12 классов — антипротозойные. И все же, несмотря на это, клиницистам в их практике не хватает новых эффективных АБП, прежде всего — для работы в стационарах. С другой стороны, назрела необходимость использовать новые подходы в АБТ, с тем чтобы сохранить эффективность существующих классов АБП на фоне увеличившейся продолжительности жизни наших пациентов, улучшения качества лечения и повышения выживаемости при тяжелых инфекционных заболеваниях.

Однако на протяжении последних 20 лет самой большой проблемой оказался недостаток знаний по АБ и АБР всеми участниками лечебного процесса (медработники, фармацевты, пациенты). И хотя ситуация меняется, но не так быстро и кардинально, как хотелось бы. В 2015 г. на Всемирной ассамблее ВОЗ был представлен Глобальный план преодоления АБР, предлагающий программу мероприятий, направленных на замедление появления новых штаммов и распространения уже существующих. Этот документ стал стимулом для разработки и принятия национальных программ по преодолению проблемы АБР в странах Европы. В 2017 г. в РФ была принята стратегия предупреждения и распространения АБР на период до 2030 года. Она определяет задачи по сдерживанию биологической угрозы, связанной с распространением АБР, а также государственную политику профилактики и ограничения распространения устойчивости к АБП. В рамках стратегии, в частности, планируется ужесточить контроль над рецептурным отпуском АБ.

Как известно, в наших странах абсолютное большинство фармацевтов и провизоров практикуют безрецептурный отпуск АБ. При этом необходимо помнить, что назначение АБП в целом является прерогативой лечащего врача. Однако наши пациенты по-прежнему предпочитают самостоятельно лечиться с помощью АБП в тех случаях, когда эти препараты не показаны. Так, по нашим данным, структура вариантов самолечения острых респираторных инфекций в 2016 г. выглядела следующим образом: 53,2% больных не использовали АБП, 36,9% — использовали сочетание АБП и не-АБП, 9,9% — лечились с помощью АБП. При этом используя АБ, которые отпускают без рецепта, из домашних аптек, оставшиеся от предыдущего лечения, в том числе (что является наибольшей проблемой) препараты с истекшим сроком годности. Поэтому важно не только ужесточить контроль над рецептурным отпуском АБ в аптеках, оптимизировать назначения врачей, но и повысить уровень осведомленности пациентов с применением всех имеющихся на сегодня информационных ресурсов.

Еще одной серьезной проблемой остается недостаточность эпидемиологических данных о тех или иных инфекциях, в то время как мы наблюдаем эволюцию и разнообразие патогенов. Так, в 40–60-е годы прошлого столетия преобладали пиогенные стрептококки, затем, вплоть до 60–70-х годов, в стационарах приоритетными возбудителями нозокомиальных инфекций были золотистые стафилококки, а с 80-х годов стали доминировать грамотрицательные возбудители. В результате такой эволюции патогенов с 2009 г. так называемая проблемная шестерка состоит из таких представителей микромира: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* MRSA, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, входящих в представленный ВОЗ список критических патогенов (Boucher H.W. et al., 2009).

Изменение доли бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций

Продолжение на стр. 18.



Правильна схема лікування. З самого початку¹

Демонструє хороше проникнення у²

Легені

Спинномозкову
рідину

Перитонеальну
рідину

Інтерстиціальну
рідину

Рідину алергічних
папул

Внутрішньочеревні
тканини



Примітки:

1. D.J. Funk, A. Kumar. Antimicrobial Therapy for Life-threatening Infections: Speed is Life. Crit Care Clin 27 (2011) 53–76.

2. C.M. Baldwin, K.A. Lyse, W. Williamson, S.J. Keam, et al. Meropenem: a review of its use in the treatment of serious bacterial infections. Drugs. 2008;68(6):803–38.

МЕРОНЕМ (меропенем) порошок для розчину для ін'єкцій, по 500 мг або 1000 мг у скляних флаконах, по 10 флаконів в картонній коробці.

Показання до застосування. Пневмонії, у тому числі негоспітальної та госпітальної пневмонії; бронхолегеневі інфекції при муковісцидозі; ускладнені інфекції сечовивідних шляхів; ускладнені інтраабдомінальні інфекції; інфекції під час пологу та післяпологові інфекції; ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин; гострий бактеріальний менингіт. Меронем можна застосовувати для лікування пацієнтів з нейтропеною і глибокою нейтропеною при надзвичайно важкій бактеріальній інфекції. Спосіб застосування та дозу. Для меропенему і тривалість лікування залежить від виду збудника, тяжкості захворювання та індивідуальної чутливості пацієнта: для дорослих та дітей з масою тіла більше 50 кг дозу становить від 500 мг до 2 г кожні 8 год, для дітей вагою від 3 місяців до 11 років і з масою тіла до 50 кг – від 10 до 40 мг/кг кожні 8 год. Меронем зазвичай слід застосовувати у вигляді внутрішньочеревної ін'єкції тривалістю від 15 до 30 хвилин. Крім того, дозу препарату до 1 г (у дітей – до 20 мг/кг) можна вводити у вигляді внутрішньочеревної ін'єкції протягом приблизно 5 хвилин. Приготування розчину потребує використання негайно. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до даної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Певна чутливість до будь-якого іншого антибактеріального засобу групи карбапенемів. Також підвищена чутливість (наприклад, анафілактичні реакції, тяжкі реакції з боку шкіри) до будь-якого іншого типу бета-лактамічного антибактеріального засобу (наприклад, пеницилінів або цефалоспоринов). **Побічні реакції.** Тромбоцитопенія, головний біль, діарея, блювання, нудота, біль у животі, підвищення рівня трансаміназ, підвищення рівня лужної фосфатази у крові, підвищення рівня лактатдегідрогенази у крові, ангідиоз, свербіж, запалення (біль у місці ін'єкції). Ефект детально – див. лист. **Особливості застосування.** У ліжку з ризиком розвитку лейкоцитарної токсичності (порушення функції печінки з холестазом і цитопенією) під час лікування меропенемом слід ретельно контролювати печінкову функцію. Під час лікування меропенемом у пацієнтів з уже існуючим захворюванням печінки слід ретельно контролювати печінкову функцію, при цьому корекція дози не потрібна. Для пацієнтів з порушеннями функції нирок коригування дози препарату потрібне, якщо кліренс креатиніну у пацієнта становить менше 31 мл/хв. Лікування меропенемом може спричинити розвиток позитивного прямого або непрямого тесту Кумбса. Одночасне застосування меропенему і вальпроїсової кислоти/вальпроату натрію не рекомендується. Меронем містить близько 4,0 мкг натрію на 1 г дози препарату, що необхідно врахувати при призначенні препарату пацієнтам, які перебувають на дієті з контролем вмісту натрію. Призначати застосовувати дітям віком від 3 місяців. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Дослідження щодо взаємодії препарату з окремими важливими лікарськими засобами, крім пробіотику, не проводилися. Пробіотики конкурують з меропенемом щодо активного каналічного виведення і, таким чином, пригнічують нервову секрецію меропенему, що призводить до збільшення періоду напіввиведення та підвищення концентрації меропенему в плазмі крові. Слід проявляти обережність у випадку одночасного застосування пробіотику з меропенемом. Через швидкий початок дії та ступінь зниження одночасне застосування вальпроїсової кислоти і карбапенемів вважається таким, що не піддається коригуванню, тому слід уникати такої взаємодії. Одночасне застосування з вальпроном може збільшити його антикоагулянтний ефект. Рекомендується проводити частий контроль рівня МВВ під час і після закінчення одночасного застосування антилітисидів з пероральним антикоагулянтним. **Фармакологічні властивості.** Меронем чинить бактеріцидну дію шляхом інгібування синтезу стінок бактеріальних клітин у грампозитивних і грамнегативних бактеріях шляхом зв'язування з білками, що зв'язують пеніцилін (PBP). Катетери відлучку. За рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Регістраційне посвідчення МОЗ України № ІА/0186/01/01, № ІА/0186/01/02 від 15.11.2013 р., в змінних від 10.11.2016 р.



За додатковою інформацією звертайтеся у
Представництво "Пфайзер Експорт Бі. Бі" в Україні:
03680, м. Київ, вул. Н. Амосова, 12.
тел. (044) 391-60-50.

Антибиотикорезистентность — вызов XXI века: современные тенденции и пути решения

Продолжение. Начало на стр. 14.

и отсутствие адекватной регистрации этой патологии в стационарах не позволяют надлежащим образом реагировать на распространение АБР. Например, в РФ зафиксирован отчетливый рост резистентности *Enterobacter spp.*; динамика устойчивости нозокомиальных изолятов *Klebsiella pneumoniae* к карбапенемам за период 2002–2016 гг. показала рост АБР с 9 до 23%; *Acinetobacter baumannii* прочно занял второе место по частоте развития нозокомиальных инфекций в стационарах, практически наряду с *Pseudomonas aeruginosa*, роль которой в последнее десятилетие, наоборот, стала снижаться. Такая картина в целом совпадает с ситуацией в стационарах наших западноевропейских соседей, равно как и возросшая частота выделения БЛРС-продуцирующих патогенов при внебольничных инфекциях мочевых путей (ИМП).

Актуальной проблемой также остается своевременная современная микробиологическая диагностика. Сегодня недостаточно только идентифицировать того или иного возбудителя и определить его чувствительность и устойчивость к различным АБП. Необходимо выявить молекулярный механизм устойчивости патогенов, так как без этого невозможно рациональное и эффективное использование АБ. Например, проблема резистентности к карбапенемам в настоящее время преодолима, однако для ее решения необходимо точно идентифицировать механизм устойчивости патогенов.

Современный принцип идентификации бактерий проводят с использованием технологии MALDI-ToF MS. С ее помощью идентифицируют микроорганизмы по масс-спектру их уникальных рибосомальных белков, своеобразных «отпечатков пальцев» бактерий. Этапы процесса идентификации выглядят следующим образом: проведение первичного посева с выделением изолированных колоний микроорганизмов; быстрая экстракция микробных белков в кислой среде; молекулярная идентификация возбудителя при помощи MALDI масс-спектра + компьютерной базы данных, которая содержит более 2800 видов бактерий и грибов, что позволяет определить тот или иной патоген и механизм его резистентности всего за 5–15 минут.

Необходимо упомянуть еще об одном крайне серьезном аспекте — использовании АБП в ветеринарии. Например, по данным М. Melon, в 2001 г. структура использования АБ в США выглядела следующим образом: с профилактической целью у животных применялись 11,2 млн кг АБ и с терапевтической целью — дополнительно еще 900 тыс кг, в то время как у людей — только 1,3 млн кг. При этом такое масштабное использование АБ в животноводстве не решает проблему контаминации патогенами продуктов животного происхождения, поскольку:

- 20% мяса, продаваемого в торговых сетях, оказалось контаминировано сальмонеллами;
- заболеваемость сальмонеллезом в США составляет 1,4 млн случаев в год;
- количество летальных исходов — 600 случаев в год.

Чрезмерное использование АБП в ветеринарии приводит к тому, что полирезистентность приобретают те микроорганизмы, которым она практически не свойственна (например, сальмонелла).

Что касается ситуации с АБП в целом, то сегодня во всем мире отмечается дефицит инновационных препаратов.

Выход на рынок новых АБ ежегодно снижается, а их созданием занимаются единичные крупные фармкомпании. Также не вызывает сомнения, что особое внимание необходимо уделять качеству инновационных препаратов. Так, исследования оригинальных и генерических препаратов, проведенные N.A. Leht и соавт. (2002) и А.А. Никулиным и соавт. (2010), выявили ряд особенностей, существенно влияющих на эффективность и безопасность:

- наличие нерастворимых частиц, выявленное у внутривенных форм генериков, ведет к нарушению микроциркуляции в ишемизированных тканях;
- в клинической практике (при сепсисе, шоке, массивных хирургических вмешательствах) наличие в препарате нерастворимых частиц в растворе для внутривенного введения может неблагоприятно сказаться на эффективности терапии и повысить риск неблагоприятного исхода.

При этом в современной медицине генерики необходимы, так как они сохраняют бюджет системы здравоохранения и снижают экономические издержки, однако в этой группе должны быть представлены исключительно препараты с доказанной эквивалентностью.

В целом следует отметить, что эффективные АБ предоставляют огромные возможности в современной медицине, так как без них, например, невозможно проводить операции на сердце, выхаживать недоношенных новорожденных и лечить онкологических больных. Однако при сохранении темпов роста АБР к 2050 году в мировой экономике прогнозируются потери до 7% ВВП (210 трлн долларов США).

Резюмируя вышеизложенное, можно сделать вывод, что рациональный и адекватный подход к проблеме АБР в любой стране предполагает:

- наличие национальной политики применения АБП, базирующейся на региональных и локальных особенностях резистентности патогенов;
- осуществление инфекционного контроля в лечебных учреждениях;
- обучение и информирование специалистов и населения о рациональном применении АБП;
- ограничение бесконтрольного применения АБП;
- стимулирование государственно-частного партнерства в области разработки и производства инновационных препаратов.

В конце доклада профессор Козлов также ответил на некоторые вопросы аудитории.

❓ Какие классы АБП сегодня предпочтительнее для лечения инфекций, вызванных полирезистентными патогенами?

— Важнейшим классом для лечения инфекций, вызванных в том числе (как это ни парадоксально) и CRE-микроорганизмами, остаются карбапенемы. При этом меропенем определен в регистрационном удостоверении в качестве одного из двух препаратов, используемых для длительных инфузий. В случае идентификации CRE-патогенов используются комбинации карбапенемов с другими АБП (колистин, тайгециклин, фосфомицин).

❓ Существуют ли другие подходы к созданию и применению инновационных препаратов для воздействия на мультирезистентные патогены?

— Действительно, в некотором смысле возможности АБ упростили решение ряда проблем. Но всегда ли такой легкий

путь — наиболее правильный? Например, применить АБ при бактериальной диарее легче, чем обеспечить повсеместный доступ к чистой воде, вакцинации, профилактике инфекций. Однако такая ситуация ведет к неграмотному применению АБП в мире и, соответственно, к росту АБР. Другие подходы к созданию инновационных препаратов предполагают изменение мышления на всех уровнях (локальном, региональном и далее по восходящей). Примерами такого мышления сегодня могут служить: государственно-частное партнерство в совместных исследованиях; нетрадиционные способы воздействия на патогены с использованием фагов, фаголизин, индукции антивирулентности, иммуномодуляции макроорганизма; создание вакцин и моноклональных антител для лечения и профилактики инфекций.

Выступления спикеров, имеющих большой авторитет в научном мире, очередной раз подтвердили серьезность угрозы АБР для здоровья мировой популяции, продолжительной безопасности и развития, а также необходимости изменения подходов к назначению и рациональному использованию антибиотиков во всем мире. На локальном уровне данная ситуация требует постоянных и совместных усилий всех участников лечебного процесса, на региональном — тесного сотрудничества национальной системы здравоохранения, правительства, фармацевтических компаний и международных организаций.

ЗИВОКС (линезолид), розчин для інфузій, по 2 мг в 1 мл розчину, по 300 мл в системі для внутрішньовенного введення, по 1 системі в упаковці з ламінованої фольги; таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 600 мг, по 10 таблеток у блістері, по 1 блістеру в картонній коробці.

Коротка інструкція для медичного застосування препарату.
Показання до застосування: Лікування інфекцій, спричинених чутливими штамами анаеробних або аеробних грампозитивних мікроорганізмів, включаючи інфекції, що супроводжуються бактеріємією, такі як: нозокоміальна пневмонія; негоспітальна пневмонія; ускладнені інфекції шкіри та її структур, зокрема інфекції на тлі діабетичної стопи без супутнього остеомієліту, спричинені *Staphylococcus aureus* (метицилін-чутливими та метицилін-резистентними ізолятами), *Streptococcus pyogenes* або *Streptococcus agalactiae*; неускладнені інфекції шкіри та її структур, спричинені *Staphylococcus aureus* (тільки метицилін-чутливими ізолятами) або *Streptococcus pyogenes*; інфекції, спричинені ентерококами, включаючи резистентні до ванкоміцину штами *Enterococcus faecium* та *faecalis*. Якщо збудники інфекції включають грамнегативні мікроорганізми, клінічно показане призначення комбінованої терапії.

Спосіб застосування та дози. Зивокс дорослим та дітям від 12 років призначають по 600 мг кожні 12 годин внутрішньовенно або перорально, при неускладненій інфекції шкіри та її структур — дорослі: 400 мг перорально кожні 12 годин, діти віком від 12 років: 600 мг перорально кожні 12 годин. Тривалість внутрішньовенної інфузії 30–120 хвилин. Максимальна доза для дорослих і дітей не має перевищувати 600 мг 2 рази на добу. Дітям внутрішньовенно застосовують з перших днів життя. Таблетки застосовують дітям старше 12 років. Дозування дітям вказано в інструкції до застосування. У разі переводу пацієнта з парентеральної форми на пероральну підбір дози не потрібен, оскільки біодоступність лінезолиду при прийомі внутрішньо становить майже 100%. Детальніше див. повну інстр.

Протипоказання. Гіперчутливість до лінезолиду або будь-якого іншого компоненту препарату, а також до інших компонентів препарату. Зивокс не слід застосовувати пацієнтам, які приймають будь-які медичні препарати, що пригнічують моноаміноксидазу А та В (наприклад, фенелзин, ізоксробокалід, селегілін, моклобенід), або протягом двох тижнів після прийому таких препаратів. За винятком випадків, коли є можливість ретельного спостереження та моніторингу артеріального тиску, Зивокс не слід призначати пацієнтам з такими супутніми клінічними станами або супутнім прийомом нижчезазначених препаратів: неконтрольована артеріальна гіпертензія, феохромоцитома, карциноїд, тиреотоксикоз, біполярна депресія, шизофренічний розлад, гострі епізоди запаморочення; інгібітори зворотного захоплення серотоніну, трициклічні антидепресанти, агоністи 5-HT₁ рецепторів серотоніну (триптани), прями та непрямі симпатоміметики (включаючи адренергічні бронходилататори, псевдофедрин, фенілпропаноламін), вазопресори (епінефрин, норепінефрин), допамінергічні сполуки (допамін, добутамін), петидин або бупіпрон.

Побічна дія. Найчастіше повідомлялося про головний біль, діарею, нудоту та кандидоз. Часто спостерігали: кандидоз або грибок інфекції, головний біль, перверсії смаку, діарею, нудоту, блювання, аномальні функціональні печінкові проби, збільшення рівня аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази або лужної фосфатази, підвищення азоту сечовини крові, зміни в біохімічному, клінічному аналізі крові. Детальніше див. повну інстр.

Особливості застосування. Повідомлялося про виникнення оборотної мієлокупресії, вираженість якої може бути залежною від дози препарату та тривалості лікування. Про випадки псевдомембранозного коліту повідомлялося при застосуванні майже всіх антибактеріальних препаратів, включаючи лінезолид; ступінь його тяжкості може варіювати від незначного до такого, що становить загрозу для життя. При застосуванні лінезолиду повідомлялося про розвиток лактоацидозу. Пацієнти, в яких під час застосування лінезолиду виникають симптоми та прояви метаболічного ацидозу, включаючи рецидивуючу нудоту або блювання, біль у животі, низький рівень бікарбонатів або гіпервентиляцію, мають негайно звернутися за медичною допомогою. Повідомлялося про розвиток периферичної нейропатії, а також нейропатії зорового нерва, яка іноді

прогресувала до втрати зору в пацієнтів, які отримували лікування препаратом Зивокс. Повідомлялося про випадки судом у пацієнтів, які отримували терапію препаратом Зивокс. Застосування антибіотиків іноді може призводити до надмірного росту нечутливих організмів. У разі виникнення суперінфекції під час лікування слід вживати відповідних заходів. В період вагітності Зивокс треба призначати лише коли очікувана перевага від лікування для матері вища за потенційний ризик для плода. Слід припинити годування груддю протягом лікування препаратом. Детальніше див. повну інструкцію з медичного застосування.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами: Зивокс - розчин, сумісний з: 5% розчином декстрози, 0,9% розчином хлориду натрію, розчином Рінгер-лактату для ін'єкцій. Лінезолид є неселективним інгібітором моноаміноксидози зворотної дії. Тому застосування лінезолиду не рекомендоване, якщо неможливо проводити пильне спостереження та моніторинг стану пацієнта. У здорових добровольців із нормальним артеріальним тиском лінезолид посилює підйом артеріального тиску, спричинений псевдофедріном та фенілпропаноламіду гідрохлоридом. Детальніше див. повну інструкцію з медичного застосування.

Фармакологічні властивості. Зивокс — це антибактеріальний препарат.

Умови відпуску. За рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування та проконсультуватися із лікарем.

Інформація для лікарів і фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики.

Реєстраційні посвідчення № UA/1969/01/01 від 31.10.2014 р., зі змінами від 22.12.2016 р., та UA/1969/02/01 від 19.06.2014 р., зі змінами від 17.02.2016 р.

За додатковою інформацією звертайтеся до Представництва «Пфайзер Експорт Бі. Бі.» в Україні: 03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 12. Бізнес-центр «Горизонт парк», тел.: (044) 391-60-50.

ТИГАЦИЛ (тайгециклін) по 50 мг у скляних флаконах, по 10 флаконів у картонній коробці.

Показання до застосування. Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин, за винятком інфікованої діагностичної стопи; ускладнені інтраабдомінальні інфекції. Тигацил слід застосовувати тільки у випадках, коли інші антибіотики не прийняли до застосування.

Спосіб застосування та дози. Тривалість лікування слід обирати залежно від тяжкості захворювання, локалізації інфекції та клінічної відповіді пацієнта. Початкова рекомендована доза для дорослих становить 100 мг, надалі слід застосовувати по 50 мг кожні 12 годин впродовж 5–14 днів. Тайгециклін слід застосовувати для лікування дітей віком від 8 років тільки після консультації з лікарем, який має достатній досвід лікування інфекцій. Діти віком від 8 до 12 років: 1,2 мг/кг тайгецикліну кожні 12 годин внутрішньовенно, максимальна доза — 50 мг кожні 12 годин протягом 5–14 днів. Підлітки віком від 12 до 18 років: 50 мг кожні 12 годин протягом 5–14 днів. Тайгециклін застосовують лише шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю від 30 до 60 хвилин. Дітям бажано вводити тайгециклін у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю понад 60 хвилин. Приготовлений розчин потрібно використати негайно.

Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини чи до будь-якої з допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад». Пацієнти з гіперчутливістю до антибіотиків тетрациклінового ряду можуть мати гіперчутливість до тайгецикліну.

Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями були нудота (21%) та блювання (13%), сепсис/септичний шок, пневмонія, албес, інфекції, подовження активованого часткового тромбoplastинного часу, подовження протромбінного часу, гіпоглікемія, гіпотермія, запаморочення, флебіт, діарея, біль у черевній порожнині, диспсія, анорексія, підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АсАт) в сироватці крові, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АлАт) у сироватці крові, гіпербілірубінемія, свербіж, висипання, погіршення загояння, реакції в місці ін'єкції, головний біль, підвищення рівня амілази в сироватці крові, підвищення рівня азоту сечовини в крові.

Особливості застосування. Пацієнтам із порушенням функції нирок та пацієнтам, які знаходяться на гемодіалізі, пацієнтам літнього віку, пацієнтам із легким чи помірним ураженням печінки корекція дози не потрібна. Перед початком та під час застосування тайгецикліну необхідно регулярно проводити функціональні печінкові проби, перевіряти параметри коагуляції, показники крові, рівні амілази та ліпази. Безпеку та ефективність застосування препарату Тигацил дітям віком до 8 років не було встановлено. Тайгециклін не слід застосовувати вагітним, окрім клінічних випадків, коли жінка потребує застосування тайгецикліну. Необхідно прийняти рішення припинити годування груддю або припинити/перевести терапію тайгецикліном з огляду на користь грудного вигодовування для дитини та користь терапії для жінки. При застосуванні тайгецикліну може виникнути запаморочення, що може впливати на здатність керувати автотранспортом та іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. При одночасному застосуванні тайгецикліну з антикоагулянтами треба ретельно контролювати результати досліджень коагуляції. Варфарин не впливає на фармакокінетичний профіль тайгецикліну. Тайгециклін *in vitro* не проявляє властивостей конкурентного інгібітору або інгібітору необоротної дії щодо ензимів CYP450. При одночасному застосуванні тайгецикліну з дигоксином потреби в коригуванні дози немає. При дослідженні *in vitro* між тайгецикліном та антибіотиками інших класів, які часто застосовують у терапії, антагонізму виявлено не було. Супутнє застосування антибіотиків із пероральними протизапальними засобами може знизити ефективність останніх. Згідно з результатами дослідження *in vitro* тайгециклін є субстратом Р-глікопротеїну. Комбіноване застосування з інгібіторами Р-глікопротеїну (наприклад, кетоконазолом або циклоспорином) або індукторами Р-глікопротеїну (наприклад, рифампіцином) може вплинути на фармакокінетику тайгецикліну. Не можна вводити одночасно з тайгецикліном через один і той самий Y-подібний катетер: амфотерицин В, ліпідний комплекс амфотерицину В, діазепам, езомерпазол, омерпазол та розчини для внутрішньовенного введення, які можуть призвести до збільшення значення рН понад 7. Не слід змішувати з іншими лікарськими засобами, для яких не була доведена сумісність із тайгецикліном.

Фармакологічні властивості. Тайгециклін — антибіотик гліцициклінового ряду, інгібує трансляцію білка у бактеріях шляхом приєднання до рибосомної субодиниці 30S та шляхом блокування входу молекули аміно-ацил-tРНК в сайт А рибосоми. Загалом вважається, що тайгецикліну притаманна бактеріостатична дія.

Категорія відпуску. За рецептом.

Перед використанням препарату потрібно ознайомитися з повною інструкцією для застосування.

Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Реєстраційні посвідчення МОЗ України № UA/12347/01/01 від 04.07.2017 р., наказ МОЗ України № 760 від 04.07.2017 р.

За додатковою інформацією звертайтеся у:

Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Бі.» в Україні: 03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

Напечатано при підтримці Представительства

«Пфайзер Експорт Би.Ви.» в Украине.

PP-MRR-UKR-0011

Підготувала **Наталія Позднякова**



ІНФУЛГАН®

paracetamolum

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



Конгрес анестезіологів України: акцент на сучасні принципи знеболення з точки зору доказової медицини

13-15 вересня в Українському домі (Київ) відбувся Конгрес анестезіологів України. Подія, яка на перший погляд здається вузькоспеціалізованою, охопила тематику, актуальну для лікарів усіх спеціальностей. У переповненому слухачами конференц-залі відомі спікери знайомили усіх присутніх із новітніми українськими розробками та досягненнями в галузі анестезіології.

Доповідачі конгресу висвітлили широке коло тем: інтенсивна терапія критичних станів; анестезіологічне забезпечення та інтенсивна терапія передопераційного періоду; антибактеріальна терапія й проблеми антибіотикорезистентності; інтенсивна терапія сепсису й септичного шоку; інфузійна терапія; нутритивне забезпечення в клінічній практиці; сучасні проблеми інтенсивної терапії та анестезіологічного забезпечення в акушерстві, гінекології та педіатрії.

Особливий інтерес викликала секція, присвячена лікуванню гострого й хронічного болю, адже саме цей симптом найбільше впливає на якість життя пацієнтів і є причиною звернення до лікарів різних спеціальностей.



Першу доповідь, яка стосувалася безпеки периопераційного знеболення, увазі усіх присутніх представив **доктор медичних наук, професор Ю.Л. Кучин**.

— «Primum non nocere» — основний принцип медицини, і про його актуальність під час вибору знеболювального засобу має пам'ятати кожен практикуючий лікар, адже нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), які в більшості випадків є препаратами першої лінії для зняття болю, мають низку негативних властивостей, зумовлених пригніченням активності протективної циклооксигенази-1

(ЦОГ-1). Одним із найчастіших побічних ефектів НПЗП є гастродуоденальна токсичність, яка виникає внаслідок пригнічення основних факторів захисту: простагландинів (ПГ) та оксиду азоту.

Згідно з рекомендаціями, що базуються на даних доказової медицини, первинна профілактика гастроінтестинальної токсичності НПЗП має включати:

- вибір НПЗП із меншою гостротоксичністю або специфічних інгібіторів ЦОГ-2;
- застосування інгібіторів протонної помпи (ІПП).

Перевагу слід віддавати пантопразолу, який втричі зменшує ризик повторної кровотечі порівняно з омепразолом і має кращий профіль безпеки за рахунок мінімального впливу на цитохром P450 та відсутність необхідності в корекції дози у пацієнтів похилого віку з порушеною функцією нирок.

- застосування H₂-блокаторів гістаміну;
- застосування мізопростолу.

Специфічні інгібітори ЦОГ-2, хоч і мають переваги перед рештою НПЗП, будучи ефективними знеболювальними й викликаючи менше несприятливих гастроінтестинальних подій, однак вони також здатні негативно впливати на пацієнтів із високим кардіоваскулярним ризиком, а комбінація неселективних НПЗП із ІПП є більш ефективною у профілактиці ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), ніж коксиби у вигляді монотерапії. Результати сучасних міжнародних досліджень

стосовно впливу неселективних НПЗП на ризик гастроінтестинальних ускладнень представлені в таблицях 1, 2.

З точки зору співвідношення профілю «ефективність/безпека» до себе привертає увагу ацетомінофен (парацетамол), ін'єкційна форма якого представлена на ринку України компанією «Юрія Фарм» під торговельною назвою Інфулган. Дуже важливо, що доведеною є безпечність використання Інфулгану в добовій дозі 4000 мг.

Як показали дослідження високого ступеня доказовості, ацетомінофен у дозі 1000 мг зіставний за анальгетичним ефектом із кеторолаком (30 мг), диклофенаком (75 мг), метамізолом (2500 мг) та морфіном (10 мг). У випадку Інфулгану внутрішньовенне введення 1000 мг препарату можна призначати 4 рази на добу.

Дослідження G. Ато та співавторів, яке полягало у вивченні генів, що впливають на метаболізм гістаміну, виявило, що серед 314 пацієнтів із проявами побічних реакцій ацетомінофен викликав у 5 разів менше реакцій гіперчутливості, ніж анальгін.

Згідно з результатами Кокранівського систематичного огляду, парацетамол є ефективним анальгетиком для лікування гострого болю, а частоту випадків побічних реакцій можна порівняти з такою у плацебо. Внутрішньовенне його введення перед- та інтраопераційно зменшує частоту виникнення епізодів нудоти та блювання в післяопераційному періоді (клас рекомендацій I).

У випадку якщо необхідний знеболювальний ефект не досягнутий, слід розглянути можливість застосування опіоїдних анальгетиків. Одним із представників цієї групи є препарат Налбуфін, який відноситься до агоністів-антагоністів опіатних рецепторів (є агоністом κ-рецепторів і антагоністом μ-рецепторів), що, у свою чергу, порушує міжнейронну передачу больових імпульсів на різних рівнях центральної нервової системи, впливаючи на вищі відділи головного мозку. Препарат гальмує умовні рефлекси, чинить седативну дію, спричиняє дисфорію, міоз, збуджує блювальний центр.

Привабливим, з точки зору безпеки, є те, що Налбуфін меншою мірою, ніж морфін, промедол та фентаніл, порушує функції дихального центру й впливає на моторику ШКТ та гемодинаміку.

Ризик розвитку звикання та опіоїдної залежності при контрольованому застосуванні значно нижчий, ніж для опіоїдних антагоністів. Позитивним також є те, що система обліку та виписки Налбуфіну є спрощеною, що економить час та зусилля медичного персоналу.



Наступні виступи були присвячені мультимодальній анальгезії (ММА). **Член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор В.І. Черній** про-

читав доповідь на тему «Периопераційна мультимодальна анальгезія як частина прискореної реабілітації пацієнтів, які перенесли лапароскопічні втручання».

На сьогодні найновіший підхід у проведенні малоінвазивних оперативних втручань полягає у використанні методики Fast-Track Surgery («хірургія швидкого шляху», прискорення різних етапів лікувального процесу), або Enhanced Recovery After Surgery — ERAS (прискорення відновлення після хірургічних операцій), піонером якої в Європі став проф. H. Kehlet. ERAS дозволяє зменшити тривалість лікування більш ніж на 30%, а кількість післяопераційних ускладнень — більш ніж на 50%. Fast-Track Surgery, яка являє собою систему поглибленої підготовки пацієнта в передопераційному періоді в поєднанні із системою активної післяопераційної реабілітації, включає наступне:

- створення комп'ютерних операційних;
- відмову від традиційних методів відновлення цілісності тканин, таких як зшивання із заміною на степлерну технологію;
- відмова від рутинного використання дренажів та зондів;
- раннє видалення сечового катетера;
- застосування прокінетиків;
- відмова від передопераційної підготовки кишечника;
- ранній початок прийому їжі;
- рання мобілізація, профілактика венозної тромбоемболії;
- оптимальний контроль болю, оскільки мінімальна травма передньої черевної стінки не звільняє пацієнтів від післяопераційного болю, через подразнення очеревини вугільною кислотою.

Продовження на стор. 22.

Таблиця 1. Відносний ризик виникнення гастроінтестинальних ускладнень при застосуванні коксибів та традиційних НПЗП

Назва дослідження	НПЗП	Відносний ризик виникнення гастроінтестинальних ускладнень (RR)
Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, N. Bhal, J. Emberson et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Lancet. 2013 Aug 31;382(9894):769-79	Індометацин	2,25
	Напроксен	1,83
	Диклофенак	1,73
	Піроксикам	1,66
	Теноксикам	1,43
	Ібупрофен	1,43
	Мелоксикам	1,24

Таблиця 2. Відносний ризик виникнення гастроінтестинальних ускладнень при застосуванні НПЗП

Назва дослідження	НПЗП	Відносний ризик виникнення гастроінтестинальних ускладнень (RR)	95% довірчий інтервал (CI)
F. Richey, O. Bruyere, O. Ethgen et al. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach. Ann Rheum Dis. 2004 Jul;63(7)	Диклофенак	1,89	1,2-3,1
	Ібупрофен	3,97	2,2-7,1
	Напроксен	4,2	2,7-6,6

Таблиця 3. Основні властивості різних типів ЦОГ

Тип ЦОГ	Властивості
ЦОГ-1	Постійно присутня в клітинах і регулює синтез цитопротективних простагландинів (ПГ) (тромбоксану A ₂ — тромбоцитами, простагліну — клітинами ендотелію та слизової ШКТ, ПGE ₂ та простагліну — нирками).
ЦОГ-2	У нормі присутня в мізерних кількостях, але у вогнищі запалення концентрація її у 50 разів більша. Індукує утворення ПГ, що беруть участь у запаленні, клітинній проліферації та деструкції.
ЦОГ-3	Переважно експресується в тканинах кори головного мозку та бере участь у виникненні болю та лихоманки.

Конгрес анестезіологів України: акцент на сучасні принципи знеболення з точки зору доказової медицини

Продовження. Початок на стор. 21.

Анестезія має забезпечувати безпеку пацієнта та швидке відновлення в післяопераційному періоді. Для цього застосовується збалансована мульти-модальна аналгезія (рис. 1), яка передбачає одночасне застосування двох і більше аналгетиків, що дозволяє досягнути адекватного знеболення при мінімумі побічних ефектів, характерних при призначенні великих доз одного аналгетика в режимі монотерапії.

Основні принципи інтраопераційної стратегії при Fast-Track-хірургії включають наступне:

- відмова від проведення премедикації;
- індукція анестезії 1% розчином пропофолу;
- на етапі підтримання анестезії використовується інгаляційний анестетик севофлуран (потік свіжої газової суміші 1 л/хв);

- аналгезія 0,005% розчином фентанілу в дозі 1-2 мкг/кг/год;
- після індукції анестезії вводиться 50 мг декскетопрофену;
- перед екстубацією вводиться Інфулган 1000 мг внутрішньовенно;
- інфільтрація хірургом шкіри в місцях розрізу розчином місцевого анестетика.

Препаратом вибору для базисного знеболення є парацетамол (Інфулган), механізм дії якого відкритий у 1971 р. англійським фармакологом J.R. Vane.

Для його розуміння необхідно розглянути основні властивості різних типів ЦОГ (табл. 3).

Інфулган блокує ЦОГ-2 та ЦОГ-3 тільки у центральній нервовій системі, проявляючи тим самим знеболювальний та антипіретичний ефект, але не викликає побічних реакцій, пов'язаних із блокадою ЦОГ-1. За необхідності

безпечним є використання Інфулгану в дозі 4000 г на добу (1000 мг препарату 4 рази на добу).



Доповідь **доктора медичних наук, професора Ю.Ю. Кобеляцького** була присвячена причинам, які можуть сприяти неефективності багатокомпонентної аналгезії.

Слід пам'ятати, що екзогенне введення опіатів здатне викликати опіоїд-індуковану гіпералгезію за рахунок активації центральної глутаматергічної системи (переважно через NMDA-рецептори), вивільнення спінального динарфіна та низхідне спінальне полегшення, опосередковане опіоїд-чутливими нейронами роstralної вентромедіальної частини довгастого

мозку. Введення опіоїдів зумовлює трансформацію гострого болю в хронічний, тому вони не повинні бути препаратами першого вибору для аналгезії.

Беручи до уваги велике різноманіття патофізіологічних механізмів гострого болю з наступним переносом наукових даних у клінічну практику, правильним підходом до знеболення є рутинне використання диференційованих, заснованих на принципах доказової медицини, протоколів у периопераційному періоді.

Складові багатокомпонентного знеболення залежать від типу оперативного втручання, деякі з них представлені в табл. 4.

Основні рекомендації щодо постопераційного багатокомпонентного знеболення при інших оперативних втручаннях із достатньою доказовою базою можна знайти за посиланням www.postoppain.org.

Проаналізувавши дані табл. 4, прослідковуємо, що препаратом, який може використовуватися у післяопераційному періоді як у вигляді монотерапії, так і у складі багатокомпонентного знеболення, є ацетомінофен (Інфулган). Його порівняльна фармакодинаміка при різних шляхах введення представлена в таблиці 5.

Ефективність внутрішньовенного парацетамолу (Інфулгану) підтверджується низкою досліджень, які відповідають принципам доказової медицини. Згідно з висновками Hugo van Aken, парацетамол є препаратом вибору в післяопераційному періоді для всіх пацієнтів, які не отримують місцеві анестетики. G. Brodner та співавт. вважають, що в внутрішньовенний ацетомінофен має стати основним препаратом для лікування післяопераційного болю в Німеччині, оскільки жоден з інших доступних аналгетиків не має такої великої кількості переваг:

- не підвищує ризик виникнення кровотеч;
- не впливає на слизову шлунка, не викликає диспепсію;

Таблиця 4. Ефективність диференційованої індивідуальної аналгезії після операцій*

Вид оперативного втручання	Монотерапія	Багатокомпонентна терапія		Загальні коментарі
		Перша лінія	Доповнення	
Лапароскопічна холецистектомія	1, 2, 3, 6	1+2+3+6	4/5	Епідуральна анестезія (ЕА) ефективна, але не рекомендована через низьке співвідношення «користь/ризик»
Відкрите грижесечення	1, 2, 6, 7, 10	1+2+6	4/5	Тривала інфузія в рану місцевих анестетиків (МА), ЕА (спінальна або паравертебральна) ефективна, але не рекомендована через низьке співвідношення «користь/ризик»
Абдомінальна гістеректомія	1, 2, 6/7	1+2+6	4/5	Розглянути інфільтрацію рани МА і/або інфузію, якщо ЕА не ефективна
Відкрита резекція кишечника	1, 2, 7, 9	9+1+2	4/5	Розглянути габапентиніди та інфільтрацію рани МА і/або інфузію, якщо ЕА не ефективна
Відкрита торакотомія	2, 9, 10	1+2+9 або 10	4/5	Розглянути подовжений інтеркостальний блок, якщо подовжена епідуральна та паравертебральна аналгезія не ефективні
Тотальне ендпротезування колінного суглоба	1, 2, 6/7, 8, 11	1+2+7/8 або 9	4/5	Розглянути габапентиніди, ЕА не рекомендована через низьке співвідношення «користь/ризик» порівняно з подовженою інфузією рани МА і блокадою периферичних нервів, спінальним введенням МА + сильних опіатних аналгетиків

Примітка. Специфічні аналгетичні препарати та техніки: 1 – ацетамінофен, 2 – НПЗП та інгібітори ЦОГ-2, 3 – глюкокортикоїди, 4 – сильні опіати (морфін, фентаніл), 5 – слабкі опіати (трамадол), 6 – інфільтрація рани МА, 7 – інфузія МА в рану, 8 – подовжена блокада периферичного нерва, 9 – подовжена епідуральна аналгезія, 10 – подовжена паравертебральна блокада, 11 – субарахноїдальна блокада МА + сильний агоніст опіоїдних рецепторів (фентаніл, суфентаніл).

* Paul F. White, Ph.D., M.D., F.A.N.Z.C.A., Henrik Kehlet, Ph.D., M.D. Improving Postoperative Pain Management. Anesthesiology 2010; 112:220-5.

Таблиця 5. Порівняльна фармакодинаміка ацетомінофену при різних шляхах введення (Moller L.P., 2004)

Показник	Перорально	Внутрішньовенно
Час до настання клінічно значущої аналгезії (хв)	37	8
Час до настання максимальної аналгезії (хв)	60	15
Тривалість аналгезії (год)	-	4-6
Кількість пацієнтів, які досягнули порогової аналгетичної плазмової концентрації (%)	67	96

Рекомендація 6
Рекомендується застосовувати мультимодальну аналгезію, тобто сумісне використання різних аналгетиків та методів знеболення у поєднанні з нефармакологічними методами лікування післяопераційного болю у дорослих та дітей (сильна рекомендація, високий рівень доказовості)

Додаткове знеболення: наркотичні аналгетики, комбіновані препарати

Подовжена епідуральна або провідникова аналгезія

Базисне знеболення: парацетамол, НПЗП

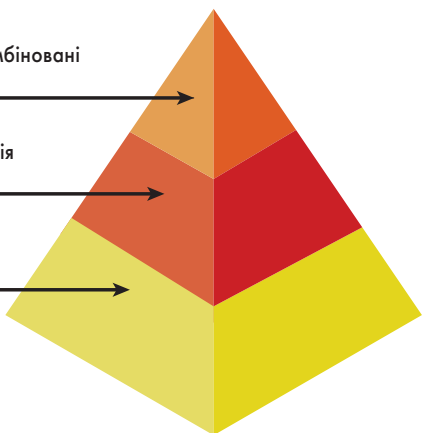


Рис. 1. «Піраміда» мультимодальної аналгезії

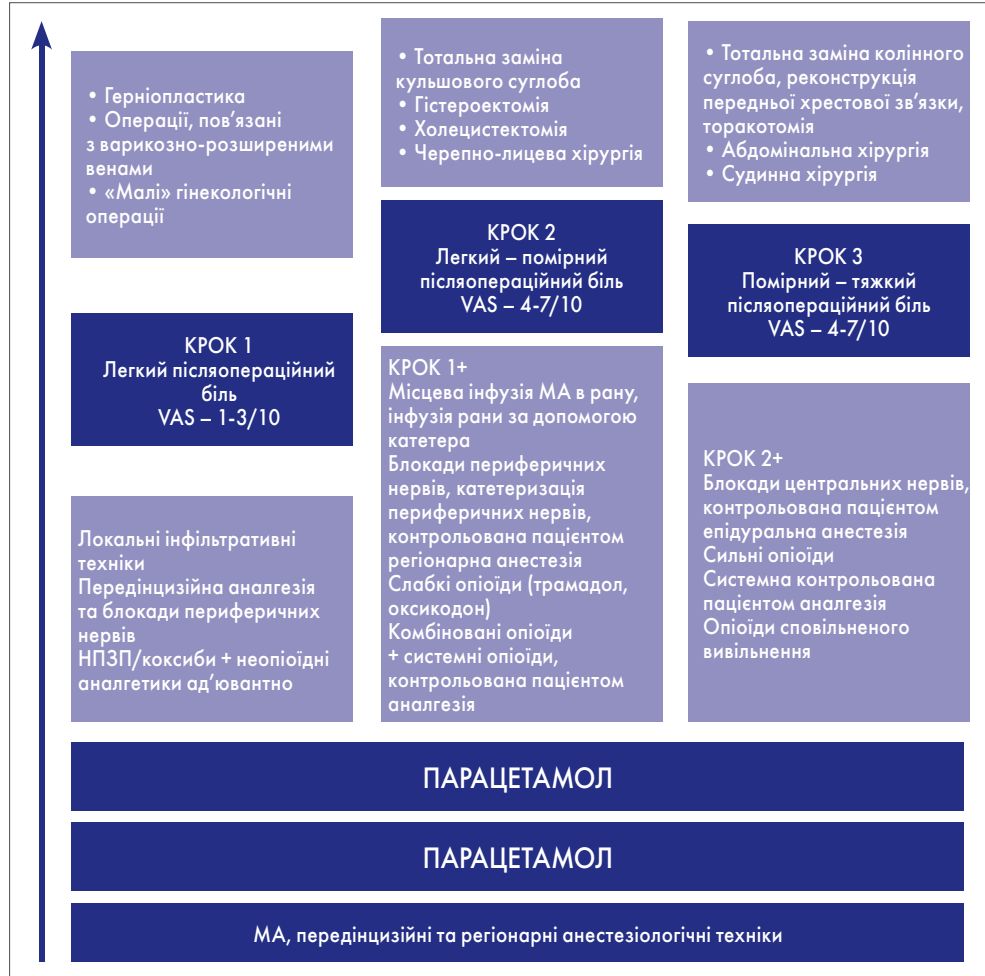


Рис. 2. Основні принципи ступінчатої мультимодальної аналгезії в післяопераційному періоді

- не викликає пошкодження нирок;
- не викликає пригнічення дихання, нудоту, блювання, закрепу, затримку сечі та седацию (на відміну від опіоїдів).

Доведена ефективність знайшла відображення у клінічних протоколах країн зі строгою регуляторною політикою: у листопаді 2010 р. FDA (Управління із контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США) підтвердило безпеку внутрішньовенного парацетамолу в полімодальних протоколах із опіатами для лікування помірного й сильного болю, а також гарячки і як монопрепарату для лікування слабого й помірного болю.



Розкривати тему мультимодальної аналгезії продовжив у своїй доповіді **доктор медичних наук І.І. Лісний**. Він наголосив на тому, що ММА має починатися в передопераційному періоді й включати комбінацію парацетамолу з НПЗП/селективними інгібіторами ЦОГ-2. Такий режим має продовжуватися на постійній основі, а не бути терапією «на вимогу».

Основні принципи ступінчатої ММА в післяопераційному періоді відображені на рисунку 2.

Відповідно до настанови Американської асоціації з лікування

післяопераційного болю рекомендується призначення парацетамолу й/або НПЗП у дорослих та дітей у якості складової ММА (клас рекомендацій I, рівень доказовості високий). Комбіноване використання парацетамолу та НПЗП забезпечує краще знеболення, ніж кожен препарат окремо.

На базі Національного інституту раку було проведено порівняльне дослідження ефективності двох варіантів превентивної анестезії/аналгезії. Пацієнти було поділені на 2 групи по 20 осіб у кожній. Пацієнти першої групи отримали декскетопрофен 50 мг + Інфулган 1000 мг внутрішньовенно за 30 хв до операції, а пацієнти другої групи – ту саму комбінацію перед ушиванням рани. Проводився моніторинг артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, рівня глюкози до, відразу після і через 24 год після операції, інтенсивність болю (ANI-монітор під час операції, рівень седатції BIS, VAS в післяопераційному періоді), інтраопераційна потреба у фентанілі й потреба в опіоїдах протягом 24 год після операції, використання севофлюрану під час операції, кортизол плазми перед і по закінченні операції. Мультимодальна анестезія декскетопрофену з Інфулганом за 30 хв до операції порівняно з післяопераційним введенням цих препаратів сприяє:

- більш стабільному рівню знеболення (за показниками ANI-монітора);

- зниженню загальної дози фентанілу під час операції;

- менш вираженій стрес-реакції (за рівнями кортизолу та глюкози під час операції);

- меншій інтенсивності болю в ранньому післяопераційному періоді;

- зниженню дози опіоїдів в 1-шу добу після операції – Інфулган знижує потребу в морфіні на 46%, що дозволяє зменшити дозозалежні побічні ефекти опіоїдів.

Таким чином, із точки зору доказової медицини, ефективність та безпека Інфулгану є беззаперечною. Примітно, що використання високих добових доз Інфулгану (до 4000 мг/добу, розподілених на 4 введення) є безпечним для хворого.



Завершувала секцію доповідь на тему «Мультимодальна аналгезія в периопераційному періоді: як це працює?» кандидата медичних наук **Д.В. Дмитрієва**.

Особливу увагу він приділив тому, що, незважаючи на наявні сьогодні протоколи, які стосуються мультимодальної аналгезії, рівень знеболення в післяопераційному періоді є недостатнім серед пацієнтів практично всіх країн світу. Згідно з результатами

проспективного перехресного дослідження з вивчення частоти виникнення та інтенсивності болю у дітей, проведеного в Канаді, 77% пацієнтів відмічали біль у післяопераційному періоді, 44% – виражений біль у перші 24 год після операції. Ці дані корелюють зі статистикою, отриманою в мультицентровому дослідженні в Індії, в якому 67% пацієнтів відмічали виражений біль у післяопераційному періоді, а 38% – виражений біль у перші 24 год після операції.

Відповідно, для покращення якості післяопераційного знеболення необхідно:

- запровадження освітніх програм;
- зміна політики держави та клініки стосовно лікування постопераційного болю;
- забезпечення відповідним обладнанням;
- покращення доступності опіоїдів;
- організація служби гострого болю;
- розробка локальних протоколів із післяопераційного лікування больового синдрому.

Увага присутніх була прикута до доповідей протягом усієї сесії, адже вони не тільки познайомили слухачів зі світовими трендами в галузі сучасної анестезії, а й дали чіткий, практично орієнтований алгоритм периопераційного знеболення, вказали на можливі помилки при його застосуванні та запропонували шляхи для їх уникнення.

Підготувала **Ганна Кирпач**



ОПЕРАТИВНО ПРО ГОЛОВНЕ

В США одобрен первый в своем роде препарат для таргетной РНК-терапии редкого заболевания

10 августа Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) одобрило инфузионный препарат Онпаттро/Onpatro (патисиран) для лечения периферической полинейропатии, вызванной наследственным транстиретином-опосредованным амилоидозом (hATTR) у взрослых пациентов. Это первое одобренное FDA лечение пациентов с этим редким, изнуряющим и часто смертельным генетическим заболеванием, которое характеризуется накоплением аномального амилоидного белка транстиретина в периферических нервах, сердце и других органах. Это также первое одобрение FDA нового класса лекарственных средств – малой интерферирующей рибонуклеиновой кислоты (siRNA).

hATTR – это состояние, которым страдает около 50 тыс. человек во всем мире. Оно характеризуется накоплением отложений аномального белка амилоида в органах и тканях организма, что мешает их нормальному функционированию. Эти отложения чаще всего встречаются в периферической нервной системе, что может привести к потере чувствительности, боли или неподвижности в руках и ногах. Амилоидные отложения могут также влиять на работу сердца, почек, глаз и желудочно-кишечного тракта. Варианты лечения данной патологии направлены на управление симптомами болезни.

Рибонуклеиновая кислота (РНК) действует как передатчик между клетками организма, переносит данные от дезоксирибонуклеиновой кислоты для контроля синтеза белков. РНК-интерференция – это процесс, который естественным образом происходит внутри клеток человеческого тела для блокировки экспрессии определенных генов. С момента открытия этого феномена в 1998 г. ученые использовали интерференцию РНК в качестве инструмента для исследования функции гена и его вовлечения в процесс поддержания здоровья и развития заболевания. Например, исследователи из Национальных институтов здравоохранения США использовали роботизированные технологии для введения siRNAs в клетки человека, чтобы индивидуально отключить почти 22 тыс. генов.

Новый класс лекарственных средств – siRNAs – вмешивается в участок РНК, связанный с развитием заболевания. Если точнее, то Онпаттро включает siRNA в липидную наночастицу для доставки препарата непосредственно в печень при инфузионном введении для изменения или блокировки синтеза белков, вызывающих заболевание.

Препарат Онпаттро предназначен для вмешательства в синтез РНК аномального белка транстиретина (TTR). Предотвращая выработку TTR, лекарственное средство может помочь уменьшить накопление отложений амилоида в периферических нервах, смягчить симптоматику и помочь пациентам лучше контролировать заболевание. «Существует необходимость в лечении наследственной амилоидной полинейропатии. Данная таргетная терапия обеспечивает пациентам лечение симптомов, которые непосредственно влияют на причину заболевания», – заявил Билли Данн (Billy Dunn), директор отдела неврологических продуктов Центра оценки и исследования лекарственных средств FDA.

Эффективность препарата доказана в ходе клинического исследования, в котором приняли участие 225 пациентов. Из них 148 рандомизированы в группу получения инфузии данного препарата 1 раз в 3 нед в течение 18 месяцев, а 77 – для приема плацебо с той же периодичностью. У лиц, получавших патисиран, отмечали лучшие результаты по показателям терапии полинейропатии, включая мышечную силу, чувствительность

(боль, температура, онемение), рефлексы и вегетативные симптомы (артериальное давление, сердечный ритм, пищеварение) по сравнению с пациентами, получающими инфузии плацебо. У пациентов, проходивших лечение данным препаратом, также отмечали лучшие показатели походки, состояния питания и способности выполнять элементарные действия по самообслуживанию.

Наиболее частые побочные эффекты при терапии патисираном включают реакции, связанные с инфузией: покраснение, боль в спине, тошноту, боль в животе, одышку и головную боль. Все участники исследования получали премедикацию препаратами кортикостероидов, парацетамолом и антигистаминами для уменьшения количества реакций, связанных с инфузией. Пациенты могут также иметь проблемы со зрением, такие как сухость глаз, помутнение зрения и плавающие помутнения в стекловидном теле. Прием патисирана ведет к снижению уровня витамина А в сыворотке крови, поэтому пациенты должны дополнительно принимать этот витамин в количестве рекомендуемой суточной дозы.

FDA предоставило данному препарату статус инновационной терапии, ускоренную процедуру рассмотрения и приоритетность заявки на регистрацию. Также Онпаттро получил статус орфанного препарата.

Производит препарат компания Alnylam Pharmaceuticals Inc.

НОВОСТИ FDA

FDA одобрило первую генерическую версию аутоинъектора EpiPen для экстренной помощи при аллергических реакциях

16 августа FDA одобрило первую генерическую версию оригинального аутоинъектора EpiPen и EpiPen Jr (эпинефрин) для экстренной помощи при аллергических реакциях, которые включают анафилактический шок, у взрослых и детей (с массой тела не меньше 14 кг). Одобрение на продажу своего генерического аутоинъектора эпинефрина получила компания Teva Pharmaceuticals USA. Препарат будет доступен в дозе 0,3 мг и 0,15 мг.

Опасные для жизни аллергические реакции могут быть спровоцированы укусами насекомых, пищевыми продуктами, лекарствами, латексом и другими веществами. Анафилаксия встречается у 1 из 50 американцев и требует немедленной медицинской помощи. EpiPen автоматически вводит дозу эпинефрина в бедро человека, чтобы остановить аллергическую реакцию.

Наиболее распространенными побочными эффектами, связанными с инъекцией адреналина, являются тревога, беспокойство, тремор, слабость, головокружение, потливость, сердцебиение, бледность, тошнота, рвота, головная боль и проблемы с дыханием. Также сообщалось о редких случаях возникновения серьезных воспалительных процессов на коже и в мягких тканях после использования препарата. У пациентов с заболеваниями сердца инъекция адреналина может вызывать стенокардию или желудочковую аритмию. Поэтому после применения препарата пациенты должны немедленно обратиться за медицинской помощью. Эпинефрин нельзя вводить внутривенно.

Официальный адрес FDA: www.fda.gov

Подготовила **Ольга Татаренко**

Диференційна діагностика та лікування парадуюденального панкреатиту

Актуальність проблеми діагностики та хірургічного лікування ускладненого парадуюденального панкреатиту (ПДП) зростає у зв'язку зі схожою клінічною та інструментальною семіотикою із протоковою аденокарциномою підшлункової залози на ранніх стадіях. Незважаючи на наявність сучасних методів обстеження, диференціація ПДП зі злоякісними захворюваннями периапулярної зони становить труднощі. Сукупність результатів специфічних лабораторних та інструментальних методів обстеження дозволяють встановити точний діагноз лише у 75% пацієнтів, що вимагає пошуку нових діагностичних алгоритмів.



М.Ю. Ничитайло

Стандартна доопераційна діагностика має включати комп'ютерну томографію органів черевної порожнини (КТ ОЧП), магнітно-резонансну томографію органів черевної порожнини (МРТ ОЧП), магнітно-резонансну холангіопанкреатографію (МРХПГ), ендоскопічну ультрасонографію (ЕУСГ) із біопсією. ЕУСГ із біопсією та наступним цитологічним дослідженням, незважаючи на свою діагностичну цінність, не дозволяє виключити злоякісне новоутворення периапулярної зони, і тільки заключне патологістологічне дослідження матеріалу верифікує groove-панкреатит. Арсенал оперативних втручань при ПДП коливається від панкреатодуоденальної резекції (ПДР) до панкреасзберігаючих резекцій дванадцятипалої кишки.

При виборі тактики хірургічного лікування необхідно виходити з патогенезу й морфологічного субстрату захворювання. Європейські панкреатологічні центри надають перевагу проксимальній ізольованій резекції підшлункової залози, яка характеризується кращими порівняно з ПДР безпосередніми та віддаленими результатами лікування. У разі підозри на злоякісну пухлину підшлункової залози й/або наявності місцевих ускладнень groove-панкреатиту оптимальним оперативним втручанням є ПДР, яка здатна остаточно верифікувати діагноз та усунути клінічні прояви захворювання, що в подальшому покращить якість життя пацієнта.

Парадуюденальний groove-панкреатит — це сегментарне хронічне запалення, що вражає анатомічну зону між головкою підшлункової залози, дванадцятипалою кишкою та загальною жовчною протокою. Предомінуючими клінічними симптомами ПДП є постпрандіальний біль у животі, нудота та блювання. Втягнення в процес дванадцятипалої кишки та її стеноз призводить до порушення моторики й евакуації вмісту з відповідними клінічними симптомами. Жовтяниця у хворих на groove-панкреатит виникає при поширенні запального процесу на загальну жовчну протоку, проте, на відміну від раку головки підшлункової залози, при ПДП синдром обтураційної жовтяниці не є характерним.

Актуальність проблеми діагностики та хірургічного лікування ускладненого ПДП зростає у зв'язку зі зростанням частоти його виникнення у світовій популяції та важкістю проведення диференційної діагностики з протоковою аденокарциномою підшлункової залози. Зокрема, це пов'язано з тим, що groove-панкреатит може імітувати рак головки підшлункової залози як клінічно, так і морфологічно. Частота морфологічної верифікації ПДП становить 2,7-24,4% [4, 5]. Для покращення результатів лікування діагностика

groove-панкреатиту має бути комплексною й включати клінічні, спеціальні лабораторні та інструментальні критерії.

При біохімічному дослідженні крові для ПДП характерна легка елевация панкреатичних ензимів (амілаза, ліпаза, еластаза), інколи з незначним підвищенням рівня лужної фосфатази та аланінаміноотрансферази (АлАТ). У пацієнтів із клінічною обструктивною жовтяницею характерна гіпербілірубінемія за рахунок прямої фракції. Пухлинні маркери (СЕА, СА — 19-9), як правило, у межах норми. При тривалому перебігу захворювання можливий розвиток екзокринної недостатності підшлункової залози [5, 13].

Ендоскопічна гастродуоденоскопія виявляє еритематозний дуоденіт, набряк, деформацію та звуження просвіту низхідного відділу дванадцятипалої кишки. Ультрасонографія при діагностиці ПДП має вкрай низьку чутливість та специфічність. Характерними для groove-панкреатиту є виявлення потовщення стінки дванадцятипалої кишки та гіпоехогенні маси в проміжку між головкою підшлункової залози та дванадцятипалою кишкою, можливе також розширення позапечічкових жовчних проток.

КТ є більш інформативним методом обстеження й дозволяє виявити чисту форму ПДП на ранніх етапах захворювання. При цьому в ділянці панкреатодуоденальної борозни, поблизу маленького сосочка дванадцятипалої кишки, виявляють гіподенсивні маси. У відстрочену фазу можливе виявлення посиленого кровопостачання, що зумовлене проліферацією фіброзної тканини, яка призводить до звуження артерій. Також спостерігається потовщення стінки дванадцятипалої кишки зі звуженням її просвіту, наявність кістозних включень розміром від 0,2 до 2 см як у стінці ДПК, так і в зоні панкреатодуоденальної борозни. На думку авторів, враховуючи високу точність КТ-діагностики, можна з великою ймовірністю на доопераційному етапі стверджувати про наявність ПДП, навіть за відсутності морфологічного підтвердження діагнозу [6, 7, 9].

МРХПГ є неінвазивним методом обстеження, який забезпечує візуалізацію жовчних та панкреатичних проток у хворих на groove-панкреатит. При цьому в пацієнтів із чистою формою ПДП головна панкреатична протока не змінена, тоді як у хворих із сегментарною формою виявляють стеноз вірсунгової протоки з її екстазією. Типовим симптомом є сегментарний протяжний стеноз дистальної або інтрапанкреатичної частини загальної жовчної протоки [18]. При groove-панкреатиті загальна жовчна протока рівномірно звужена, має чіткі

гладкі контури, не містить включень, тоді як при раку головки підшлункової залози просвіт холедоха нерівний, нечіткий, із різким звуженням або повною обтурацією просвіту.

Найхарактернішими МРТ-ознаками groove-панкреатиту є гіпоехогенні маси між головкою підшлункової залози та дванадцятипалою кишкою, що асоціюються з потовщенням стінки останньої. Процес може поширюватися на паренхіму головки підшлункової залози з вірсунгоекстазією, що вказує на сегментарну форму ПДП. При проведенні МРТ у режимі T1 патологічні зміни в ділянці панкреатодуоденальної борозни або головки підшлункової залози гіподенсивні, тоді як у режимі T2 вони набувають ізо- або злегка гіперденсивного характеру. Ці зміни відображають ступінь гостроти запального процесу. Зокрема, в підгострій стадії захворювання в режимі T2 зображення набувають гіперденсивності у зв'язку з набряком, тоді як при хронічних змінах внаслідок фіброзу — гіподенсивні маси.

Високочутливим методом діагностики є ЕУСГ, що дозволяє ідентифікувати незначні зміни панкреатодуоденальної борозни — характерним є наявність гіпоехогенних мас між стінкою дванадцятипалої кишки та паренхімою головки підшлункової залози, потовщенням стінки та звуженням просвіту дванадцятипалої кишки, стеноз загальної жовчної протоки і/або розширення протоки підшлункової залози.

При groove-панкреатиті характерним є наявність істинних кіст, що вкриті епітелієм та локалізовані переважно в ділянці парадуюденальної борозни [5, 7]. ЕУСГ може бути доповнена тонкогільковою аспіраційною пункційною біопсією патологічної ділянки, проте цей метод обстеження не дозволяє виключити злоякісне новоутворення периапулярної зони.

Незважаючи на високу діагностичну цінність, специфічність і чутливість вищезазначених методів діагностики жоден із них самостійно не може розглядатися як золотий стандарт діагностики ПДП. Так, за даними окремих досліджень 2004-2012 рр., КТ і ЕУСГ показали високу чутливість — 95 і 94% відповідно і специфічність — обидва методи 94%, тоді як у МРТ чутливість 84%, а специфічність — 86% [5].

Враховуючи схожість результатів клінічного та інструментального досліджень хворих на рак підшлункової залози та groove-панкреатит, виявлені хворі із підозрою на ПДП, особливо на ранніх етапах захворювання, з доброякісним результатом цитологічного дослідження, отриманим шляхом трансдуоденальної пункції, підлягають активному

динамічному нагляду з метою виключення онкопатології [12, 13, 20].

При підтвердженні діагнозу «groove-панкреатит» рекомендоване проведення консервативної терапії, що включає ліжковий режим, голодування, знеболювання, парентеральне харчування [5, 7, 9, 23]. Ефективність даного лікування має оцінюватися в період від 4 до 6 тижнів, до зникнення клінічних симптомів, нормалізації лабораторних показників та результатів інструментальних методів обстеження [17]. У більшості пацієнтів консервативна терапія призводить до інволюції симптомів захворювання, проте в частини хворих покращення настає на нетривалий період внаслідок порушення відтоку панкреатичного секрету та прогресування запальних явищ. Також не існує єдиної думки щодо тривалості лікування й відсутності повідомлень про віддалені результати консервативної терапії. Значною мірою це пов'язано з прогресуванням захворювання, виникненням ускладнень, тому основним методом лікування залишається хірургічне втручання.

Вибір оперативного втручання при ПДП має бути патогномонічно обґрунтованим. На сьогодні найбільш поширеним варіантом лікування є операція Whipple і пілорозберігаюча ПДР. Більшість авторів вказують, що ПДР, незважаючи на відносно високий ризик розвитку ускладнень у ранньому та віддаленому післяопераційному періоді й відносно високу летальність (1-5%), залишається найбільш ефективним методом лікування хворих на groove-панкреатит [21-23].

Використання органозберігаючих операцій, зокрема сегментарних резекцій головки підшлункової залози та дванадцятипалої кишки, супроводжується високою частотою ускладнень та невідповідною летальністю [23, 24]. Автори з метою оперативного лікування застосовували поздовжню панкреатикоеюностомію, проте віддалені хірургічні результати залишалися невтішними [1, 2, 13]. Перспективним методом лікування «чистої» форми ПДП, без виражених змін у паренхімі підшлункової залози, є панкреасзберігаюча резекція дванадцятипалої кишки [23, 24]. При цьому, при оцінці віддалених результатів хірургічного лікування ПДП, зокрема після ПДР, у 75% спостерігається відсутність болювого синдрому та зникнення основних симптомів захворювання й покращення якості життя, тоді як після резекції дванадцятипалої кишки — у 85% хворих у зв'язку зі збереженням тканини підшлункової залози мінімізується ризик виникнення її ендокринної та екзокринної недостатності.

Продовження на стор. 27.

Редкие клинические случаи хирургического лечения больших аденом околощитовидных желез

Гиперпаратиреоз (ГПТ) является одной из актуальных проблем современной медицины. До недавнего времени о первичном ГПТ (ПГПТ) говорили как об одном из редких эндокринных заболеваний. Изменения в представлении об истинной распространенности этого заболевания произошли после широкого внедрения в стандартное биохимическое исследование крови определения ионизированного кальция. В настоящее время ПГПТ занимает 3-е место по распространенности эндокринных заболеваний после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) [1, 2].

Частота ПГПТ составляет около 20 случаев на 100 тыс населения в год, и в последние годы она растет благодаря более эффективной диагностике. Распространенность среди молодых мужчин и женщин практически одинакова, при этом с возрастом женщины болеют в 3 раза чаще мужчин. Наибольшая частота встречаемости наблюдается среди пациентов в возрасте 50-55 лет. Примерно в 85% случаев причиной ПГПТ становится единичная аденома околощитовидной железы (ОЩЖ), и только у 15% больных заболевание возникает при множественных аденомах или при их множественной гиперплазии [3, 4].

Большие аденомы ОЩЖ вследствие ПГПТ являются достаточно редким наблюдением, практически не описанным в научной литературе. При этом не описана взаимосвязь размеров аденом с их функциональной активностью, отсутствует классификация аденом по величине. Известно, что чем дольше существует данная патология, тем большие изменения она вызывает в организме. В связи с этим представляют интерес два клинических случая гигантских аденом ОЩЖ на фоне ПГПТ.

Клинический случай 1

Пациентка А., 41 год, поступила 05.03.2017 г. в хирургическое отделение № 1 НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Самара» ОАО «РЖД», являющейся клинической базой кафедры, в плановом порядке с жалобами на дискомфорт в области шеи, общую слабость, утомляемость. При опросе выявлены жалобы на частые депрессии, плохое настроение, нарушение памяти. Больная страдает мочекаменной болезнью с 2010 года, тогда же при УЗИ и экскреторной урографии выявлены конкременты в почках, больше слева (множественные конкременты 0,5×0,5 см и 1,0×1,0 см). В 2008 г. впервые при плановом обследовании на УЗИ было выявлено образование в области правой доли ЩЖ – аденома ОЩЖ (?). Тогда же была выполнена пункционная биопсия (04.07.2008), заключение: «Пласты мелких мономорфных эпителиальных клеток на фоне эритроцитов; возможна аденома парашитовидной железы». Пациентке было рекомендовано динамическое наблюдение с последующей консультацией хирурга.

Однако больная к врачам не обращалась и повторно была обследована только в 2016 г.: при УЗИ – «Аденома правой парашитовидной железы с признаками умеренного роста; узловой коллоидный зоб левой доли щитовидной железы; уровень паратгормона – 586,7 пг/мл; общего кальция – 3,12 ммоль/л; фосфора – 0,66 ммоль/л.

При скintiграфии щитовидной и околощитовидных желез: «Признаки очаговой патологии (аденомы) парашитовидной железы справа». Для подтверждения диагноза была выполнена магнитно-резонансная томография щитовидной и околощитовидных желез (14.02.2017). Заключение: «Аденома ОЩЖ справа, узловой зоб левой доли ЩЖ».

На момент поступления уровень паратгормона составил 674,2 пг/мл (норма 15-68,3 пг/мл); кальций ионизированный – 1,25 ммоль/л (норма 1,12-1,30 ммоль/л); витамин D суммарный – 9,2 нг/мл (норма 30,0-100,0 нг/мл).

При осмотре больной в положении стоя область шеи не изменена. Шея правильной конфигурации, без деформаций. При пальпации ЩЖ узловые образования не определяются. Пальпация безболезненна. Регионарные лимфатические узлы не увеличены.

В плановом порядке 06.03.2017 г. пациентка была взята на операцию с клиническим диагнозом «ПГПТ, почечная форма. Аденома ОЩЖ справа. Узловой зоб I ст.». Во время операции при ревизии в области нижней трети правой доли ЩЖ обнаружена резко увеличенная аденома ОЩЖ, размеры которой при выделении 5,8×3,5×1,5 см, вес – 16,5 г (рис. 1). Практически вся аденома, за исключением верхнего полюса, располагалась за грудиной. Аденома выделена и удалена под визуальным контролем возвратного нерва.

Кроме того, была выполнена резекция верхнего полюса ЩЖ слева с узлом. При патологистологическом исследовании выявлена онкоцитарная аденома ОЩЖ; среднефолликулярный нормотоксический зоб с аутоиммунным компонентом.

На следующий день после операции уровень паратгормона – 6,10 пг/мл; ионизированного кальция – 1,17 ммоль/л. Послеоперационный период без особенностей.

11.03.2017 г. больная выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение хирурга и эндокринолога поликлиники.

Клинический случай 2

Пациент О., 67 лет, поступил в хирургическое отделение 27.02.2017 г. в плановом порядке с жалобами на ощущение кома в горле, общую слабость. Из анамнеза известно, что в 2015 г. больной был прооперирован по поводу рака предстательной железы (простатэктомия). При УЗИ контроле в отдаленном послеоперационном периоде (2016 г.) обнаружен камень в левой почке, его миграция потребовала катетеризации мочеточника. На фоне проведенной манипуляции возник острый гнойный обтурационный пиелонефрит с исходом в абсцесс и гнойный паранефрит, по поводу чего была выполнена нефрэктомия слева (март 2016 г.). При дальнейшем наблюдении был выявлен камень в правой почке, что послужило основанием к уретеролитотомии в ноябре 2016 г.

исследования крови уровень ПТГ составил 876 пг/мл (норма 15-68,3 пг/мл); общего кальция – 3,55 ммоль/л (норма до 3,25 ммоль/л); кальция ионизированного – 1,75 ммоль/л (норма до 1,66 ммоль/л).

При осмотре больного в положении стоя область шеи не изменена, шея правильной конфигурации, без деформаций. При пальпации ЩЖ определяется узловое образование справа плотнотканной консистенции размерами 2×3 см. Пальпация безболезненна. Регионарные лимфатические узлы не увеличены.

С клиническим диагнозом: «ПГПТ, почечная форма. Аденомы ОЩЖ» 28.02.2017 г. больному выполнено оперативное лечение (рис. 2). При ревизии в области средней трети левой доли ЩЖ определяется резко увеличенная аденома ОЩЖ размерами 6,0×3,5×2,5 см с кистой в нижнем полюсе до 1,5 см в диаметре и весом 40 г. Аденома удалена. В области средней трети правой доли – симметрично по сравнению с аденомой слева – обнаружена еще одна аденома ОЩЖ размерами 2,5×1,5×1,0 см с кистой до 1,5 см в диаметре и весом 3,5 г. Аденома также удалена. При патологистологическом исследовании выявлены светлоклеточные аденомы ОЩЖ с кистозно-расширенными железами.

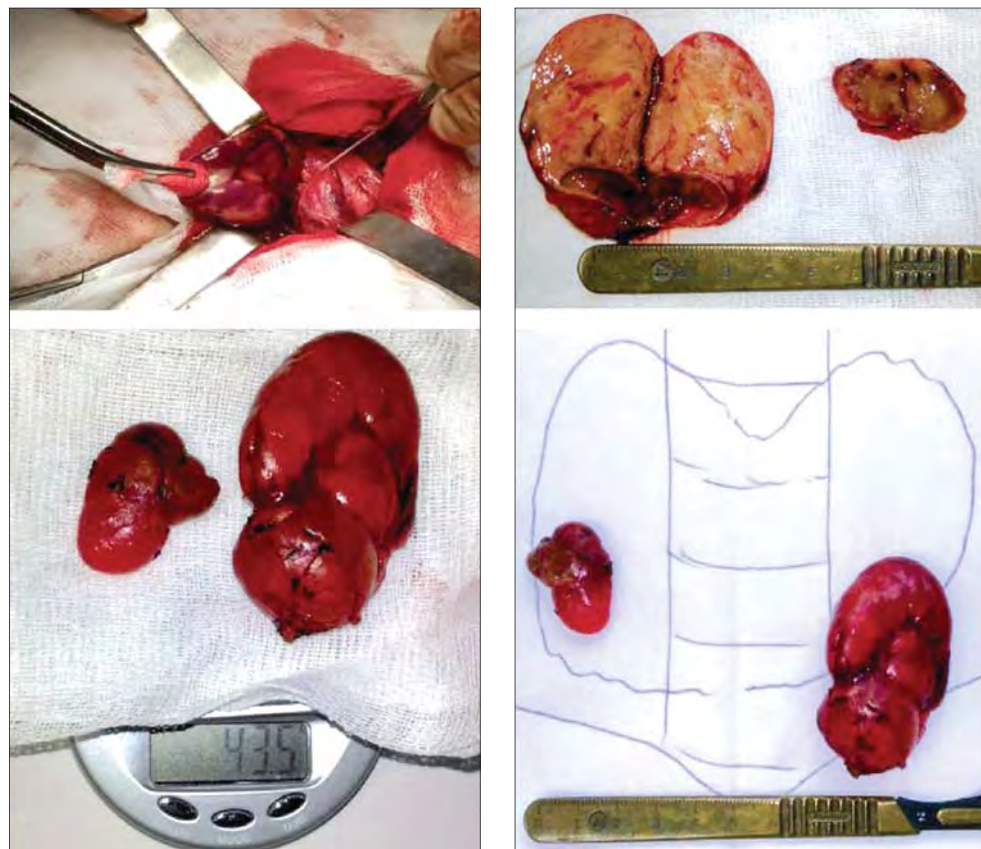


Рис. 2. Аденомы ОЩЖ

Наличие множественных камней в почках послужило толчком к назначению нефрологом поликлиники исследования паратгормона, выявлено повышение его уровня до 43,48 пмоль/л (норма до 6,9 пмоль/л). При дальнейшем наблюдении уровень ПТГ повысился до 65,72 пмоль/л (16.09.2016 г.). Пациенту было выполнено УЗИ ЩЖ и ОЩЖ: «Аденомы ОЩЖ. Слева больших размеров (susp t-r?). Гиперплазия ЩЖ». Выполнена компьютерная томография шеи: «Аденомы ОЩЖ. Гиперплазия ЩЖ. Правая ОЩЖ 33×22×18 мм, левая 51×40×28 мм. В проекции ОЩЖ с обеих сторон определяются гиподенсные образования с четкими ровными контурами размерами справа до 14×10мм, слева 25×22 мм. Левая ОЩЖ смещает трахею вправо». По данным скintiграфии ОЩЖ: «В проекции нижней левой ОЩЖ определяется большой «горячий» узел размерами около 2 см, более характерен для аденомы с возможной ее гиперплазией». Проведена денситометрия: «Минеральная плотность костной ткани снижена до уровня остеопороза». По данным биохимического

Таким образом, ПГПТ – это тяжелое инвалидизирующее заболевание, клинические проявления которого могут наблюдать врачи многих специальностей. Незнание данной патологии, отсутствие скрининга гиперкальциемии является большим недостатком своевременного выявления ПГПТ. Выявление же этого заболевания на ранних этапах и оперативное удаление аденом ОЩЖ позволяют предупредить развитие осложнений со стороны многих органов и систем, и прежде всего костно-висцеральных осложнений, проявляющихся поражением почек и костей скелета и сопровождающихся при этом выраженными когнитивными нарушениями.

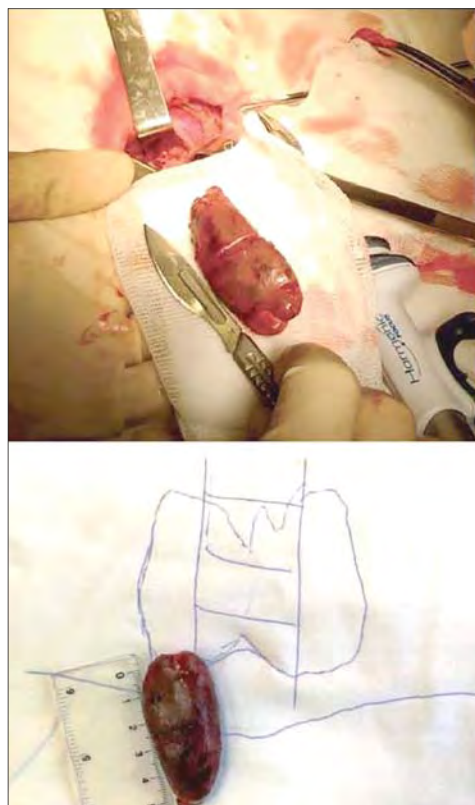
Литература

- Cherenko S.M. Pervichnyj giperparatireoz: osnovy patogeneza, diagnostiki i hirurgicheskogo lechenija. – Kiev, 2011. – 147 p.
- Bilezikian J.P., Khan A.A., Potts J.J.T. // J Clin Endocrinol Metab, 2009; 94 (2): 335-339.
- Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaja V.M. Differencialnaja diagnostika i lechenie jendokrinnih zabolevanij. – Moskva, 2002. – 752 p.
- Makarov I.V., Galkin R.A., Prokofeva N.A. et al. // Jendokrinnaja Hirurgija, 2017; 11 (2): 81-89.

Проблеми ендокринної патології, № 2, 2018



Рис. 1. Аденома ОЩЖ слева



Изменение уровня маркеров оксидативного стресса у пациентов с хронической венозной недостаточностью на фоне терапии диосмином

В основе патогенеза многих нарушений в человеческом организме лежит свободнорадикальное окисление и вызванный им оксидативный стресс. Нивелировать последствия этих процессов могут антиоксиданты, к числу которых относится и натуральный флавоноид – диосмин.

Диосмин широко применяется при различных сосудистых патологиях и особенно хорошо зарекомендовал себя у пациентов с хронической венозной недостаточностью (ХВН). Благодаря своей антиоксидантной активности он нейтрализует действие свободных радикалов, а следовательно, снижает уровень биомаркеров оксидативного стресса: простагландинов и их предшественников – изопростанов. Именно изменение их уровня в крови оценивалось у пациентов с ХВН на фоне терапии диосмином. Качественный анализ проводился с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (HPLC-MS). По результатам исследования было отмечено статистически значимое снижение уровня изопростана через 3 мес лечения в основной группе, однако наиболее впечатляющие результаты удалось получить среди курящих пациентов.

Введение

Диосмин (диосметин 7-О-рутинозид) – натуральный флавоноид, представитель семейства Рутовых (Rutaceae), в большом количестве содержащийся в цитрусовых. Впервые был выделен в 1925 г. из Норичника узловатого (*Scrophularia nodosa*). Сегодня также может быть получен путем дегидрогенезации другого флавоноида – гесперидина. Широкий спектр биологических свойств диосмина подтвержден в многочисленных исследованиях *in vitro* и *in vivo*, где кроме основного антиоксидантного действия он показал антигипергликемический, противовоспалительный, антимутагенный и противоязвенный эффекты.

Выраженное положительное влияние диосмина на сердечно-сосудистую систему делает его сегодня одним из наиболее предпочтительных препаратов в лечении ХВН – прогрессирующего заболевания, частота которого с каждым годом увеличивается. ХВН характеризуется морфологическими и функциональными нарушениями венозной системы, проявляющимися варикозным расширением вен, отеками, структурными изменениями кожных покровов нижних конечностей и образованием трофических язв.

На первой стадии заболевания отмечается устойчивая венозная гипертензия, обусловленная главным образом клапанной недостаточностью. За счет рефлюкса венозной крови увеличивается гидростатическое давление и кровоток в микроциркуляторном русле. Это способствует адгезии лейкоцитов к эндотелию капилляров и инициации воспалительной реакции с повышением проницаемости сосудистой стенки и развитием отека. В результате ряда клинических исследований было показано, что диосмин снижает выраженность боли и отека у пациентов с ХВН благодаря улучшению лимфатического дренажа и микроциркуляции. Также он повышает резистентность и тонус сосудистой стенки, эластичность вен. Снижает капиллярную фильтрацию и гиперпроницаемость сосудов.

Противовоспалительный эффект диосмина реализуется за счет подавления синтеза провоспалительных цитокинов

путем блокирования транскрипционного фактора NF-κB и редукции рецепторов Т-клеток. Вследствие этого проявления ХВН (отек, боль, чувство тяжести и скованности в нижних конечностях) регрессируют, а качество жизни улучшается.

Значительное ослабление симптомов ХВН на фоне приема диосмина может быть также связано и с его антиоксидантной активностью, поскольку свободные радикалы оказывают повреждающее действие на клетку с последующим высвобождением медиаторов воспаления и развитием оксидативного стресса. Последний, в свою очередь, играет очень важную роль в патофизиологии многих нарушений в человеческом организме, а простагландины и их изомеры – изопростаны рассматриваются как биомаркеры оксидативного стресса. Так, например, повышенный уровень изопростанов отмечается у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Изопростаны, прежде всего F2-изопростаны (F2-isoP), а также изофураны являются основным продуктом неферментативного перекисного окисления липидов (ПОЛ) – полиненасыщенных жирных кислот клеточной мембраны. И если циркулирующие в крови изопростаны через некоторое время выводятся из организма с мочой, то промежуточные продукты их синтеза еще долго обнаруживаются в сосудистом русле. К ним относятся четыре региоизомерных ряда F2-IsoP – 5-, 8-, 12- и 15-F2-IsoP, а также iPF2α-VI, iPF2α-IV, iPF2α-V и iPF2α-III соответственно. Также следует учитывать, что изопростан F2 может быть синтезирован в организме не только из арахидоновой кислоты, но и быть продуктом ПОЛ эйкозапентаеновой или докозагексаеновой кислот.

Поскольку определение уровней F2-IsoP и их метаболитов может быть полезно для оценки эффективности клинических методов лечения, направленных на снижение оксидативного стресса и воспаления, целью исследования было выявить влияние терапии диосмином на уровень изопростанов (8-изо-15 (R) -PGF2α; 8-изо-PGF2α; 11β-PGF2α; 15 (R) -PGF2α) у пациентов с ХВН.

Исследование Реактивы

Стандартизированные изопростаны, включая 8-изо-prostaglandin F_{2α} (8-iso-PGF_{2α}, 8-isoP), 8-изо-15(R)-prostaglandin F_{2α} (8-изо-15(R)-PGF_{2α}, 8,15-isoP), 11β-prostaglandin F_{2α} (11β-PGF_{2α}, 11-isoP), 15(R)-prostaglandin F_{2α} (15(R)-PGF_{2α}, 15-isoP) и дейтерированные внутренние стандарты 8-изо-prostaglandin F_{2α}-d₄ (8-изо-PGF_{2α}-d₄, I.S.) были закуплены у SPI-BIO (Montigny le Bretonneux, Франция). Ацетонитрил для HPLC-MS был приобретен у Sigma-Aldrich (Польша). Муравьиная и соляная кислоты, а также этилацетат были куплены у P.O.Ch (г. Гливице, Польша). Ультрачистая вода заготавливалась при помощи системы HPLC (Hydrolab, Польша).

Выборка пациентов

Пациенты были отобраны в период с апреля 2014 по февраль 2015 года

в отделении сосудистой хирургии и ангиологии Медицинского университета Люблина (Польша). В исследовании приняли участие 47 человек (мужчин – 57,4%, женщин – 42,6%, средний возраст – 61±10,4 года, из них курящих – 29,8%). Исследование было одобрено Независимым этическим комитетом. Критерием включения было наличие ХВН 2-5 степени по классификации CEAP (варикозно расширенные вены – 48,9%, отеки – 36,2%, кожные изменения, обусловленные заболеванием вен, – 10,6%, те же кожные изменения и зажившая язва – 4,3%). Наличие сопутствующей патологии у пациентов: гипертензия – 44,7%, коронарная болезнь – 6,4%, сахарный диабет – 8,5%, инфаркт – 4,3%. Получали сердечно-сосудистую терапию: β-блокаторами – 10,6%, ацетилсалициловой кислотой – 31,9%, статинами – 10,6%; антидиабетическое лечение – 8,5%. Ни один из пациентов как минимум за 3 мес до исследования не принимал вазоактивные препараты.

Подготовка образцов крови

Кровь у пациентов брали до начала терапии и через 3 мес после ее завершения. Больным был назначен диосмин в дозе 600 мг 2 р./день (препарат Флебодиа производства «Лаборатория Иннотек Интернасьональ», Франция). Образцы крови собирали в центрифужных пробирках (Sarstedt Monovette EDTA KE, Германия), содержащих ЭДТА (1 мг/мл) и восстановленный глутатион (1 мг/мл). Сразу центрифугировали при 1500 об./мин в течение 10 мин при 4 °C (центрифуга Эппендорфа 5702). 890 мкл плазмы переносили в 2-миллиметровые пробирки Эппендорфа, которые содержали 100 мкл бутилированного гидрокситолуола (200 мкл/мл) для предотвращения окисления, и хранили при -80 °C для дальнейшего анализа.

Выделение изопростанов

К 400 мкл размороженной плазмы было добавлено 4 мл воды, подкисленной соляной кислотой (pH₂) и 4 мл этилацетата. Для достижения конечной концентрации 100 пг/мл перед экстракцией дополнительно использовался дейтерированный внутренний стандарт, 8-изоP-d₄. Полученную смесь встряхивали в течение 10 мин и центрифугировали 4 мин при 4400 об./мин. Верхний органический слой дважды собирали и экстрагировали этилацетатом. Затем 8 мл забранного органического слоя выпаривали под слабой струей азота. Сухой остаток повторно растворяли в 400 мкл подвижной фазы и использовали для дальнейшего анализа LC/MS.

Анализ LC/MS

В исследовании была использована система LC-MS8050 Shimadzu, состоящая из двоичного насоса (NEXERA X2 LC-30 AC), термостата (СТО-20AC PROMINENCE COLUMN OVEN), автосамплера (NEXERA X2 SIL-30AC) и тройного квадрупольного масс-спектрометра (Shimadzu, Япония), оборудованного источником ESI, работающим в режиме отрицательных ионов. Для всех анализов использовалась колонка C18 Kinetex, Phenomenex (150×2,1 мм; 2,6 мкм) при подерживаемой температуре 50 °C.

В качестве подвижных фаз применялись растворы 0,015% муравьиной кислоты в воде (раствор «А») и 0,01% муравьиной кислоты в ацетонитриле (раствор



«В»). Использованный градиент: 15% раствора «В» сохраняли в течение 1 мин, затем линейный градиент от 15 до 100% раствора «В» в течение 7 мин. Поток составлял 0,7 мл/мин, а объем инъекции – 50 мкл. Для сбора данных использовался множественный мониторинг реакции. Количественная оценка проводилась с применением нескольких реакций мониторинга m/z 353,10 → 193,10 для всех изопростанов и 357,20 → 197,10 для 8-изо-простагландина F_{2α}-d₄, при сборе и анализе данных использовалось программное обеспечение LabSolutions 5.60 SP1.

Статистический анализ

Статистический анализ результатов (программное обеспечение Statistica 10, StatSoft Polska Sp. z o.o.) проводился с использованием метода описательной статистики со следующими параметрами: размер группы; среднее арифметическое; среднее, минимальное и максимальное значение переменных; стандартное отклонение и средняя стандартная ошибка. Оценка значимости различий между курящими и некурящими проводилась на основании U-критерия теста Манна-Уитни.

Результаты и их обсуждение

Определение уровня F2-изопростана позволяет оценить выраженность оксидативного стресса *in vivo* и указывает на его роль в патогенезе различных заболеваний. Некоторые литературные данные свидетельствуют о связи между концентрацией изопростанов в крови или моче с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Так, их повышенный уровень по сравнению с контрольной группой отмечается у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (35,4 против 29,9 пг/мл соответственно) и атеросклеротическими поражениями (75,9 и 11,7 пг/мл соответственно).

Диосмин, как и большинство флавоноидов, обладает способностью связывать свободные радикалы и, следовательно, должен снижать концентрацию маркеров оксидативного стресса, таких как изопростаны. Поэтому целью данного исследования было оценить влияние 3-месячного лечения диосмином (2×600 мг) на уровень изопростана у пациентов с ХВН. Для этого определялись значения 4 соединений: 8-изо-15 (R) -PGF2α, 8-изо-PGF2α, 11β-PGF2α и 15 (R) -PGF2α.

В целом была отмечена высокая вариативность уровней изопростана в исследуемой группе как до начала лечения (T₀), так и после его завершения спустя 3 мес (T_{3м}). Диапазон значений в точке T₀ составил 0,1-153,8 пг/мл (медиана 24,7 пг/мл) и в точке T_{3м} -0,1-118,1 пг/мл (медиана 12,7 пг/мл) соответственно. Среднее значение T₀ составило 39,65±42,1, уменьшившись

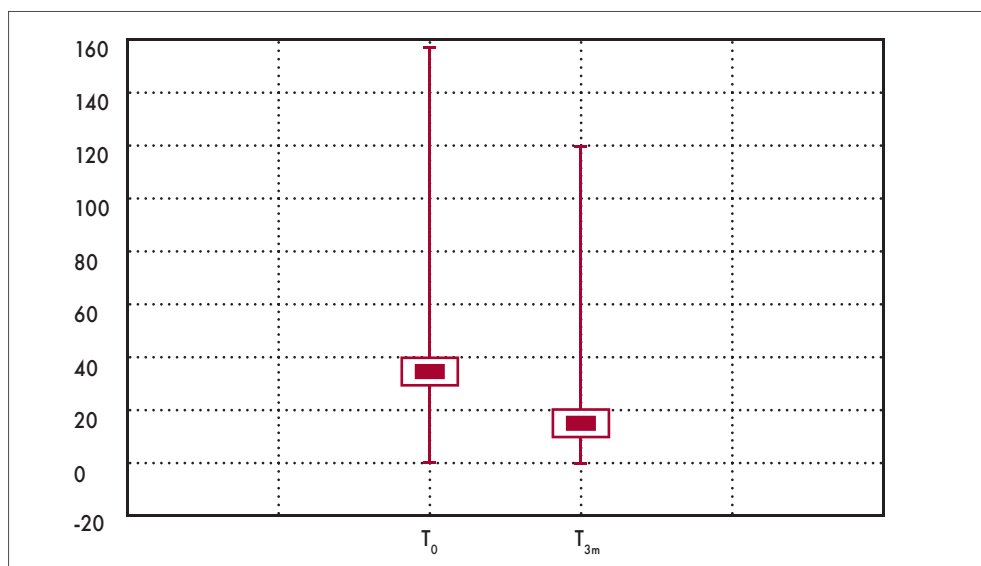


Рис. 1. Середнє мінімальне і максимальне содержание ізопропанов в плазмі до (T_0) і спустя 3 мес (T_{3m}) после лечения диосмином

в точці T_{3m} до $23,97 \pm 31,3$ пг/мл, що являється статистично значимою різницею (рис. 1). Найбільш виражені зміни були відзначені для ізомерів: 11β -PGF 2α і 15 (R) -PGF 2 . Також була проведена оцінка і інших показуваль, асоційованих з підвищеним ризиком ХВН (загальний холестерин, ліпопротеїни високої щільності, ліпопротеїни низької щільності, фракція тригліцеридів і індекс маси тіла – ІМТ) до і після терапії диосмином, однак їх рівні залишилися незмінними.

В ході аналізу даних окремих учасників дослідження у 25 було відзначено статистично значиме зниження ізопропану. У 12 хворих зміни були незначущими, а у 7 їх рівень, навпаки, зріс до 35 пг/мл. У 3 пацієнтів був виявлений аномальний рівень маркера (>93 пг/мл). Однак, ймовірно, це була маніфестація коморбидного стану, асоційованого з оксидативним стресом.

Із досліджуваної групи 14 пацієнтів були курцями, тому у них

ожидався більш високий, порівняно з некурцями, рівень ізопропанов в крові, оскільки в численних дослідженнях було показано, що табачний дим сприяє розвитку оксидативного стресу за рахунок утворення вільних радикалів і пригнічення активності антиоксидантів. По даним різних авторів, рівень вільних і естерифікованих F2-ізопропанов в плазмі у курців в 2 рази вище, ніж у некурців, при цьому двотижневий відмова від куріння значно знижує їх кількість в крові. Дивно, що в нашому дослідженні різниця в обох досліджуваних групах до лікування диосмином не була статистично значимою: середнє значення маркерів оксидативного стресу у курців і некурців становило $42,96 \pm 40,3$ і $38,25 \pm 43,3$ пг/мл відповідно. Також в обох групах відсутні значущі відмінності по рівню холестерину в крові і ІМТ. Тим не менш, частка пацієнтів з надзвичайно високим рівнем ізопропанов (>50 пг/мл) була вище серед курців порівняно

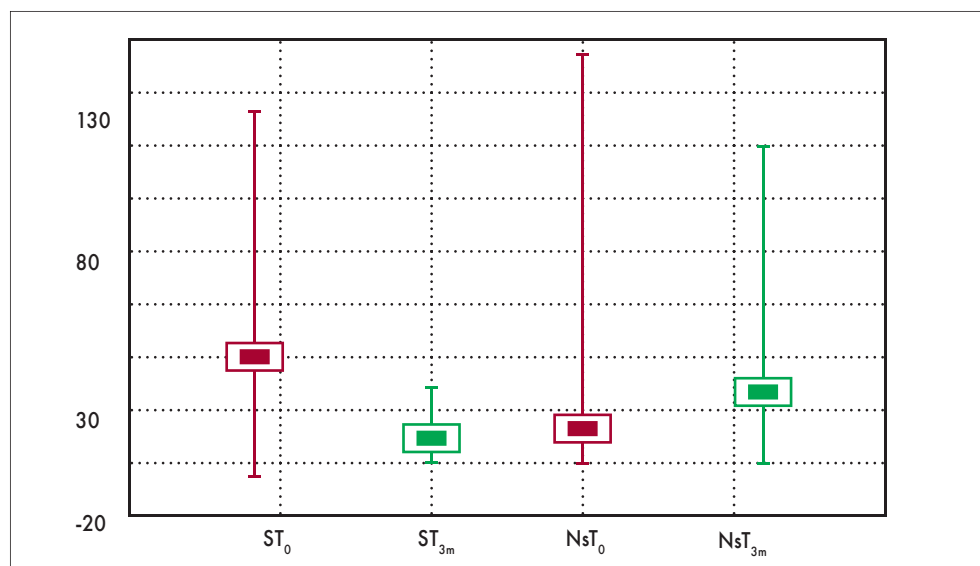


Рис. 2. Середнє мінімальне і максимальне содержание ізопропанов в плазмі до (T_0) і спустя 3 мес (T_{3m}) после лечения диосмином у курящих и некурящих пациентов (S – курящие, Ns – некурящие)

з некурцями (35,7 і 24,2% відповідно). Спустя 3 міс терапії Флебодією концентрація ізопропанов в крові у курців значно знизилася ($7,74 \pm 9,9$ пг/мл). У некурців, в свою чергу, не було відзначено статистично значущих змін (рис. 2). Здатність до зниження рівня оксидативного стресу, спровокованого нікотинем, була доведена *in vivo* і у інших флавоноїдів, таких як силімарин і нарингенин, а також у антиоксиданта – вітаміну Е.

Необхідно відзначити, що описуване дослідження має кілька обмежень, причому найбільш важливим є відносно невелика кількість пацієнтів і гетерогенність з точки зору супутніх захворювань (цукровий діабет, ішемічна хвороба серця і артеріальна гіпертензія). Таким чином, вплив коморбидної патології на остаточні результати дослідження оцінити було складно, але статистично значущі відмінності в рівнях ізопропанов між хворими з коморбидними патологіями і без таких виявлено

не було. Сильною стороною дослідження є той факт, що всі пацієнти отримували терапію диосмином відповідно до протоколу, а всі отримані результати були статистично оброблені.

Висновки

В дослідженні було вивчено зміни рівня ізопропанов у хворих з ХВН на фоні 3-місячної терапії диосмином. В основній групі спостерігалося статистично значиме зниження концентрації ізопропанов в сироватці крові. Середнє значення в первинній точці становило $39,65 \pm 42,1$, а через 3 міс знизилось до $23,97 \pm 31,3$ пг/мл. Найбільш значущі зміни спостерігалися у курців: рівень ізопропанов у них знизився з $42,96$ до $7,74$ пг/мл. Таким чином, на основі отриманих даних можна зробити висновок, що диосмін має здатність до зниження оксидативного стресу і може бути успішно використаний в цій групі пацієнтів.

Підготувала **Ірина Чумак**



М.Ю. Ничитайло, д. мед. н., професор, **І.І. Булик**, **Л.Р. Назарко**, **А.А. Горбунів**, **А.В. Колесник**, ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України, м. Київ

Диференційна діагностика та лікування парадюоденального панкреатиту

Продовження. Початок на стр. 24.

Проте віддалені результати даних втручань достеменно не вивчені [18]. Відмова пацієнтів від зміни стилю їхнього життя, включно з припиненням вживання алкоголю та куріння, призводить до ризику рецидиву захворювання у 24% хворих [12].

Незважаючи на наявність сучасних методів обстеження питань діагностики та лікування groove-панкреатиту залишаються невирішеними, що вимагає пошуку нових діагностичних алгоритмів. Диференціація ПДП зі злоякісними захворюваннями периапулярної зони вимагає комплексного обстеження, і лише сукупність результатів специфічних лабораторних та інструментальних обстежень (КТ ОЧП, МРТ ОЧП, МРХПГ, ЕУСГ з біопсією) дозволяють встановити вірний діагноз тільки у 75% пацієнтів.

ЕУСГ з біопсією та наступним цитологічним дослідженням, незважаючи на свою діагностичну цінність, не може виключити злоякісного новоутворення периапулярної зони, і лише заключне післяопераційне патологогістологічне дослідження матеріалу дозволяє верифікувати діагноз «groove-панкреатит». При хронічному панкреатиті морфологічно

виявляються ацинарні клітини, малі протоки та островці, які, як правило, не повністю замінені фіброзною тканиною. Протокова аденокарцинома, зокрема високодиференційована, характеризується переважанням протокоподібних залоз, із низькою мітотичною активністю, із фіброзною стромою, що може імітувати хронічний панкреатит.

Використання соматостатинів, ендоскопічні втручання й дренажні операції не забезпечують стійкого терапевтичного ефекту й тривалої ліквідації симптомів ПДП. Найбільш ефективними оперативними втручаннями є такі, які дозволяють ліквідувати субстрат захворювання – ектопану тканину підшлункової залози.

При виборі операції слід враховувати стан підшлункової залози, ступінь запальних змін у ній, наявність явищ стенозу дванадцятипалої кишки та обтураційної жовтяниці. У разі «чистої» форми ПДП операцією вибору має бути панкреасзберігаюча резекція дванадцятипалої кишки, тоді як при сегментарній формі найкращих результатів лікування можна досягти за допомогою субтотальної резекції головки підшлункової залози з дренажуванням протокової системи підшлункової залози та біліарного тракту, що досягається Бернським

варіантом операції Бегера. При поєднанні дуоденальної непрохідності з іншими ускладненнями groove-панкреатиту, больовому синдромі та підозрі на злоякісний процес головки підшлункової залози показано виконання ПДР.

Враховуючи вищевикладене, на нашу думку, при обґрунтованій підозрі на рак головки підшлункової залози потрібно ширше ставити показання до резекції уражених ділянок панкреатодуоденальної зони з подальшим гістологічним та гістохімічним дослідженням, оскільки найкраща діагностика – це операція.

Література

1. Хирургия поджелудочной железы / А.А. Шалимов, С.А. Шалимов, М.Е. Ничитайло, А.П. Радзиховский. – Симферополь: Таврида, 1997. – 506 с.
2. Ничитайло М.Е. Кисты и кистозные опухоли поджелудочной железы / М.Е. Ничитайло, Ю.В. Снопко, И.И. Булик. – Киев: ЧАО «Полиграфкнига», 2012. – 54.
3. Хронический панкреатит. Современные концепции патогенеза, диагностики и лечения / А.А. Шалимов, В.В. Грубник, Дж. Горовиц и др. – К.: Здоровья, 2000. – 255 с.
4. Pancreaticoduodenectomy for complicated groove pancreatitis / S.H. Rahman, C.S. Verbeke, D. Gomez [et al.] // HPB (Oxford). – 2007. – Vol. 9 (3). – P. 229-234.
5. Kim J.D. Characteristic clinical and pathologic features for preoperative diagnosed groove pancreatitis / J.D. Kim, Y.S. Han, D.L. Choi // J. Korean Surg. Soc. – 2011. – Vol. 80. – P. 342-347.
6. Groove pancreatitis: a diagnostic challenge / C. Triantopoulou, C. Dervenis, N. Giannakou [et al.] // Eur. Radiol. – 2009. – Vol. 19. – P. 1736-1743.
7. Groove pancreatitis / K. Tezuka, T.Y. Makino, I. Hirai, W. Kimura // Dig. Surg. – 2010. – Vol. 27. – P. 149-152.
8. Groove pancreatitis: a mini-series report and review of the literature / A. Manzelli, A. Petrou, A. Lazzaro [et al.] // JOP. – 2011. – Vol. 12. – P. 230-233.
9. Pancreaticoduodenectomy for complicated groove pancreatitis / S.H. Rahman, C.S. Verbeke, D. Gomez [et al.] // HPB (Oxford). – 2007. – Vol. 9. – P. 229-234.
10. Segmental groove pancreatitis accompanied by protein plugs in Santorini's duct / R. Shudo, T. Obara, S. Tanno [et al.] // J. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 33. – P. 289-294.
11. Warshaw A.L. The cause and treatment of pancreatitis associated with pancreas divisum / A.L. Warshaw,

- J.M. Richter, R.H. Schapiro // Ann. Surg. – 1983. – Vol. 198. – P. 443-452.
12. «Paraduodenal» pancreatitis: results of surgery on 58 consecutive patients from a single institution / L. Casetti, C. Bassi, R. Salvia [et al.] // World J. Surg. – 2009. – Vol. 33. – P. 2664-2669.
13. MRI features of groove pancreatitis / R.H. Blasbalg, R.H. Baroni, D.N. Costa [et al.] // AJR. – 2007. – Vol. 189. – P. 73-80.
14. Adsay N.V. Paraduodenal pancreatitis: a clinicopathologically distinct entity unifying «cystic dystrophy of heterotopic pancreas», «para-duodenal wall cyst», and «groove pancreatitis» / N.V. Adsay, G. Zamboni // Semin. Diagn. Pathol. – 2004. – Vol. 21. – P. 247-254.
15. Nonneoplastic mimickers of pancreatic neoplasms / G. Zamboni, P. Capelli, A. Scarpa [et al.] // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2009. – Vol. 133. – P. 439-453.
16. Relapsing pancreatitis associated with duodenal wall cysts / A. Holstege, S. Barner, H.J. Brambs [et al.] // Diagnostic approach and treatment. Gastroenterology. – 1985. – Vol. 88. – P. 814-819.
17. Chute D.J. Fine-needle aspiration features of paraduodenal pancreatitis (groove pancreatitis): a report of three cases / D.J. Chute, E.B. Stelow // Diagn. Cytopathol. – 2012.
18. Differential diagnosis of groove pancreatic carcinoma vs. groove pancreatitis: usefulness of the portal venous phase / K. Ishigami, T. Tajima, A. Nishie [et al.] // Eur. J. Radiol. – 2010.
19. Castell-Monsalve F.J. Groove pancreatitis: MRI and pathologic findings / F.J. Castell-Monsalve, J.M. Sousa-Martin, A. Carranza-Carranza // Abdom. Imaging. – 2008. – Vol. 33. – P. 342-348.
20. Perez-Johnston R. Imaging of chronic pancreatitis (including groove and autoimmune pancreatitis) / R. Perez-Johnston, N.I. Sainani, D.V. Sahani // Radiol. Clin. North Am. – 2012. – Vol. 50. – P. 447-466.
21. Paraduodenal pancreatitis: clinical performance of MR imaging in distinguishing from carcinoma / B.L. Kalb, D.R. Martin, J.M. Sarmiento [et al.] // Radiology. – 2013. – Vol. 269 (2). – P. 475-481.
22. Successful treatment for groove pancreatitis by endoscopic drainage via the minor papilla / H. Isayama, T. Kawabe, Y. Komatsu [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2005. – Vol. 61. – P. 175-178.
23. Егоров В.И. Опыт диагностики и лечения кистозной формы дуоденальной дистрофии / В.И. Егоров, В.А. Вишневский, А.Н. Ванькович, Н.И. Яшина, Е.А. Сорокина // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2012. – № 4. – С. 23-32.
24. Ectopic opening of the common bile duct accompanied by groove pancreatitis: diagnosis with magnetic resonance cholangiopancreatography / T.H. Lee, S.H. Park, C.K. Lee [et al.] // Gastrointest. Endosc. – 2010. – № 71. – P. 1301-1302.



И.М. Трахтенберг, академик НАМН Украины, д.мед.н., профессор: Р.В. Савина, д.мед.н., г. Киев

История развития гигиены в Украине: роль и традиции украинских медиков

«Ломать не строить» – так гласит народная мудрость. Это может показаться банальным, но то, с какой легкостью в нашей стране уничтожается то, что нарабатывалось веками и успешно работало десятилетиями, не поддается никакой логике. Однажды в нашей истории мы это уже проходили, результат – голод, нищета, болезни. Сегодня картина аналогична: в XXI веке люди умирают от инфекций, с которыми было покончено в 20-е годы XX столетия. В связи с этим хочется напомнить историю зарождения и развития санитарной службы.

Первое научное обоснование гигиена получила еще в 400 году до н.э. в сочинениях Гиппократов, где было впервые сформулировано учение о «среде» и высказана мысль о необходимости рассматривать человека в связи с окружающим миром. Однако возникновение гигиены как науки многие авторы связывают с именем Галена (131-200 гг. н. э.). Если Гиппократ говорит о гигиенических заботах для здорового человека, то Гален пытается установить причины болезни, основываясь на анатомии и физиологии человека [21]. Дальнейший более чем 1000-летний путь развития и осмысления идей Галена прошел через гигиенические воззрения Абу Али Ибн-Сины (Авиценны), от эмпирических наблюдений и обследований до экспериментальных исследований с использованием самых сложных методических приемов, новейшего медицинского оборудования и компьютерных технологий.

Среди причин возникновения многих болезней Авиценна уже тогда в первой книге «Канона» выделяет немало факторов окружающей среды. Например, подробно рассмотрен вопрос о «хорошем воздухе», месте жительства, приведены высказывания о качестве воды, рассматриваются вопросы гигиены питания. Эти взгляды не утратили своей актуальности и до настоящего времени, многие его указания лежат в основе современной гигиенической науки [22].

Н.Б. Коростелев (1996), проанализировав пути познания влияния различных факторов на здоровье человека, выделяет четыре периода в истории развития отечественной гигиены. Первый из них – народная гигиена (до X в.), когда медико-гигиеническая практика людей проявлялась в обычаях, нравах, традициях народа, направленных на охрану здоровья. Второй период – эмпирическая гигиена (с X по XIX век), для которой характерно наблюдение как основной метод познания. Третий период автор определяет как экспериментальную и социальную (общественную) гигиену (60-е годы XIX в. – 20-е годы XX в.), в основе которого лежат эксперимент и систематический социал-гигиенический анализ. Начало четвертого периода автор относит к 20-м годам XX ст. и определяет его как гигиену углубленных исследований и точных регламентаций [23].

И.А. Нуштаев (1999) отдельно выделяет религиозно-общинный (до 1581 г.) период развития отечественной медицины, когда был основан Аптекарский приказ, и государственно-централизованный период (до 1864 г.) – время введения земства в России – как одни из главных периодов развития общественной гигиены в России [24].

Первые гигиенические мероприятия в России получили распространение еще во времена Ивана III. С.М. Соловьев пишет, что в конце XV в. Иван III заболел из-за недопущения распространения заразных болезней из-за границы. В это время стали появляться различные способы карантинизации городов [25]. Много внимания санитарно-предупредительным мероприятиям уделяли Петр I и Екатерина II [26].

Огромное значение в становлении и развитии гигиенических идей в Украине имело Харьковское медицинское общество. Образовано оно было по инициативе профессора В.Ф. Грубе 23 марта 1861 г., то есть за несколько лет до начала земского периода в истории медицины. С самого начала своей деятельности члены общества поднимали санитарно-гигиенические вопросы, которые широко обсуждались на заседаниях Общества, ибо эпидемические проблемы невозможно было решить без улучшения условий жизни народа [11].

В 1902 г. М.И. Шварц сделал доклад на заседании Общества «Бактериологические анализы харьковской водопроводной воды в 1901 г.», где сообщил, что из 64 анализов воды харьковского водопровода в 8 и 12 пробах вода найдена «скверной» и «очень скверной», а в 9 пробах «бактерий так много, что нельзя сосчитать». Автор приходит к заключению, что «в деятельности водопровода происходят какие-то ненормальности: то вода удовлетворяет строгим требованиям, то она никуда не годна и с внешней стороны крайне непривлекательна». Таким образом, ученые и врачи обращали свое внимание и внимание

общественности не только на бактериологические показатели качества воды, но и на ее органолептику.

Интерес членов Общества распространялся на различные направления гигиенической деятельности. Так, например, П.Н. Лашенко говорил о необходимости создания «гигиенических отрядов на театре войны», где требуются широкая деятельность по дезинфекции помещений и одежды, инспекции пищевых продуктов и воды, проведение лечебных и профилактических мероприятий.

Кроме того, появляются сообщения «Практическое применение некоторых химических средств для очистки питьевой воды в приходах», «О разложении осадков в загнивателях при биологической очистке воды», «О некоторых врачебных и санитарных организациях Петербурга». Это были одни из первых научных исследований в области гигиены.

В феврале 1905 г., рассмотрев предложения Пироговского общества о необходимости изменения условий жизни народа, Харьковское медицинское общество создало ряд комиссий для изучения вопросов врачебно-санитарного дела. В сообщениях, подготовленных по этому вопросу, описывались «картины слабого развития санитарии» (С.Н. Игумнов), «плохого питания населения и воздушной голодовки» (М.А. Френкель); А.М. Мамутов и А.К. Гань представили материалы о смертности в Российской империи. П.А. Сергиевским было указано на общие тенденции, препятствующие санитарному благосостоянию населения, на произвол бюрократии, «порой игнорирующей даже Высочайшие указы». Нужно сказать, что это были не только декларативные высказывания. Члены Общества боролись и добивались практического воплощения своих идей. Так, в 1908 г. в Харькове были приняты предохранительные противохолерные меры. Но речь уже шла о необходимости постоянных, а не временных мер, в связи с чем было вынесено решение «указать городской управе о необходимости увеличения числа санитарных врачей, постоянных врачебных участков, организации санитарных попечительств, бактериологических лабораторий и т. п.

Таким образом, Харьковское медицинское общество одним из первых в Украине провозглашало идеи научного подхода к решению вопросов санитарного благополучия народа. Издаваемые им труды имели большое научно-практическое значение не только для Украины, но и для всей Российской империи.

В 60-е годы XIX века в Германии начали складываться научные основы гигиены. Ее фундамент был заложен Максом Петтенкофером. По его инициативе и под его руководством в Мюнхене была открыта первая в мире кафедра гигиены. М. Петтенкофером была воспитана первая школа гигиенистов. М. Петтенкофером и его учениками Р. Эммерихом, М. Рубнером, К. Леманном и др. были подготовлены к гигиенической деятельности и некоторые русские врачи, составившие в дальнейшем первое поколение русских ученых-гигиенистов. Первыми из учившихся у М. Петтенкофера русских были В.А. Субботин, А.И. Якобий и А.П. Доброславин.

Открытие кафедры гигиены в Украине взял на себя Киевский университет св. Владимира еще в 1865 г. Для подготовки к профессорскому званию в 1869 г. за границу был направлен доцент В.А. Субботин, который и возглавил ее в 1871 г. Его работы в дальнейшем были направлены на изучение вопросов общей гигиены [27-30].

Научная работа в области гигиены в дореволюционной Украине проводилась главным образом на медицинских факультетах университетов в Киеве, Харькове, Одессе и в отдельных бактериологических институтах, однако масштабы ее были невелики. Особый вклад в ее развитие внесли наши выдающиеся гигиенисты и санитарные врачи А.П. Доброславин, Ф.Ф. Эрисман, Г.В. Хлопин, В.А. Субботин, П.Н. Диатропов, Н.И. Тезяков, С.Н. Игумнов и др. Впервые научное изучение вопросов гигиены в Украине началось еще в XIX веке на кафедрах медицинского факультета Университета св. Владимира.

В развитии гигиенических знаний большую роль сыграли не только ученые-гигиенисты и санитарные деятели, но и прогрессивные ученые других медицинских



И.М. Трахтенберг



Р.В. Савина

специальностей, понимавшие исключительно важное значение профилактических вопросов в предупреждении заболеваний [31].

Во второй половине XIX в. развитие капитализма, рост промышленности, строительство городов, фабрик, заводов, Крымская война, большое перемещение народных масс после реформы 1861 года вызвали существенные изменения в санитарном состоянии страны, широкое распространение инфекционных болезней. Это обусловило необходимость организации системы государственного санитарного надзора, развития гигиенической науки и подготовки специалистов в этой области.

Вопросы создания самостоятельных кафедр гигиены неоднократно поднимали М.Я. Мудров, Н.И. Пирогов, С.П. Боткин, Г.А. Захарьин и многие другие известные клиницисты. Будучи членом Временного медицинского комитета при министерстве народного просвещения, Н.И. Пирогов принимал активное участие в организации медицинского факультета Киевского университета. В числе 10 кафедр медицинского факультета он полагал целесообразным иметь кафедру гигиены и истории медицины, а также кафедру медицинской полиции, судебной медицины и токсикологии.

В годы пребывания в должности попечителя Киевского учебного округа (с 1858 по 1861 год) Н.И. Пирогов вместе с прогрессивными учеными медицинского факультета высказывал свой взгляд относительно ведущей роли медицины предупредительной. Это нашло широкое отражение в его научной, педагогической и общественной деятельности [32].

Среди зачинателей и пропагандистов санитарно-гигиенического направления в отечественной медицине были анатом А.П. Вальтер и патолог Н.А. Хржонщевский, которые еще в начале 60-х годов XIX ст. отстаивали значение гигиены как науки, способной решать вопросы борьбы с высокой заболеваемостью, эпидемиями и смертностью населения. А.П. Вальтер считал, что врач должен быть прежде всего гигиенистом. Н.А. Хржонщевский был одним из основателей санитарного просвещения как новой формы распространения гигиенических знаний. Кроме того, будучи председателем Общества киевских врачей, Н.А. Хржонщевский в 1887 г. поставил вопрос об открытии при Обществе санитарно-гигиенической станции. Это предложение не было реализовано, тем не менее в определенной мере оно способствовало решению вопроса об открытии в 1891 г. Киевской городской санитарной станции [33, 34].

История становления и развития кафедр гигиены в Киевском университете св. Владимира в середине XIX в., а также роль передовых умов Украины в формировании гигиены как научной дисциплины подробно освещены в диссертации И.М. Макаренко (1964) [14]. Важно отметить, что с первых дней руководства кафедрой гигиены (с 1871 по 1893 год) профессор В.А. Субботин в своих научных исследованиях широко освещал вопросы гигиены. Так, в 1873 г. в работе «По вопросу о городской больнице» он обосновывает необходимость строительства больниц и указывает на ряд гигиенических требований, улучшающих условия лечения больных. В 1879-1880 гг. им было проведено обследование заводов Киевской губернии, результаты которого были опубликованы в работе «Порча воды в прудах и реках свеклосахарными заводами Киевской губернии (1881). В статье «Самоочищение речной воды» (1884) В.А. Субботин научно обосновывает необходимость санитарной очистки городов. В 1882 г. В.А. Субботин был выпущен первым в России учебник гигиены «Краткий курс гигиены» [35].

В.А. Субботин принимал деятельное участие в проведении ряда мероприятий, направленных на улучшение санитарного состояния города, вместе с другими профессорами университета возглавлял борьбу с эпидемией тифа в киевских тюрьмах [36].

С 1893 по 1914 год кафедрой гигиены руководил В.Д. Орлов, научно-исследовательская деятельность которого была сосредоточена на вопросах санитарного благоустройства населенных мест, гигиены жилищ и гигиены водоснабжения. В 1900–1908 гг. из-под его пера вышел ряд научно-практических работ, среди них: «К вопросу о гигиене улиц г. Киева», «О водоснабжении г. Киева», «Питьевая вода как источник и носитель болезней», «Борьба с пылью в жилых помещениях» и др. Может быть, с точки зрения сегодняшней гигиенической науки затронутые в этих работах вопросы освещены недостаточно, но они указывают на важность поднятых проблем и, конечно, предвосхищают дальнейшее их развитие [37].

К началу XX ст. наметилась явная тенденция к дифференциации гигиенических знаний, формированию самостоятельных направлений. Этому в определенной мере способствовало введение приват-доцентских курсов по эпидемиологии и статистике. Первым в Киевском университете эти курсы начал читать А.В. Корчак-Чепурковский в 1903 г., который на протяжении ряда лет возглавлял санитарное бюро Киевской городской управы. Научный интерес А.В. Корчака-Чепурковского касался больше вопросов социальной гигиены — санитарного состояния населения и организации санитарно-противоэпидемических мероприятий.

Параллельно приват-доцентский курс в университете читал А.П. Скворцов. Как руководитель санитарного отдела Киевской земской управы, он активно участвовал в разработке методов обеззараживания днепровской воды и других санитарно-гигиенических мероприятиях. Это было одной из важных мер в борьбе с эпидемиями холеры. А.П. Скворцов опубликовал ряд статей: «К вопросу о борьбе с холерой» (1907), «О санитарном законодательстве и санитарном праве» (1911) и др. [32].

Профилактическое направление развития медицины в России и Украине реализовалось с первых лет советской власти, о чем свидетельствуют декреты: «О мерах борьбы с эпидемиями» (10.04.1919); «Об обязательном оспопрививании» (10.04.1919); «О санитарно-пропускных пунктах на вокзалах Москвы» (13.05.1920) и др. [38].

Гигиена как наука начала формироваться в Украине фактически после 1917 года. Связано это было с тяжелыми санитарными последствиями Первой мировой и гражданской войн. Украина была охвачена эпидемиями. Были разрушены многие города и села, нарушены нормы питания населения, в плачевном состоянии находились объекты коммунального хозяйства, водоснабжение, канализация и др.; 28 водопроводов общественного пользования, имевшихся на то время в Украине, работали нерегулярно из-за отсутствия отопления, неисправности машин и разводящей сети. Население вынужденно пользовалось сомнительными источниками водоснабжения. Не в лучшем состоянии была и канализационная сеть. Однако самой отсталой отраслью коммунального хозяйства Украины была очистка городов. Тяжелое санитарное состояние республики усугублялось высокой миграцией населения, крайней скученностью, плохой работой транспорта.

Санитарные последствия войны сжимали страну железными тисками. Одна за другой прокатывались волны эпидемий сыпного, брюшного, возвратного тифа, холеры и других инфекций. В Украине за 4 года пандемии паразитарными тифами переболели около 10 млн человек, умерли не менее 750 тыс. [39].

Позже, в 1927 г., в статье «Эпоха великих эпидемий 1920–1922 гг.» А.Н. Марзеев писал: «Медицинский персонал месяцами не получал какой либо зарплаты, не получал одежды, питался скудным пайком, работал безо всякого кодекса труда, без всякого страха и даже осторожности. Люди шли работать в наиболее опасные очаги и неминуемо заражались. Во всей мировой истории медицины мы не найдем другого такого примера героического, самоотверженного и бескорыстного служения медицинского персонала» [40].

В начале 1919 г. был создан Наркомздрав УССР, при котором был организован санитарно-эпидемиологический отдел. Повсеместно учреждались рабочие комиссии по борьбе за чистоту и санитарный порядок, проводились недели оздоровления, возникало много других самодеятельных форм общественной инициативы. Все это играло на первом этапе определенную роль в становлении санитарного дела [41, 42].

Вместе с тем санитарное состояние республики улучшалось медленно. Санитарной организации как системы не существовало. Были отдельные станции (маларийные, прививочные, пастеровские пункты и т. п.), санитарные врачи и эпидемиологи были рассеяны по разным подразделениям, не было надлежащей лабораторной базы.

Что касается предупредительного и текущего санитарного надзора по всем гигиеническим отраслям, то он осуществлялся одним и тем же санитарным врачом. Только в некоторых крупных городах Украины были введены должности санитарно-жилищных инспекто-

ров. Так, в 1921 г. санитарная организация Украины насчитывала лишь 167 врачей. Слабость и ограниченные возможности заставляли санитарную организацию на первых порах заниматься проведением главным образом общего санитарного надзора. Если в городах он осуществлялся санитарными врачами и санитарными инспекторами, то в сельской местности — участковыми врачами совместно с санитарными комиссиями [43]. Говоря о санитарном надзоре, можно констатировать, что последний «проводился очень слабо, местами его почти нет» [44]. Как подчеркивал А.А. Грандо: «Санитарные врачи, как и врачи других профилей, в большинстве своем работали на эпидемии. И хотя санитарно-гигиеническая работа тесно переплеталась с противоэпидемической борьбой, дополняя друг друга, это не было одним и тем же. Санитарный надзор требовал постоянного осуществления, а эпидемии этому мешали, отвлекая все средства и силы на себя» [45].

В 1922 г. на III Всеукраинском съезде бактериологов, эпидемиологов и санитарных врачей А.Н. Марзеев выступил с проектом построения санитарной организации в Украине. Проект был одобрен съездом, и А.Н. Марзеев был избран на должность заведующего санэпидотделом Наркомздрава Украины [46]. Кардинальными вопросами новой санитарной организации были улучшение материального и правового положения санитарных врачей; привлечение к работе санитарных врачей, ушедших работать в другие отрасли медицины. Первого июня 1923 г. был принят декрет Совнаркома УССР «О санитарных органах республики», имевший важное значение для всех отраслей гигиены. Этим декретом были определены задачи санитарных органов, указаны их права и обязанности, установлен порядок принятия обязательных санитарных постановлений, а также сформулированы организационные принципы проведения санитарных и противоэпидемических мероприятий.

На том этапе санитарная организация поставила перед собой задачу изучить фактическое состояние республики, жилищные условия и санитарный быт населения. Это был один из первых научно-практических шагов молодой санитарной организации Украины. «Произведенные санитарные обследования, — писал академик Д.К. Заболотный, — представляют огромную ценность и могут служить показательным образом, как производить подобные исследования и дальше» [47].

Много внимания было уделено и другим вопросам гигиены: изучению водоснабжения и очистки стоков, что способствовало появлению 29 июля 1925 г. постановления СНК УССР, которым впервые регламентировался спуск сточных вод в водоемы; многое было сделано в области гигиенических основ проектирования и типизации медико-санитарных учреждений. Много работ в 1920–1924 гг. были посвящены изучению и описанию жилищно-бытовых условий украинского села. Организацией и проведением этих мероприятий занимались А.Н. Марзеев и С.А. Томилин, а также старейший санитарный врач А.В. Глико.

На съездах и санитарных советах работники санитарной организации ставили вопросы санитарного обследования и борьбы с инфекциями. На новом этапе своей деятельности, начавшемся в 1923 г., были поставлены вопросы восстановления и благоустройства городов, разрушенных войной. Начавшееся жилищное строительство потребовало организации предупредительного и текущего санитарного надзора.

Эти темы обсуждались на II Всеукраинском санитарном совете. После его проведения санитарная организация Украины перешла от противоэпидемической на санитарную работу, зародился предупредительный санитарный надзор [48].

Первую санитарную станцию организовал Ф.Ф. Эрисман в Москве в 1891 г. В Киеве в декабре того же года также была учреждена санитарная станция в помощь исполнительной санитарной комиссии, но создание в Украине санитарно-эпидемиологических станций как ведущих комплексных учреждений было провозглашено и организационно оформлено лишь в октябре 1927 г. на VI Всеукраинском санитарном совете. А.Н. Марзеев выдвинул и практически реализовал идею санитарной станции как новой формы организации санитарно-противоэпидемической службы страны.

Однако трудно было осуществлять санитарно-эпидемиологическое дело без научной основы. И первым это понял опять таки А.Н. Марзеев. В 1922–1924 гг. отмечались попытки проведения научно-исследовательской и научно-практической работы, связанной с различными вопросами коммунальной гигиены, часть которых выполнялась работниками санитарных организаций, часть — научными сотрудниками санитарно-гигиенических отделов санитарно-бактериологических институтов Днепропетровска, Харькова, Киева, Одессы, которые изучали проблемы питьевой воды, сточных вод промышленных

предприятий, жилищно-коммунального строительства и др. Так, на том же III Всеукраинском съезде бактериологов, эпидемиологов и санитарных врачей в 1922 г. санитарной организацией была поставлена задача изучить фактическое санитарное состояние республики, жилищные условия населения и его санитарный быт. Это имело целью в первую очередь сбор исходных материалов для разработки конкретных оздоровительных мероприятий. Проведенное в 1923 г. обследование дало ценный материал по основным вопросам санитарного состояния республики. В том же году по линии ЦСУ Украины было проведено описание 26 округов Украины по специальной программе, в которую входили и разделы по гигиене.

Необходимо отметить, что на проведение этих работ ассигнований выделено не было, и только благодаря самоотверженности санитарных и участковых врачей выборочное обследование было успешно завершено. Немаловажная заслуга в этом принадлежала С.А. Томилину — видному ученому и организатору здравоохранения, который принимал активное участие в разработке методики и обобщении материалов обследования. В частности, результаты обследования 1923 г. нашли свое отражение в книге С.А. Томина «Материалы о социально-гигиеническом состоянии украинской деревни» (1924). Эту работу принято считать первой коллективной работой украинских санитарных врачей [49].

Вопросам изучения и проектирования городского жилища были посвящены работы Н.И. Кондратьева, С.А. Марковича, А.И. Ефимова, Л.Н. Розова и др., а работа В.А. Углова касалась экспериментального жилищного строительства. Многие из выполненных работ позволили определить связь между городским жилищем и заболеваемостью населения туберкулезом [54–58].

В дальнейшем целенаправленными, плановыми и систематическими мероприятиями в этом направлении в Украине занялись ряд научно-исследовательских учреждений. Тем не менее первые работы, выполненные в 1920-х годах санитарными врачами, в период восстановления народного хозяйства, имели огромное значение для проведения подобной деятельности в будущем. Важно и то, что эти работы способствовали внедрению в практику здравоохранения гигиенических принципов.

Из других научных испытаний, которые выполнялись в Украине, следует указать на работы по установлению универсальных методов исследования воды, такие как «К вопросу об установлении однообразных способов санитарно-бактериологического исследования воды» И.П. Ангилейко (1923) [59], «К вопросу об умягчении питьевых вод» (1923) М.А. Хмельницкого [60] и др. К более позднему периоду (1925–1928 гг.) относятся труды В.Н. Демьяненко, И.Г. Петренко, С.И. Златогорова. Профессор микробиологии С.И. Златогоров, впоследствии директор первого украинского бактериологического института, уделял много внимания вопросам обеззараживания питьевой воды.

Большую работу по химическому изучению режима реки Северный Донец провели сотрудники Харьковской санитарной лаборатории в 1925–1926 гг., возглавляемой В.Г. Соболевым, видным санитарным деятелем Украины. По данным А.И. Берзина, в 1925 г. санитарными врачами Украины было проведено санитарное описание 35 городских водопроводов [61–63].

Исключительное значение для становления и развития коммунальной гигиены имели водопроводные и санитарно-технические съезды, одиннадцать из которых прошли до 1917 года. Вначале они носили чисто технический характер, однако со временем на них все чаще поднимались гигиенические проблемы. Окончательно вопрос о целесообразности участия Наркомздрава в рассмотрении проектов крупных санитарно-технических сооружений был решен на XII Всероссийском водопроводном и санитарно-техническом съезде в 1922 г., после обсуждения доклада А.Н. Сысина «Санитарное состояние России за годы войны и революции». На XIV съезде, состоявшемся в 1927 г. в Харькове, особый интерес вызвал доклад А.Н. Марзеева «Санитарное состояние Украины», который стимулировал делегатов к принятию развернутой программы действий, причем не только в Украине.

В целом эти съезды сыграли большую роль в борьбе за санитарное оздоровление населенных мест. Они были тесно связаны с запросами времени и определяли роль санитарных органов в решении санитарно-технических и гигиенических вопросов. На II Всесоюзном водопроводном съезде отмечалось, что объем и качество исследовательских работ еще недостаточны и что необходимо организовать систематическое изучение рек Украины.

Продолжение на стр. 31.

Топические нестероидные противовоспалительные препараты в терапии острой мышечно-скелетной боли у взрослых

Острая мышечно-скелетная боль (МСБ) – ведущий симптом при травматических повреждениях опорно-двигательного аппарата, не сопровождающихся нарушением целостности кожных покровов. Несмотря на то что в большинстве случаев такие травмы проходят самостоятельно в течение нескольких недель, болезненность и ограничение подвижности во время этого периода существенно ухудшают качество жизни и трудоспособность пациентов. Для лечения острой МСБ в современной ортопедической практике все чаще используются топические нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые обеспечивают адекватную анальгезию без развития побочных эффектов, свойственных системным НПВП.

Актуальность топической анальгезии при травмах

Совсем еще недавно широкое использование в ортопедической практике топических НПВП для адекватного обезболивания при травмах опорно-двигательного аппарата было предметом дискуссии. Например, в США до 2010-х годов данную группу препаратов с этой целью практически не применяли. В странах Западной Европы анальгетический эффект топических НПВП рассматривали как сравнимый с таковым у плацебо, а любой клинически очевидный результат приписывался процессу растирания травмированного участка. И это несмотря на полученные ранее веские доказательства результативности топических НПВП при острой и хронической МСБ (Mason L. et al., 2004; Moore R.A. et al., 1998). При этом в США топические НПВП разрешены Управлением по контролю качества пищевых препаратов и лекарственных средств – FDA (Food and Drug Administration) с 2007 г., а в Англии данная группа препаратов была включена Национальным институтом здоровья и качества медицинской помощи – NICE (National Institute for Health and Care Excellence) в первую линию терапии остеоартрита в 2008 г. Более ранние систематические обзоры по топическим анальгетикам также охватывали фундаментальные исследования, объясняющие биологические эффекты этих препаратов в дополнение к клиническим испытаниям (Moore R.A. et al., 2008).

Топические НПВП при острой травматической боли

Считается, что острая МСБ длится менее 3 мес и обычно вызвана травмой, включая сдавливание, растяжения, ушибы, а также мышечной болезненностью и судорогами.

Для лечения легкой и умеренной боли клиницисты применяют НПВП, являющиеся наиболее часто назначаемыми анальгетиками. Их результативность в лечении острой боли подтверждена обширной доказательной базой (Moore R.A. et al., 2003).

Известно, что НПВП, принимаемые перорально или парентерально, воздействуют на все органы и системы и для достижения эффективных локальных концентраций препарата при болях необходимы относительно высокие его дозы. Это, в свою очередь, может приводить к развитию нежелательных эффектов и осложнений (в частности, диспепсии и желудочно-кишечных кровотечений).

Топические НПВП лишены указанных недостатков; к тому же у этих препаратов существует целый ряд лекарственных форм (кремы, пены, гели, лосьоны, мази, пластыри и т.п.), что еще больше повышает compliance пациентов. Кроме того, состав и форму топического препарата можно изменять в соответствии с требованием к скорости его абсорбции через кожу. Так, при необходимости постоянного медленного поступления НПВП в очаг воспаления или боли и поддержания его низких концентраций назначают пластыри с модифицированным высвобождением действующего вещества, а для создания высокой локальной концентрации – гелевые формы препаратов. Поэтому фармакокинетические свойства различных форм топических НПВП позволяют широко применять их при различных травмах и воспалительных заболеваниях опорно-двигательного аппарата, которые не сопровождаются нарушением целостности кожи.

В обзоре M.L. McPherson и N.M. Cimino (2013) была показана польза топических НПВП как с точки зрения терапевтической эффективности, так и в плане уменьшения неблагоприятного системного воздействия,

вот почему их все чаще включают в современные международные клинические рекомендации.

Механизмы терапевтического воздействия топических НПВП

Установлено, что НПВП обратимо ингибируют циклооксигеназу (ЦОГ) (простагландиновая эндопероксид-синтаза), которая опосредует синтез простагландинов и тромбоксана A₂ (FitzGerald G.A. et al., 2001). Терапевтическая эффективность различных молекул топических НПВП зависит от их физико-химических свойств, размера активной молекулы, а также состава лекарственной формы и концентрации в ней действующего вещества. Все эти характеристики влияют на фармакодинамические свойства препарата (Galer B.S., 2008). Для оптимизации абсорбции также необходим баланс между липофильностью и гидрофильностью того или иного препарата, поэтому для повышения проницаемости было предложено использовать в составе топических НПВП сложные эфиры. Было выявлено, что для лучшей абсорбции через все слои кожи к очагу боли и воспаления препарат должен обладать дифильными свойствами (Singh P., Roberts M.S., 1994), а его оптимальная атомная единица массы – составлять не более 500 Да (Brown M.B. et al., 2006). Например, размеры молекулы диклофенака составляют 294 Да, кетопрофена – 253 Да (Kokki H. et al., 2008). Сравнительные исследования, проведенные с искусственными мембранами и человеческим эпидермисом, продемонстрировали, что гели или спреи более эффективны, чем кремы.

Топические НПВП проявляют свое действие главным образом путем локального уменьшения болевого синдрома. Это достигается созданием высокой концентрации действующего вещества (в очаге боли и/или воспаления), достаточного для ингибирования ЦОГ и, соответственно, синтеза простагландинов, что само по себе уменьшает локальное воспаление и снимает боль (Nagoutiunian S. et al., 2010; Moore R.A. et al., 2008). При этом плазменные концентрации после местного применения НПВП существенно меньше (в среднем 5%) таковых при системном введении препаратов данной группы. В свое время было установлено, что минимизация плазменных концентраций топических НПВП позволяет ограничить развитие неблагоприятных системных событий, особенно у пациентов с факторами риска (Evans J.M. et al., 1995; Zimmerman J. et al., 1995).

Эффективность и безопасность топических НПВП

В 2004 г. L. Mason и соавт. опубликовали результаты метаанализа электронных баз данных

рандомизированных двойных слепых исследований, в которых топические НПВП сравнивались с плацебо или другими способами анальгезии у взрослых пациентов с острой болью в результате спортивных травм. Особенностью метаанализа стало изучение и сравнение документальных данных относительно эффективности и безопасности топических НПВП, представленных их производителями.

Критериями эффективности сравниваемых препаратов были уменьшение боли на 50% в течение одной недели лечения, а также отсутствие побочных эффектов и необходимости прекращения терапии.

По результатам метаанализа 26 рандомизированных двойных слепых исследований (n=2853) в 19 из них было продемонстрировано, что топические НПВП значительно более эффективны по сравнению с плацебо. Относительное преимущество составило 1,6 (95% ДИ 1,4-1,7), эквивалентный 50% уменьшению боли в течение 7 дней индекс NNT – 3,8 (95% ДИ 3,4-4,4). При косвенных сравнениях отдельных топических НПВП было установлено, что кетопрофен проявил преимущества по сравнению с другими препаратами (самый низкий индекс NNT – 2,6 при медиане 3,8 для всех сравниваемых топических НПВП), тогда как эффективность индометацина почти не отличалась от плацебо. У всех сравниваемых препаратов редкие побочные эффекты в виде местных проявлений (кожные реакции) были сопоставимы с плацебо и не требовали отмены лечения.

Высокая эффективность топического кетопрофена позже была подтверждена результатами других метаанализов.

В 2010 г. T. Masssey и соавт. представили результаты систематического обзора, в который были включены 47 исследований (n=3445). В большинстве исследований топические НПВП в форме геля, крема или спрея сравнивались с аналогичными формами плацебо. Для сравниваемых препаратов индекс NNT, эквивалентный 50% облегчению боли в течение 6-14 дней лечения, составил: 3,9 (73%) для кетопрофена; 4,6 (55%) для ибупрофена; 3,7 (52%) для диклофенака; 4,4 (70%) для пироксикама. Из побочных эффектов отмечались только слабые и кратковременные местные кожные реакции, сопоставимые с плацебо и не требовавшие отмены лечения.

Результаты Кокрановского обзора, опубликованные в 2017 г. S. Derry и соавт., включили 61 исследование. 5311 участвующих в этих исследованиях пациентов получали топические НПВП в различных лекарственных формах (гель, мазь, пластырь), 3479 – местные плацебо (в аналогичных формах) и 220 – пероральные НПВП. Участников обновленного систематического обзора оказалось на 63% больше, чем в предыдущей версии за 2010 год (47 исследований). Кроме этого в ходе анализа был выявлен большой объем ранее неопубликованных данных, полученных в процессе исследований эффективности (n=5900) и неблагоприятных явлений (n=5300) применения топических НПВП.

По результатам обновленного обзора одними из наиболее эффективных и безопасных препаратов были признаны кетопрофен, диклофенак, ибупрофен для местного применения в виде геля (табл.).

Таблица. Клиническая эффективность топических НПВП (адаптированные данные S. Derry et al., 2017)

Препарат	Исследования/участники (n)	НПВП, %	Плацебо, %	Относит. польза (95% ДИ)	Индекс NNT (95% ДИ)
Кетопрофен-гель	5/348	72	33	2,2 (1,7-2,8)	2,5 (2,0-3,4)
Кетопрофен-пластырь	2/335	73	60	1,2 (1,04-1,4)	8,2 (4,5-47)
Диклофенак-гель	1/232	94	82	1,2 (1,1-3,3)	8,0 (4,2-24)
Диклофенак-пластырь	3/474	88	57	1,6 (1,4-1,8)	3,2 (2,6-4,2)
Ибупрофен-крем	3/195	71	56	1,3 (1,03-1,6)	6,4 (3,4-41)
Ибупрофен-гель	2/241	42	16	2,7 (1,7-4,2)	3,9 (2,7-6,7)

Примечания: индекс NNT (number needed to treat) – число больных, которых необходимо лечить, чтобы достичь определенного благоприятного исхода или предотвратить один неблагоприятный исход, в сравнении с контрольной группой; ДИ – доверительный интервал.

Кетопрофен и диклофенак были сопоставимы по своей результативности и по эффективности превосходили ибупрофен. Все три препарата продемонстрировали значительно более высокие показатели клинической эффективности (больше участников исследований с 50% облегчением боли) по сравнению с плацебо и другими топическими НПВП (данные умеренного и высокого качества доказательств). Во всех исследованиях среднее значение индекса NNT было ниже 4, что указывает на высокую эффективность препаратов.

Также было установлено, что гелевые формы препаратов статистически более эффективны, чем пластыри: р-значение для кетопрофена равно 0,00014, для диклофенака — 0,00001.

Что касается безопасности, то лечение топическими НПВП (кетопрофен, диклофенак, ибупрофен) не было связано с увеличением частоты местных нежелательных явлений (кожных реакций) или необходимости прекращения лечения по сравнению с плацебо. Также не отмечалось развития системных нарушений (доказательства высокого качества).

В феврале 2017 г. S. Derry и соавт. представили результаты более масштабного систематического обзора, включившего 13 предыдущих метаанализов (206 исследований с участием почти 30 700 пациентов), в которых оценивались результативность и безопасность топических НПВП для лечения острой и хронической МСБ у взрослых. В этом метаанализе также была подтверждена высокая клиническая эффективность и безопасность кетопрофена в сравнении с плацебо и косвенном сравнении с другими топическими НПВП.

Ключевым вопросом клинической успешности и безопасности той или иной лекарственной формы топического НПВП является наименьшая доза активного вещества, способного вызвать обезболивающее действие (Moore R.A. et al., 2008). Наименьшая концентрация (0,025 г/г) активного вещества содержится в 2,5% геле кетопрофена.

Учитывая вышеприведенные результаты систематического анализа, несомненный интерес для клиницистов могут представлять данные двух новых исследований М. Serinken и соавт. (2016), осуществленных на базе отделений неотложной помощи (ОНП). Важным аргументом для проведения этих исследований стало

отсутствие данных о применении топических НПВП при оказании неотложной помощи взрослым пациентам с острыми МСБ.

В первом исследовании изучалась эффективность местного применения кетопрофена в ОНП у 140 пациентов, поступивших с острой механической болью в спине (79 мужчин и 61 женщина, средний возраст составил 35±12 лет). Всем участникам вводили 2,0 г декскетопрофена внутривенно, а в качестве дополнительного лечения местно — 2,5% гель кетопрофена (основная группа) или плацебо (контрольная группа). Выраженность болевого синдрома оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) через 15 и 30 мин после применения местного лечения. Дополнительно регистрировались побочные явления и необходимость интенсификации терапии острой боли в спине при отсутствии клинического эффекта.

По результатам исследования среднее значение уменьшения боли по ВАШ в течение 30 мин составило 52±18 в группе кетопрофена и 37±17 в группе плацебо, динамическая оценка интенсивности боли в основной группе была в среднем 16 мм (значения от 10 до 21 мм, 95% ДИ). При этом в группе плацебо 10 (14%) пациентам потребовалась интенсификация медикаментозной терапии острой боли в спине, в то время как в группе кетопрофена таких пациентов было всего 2 (3%). На основании полученных результатов исследователи пришли к выводу, что в ОНП местное применение 2,5% геля кетопрофена в качестве дополнительной терапии в течение 30 мин улучшает самочувствие у пациентов с острой механической болью в спине по сравнению с плацебо.

Во втором исследовании изучалось местное использование кетопрофена у пациентов, поступивших в ОНП с растяжением связок голеностопного сустава.

100 пациентов были рандомизированы по группам: основная группа получала местно 2,5% гель кетопрофена, контрольная — плацебо. Площадь нанесения препаратов составила 5 см. Уменьшение боли оценивали по ВАШ через 15 и 30 мин.

Среднее значение уменьшения интенсивности боли через 15 мин в группах кетопрофена и плацебо составило 27 (19,8-33,4) и 9 (7,6-17) соответственно.

В течение 30 мин медиана уменьшения боли в каждой группе составила 42 (36-50,8) и 20 (17-24,4) соответственно. Таким образом, снижение боли через 15 и 30 мин было клинически более значимым в группе кетопрофена: средняя разница составила 16 (9-22) и 21 (15-27) соответственно. Гель кетопрофена значительно превосходил по эффективности плацебо в отношении снижения острой МСБ у пациентов с растяжением голеностопного сустава. В обеих группах не отмечалось развития нежелательных явлений.

В Украине широко используется 2,5% гель кетопрофена, представленный препаратом Фастум® гель («А. Менарини», Италия). Преимущества препарата обусловлены особенностями физико-химических свойств активной молекулы кетопрофена. Дифильность и малые размеры молекул кетопрофена способствуют легкому проникновению их через верхние слои кожи и созданию терапевтических локальных концентраций в очаге боли и воспаления. Минимальное содержание действующего вещества (0,025 г/г) в препарате позволяет обеспечить высокую безопасность без потери эффективности. Комплексные преимущества препарата Фастум® гель обеспечены следующими его фармакодинамическими свойствами:

- быстрое проникновение через кожный барьер в очаг боли и воспаления;
- длительное нахождение в тканях сустава;
- низкий уровень системной абсорбции (при нанесении от 50 до 150 мг препарата плазменная концентрация кетопрофена через 5-8 ч составляет всего лишь 0,08-0,15 мкг/мл);
- быстрая элиминация из организма, что снижает риск кумуляции кетопрофена даже у пациентов с нарушением функции печени и почек.

Все это обеспечивает выраженный анальгетический, противовоспалительный эффекты и безопасность препарата Фастум® гель, а его благоприятные фармакоэкономические аспекты дополнительно повышают приверженность пациентов к лечению.

Подготовила **Наталья Позднякова**



И.М. Трахтенберг, академик НАМН Украины, д.мед.н., профессор; Р.В. Савина, д.мед.н., г. Киев

История развития гигиены в Украине: роль и традиции украинских медиков

Продолжение. Начало на стр. 28.

Через два года на III Всесоюзном водопроводном съезде (1929) многие доложенные работы имели большое значение не только в практическом, но и в теоретическом отношении. Из них заслуживают внимания доклады Л.М. Горовиц-Власовой, С.А. Браиловского, С.В. Моисеева, С.С. Познанского и др. [64].

В Украине практическими санитарными врачами предметно изучались сточные воды. Одной из первых в этом плане была работа Л.И. Рубенчика, посвященная микробиологическому исследованию вод, орошавших одесские поля, и городских сточных вод, которое проводилось в 1920-1922 гг. [65]. А.М. Издебский, впоследствии научный сотрудник в области коммунальной гигиены, изучал сточные воды сахарных заводов в Шевченковском округе республики (1928), А.Н. Ноневич и О.М. Черевко давали оценку сточным водам сахарных и спирто-водочных заводов на Сумщине (1929) [66].

Ценным вкладом в развитие гигиены явились работы профессора С.С. Аглицкого. Не будучи санитарным врачом, он в 1923 г. был избран по конкурсу в Одесский медицинский институт на должность доцента кафедры общей гигиены для чтения самостоятельного курса лекций по коммунальной гигиене. В 1923 г. С.С. Аглицкий опубликовал монографию «Современные способы очистки сточных вод». Это была одна из первых в Советском Союзе капитальных работ, посвященных вопросам очистки сточных вод. В ней изложены теоретические основы всех методов очистки сточных вод и приводится описание новейших для того времени очистных сооружений [70].

Попытки борьбы с загрязнением воздуха городов промышленными выбросами имели место еще в 1913 г., когда главным врачом инспектором Министерства внутренних дел был представлен в Государственную думу законопроект «О санитарной охране воздуха, почвы и воды». Начало планомерной работы в данном разделе

было положено только в конце 1920-х годов. Именно в этот период, когда наблюдался бурный рост промышленности, сама жизнь выдвинула проблему санитарной охраны атмосферного воздуха на первый план.

Первые труды по исследованию воздуха были опубликованы в 1927 г. в Днепропетровском медицинском журнале. Это работы Л.М. Горовиц-Власовой «Исследование снега как показателя степени загрязнения воздуха», Д.С. Гольберга и Р.М. Богусловской «Санитарное исследование воздуха в лабораториях г. Екатеринослава» [71]. Что касается изучения загрязнения атмосферного воздуха промышленными выбросами, то приоритет в этом вопросе принадлежит В.А. Углову — ученику Г.В. Хлопина, который в 1927 г. возглавил кафедру гигиены Харьковского медицинского института. Именно им впервые в Украине была начата работа по изучению загрязнения воздуха [72].

Все это, разумеется, не было чисто научной работой, скорее это были первые научно-практические шаги санитарной организации, направленные на оздоровление населенных мест. Но вместе с тем они были той базой, на которой впоследствии и была развернута научно-исследовательская работа.

К началу 1930-х годов санитарная организация Украины располагала достаточно густой сетью научно-исследовательских институтов: бактериологических — 5; протозойных — 1, гигиены труда — 4, питания — 3. Харьковский бактериологический институт, созданный в 1926 г. по инициативе Наркомздрава УССР, принято считать первой научной ячейкой в области коммунальной гигиены в Украине. В 1931 г. на базе санитарно-гигиенического отдела Украинского института здравоохранения был организован Украинский институт коммунальной гигиены.

В июне 1931 г. на базе межрайонной санитарно-эпидемиологической станции был создан Луганский институт коммунальной гигиены и Институт сельской гигиены в Виннице. Однако из-за отсутствия научных

кадров, как пишет Г.Н. Суетин [73], научная работа была развернута слабо и институты просуществовали недолго, хотя ряд работ, выполненных в Луганском институте коммунальной гигиены при участии И.М. Забиякина, одного из крупных санитарных врачей Донбасса, имел определенный научный интерес. Сам факт организации этих институтов свидетельствовал о важном значении гигиенических вопросов для страны.

Таким образом, еще задолго до создания научно-исследовательских институтов гигиены в Украине санитарная организация республики достигла определенных успехов в решении различных вопросов охраны окружающей среды, очистки и благоустройства городов и поселков. В этом несомненная заслуга лично Александра Никитича Марзеева, а также рядовых санитарных работников, многие из которых впоследствии стали крупными учеными в области гигиенической науки.

Организация впервые в Украине санитарно-эпидемиологических станций позволила в какой-то мере решать вопросы текущего и предупредительного санитарного надзора в области гигиены населенных мест. Вместе с тем тактические и стратегические проблемы гигиены, создание санитарного законодательства, оказание научно-практических консультаций — все это решалось в недостаточной степени, что приносило заметный ущерб санитарным условиям жизни и здоровью населения Украины.

Таким образом, в становлении и развитии гигиенической науки и санитарной практики участвовали величайшие умы различных эпох и народов, представители различных научных направлений — и не только медицинских. Гигиена как самостоятельная отрасль научных знаний прошла сложный путь формирования. Впервые возникнув как общая гигиена, в дальнейшем, по мере расширения изучаемых проблем и объектов внешней среды, стали самостоятельно развиваться такие дисциплины, как коммунальная гигиена, гигиена труда, гигиена питания, гигиена детей и подростков, военная гигиена, радиационная гигиена и др. Сегодня гигиена представляет собой широко дифференцированную науку со своей стратегией и методологией, способную защитить организм человека от вредного воздействия факторов окружающей среды, тем более предотвратить болезни и эпидемии. Так почему не воспользоваться этим опытом?!

Список литературы находится в редакции.



АКТОВЕГИН



Мощный универсальный антигипоксант

ЭНЕРГИЯ ЖИЗНИ

- Для лечения заболеваний головного мозга сосудистого генеза, в том числе постинсультных когнитивных нарушений и деменции*
- Для патогенетической терапии диабетической полинейропатии*
- Для лечения патологии сосудов нижних конечностей*



Победитель ежегодного конкурса профессионалов фармацевтической отрасли Украины «Панацея» 2006, 2010–2012, 2014–2017 годов

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 качество жизни. **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 «Такеда 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 «Такеда Украина» по тел.: (044) 390 0909. * Инструкция по медицинскому применению препарата Актовегин.

ООО «Такеда Украина»: 03110, г. Киев, ул. Соломенская, дом 11, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

Возможности амбулаторного лечения хронической ишемии нижних конечностей

Заболевания сердечно-сосудистой системы занимают лидирующее место в мире в отношении смертности и инвалидизации населения [1]. И в первую очередь речь идет об ишемической болезни сердца, поражении сосудов головного мозга, гипертонической болезни.

Совершенно недостаточное внимание уделяется заболеваниям периферических артерий, несмотря на частоту их развития: у взрослых людей они обнаруживаются почти в 10% случаев, при этом наиболее часто в развитых странах [1, 2]. В частности, в Северной Америке и Европе периферическим атеросклерозом страдает почти 27 млн человек, при этом только в США — более 8 млн, около 10% пациентов в возрасте старше 55 лет и более 20% — старше 80 лет [3]. Это означает 750 тыс амбулаторных визитов и 63 тыс госпитализаций пациентов ежегодно [4]. По мнению многих авторов, частота субклинических форм данной патологии гораздо выше — не менее чем в 3-4 раза [1, 4]. Склонность к постоянному прогрессированию заболевания, высокий процент инвалидизации и летальности (через 5 лет после появления клинической симптоматики примерно 1/3 больных умирает) делают проблему социально значимой [1, 2, 4].

Уровень материальных затрат, направленных на осуществление лечебного процесса у ангиологических больных, как для государства, так и для каждого отдельного пациента весьма значителен и не всегда оправдан, что требует пересмотра стратегии лечения, которая в настоящее время далеко не всегда является оптимальной. Одна из причин этого — запоздалое начало лечения, что в результате прогрессирующего атеросклеротического процесса приводит к более тяжелым степеням артериальной недостаточности [1, 5]. В таких случаях лечение существенно дороже и менее эффективно. Связано это как с несвоевременным обращением пациентов в лечебные учреждения, так и с неправильной диагностикой заболевания, а также несоблюдением врачами принципов лечения указанной когорты больных [1, 2].

Наиболее опасна «критическая ишемия» нижних конечностей (КИНК), под которой понимают возникновение постоянных болей в покое, требующих обезболивания, а также наличие трофической язвы или гангрены пальцев или стопы, возникшие на фоне хронической артериальной недостаточности [1, 6]. Адекватность выполняемой лечебной программы в тех случаях, когда прогрессирование заболевания еще не привело к развитию критической ишемии, позволяет сократить и прямые расходы на лечение, и косвенные, а главное — получить лучший клинический эффект [4]. Сохраняется также трудоспособность больных, что дает возможность использовать их творческий потенциал.

Немаловажным моментом является то, что атеросклероз периферических артерий нельзя рассматривать лишь с позиций хронической артериальной недостаточности нижних конечностей, поскольку он является одним из клинических проявлений системного атеросклероза [5, 7].

В частности, имеется достоверная прямая связь между величиной лодыжечно-плечевого индекса (даже при субклинических формах) и манифестацией развития кардио- и цереброваскулярных заболеваний — низкий индекс может предвещать развитие в ближайшем будущем инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения [6]. Лечение пациентов с периферическим атеросклерозом складывается из мероприятий, направленных на стабилизацию атеросклеротического процесса и восстановление (часто речь идет только об улучшении) артериального кровоснабжения конечности. При IV степени ишемии в дополнение к этим мерам применяют некрэктомию, дистальные (с сохранением опорной функции стопы) и проксимальные ампутации конечности [1, 2, 6].

Для торможения атерогенеза основные лечебные воздействия должны быть направлены на устранение факторов риска развития атеросклероза, а именно коррекцию артериальной гипертензии, нарушений липидного и углеводного обмена, устранение никотиновой зависимости. Только при соблюдении этих

принципов можно рассчитывать на эффективность проводимой сосудистой терапии. Тактика лечения хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) во многом зависит от тяжести ишемии. Существует классификация степени хронической ишемии нижних конечностей по А.В. Покровскому [1], при этом каждой степени соответствуют свои клинические особенности. В частности, при I (субклинической) форме еще нет ярких признаков заболевания, в связи с чем оно не всегда своевременно диагностируется и лечится. Классическим вариантом хронической артериальной недостаточности нижних конечностей (ХАНК) можно считать стадию перемежающейся хромоты (ПХ), когда, как правило, собственно, и начинается лечение в связи с первыми обращениями пациента к врачу [6]. Несмотря на то что на этой стадии заболевания уже могут появляться показания для хирургических и эндоваскулярных вмешательств (особенно при IIВ степени ишемии), выполнить их всем пациентам с достаточным клиническим эффектом не всегда представляется возможным по разным причинам (техническая невозможность первичной или повторной реконструкции, сопутствующие заболевания и т. д.). Кроме этого, даже идеально проведенное восстановление проходимости артериального русла полностью не гарантирует больному пожизненное или хотя бы в достаточной степени длительное купирование клинических проявлений и сохранение конечности [2, 4, 5].

В связи с этим практически всем больным с облитерирующими заболеваниями периферических артерий как частного проявления атеросклероза, вне зависимости от степени ишемии, показано проведение консервативной терапии, как изолированной, так и в сочетании с хирургическими методами лечения.

У пациентов с заболеванием периферических артерий физические тренировки позволяют уменьшить симптомы и увеличить переносимость физической нагрузки. По данным метаанализа исследований, у 1200 пациентов со стабильной ПХ [7] физические тренировки по сравнению со стандартной терапией или плацебо приводят к значительному увеличению как минимальной дистанции ходьбы (МДХ) на 50-200%, так и максимально пройденной дистанции (МПД). Достигнутый эффект сохранялся до 2 лет. Наиболее убедительные доказательства пользы физических нагрузок были получены в исследованиях, которые предполагали регулярные кратковременные и интенсивные тренировки под контролем медицинского работника [8]. О высокой эффективности дозированных физических нагрузок говорят и другие авторы [9, 10].

Что касается фармакотерапии, то сегодня существует большое количество препаратов, используемых для консервативной терапии больных с ХОЗАНК, но в первую очередь следует остановиться на используемых в клинической практике чаще всего.

Базовыми средствами, применяемыми при атеросклеротических стенозах и окклюзиях различной локализации, считаются антиагреганты — ацетилсалициловая кислота (Кардиомагнил и др.), клопидогрел и тиклопидин [4-6].

На фоне применения антиагрегантов, как правило, используют и другие вазоактивные препараты. Многие из них обладают тем или иным наиболее выраженным клиническим эффектом, но могут наблюдаться и множественные механизмы их действия.

Пентоксифиллин — производное метилксантина. Препарат повышает уровень ц-АМФ, уменьшает вязкость крови и плазмы, повышает деформативность эритроцитов и лейкоцитов, ингибирует адгезию и активацию нейтрофилов и, по данным некоторых

исследований, понижает концентрацию фибриногена в плазме крови. Метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследований показал, что пентоксифиллин вызывает минимальное, но статистически значимое увеличение дистанции безболевой ходьбы и МПД на 21-29 и 43-48 м соответственно [6].

Цилостазол — ингибитор фосфодиэстеразы 3-го типа, повышающий концентрацию ц-АМФ. Данный препарат имеет свойства вазодилатора и ингибитора тромбоцитов, но точный механизм действия при ПХ неизвестен [6, 11, 12]. В 5 проспективных рандомизированных исследованиях с участием пациентов с ПХ показано, что цилостазол увеличивает минимальную проходимость дистанции на 40-60% по сравнению с плацебо после 12-24 нед лечения, при этом препарат показал большую эффективность по сравнению с пентоксифиллином [6, 13]. Нафтидрофурил применяется во всем мире в течение довольно длительного времени, за которое было проведено множество экспериментальных и клинических исследований, показавших его высокую эффективность в первую очередь у ангиологических больных. Механизм действия нафтидрофурила основан на блокаде 5-гидрокситриптами рецепторов серотонина 2 типа (5-HT₂-серотониновых рецепторов). Согласно недавно опубликованным рекомендациям Национального института охраны здоровья и повышения качества медицинской помощи Британии, следует считать нафтидрофурил более эффективным, чем цилостазол и пентоксифиллин [14, 15].

Наиболее изученные препараты у больных с КИНК, в том числе у пациентов, которым невозможно выполнить реконструктивное сосудистое вмешательство, — простаноиды, препараты простагландина E₁ (PGE₁) и простаглицлина I₂ (PGI₂). Парентеральное введение PGE₁ от 7 до 28 дней может уменьшить боли в покое и способствовать заживлению трофических язв у больных с КИНК [4, 6].

Сулодексид — системный препарат группы гепариноидов — гликозаминогликан, сульфатный полисахаридный комплекс, экстрагированный из слизистой тонкой кишки свиньи, состоящий на 20% из гепариноподобной фракции с молекулярной массой 7000Д и на 20% из дерматансульфата с молекулярной массой 25000Д [6, 19]. Этот препарат препятствует адгезии тромбоцитов к сосудистой стенке и умеренно снижает их агрегационную функцию; ингибирует в комплексе антитромбин III и через кофактор II гепарина — фактор Ха и тромбин [20]; стимулирует фибринолиз благодаря снижению активности в крови ингибитора тканевого активатора плазминогена и повышает высвобождение из эндотелия сосудов тканевого активатора плазминогена [21].

Отдельно следует остановиться на препарате Актовегин, представляющем собой высокоочищенный, лишенный белковой части ультрафильтрат крови телят, содержащий более 200 биологически активных компонентов и обладающий в связи с этим выраженным плейотропным (мультифокальным) механизмом действия, влияя как на протекторные (защитные), так и на репаративные (восстановительные) процессы в различных органах и тканях, в том числе и в нижних конечностях [16-18]. Данный препарат увеличивает потребление кислорода и поступление глюкозы (основного энергетического субстрата) в клетки, благодаря чему усиливается энергетический метаболизм и при этом возрастает образование аденозинтрифосфата. Актовегин также препятствует образованию свободных радикалов и блокирует процессы апоптоза, тем самым защищая клетки от гибели в условиях гипоксии и ишемии [22].

В целом ряде экспериментальных работ продемонстрировано, что Актовегин обладает плейотропным эффектом, связанным с нейропротекторными и метаболическими свойствами препарата, реализующимися за счет инсулиноподобной, антигипоксической, антиоксидантной активности.

Продолжение на стр. 34.

Возможности амбулаторного лечения хронической ишемии нижних конечностей

Продолжение. Начало на стр. 33.

Помимо этого была также показана способность препарата улучшать микроциркуляцию в тканях, позитивно воздействуя на эндотелий сосудов [23].

Данные об эффективности препарата у пациентов с ХОЗАНК при стадиях заболевания по Фонтейну II и III были получены в ряде зарубежных рандомизированных плацебо-контролируемых либо с активным контролем исследований и показали позитивные результаты.

В исследование В. Angelkort и соавт. было включено 60 пациентов (30 пациентов в каждой группе) с облитерирующими заболеваниями периферических артерий, стадия IIb по Фонтейну. Все пациенты регулярно выполняли физические упражнения в виде гимнастики в течение 12 нед, и из них как минимум 4 нед — до рандомизации. Пациенты получали внутривенные инфузии 250 мл 20% Актовегина ежедневно или плацебо (физиологический раствор) в течение 4 нед. В качестве первичной конечной точки была выбрана средняя дистанция безболевой ходьбы на беговой дорожке. В конце курса терапии этот показатель вырос на 27% (с 73 до 93 м) в группе Актовегина и снизился в группе плацебо на 12% (с 83 до 74 м). Разница между группами достигла статистической разницы ($p < 0,001$). Сопоставимые результаты были получены при оценке максимальной дистанции безболевой ходьбы (+25% против -10,4% в группах Актовегина и плацебо соответственно; $p < 0,01$).

В течение всего курса лечения нежелательных явлений, связанных с терапией, зафиксировано не было [24].

S. Horsch и соавт. провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 138 пациентов с атеросклерозом периферических артерий стадии IIb. Актовегин 250 мл 20% раствора или соответствующее плацебо вводились в виде ежедневных внутривенных инфузий в течение 3 нед. Эффективность оценивали посредством анализа результатов ответивших на лечение пациентов, где ответ определялся как увеличение дистанции безболевой ходьбы на 35% на беговой дорожке по сравнению с исходным значением. Отмечена статистически достоверно значимая разница в эффективности Актовегина в сравнении с плацебо: 57% пациентов, ответивших на лечение, против 33% соответственно [25].

В другом плацебо-контролируемом исследовании, U. Muller-Buhl и соавт., оценивали эффективность инфузий 250 мл 20% раствора Актовегина в сравнении с плацебо (250 мл 0,9% физраствора) у 80 пациентов с атеросклерозом периферических артерий стадии II. Пациентам I-й группы ($n=40$) Актовегин вводили ежедневно в бедренную артерию ноги, ограничивающей дистанцию ходьбы. Во 2-й группе ($n=40$) плацебо (физиологический раствор) вводилось внутривенно. Инфузии в обеих группах проводились по будням в течение 4 нед. С началом инфузионной терапии физические тренировки прекращались. В группе Актовегина лечение привело к увеличению дистанции безболевой ходьбы со 112 до 162 м (49%), максимальной дистанции ходьбы со 171 до 266 м (59%). В группе плацебо дистанция безболевой ходьбы возросла со 114 до 135 м (23%), а максимальной дистанции ходьбы — со 176 до 201 м (17%). Разница в обоих случаях была статистически достоверной ($p < 0,05$). Однако после прекращения лечения в ходе 8-недельного наблюдения за больными дистанция ходьбы у больных, получавших Актовегин, осталась прежней или незначительно уменьшилась, а в группе плацебо существенно снизилась [26].

В рандомизированном одиночном слепом исследовании с активным контролем изучалась эффективность Актовегина у 58 пациентов с облитерирующими заболеваниями периферических артерий III стадии [27]. Назначались внутриартериальные инфузии 20% раствора Актовегина ($n=28$) или 250 мг бенциклана (препарат с вазодилатирующими и гемореологическими свойствами), растворенного в 250 мл физиологического раствора ($n=30$). Инфузии проводились в бедренную артерию наиболее страдающей конечности 5 раз в неделю в течение 4 нед. Оценивались боли в покое, дистанция безболевой ходьбы и потребность в анальгетиках. По окончании терапии в группе Актовегина отмечено достоверно значимое улучшение по всем оцениваемым показателям по сравнению с группой контроля: частота ночных болей (в положении лежа) уменьшилась со 100% (в обеих группах) до 23,1 и 61,5% соответственно ($p < 0,05$). В положении сидя частота болей в покое снизилась с 28,6 до 0,0% (Актовегин) и с 20,0 до 3,8% (контроль). Потребность в анальгетиках снизилась с 53,6 до 28,7% в группе Актовегина и с 63,3 до 42,3% в группе бенциклана ($p < 0,05$). Увеличение дистанции

безболевой ходьбы практически с нуля до 29,2 м отмечалось в группе Актовегина и до 25,8 м в контрольной группе.

В исследовании И. Учкина и соавт. 80 пациентам мужского пола с ХОЗАНК стадии IIb, разделенным поровну на 2 группы, назначали инфузионно Актовегин или инфузии декстранов, а также пентоксифиллина в дозе 100 мг/сут в течение 10 дней [28]. В обеих группах до и после лечения оценивали дистанцию безболевой ходьбы и состояние микроциркуляции. Выяснилось, что к концу терапии прирост дистанции безболевой ходьбы увеличился в обеих группах, не показав статистически достоверной разницы между ними. Однако при оценке параметров микроциркуляции было отмечено, что улучшение микроциркуляции в нижних конечностях у пациентов 2-й группы было обусловлено улучшением реологических свойств крови, тогда как у пациентов 1-й группы положительная динамика достигнута за счет эндотелиопротекторного эффекта и поступления крови преимущественно в капиллярное русло. На фоне терапии отмечено снижение миогенного тонуса прекапиллярных артериол и капиллярных сфинктеров, уменьшение артериоло-венулярного шунтирования кровотока с преимущественным поступлением крови в капиллярное русло, увеличением оксид-синтазной функции эндотелия микрососудов, что приводит к увеличению максимального уровня тепловой вазодилатации и увеличению дистанции безболевой ходьбы. Также при использовании актовегина отмечена статистически значимая положительная динамика со стороны тонус-формирующих механизмов модуляции кровотока.

На практике при консервативном лечении ХАНК обычно используют комбинации из разных групп препаратов, назначаемых, как правило, курсами, при этом неизбежным является фоновое применение медикаментозных средств, блокирующих агрегацию тромбоцитов. Для выбора схемы лечения, несомненно, необходимо руководствоваться международными и отечественными клиническими рекомендациями для лечения ХАНК, но, тем не менее, в определенной степени важно использовать и индивидуальный подход. Здесь важны и собственный клинический опыт врача, и учет предпочтений пациентов, на формирование которых влияют многие факторы (вера в благоприятное воздействие препарата, его переносимость, клинический эффект, стоимость лечения и др.).

Впервые опубликовано в журнале «Амбулаторная хирургия. Стационарзамещающие технологии». — 2017; 3-4 (67-68): 30-35.

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

Напечатано при содействии ООО «Такета Украина».

UA/AVG/1018/0075



ДАЙДЖЕСТ

ОРТОПЕДИЯ

Консервативное лечение мышечных травм — рекомендации экспертного совета GOTS

Среди всех спортивных травм мышечные — одни из наиболее распространенных, и часто спортсмены из-за этого лишаются возможности участвовать в тренировках или соревнованиях. В клинической практике применяется широкий спектр стратегий лечения. Однако существует ограниченный объем данных, достоверно демонстрирующих эффективность того или иного метода. Таким образом, существует потребность в консенсусе для предоставления стратегий и рекомендаций для лечения мышечных травм. Совещание экспертов GOTS, инициированное Немецко-австрийско-швейцарским обществом ортопедии и травматологии в спортивной медицине (German-Austrian-Swiss Society for Orthopaedic Traumatologic Sports Medicine, GOTS), сосредоточилось на теме спортивных травм мышц и сухожилий, результатом чего стало создание консенсуса по консервативному ведению пациентов с мышечными спортивными травмами.

Основные месседжи:

- принцип «Цель» (лечение должно быть оперативно направлено на воспалительный ответ, это один из наиболее важных шагов в лечении мышечных травм;
- борьба с гематомой целесообразна в первые часы и дни после травмы.

Документ рассматривает возможность терапии мышечных травм различными препаратами и приводит доказательства эффективности тех или иных методов. В частности, целый раздел документа посвящен препарату Актовегин и его возможностям в терапии спортивных мышечных травм. Препарат представляет собой очищенный депротеинизированный гемодиализат, выделенный из крови крупного рогатого скота методом ультрафильтрации. Актовегин играет важную роль в метаболизме мышечных тканей. Недавнее исследование, анализирующее влияние Актовегина на мышечную ткань *in vitro*, смогло продемонстрировать стимуляцию миобластов и ускорение слияния миобластов под влиянием препарата (Reichl et al., 2017). Предполагается, что эти изменения связаны с активацией сателлитных клеток — важным этапом процесса заживления мышечных травм (Karalaki et al., 2009). Исходя из полученных результатов, использование Актовегина может быть целесообразным с третьего дня до конца периода медикаментозной терапии травмы. Исследование, изучающее митохондриальную активность в тканях скелетных мышц человека, подвергнутых воздействию Актовегином, показало увеличение митохондриальной окислительной

функции, тем самым продемонстрировав, что препарат обладает потенциальными эргогенными свойствами (Sondergard et al., 2016). Однако пока лишь в немногих доступных исследованиях основное внимание уделяется клиническому использованию Актовегина при травмах скелетных мышц человека. Например, исследование Lee et al. (2011) сообщило об улучшенной регенерации мышц и сокращении времени до возобновления занятий спортом ($n=3$) у спортсменов, применявших Актовегин. Однако масштаб исследования и отсутствие контрольной группы говорят о необходимости инициации дальнейших испытаний. Комитет GOTS согласился с тем, что существует настоятельная необходимость в дальнейших исследованиях, включая масштабные рандомизированные испытания, для полной оценки эффективности существующих терапевтических подходов.

T. Hoifiel, R. Seil et al. Nonoperative treatment of muscle injuries — recommendations from the GOTS expert meeting. J Exp Orthop. 2018 Dec; 5: 24.

Актовегин и его влияние на мышечные клетки

В недавней статье был проанализирован состав препарата Актовегин и исследованы его потенциальные и доказанные эффекты на пролиферацию мышечных клеток. Миобласты C2C12 культивировали в питательной среде. Препарат Актовегин добавляли в пяти различных концентрациях (1; 5; 25; 125 и 250 мкг) к готовым средам. Активность фактора пролиферации Ki67 и тяжелых цепей миозина измеряли с помощью иммунофлуоресценции. Значительное увеличение образования Ki67 наблюдалось в группах Актовегина по сравнению с контрольными. Средняя площадь миотубов была также значительно увеличена в группах Актовегина. При этом наблюдалось уменьшение числа миотубов и более активный процесс их слияния. Содержание белка Mf20 было значимо увеличено в группах Актовегина.

По результатам исследования авторы сделали вывод, что Актовегин содержит некоторые физиологические для организма человека вещества в значительно более высоких концентрациях по сравнению с сывороткой взрослого человека. Кроме того, было показано, что Актовегин улучшает пролиферацию мышечных клеток. Результаты исследования дают повод для дальнейшего изучения эффектов Актовегина на мышечную ткань.

R. Reichl, L. Holdt. Comprehensive Analytics of Actovegin® and Its Effect on Muscle Cells. Int J Sports Med 2017; 38(11): 809-818.

Т.Є. Пшеничний, к. мед. н., В.В. Лиходій, В.В. Тимочук, к. мед. н., ДУ «Інститут травматології та ортопедії» НАМН України, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, м. Київ

Застосування Артроколу в ортопедо-травматологічній практиці в разі малоінвазивних хірургічних втручань на колінному суглобі



Т.Є. Пшеничний

Травми й захворювання опорно-рухового апарату посідають одне з провідних місць у структурі захворюваності та розвитку інвалідності в осіб переважно працездатного віку, що становить значущу медико-соціальну проблему [4]. Але з розвитком сучасних медичних технологій усе більше пацієнтів мають змогу отримувати травматологічну допомогу амбулаторно. Наприклад, у країнах Західної Європи й у США кількість операцій, що виконуються за принципом «одноразової хірургії», сягає 60% [1-3].

В Україні розвиток стаціонарзамісних методів лікування також є одним із пріоритетних напрямів реформування системи охорони здоров'я. На жаль, сьогодні амбулаторна ортопедія в Україні здебільшого обмежена наданням консультативної допомоги та виконанням нескладних хірургічних маніпуляцій. Проте запровадження страхової медицини та скорочення надлишкового ліжкового фонду неминуче призведуть до збільшення не тільки переліку завдань, що стоять перед ортопедом-травматологом амбулаторного напрямку, але й спектра хірургічних втручань, як це відбувається в країнах із високим рівнем життя.

Одним із напрямів стаціонарзамісної ортопедичної допомоги є використання сучасних малоінвазивних методик, зокрема артроскопічних втручань. Водночас однією з основних умов досягнення позитивного результату лікування є адекватне знеболення.

Треба зазначити, що в клінічному та патогенетичному сенсі біль відіграє провідну роль у самозбереженні організму в разі травм та захворювань. Особливістю болю є його взаємозв'язок з центральною нервовою системою (ЦНС), де відбувається аналіз та утворення відповідної реакції на больовий стимул, а больове відчуття завжди має індивідуальне емоційне забарвлення. Неадекватно контрольований гострий післяопераційний біль негативно впливає на функціональне відновлення пацієнтів, збільшує ризик післяопераційних ускладнень та розвитку стійкого хронічного болю (Kehlet H. et al., 2006).

З огляду на індивідуальне сприйняття болю в кожного пацієнта, у клінічній практиці для визначення інтенсивності больового синдрому найчастіше застосовується його суб'єктивна оцінка за допомогою візуально-аналогової шкали (ВАШ). Визначення інтенсивності больового синдрому є необхідним не тільки для оцінки реакції організму на біль, але й для вибору найефективнішого знеболювального засобу.

Особливістю операційного знеболення в амбулаторних умовах у разі стаціонарзамісних методів лікування є неможливість застосування загальних методів анестезії, а також швидке повернення пацієнта додому після операції, що виключає лікарський контроль у ранньому післяопераційному періоді. Ці фактори обмежують застосування сильнодіючих знеболювальних засобів, передусім наркотичних аналгетиків. Зважаючи на впровадження сучасних малоінвазивних методик, зокрема артроскопічних втручань, основними методами знеболення під час операцій в амбулаторних умовах є аналгезія

та місцева анестезія, а також аналгезія в післяопераційному періоді.

У схемах сучасної післяопераційної аналгезії, насамперед тоді, коли патогенез болю визначається uszkodженням або запаленням тканин, найбільш активно використовуються нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП).

НПЗП виявляють знеболюючий, протизапальний та жарознижувачий ефекти завдяки блокаді фермента циклооксигенази (ЦОГ-1, ЦОГ-2) та зниженню синтезу простагландинів. Тому включення НПЗП у схему післяопераційної аналгезії є патолофізіологічно обґрунтованим та клінічно ефективним (Gordon S. et al., 2002). За даними метааналізу 61 дослідження, НПЗП здатні ефективно усувати гострий м'язово-скелетний біль (Derry S. et al., 2015).

З-поміж НПЗП особливої уваги заслуговує кетопрофен, який є похідним пропіонової кислоти і являє собою рацемічний суміш R- та S-ізомерів. Водночас було встановлено, що R-ізомер підсилює знеболюючу дію S-ізомеру (Мамчур В.І., 2016). Як представник групи НПЗП, кетопрофен реалізує свою знеболювальну та протизапальну дію через пригнічення ЦОГ-1 і ЦОГ-2 і синтез простагландину E2 (ПГЕ 2).

Попри наявність характерного для НПЗП спектра дії, у кетопрофену є ряд особливостей. Завдяки своїй ліпофільності препарат має здатність проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр і швидко розподіляється у тканинах ЦНС (Kokki H., 2002).

Кетопрофен проявляє не тільки периферичну аналгетичну, але й центральну опіоїдподібну антиноцицептивну дію завдяки впливу на таламічні центри больової чутливості, пригніченню ЦОГ та NO-синтази у тканинах мозку й синтезу ПГЕ 2 в ЦНС (Björkman R., 1995; Ossipov M.H., 2000).

Також було встановлено, що крім пригнічення синтезу ПГЕ 2 в ЦНС кетопрофен впливає на серотонінові 5-HT-рецептори; це може пояснювати більшу клінічну ефективність препарату порівняно з іншими НПЗП (Diaz-Reval M.I., 2004). У нещодавньому дослідженні S.S. Negus та співавт. (2015) було показано, що кетопрофен достовірно зменшував депресивну поведінку піддослідних тварин, зумовлену болем. Щодо пацієнтів, дослідниками було зроблено висновок, що зменшення депресії через біль призводить до підвищення якості життя. Ще однією особливістю кетопрофену є його здатність пригнічувати синтез лейкотриєнів та брадикініну за допомогою інгібіції

ліпооксигеназного шляху каскаду арахідонової кислоти (Насонов Є.Л., 2003). Усі зазначені властивості кетопрофену надають змогу ефективно застосовувати його в ортопедичній практиці для аналгезії в разі травматичних пошкоджень та запальних захворювань опорно-рухового апарату.

Результати декількох досліджень продемонстрували, що монотерапія кетопрофеном у дозі 100 мг 2-3 рази на добу є оптимальним методом аналгезії в 94,3% випадків малих операційних втручань.

У разі проведення операцій середньої травматичності тільки в 20% випадків виникла необхідність додаткової аналгезії трамadolом на тлі застосування кетопрофену. А в разі оперативних втручань високої травматичності застосування кетопрофену давало змогу зменшити дозу наркотичних аналгетиків (Кірієнко П.А., 2006).

У дослідженні S. Karvonen та співавт. (2008) було доведено ефективність застосування кетопрофену в ортопедичній хірургії. У 60 хворих основної групи після ортопедичних операцій на великих суглобах було застосовано кетопрофен у дозі 300 мг/добу. Контрольна група пацієнтів приймала плацебо або парацетамол у дозі 4 г/добу. Усі пацієнти отримали керовані ін'єкції, які давали їм можливість самостійного введення фентанілу залежно від інтенсивності больового синдрому. Період спостереження становив 20 год. Критерієм ефективності (крім зниження інтенсивності післяопераційного болю) була оцінка опіоїдзберігаючої дії, яку порівнювали з необхідною для стійкої аналгезії дозою фентанілу (максимум 0,3 мг/год). Цей ефект було зафіксовано тільки в групі кетопрофену, де середня доза фентанілу виявилася меншою на 22% проти такої в групі плацебо ($p \leq 0,05$) та на 28% — у групі парацетамолу ($p \leq 0,05$).

У рандомізованому подвійному сліпому паралельному дослідженні, проведеному Н. Zippel та співавт. (2006), оцінювалась ефективність 100 мг кетопрофену та 50 мг декскетопрофену. У дослідженні взяли участь 252 пацієнти після протезування колінних і кульшових суглобів. Ці препарати вводилися хворим внутрішньовенно крапельно протягом двох діб. Як додаткову аналгезію використовували морфін або парацетамол. Обидва терапевтичні режими продемонстрували еквівалентну аналгетичну активність, потребували однакового призначення резервних препаратів (у 81,3 та 87,1% випадків відповідно) та ідентичну кількість небажаних ефектів.

В іншому дослідженні (Shah et al., 2003) порівнювалась ефективність внутрішньом'язових ін'єкцій кетопрофену (100 мг 2 р./добу) і диклофенаку (75 мг 2 р./добу).

Знеболювальний ефект кетопрофену наставав скоріше: через 15-20 хв у 92% пацієнтів проти 84% хворих із групи диклофенаку. Кетопрофен продемонстрував переваги і під час тривалої аналгезії: ефект однієї дози тривав до 12 год. Пізніше також було встановлено, що в групі кетопрофену для досягнення повної аналгезії рідше потребувалося додавання морфіну (Sarzi-Puttini P. et al., 2010).

У 2009 р. було опубліковано дані Кокранівського метааналізу, які оцінювали результати одноразового прийому кетопрофену в дозі 25-100 мг у пацієнтів із гострим післяопераційним болем. Експерти проаналізували результати 14 рандомізованих контрольованих досліджень (968 пацієнтів отримували кетопрофен, 520 — плацебо), де основним критерієм оцінки було зниження інтенсивності больового синдрому $\geq 50\%$ протягом від 4 до 6 год. Для цього



використовувався індекс NNT (number need to treat) — він показував кількість хворих, яких необхідно пролікувати для досягнення значущої відмінності основного препарату від плацебо. Індекс NNT для кетопрофену становив 2,4-3,3, що свідчило про високу ефективність препарату (Barden J. et al., 2009).

Загалом дані метааналізу приблизно 350 досліджень із високою методологічною якістю (≥ 45 тис пацієнтів, 38 препаратів, 46 схем аналгезії в різних дозах та комбінаціях) свідчать, що кетопрофен є одним із найпотужніших аналгетиків (Moore R.A. et al., 2011).

В ортопедичній практиці надзвичайно актуальною залишається проблема безпечного застосування НПЗП, передусім у пацієнтів із коморбідною патологією. Кетопрофен характеризується достовірно кращим профілем гастроінтестинальної безпеки не тільки внаслідок блокади ЦОГ-2, але й додаткової блокади 5-ліпоксигенази і, відповідно, синтезу лейкотриєнів.

Низький ризик гастроінтестинальних ускладнень кетопрофену було продемонстровано в масштабному популяційному дослідженні А. Helin-Salmivaara та співавт. (2006). Було проаналізовано причини 9191 випадку шлунково-кишкових кровотеч, виразок і перфорацій на тлі тривалого застосування НПЗП у період з 2000 по 2004 рік. Контрольна група

Клінічний випадок

Представляємо результати клінічного застосування Артроколу в пацієнтів з травмою меніска, до яких було застосовано артроскопічне втручання на колінному суглобі в умовах стаціонару «одного дня».

Треба зазначити, що на травму колінного суглоба припадає майже 50% випадків від усіх пошкоджень суглобів [6-8]. Перше місце за частотою в структурі травми колінного суглоба посідає пошкодження менісків (55-85% всіх випадків травм колінного суглоба).

Пошкодження менісків може провокувати порушення біомеханіки суглоба, що супроводжується болем, обмеженням рухів, нестабільністю, сприяє прогресуванню дегенеративно-дистрофічних процесів у хрящі, призводить до швидкого розвитку деформуючого остеоартрозу і тривалої непрацездатності [8, 9]. Виконання артроскопічних втручань у хворих із травмою менісків в умовах стаціонару «одного дня» надає змогу уникнути розвитку вторинного ураження хряща колінного суглоба, складної реабілітації пацієнтів, необхідності тривалого перебування у стаціонарі, скоротити терміни непрацездатності та суттєво знизити витрати на лікування.

Метою роботи було вивчення можливості застосування кетопрофену (Артрокол) у практиці «хірургії одного дня» в пацієнтів із пошкодженням менісків колінного суглоба під час здійснення артроскопічних втручань.

Матеріали та методи

Дослідження проведено за результатами лікування 27 пацієнтів (17 (63%) жінок і 10 (37%) чоловіків, середній вік – 38±3 роки) з ушкодженнями менісків колінного суглоба. Усім пацієнтам було виконано парціальну резекцію менісків колінного суглоба, 15 хворим – медіального меніска, 5 – латерального, 7 – обох менісків колінного суглоба. Тривалість оперативних втручань не перевищувала 40 хв.

До контрольної групи увійшли 32 пацієнти, що перенесли подібні за тяжкістю хірургічні втручання. Середній вік пацієнтів складав 39,5±3 роки. У післяопераційному періоді в схемі комплексної мультимодальної аналгезії хворі з контрольної групи отримували декскетопрофен у дозі 50 мг/2 мл 3 р./добу, а також, у разі потреби, допоміжні засоби (табл. 1).

У всіх пацієнтів для базового хірургічного знеболювання використовували спинномозкову анестезію.

Критеріями виключення були: підвищена чутливість до компонентів препарату; виразкова хвороба в анамнезі та епізоди кровотечі з шлунково-кишкового тракту; астма; печінкова та ниркова недостатність; коагулопатії. Оцінку отриманих результатів проводили за наступними показниками: якість аналгетичного ефекту за ВАШ; кількість післяопераційних ускладнень (тошнота, блювота, кровотеча); необхідність застосування додаткового знеболення (опіатні аналгетики). Оцінку болювого синдрому за ВАШ проводили через 30 хв після введення препарату, після відновлення чутливості та рухів у нижніх кінцівках після анестезії

(через 3,5-4 год після оперативного втручання) та через 8 год.

Введення Артроколу проводили шляхом внутрішньовенної крапельної інфузії 2 мл (100 мг) у 100 мл ізотонічного розчину в кінці оперативного втручання. Повторне введення Артроколу виконували через 8 год внутрішньом'язово. У разі

декскетопрофену проявлявся через 25-30 хв після введення препарату та тривав в середньому 8,1±1,4 год. Показники ВАШ через 4 год після оперативного втручання були такими: 1 бал – у 2 (6,3%) пацієнтів, 2 бали – у 6 (18,8%), 3 бали – у 9 (28,1%), 4 бали – у 7 (12,5%), 5 балів – у 5 (15,6%), 6 балів –

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів у групах спостереження				
		Кількість хворих (n)		
		Основна група	Контрольна група	Усього
Розподіл за статтю	Чоловіки	17	18	35
	Жінки	10	14	24
	Усього	27	32	59
Характер ушкодження	Медіальний меніск	15	19	34
	Латеральний меніск	5	4	9
	Обидва меніски	7	9	16
Середня вага, кг		77,7±7,3	75,4±8,2	
Середній зріст, см		168,7±9,8	165,9±9,4	
Середня тривалість операції, хв		45±10	41±12	

Таблиця 2. Порівняння аналгетичного ефекту кетопрофену та декскетопрофену в клінічних групах									
Час спостереження	Група	ВАШ, бали							Усього
		1	2	3	4	5	6	7	
4 год	Основна	2	5	8	6	4	1	1	27
	Контрольна	2	6	9	7	5	2	1	32
8 год	Основна	3	6	9	4	2	1	0	25
	Контрольна	1	3	6	9	6	2	1	28
Повторне введення	Основна	4	7	10	3	1	0	0	25
	Контрольна	3	6	9	8	1	1	0	28

неефективності застосування Артроколу, недостатнього клінічного ефекту пацієнтів переводили на знеболення з використанням опіатів (омнопон, промедол, морфін).

Отримані результати

Знеболювальний ефект після використання Артроколу проявлявся через 25-30 хв після введення препарату та тривав в середньому 8,2±1,6 год. Показники ВАШ через 4 год після оперативного втручання були такими: 1 бал – 2 (7,4%) пацієнти, 2-4 бали – 19 (70,1%) пацієнтів, 5 балів – 5 (18,5%), 6 балів – 1 (3,7%) хворий. Застосування опіатних аналгетиків потребували 2 (7,4%) пацієнти, яких було виведено з подальшого спостереження.

Через 8 год, перед повторним застосуванням Артроколу, розподіл за ВАШ був таким: 7 балів – 2 (8%) пацієнти, 6 балів – 1 (4%) пацієнт, 5 балів – 4 (16%) пацієнти, 4 бали – 10 (40%) пацієнтів, 1-2 бали – 8 (32%). Після повторного введення Артроколу через 30 хв показники ВАШ склали 4 бали – у 2 (8%) пацієнтів, 3 бали – у 10 (40%) хворих, 1-2 бали – у 13 (52%).

На сьогодні необхідність застосування Артроколу після оперативного втручання виникла лише у 2 (8%) випадках.

У контрольній групі знеболювальний ефект після використання

у 2 (6,3%), 7 балів – в 1 (21,9%) хворого. Застосування опіатних аналгетиків потребували 4 (12,5%) пацієнти, які були виведені з подальшого спостереження.

Через 8 год, перед повторним застосуванням декскетопрофену, розподіл за ВАШ був таким: 7 балів – в 1 (3,6%) пацієнта, 6 балів – у 2 (7,1%) пацієнтів, 5 балів – у 6 хворих, 4 бали – у 9, 1-2 бали – у 4. Після повторного введення декскетопрофену через 30 хв показники ВАШ склали 5-6 балів – по 1 (3,6%) пацієнту відповідно, 4 бали – у 8 (28,6%) пацієнтів, 3 бали – у 9 (32,1%), 1-2 бали – у 9 (32,1%). Після повторного застосування декскетопрофену недостатній клінічний ефект у вигляді постійного болю середньої інтенсивності спостерігався у 2 пацієнтів, що потребувало повторного застосування препарату (табл. 2).

Інших ускладнень та побічних ефектів, крім недостатнього аналгетичного ефекту, під час застосування Артроколу та декскетопрофену автори дослідження не спостерігали. Середня тривалість застосування знеболюючих засобів також мала незначущі відмінності; в основній групі клінічного спостереження необхідність застосування аналгетиків склала 2,4±1,0 доби, у контрольній – 3,2±1,2 доби.

складалася з 41 780 учасників, їхній вік та гендерна належність були зіставними з такими пацієнтів основної групи. Ризик гастроінтестинальних ускладнень на тлі використання кетопрофену виявився нижчим, як порівняти з диклофенаком: відношення шансів (ВШ) – 3,7 і 4,2 відповідно. Цікавим також виявився факт, що кетопрофен продемонстрував аналогічний або навіть менший ризик розвитку гастроінтестинальної патології, ніж більш селективні НПЗП (крім целекоксибу): ВШ для мелоксикаму, німесулідів і етерікоксибу становило 3,4, 4,0 та 4,4 відповідно.

В іншому дослідженні А. Helin-Salmivaara та співавт. (2006) оцінювався ризик госпіталізації пацієнтів із гострим інфарктом міокарда (ІМ). Дослідження базувалося на зіставленні даних щодо прийому НПЗП у 33 309 пацієнтів з ІМ в анамнезі та в 138 949 здорових добровольців. Виявилося, що застосування кетопрофену практично не збільшувало ризик розвитку кардіоваскулярних подій (ВШ 1,1).

У роботах різних авторів також підкреслюється, що в кетопрофену відсутня гепатотоксична дія; це є особливо актуальним, якщо виникає необхідність комбінованої терапії в пацієнтів із коморбідними захворюваннями (Насонов Є.Л., 2003).

Необхідно також зазначити, що для клініцистів дуже важливим є відсутність пошкоджуючого впливу кетопрофену на хрящову тканину – фактор, притаманний деяким представникам НПЗП у разі їх тривалого застосування. До того ж L. Goimila та співавт. (2017) довели, що кетопрофен проявляє себе як препарат, що сприяє регенерації кісткової тканини.

Кетопрофен включено в усі європейські рекомендації та протоколи післяопераційної аналгезії (European Society of Anaesthesiology and European Board of Anaesthesiology guidelines for procedural sedation and analgesia in adults, 2018).

В Україні кетопрофен для парентерального введення представлений препаратом Артрокол (компанія World Medicine, Велика Британія), 1 ампула (2 мл) якого містить 100 мг кетопрофену. Артрокол широко застосовується в ортопедичній практиці як засіб аналгезії і в стаціонарі, і амбулаторно. Після внутрішньом'язового введення кетопрофен (Артрокол) виявляється в крові вже через 15 хв, а максимальної концентрації препарат досягає через 2 год. Препарат легко проникає у порожнину суглобів і довго знаходиться в синовіальній рідині, тому інтенсивність болювого синдрому та скутість суглобів зменшуються на тривалий час.

Кетопрофен (Артрокол) активно метаболізується в печінці, період напіввиведення становить 2 год, а фармакокінетика препарату в пацієнтів молодого та похилого віку не має виражених відмінностей.

Висновки

Аналіз отриманих результатів показав, що застосування Артроколу в пацієнтів після артроскопічної менісектомії забезпечує швидкий і потужний аналгетичний ефект, що надає змогу зменшити потребу в застосуванні опіатних аналгетиків.

Артрокол – це ефективний засіб, який можна використовувати як препарат вибору для післяопераційної та мультимодальної аналгезії в разі малоінвазивних втручань на колінному суглобі. Артрокол має мінімальний ризик розвитку небажаних ефектів, тому його можна широко застосовувати в ортопедичній практиці в різних когортах пацієнтів як у стаціонарі, так і в амбулаторних умовах.

Список літератури знаходиться в редакції.

Глумчер Ф.С., д. мед. н., професор, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Чоп'як В.В., д. мед. н., професор, Федоров В.Ю., д. мед. н., Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького

Сепсис: патогенез, імунодіагностика та імуноterapia (огляд та власні спостереження)

В огляді звертається увага на порушення імунологічної функції при сепсисі, причини та механізми таких порушень та можливість імунокорекції як елементу терапії сепсису. Для імунокорекції важливо виявляти фазу реакції імунної системи організму на інфекцію, бо ті ж самі засоби можуть у різні фази імунної реакції бути як корисними, так і шкідливими. Для цього необхідно розробити та впровадити специфічні маркери. Також наводяться результати власних досліджень функції імунної системи людини при сепсисі.

Сепсис є складною клінічною проблемою, яка включає шкідливу або навіть руйнівну реакцію організму на інфекцію. Результати лікування сепсису залишаються незадовільними, летальність все ще тривожно висока, незважаючи на постійну розробку й впровадження нових методик лікування.

Стагнація в розробці нових антибіотиків (АБ), широке розповсюдження резистентних до АБ інфекційних патогенів та невдачі клінічних досліджень щодо корекції прозапальної фази сепсису є основними чинниками, які стимулюють дослідників у галузі сепсису розробляти та впроваджувати в клінічну практику застосування імуномодуляторів, які перш за все направлені на зменшення імуносупресії під час сепсису.

Метою цього огляду є зосередженість на імунопатогенезі й, особливо, на методах імуномодуляції сепсису.

Імунопатогенез сепсису

Історичною є думка, що сепсис складається з початкової гіперзапальної фази (синдром системної запальної відповіді – SIRS), з наступною протизапальною або імуносупресивною фазою (компенсаторний протизапальний синдром – CARS) [1, 2].

Імунна відповідь при сепсисі визначається багатьма чинниками, а саме: нутритивним статусом, загартуванням, супутньою патологією (цукровий діабет, захворювання серця, злоякісний процес), а також вірулентністю причинних патогенів септичного процесу. Хоча і про- й протизапальні механізми активуються одночасно вже на початку сепсису, протягом перших кількох діб у клінічній картині часто домінує гіперзапальна реакція. Гіперзапальну фазу назвали «цитокіновий шторм», який зумовлений підвищеними рівнями в

плазмі прозапальних цитокінів TNF- α , IL-1 β та IL-6. Але швидко відбувається виснаження і вроджених, і адаптивних імунітетів внаслідок їх апоптозу, що знижує активність прозапальної реакції й призводить до імуносупресії (А). На цьому етапі для корекції імунного гомеостазу можливе застосування протизапальних засобів. Але паралельно або пізніше в пацієнтів може виникати неконтрольована протизапальна реакція з трансформацією в гіпозапальну фазу (В). Якщо вона триває певний час, може виникнути клітинне виснаження; клітинний фенотип характеризується зниженою функцією Т-лімфоцитів, збільшенням активності експресії PD-1 та зменшенням експресії IL-7R на Т-лімфоцитах. У цій фазі несприятливий результат лікування має місце в пацієнтів із неадекватною імунною відповіддю, зростає ризик вторинної інфекції, яку часто викликають умовно-патогенні збудники (рис. 1).

Наведена вище біфазна парадигма була заснована на багатьох дослідженнях, але сьогодні очевидно, що прозапальна та протизапальна фази можуть спостерігатися одночасно вже на ранній стадії сепсису.

Прозапальна реакція: цитокіновий «шторм»

Початкове імунне розпізнавання інфекційних патогенів пов'язане з молекулярними структурами (PAMPs), які виділяються з бактеріальних або грибкових організмів та раньового вмісту, що зв'язуються з рецепторами розпізнавання, які експресуються на активованих імунних клітинах [4, 5]. Активація патерн-розпізнавальних рецепторів призводить до продукції численних прозапальних молекул, включаючи TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IFN- γ , та протизапальних

цитокінів, які викликають активацію та гальмування клітинних реакцій. Ці реакції не обмежені посиленою фагоцитарною активністю і включають пошкодження судинного ендотелію з капілярною неспроможністю, синтез печінкою білків гострої фази, хемотаксис лейкоцитів до місця інфекції/запалення та активацію системи коагуляції [6, 7].

Вважається, що спочатку прозапальна реакція була основною причиною летальності у разі сепсису і, значною мірою, об'єктом для терапевтичних інтервенцій. Інтенсивність гіперзапальної початкової фази змінюється залежно від багатьох чинників, які включають початковий фізичний стан хворого, його супутню патологію, вірулентність патогенів, патогенне навантаження й генетичні фактори. Результуючим ефектом запальної реакції, яка включає вроджений і адаптивний імунітет, є багаторазова циклічність цих фаз протягом сепсису [2]. Така біфазна уява, можливо, є спрощеною інтерпретацією складної хвороби, але



Ф.С. Глумчер

все ж забезпечує раціональне пояснення змін функцій імунної системи під час сепсису.

Адаптивний імунітет

На рисунку 2 наведено спрощений набір різних клітин адаптивної імунної системи. Т-лімфоцити відіграють важливу роль в елімінації інфекційних патогенів [8].

CD4⁺ Т-клітини хелперів-помічників, які активуються внаслідок презентації антигену антигенпрезентуючими клітинами. Активовані CD4⁺ Т-клітини

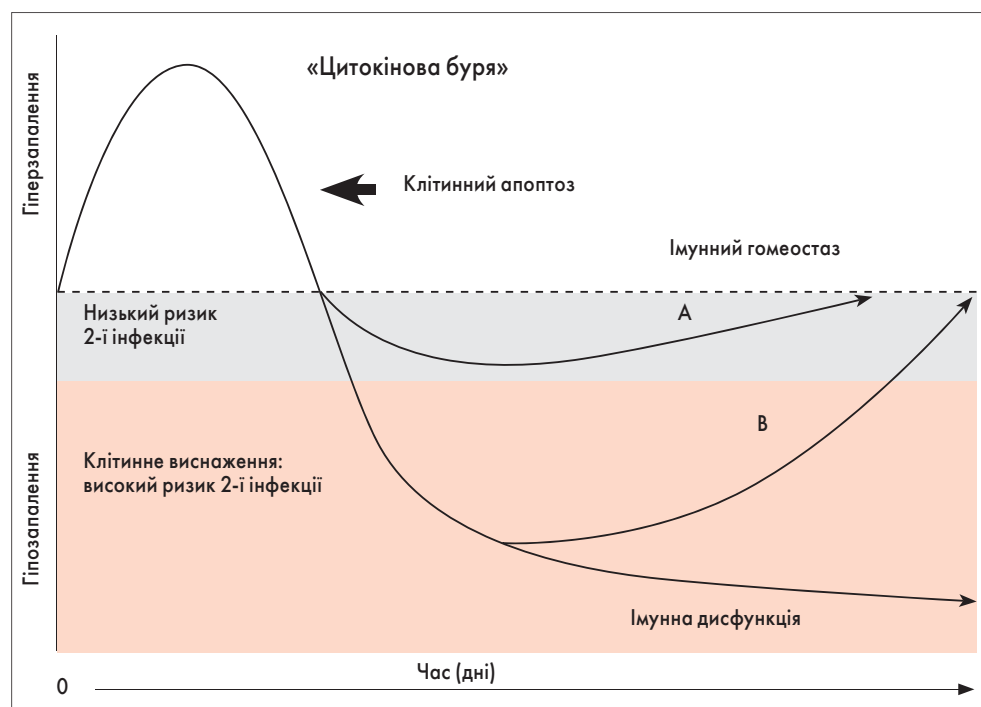


Рис. 1. Імунна відповідь при сепсисі [3]

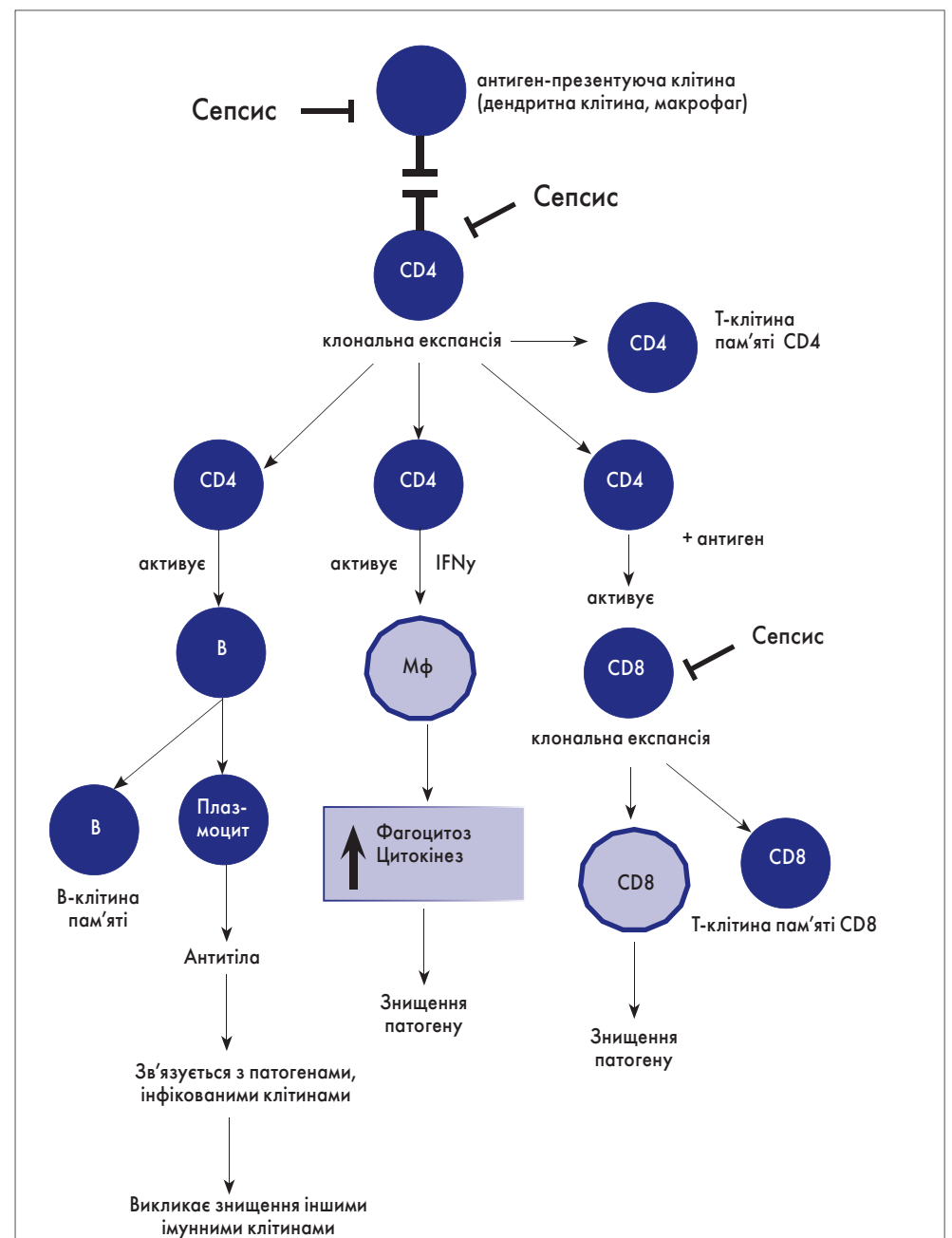


Рис. 2. Схематичне відображення адаптивного імунітету [8]

розповсюджуються внаслідок кло-нальної експансії з утворенням клітин пам'яті CD4⁺ Т та ефекторних CD4⁺ Т-клітин. Ефекторні CD4⁺ Т-клітини сприяють активації В-клітин, CD8⁺ Т-клітин та навіть макрофагів, які беруть участь в елімінації патогенів. Сепсис порушує функцію як антигенпрезентуючих клітин, так і клітин системи адаптивного імунітету (CD4⁺ Т-лімфоцити, В-лімфоцити, CD8⁺ Т-лімфоцити та Мф – макрофаги).

Вроджені імуніцити – це дендритні клітини, макрофаги і моноцити, які активують наївні Т-лімфоцити у відповідь на антигенну стимуляцію, піддаються їх клональному розширенню. Вони пізніше продукують цитокіни, специфічні для антигена [9]. За умови позитивного перебігу інфекції гине більшість ефекторних Т-лімфоцитів (фаза скорочення), і ті Т-лімфоцити, які вижили, перетворюються на Т-лімфоцити пам'яті, важливі для ініціації реакції-відповіді в майбутньому на певні антигени після попереднього контакту з подібними антигенами. У зумовленій антитілами відповіді, яку підтримують В-лімфоцити, беруть участь CD4⁺ Т-лімфоцити [10]. Антитіла (імуноглобуліни), які були продукуювані В-лімфоцитами, є специфічними для певного антигена. Взаємодія імуноглобуліна та антигена призводить до багатьох ефектів, включаючи: інактивацію вірусів чи мікробних токсинів, блокування їх взаємодії з клітинами господаря, маркування інфекційних агентів для деструкції їх фагоцитами. Тому і Т-, і В-лімфоцити відіграють критичну роль у захисті хазяїна проти небезпечних для життя інфекцій. Послаблення таких критичних захисних механізмів веде до нездатності знешкодити основні інфекційні вогнища, що призводить до підвищеної чутливості до вторинних інфекцій під час сепсису [3].

Вважали, що гіперзапальна реакція, яка характеризується надмірною продукцією прозапальних медіаторів, таких як TNF-α та IL-1, була ознакою сепсису і найбільш життєздатною терапевтичною метою численних пре-клінічних і клінічних досліджень [1]. Клінічні дослідження включали застосування антагоністів TNF та IL-1β, блокаторів Толл-подібних рецепторів (TLR), інгібіторів тромбоцит-активуючого фактору (Xigris 12-14), антикоагулянтів, антагоністів ендотоксину, гемофільтрацію з метою видалити розчинні ендотоксини та цитокіни. Всі вони в кінцевому підсумку не виявили ефективності, а в деяких випадках погіршували результат лікування сепсису [3, 11, 12]. Клінічні дослідження, в яких використовували блокатори прозапальних медіаторів, таких як антиендотоксинів антитіла до ліпополісахариду (ЛПС), прозапальні цитокіни (TNF-α, IL-1β) та антагоністи TLR, показали невтішні результати [13, 14].

Отже, можливості поточного лікування сепсису обмежені. Вони головним чином включають антибіотикотерапію, відновлення об'єму рідини й підтримку органних систем. Така

стратегія зменшила ранні смертельні випадки серед септичних пацієнтів та покращила загальну виживаність [15]. Але, незважаючи на ці успіхи, летальність у разі септичного шоку все ще перевищує 30% [16].

Гіпозапальна реакція: імунний «параліч»

Після запеклих дебатов було досягнуто угоди – сепсис може розвиватися в дві фази: перша – гіперзапалення (цитокіновий «шторм») і друга – гіпозапалення (імунний «параліч»), як показано на рисунку 1 [2, 17]. Багато доказових досліджень та краще розуміння імунологічних альтерацій під час сепсису протягом останнього десятиріччя довели роль імуносупресії в патогенезі сепсису [18, 19]. Останнім часом імуносупресія, яка виникає на тлі сепсису, є темою інтенсивних досліджень численних авторів у всьому світі. Дійсно, у різних дослідженнях доведено, що пацієнти з початковою запальною фазою сепсису дуже чутливі до шпитальних інфекцій, причиною яких є умовно-патогенні організми, і серед хворих, які початково вижили після сепсису, спостерігають пізні смертельні випадки [20, 21]. Хоча сучасні стратегії лікування короткостроково покращували стан септичних пацієнтів, всі вони однаково супроводжувалися більш тривалою зміною на імуносупресивний фенотип, який збільшує кількість відтермінованих смертей. Фактично, багато летальних випадків стаються після 3 діб від початку сепсису, а значна частина – протягом кількох тижнів від початку сепсису [22]. На думку деяких вчених, імунотерапевтичні стратегії, направлені на стимуляцію імунної системи, мають значний потенціал, який здатний змінити викликану сепсисом імуносупресію та покращити стан пацієнта.

Пацієнти відповідають на сепсис гетерогенним чином: продукцією прозапальних і протизапальних цитокінів у ранньому періоді після початку сепсису, у деяких – із наступною зниженою секрецією цитокінів або однією тільки протизапальною реакцією [2]. Стало очевидно, що в багатьох септичних хворих, які пережили гіперзапальну початкову фазу – «цитокіновий шторм», розвивається відтермінована і потенційно тривала компенсаторна протизапальна відповідь, так званий компенсаторний протизапальний синдром (CARS) [2, 22]. Хоча деякі хворі все ще помирають під час початкової фази сепсису, нові протоколи лікування сприяють рятуванню більшості пацієнтів у цій фазі, після якої розвивається стан імуносупресії [15]. Ця імунна дисфункція стає причиною підвищеної чутливості організму до вторинних бактеріальних інфекцій, наприклад вентилятор-асоційованої пневмонії (VAP), інфекцій, які викликані, взагалі, авірулентними або умовно-патогенними організмами. При цьому зростає ризик розвитку CARS [23].

Численні дослідження показали, що в результаті багатьох імунних порушень

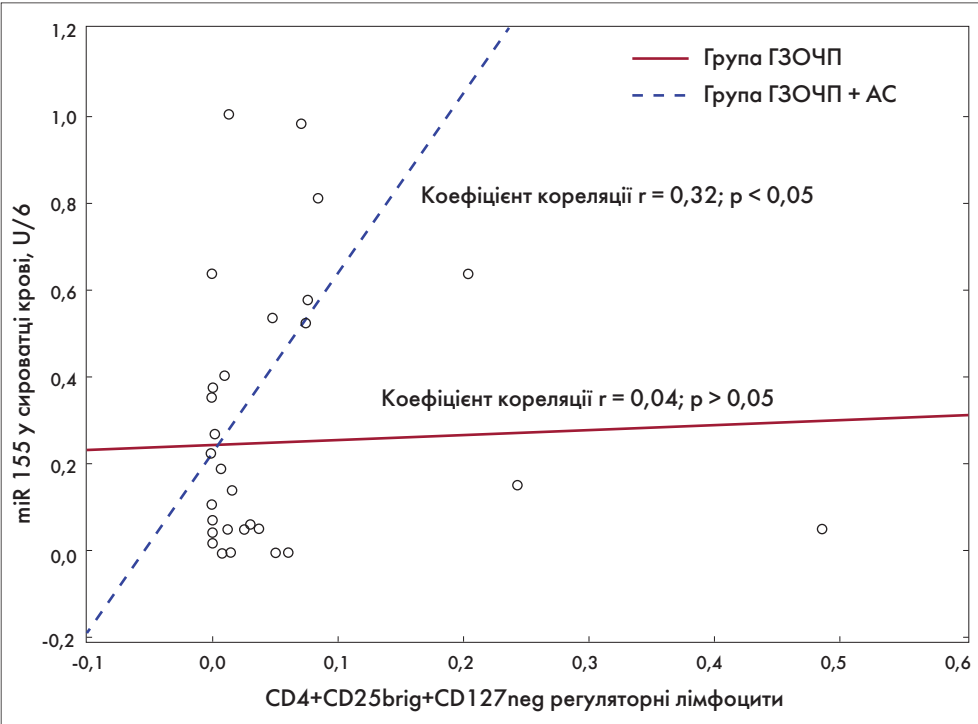


Рис. 3. Взаємозв'язок між відносною кількістю CD4+CD25brig+CD127neg периферичної крові та експресією молекули miR155 у сироватці крові хворих на ГХЗОЧП з/без АС

гіпозапалення призводить до дисфункції адаптивної імунної відповіді [24-28].

Адаптивна імунна система складається зі спеціалізованих антиген-специфічних клітин, важливих для генерування клітин пам'яті при повторних реакціях на антигени. CD4⁺ і CD8⁺ є головними субпопуляціями Т-лімфоцитів. CD4⁺ Т-лімфоцити відомі як Т-хелпери, і вони відіграють значну роль в оркеструванні численних реакцій вродженої та адаптивної імунних систем [10]. CD8⁺ Т-лімфоцити-кілери, також відомі як цитотоксичні Т-лімфоцити, важливі для знищення пухлинних або інфікованих клітин [29]. Специфічні для конкретного антигену Т-лімфоцити необхідні для стимуляції продукції антитіл проти внутрішньоклітинних (Th1) або позаклітинних (Th2) патогенів за участю розчинних медіаторів-цитокінів. Продукцію всіх антитіл, які належать до гуморального імунітету, забезпечують В-лімфоцити за допомоги Т-лімфоцитів. Специфічне для антигена антитіло може нейтралізовувати токсини, фіксувати комплекс та визначати поверхню для фагоцитарного поглинання інфекційних патогенів моноцитами/макрофагами. Антигенпрезентуючі клітини, які включають моноцити/макрофаги та дендритні клітини, аналізують середовище і презентують антигени Т-лімфоцитам для ініціації імунної відповіді або індукції толерантності адаптивного імунітету. Збільшується кількість даних, які підтверджують гіпотезу, що імуносупресія відіграє важливу роль у летальності, зумовленій сепсисом [3]. Імуносупресія під час сепсису пояснюється тим, що септичні хворі дуже чутливі до вторинних інфекцій: *Pseudomonas*, *Candida*, *Acinetobacter*, *Enterococcus*, а також високою частотою реактивації персистуючих вірусів, таких як цитомегаловірус, вірус простого герпесу, вірус Епштейна – Барр [30-32].

Цікаві клінічні спостереження, а також імунологічні та молекулярно-генетичні дослідження були проведені львівською школою хірургів у 2013-2016 рр. за участю 129 хворих з абдомінальним сепсисом [33, 34]. Вони показали розвиток швидкої імуносупресії в септичних хворих, особливо з тяжким абдомінальним сепсисом, на основі аналізу кількості активованих Т-лімфоцитів (CD3⁺HLA-DR⁺), регуляторних лімфоцитів (CD4⁺CD25brig⁺CD127neg)

та імуnoreгуляторних молекул мікро-РНК 146а та 155 вродженого й адаптивного імунітету. Так, у таблиці 1 представлено порівняльну характеристику показників активованих Т-лімфоцитів та їх регуляторної субпопуляції у хворих на гострі хірургічні захворювання органів черевної порожнини з абдомінальним сепсисом (ГХЗОЧП + АС) та тяжким АС.

Отже, у досліджуваних хворих із тяжким АС виявлено вірогідно меншу відносну кількість активованих лімфоцитів порівняно з хворими на ГХЗОЧП + тяжкий АС (p<0,05) та збільшення в них відносної кількості регуляторних лімфоцитів (p<0,05). Отримані дані свідчать про наростання імуносупресії у хворих із тяжким АС, що відповідає доказовим дослідженням [19]. Крім того, було встановлено взаємозв'язок між рівнем експресії miR-155 у сироватці крові (це прозапальний епігенетичний біомаркер, що впливає на активність адаптивної клітинної відповіді імунної системи) та кількістю регуляторних Т-лімфоцитів у периферичній крові, який показав пряму кореляцію між наростанням стимулюючого фактора імунної лімфоцитарної активності та клітинної імуносупресії (r=0,32) у всіх хворих з АС, та відсутність взаємозв'язку у хворих без сепсису, як показано на рисунку 3. Це свідчить про ранній розвиток імуносупресивної фази сепсису.

На рисунках 4-6 показаний взаємозв'язок між відносною кількістю лімфоцитів периферичної крові та експресією miR-155 у цільній крові, сироватці крові та перитонеальній рідині в досліджуваних хворих. Як бачимо, у хворих на ГХЗОЧП, що не були ускладнені АС, були виявлені незначні обернені зв'язки між кількістю лімфоцитів периферичної крові та експресією miR-155. Водночас у септичних пацієнтів були встановлені виражені обернені взаємозв'язки між відносною кількістю лімфоцитів периферичної крові та експресією miR-155 у біологічних середовищах: r= -0,44 – у цільній крові; r= -0,56 (p<0,05) – у сироватці крові та r= -0,51 – у перитонеальній рідині [35]. Отримані результати дають підстави припустити, що процеси імуностимуляції та імуносупресії відбуваються паралельно.

Продовження на стор. 40.

Таблиця 1. Порівняльна характеристика показників активованих лімфоцитів та їх регуляторної субпопуляції у хворих на ГХЗОЧП із АС та тяжким АС				
Показники		ГХЗОЧП + АС n=44 M±m, %	Тяжкий АС n=18 M±m, %	p
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	%	9,74±1,71	6,16±1,27	<0,05
	Г/л	0,29±0,10	0,12±0,08	>0,05
CD4 ⁺ CD25brig ⁺ CD 127neg	%	3,57±0,55	6,01±1,53	<0,05
	Г/л	0,07±0,01	0,09±0,02	>0,05

Глумчер Ф.С., д. мед. н., професор, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Чоп'як В.В., д. мед. н., професор, Федоров В.Ю., д. мед. н., Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького

Сепсис: патогенез, імунодіагностика та імуноterapia (огляд та власні спостереження)

Продовження. Початок на стор. 38.

У таблиці 2 наведено порівняльну характеристику показників активованих лімфоцитів та їх регуляторної субпопуляції у хворих на гострі хірургічні захворювання черевної порожнини, що ускладнені абдомінальним сепсисом, які вижили, та хворих, що померли.

Як видно з таблиці 2, відносна кількість активованих лімфоцитів у пацієнтів, що померли в результаті септичних ускладнень, була значно нижчою порівняно із септичними пацієнтами, що вижили ($p < 0,05$). У померлих хворих відзначено значуще підвищення абсолютної та відносної кількості регуляторних лімфоцитів порівняно з тими пацієнтами, що вижили ($p < 0,05$). Поясненням цьому може бути значна депресія клітиннозалежної та гуморальної імунної відповіді з формуванням набутого імунодефіцитного порушення, пов'язаного із сепсисом [36].

Аналогічно, за допомогою методу логістичної регресії було виокремлено також 7 чинників, які при поєднаній дії мають вірогідний вплив на розвиток тяжкого сепсису. Значення коефіцієнтів регресії для вказаних чинників наведено в таблиці 3.

Підставивши у формулу результати, отримані за методом логістичної регресії, ми отримали значення Z для визначення вірогідності розвитку тяжкого сепсису:

$$Z = 12,129A - 1,347B + 30,922C + 1,036D + 20,333E + 88,830F - 0,116G - 13,050(6.2), \text{ де:}$$

A – прокальцитонін у сироватці крові;
B – miR-146a у перитонеальній рідині – епігенетичний фактор активації природженого імунітету;

C – miR-155 у сироватці крові – епігенетичний фактор активації адаптивного імунітету;

D – сума показників синдрому системної запальної відповіді;

E – OBM стимульований *E. coli* – оксидантний «вибух» стимульованих *E. coli* моноцитів;

F – $CD4^+25^+127^-$ – регуляторні T-лімфоцити;

G – лімфоцити.

Відтак превентивними чинниками щодо розвитку тяжкого сепсису є концентрація miR-146a в перитонеальній рідині та кількість лімфоцитів у крові. Всі інші ознаки – провокуючі. Також була проведена ретроспективна перевірка

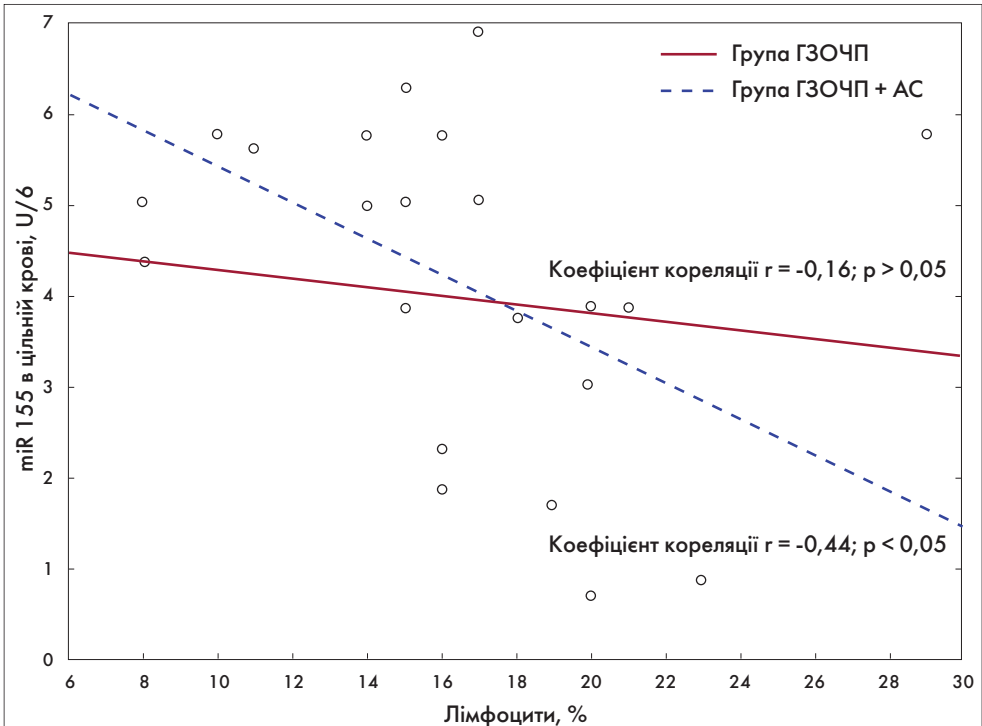


Рис. 4. Взаємозв'язок між відносною кількістю лімфоцитів периферичної крові та експресією miR155 у цільній крові хворих на ГХЗОЧП з/без АС

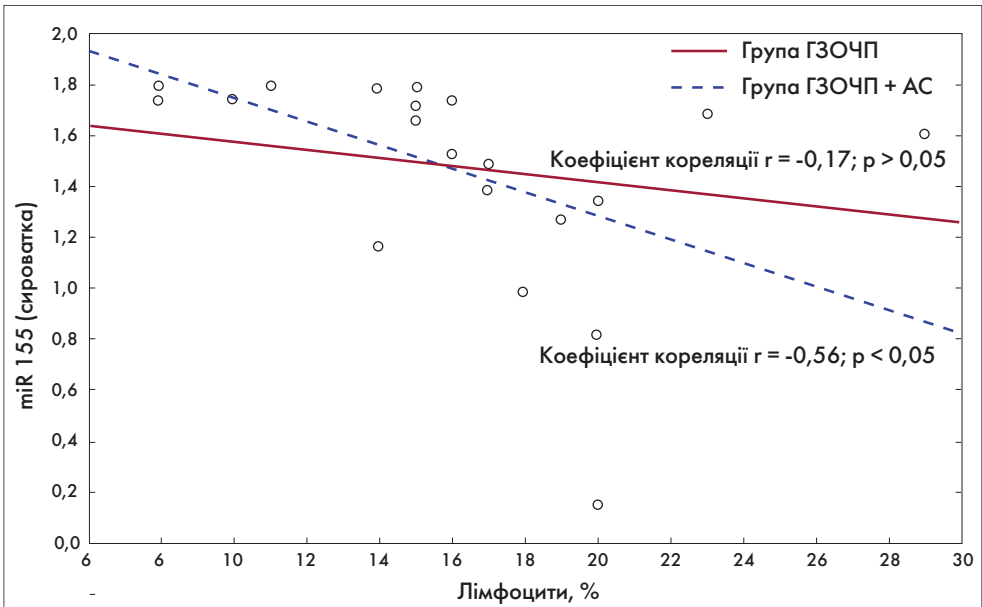


Рис. 5. Взаємозв'язок між відносною кількістю лімфоцитів периферичної крові та експресією miR155 у сироватці крові хворих на ГХЗОЧП з/без АС

отриманої моделі на основі результатів дослідження. Отримані результати засвідчують, що точність регресійного рівняння щодо прогнозування тяжкого сепсису становить 98,8% [37]. Отже, проведене дослідження, що поряд із запальною фазою, яку характеризує синдром системної запальної відповіді (SIRS), розвивається імуносупресивна фаза сепсису – компенсаторний протизапальний синдром (CARS).

Імуносупресія при сепсисі

Головними механізмами, які призводять до імуносупресії при сепсисі, є погіршення функції адаптивної імунної системи, що включає:

- прискорений апоптоз, який призводить до виснаження клітин;
- погіршення реактивності внаслідок посиленої регуляції інгібуючих рецепторів або низькорівневої регуляції

есенціальних костимулюючих рецепторів на поверхні клітин;

- зниження реакції цитокінів [31, 38].

Сепсис-індукований апоптоз клітин адаптивного імунітету

Апоптоз, відомий також як «програмована смерть» клітин, є одним із шляхів, за допомогою яких імунна система підтримує гомеостаз, ліквідує активовані та відпрацьовані клітини. Цей термін почав використовуватися в історичній роботі J. Kerr і співавт. (1972), в якій було описано різні форми некрозу клітин [39]. Апоптоз – фізіологічний процес, що протікає під час нормального росту та розвитку клітин, але він може набутися шкідливих наслідків для виживання організму за багатьох патологічних станів, у тому числі при сепсисі [40, 41].

Центральними регуляторами апоптозу є каспази – цистеїнові протеази. Вони сприяють деградації клітинних білків та ядерного фактору NFκB – транскрипційного фактору, який активує транскрипцію обох генів – і проапоптичного, і антиапоптичного. Гіперзапальна реакція при сепсисі для продукції прозапальних цитокінів потребує активації NFκB та каспаз, при цьому і NFκB, і каспази одночасно викликають апоптоз

Таблиця 2. Порівняльна характеристика показників активованих лімфоцитів та їх регуляторної субпопуляції у хворих на ГХЗОЧП, ускладнені АС, що вижили, та хворих, що померли				
Показники		ГХЗОЧП+АС (вижили) n=54 M±m, %	ГХЗОЧП+АС (померли) n=5 M±m, %	p
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	%	9,41 ±1,02	5,14±0,61	<0,05
	Г/л	0,18±0,03	0,13±0,02	>0,05
CD4 ⁺ CD25 ^{br} CD 127 ^{neg}	%	2,44±0,91	8,01±1,59	<0,05
	Г/л	0,05±0,01	0,11±0,03	<0,05

Таблиця 3. Результати коефіцієнтів регресії щодо виникнення тяжкого сепсису за методом логістичної регресії		
Фактори	Умовне позначення	Коефіцієнт регресії (βi)
Прокальцитонін в сироватці крові (нг/мл)	A	12,129
miR 146a в перитонеальній рідині (U/6)	B	-1,347
miR 155 в сироватці (U/6)	C	30,922
Сума показників ССЗВ	D	1,036
ОВМ стимульований <i>E.coli</i> (%)	E	20,333
CD4 ⁺ 25 ⁺ 127 ⁻ (%)	F	88,83
Лімфоцити (%)	G	-0,116
Константа		-113,05

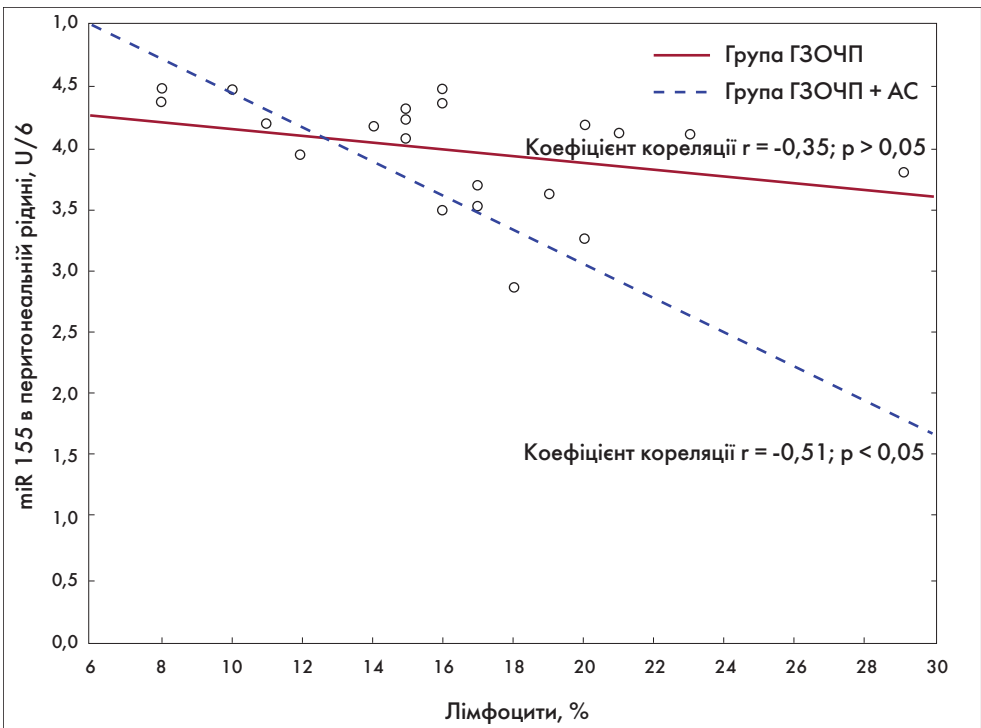


Рис. 6. Взаємозв'язок між відносною кількістю лімфоцитів периферичної крові та експресією miR155 у перитонеальній рідині хворих на ГХЗОЧП з/без АС

адаптивних імунних клітин [42, 43]. Апоптоз при сепсисі, як показали вчені, виникає паралельно з прозапальною реакцією. У моделях сепсису на мишах, так само як у хворих із тяжким сепсисом, виникає значна деплеція Т-, В- і дендритних клітин [44-47].

У межах перших 24 год після початку сепсису у хворих виникає лімфопенія, яка розвивається внаслідок рекрутування лімфоцитів із кровообігу у вогнища запалення/інфекцій та апоптичної деплеції CD4- та CD8-лімфоцитів у крові [44]. Посмертний аналіз селезінки та лімфатичних вузлів у померлих від сепсису підтвердив значущу втрату CD4- та CD8-лімфоцитів [45]. Клітини пам'яті та CD8-лімфоцити дуже чутливі до апоптозу за умов системного запалення, таких як септичний шок. Вони швидко виснажуються за цих умов [48].

Результати досліджень демонструють, що виснаження адаптивних імунітетів — головний патологічний компонент сепсису з потенційними несприятливими ефектами для імунної системи організму.

Апоптоз — дуже виражений патологічний процес при сепсисі. Так, у дослідженні S. Wang та співавт. ін'єкція грамнегативних бактерій мишам призводила до апоптозу CD4⁺ та CD8⁺-клітин у тимусі [49]. У 1990-х роках в інших дослідженнях було визначено потужний апоптоз лімфоцитів у різних органах, включаючи селезінку, тимус, товсту та тонку кишку, легені та скелетні м'язи при сепсисі, що був спричинений перев'язкою та пункцією сліпої кишки (CLP) у мишей [50]. В іншому дослідженні визначили апоптоз B22⁺-клітин у кістковому мозку та незрілих Т-лімфоцитів у тимусі [51]. Після цього численні преклінічні дослідження представили точні підтвердження того, що сепсис призводить до значної, викликаного апоптозом, втрати CD4⁺ та CD8⁺-лімфоцитів [52-55]. Значне виснаження Т-лімфоцитів у селезінці та лімфатичних вузлах також знайшли при системній інфекції *Pseudomonas* під час масивних опіків [56]. Хоча деплеція адаптивних імунітетів визнана важливим компонентом патогенезу сепсису, механізми, відповідальні за це, не повністю зрозумілі [57, 58]. На рисунку 7 наведені основні шляхи апоптозу.

Зовнішній шлях апоптозу реалізується через взаємодію головних «смертельних» лігандів, таких як Fas (FasL або CD95L) та TNF- α з відповідними рецепторами «смерті», такими як рецептор Fas (FasR або CD95R) і рецептор TNF (TNFR) відповідно, на поверхні клітин. Взаємодія Fas/FasR призводить до закріплення білків адаптерів FADD та TRADD, із наступною дією FADD із рецептором взаємодіючого білка (RIP).

Внутрішній шлях апоптозу включає порушення цілісності мембрани мітохондрій під впливом різноманітних стимулів, таких як бактеріальні токсини, радіація та ін. Токсичні стимули порушують цілісність мембран мітохондрій, що призводить до відкриття мітохондріальних пор перехідної проникності (MPTP), втрати мембранного потенціалу та виходу мітохондріального цитохрому в клітинну цитоплазму, що в кінцевому підсумку призводить до активації каспази-9, яка розщеплює каспазу-3, призводячи до реалізації апоптозу та некрозу клітин [59-61].

Регуляторні Т-лімфоцити здатні пригнічувати проліферацію Т-лімфоцитів, секретируючи цитокіни і, знову ж таки, сприяти апоптозу Т-лімфоцитів [62]. У септичних пацієнтів відсоток таких клітин збільшується в результаті їх стійкості до апоптозу та зменшення кількості активованих

Т-клітин, що є ще одним потенційним механізмом імунної дисфункції. Експресія цих інгібуючих рецепторів/лігандів на Т-лімфоцитах, антигенпрезентуючих клітинах та тканинах є середовищем, яке сприяє виснаженню Т-лімфоцитів і анергії імунітету в септичних пацієнтів [63, 64]. Однак кінцевим виконавцем усіх апоптичних шляхів є активація каспази-3 — вона викликає фрагментацію ДНК та розпад цитоскелетних, а також ядерних білків, що призводить до некрозу клітин [65, 66].

Одним із основних білків, що контролюють мітохондріальний шлях апоптозу, є родина Bcl-2 білків, які керують вивільненням цитохрому шляхом регуляції мітохондріальної мембранної проникності. Декотрі з антиапоптичних білків належать до родини Bcl-2, до якої включені наступні молекули: Bcl-2, Bcl-x, Bcl-XL, Bcl-XS, Bcl-w, BAG. До проапоптичних білків належать: Bcl-10, Bax-, Bid-, Bim-, Bik-, Bad- і Blk-молекули. Ці білки за участю різних механізмів викликають апоптоз. Так, нефосфорильована форма Bad може переміститися в мітохондрії та викликати вивільнення цитохрому, також може зв'язуватися з Bcl-XL та Bcl-2 білками, таким чином інгібувати їхні захисні ефекти [67, 68]. Хоча механізм цього процесу не зовсім зрозумілий, Bcl-2 та Bcl-XL інгібують апоптоз, регулюючи активацію каспаз [69]. Мітохондріальне пошкодження зустрічається при Fas-залежному зовнішньому шляху апоптозу через розпад Bid, який активується каспазою-8. Він може переміститися в мітохондрії, де зв'язується з Bax/Bak, що теж призводить до апоптозу [70]. Цей механізм — один із відомих ланцюгів інтеграції між двома класичними шляхами апоптозу [71]. Для обох (і внутрішнього, і зовнішнього) шляхів апоптозу активація каспази-3 оркеструє заключний етап апоптозу з некрозом клітин.

Втрата лімфоцитів визначається балансом про- та протизапальних механізмів. У посмертному дослідженні сепсису було зареєстровано зменшення експресії CD28 на Т-лімфоцитах у септичних пацієнтів порівняно з пацієнтами контрольної групи [45]. Ко-стимулююча молекула CD28, якщо вона зв'язується з молекулами B7 на антигенпрезентуючих клітинах, потребує продукції IL-2 та експресії Bcl-XL. Ці два фактори свідчать про антиапоптичний ефект та виживання Т-клітин [72]. Антигенпрезентуючі клітини, включаючи дендритні клітини та макрофаги, виділені або з селезінки, або з легень септичних хворих, мали низьку експресію молекул B7(B7-1/CD80 та B7-2/CD86), що потенційно обмежувало здатність Т-лімфоцитів до ко-стимуляції. Без необхідної поєднаної стимуляції через CD28/B7, коли рецептори Т-лімфоцитів залучають антиген, Т-лімфоцити піддаються процесу, який називають «відсутність функціональної активності» (анергія).

Недавні дослідження також показали, що Т-лімфоцити позитивно регулюють поверхневі рецептори, котрі інгібують функції Т-лімфоцитів. Було ідентифіковано збільшення експресії програмованого рецептора «смерті» 1(PD-1), CTLA-4, В-атенюатора (BTLA) на Т-лімфоцитах, які були виділені посмертно із селезінки та легень, а також із крові через 7 днів після постановки діагнозу «сепсис». Крім того, було визначено збільшення експресії програмованих лігандів смерті -1 та -2 (PD-L1 та PD-L2) на антигенпрезентуючих клітинах, виділених із крові через 7 днів після постановки діагнозу «сепсис» [44, 45]. Експресія PD-L на антигенпрезентуючих та ендотеліальних клітинах була пов'язана з індукцією імунної

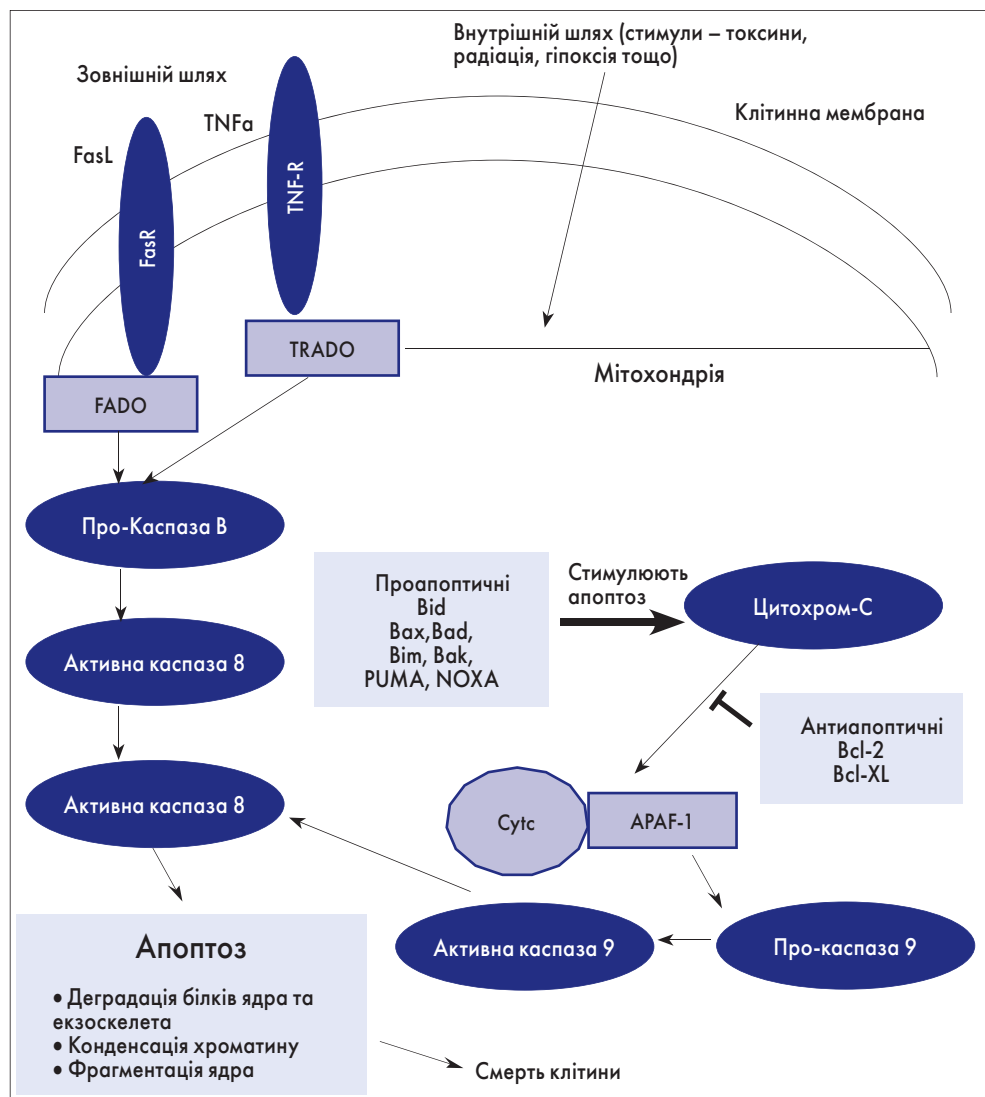


Рис. 7. Основні шляхи апоптозу

толерантності [73, 74]. Збільшення експресії молекул PD-1, CTLA-4 або BTLA (усі — члени суперродини CD28-рецепторів) викликає апоптоз Т-лімфоцитів або клітинну толерантність, що сприяє нормалізації імунного гомеостазу. PD-L та CTLA-4 молекули, так само як і члени родини ліганду TNFR та Fas-ліганд — CD95L), експресуються на спеціалізованому типі CD4⁺-лімфоцитів, які вже самі експресують транскрипційний фактор FoxP3 та поверхневу CD25-молекулу (IL-2R α). Ці клітини було названо регулюючими Т-лімфоцитами (Treg) [75].

Було доведено, що інгібування апоптозу з використанням специфічних інгібіторів каспаз, зокрема каспази-3 у мишей, або збільшена експресія антиапоптичного білка Bcl-2 значуще зменшували апоптоз Т-лімфоцитів і покращували виживання тварин у моделі CLP сепсису [76, 77].

Ще одне важливе спостереження полягало в тому, що у Т- і В-лімфоцитодіфіцитних мишей (Rag-/-knockout) спостерігали підвищену летальність при сепсисі порівняно з диким типом мишей [76]. Інгібітори каспаз не надавали переваг для виживання при сепсисі, це було підставою вважати, що адаптивна імунна відповідь важлива для виживання при сепсисі. Подібні результати преклінічного дослідження також було підтверджено в клінічних дослідженнях септичних пацієнтів.

Виснаження Т-клітин

Виснаження Т-лімфоцитів — це патологічний стан, який часто характеризується втратою ефекторних функцій, збільшеною регуляцією численних інгібуючих рецепторів на поверхні клітин, низькорівневою регуляцією ко-стимулюючих рецепторів, зміною експресії ключових транскрипційних факторів та метаболічними розладами. Таке виснаження спостерігається у хворих на ВІЛ-інфекцію, вірус гепатиту С і рак [78]. Ці процеси було описано в мишей із хронічними вірусними інфекціями [79]. У виснажених Т-лімфоцитів знижена функціональна здатність зі зменшеною

продукцією цитокінів (γ -інтерферону, IL-2, гранзиму-В, TNF- α), у них порушена проліферація, вони більш схильні до апоптозу. Головні інгібуючі рецептори на поверхні Т-лімфоцитів включають: PD-1, атенюатори Т- і В-лімфоцитів (BTLA або CD272), цитотоксичний Т-лімфоцит-асоційований білок-4 (CTLA-4 або CD152), білок мембрани Т-лімфоцитів 3 (TIM-3), та лімфоцит-активованний ген-3 (LAG-3). Ліганди для цих гальмуючих рецепторів зазвичай присутні на антигенпрезентуючих клітинах, таких як дендритні клітини, макрофаги й моноцити, а на цільових клітинах — безпосередньо. PD-1 взаємодіє з програмованими лігандами смерті -1 і -2 (PD-L1, PD-L2), BTLA взаємодіє з HVEM (медіатор розвитку вірусу герпесу), TIM-3 із CEACAM-1 (карцино-ембріональна, пов'язана з антигеном адгезивна молекула -1) або з галактин-9, LAG-3 взаємодіє з молекулою антигена класу основного комплексу гістосумісності (МНС), молекула CTLA-4 взаємодіє з CD80/CD86 на антигенпрезентуючих клітинах [60]. Ко-стимулюючі сигнальні молекули CD28 на поверхні клітин знаходяться поряд із рецептором Т-лімфоцитів (TCR), і вони потрібні для оптимальної функції Т-лімфоцитів, включаючи проліферацію, виживання клітин та продукцію IFN- γ , IL-2, які є важливими для боротьби з інфекціями [80].

У доповнення до апоптозу виснаження Т-лімфоцитів, яке веде до зниження реактивності, відіграє ключову роль у патофізіології імуносупресії, спричиненої сепсисом [2, 81].

Виснаження Т-лімфоцитів часто розвивається при персистуючій присутності антигена та/або запаленні [82]. Високе антигенне навантаження та запалення, викликане інфекцією, є характерними особливостями сепсису [83]. Саме тому у Т-лімфоцитів є пролонгована здатність реагувати на персистуючі стимули, котрі можуть призвести до збільшеної експресії на поверхні клітин інгібуючих рецепторів.

Продовження на стор. 42.

Глумчер Ф.С., д. мед. н., професор, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Чоп'як В.В., д. мед. н., професор, Федоров В.Ю., д. мед. н., Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького

Сепсис: патогенез, імунодіагностика та імуноterapia (огляд та власні спостереження)

Продовження. Початок на стор. 38.

Це ще раз підкреслює необхідність адекватної санації інфекційного вогнища.

PD-L1 є одним із головних лігандів, які взаємодіють з інгібуючими рецепторами під час сепсису. PD-1 зазвичай позитивно регулюється на поверхні CD4⁺ та CD8⁺ Т-лімфоцитів у відповідь на стимуляцію, щоб попередити надмірну активацію Т-лімфоцитів [82, 84]. Низькорівневі сигнали PD-1, які призводять до дисфункції Т-лімфоцитів, включають внутрішньоклітинний імунний рецептор тирозин-залежний тригер (ITSM) та імунний рецептор, який оснований на тирозин-пригнічуючих властивостях (ITIM) і рекрутує тирозин-білкові фосфатази SHP1 та/або SHP2 (відповідність SRC2 області, яка містить фосфатази). Численні преклінічні дослідження показали тривале збільшення експресії PD-1 та PD-L1 під час сепсису. У моделях на тваринах сепсис викликав збільшену експресію PD-1 на Т-лімфоцитах та PD-L1 експресію на моноцитах, яка пов'язана зі збільшеним апоптозом Т-лімфоцитів та вищою смертністю в моделі CLP на мишах. У посмертному дослідженні Т-лімфоцити показали збільшення експресії PD-1 та зменшення експресії рецепторів IL-7 (IL-7R або CD127) та CD28 на лімфоцитах [45].

Проліферація Т-лімфоцитів погіршується також при сепсисі [53, 85]. Нещодавно проведені дослідження показують, що

експресія PD-1 суттєво збільшується в периферичній крові на CD4⁺ і CD8⁺-лімфоцитах під час виділеної з крові інфекції *Candida*, пов'язаної з активацією CD8⁺ Т-лімфоцитів (збільшена експресія CD69), зменшення ко-стимулюючої експресії CD28 та IL-7R [86]. В іншому проспективному клінічному дослідженні було виявлено, що в умовах прогресування сепсису Т-лімфоцити збільшували експресію TIM-3, LAG-3, CTLA-4 та зменшували експресію IL-7R і секрецію IFN-γ при ex vivo стимуляції поряд зі збільшенням експресії PD-L1 на дендритних клітинах [87]. Це дослідження доводить, що експресія інгібуючих рецепторів була порівняно низькою на початку сепсису, але суттєво збільшувалася, якщо сепсис прогресував [88].

N.Shubin та співавт. показали, що експресія BTLA була значно збільшена на циркулюючих CD4⁺ Т-лімфоцитах та В-лімфоцитах у септичних мишей, що було пов'язано зі зниженням кількості цих клітин [89]. Крім того, у пацієнтів у критичному стані із сепсисом збільшена експресія BTLA на циркулюючих CD4⁺ Т-лімфоцитах (>80%) корелювала зі збільшеною чутливістю до госпітальних інфекцій [89]. Відомо, що вентиллятор-асоційована пневмонія є однією з найбільш розповсюджених госпітальних інфекцій при сепсисі. Дослідження Boomer та співавт. показало збільшення експресії PD-L1 та HVEM (HVEM-ліганд для BTLA) в легенях септичних хворих порівняно з контрольною групою

[45]. Ці результати підтверджують гіпотезу, згідно з якою у септичних пацієнтів збільшена чутливість до вторинних інфекцій частково внаслідок збільшеної експресії інгібуючих лігандів на паренхімі легень, які забезпечують низькорівневу регуляцію функції Т-лімфоцитів [3].

Виснаження Т-лімфоцитів може також бути посилено розчинними медіаторами, такими як IL-10 та трансформуючий фактор росту-β (TGF-β) [90]. Високе співвідношення IL-10 до TNF-α, як показали дослідження, корелювало зі зростанням летальності в пацієнтів із сепсисом та індукцією IL-10 у ранній стадії сепсису [91, 92]. IL-10 інгібував продукцію прозапальних цитокінів, таких як TNF-α, IL-1, IL-6, IFN-γ, та GM-CSF (моноцит-гранулоцит колонієстимулюючий фактор) і негативно впливав на відповідь імунітетів [93]. Численні клінічні дослідження показали загальну депресію продукції цитокінів під час сепсису, хоча функціональна важливість цього спостереження залишається невизначеною [94-96].

IL-10 може продукуватися великою кількістю типів клітин, з-серед яких основні продуценти — регулюючі Т-лімфоцити (Tregs). Tregs визначаються за допомогою цитофлуометрії як із фенотипом CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺, так і з фенотипом CD4⁺CD25⁺CD127. Кількість їх збільшується під час підгострої фази сепсису. Зростання кількості Tregs під час сепсису корелює з виснаженням CD4⁺

Т-лімфоцитів [97]. Tregs здатні погіршувати функції ефektorних Т-лімфоцитів, викликаючи супресію клітинної проліферації, секреції цитокінів, та індукувати апоптоз [98]. Проведені дослідження також демонструють взаємодію між Tregs та PD-1, тому що одночасне виснаження Tregs та блокада PD-1 викликали синергічне покращення вірусного контролю і реверсування виснаження CD8⁺ Т-лімфоцитів [99].

TGF-β є ще одним протизапальним цитокіном, який погіршує функції Т-лімфоцитів щодо продукції IL-2 та проліферації клітин і викликає розвиток Tregs [100, 101]. Рівні TGF-β у сироватці крові були збільшені в пацієнтів у ранній стадії сепсису [102, 103]. Преклінічні дослідження також демонструють підвищення рівня TGF-β під час експериментального сепсису [104, 105]. TGF-β негативно впливав на проліферацію Т-лімфоцитів та погіршував викликану Т-клітинами імунну відповідь у легенях [106]. А. Ayala та співавт. показали, що збільшення рівня TGF-β корелювало з пригніченням функцій спленоцитів (продукція IL-2) у моделі CLP сепсису, а лікування моноклональними антитілами проти TGF-β зменшувало дисфункцію спленоцитів [104]. Саме тому протизапальні цитокіни, такі як IL-10 та TGF-β, можуть сприяти індукованому погіршенню функції Т-лімфоцитів при сепсисі. Як було зазначено вище, збільшена експресія інгібуючих рецепторів на Т-лімфоцитах збільшувала число Treg та загальну депресію цитокінів із трансформацією в протизапальний фенотип та схилила баланс на користь імуносупресії при сепсисі [3, 38].

Далі буде.

Біль, знеболення та інтенсивна терапія, 2018, № 3.

37

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

10 років РАЗОМ **X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ**
ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України

IV МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

За підтримки: Президента України, Кабінету Міністрів України, Міністерства охорони здоров'я України, Київської міської державної адміністрації

Під патронатом: Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я

Організатори: НМАПО імені П.Л. Шупика, LMT, Компанія LMT, LMT School

Генеральний партнер: Canon

Офіційний партнер: LMT School

17-19 квітня 2019 року

КРАЇН « 35 65 » НАУКОВИХ ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ « 400 800 » ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ « 15000 100 » ЛІКАРСЬКИХ СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

Міжнародний Виставковий Центр м. Київ, Броварський пр-т, 15 станція метро «Лівобережна»

MEDICAEXPO Міжнародна виставка охорони здоров'я

PHARMAEXPO Міжнародна фармацевтична виставка

✓ **Весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини, новинки фармацевтичних препаратів від світових та вітчизняних виробників**

✓ **Науково-практичні заходи**

✓ **Школи та майстер-класи на діючому обладнанні**

З питань участі у виставках: +380 (44) 206-10-16, med@lmt.kiev.ua

З питань участі у Конгресі: +380 (44) 206-10-99, marketing@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA **WWW.HCM.IN.UA**

АНОНС

10 років РАЗОМ **X ЮВІЛЕЙНИЙ МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ**
ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

17-19 квітня 2019 року

УВАГА! НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ ФОРУМУ

МВЦ, м. Київ, Броварський пр-т, 15

VIII МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС
Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України

IV МІЖНАРОДНИЙ ФОРУМ МЕНЕДЖМЕНТ В ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я

Назустріч знаменній події

17-19 квітня 2019 р. відбудеться X Ювілейний Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині – здоров'я нації». Організують захід НАМН України, НМАПО ім. П.Л. Шупика, компанія LMT. Захід проводиться за підтримки Президента України, КМУ, МОЗ, Київської міської державної адміністрації та під патронатом Комітету з питань охорони здоров'я ВР.

Результати 9 років роботи Форуму вражають. Його відвідало більше 100 тис. фахівців з усіх куточків України та зарубіжних країн. Відбулося понад 700 конференцій, симпозіумів, семінарів, майстер-класів. Власним досвідом і цінними порадами з учасниками поділилися більше 5 тис. поважних спікерів.

На 3 дні Міжнародний виставковий центр, де проходить Форум, перетвориться на епіцентр подій. У рамках заходу відбудуться: Міжнародна виставка охорони здоров'я MEDICAEXPO, де буде представлено повний спектр обладнання, техніки, інструментарію, виробів медичного призначення від українських і зарубіжних компаній; Міжнародна фармацевтична виставка PHARMAEXPO, на якій презентуватимуть лікарські препарати, парфармацевтичну продукцію, медичні вироби; VIII Міжнародний медичний конгрес, під час якого обговорюватимуться інноваційні розробки для профілактики, діагностики та лікування; MEDZOOM: акцент на досвід і професіоналізм (освітні школи й майстер-класи, що передбачають тестування обладнання й консультації).

Паралельно з Форумом відбуватимуться 2 профільні заходи: на міжнародному форумі «Менеджмент в охороні здоров'я» представники органів влади, керівники державних та приватних медичних закладів, головні лікарі та їх заступники, власники та представники бізнесу, міжнародні експерти обмінюватимуться досвідом щодо того, як адаптуватися до нових умов і налагодити якісну роботу під час реформування галузі. На VIII Міжнародній виставці медичного і оздоровчого туризму SPA&Wellness – Healthcare Travel Expo будуть представлені національні експозиції, провідні клініки, медичні та реабілітаційні центри, санаторно-курортні установи, SPA&Wellness курорти України, Польщі, Угорщини, Болгарії, Ізраїлю, Словаччини, Словенії, Туреччини, Південної Кореї, Малайзії, Румунії та багатьох інших країн.

З питань участі у виставках: тел.: +380 (44) 206-10-16, 206-10-98; e-mail: med@lmt.kiev.ua, pharm@lmt.kiev.ua
З питань участі у Конгресі: тел.: +380 (44) 206-10-99, 206-10-18; e-mail: marketing@medforum.in.ua

www.medforum.in.ua

Вопросы выбора оптимальной терапии у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, подлежащих хирургическому лечению

Одними из самых проблематичных нозологий XXI века из-за высокой частоты развития осложнений, случаев летальности, сложности подбора оптимального хирургического и консервативного лечения остаются такие заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), как панкреатит, цирроз печени, функциональные эндокринные опухоли (ФЭО) и онкопатология. Краеугольным камнем их эффективной терапии является и полипрагмазия. Вдобавок количество лекарственных средств, необходимых до и после проведения оперативных вмешательств, а также сроки их назначения снижают комплаенс у и без того тяжелых больных.

Большой популярностью во всем мире пользуется синтетический аналог гормона соматостатина — октреотид, препарат, обладающий рядом преимуществ в вышеперечисленных случаях. В Украине он известен под торговым названием «Октреотид-МБ», производитель — компания «Бендалис ГмбХ», Германия; маркетинг в Украине осуществляет компания «ДЕСПИНА ФАРМА ЛТД». Основные механизмы его действия заключаются в угнетении патологически повышенной секреции гормона роста, тиреотропина, а также пептидов и серотонина, продуцируемых гастроэнтеропанкреатической зоной.

Способность «Октреотида-МБ» блокировать секрецию поджелудочной железы (ПЖ) делает его незаменимым у больных, которым проводятся операции на ПЖ. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом мультицентровом исследовании (Сидоров А.Н., 2004) было доказано, что назначение октреотида во время хирургических вмешательств на ПЖ (преимущественно резекции головки ПЖ) и после них позволяет достоверно снизить частоту таких осложнений, как фистулы, абсцессы, послеоперационный сепсис, развитие которых тесно связано с экзокринной функцией ПЖ. Было отмечено, что периоперационное использование октреотида дает особенно хорошие результаты у пациентов с опухолями ПЖ. С целью профилактики осложнений после операций на ПЖ «Октреотид-МБ» вводят подкожно по 0,1 мг 3 раза в день на протяжении 7 дней с первого дня операции, причем первое введение должно проводиться не менее чем за 1 ч до лапаротомии (Беджанян А.Л., 2004).

«Октреотид-МБ» занимает особое место и в лечении ФЭО, которые служат причиной различных жизнеугрожающих состояний, крайне тяжело поддаются коррекции и значительно снижают качество жизни пациентов.

Поскольку в первичных опухолях и их метастазах имеются рецепторы к соматостатину, октреотид путем угнетения продукции соответствующих пептидов ЖКТ способен влиять на основные клинические признаки таких ФЭО:

- при карциноидном синдроме октреотид уменьшает ощущения приливов жара и диарею. При этом в одном из современных рандомизированных плацебо-

контролируемых исследований было показано, что комбинация октреотида с эверолимусом позволяет повысить выживаемость пациентов с отсутствием признаков прогрессии ФЭО в сочетании с карциноидным синдромом;

- при опухолях, характеризующихся гиперпродукцией вазоактивного интестинального пептида (ВИП) «Октреотид-МБ» положительно влияет на секреторную диарею и, соответственно, сопутствующие нарушения электролитного баланса;

- при лечении глюкагоном на фоне использования октреотида наблюдается стремительное уменьшение некротизирующих мигрирующих высыпаний. Как правило, введение «Октреотида-МБ» сопровождается быстрым понижением концентрации глюкагона в крови, но этот эффект, в отличие от стойкого симптоматического улучшения, при длительном лечении не сохраняется;

- при инсулиномах «Октреотид-МБ» позволяет достичь снижения уровня иммунореактивного инсулина в крови. Что касается операбельности, то у больных с операбельными опухолями использование «Октреотида-МБ» дает возможность восстановить и поддержать нормогликемию до проведения операции, а с неоперабельными — улучшить показатели гликемии;

- у больных с гастриномами на фоне применения «Октреотида-МБ» снижается продукция кислоты в желудке, а в некоторых случаях — и концентрация гастрин в плазме крови;

- хорошие результаты «Октреотид-МБ» демонстрирует у пациентов с соматолибериномами, подавляя проявления акромегалии посредством супрессии секреции соматотропина.

Важно, что, в частности, при ВИП-продуцирующих опухолях может наблюдаться отсутствие их прогрессии, а иногда — даже уменьшение размеров. Рекомендованная доза для лечения ФЭО ЖКТ и ПЖ составляет 0,05 мг 1-2 раза в день с возможным увеличением до 0,2 мг 3 раза в день в случае его нормальной переносимости пациентом под контролем клинических симптомов, уровня гормонов и концентрации 5-гидроксииндолуксусной кислоты в моче при карциноидных опухолях.

Путем угнетения ВИП и глюкагона «Октреотид-МБ» снижает кровоток в органах. Это делает целесообразным его применение у больных циррозом печени



с развитием кровотечений из варикозно-расширенных вен (ВРВ) пищевода и желудка в комбинации с, например, склерозирующей терапией, что способствует более эффективной остановке кровотечений и снижению риска возникновения их ранних рецидивов, а также повышению 5-дневной выживаемости пациентов. В одном из исследований было продемонстрировано купирование острого кровотечения из ВРВ, свидетельствующее, что инъекционная склеротерапия и лечение октреотидом показывают сопоставимую эффективность, одинаково влияя на частоту развития ранних повторных кровотечений, необходимость в переливаниях крови, длительность госпитализации пациентов и количество летальных исходов. Доказано, что эффективность октреотида при кровотечении из ВРВ превышает таковую при использовании вазопрессина и β-блокаторов. Однако следует помнить, что октреотид не проявил своей эффективности в лечении неварикозных кровотечений из верхних отделов ЖКТ. При кровотечении из ВРВ пищевода «Октреотид-МБ» вводят в дозе 25 мкг/ч путем непрерывной внутривенной инфузии на протяжении 5 дней.

Таким образом, целесообразность применения «Октреотида-МБ» в комплексном лечении таких состояний, как панкреатит, ФЭО и кровотечения из ВРВ, абсолютно очевидна. Эффективность этого препарата была доказана в результате многочисленных научных исследований, а «Октреотид-МБ» продолжает демонстрировать отменные результаты в клинической практике.

Подготовила **Татьяна Радионова**

3y

Оголошення для тебе!

ЯКЩО

- ти прагнеш зробити своє життя цікавішим, змістовнішим, насиченим подіями і сповненням нової якості...
- ти радо спілкуєшся й охоче пишеш на різні теми...
- ти лікар або ж невдовзі ним станеш

це оголошення для тебе!

«Медична газета «Здоров'я України» пропонує творчим, грамотним і відповідальним людям з медичною освітою, досвідом роботи в медичній пресі (бажано), умінням логічно мислити і послідовно викладати свої думки роботу в штаті (для киян) або позаштатно – написання статей/оглядів/інтерв'ю. Час від часу можливі відрядження.

Усіх охочих випробувати себе просимо телефонувати: +380 (67) 999 65 87 або надсилати резюме на електронну адресу: elvira26122011@gmail.com

Ми чекаємо тих, хто хоче долучитися до нашої дружньої команди, шукає цікаву роботу з можливістю професійного зростання, гнучким графіком і приємною винагородою.

Безпечність використання парекоксибу в лікуванні післяопераційного больового синдрому

Метааналіз 28 рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень та результатів десятирічного досвіду використання

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) інгібують циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) – фермент, що регулює синтез простагландинів, які відповідають за виникнення болю та запалення [1, 2]. Внаслідок цього НПЗП широко використовуються для зменшення больового синдрому в післяопераційному періоді [3, 5].

Всмысл

Використання традиційних не-селективних НПЗП, які інгібують як ЦОГ-1, так і ЦОГ-2, асоціюється з виникненням багатьох побічних ефектів, у тому числі з порушенням функцій тромбоцитів, посиленням післяопераційної кровотечі та збільшенням крововтрати [6]. Іншим ускладненням при використанні не-селективних НПЗП є подразнення слизової оболонки шлунково-кишкового тракту (ШКТ) [7-9]. В той час як ЦОГ-1 наявна в різних частинах організму людини, включаючи шлунок, де вона відіграє важливу роль у захисті слизової оболонки, ЦОГ-2 переважно локалізується у місцях

запалення [2]. При використанні селективних інгібіторів ЦОГ-2 виникає такий же знеболювальний ефект, як і при застосуванні неселективних НПЗП, проте негативний вплив на органи ШКТ є мінімальним [5, 9-12]. Важливим для хірургічних хворих є те, що інгібітори ЦОГ-2 не впливають на агрегацію тромбоцитів, а їх використання є безпечнішим у прооперованих хворих, ніж використання неселективних НПЗП. Однак використання як селективних, так і неселективних НПЗП може призвести до розвитку ниркової недостатності або порушення функції нирок, виникнення серцево-судинних подій, різноманітних алергічних

реакцій та проявів гіперчутливості до препарату [15-21].

Селективний інгібітор ЦОГ-2 парекоксиб після парентерального введення перетворюється на валдекосиб – активний метаболіт даного препарату. Використання парекоксибу схвалено у 80 країнах у якості анальгетика для зменшення післяопераційного болю. У деяких країнах використання цього препарату рекомендовано для лікування гострого болю [22, 23]. Парекоксиб можна використовувати у комбінації з опіатами для зменшення дози останніх. Дані про безпечність парекоксибу ґрунтуються на 10-річному терміні активного використання препарату в клінічній практиці.

Метою поточного дослідження був аналіз даних клінічних досліджень та інформації, отриманої з моменту реєстрації препарату, для визначення ймовірності розвитку тих побічних реакцій, які зазвичай пов'язані з використанням інгібіторів ЦОГ-2 та НПЗП у пацієнтів, які використовують парексис у післяопераційному періоді.

Методи дослідження

Було проаналізовано дані 28 рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних випробувань парекоксибу для лікування післяопераційного болю [24-41].

Для препарату вивчалася при проведенні ортопедичних (n=11), стоматологічних (n=5), загальнохірургічних (n=1), гінекологічних (n=5), абдомінальних (n=1) та амбулаторних хірургічних (n=1) втручань, а також при виконанні аорто-коронарного шунтування (АКШ, n=2) та холецистектомії (n=2). У більшості досліджених критеріями виключення були: вік до 18 років; вагітність або активна лактація; недавня чи активна виразка ШКТ; наявність онкологічного захворювання; гіперчутливість до НПЗП або опіоїдів; нещодавнє зловживання алкоголем, аналгетиками або наркотичними речовинами та стан зневоднення організму. В усіх дослідженнях було заборонено використовувати певні ліки, особливо аналгетики, протягом певного періоду часу (зазвичай протягом 6-24 год) до застосування парекоксибу. Це не стосувалося випадків, коли вищезазначені препарати використовувалися як частина

протоколу лікування або рутинної премедикації.

Аналіз даних, отриманих з моменту реєстрації препарату

Крім аналізу клінічних досліджень було проведено огляд даних щодо безпечності парекоксибу згідно з повідомленнями, отриманими з моменту реєстрації препарату та початку його клінічного використання. Близько 69 567 300 стандартних одиниць парекоксибу було продано в усьому світі починаючи з I кварталу 2002 року до I кварталу 2014 року. Дані про безпеку були отримані з бази даних компанії Pfizer, яка фіксує та зберігає всі повідомлення про небажані реакції при використанні препарату. Хоча лікарі пов'язували лікування парекоксибом із виникненням певних побічних реакцій, провести пряме порівняння з плацебо виявилось неможливим. Крім того, пацієнти часто отримували й інші медикаменти, які могли сприяти виникненню побічних реакцій. Така ключова інформація, як вік, доза та тривалість лікування, часто була відсутня. Нарешті, супутні захворювання пацієнтів могли відігравати роль у виникненні побічних проявів. Тому важко пов'язувати використання парекоксибу з виникненням зазначених станів, включаючи летальні наслідки. Проте аналіз даних, отриманих із моменту реєстрації препарату, є корисним для виявлення будь-яких потенційно серйозних проблем, пов'язаних із безпекою використання парекоксибу, які могли бути не виявлені під час клінічних досліджень.

Результати

Загалом, у 28 рандомізованих контрольованих дослідженнях 3885 пацієнтів отримували плацебо та 5402 пацієнти отримували парексисб. Найчастіше парексисб отримували в дозі 40 мг (55% пацієнтів), 20 мг (17%) та 80 мг (12%). Зазвичай у клінічних випробуваннях парексисб використовувався в дозі, яка рекомендована інструкцією до препарату (20 або 40 мг внутрішньом'язово або внутрішньовенно, за необхідності кожні 6-12 год, не перевищуючи добову дозу 80 мг, протягом 3-7 днів) [22, 23]. Дозу 1, 2 або 5 мг препарату одноразово отримували пацієнти з післяопераційним болем у стоматології.

Побічні реакції з боку ШКТ

Простагландини відіграють важливу роль у підтриманні цілісності

[illegible]

слизового шару ШКТ за рахунок участі в утворенні слизу, стимуляції продукції бікарбонатів, пригнічення утворення соляної кислоти та покращення кровообігу у слизовій оболонці [43]. ЦОГ-1 локалізується у слизовій оболонці ШКТ, тому використання неселективних НПЗП підвищує ризик розвитку виразок та кровотеч [7-9]. Натомість ЦОГ-2 відсутня у ШКТ, і тому використання селективних інгібіторів ЦОГ-2 є безпечнішим [13, 14]. Дійсно, ускладнення з боку ШКТ виникали у 0,2% випадків при використанні як парекоксибу, так і плацебо. Крім того, з початку клінічного застосування парекоксибу було зареєстровано лише 35 випадків ускладнень з боку ШКТ, у тому числі 4 летальних випадки.

Ниркова недостатність та порушення функції нирок

ЦОГ-1 та ЦОГ-2 присутні в різних структурах нирок і відіграють роль у регуляції багатьох процесів, включаючи контроль водно-електролітного балансу [10, 19, 44]. При використанні як селективних, так і неселективних НПЗП існує ризик розвитку ниркової недостатності або порушення функції нирок [10, 15, 19, 44]. Проте при використанні парекоксибу наведені ускладнення виявлялися з такою ж частотою, як і при використанні плацебо (у 1,0 і 0,9% відповідно). Після початку використання парекоксибу було зареєстровано 77 випадків порушення функції нирок (44 — повністю зворотних), з них 6 — летальних.

Серцево-судинні емболічні та тромботичні події

Серцево-судинні події виникали при використанні як неселективних, так і селективних НПЗП [9, 16, 20, 21]. Можливо, такі стани були спричинені підвищенням артеріального тиску, погіршенням функції нирок, зменшенням утворення простагліну, порушенням балансу простагліну та тромбоксану [45]. Частота серцево-судинних емболічних та тромботичних подій була низькою (<1%) у групах парекоксибу та плацебо. Ці результати відповідають даним попередніх метааналізів щодо безпечності використання парекоксибу у пацієнтів після оперативних втручань [46].

Більшість серцево-судинних ускладнень спостерігалися при тривалому використанні неселективних або селективних НПЗП. Низька частота серцево-судинних подій у даних клінічних досліджень може бути пов'язана з короткотривалістю випробувань та добрим контролем за використанням ін'єкційних форм парекоксибу.

Оскільки серцево-судинний ризик у пацієнтів після АКШ пов'язаний із унікальним і дуже динамічним протромботичним та запальним синдромом, то ефекти парекоксибу натрію у даних пацієнтів можуть не відображати дію цього засобу в інших хірургічних хворих. Механізми кардіоваскулярних тромбоемболічних подій в осіб після АКШ залишаються невідомими й можуть відрізнятися від механізму тих тромботичних подій, які виникають при

використанні НПЗП. Як результат, АКШ є протипоказанням до використання всіх НПЗП, у тому числі селективних інгібіторів ЦОГ-2. При використанні парекоксибу у пацієнтів з АКШ було зареєстровано 66 випадків небажаних ефектів, третина з яких мали летальний наслідок.

Реакції гіперчутливості

Реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк та алергічні реакції під час та після хірургічних втручань, можуть виникати з різних причин, у тому числі внаслідок застосування антибіотиків або анагетиків [17, 18].

Анафілактичні реакції виникали майже з однаковою частотою при використанні парекоксибу (у 8,7%) та плацебо (8,6%). При аналізі клінічних досліджень гіпотензія виникала у 2,6% пацієнтів при використанні парекоксибу та у 2,1% — при використанні плацебо. Більшість випадків гіпотензії були класифіковані як легкі чи середньої тяжкості. Лише у 0,2% пацієнтів обох груп виникала тяжка гіпотензія. Лише 32 підтверджених випадки гіпотензії було зафіксовано з моменту реєстрації препарату (23 з яких були зворотними), у тому числі 3 летальні випадки.

Ангіоневротичний набряк виникав із однаковою частотою у групі парекоксибу (у 2,5%) та групі плацебо (2,8%).

Такі ураження шкіри, як мультиформна еритема, ексфолюативний дерматит та синдром Стівенса — Джонсона, вважають Т-клітинно-опосередкованими реакціями сповільненого типу [47]. У клінічних дослідженнях не було зареєстровано жодного тяжкого ураження шкіри при використанні парекоксибу або плацебо. З моменту реєстрації препарату було зареєстровано 17 випадків тяжкого ураження шкіри. У більшості випадків реакції були зворотними (n=10). Також було повідомлено про 2 летальні випадки.

Маскування ознак запалення

У пацієнтів після оперативних втручань може виникнути запалення як реакція на вплив патогенних мікроорганізмів. НПЗП нормалізують температуру тіла, зменшують біль та набряк у місці запалення, що може призвести до затримки діагностики приєднання нової інфекції у місці травми чи післяопераційної рани. Проте інфекції хірургічної рани та іншої ділянки шкіри чи тканин виникали менш ніж у 0,1% пацієнтів обох груп. Так само, лише 18 підтверджених випадків були зареєстровані з моменту реєстрації парекоксибу, 8 з яких були зворотними. Летальними були 4 випадки.

Додатковий аналіз даних клінічних досліджень

Загалом, результати додаткового аналізу клінічних досліджень підтверджують дані первинного аналізу, який показав однакову частоту розвитку попередньо визначених негативних реакцій у групах парекоксибу та плацебо. При використанні парекоксибу замість плацебо зростала лише ймовірність виникнення ниркової недостатності чи порушення

функції нирок. При використанні парекоксибу порушення функції нирок виникало у 1,3% пацієнтів, а при використанні плацебо — у 0,6%. Випадки порушення функції нирок розподілили на 6 груп. У групі парекоксибу визначалася олігурія (n=33), порушення функції нирок (n=11), ниркова недостатність (n=7), гостра ниркова недостатність (n=2), анурія (n=1), надниркова недостатність (n=0). Серед цих 6 видів порушення функції нирок у групі парекоксибу зростала лише ймовірність виникнення олігурії (парекоксиб=0,8%, плацебо=0,4%).

У групі парекоксибу артеріальна гіпотензія виникала у 2,9% випадків, а у групі плацебо — у 2,1%. Але при порівнянні тяжкості гіпотензії різниця у двох групах була відсутня. У групі парекоксибу легка гіпотензія виявлялася у 1,5%, середньої тяжкості — у 1,2% та тяжка — у 0,2%. У групі плацебо легка гіпотензія була наявна у 1,1%, середньої тяжкості — у 0,9% та тяжка — у 0,2% випадків.

Обговорення отриманих даних

Неселективні НПЗП є ефективними в лікуванні болю та запалення, але їх використання пов'язане з великою кількістю небажаних та потенційно небезпечних ефектів. Такі селективні інгібітори ЦОГ-2, як парекоксиб, були спеціально розроблені для усунення цих негативних реакцій. Зокрема, перевагою використання цієї групи препаратів є менша ймовірність утворення виразок ШКТ та кровотеч, ніж при використанні неселективних НПЗП [12, 13]. За результатами 28 рандомізованих клінічних досліджень, специфічні ускладнення з боку ШКТ виникали лише у 0,2% осіб, які використовували парекоксиб, що підтверджує безпечність застосування даного препарату. Профіль його безпеки вигідно відрізняється від інших ін'єкційних неселективних НПЗП, таких як кеторолак, теносикам та декскетопрофен. Теносикам та декскетопрофен виявляють середню небезпеку щодо ураження органів ШКТ. Кеторолак, один із найбільш широко застосовуваних препаратів при післяопераційному болю, є найбільш небезпечним з усіх НПЗП щодо ймовірності ураження органів ШКТ [48-50]. Дійсно, дослідження, яке порівнювало дані препарати, показало, що парекоксиб є більш безпечним, ніж кеторолак відносно ураження органів ШКТ у здорових осіб похилого віку [51].

Ризик ускладнень, які традиційно асоціюються із селективними інгібіторами ЦОГ (порушення функції нирок, розвиток кардіоемболічних та тромботичних подій, поява реакцій гіперчутливості та маскування ознак запалення), є низьким при використанні парекоксибу. За даними додаткового аналізу клінічних досліджень, статистично значуща різниця між групами парекоксибу та плацебо очевидна лише щодо порушення функції нирок та розвитку гіпотензії. Проте серед усіх видів порушення функції нирок у групі парекоксибу частіше виникала олігурія. Такі небезпечні ускладнення, як анурія, ниркова недостатність та надниркова недостатність,

виникали з однаковою частотою в обох групах. Схожою була різниця при виникненні гіпотензії у досліджуваних групах. При цьому у групі парекоксибу частіше виникала гіпотенія легкого та середнього ступеня тяжкості, в той час як тяжка гіпотензія виникала з однаковою частотою в обох групах (у 0,2% випадків).

Ці висновки були підтверджені даними, отриманими після реєстрації препарату. Менше 100 повідомлень про небажані ефекти було отримано за 13 років використання парекоксибу, коли вже було продано майже 70 млн одиниць препарату. До того ж серед цих повідомлень переважали пацієнти, які одужали чи знаходилися на етапі одужання. Отже, як було зазначено у «методах дослідження», летальні випадки важко пов'язати саме з використанням парекоксибу.

Парекоксиб призначався протягом тривалого періоду кваліфікованим персоналом під ретельним контролем у лікарнях та хірургічних клініках, що, ймовірно, сприяло невеликій кількості побічних реакцій у пацієнтів. Це підкреслює необхідність використання препарату відповідно до інструкції, уникання призначення препарату тим особам, яким він протипоказаний. Парекоксиб має призначатися після ретельного огляду пацієнта та визначення факторів ризику. Ймовірність виникнення ускладнень з боку органів ШКТ мають пацієнти похилого віку; особи з серцево-судинними захворюваннями; пацієнти, які приймають ацетилсаліцилову кислоту; носії *Helicobacter pylori*; пацієнти, які мають або мали такі захворювання ШКТ, як виразки, кровотечі, диспепсія чи запальні процеси; пацієнти, які приймають НПЗП, кортикостероїди чи антикоагулянти. Однак поєднання факторів ризику кровотечі з призначенням парекоксибу не вивчалось в клінічних дослідженнях. Аналогічно, пацієнти з кліренсом креатиніну <30 мл/хв та пацієнти, схильні до затримки рідини, можуть мати більший ризик погіршення функцій нирок, тому в таких пацієнтів має використовуватися мінімальна ефективна доза. При цьому необхідно ретельно стежити за функціонуванням нирок.

Наведені дані показують, що ускладнення, асоційовані з використанням інгібіторів ЦОГ-2 та/або неселективних НПЗП при застосуванні парекоксибу, виникають рідко, що вказує на безпечність цього препарату у пацієнтів із післяопераційним больовим синдромом.

За матеріалами статті

Stephan A. Schug, Bruce Parsons, Chunming Li, Feng Xia. The safety profile of parecoxib for the treatment of postoperative pain: a pooled analysis of 28 randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials and a review of over 10 years of postauthorization data, Journal of Pain Research. — Schug S.A., et al., October 16, 2017.

Список літератури знаходиться в редакції.

Переклав з англ. **Валерій Палько**

Надруковано за підтримки Представництва «Пфайзер Експорт Бі. Бі.» в Україні

PP-DYN-UKR-0016



Бетадин®

повідон-йод



Зрошення при стоматологічних та ЛОР операціях



Антисептична обробка ран та опіків



Гігієнічна та хірургічна дезінфекція рук



Дезінфекція шкіри перед хірургічною операцією, ін'єкціями, пункціями тощо



- Широкий спектр протимікробної дії щодо бактерій, вірусів, грибів, найпростіших
- Без розвитку резистентності
- Добре переноситься шкірою, слизовими оболонками та ураженими поверхнями
- Легко змивається водою
- Зберігається при кімнатній температурі



Побічні ефекти. Місцеві шкірні реакції гіперчутливості, алергічні реакції, свербіж, почервоніння, висипання, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції та інші. Особливі застереження. У новонароджених і дітей до 1 року повідон-йод слід використовувати тільки за суворими показаннями. Лікарська форма. Розчин для зовнішнього та місцевого застосування. 1 мл розчину містить: 100 мг повідон-йоду. Умови відпуску. Без рецепта. Фармакотерапевтична група. Антисептичні та дезінфікуючі засоби. Повідон-йод. D08A G02. Виробник. ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД EGIS, за ліцензією компанії МУНДІФАРМА А.Т., Швейцарія. Бетадин розчин Р.П. № UA/6807/03/01 від 23.08.2012. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Представництво «EGIS ФАРМАС'ЮТИКАЛС ПЛС» в Україні:
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



С.Е. Каторкин, к. мед. н., С.А. Быстров, к. мед. н., А.И. Безбородов, О.Е. Лисин и др.

Применение раствора повидон-йода при операциях на прямой кишке

Хирургия – стремительно развивающаяся медицинская область. В ней внедряется множество новых лекарственных препаратов, оперативных методик, инструментов. Одним из основополагающих принципов хирургии является соблюдение асептики и антисептики.

С момента открытия Джозефом Листером в 1867 г. первого антисептического метода проведения операции с использованием карболовой кислоты медицина и фармация сделали большой шаг вперед в своем развитии и позволили значительно уменьшить количество гнойно-септических осложнений, ранее являвшихся основной причиной летальности после перенесенного оперативного вмешательства. С развитием хирургии применялись все новые антисептические препараты: сулема, йодоформ, трихлорфенол, салициловая кислота. Но проблема возникновения гнойно-септических осложнений по-прежнему остается актуальной.

Современные антисептические препараты дифференцируют на неорганические, биоорганические и синтетические органические.

Идеальный антисептик должен обладать следующими свойствами: воздействовать на широкий спектр бактериальной флоры, оказывать длительное антисептическое действие, быть безопасным для пациента и медицинского персонала, иметь длительный срок хранения.

Широким антимикробным спектром и длительным действием обладают йодсодержащие препараты. Наличие в составе активного йода наделяет препарат широким бактерицидным, спороцидным и противовирусным действием. В основе механизма действия данных препаратов лежит окислительное повреждение ферментов и трансмембранных бактериальных белков, что приводит к изменению пространственной структуры и потере каталитической и транспортной активности.

Сегодня во многих странах мира в качестве кожных антисептиков используются препараты, содержащие активный йод. Выпускаемая за рубежом субстанция комплекса поливинилпирролидона с йодом называется повидон-йод. Зарубежные йодсодержащие препараты выпускаются в различных лекарственных формах (раствор, мазь, аэрозоль, шампунь, жидкое мыло, гель, суппозитории, пудра, салфетки разового употребления, шовный и перевязочный материал, пропитанный препаратом, и др.) и успешно применяются для обеззараживания кожи рук хирурга и операционного поля, профилактики и лечения раневой инфекции, местного лечения ожогов.

В зарубежной литературе отмечены хорошие результаты применения йодсодержащих антисептиков у 242 больных, раны которых перед зашиванием обрабатывались раствором повидон-йода. У 258 больных (контрольная группа) раны обрабатывались физиологическим раствором. Данное исследование подтверждает преимущество использования повидон-йода в хирургической практике в качестве кожного антисептика.

Одним из наиболее распространенных йодсодержащих препаратов в хирургической практике некоторых стран является Бетадин® (активное вещество – повидон-йод) в виде 10% раствора.

В оперативной колопроктологии большое значение в профилактике послеоперационных гнойно-септических осложнений имеет обработка не только кожных покровов, но и слизистой прямой кишки. Для обработки слизистой рекомендуется использовать неагрессивные, но эффективные антисептические средства. Адекватная санация прямой кишки перед операцией позволяет снизить степень воспаления послеоперационной раны и частоту послеоперационных гнойно-септических осложнений.

В оперативной гинекологии Бетадин® является наиболее удобным и эффективным препаратом из группы антисептиков, используемых для обработки кожного покрова и слизистой влагалища перед операцией. Данный антисептик показал свою эффективность при мягком воздействии на слизистую. Именно поэтому мы решили оценить эффективность данного препарата в колопроктологической практике.

Цель исследования: оценка эффективности антисептических свойств 10% раствора Бетадин® при обработке операционного поля и слизистой прямой кишки в колопроктологической практике.

Материалы и методы

Осуществлен анализ данных 110 пациентов, обратившихся в университетскую клинику за 2015-2017 гг. для планового оперативного лечения. Все пациенты были обследованы амбулаторно. Обязательный перечень догоспитального исследования включал: общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, гемостазиограмму, анализ крови на вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекцию, РПР-тест на сифилис, флюорографию, консультацию терапевта. При поступлении в стационар всем пациентам выполнялась ректороманоскопия. Проведены следующие оперативные вмешательства: геморроидэктомия, иссечение анальной трещины, иссечение параректальных свищей.

От каждого пациента получено информированное согласие на участие в исследовании, соблюдены протокол, этические принципы Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Сеул, 2008), трехстороннее Соглашение по надлежащей клинической практике (ICH GCP) и действующее законодательство.

Критериями включения были: возраст пациентов от 18 до 65 лет, наличие показаний к плановому оперативному вмешательству на прямой кишке и перианальной области.

Критериями исключения были: возраст пациентов меньше 18 лет и старше 65 лет; сопутствующие онкологические заболевания; гормонотерапия и химиотерапия в анамнезе; наркомания, токсикомания; иммунодепрессивные состояния (в т. ч. ВИЧ-инфекция); сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации; септические состояния; аллергические реакции на йодсодержащие препараты; гипертиреоз; аденома щитовидной железы; беременность.

Все пациенты были разделены на 2 группы методом случайной выборки.

В 1-ю группу (n=60) включены пациенты, госпитализированные в стационар по четным дням, которым перед проведением оперативного вмешательства выполнялась двукратная обработка операционного поля и слизистой прямой кишки 10% раствором Бетадин®, назначалась антибиотикопрофилактика в предоперационном периоде в виде введения 2 г цефтриаксона за час до операции. В послеоперационном периоде для профилактики гнойно-септических осложнений назначался цефтриаксон по 1 г 2 р./день внутримышечно в течение 5 дней.

Во 2-ю группу (n=50) вошли пациенты, госпитализированные по нечетным дням, которым при проведении оперативного вмешательства выполнялась двукратная обработка операционного поля и слизистой прямой кишки 10% раствором Бетадин® без назначения профилактического курса антибактериальных препаратов в пред- и послеоперационном периоде.

В общем количестве участников мужчин было 45 (40%), женщин – 65 (60%). Средний возраст пациентов 1-й группы – 42,4±4,6 года, 2-й группы – 44,3±5,8 года (t=0,256; p<0,05).

Оперативные вмешательства проводились с соблюдением правил асептики и антисептики.

Подготовка к проведению оперативного вмешательства выполнялась по следующему алгоритму.

1. Операционное поле широко обрабатывалось 10% раствором Бетадин® от центра к периферии путем смазывания. Время экспозиции, согласно рекомендациям производителя, составило 2 мин. Затем проводилась повторная обработка операционного поля и слизистой с последующей экспозицией 2 мин.

2. Операционное поле ограничивалось стерильным операционным бельем.

3. Обработка слизистой прямой кишки осуществлялась также 10% раствором Бетадин® путем введения в прямую кишку длинного корцанга с шариками, смоченными раствором антисептика. Экспозиция также равнялась 2 мин.

Длительность оперативных вмешательств в обеих группах составила 28,5±3,2 мин. После оперативного вмешательства пациентов доставляли в палату, где велось дальнейшее наблюдение до выписки пациента. Средний койко-день составил 5,6±2,3 дня. Выполнялись ежедневные перевязки с 10% раствором Бетадин®, назначались анальгетики до полного купирования болевого синдрома. В динамике изучались следующие показатели: наличие раневого отделяемого, отека и гиперемии тканей вокруг раны, температурная реакция организма, лейкоцитарная реакция.

Результаты и обсуждение

Статистически значимых различий между группами по полу ($\chi^2=0,001$; p=0,05) не выявлено.

Отсутствие гиперемии кожных покровов вокруг раны и отека мягких тканей отмечалось в 1-й группе в среднем к 3,8±1,2 сут, во 2-й – к 4,2±1,3 сут (t=0,226; p<0,05). Температурная реакция организма и общее самочувствие нормализовались в 1-й группе на 3,6±1,1 сут после операции, во 2-й – на 4,0±1,0 сут (t=0,269; p<0,05). Лейкоцитарная реакция на протяжении всей госпитализации оставалась в норме у пациентов обеих групп и статистически не различалась.

Таким образом, не выявлены статистически значимые различия в скорости стихания воспалительных явлений между обеими группами. Эти данные свидетельствуют о необязательном назначении антибактериальной терапии в послеоперационном периоде. Можно также сделать вывод, что профилактическая обработка слизистой прямой кишки и операционного поля 10% раствором Бетадин® является достаточно надежным средством противомикробной профилактики в плановой колопроктологии, при условии, если отсутствуют аллергические реакции на препараты йода или сопутствующая патология щитовидной железы.

Проводя фармакоэкономическую оценку применения раствора Бетадин®, можно сделать вывод, что использование указанного препарата снижает затраты на курс лечения за счет отказа от использования антибактериальных препаратов в пред- и послеоперационном периоде. Уменьшение количества гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде также исключает дополнительные затраты на их лечение.

Высокая эффективность монотерапии раствором Бетадин® обусловлена тем, что он:

- **воздействует на широкий спектр бактериальной флоры;**
- **оказывает антисептическое действие в течение длительного времени в присутствии раневого отделяемого;**
- **не вызывает бактериальной устойчивости;**
- **эффективен как на кожных покровах, так и на слизистой;**
- **устойчив при хранении, что позволяет осуществлять массовые закупки препарата лечебными учреждениями.**

Однако в экстренной колопроктологии при выраженной местной и общей воспалительной реакции необходимо сочетать обработку операционного поля раствором Бетадин® с назначением курса антибиотикотерапии широкого спектра действия.

Выводы

В результате исследования 10% раствор Бетадин® показал себя как надежный антисептик для обработки слизистой и операционного поля, профилактики послеоперационных осложнений в плановой колопроктологии. Монотерапия раствором Бетадин® в плановой колопроктологии позволяет исключить применение антибиотиков системного действия и избежать возникновения антибиотикорезистентности в будущем.

Кетонал®

Кетопрофен

Диклак®

Диклофенак натрію

НА ЗАХИСТІ ПАЦІЄНТА ВІД БОЛЮ ТА ЗАПАЛЕННЯ

- Швидка дія^{1, 2, 3}
- Добовий контроль при одноразовому прийомі^{1, 2}



1. Кетонал® ДУО в лечении болевого синдрома. Данилов Ал.Б. "ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ. Неврология и Психиатрия" №1 | 2013

2. Новые возможности диклофенака с улучшенной фармакодинамикой. Яблучанский Н.И., Лысенко Н.В. Medicus Amicus N1 - 2, 2008

3. Інструкція для медичного застосування препарату (Диклак®, розчин для ін'єкцій — після введення 75 мг диклофенаку натрію шляхом внутрішньом'язової ін'єкції абсорбція розпочинається негайно, а середня максимальна концентрація у плазмі крові, що становить приблизно 2,5 мкг/мл (8 нмоль/л), досягається приблизно за 20 хвилин. Кетонал®, розчин для ін'єкцій — середня концентрація кетопрофену в плазмі крові становить 26,4 + 5,4 мкг/мл через 4-5 хвилин після внутрішньовенної інфузії або внутрішньом'язового введення).

Кетонал® ДУО капсули з модифікованим вивільненням, тверді по 150 мг № 20 РП № UA/8325/03/02; КЕТОНАЛ® розчин для ін'єкцій, 100 мг/2 мл РП № UA/8325/01/01; КЕТОНАЛ® капсули по 50 мг по 25 капсул у флаконі РП № UA/8325/03/01; КЕТОНАЛ® РЕТАРД таблетки пролонгованої дії по 150 мг РП № UA/8325/02/01; ДИКЛАК® ID таблетки з модифікованим вивільненням по 75 мг РП № UA/9808/01/01; ДИКЛАК® розчин для ін'єкцій, 75 мг/3 мл по 3 мл в ампулі РП № UA/1202/03/01; ДИКЛАК® ГЕЛЬ гель 5% по 50 г або по 100 г у тубі РП № UA/8908/01/01; ДИКЛАК® ID таблетки з модифікованим вивільненням по 150 мг РП № UA/9808/01/02.

Відпускаються за рецептом, крім Диклак® гель, який є безрецептурним препаратом.

Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua.

ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г).

Современный взгляд на вопросы периоперационного обезболивания

Болевой синдром остается основной жалобой пациентов хирургического профиля как в до-, так и в послеоперационный период. Причем во втором случае проблема явно преобладает (до 80%, по различным данным), поэтому ее предупреждение и контроль являются неотъемлемыми компонентами периоперационного ведения больных. Это позволяет улучшить исход хирургических манипуляций, снизить частоту осложнений со стороны других органов и систем, а также сократить восстановительный период. Несмотря на, казалось бы, широкую осведомленность в вопросах анестезии, около 50% больных продолжают предъявлять жалобы на неадекватное послеоперационное обезболивание, а тема оптимальной обезболивающей терапии и выбора высокоэффективного безопасного препарата из всего спектра, представленного на фармакологическом рынке, остается актуальной.

Поскольку болевой синдром является интегральной проблемой послеоперационного периода, подход к ее решению должен быть комплексным, что в первую очередь предполагает внедрение превентивных мер. Одним из моментов, требующих внимания, является адекватная оценка выраженности боли. Принято считать, что небольшие по объему хирургические манипуляции ассоциируются с менее интенсивной болью, в результате чего назначается некорректная доза анальгетика. Однако неожиданными стали результаты исследования Hans J. Gerbershagen с коллегами, продемонстрировавшие, что более тяжелые показатели числовой рейтинговой шкалы боли — NRS (Numeric Rating Scale) наблюдались у больных, которым проводились относительно «меньшие» оперативные вмешательства, такие как аппендэктомия, холецистэктомия, геморроидэктомия и тонзилэктомия. Это означает, что интенсивность послеоперационной боли во многих случаях не определяется ни размером разреза, ни объемом поврежденной ткани.

Другой ключевой момент успешной терапии болевого синдрома — следование общепринятому ступенчатому алгоритму обезболивания. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, стартовое лечение должно проводиться неопиоидными препаратами с дальнейшим переходом при необходимости к легким опиоидам и только после того — к сильным опиоидным средствам. Параллельно с опиоидами возможно назначение неопиоидных болеутоляющих, успокоительных и противотревожных препаратов на любой ступени. Изменились взгляды и на кратность приема. Так, на смену терапии «по требованию» пришел принцип поддерживающей терапии «по часам». Такой трехступенчатый подход с назначением правильного препарата в правильной дозе в правильное время является экономически выгодным вариантом, позволяющим достичь результата в 80-90% случаев.

Как известно, наиболее часто применяемой во всем мире группой лекарственных средств для купирования болевого синдрома остаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Существует множество сравнительных клинических исследований по изучению влияния различных молекул НПВП на острую послеоперационную боль. Свою высокую эффективность показал кетопрофен. Его способность положительно сказываться на развитии послеоперационной боли доказана во многих работах в области абдоминальной хирургии, гинекологии, ортопедии, травматологии, ревматологии, кардиохирургии и пр. На основе анализа показателя NNT (number needed to treat — «число больных, требующих лечения»), снижения которого демонстрирует эффективность терапии, определено, что кетопрофен в дозе 100 мг является одним из лучших анальгетиков против острой послеоперационной боли, примерно в 2 и более раз превосходящим такие широко используемые препараты, как: парацетамол 600 мг, ибупрофен 100 мг, этодолак 100 мг, целекоксиб 200 мг, лорноксикам 4 мг, аспирин 600 мг и даже кодеин в дозе 60 мг. NNT кетопрофена был ниже и чем у диклофенака 100 мг, пироксикама 20 мг, напроксена 500 мг, ибупрофена 600 мг, декскетопрофена 25 мг. Наряду с высоким профилем безопасности эти цифры доказывают преимущество кетопрофена перед другими НПВП.

Кетопрофен является неселективным НПВП, производным пропионовой кислоты, обладающим анальгезирующим, противовоспалительным и жаропонижающим действиями. Основные механизмы кетопрофена реализуются через угнетение активности циклооксигеназы (ЦОГ), влияющих на синтез простагландинов, антибрадикининую активность и способность стабилизировать мембраны лизосом, вследствие чего задерживается высвобождение из них ферментов, повреждающих ткани при хроническом воспалении. Также этот препарат уменьшает выделение цитокинов и тормозит активность нейтрофилов. Выраженный обезболивающий эффект кетопрофена объясняется двойным влиянием как на центральный, так и на периферический отдел нервной системы через ингибирование простагландина E2 и действие на уровне задних столбов спинного мозга соответственно. Кетопрофен легко преодолевает гематоэнцефалический барьер. Кроме того, его применение характеризуется быстрым наступлением обезболивающего эффекта, а современные формы препарата с модифицированным высвобождением обеспечивают пролонгированный эффект. Среди всех преимуществ кетопрофена можно назвать широкое разнообразие форм выпуска, что позволяет использовать его в различных клинических ситуациях и комбинациях.

Один из проведенных метаанализов, касающихся сравнения кетопрофена, ибупрофена и диклофенака, определил, что предпочтение следует отдавать кетопрофену: он является более эффективным препаратом с меньшим количеством нежелательных реакций в послеоперационном периоде. А у больных стоматологического профиля кетопрофен демонстрировал более длительное действие, чем нимесулид: пик болевой реакции после приема кетопрофена наблюдался через 12 часов, тогда как после нимесулида — через 6 часов.

Другой метаанализ, проведенный Sh. Derry, T.E. Cooper и T. Phillips по результатам исследований 2009-2017 годов, опубликованным в Кокрановской библиотеке (Cochrane Library), свидетельствует о высокой эффективности кетопрофена в купировании умеренного и тяжелого болевого синдромов. При сравнении кетопрофена с декскетопрофеном количество пациентов, у которых интенсивность боли уменьшилась более чем на 50% за первые 6 часов после перорального приема кетопрофена в дозе 50 мг и декскетопрофена в дозе 20-25 мг, составило 57% и 52% соответственно. Однако на фоне приема кетопрофена повторная доза препарата через 6 часов потребовалась 32% больных, тогда как на фоне приема декскетопрофена этот показатель составил 47%. Отличительной чертой стал и значительный анальгезирующий эффект кетопрофена среди пациентов стоматологического профиля. Побочные проявления от применения кетопрофена были сравнимы с плацебо.

Необходимо обратить внимание, что действие кетопрофена является дозозависимым. В проведенном рандомизированном двойном слепом исследовании кетопрофена как обезболивающего при болевом синдроме после операций на открытом сердце была продемонстрирована его статистически значимая эффективность только в полной дозе, а именно 0,5 мг/кг кратностью приема каждые 6 часов. Тогда как половинная и четвертичная дозировки оказались неэффективными. При этом рекомендованная доза кетопрофена для купирования послеоперационного болевого синдрома составляет 100-300 мг/сутки.

В последнее время все чаще ведется речь о рациональности введения НПВП перед проведением оперативных вмешательств. Уже давно доказана ведущая роль цитокинов и простагландинов в развитии болевого синдрома. Их высвобождение вследствие повреждения тканей значительно возрастает во время проведения хирургических манипуляций, что повышает болевой порог чувствительности центральных и периферических рецепторов и приводит к гипералгезии. Поэтому дооперационное назначение обезболивающих средств позволяет модулировать развитие ноцицептивных реакций в интра- и послеоперационный периоды, в результате чего снижается интенсивность боли после хирургического вмешательства и необходимость в дополнительном приеме болеутоляющих препаратов, а также в применении наркотических анальгетиков. С целью проведения дооперационной анальгезии могут использоваться как препараты, ингибирующие ноцицептивные процессы, так и активирующие эндогенную антиноцицептивную систему. Так, опубликованный метаанализ 2015 года, выполненный под руководством Z.W. Ji, продемонстрировал, что назначение НПВП больным перед тотальным эндопротезированием коленного сустава позволило достоверно уменьшить выраженность болевого синдрома после хирургического лечения.

Проявил свою эффективность в послеоперационном назначении и кетопрофен. Его способность влиять не только на ЦОГ-1, но и длительно ингибировать ЦОГ-2, препятствуя образованию простагландинов, позволяет снизить развитие процессов сенсибилизации. С другой стороны, он обладает антиноцицептивными свойствами, реализующимися через блокирование синтазы оксида азота, снижение выработки провоспалительных цитокинов и активацию липоксина (эндогенного противовоспалительного медиатора), что позволяет повлиять как на болевой синдром, развивающийся в результате непосредственной ноцицептивной стимуляции во время операции, так и на боль, возникающую в послеоперационный период как следствие воспалительной реакции на повреждение.

Таким образом, послеоперационное назначение кетопрофена позволяет предупредить оба механизма развития послеоперационной боли. Это было подтверждено среди 60 больных нейрохирургического профиля, которым проводилась внутривенная премедикация кетопрофеном в дозе 100 мг/100 мл 0,9% раствора натрия хлорида за 1 час

до анестезии. Потребность в повторном введении препарата у этих пациентов на протяжении 12-36 часов после операции была значительно ниже, чем среди больных, которым кетопрофен вводился в той же дозе, но уже послеоперационно. Существует и ряд исследований, свидетельствующих о снижении интенсивности боли после хирургических вмешательств на фоне предоперационного введения кетопрофена. Различные лабораторные и клинические данные объясняют эффективность дооперационного использования НПВП ингибированием ЦОГ-2 на уровне спинного мозга.

Предоперационное применение кетопрофена является более эффективным по сравнению с диклофенаком. Об этом свидетельствуют результаты рандомизированного двойного слепого исследования, в котором больным за 30 мин до удаления третьих моляров нижней челюсти («зубов мудрости») внутримышечно вводили кетопрофен в дозе 100 мг или диклофенак 75 мг. Кетопрофен показал более длительное анальгезирующее действие и в большей степени, чем диклофенак, снизил болевые ощущения и необходимость в дополнительном приеме обезболивающих в течение 6 часов после операции.

Говоря об оперативной онкологии, следует подчеркнуть, что отсутствие влияния кетопрофена на гемодинамические параметры позволяет назначать его ослабленным и гемодинамически нестабильным пациентам. Было доказано, что предоперационная анальгезия кетопрофеном у онкологических больных — одна из наиболее эффективных, поскольку наблюдалось достоверное увеличение интервала времени от момента окончания операции до проявления болевых ощущений, а также более низкие показатели визуальной аналоговой шкалы по сравнению с пациентами, которые не получали НПВП до операции.

Влияние предоперационной анальгезии на выраженность боли после операции изучалось и среди женщин, которым планировалось проведение хирургического лечения по поводу новообразований молочной железы. Премедикация в различных группах пациенток проводилась за 30 мин до применения общей анестезии метамизолом в дозе 1 г, кетопрофеном 100 мг, трамаолом 100 мг или препаратом плацебо. Кетопрофен и трамадол продемонстрировали наилучшую эффективность в отношении контроля болевого синдрома.

В некоторых случаях также важен путь введения: например, анальгетические свойства кетопрофена при внутривенном, внутримышечном и ректальном использовании демонстрируют примерно одинаковые результаты; однако именно пероральный прием непосредственно перед хирургическим вмешательством позволяет существенно уменьшить болевой синдром после выполнения аденоидэктомии у детей.

Были получены свежие данные рандомизированного двойного слепого исследования по изучению эффективности ректального введения кетопрофена перед проведением эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ), что позволяет снизить частоту развития такого осложнения ЭРХПГ, как панкреатит. Такой эффект объясняется способностью кетопрофена ингибировать активность фосфолипазы A2, играющей значительную роль в патогенезе панкреатита.

Патологическое длительное и частое раздражение периферических болевых рецепторов может привести к изменениям в центральной нервной системе, в частности в болевых центрах, что позволяет говорить о недостаточной эффективности рутинных НПВП. В этом случае требуется мультимодальный подход к лечению, то есть включающий в себя препараты разнообразного действия. Это помогает улучшить качество анальгезии, снизить дозировки лекарственных средств и развитие побочных эффектов от терапии. Поскольку кетопрофен не рекомендуется применять в комбинации с другими НПВП из-за высокого риска осложнений, особенно желудочно-кишечных кровотечений, то спектр препаратов для достижения хорошего результата в тяжелых случаях достаточно ограничен. Однако возможным является его сочетание с прегабалином, представителем группы противосудорожных средств, который считается высокоэффективным и безопасным в лечении болевого синдрома, а также характеризуется низкой вероятностью развития фармакокинетического взаимодействия с другими препаратами. Такая комбинация (кетопрофен + прегабалин) позволяет одновременно повлиять на ноцицептивный и нейропатический механизмы боли, которые имеют место у хирургических больных. Кроме того, авторы систематического обзора данных литературы 2014 года B. Penprase, E. Brunetto, E. Dahmani и др. сделали заключение, что габапентины и ингибиторы ЦОГ являются наиболее действенными анальгетиками для послеоперационного введения с целью контроля послеоперационной боли.

Таким образом, кетопрофен — высокоэффективное лекарственное средство для послеоперационного контроля болевого синдрома у хирургических больных. Предоперационное введение НПВП позволяет достичь более стойкого анальгетического эффекта в послеоперационном периоде, поскольку в данном случае влияние на различные механизмы развития боли происходит еще до момента стимуляции ноцицептивной системы и центральной активации ЦОГ-2. Таким образом, дооперационное назначение кетопрофена позволяет снизить интенсивность болевого синдрома, необходимость в дополнительных дозах обезболивающих средств и наркотических анальгетиков после проведения хирургических вмешательств, а также сократить период реабилитации больных.

Подготовила **Татьяна Радинова**

Информация для специалистов сферы здравоохранения. 

Эффективное лечение трофических нарушений нижних конечностей: новый взгляд на пентоксифиллин

Пентоксифиллин – препарат с длительной историей применения и высокой терапевтической эффективностью в лечении заболеваний, связанных с нарушением периферического кровообращения. Благодаря своей безопасности и хорошей переносимости, а также протекторному действию на сердечно-сосудистую систему он очень популярен у врачей различных специальностей. Более чем за 40 лет существования пентоксифиллина было проведено множество клинических и экспериментальных исследований, которые помогли открыть новые свойства препарата и расширили возможности применения. Особенно перспективно его использование при диабетической ангиопатии и посттромбофлебитическом синдроме (ПТФС) – тяжелых и инвалидизирующих заболеваниях, сложно поддающихся лечению.

Место пентоксифиллина в терапии ПТФС

Доля ПТФС среди всех венозных поражений внушительна – 30%. Пусковым механизмом в развитии этого состояния становится острый тромбоз глубоких вен нижних конечностей с последующим развитием патологического тока крови к поверхностным венам и клапанной недостаточностью. Отмечается постепенное варикозное расширение поверхностных вен, что дополнительно ухудшает отток венозной крови с развитием отека, липосклероза, местного воспаления и часто некроза. Таким образом, спустя 3–5 лет после острого тромбоза, а иногда и в более отдаленном периоде у большого числа пациентов с ПТФС развиваются трофические язвы. При этом 70–90% всех трофических язв голени – это результат хронической венозной недостаточности (ХВН), которая поражает не только пациентов преклонного возраста, но и трудоспособное население. При ХВН, в свою очередь, формируется порочный круг с вовлечением в патологический процесс разных уровней поражения, к которым добавляются и воспалительные изменения.

Патологические процессы при ХВН

- Ишемия и гипоксия тканей из-за ретроградного тока крови и застойных явлений с развитием отека.
- Нарушение микроциркуляции с микротромбозами.
- Активация адгезивных свойств лейкоцитов, за счет которых они «перекатываются» по эндотелию (так называемый «роллинг лейкоцитов»), приводя к его поражению. Эндотелиальная дисфункция усугубляется действием лизосомальных ферментов, токсических метаболитов и свободных радикалов, выделяемых лейкоцитами, которые запускают весь каскад патологических процессов. Именно активация лейкоцитов считается ведущим механизмом развития трофических нарушений, что было доказано экспериментальным путем (Coleridge Smith Ph., 1998).
- При длительном и тяжелом течении ХВН возникают не только локальные, но и системные изменения с повышением уровня свертывающих факторов крови и ее вязкости.

Следует отметить, что большое количество пациентов с ухудшением трофики нижних конечностей на фоне ПТФС страдают и сочетанной артериальной патологией, что усугубляет течение заболевания и требует комплексного лечения, направленного на общие звенья патогенеза – на улучшение микроциркуляции, устранение воспалительной реакции и болевого синдрома. И именно такими свойствами обладает пентоксифиллин (Hamer J., 1999).

На заре применения пентоксифиллина предполагалось, что его терапевтический эффект обусловлен лишь периферическим сосудорасширяющим действием. Однако со временем было обнаружено, что он влияет и на текучесть крови, обладает противовоспалительным и иммуномодулирующим действием.

Механизмы действия пентоксифиллина

- Улучшение реологических свойств крови обусловлено прежде всего подавлением фосфодиэстеразы и накоплением циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в тканях. За счет этого повышается уровень простагличина в крови, который обладает антиагрегантным действием благодаря угнетению синтеза тромбосана А2 в эндотелии. Дополнительно на фоне применения пентоксифиллина улучшается пластичность эритроцитов и их деформируемость – они значительно легче проникают через суженные просветы сосудов, улучшая перфузию тканей. Важным свойством препарата является способность подавлять агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, снижать уровень фибриногена и усиливать фибринолиз. Все это способствует повышению текучести крови и улучшению микроциркуляции.

- Иммуномодулирующее и противовоспалительное действие реализуется через подавление синтеза фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) и ряда других провоспалительных цитокинов (g-интерферона, интерлейкинов-1, -2 и -6), которые принимают непосредственное участие в нарушении функции эндотелия. Но этим не ограничивается протекторное действие пентоксифиллина. Он оказывает и антиоксидантный эффект, угнетая активацию нейтрофилов, а соответственно, и синтез свободных радикалов (Crouch S. et al., 1992), играющих одну из главных ролей в повреждении сосудистой стенки.

Механизм действия пентоксифиллина дает основание использовать его как патогенетическое лекарственное средство в лечении трофических язв, особенно смешанной этиологии. Поскольку эта группа пациентов очень сложна, хирургическое лечение не всегда эффективно, а возможности консервативной терапии ограничены.

Способность пентоксифиллина улучшать периферическое кровообращение, независимо от этиологии, была доказана в большом количестве исследований. Так, по данным J.J. Dale и соавт. (1995), а также М.Т. де Сантис и соавт. (2002), он оказался достоверно более эффективным в лечении трофических язв по сравнению с плацебо – 88% против 44% соответственно. Схожие данные были получены М.Р. Colgan – заживление ран на фоне пентоксифиллина было отмечено у 64% пациентов, тогда как в группе плацебо – лишь у 34%.

Перспективы применения пентоксифиллина у пациентов с диабетической ангиопатией

Поражение периферических артерий у пациентов с сахарным диабетом встречается в 25–50% случаев и является предиктором сердечно-сосудистых катастроф и смерти. Риск развития гангрены у них увеличивается в десятки раз по сравнению с общей популяцией, что не только приводит к инвалидизации больных, но и увеличивает риск смерти в ближайшие 5 лет после ампутации.

Этиология диабетической ангиопатии носит смешанный характер. Микро- и макрососудистые нарушения в сочетании с полинейропатией приводят к трофическим изменениям тканей нижних конечностей в высоком проценте наблюдений. Так, частота развития синдрома диабетической стопы встречается у 15% пациентов. А 85% незаживающих язв становятся причиной смерти больных.

В формировании сосудистого поражения на фоне гипергликемии принимает участие целый каскад воспалительных и иммунных реакций, которые потенцируют друг друга, усиливая свое негативное действие. Но основная роль все же отводится хроническому воспалению. Повышенный уровень глюкозы ассоциируется с повышением уровня С-реактивного белка, который, в свою очередь, оказывает повреждающее действие на эндотелий, стимулирует синтез прокоагулянтного тканевого фактора, угнетает фибринолиз и синтез оксида азота, ответственного за тонус сосудов.

Также гипергликемия оказывает стимулирующее действие на продукцию интерлейкинов и ФНО-α.

На фоне всех этих изменений увеличивается агрегация форменных элементов крови, снижаются пластические свойства эритроцитов, развивается устойчивость к действию простациклина и повышается вязкость крови, что способствует тромбообразованию и микроциркуляторным нарушениям.

Пентоксифиллин эффективно влияет на все звенья патогенеза диабетической ангиопатии. Как было указано выше, он улучшает реологические свойства крови, подавляет синтез провоспалительных цитокинов, оказывая иммуномодулирующее и противовоспалительное действие. Кроме того, было обнаружено также и положительное влияние данного препарата на соединительную ткань, что также способствует более быстрому ранозаживлению.

Наибольшее число работ по изучению эффективности пентоксифиллина в улучшении периферического кровообращения посвящено его применению при перемежающейся хромоте, и именно для лечения этой нозологии он был одобрен FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США).

Пентоксифиллин увеличивает дистанцию безболевого ходьбы (ДХБ) и максимально проходимое расстояние по сравнению с плацебо, что было показано в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в 7 медицинских центрах (Porter J.M. et al., 1982), а в дальнейшем подтверждено метаанализом 26 исследований в 2012 году среди больных с перемежающейся хромотой (Stevens J.W. et al., 2012) – эффективность пентоксифиллина оказалась несколько ниже, чем у цилостазола, но достоверно выше, чем у плацебо. При этом переносимость пентоксифиллина была гораздо выше, что особенно важно у пациентов пожилого возраста с коморбидной патологией. Поэтому при уровне доказательности 2В этот препарат может быть использован у пациентов с перемежающейся хромотой.

Эффективность пентоксифиллина в лечении язвенных поражений на фоне сахарного диабета и венозных нарушений также подтверждена многочисленными исследованиями, и убедительные доказательства приведены в коокрановском метаанализе 2002 года А.В. Jull и соавт.

Также заслуживает внимания исследование В.Г. Мишалова и соавт. (2016), которые провели сравнительную оценку эффективности инфузионного раствора пентоксифиллина (Пентотрен раствор для инфузий 0,5 мг/мл по 200 мл во флаконе четыре раза в сутки в течение 10 дней) со стандартной терапией у больных с сахарным диабетом 2 типа и заболеваниями периферических артерий. По завершении исследования ДХБ в основной группе увеличилась почти на 50% от исходной (по сравнению с контрольной – на 7,8%), а проявления нейропатии уменьшились на 40% от исходной (по сравнению с 6,5% в контрольной группе). Таким образом, внутривенная инфузия Пентотрена может быть рекомендована пациентам с заболеваниями периферических артерий при перемежающейся хромоте на стадии клинических проявлений.

Пентотрен – инфузионный препарат пентоксифиллина в оптимальной дозировке и удобной упаковке

Современный препарат Пентотрен, выпускаемый ФФ «Дарница» (Украина), содержит раствор для инфузий пентоксифиллина 0,5 мг/мл во флаконах по 200 мл, что позволяет оптимально его дозировать в зависимости от тяжести клинических проявлений.

В состав Пентотрена дополнительно включены электролиты, усиливающие действие основного вещества. Пентотрен выпускается в полипропиленовых флаконах, что соответствует стандартам GMP (Good Manufacturing Practice) и обеспечивает целый ряд преимуществ:

- сохранение герметичности и стерильности;
- сохранение качества раствора за счет инертности упаковки и отсутствия токсичности;
- удобство при эксплуатации и транспортировке.

Пентоксифиллин в виде раствора для инфузий более предпочтителен по сравнению с пероральными формами за счет более высокой биодоступности и быстрого наступления клинического эффекта. Продолжительность терапии определяется лечащим врачом исходя из тяжести заболевания. При необходимости дополнительно может быть назначена таблетированная форма для длительного приема.

Доказанные многочисленные эффекты Пентотрена на микро- и макроциркуляцию позволяют использовать этот препарат при различных патологических состояниях, связанных с нарушением кровообращения на разных уровнях: ишемический церебральный инсульт; дисциркуляторная энцефалопатия; нарушения периферического кровообращения различного генеза; трофические нарушения в тканях, обусловленные как артериальной, так и венозной недостаточностью; облитерирующий эндартериит; болезнь Рейно; ретинопатии; нарушения слуха, связанные с сосудистыми поражениями; некоторые другие заболевания.

Таким образом, пентоксифиллин – это эффективный, хорошо переносимый и достаточно изученный препарат. Его применение патогенетически обосновано при артериальных и венозных нарушениях периферического кровообращения.

Подготовила **Ирина Чумак**

Pentotren

Пентотрен

Розчин для інфузій. 1 мл розчину містить: пентоксифіліну - 0,5 мг.



* За результатами конкурсу споживачів «Вибір року» в Україні 2016, 2017
www.choice-of-the-year.com.ua

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. РП.Н.№ 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 (посттромбофлебітичний 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, внутрішньопечінковий холестаза; запаморочення, головний біль, асептичний менінгіт, тремор, парестезія, судороги; збудження та порушення сну, тривожність, галюцинації; порушення зору, кон'юнктивіт, крововиливи у сітківку, відшарування сітківки, скотоми; анафілактичні реакції, анафіктоїдні реакції, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм та анафілактичний шок; свербіж, почервоніння шкіри, кропив'янка, токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, підвищена ламкість нігтів; підвищення рівня трансаміназ, 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 °C. Не заморожувати. 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 призначена виключно для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також розповсюджується виключно на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Джерело інформації:

- Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ПЕНТОТРЕН.
- www.darnitsa.ua/press-center/media/105-progresivne-virobnitstvo-infuziynikh-rozchiniv-u-polipropilenovikh-flakonakh-z-evro-kovpachkom[3]

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

**Лікування БОЛЮ
в м'язах та суглобах¹**

Фастум® гель

Кетопрофен гель 2,5%

**Топікальний КЕТОПРОФЕН значно
переважав інші топікальні НПЗЗ за NNT
в плацебо-контрольованих дослідженнях²
Частота побічних ефектів
НЕ відрізнялася від рівня плацебо²**



1. Показання: посттравматичний біль у м'язах та суглобах, запалення сухожиль. За повною інформацією щодо можливих побічних ефектів звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Фастум® гель №382 від 25.06.2015. Р.П. № UA/10841/01/01.

2. Непряме порівняння топікальних НПЗП показало, що кетопрофен був значно кращий за інші топікальні НПЗП у протибольовій ефективності за інтегральним показником NNT у порівнянні із плацебо. Місцеві побічні ефекти, системні побічні ефекти або відмова від препарату через побічну дію у топікальних НПЗП були рідкісними та не відрізнялися від плацебо. Lorna Mason, R Andrew Moore, Jayne E Edwards, Sheena Derry and Henry J McQuay. Topical NSAIDs for acute pain: a meta-analysis. BMC Family Practice 2004, 5:10.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я, для медичних та фармацевтичних працівників.

ФАСТУМ® ГЕЛЬ. 1 г гелю містить кетопрофену 0,025 г. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні засоби для місцевого застосування. Код АТХ M02A A10. **Показання.** Посттравматичний біль у м'язах та суглобах, запалення сухожиль. **Застосування.** 1-3 рази на добу 3-5 см гелю наносити тонким шаром на шкіру. Тривалість лікування визначає лікар індивідуально. **Особливості застосування.** Для уникнення розвитку реакції фотосенсибілізації шкіри рекомендується захищати одягом ті ділянки шкіри, на які наноситься препарат, під час його застосування та протягом 2 тижнів після припинення. 

Протипоказання. Будь-які реакції фотосенсибілізації в анамнезі, відомі реакції гіперчутливості, вплив сонячних променів або УФ-опромінення, гіперчутливість до будь-яких компонентів препарату, III триместр вагітності та інші. **Побічні ефекти.** Іноді шкірні реакції, рідко – фотосенсибілізація, дуже рідко реакції гіперчутливості, диспептичні прояви, виразки, ШКК, посилення ниркової дисфункції та інші.

Категорія відпуску. За рецептом. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату Фастум® гель №382 від 25.06.2015.

Виробник: А.МЕНАРІНІ Мануфактурінг, Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Адреса. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція, Італія.

Представництво "Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ". Адреса: м. Київ, вул. Березняківська 29, 7-й поверх.

Тел: +38 (044) 494 33 85, факс +38 (044) 494 33 89

UA_FAS-02-2018_V1_Press. Останній перегляд 28.03.2018



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**