



Хірургія

Ортопедія. Травматологія

Інтенсивна терапія



№ 3 (37)

15 000 примірників*

Передплатний індекс 49561



Член-кореспондент НАМН України,
доктор медичних наук, професор

Володимир Черній

**Загальні принципи анестезії
та інтенсивної терапії
хірургії кил стравоходу
та лапароскопічної
фундоплікації**

Читайте на сторінці **12**



Доктор медичних наук,
професор

Олександр Галушко

**Дискусійні питання
інфузійної терапії раннього
післяопераційного періоду**

Читайте на сторінці **12**



Доктор медичних наук

Яков Фищенко

**Бипортальная эндоскопическая
хирургия позвоночника при
поясничном спинальном
стенозе**

Читайте на сторінці **34-35**



Кандидат медичних наук

Василий Лесик

**Инновационная
колопроктология и эндоскопия
в Украине: научно-
практический симпозиум
"Живая хирургия 2.0"**

Читайте на сторінці **8**



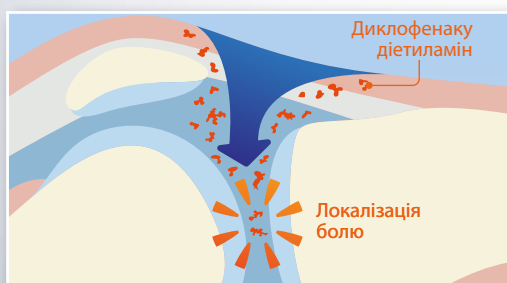
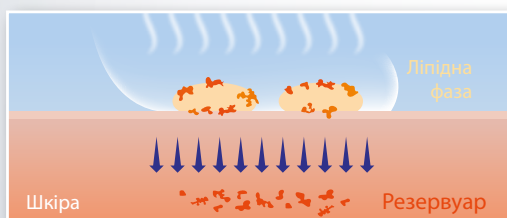
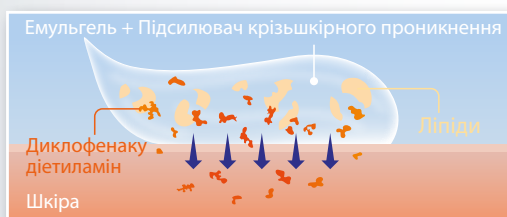
Доктор медичних наук, доцент

Іван Лісний

**Особливості інфузійної терапії
хворих у відділенні інтенсивної
терапії**

Читайте на сторінці **12**

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

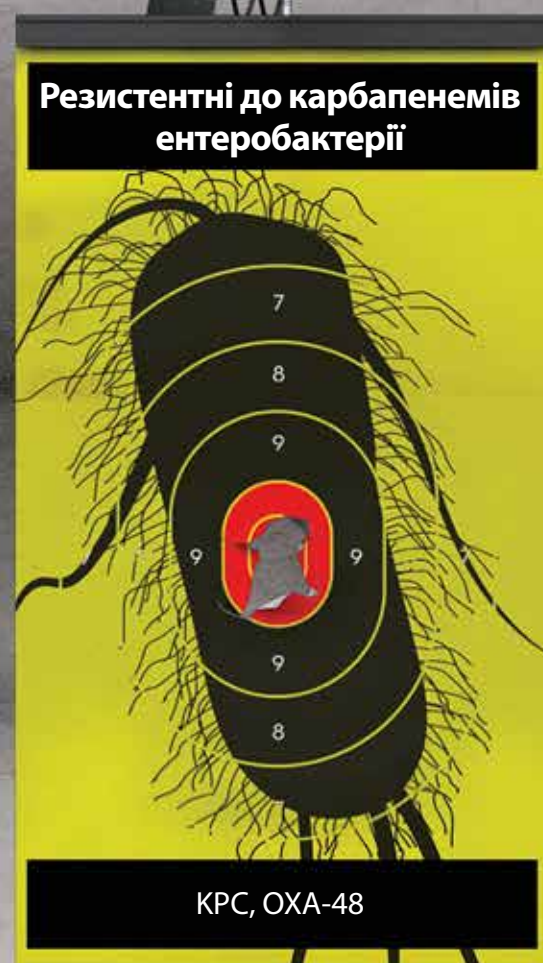
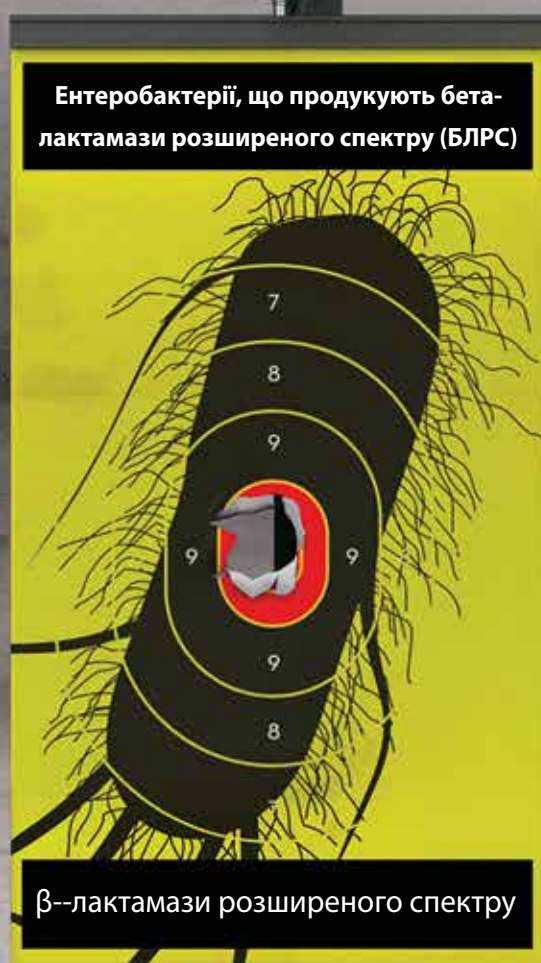
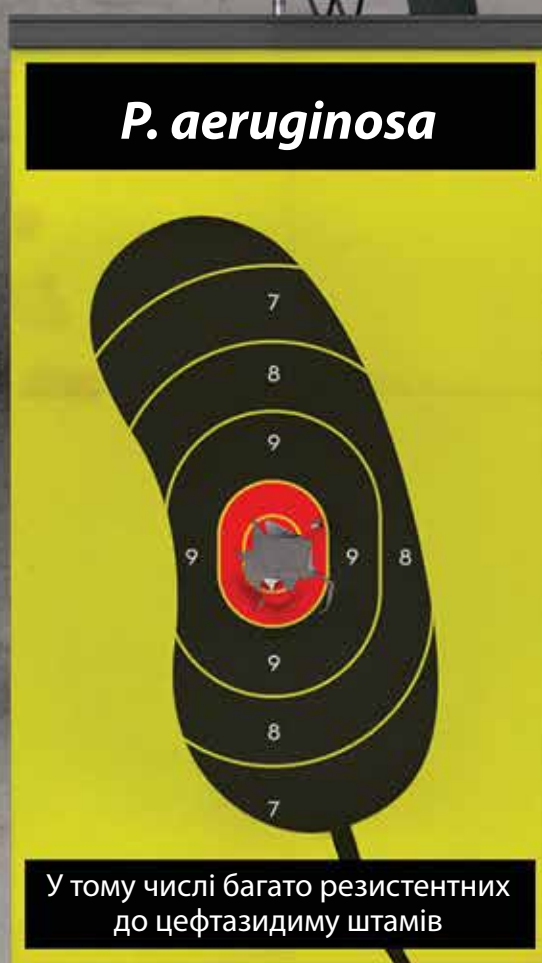
- Вольтарен Форте діє прямо на суглоб та зменшує біль до 12 годин саме там, де потрібно^{2,9}



Радість руху

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.

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 22.02.2019. 3. Ajazuddin 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. Diclofenac: 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. Brune K. Curr Med Res Opin 2007;23:2985–95. Вольтарен® Форте, емульгель для зовнішнього застосування 2,32%. РП. № UA/1811/01/02 від 22.02.2019. Імпортер та уповноважена організація в Україні: ТОВ «ЛаксоСмітКлайн Хелскер Юкрейн Т.О.Б.», Україна. Адреса: 02152, м. Київ, проспект Павла Тичини, 1-Б. Тел. (044) 585-51-85, e-mail: oax/0065@gsk.com. Торгові марки належать або використовуються за ліцензією групою компаній GSK. ©2018 група компаній GSK або їх ліцензіар. Інформаційний матеріал №CHUKR/CHVOLT/0026/18. Дата виготовлення матеріалу: серпень 2018 р.



ЗАВІЦЕФТА (ZAVICEFTA®): нова комбінація цефтазидиму та авібактаму з широким спектром активності щодо резистентних грамнегативних патогенів

ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ:

- Ускладнені внутрішньочеревні інфекції;
- Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, включаючи пієлонефрит;
- Госпітальна пневмонія, включаючи ШВЛ-асоційовану пневмонію;
- Інфекції, викликані аеробними грамнегативними мікроорганізмами, у дорослих пацієнтів, що мають певні обмеження щодо вибору лікування.

ЗАВІЦЕФТА (цефтазидим/авібактам) порошок для концентрату для розчину для інфузій, по 2000 мг цефтазидиму та по 500 мл авібактаму у флаконах; по 10 флаконів з порошком у картонній коробці.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.

Показання до застосування. Лікування таких інфекцій у дорослих: ускладнені внутрішньочеревні інфекції; ускладнені інфекції сечовивідних шляхів, включаючи пієлонефрит; госпітальна пневмонія, включаючи ШВЛ-асоційовану пневмонію. Завіцефту також призначають для лікування інфекцій, викликаних аеробними грамнегативними мікроорганізмами, у дорослих пацієнтів, що мають певні обмеження щодо вибору лікування. **Спосіб застосування та дози.** Препарат Завіцефта вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії об'ємом 100 мл протягом 120 хвилин. Пацієнтам з розрахунковим кліренсом креатиніну ≥ 51 мл/хв вводять по 2000 мг цефтазидиму / 500 мг авібактаму кожні 8 годин. Тривалість лікування при ускладнених внутрішньочеревних інфекціях 5-14 днів, при ускладнених інфекціях сечовивідних шляхів 5-10 днів, при госпітальній пневмонії 7-14 днів, при інфекціях, з обмеженим вибором антибактеріальної терапії – залежно від тяжкості інфекції, патогену(-ів), клінічного та бактеріологічного перебігу захворювання. Пацієнтів з розрахунковим кліренсом креатиніну ≤ 50 мл/хв потрібна корекція дози. Більш дет. – див. повну інстр. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Гіперчутливість до будь-якого іншого антибактеріального засобу групи цефалоспоринов. Тяжкі прояви гіперчутливості (наприклад анафілактичні реакції, тяжкі реакції з боку шкіри) до будь-якого іншого типу бета-лактамного антибактеріального засобу (наприклад пеніцилінів, монобактамів або карбапенемів). Побічні ефекти. Кандидоз, позитивний результат прямого тесту Кумбса, еозинофілія, тромбоцитоз, тромбоцитопенія, головний біль, апаморочення, діарея, нудота, блювання, макулопапульозні висипання, кропив'янка, свербіж, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та лужної фосфатази крові, підвищений рівень гамма-глутамілтрансферази, підвищені рівні лактатдегідрогенази в крові, тромбоз у місці введення, флегміт у місці введення, гарячка. **Особливості застосування.** При застосуванні цефтазидиму/авібактаму повідомлялося про розвиток діареї, асоційованої з *Clostridium difficile*, тяжкість якої може варіювати від легких до загрозливих життю форм. Можливий позитивний результат прямого антиглобулінового тесту (ПАТ або проба Кумбса). Застосування цефтазидиму/авібактаму під час вагітності можливе тільки за умови, що потенційна користь від застосування перевищує можливий ризик. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Не рекомендується застосовувати авібактам у комбінації з пробенецидом. Застосування цефалоспоринов у високих дозах у комбінації з нефротоксичними препаратами, такими як аміноглікозиди або потужні діуретики, може негативно вплинути на функцію нирок. Через можливість антагонізму *in vivo* слід уникати сумісного застосування хлорамфеніколу та цефтазидиму. **Фармакологічні властивості.** Цефтазидим інгібує синтез пептидоглікану клітинної стінки бактерій в результаті взаємодії з пеніцилінов'язувальними білками (ПЗБ), що призводить до лізису та загибелі клітин бактерій. Авібактам – інгібітор бета-лактамаз не бета-лактамної структури. Він інгібує бета-лактамази класів А і С та деякі бета-лактамази класу D за класифікацією Ambler, в тому числі бета-лактамази розширеного спектра (БЛРС), КРС та ОХА-48 карбапенемази, а також ферменти AmpC. Авібактам не інгібує бета-лактамази класу В (метало-бета-лактамази) і не здатний інгібувати багато бета-лактамаз класу D. **Умови відпуску:** за рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/17440/01/01, затверджено Наказом МОЗ України № 1194 від 29.05.2019 р.



«Старі» й «нові» антибіотики проти мультирезистентних грамнегативних збудників: кому, коли і як призначати

Останнім часом з'явилося багато мульти- та панрезистентних мікроорганізмів, і це неабияк ускладнює лікування внутрішньолікарняних інфекцій. Значним досягненням медицини є розробка групи антибіотиків, які діють на деякі найбільш проблемні грамнегативні збудники, а саме на карбапенемазапродукуючі ентеробактерії та стійку до карбапенему *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA). Також розроблені препарати проти стійкої до карбапенему *Acinetobacter baumannii* (CRAB) та штамів, що виділяють метало-β-лактамази (MBL), однак їх кількість є меншою. Важливим питанням є правильне застосування відомих препаратів та нових антибіотиків: у якості монотерапії, у поєднанні одне з одним та з іншими антибіотиками.

Проблемою внутрішньолікарняних інфекцій у всьому світі є складність і/або неефективність їх лікування, що зумовлено збільшенням кількості резистентних грамнегативних бактерій, які викликають дані інфекції [1]. У зв'язку із цим введено нові терміни: грамнегативні мікроорганізми з розширеною стійкістю до медикаментів (extensively drug-resistant, XDR) та панрезистентні мікроорганізми, стійкі до всіх антимікробних препаратів (pan drug-resistant, PDR) [2]. До таких бактерій належать, зокрема, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* та *Pseudomonas aeruginosa* [1, 3]. Для лікування інфекцій, викликаних цими збудниками, існує дуже мало препаратів.

У кількох офіційних звітах 2015 року, зокрема у доповідях Всесвітньої організації охорони здоров'я, Американського товариства з інфекційних захворювань (IDSA) та уряду Великобританії, наголошено, що антимікробна стійкість є однією з основних проблем, яка знижує рівень здоров'я людини і збільшує витрати на медичну допомогу [4-6]. Для вирішення цієї проблеми створено групу нових антибіотиків, що діють на деякі грамнегативні патогени, лікування яких сьогодні є особливо складним, зокрема на ентеробактерії, які виділяють карбапенемази клесієло-пневмонійного типу (KPC), інші карбапенемазапродукуючі ентеробактерії та мультирезистентний (multidrug resistant, MDR) штам *P. aeruginosa*. Наразі завершується розробка найсучасніших антимікробних препаратів, зокрема таких, які діють на патогени, що експресують MBL, мультирезистентний вид *A. baumannii* та інші проблемні збудники.

Крім того, вчені працюють над новітніми методами ерадикації резистентних патогенів, без застосування антибіотиків, адже збудники можуть набувати стійкості й до нових груп антимікробних препаратів [7-9]. До переліку препаратів, які слід застосовувати проти резистентних збудників у США та Європі, увійшли комбінації цефтазидим/авібактам (CAZ-AVI) та цефтолозан/тазобактам (C/T).

У цій оглядовій статті автори спершу оцінили ефективність лікування XDR-патогенів за допомогою добре відомих антибіотиків (колістин, фосфоміцин), які знову почали застосовувати, та препаратів, що призначають найчастіше (тайгециклін, аміноглікозиди, карбапенеми). Дослідники звернули увагу на недоліки цих антибіотиків, навели оптимальні схеми їх дозування і розглянули можливість поєднання новостворених антибіотиків, а саме — особливості їх застосування «у реальному житті», та спробували описати «ідеального кандидата» для призначення таких препаратів. Зрештою, автори зазначили, коли і як слід призначати поєднану антибіотикотерапію.

Механізми розвитку резистентності патогенів, які складно ерадикувати

Нові препарати покликані знищувати патогени, які формують у пацієнта резистентність до дії антибіотика, знижуючи концентрацію останнього в організмі. Основною причиною появи XDR-мікроорганізмів вважають виникнення резистентності до карбапенемів, потужного класу антибіотиків, на фоні вже існуючої стійкості до β-лактамів. Така резистентність сформувалася здебільшого через здатність бактерій виділяти карбапенемазу, що діє як β-лактамаза широкого спектра [11]. Ця проблема призвела до тяжких клінічних наслідків, зокрема відсутності антибіотиків проти цих бактерій. Найбільш типовими представниками XDR-патогенів є ентеробактерії, зокрема *K. pneumoniae*, а найпоширенішими у клінічній практиці збудниками, що блокують ефекти карбапенемів, — *P. aeruginosa* та *A. baumannii*. Відповідно до класифікації за Амблером, більшість карбапенемаз, що утворюються патогеном у процесі розвитку резистентності, належать до класів A, B (MBL) або D (оксацилінази, OXA) [13]. Бета-лактамази з розширеним спектром дії (ESBL) не викликають стійкості до карбапенемів, однак сприяють формуванню загальної антибіотикорезистентності. Це зумовлено тим, що плазмідні, які кодують ESBL та карбапенемази, часто є векторами, які кодують і фактори резистентності до інших антимікробних препаратів, наприклад аміноглікозидів (аміноглікозидомодифікуючі ферменти, або метилази 16S рРНК) і фторхінолонів (білок Qnr або ефлюксні помпи) [11-13].

Модифікації зовнішньої мембрани клітин, особливо мутації мембранних білків — поринів, можуть бути причиною стійкості до карбапенемів; при цьому чутливість до інших β-лактамічних антибіотиків зберігається. Резистентність, зумовлена дією ефлюксних помп, формується без участі карбапенемаз; помпи можуть викликати стійкість до багатьох антибіотиків. Аміноглікозид-модифікуючі ферменти знижують чутливість організму до класу аміноглікозидів; зазвичай вони розташовуються в мобільних генетичних елементах, як і інші фактори резистентності [11-13]. Слід також відзначити, що механізм резистентності до колістину протягом багатьох років був хромосомно-опосередкованим. Однак нещодавно у Китаї виявлено новий вид резистентності до цього антибіотика, зумовлений плазмідними ентеробактерій із мутацією гена MCR-1 [14].

Давно відомі антибіотики та препарати, що призначають найчастіше

Колістин

Колістин — це препарат системної дії, який вводять у формі проліків: колістину метансульфонату (КМС). У ХХІ столітті цей давно відомий антибіотик

застосовують як «препарат відчаю», що зумовлено стрімким зростанням показників резистентності та відсутністю нових антимікробних медикаментів, ефективних щодо стійких штамів [15]. Антимікробні ефекти колістину поширюються на грамнегативні MDR- та XDR-патогени, незалежно від механізму розвитку у них стійкості. Колістин діє на *K. pneumoniae*, *A. baumannii* та *P. aeruginosa*, тоді як бактерії роду *Proteae* від початку нечутливі до нього [15]. У межах Міжнародної програми посиленого моніторингу резистентності (INFORM), що тривала з 2012 по 2015 рік, досліджували ефекти in vitro колістину та нового комбінованого препарату, що містить CAZ-AVI, на ізоляти ентеробактерій, поширені в Європейському регіоні. За результатами цієї програми епідеміологічного нагляду, найефективнішим препаратом був CAZ-AVI, чутливість до якого становила 99,4% (до колістину — 82,8%) [16]. Найкращим препаратом для ерадикації *P. aeruginosa* виявився колістин, а друге місце посів CAZ-AVI; чутливість до них становила відповідно 99,6 та 92,4% [17].

Протягом останнього десятиліття, використовуючи новітні технології, учені вдосконалили фармакокінетичні властивості колістину. Їм вдалося мінімізувати процес гідролізу під час вивільнення колістину із КМС [15]. Сучасні дослідники запропонували вводити навантажувальну дозу колістину та збільшити інтервали між дозами [18, 19], а також коригувати схему дозування з урахуванням кліренсу креатиніну (КлКр); ці рекомендації [20] були впроваджені у клінічну практику [19-21]. Крім того, доведена ефективність скоригованих підтримуючих добових доз колістину. При їх застосуванні у практично 90% пацієнтів із КлКр <80 мл/хв вдається досягти цільової (клінічно значущої) концентрації антибіотика у плазмі (близько 2 мг/л) [22]. Проте, за даними останніх досліджень, в осіб із високим КлКр (>80 мл/хв) виявляють коливання рівня колістину, що зумовлено посиленням виведення антибіотика через нирки. У такому разі, ймовірно, потрібно підвищити дозу колістину або застосувати комбінований препарат [5, 8, 19, 22].

Сучасна клінічна ефективність колістину — показник, розрахований за методом екстраполяції на підставі даних опублікованих досліджень, де вивчали, як правило, бактеріємію та вентиляційно-асоційовану пневмонію (ВАП), викликані грамнегативними MDR- та XDR-збудниками. Утім основними недоліками цих публікацій є дизайн досліджень (ретроспективні не-рандомізовані), неоднакове дозування препарату, незастосування навантажувальної дози та одночасне призначення інших антибіотиків із доведеною in vitro активністю проти певного патогена, що не дозволяє підтвердити ефективність монотерапії колістином [15].

Комбінована терапія із застосуванням колістину була предметом обговорень та критики впродовж тривалого часу;

дієвість цього методу є дискусійною і суперечливою [23, 24]. Встановлено, що комбінована ерадикація карбапенем-резистентних ентеробактерій (CRE) за допомогою колістину та іншого антибіотика, який діє in vitro, підвищувала показники виживання у великих групах пацієнтів, навіть незважаючи на ретроспективний характер досліджень [23-25]. Поєднання меропенему (за мінімальної інгібуючої концентрації (MIK) ≤8 мг/л) з гентаміцином, або тайгецикліном, або колістином суттєво знижувало показники смертності, особливо у пацієнтів із септичним шоком, високою ймовірністю смерті (за даними обстеження) або тяжкими супутніми захворюваннями, які швидко прогресують [25, 26]. Однак при інфекціях кровотоку з низьким ризиком виникнення ускладнень та при небактеріальних інфекціях сечовивідних шляхів (ІСШ) або внутрішньочеревних інфекціях, ймовірно, достатньо монотерапії. [25]. Існують докази того, що пацієнтам із карбапенемрезистентною *P. aeruginosa* (CRPA) краще призначати монотерапію колістином, ніж поєднане лікування. Проте таких даних дуже мало, і якість їх невисока. З іншого боку, зважаючи на фармакокінетичні/фармакодинамічні обмеження колістину та можливість виникнення резистентності до нього, багато клініцистів віддають перевагу комбінованому лікуванню [23, 24].

Фосфоміцин

Препарат фосфоміцин був розроблений у 1960-х роках. Антибіотик вводили внутрішньовенно, у формі фосфоміцину динатрію (ФД), але згодом перестали застосовувати. Відмова від антибіотика була зумовлена наявністю інших протимікробних препаратів та недостатньою чутливістю пацієнтів до фосфоміцину за даними відповідних досліджень [30]. І лише десять років тому цей препарат повернули у клінічну практику. Сьогодні його призначають пацієнтам у вкрай тяжкому стані для ерадикації грамнегативних MDR- та XDR-бактерій [30, 31].

Фосфоміцин чинить бактерицидну дію на чутливі до нього мікроорганізми. Крім того, особливістю цього антибіотика є унікальний механізм пригнічення першої стадії синтезу пептидогліканів, що знижує ймовірність виникнення у пацієнта перехресної резистентності (одночасної стійкості до фосфоміцину та подібного за дією антибіотика) [32]. Фармакокінетичні властивості ФД прості для розуміння, проте фармакокінетика препарату в організмі осіб, які перебувають у критичному стані, вивчена недостатньо. Антибіотик накопичується в сироватці крові та в сечі у значних кількостях, що перевищують MIK, потрібні для пригнічення мікроорганізмів. Крім того, фосфоміцин проникає у достатніх кількостях у ті відділи організму, де це потрібно в умовах інтенсивної терапії (у легені, спинномозкову рідину, всередину абсцесу) [33-35]. При застосуванні ФД рідко виникають токсичні ускладнення [36, 37]. Найчастіше реєструють гіпокаліємію та підвищення рівня натрію; однак ці порушення, як правило, швидко усувають у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ).

Продовження на стор. 4.

«Старі» й «нові» антибіотики проти мультирезистентних грамнегативних збудників: кому, коли і як призначати

Продовження. Початок на стор. 3.

Фосфоміцин нечасто застосовують проти MDR-патогенів, і лише 10 із 342 пацієнтів із інфекціями кровотоку, викликаними CRE, у когортному дослідженні INCREMENT отримували ФД [43]. Ці дані підтверджують, що призначення фосфоміцину досі вважається «терапією відчаю» для карбапенемрезистентних збудників або ІСШ, що виникли під час антибіотикопрофілактики, якщо пацієнта попередньо лікували препаратом із XDR-активністю.

Кілька років тому автори статті зробили власне відкриття. Під час лікування 48 пацієнтів у вкрай тяжкому стані деяким із них (майже половині) призначили першу дозу фосфоміцину протягом 24 год від початку інфекції. У таких осіб результати терапії були кращими, ніж у пацієнтів, які отримали відтерміноване лікування [31]. Оскільки антимікробні препарати найбільш ефективні за умов раннього призначення [53], щоб швидко виявити пацієнтів, яким показаний ФД, у них можна провести бактеріологічне дослідження [54] або експрес-діагностику на наявність карбапенемазпродукуючих бактерій [9]. Очевидно, що можливості застосування внутрішньовенної форми фосфоміцину остаточно не досліджені.

Тайгециклін

Протягом останніх десяти років тайгециклін призначають як «препарат відчаю» проти CRE та стійкої до карбапенему *A. baumannii* [69].

Тайгециклін практично завжди є компонентом комбінованої терапії, враховуючи певні характеристики препарату та попередні дані про зростання смертності у пацієнтів, які його отримували (особливо при лікуванні осіб у вкрай тяжкому стані та монотерапії тайгецикліном) [75]. До появи нових антимікробних препаратів (описаних далі) тайгециклін поєднували лише з колістином або меропенемом [25, 69, 76]. Результати лікування пацієнтів комбінацією колістин/тайгециклін описані в ретроспективному когортному дослідженні INCREMENT. Смертність пацієнтів із групи високого ризику, із CRE-інфекціями, які отримували комбіноване лікування з тайгецикліном (79 пацієнтів), була нижчою, ніж при монотерапії колістином [27].

У 2016 році опубліковано систематичний огляд, який охоплював 25 досліджень (21 контрольоване та 5 неконтрольованих) ефективності тайгецикліну при лікуванні CRE-інфекцій [85]. Дослідники вивчали рівень загальної смертності, клінічні результати лікування та дію препарату на збудник захворювання. У групах, яким призначали комбіновану терапію з тайгецикліном, та у когортах, що отримували інше лікування, дані показники не різнилися. За результатами аналізу в межах груп, у пацієнтів, які отримували схеми із тайгецикліном, смертність протягом 30 днів була значно нижчою, ніж в осіб, яким призначили монотерапію (BP=1,83 [95% ДІ=1,07-3,12; p=0,03]) або інші варіанти антибіотикотерапії (BP=0,59 [95% ДІ=0,39-0,88; p=0,01]) відповідно.

Тайгециклін можна застосовувати для емпіричного лікування, якщо клініцисти передбачають (на підставі епідеміологічних даних) наявність у пацієнта *A. baumannii*, чутливої до цього антибіотика [82].

Аміноглікозиди

Внаслідок поширення в усіх країнах XDR-патогенів, зокрема CRE, лікарі знову повернулись до аміноглікозидів, що діють навіть на ізоляти з розширеною резистентністю [88]. Аміноглікозиди, як правило, застосовують у складі комбінованих схем, і лише при ІСШ їх призначають у формі монотерапії. У зв'язку з особливостями фармакокінетики й фармакодинаміки цих антибіотиків монолікування аміноглікозидами не використовують при захворюваннях інших систем. Виявлено, що в осіб із CRE-інфекціями (за винятком ІСШ), які отримували аміноглікозидну монотерапію, показники смертності були надзвичайно високими і становили 80% [95]. Тому аміноглікозиди рекомендують поєднувати з іншими антибіотиками, що діють на конкретного збудника. Були проведені обсерваційні дослідження у великих когортах пацієнтів із інфекціями, викликаними штамами *K. pneumoniae*, що виділяють карбапенемази типу KPC. В осіб, які отримували комбіновану терапію карбапенемом і аміноглікозидом, показники смертності виявилися найнижчими (якщо для ерадикації збудника було достатньо МІК меропенему ≤ 8 мг/л) [25, 26, 95].

В осіб, яким призначали короткотривалу (5-7 днів) терапію аміноглікозидами 1 раз на добу, реєстрували менше ускладнень з боку нирок, ніж у пацієнтів, яким застосовували антибіотики кілька разів на день [110, 111]. За таких умов навіть застосування високих доз аміноглікозидів практично не викликало нефротоксичності [101, 102]. В осіб у вкрай тяжкому стані іноді виникало гостре ураження нирок (у 12-17% випадків); нефротоксичні ускладнення також реєстрували в осіб із септичним шоком і в пацієнтів, які отримували тривале (>10 днів) лікування аміноглікозидами [110, 112]. Отже, аміноглікозиди слід призначати під ретельним наглядом лікаря, щоб забезпечити ідеальне дозування (терапевтичне й водночас нетоксичне).

Відповідно до даних табл. 1, амікацин та гентаміцин рекомендують призначати 1 раз на добу, без навантажувальної дози [111]. Вищі дози рекомендовані пацієнтам із тяжкими інфекціями, викликаними CRE. При введенні у високих дозах препарат накопичується в сироватці крові у максимальній концентрації (30 та 60 мг/мл відповідно), і завдяки цьому отримують цільовий фармакодинамічний рівень антибіотика, що у 8 разів перевищує МІК, потрібну для пригнічення патогена [111, 123].

У межах комбінованого лікування аміноглікозиди поєднують майже з усіма класами антибіотиків [88]. Отримано позитивні результати досліджень *in vitro*, у яких вивчали поєднане застосування аміноглікозидів та карбапенемів проти ізолятів CRE [124, 125].

Карбапенемвмісні схеми лікування та подвійна терапія карбапенемами

У наш час існують нові антибіотики, що містять β -лактами/інгібітори β -лактази і діють на бактерії, які виділяють карбапенемази типу KPC. Однак раніше у таких ситуаціях лікарі застосовували карбапенеми. Їх призначали

в якості невідкладної терапії проти карбапенемазпродукуючих патогенів, незважаючи на очевидну парадоксальність такого лікування [25, 76].

За результатами досліджень грецьких учених, при комбінованій меропенемвмісній терапії інфекцій кровотоку, викликаних карбапенемрезистентною *K. pneumoniae*, найнижчі показники смертності реєстрували, якщо МІК проти збудника становила ≤ 8 мг/л (при підвищенні МІК до показника >9 мг/л у пацієнтів, які отримували поєднане лікування з карбапенемом, смертність зросла з 19,3 до 35,5%) [25]. Подібні результати отримано в Італії. Дослідники вивчали 36 пацієнтів із інфекціями кровотоку, зумовленими *K. pneumoniae*, що виділяє карбапенемази типу KPC, і встановили, що ефективність меропенемвмісної терапії залежить від МІК антибіотика. Показники смертності пацієнтів, у яких МІК меропенему була ≤ 8 мг/л, виявились значно нижчими (при підвищенні МІК антибіотика до показника >16 мг/л смертність зросла із 15,8 до 35,2%) [76]. Цікаво, що найкращий результат від багатоконпонентної карбапенемвмісної терапії виявлено у пацієнтів із високим ризиком смертності (тобто в осіб із септичним шоком) [25].

Сьогодні замість карбапенемів призначають нові β -лактамі антибіотики, що діють на штами *K. pneumoniae*, які виділяють карбапенемази типу KPC, з урахуванням індивідуальної чутливості до препарату. Проте, за даними попередніх досліджень, схеми, що містять карбапенем, не менш ефективно знижують смертність від тяжких інфекцій, викликаних *K. pneumoniae*, що виділяє лактамази типу VIM-1 (при цільовій МІК карбапенему <4 мг/л) [127]. За відсутності нових антибіотиків, які б діяли на патогени з метало- β -лактамазною активністю, у невідкладних випадках, імовірно, можна призначати карбапенеми. Карбапенеми особливо ефективні проти збудників із розширеною резистентністю, які виділяють карбапенемази типу VIM або ферменти типу KPC та VIM.

Препарати, що містять два антибіотики із групи карбапенемів, можна застосовувати як «терапію відчаю» проти CRE (із розширеною резистентністю та панрезистентних). Такі дані було отримано в дослідженні Bulik et Nicolau, де пацієнтам призначали ертапенем і доріпенем [128]. Нещодавно були опубліковані результати обсерваційних досліджень за участю 211 пацієнтів, які отримували подвійну терапію карбапенемами [133]. Найпоширеніша комбінація передбачала застосування ертапенему (1 г вводили внутрішньовенно кожні 24 год протягом 30 хв) та меропенему (2 г кожні 8 год). У зв'язку з додатковим призначенням інших антибіотиків (переважно колістину) у майже третини пацієнтів, неможливо оцінити безпосередню ефективність подвійної терапії; однак отримані у цьому дослідженні показники одужання (70%) та смертності (26%) свідчать про можливість призначення таких антибіотиків особам у дуже тяжкому стані (у 50% з яких виявляють бактеріємію). Крім того, слід відзначити дослідження, в якому взяли участь 27 пацієнтів із інфекціями, викликаними панрезистентними патогенами, більшості

яких призначали лише два карбапенеми. У 78,5% із цих осіб отримано позитивні клінічні результати та проведено ерадикацію збудника [131]. За даними подібного дослідження, де подвійну терапію карбапенемами поєднували з колістином, доведена аналогічна клінічна ефективність цих антибіотиків (у 75% випадків) [132].

Подвійна терапія карбапенемами (з колістином або без нього) може бути перспективним методом лікування при інфекціях, викликаних панрезистентними ізолятами ПДР, що продукують сериновмісні карбапенемази.

Нові антибіотики

Цефтолозан/тазобактам

Цефтолозан/тазобактам (С/Т) – це комбінований препарат, що містить інгібітор β -лактамаз, відомий протягом багатьох десятиліть, і новотворений оксिमіно-цефалоспорин, що нагадує за структурою цефтазидим. Даний препарат має сильну дію щодо *P. aeruginosa* завдяки високій родовій спорідненості цефтолозану до пеніцилінзв'язуючих білків, невід'ємного компонента цих бактерій [113, 136]. Характерні для *P. aeruginosa* механізми розвитку резистентності, наприклад надмірне утворення ефлюкських помп, втрата білка-порину зовнішньої мембрани OprD та гіперпродукція β -лактамази AmpC, не викликають стійкості до цефтолозану. Водночас для виникнення резистентності до препарату С/Т в організмі бактерії має відбутись кілька мутацій, під час яких збільшується продукція ферменту AmpC та змінюється структура патогена [113]. Тазобактам забезпечує захист препарату від більшості ESBL [136]. Карбапенемази (типів KPC, VIM, NDM, GES) викликають гідроліз С/Т; однак до карбапенемази типу OXA-48 препарат може зберігати певну стійкість [113]. За даними досліджень *in vitro*, встановлено високу ефективність С/Т при ерадикації *P. aeruginosa* та ентеробактерій. Крім того, до цього антибіотика чутливі бактерії роду *Burkholderia* та ізоляти *Stenotrophomonas maltophilia* (також *in vitro*), навіть при відносно низьких МІК, тому він може бути ефективним у пацієнтів ВІТ. Однак препарат не чинить істотної дії на *A. baumannii* [113, 137, 138]. Доведено, що С/Т має виражену активність проти стрептококів (за винятком *S. pneumoniae*), незначну – проти анаеробів і зовсім не діє на стафілококів та ентерококів [113, 137-139]. Також проведені дослідження дії антибіотика за часом загибелі патогенів, у яких підтверджено, що С/Т є найпотужнішим антибіотиком проти чутливої до нього *P. aeruginosa*, тоді як карбапенеми виявилися більш ефективними при ерадикації ентеробактерій [140]. У недавньому дослідженні антибіотика взяли участь 53 пацієнти ВІТ із ВАП, викликаною *P. aeruginosa*. За результатами цього випробування, С/Т має вищу активність *in vitro*, ніж усі інші досліджувані препарати (цефтазидим/авібактам, імipенем та ципрофлоксацин) [141].

Крім того, ефективність С/Т досліджують у клінічному випробуванні ASPECT-NP, до якого залучено осіб із ГП, що потребують штучної вентиляції легень, та пацієнтів із ВАП. Отримавши позитивні результати 3-ї фази дослідження, препарат можна буде призначати відповідним пацієнтам. В іншому випробуванні особам із нозокоміальною пневмонією призначали подвійну дозу С/Т (3 г кожні 8 год за нормальної функції нирок), зважаючи на фармакокінетичні й фармакодинамічні властивості препарату. Застосовуючи таку дозу, можна з 90%-ю ймовірністю досягти цільової фармакодинамічної концентрації препарату, потрібної для ерадикації патогена. При цьому МІК діючої речовини становить ≤ 8 мг/л, що значно нижче від граничної чутливості до антибіотика

P. aeruginosa. За даними Інституту клінічних та лабораторних стандартів (CLSI) та Європейського комітету з визначення чутливості до антимікробних препаратів (EUCAST), вона становить 4 мг/л [144, 145]. Дозування в осіб із порушеною функцією нирок наведено у табл. 1 [146-149]. Встановлено, що при введенні препарату у схваленій для застосування дозі можна досягти

цільової концентрації, потрібної для пригнічення патогена. Для пацієнтів із нормальною функцією нирок або підвищеним нирковим кліренсом МІК антибіотика становить 4 мг/л [146], а в осіб зі зниженим кліренсом – 8 мг/л. Протилежні дані отримані у 3-й фазі дослідження ускладнених внутрішньочеревних інфекцій. У пацієнтів із помірним ураженням нирок (КлКр:

30- 50 мл/хв), яких лікували С/Т і метронідазолом, показники одужання були нижчими, ніж у групи, що отримувала меропенем (48 і 69,2% відповідно) [142]. Зважаючи на такі результати, при лікуванні пацієнтів із порушенням ниркової функції, важливо здійснювати щоденний контроль функції нирок та коригувати дозу С/Т відповідно до кліренсу креатиніну. Рекомендована

тривалість інфузії препарату, зазначена в інструкції до застосування, становить 1 год. Але іноді С/Т вводять протягом 4-5 год, щоб досягти належної його концентрації в організмі й ерадикувати патогени, для пригнічення яких потрібні вищі МІК [147, 150].

Клінічна ефективність С/Т при респіраторних інфекціях та ВАП встановлена на підставі серійних досліджень або вивчення окремих клінічних випадків. Досліджено різні схеми дозування С/Т та його поєднане застосування з іншими антибіотиками. Загальний показник клінічного одужання серед пацієнтів із пневмонією, зумовленою *P. aeruginosa*, які отримували С/Т, становить близько 61,4% [151-156]. За даними іншого дослідження, клінічна ефективність препарату проти мультирезистентної *P. aeruginosa* сягала 71% [152]. Причини неуспішного лікування: потреба пацієнта у вищих МІК (більше 4 мг/л) та застосування малих доз антибіотика [157]. Крім того, зареєстровані випадки резистентності *P. aeruginosa* до С/Т, що є не менш серйозною проблемою [152, 155, 158]. У недавньому ретроспективному дослідженні препарату взяли участь 101 пацієнт із інфекцією, викликаною *P. aeruginosa* (у 50% штамів виявлено розширену резистентність). За даними цього дослідження, загальна клінічна ефективність С/Т становить 83,2%; при цьому 35% учасників отримували додаткові антибіотики. Лікування було менш ефективним в осіб, які отримували безперервну ниркову замісну терапію або мали сепсис [159].

Окремим пацієнтам, у яких висока ймовірність мультирезистентності (внаслідок зловживання крові, тривалого перебування у стаціонарі, попереднього лікування у ВІТ, застосування медикаментів, що діють на бактерії роду *Pseudomonas*), С/Т призначають емпірично, у поєднанні з іншим препаратом, щоб забезпечити належну ерадикацію [136, 161].

У даний час вивчають ефективність С/Т в осіб із нозокоміальною пневмонією. Якщо результати 3-ї фази дослідження будуть позитивними, С/Т, ймовірно, внесуть до клінічних настанов як препарат для лікування ВАП, викликаної *P. aeruginosa* [162].

Цефтазидим/авібактам

Авібактам – новий препарат, що не містить β-лактамного кільця. Це інгібітор β-лактамази, який відновлює активність цефтазидиму, зв'язуючи більшість β-лактамаз: ESBL та карбапенемаз, включно з карбапенемазою типу KPC (клас А за Амблером), лактамазою типу AmpC (клас С) і оксациліназою типу OXA-48 (клас D). Отже, препарат цефтазидиму/авібактаму (CAZ-AVI) ефективний проти багатьох мультирезистентних бактерій [115, 163]. Слід мати на увазі, що авібактам не діє на штами, які продукують MBL класу В та різні ферменти класу D [115]. CAZ-AVI схвалено FDA і ЕМА для лікування уВЧІ, уІСШ, ГП/ВАП та інфекцій у дорослих, викликаних аеробними грамнегативними мікроорганізмами, що чутливі до небагатьох препаратів [116, 164].

За даними програми з вивчення резистентності INFORM (2012-2015), встановлено, що до CAZ-AVI чутливі ізоляти всіх ентеробактерій та негативні MBL-ізоляти, на які не діє меропенем; показники чутливості становили 99,4 та 98,5% відповідно [16, 17]. У недавньому дослідженні, де вивчали 394 клінічних ізоляти карбапенемаза-продукуючої *K. pneumoniae*, поширених на території Греції, CAZ-AVI інактивував 99,6% ізолятів, що виділяють фермент типу KPC, та 100% штамів, що продукують

Таблиця 1. Нові й давно відомі антимікробні препарати, що діють на MDR- та XDR-грамнегативні патогени [1, 8, 24-26, 59, 64, 99, 110, 113-122, 136]				
Препарат	Доза	Коригування дози з урахуванням функції нирок	БЗНТ	Коментарі
Нові антибіотики				
Цефтазидим/авібактам*	2,5 г (2 г/0,5 г) кожні 8 год (інфузія протягом 2 год)	КлКр >50: 2,5 г кожні 8 год; КлКр 31-50: 1,25 г кожні 8 год; КлКр 10-30: 0,94 г кожні 12 год; КлКр <10: 0,94 г кожні 48 год. Пацієнти, які отримують гемодіаліз: 0,94 г кожні 48 год (вводять після сеансу гемодіалізу)	—	Схвалено FDA та ЕМА для лікування уІСШ, уВЧІ, ГП і ВАП. Додатково рекомендовано ЕМА для лікування інфекцій, викликаних аеробними грамнегативними мікроорганізмами, що чутливі до небагатьох препаратів
Цефтолозан/тазобактам	Дозування при пневмонії (доза відрізняється від зазначеної в інструкції до препарату): 3 г кожні 8 год (інфузія протягом 1 год)	КлКр >50: 3 г кожні 8 год; КлКр 30-50: 1,5 г кожні 8 год; КлКр 15-29: 750 мг кожні 8 год; КлКр <15: дані відсутні	Дані відсутні	Схвалено FDA та ЕМА для лікування уВЧІ (в поєднанні з метронідазолом) і уІСШ, зокрема ГПН. Наразі проводять клінічні випробування, щоб оцінити ефективність даного препарату при ВАП
	Дозування при інших захворюваннях: 1,5 г (1 г/0,5 г) кожні 8 год (інфузія протягом 1 год)	КлКр >50: 1,5 г кожні 8 год; КлКр 30-50: 750 мг кожні 8 год; КлКр 15-29: 375 мг кожні 8 год; КлКр <15: навантажувальна доза – 750 мг, надалі –150 мг кожні 8 год. Пацієнти, що отримують гемодіаліз: навантажувальна доза – 750 мг, надалі –150 мг кожні 8 год(вводять після сеансу гемодіалізу)	Дані відсутні	
Давно відомі антибіотики				
Колістин	Навантажувальна доза: 9 мМО (інфузія протягом 30 хв – 1 год) Підтримуюча доза: 4,5 мМО кожні 12 год	Добову дозу розподіляють на два введення: КлКр ≥90: 10,9 мМО; КлКр від 80 до <90: 10,3 мМО; КлКр від 60 до <70: 8,35 мМО; КлКр від 70 до <80: 9,00 мМО; КлКр від 50 до <60: 7,40 мМО; КлКр від 40 до <50: 6,65 мМО; КлКр від 30 до <40: 5,90 мМО; КлКр від 20 до <30: 5,30 мМО; КлКр від 10 до <20: 4,85 мМО; КлКр від 5 до <10: 4,40 мМО. Пацієнти, які отримують гемодіаліз: 3,95 мМО і додаткова доза 1,2-1,6 мМО після 3- або 4-годинного сеансу гемодіалізу відповідно	6,5 мМО кожні 12 год	Схвалено FDA для лікування тяжких інфекцій, викликаних чутливими до колістину грамнегативними мікроорганізмами (збудника виділено або існує висока ймовірність такого збудника) Схвалено ЕМА для лікування інфекцій, викликаних грамнегативними MDR-патогенами, що чутливі до небагатьох препаратів
Фосфоміцин	6-8 г кожні 8 год	КлКр 40: 70% (у 2-3 введення); КлКр 30: 60% (у 2-3 введення); КлКр 20: 40% (у 2-3 введення); КлКр 10: 20% (у 1-2 введення). Пацієнти, які отримують гемодіаліз: 2 г кожні 48 год (після сеансу гемодіалізу)	Дозу не коригують	Призначають у поєднанні з іншими антимікробними препаратами. Внутрішньовенну форму фосфоміцину не схвалено FDA для застосування. Починаючи з 2018 року ЕМА розглядає можливість видачі дозволу на фосфоміцинівмісні препарати
Гентаміцин	5 мг/кг кожні 24 год (особи у край тяжкому стані: 7 мг/кг кожні 24 год)	КлКр >80: 5 мг/кг кожні 24 год; КлКр 60-80: 4 мг/кг кожні 24 год; КлКр 40-60: 3,5 мг/кг кожні 24 год; КлКр 30-40: 2,5 мг/кг кожні 24 год; КлКр 20-30: 4 мг/кг кожні 48 год; КлКр 10-20: 3 мг/кг кожні 48 год; КлКр 0-10: 2 мг/кг кожні 72 год. Пацієнти, які отримують гемодіаліз: 2 мг/кг кожні 72 год (після сеансу гемодіалізу)	1,7-2 мг/кг кожні 24 год	Схвалено для лікування тяжких інфекцій, викликаних MDR-грамнегативними патогенами, зокрема уІСШ Оптимальне дозування: 1 раз на добу (ефективніше, ніж кількаразове введення); цільова максимальна концентрація становить 8-10 мг/мл, а цільова мінімальна залишкова концентрація –1 мг/мл. Встановлено ефективність аміноглікозидів у складі комбінованої терапії інфекцій, викликаних ентеробактеріями, що виділяють карбапенемази типу KPC
Тайгекіклін	Навантажувальна доза – 100 мг; підтримуюча доза – 50 мг кожні 12 год	Дозу не коригують	Дозу не коригують	Схвалено FDA і ЕМА для лікування уВЧІ та ІШМТ
Меропенем*	2 г кожні 8 год	КлКр ≥50: 2 г кожні 8 год; КлКр 30-49: 1 г кожні 8 год; КлКр 10-29: 1 г кожні 12 год; КлКр <10: 1 г кожні 24 год. Пацієнти, які отримують гемодіаліз: 1 г кожні 24 год (після сеансу гемодіалізу)	—	Призначають у поєднанні з іншими препаратами, що мають доведену in vitro дію на CRE (при МІК меропенему ≤8 мг/л)
Ертапенем	1 г кожні 24 год	КлКр 30-90: дозу не коригують; КлКр <30: 0,5 г кожні 24 год. Пацієнти, які отримують гемодіаліз: 0,5 г кожні 24 год (після сеансу гемодіалізу)	1 г кожні 24 год	Призначають лише у складі подвійної терапії карбапенемами для ерадикації XDR- та PDR-ентеробактерій (штамів, що виділяють карбапенемази типу KPC або OXA-48). Схвалено FDA для лікування уВЧІ, ІШМТ, НП, уІСШ

Примітки: БЗНТ – безперервна замісна ниркова терапія; ГПН – гострий пієлонефрит; НП – негоспітальна пневмонія; КлКр – кліренс креатиніну (у мл/хв/1,73 м2); уВЧІ – ускладнені внутрішньочеревні інфекції; ІШМТ – інфекції шкіри й м'яких тканин; уІСШ – ускладнені інфекції сечовивідних шляхів; ЕМА – Європейське агентство з медичних препаратів; FDA – Управління з контролю за харчовими продуктами та медичними препаратами США; ГП – госпітальна пневмонія; мМО – мільйон міжнародних одиниць.

* Режим дозування згідно локальної інструкції відрізняється.

«Старі» й «нові» антибіотики проти
мультирезистентних грамнегативних збудників:
кому, коли і як призначати

Продовження. Початок на стор. 3.

Таблиця 2. Необхідні умови для монотерапії інфекцій, викликаних XDR-патогенами			
Стан пацієнта	Властивості антибіотика	Дія препарату на збудника	Особливості терапії
Відсутність септичного шоку	Відсутність у пацієнта побічних ефектів після застосування інших антибіотиків	Можливість контролю за правильністю антибіотикотерапії	МІК достатньо нижча за граничну концентрацію, що викликає резистентність до препарату
Локалізована інфекція	Наявний антибіотик із належними ФК/ФД властивостями, що забезпечують його проникнення в осередок інфекції в організмі	Можливість усунення побічної дії препарату, що може виникнути після його застосування у високих дозах	Відсутність у пацієнта супутніх інфекційних захворювань або інфекції, викликані іншими збудниками
Клінічне покращення після призначення антимікробного препарату відповідно до результатів дослідження на чутливість	Відсутність у пацієнта факторів ризику щодо розвитку резистентності	Клінічно доведена дія антибіотика на MDR-, XDR-патогени	Невисоке бактеріальне навантаження (збудник не поширюється в організмі)
Відсутність тяжких супутніх захворювань			
Відсутність факторів, що зменшують дію препарату: ожиріння високого ступеня, посилений нирковий кліренс, порушення функції нирок			
Примітки: ФК/ФД – фармакокінетичний/фармакодинамічний; MDR – мультирезистентний; МІК – мінімальна інгібуюча концентрація; XDR – з розширеною резистентністю.			

фермент ОХА-48 [40]. У США отримано аналогічні результати при дослідженні in vitro: 98,7% штамів *K. pneumoniae*, які продукують лактамазу типу КРС, виявились чутливими до CAZ-AVI [165]. Існує небагато досліджень, у яких вивчали дію CAZ-AVI на патогени, що виділяють різні підтипи КРС-лактамраз. За останніми даними, для ерадикації бактерій, які продукують лактамазу підтипу КРС-3, потрібна вища МІК антибіотика, ніж для пригнічення штамів, що виділяють фермент підтипу КРС-2. У недавньому дослідженні встановлено, що МІК CAZ-AVI, необхідна для пригнічення КРС-3-продукуючих бактерій, становить 8 мкг/мл. Крім того, бактерії, які виділяють лактамазу підтипу КРС-3, мають виражену гідролітичну дію на цефтазидим, що у 30 разів перевищує аналогічну дію КРС-2-продукуючих штамів [166, 167].

Заданими Європейського комітету з визначення чутливості до антимікробних препаратів (EUCAST) [51] та Інституту клінічних і лабораторних стандартів (CLSI) [98], гранична МІК CAZ-AVI становить ≤ 8 мг/мл і для ентеробактерій, і для *P. aeruginosa*. У різних дослідженнях виявляють неоднакову активність in vitro CAZ-AVI проти *P. aeruginosa*, що зумовлено наявністю у цієї бактерії багатьох механізмів розвитку резистентності, не характерних для ентеробактерій [175]. Останні дані підтверджують, що CAZ-AVI має вищу активність in vitro на MDR- та XDR-штами *P. aeruginosa*, ніж цефтазидим, піперацилін-тазобактам і меропенем [175-177]. Чутливість меропенемрезистентної *P. aeruginosa* до CAZ-AVI становить 85,1%, тому цей препарат є другим за ефективністю in vitro антибіотиком, що

поступається лише колістину. Однак в інших дослідженнях in vitro, де вивчали штамми, стійкі до цефтазидиму і меропенему, до CAZ-AVI були чутливими близько 50% ізолятів [16, 17, 176, 177]. Рекомендоване дозування: 2/0,5 г CAZ-AVI вводять шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 120 хв кожні 8 год. Скориговані дози антибіотика для осіб із порушеною функцією нирок наведені в табл. 1 [116, 164]. За даними 3-ї фази проспективного відкритого дослідження REPRISE, спрямованого на вивчення патогена (цефтазидимрезистентних ентеробактерій або *P. aeruginosa*), встановлено ефективність та безпеку лікування CAZ-AVI при уІСШ та уВЧІ [186] і можливість застосування даного препарату замість карбапенемів проти штамів, стійких до цефтазидиму.

У препараті CAZ-AVI чудовий профіль безпеки та переносимості, а основні побічні ефекти, що виникають при застосуванні антибіотика, є нетяжкими. До них належать реакції гіперчутливості, головний біль, нудота, закрепи та діарея [164, 183, 187]. Крім того, лікарям слід зважати на можливість появи у пацієнта, що приймає CAZ-AVI, псевдопозитивного результату прямої проби Кумбса (3,2-20,8%) [182-186]. За даними постмаркетингових досліджень, CAZ-AVI призначали, як правило, для лікування інфекцій, викликаних CRE; при цьому показники клінічного одужання становили 55-85%, частота рецидиву інфекції – 23%, а смертність – 10-39,5% [170, 187-194]. Результати застосування препарату «у реальному житті» підтверджують, що з його появою на ринку відбулись докорінні зміни в ерадикації КРС-продукуючих штамів. В одному проспективному дослідженні ефективність терапії 38 учасників, що отримували CAZ-AVI, була вищою, ніж в інших 99, яким призначили колістин. При цьому для першої групи встановлено 64%-ву ймовірність одужання через 30 днів терапії [193]. За даними іншого одноцентрового обсерваційного дослідження, результати лікування осіб, у яких виділили КРС-продукуючі бактерії й які отримували CAZ-AVI, були кращими, ніж у пацієнтів, яким призначено інші схеми антибіотикотерапії; тобто для даного препарату отримано високі показники одужання і низькі – смертності [190]. Крім того, оптимістичні результати отримано в Італії, де CAZ-AVI призначали як «терапію відчаю»; за даними ретроспективного аналізу серед пацієнтів із інфекцією, викликану карбапенемрезистентною *K. pneumoniae* (CRKP), смертність учасників, які отримували CAZ-AVI, була значно нижчою, ніж пацієнтів, яких лікували за іншими схемами [192]. За результатами мультиваріантного аналізу ще одного дослідження, в осіб із інфекціями кровотоку, викликаними CRKP, застосування CAZ-AVI було єдиним незалежним прогностичним фактором виживання, тоді як септичний шок, нейтропенія, індекс Чарльсона >3 і недавня ШВЛ були незалежними прогностичними факторами смертності [192].

Таблиця 3. Оптимізоване лікування інфекцій, викликаних CRE				
Емпіричне лікування		Заклучне лікування		
Фактори ризику		Результати бактеріологічного дослідження		
- Клінічно обґрунтована наявність у пацієнта інфекції, викликані KPC- або OXA-48-продукуючими* ентеробактеріями, або наявність такої інфекції в анамнезі, або супутнє інфікування цими штамми		- Ідентифікація збудника - Дослідження чутливості збудника - Визначення механізмів формування резистентності [Виділення збудником лактамаз типу KPC, OXA, MBL (NDM, VIM та ін.), подвійні механізми розвитку резистентності] - Визначення МІК для: карбапенемів, колістину, фосфоміцину, аміноглікозидів та усіх нових антибіотиків (CAZ-AVI та ін.)		
або				
- Результати бактеріологічних досліджень у даному регіоні (або медичному закладі, де нещодавно перебував пацієнт), за якими частка карбапенем- або ESBL-продукуючих ентеробактерій становить не менше 20-25%				
Плюс будь-який пункт із наведених нижче:				
- Попереднє застосування карбапенемів та/або колістину - Лікування у ВІТ або тривале перебування в стаціонарі - Тяжка нозокоміальна інфекція (бактеріємія, септичний шок) - Імуносупресія, наявність багатьох супутніх захворювань				
Комбінована схема** (подвійна або потрійна) антибіотикотерапії, що збільшує ймовірність швидкого покращення стану		Монотерапія або комбінована схема антибіотикотерапії, підібрана з урахуванням стану пацієнта, дії препарату на збудника та властивостей антибіотика		
Комбінована схема**, де основним препаратом є CAZ-AVI	Комбінована схема** (подвійна або потрійна), де основним препаратом є колістин	Монотерапія (умови наведені у табл. 2)	Комбінована схема, де основним препаратом є CAZ-AVI*	Комбінована схема (подвійна або потрійна), де основним препаратом є колістин*. Ерадикація MBL-, KPC- або OXA-продукуючих штамів, стійких до CAZ-AVI
Гентаміцин або інший аміноглікозид: Фосфоміцин Колістин Тайгециклін	Карбапенем (якщо за епідеміологічними даними встановлено, що для пригнічення збудника потрібна МІК ≤16 мг/мл) Гентаміцин або інший аміноглікозид: Фосфоміцин Тайгециклін	CAZ-AVI Колістин Аміноглікозид	Гентаміцин або інший аміноглікозид: Фосфоміцин Колістин Тайгециклін	Карбапенем (якщо цільова МІК ≤16 мг/мл)*** Гентаміцин або інший аміноглікозид: Фосфоміцин Тайгециклін Подвійна терапія карбапенемами
Примітки: * – при OXA-48-продукуючих штаммах до складу терапії має входити CAZ-AVI; ** – препарати для комбінованої антибіотикотерапії підбирають на підставі: (i) епідеміологічних даних (для емпіричного лікування); (ii) ФК/ФД властивостей антибіотика, що забезпечують його проникнення в осередок інфекції в організмі; (iii) якомога нижчої МІК (бажано не призначати антибіотиків, до яких збудники виявляють граничну чутливість); *** – якщо для пригнічення збудника потрібні високі МІК меропенему (до 64 мг/л включно), можливе підвищення дози препарату і подальший контроль за його застосуванням.				

Результати нещодавно опублікованого метааналізу, що охоплює 12 досліджень та 4951 пацієнта, підтверджують, що CAZ-AVI є настільки ж безпечним і ефективним, як і карбапенеми. Зокрема, при лікуванні CAZ-AVI інфекцій, зумовлених резистентними мікроорганізмами, виявлено високі показники одужання (BP=1,61; 95% ДІ, 1,13-2,29); у цьому ж дослідженні застосування CAZ-AVI знижувало смертність пацієнтів (BP=0,29; 95% ДІ, 0,13-0,63). Аналогічні результати отримані й в осіб із уІСШ, які приймали цей антибіотик.

Враховуючи вищенаведене, CAZ-AVI є одним із провідних новітніх антибіотиків. Це перший представлений на ринку препарат, що містить фіксовану комбінацію активних речовин, які діють на КРС- та ОХА-лактамазопродукуючі бактерії. Дані постмаркетингових досліджень антибіотика, в яких вивчали його застосування «у реальному житті», дуже обнадійливі: виявлено високу безпеку, клінічну ефективність препарату і високі показники виживання пацієнтів, які його приймали. Наразі отримано мало даних на підтримку монотерапії CAZ-AVI. Проте у попередніх обсерваційних дослідженнях доведено його ефективність у складі комбінованої терапії інфекцій, викликаних CRE [26, 57]. Відповідно до рекомендацій фахівців із інфекційних хвороб Греції та Італії, CAZ-AVI слід призначати у складі комбінованої терапії (з антибіотиком із класу аміноглікозидів, фосфоміцином, тайгецикліном або колістином). Однак при нетяжких інфекціях можна застосовувати монотерапію [8].

Необхідні умови для монотерапії наведені у табл. 2, а алгоритми оптимізованого лікування CRE-інфекцій та інфекцій, викликаних MDR-штамами *P. aeruginosa*, — у табл. 3 та 4. Препарати для сумісного із CAZ-AVI застосування обирають на підставі антибіотикограми та наявності у них фармакокінетичних і фармакодинамічних властивостей, потрібних для пригнічення певного збудника [8]. Завдяки широкому спектру дії, зокрема активності проти ESBL-продукуючих ентеробактерій та багатьох штамів *P. aeruginosa*, CAZ-AVI є ефективним емпіричним антибіотиком у пацієнтів із ризиком мультирезистентності. У таких осіб його застосовують у поєднанні з іншими препаратами. Підбираючи емпіричну схему антибіотикотерапії, вивчають епідеміологічні дані й враховують імовірність у пацієнта інфекції, викликаной метало-β-лактамазними ентеробактеріями або *A. baumannii*. Тому антибіотик, що додають до CAZ-AVI, має

діяти на ці бактерії (препарат із класу аміноглікозидів, колістин, тайгециклін або фосфоміцин). Автори вважають, що емпіричну антибіотикотерапію CAZ-AVI слід застосовувати виключно у пацієнтів із високою ймовірністю інфекцій, викликаних КРС- або ОХА-48-продукуючими штамми. Водночас потрібно забезпечити експертний контроль за правильністю такої терапії, щоб запобігти нераціональному використанню CAZ-AVI (табл. 3).

Як поєднувати «нові» й «старі» антибіотики у клінічній практиці

Автори цієї статті оцінили сучасні методи ерадикації MDR- та XDR- патогенів. Основною метою дослідників було показати, як можна запровадити нові антибіотики у клінічну практику, зокрема використати їх для лікування інфекцій, викликаних CRE, мультирезистентною *P. aeruginosa* та стійкою до карбапенему *A. baumannii*. Слід зазначити, що нові комбіновані препарати β-лактамного антибіотика/інгібітора β-лактамази (зокрема, ті, що містять авібактам) можуть бути оптимальним варіантом для ерадикації CRE, що продукують лактамази типу КРС.

Розробка цих антибіотиків забрала багато часу та зусиль, однак їхня ефективність проти CRE-інфекцій у «реальному житті» досі не доведена. Це пояснюється тим, що клінічні випробування, де застосовували дані препарати, не стосувались терапії інфекцій, викликаних XDR- та PDR-патогенами [115]. Якщо розглядати застосування CAZ-AVI, то впродовж майже 3-річної присутності препарату на ринку проведено кілька важливих досліджень, у яких він виявився ефективнішим за колістин. За даними першого дослідження (проспективного за дизайном), ймовірність одужання при лікуванні CAZ-AVI становила 64%, що перевищувало аналогічний показник при терапії колістином [193]. У другому дослідженні (ретроспективному) встановлено, що застосування CAZ-AVI було єдиною змінною, пов'язаною з виживаністю пацієнтів [192]. Ці дані підтверджують, що CAZ-AVI може бути оптимальним препаратом для лікування CRE-інфекцій, викликаних КРС- або ОХА-48-продукуючими штамми. Крім дії на бактерії, що виділяють ОХА-лактамази, для CAZ-AVI характерна протипсевдомонадна активність. Тому він є препаратом вибору

при емпіричному лікуванні пацієнтів із високим ризиком мультирезистентності та мікст-інфекціями. Для ерадикації штамів, які виділяють MBL, CAZ-AVI доцільно поєднувати із препаратами азтреонаму, що мають відповідний спектр дії [228, 229]. Серед препаратів, які діють на КРС-продукуючі бактерії, слід відзначити меропенем/ваборбактам, але є дані, що резистентність до нього вища, ніж до CAZ-AVI [230, 231]. В інших дослідженнях встановлено, що меропенем/ваборбактам і CAZ-AVI однаково ефективні в ерадикації КРС-2- та КРС-3-продукуючих штамів [203]. Крім того, меропенем має високу активність проти анаеробів, тому його можна застосовувати при внутрішньочеревних інфекціях, не призначаючи додатково метронідазол. Позитивним є те, що до CAZ-AVI і меропенему/ваборбактаму не виявлено перехресної резистентності [203].

Із клінічної точки зору серйозним недоліком CAZ-AVI є відсутність дії на метало-β-лактамазні штам (що виділяють лактамази типу VIM, IMP та NDM) та *A. baumannii* [115]. Для емпіричної терапії CRE-інфекцій слід враховувати епідеміологічні дані конкретного регіону й призначати препарати, активні проти бактерій, що виділяють сериновмісні β-лактамази та MBL. Якщо, за даними епідеміологічного аналізу, збудником інфекції є КРС-продукуючий штам, пацієнту можна призначити CAZ-AVI. Проте слід враховувати можливість супутнього інфікування MBL-бактеріями: при цьому до CAZ-AVI додають колістин.

Очевидно, що в регіонах, де часто виявляють мультирезистентні інфекції, пацієнтам потрібно призначати комбіновану емпіричну антибіотикотерапію. Значний інтерес викликає застосування нових антибіотиків для заключної монотерапії CRE-інфекцій. Про можливість такого лікування свідчать переконливі дані обсерваційних досліджень. Проте, за даними метааналізів, нові антибіотики краще поєднувати з іншими препаратами [8, 25, 26, 45, 232, 233]. У табл. 2 узагальнено умови для монотерапії інфекцій, викликаних MDR-збудниками, сформовані на підставі даних літератури та рекомендацій експертів [8, 26, 57, 58, 95, 234].

Якщо ймовірним збудником інфекції є *P. aeruginosa*, на емпіричному етапі завжди застосовують комбіновану

антимікробну терапію [58]. За даними метааналізів, використання кількох препаратів під час заключного лікування не підвищує його ефективність; проте мало ймовірно, що лікарі наважаться на монотерапію у пацієнта з високим ризиком смерті, бактеріємією або септичним шоком [233, 234]. Потужною основою протипсевдомонадної терапії може бути новостворений препарат CAZ-AVI, що діє на β-лактамазні штам, стійкі до карбапенему; додатковим антибіотиком є колістин чи фосфоміцин (табл. 4). CAZ-AVI також може стати провідним антибіотиком для ерадикації бактерій роду *Pseudomonas* [161].

При інфекціях, викликаних стійкою до карбапенему *A. baumannii*, єдиними ефективними антибіотиками є колістин і тайгециклін [69]. Кумулятивні дані свідчать, що при інфекціях, зумовлених *A. baumannii*, комбінована антибіотикотерапія, ймовірно, менш ефективна, ніж при CRE-інфекціях [233, 234].

Отже, не слід розглядати нові комбіновані препарати як «паначею» від грам-негативних XDR-бактерій, незважаючи на сучасні проблеми в ерадикації останніх. Колістин, у свою чергу, залишається ефективним антибіотиком для лікування інфекцій, викликаних CRE (особливо в районах, де переважають MBL-продукуючі штам), ерадикації карбапенем-резистентної *P. aeruginosa* (часто це єдиний доступний препарат, що діє на дану бактерію in vitro) та стійкої до карбапенему *A. baumannii*. CAZ-AVI може бути основою в лікуванні CRE-інфекцій, а у деяких пацієнтів його призначають для заключного лікування, не поєднуючи з іншими препаратами. Препарат цефтолозану/тазобактаму також може бути оптимальним β-лактамним антибіотиком для лікування інфекцій, викликаних мультирезистентною *P. aeruginosa*. За наявності показань його можна застосовувати як монотерапію. Утім не слід зловживати новими високоефективними препаратами, часто використовуючи їх для емпіричного лікування. Ці антибіотики бажано призначати на підставі даних бактеріологічного дослідження, що забезпечить їх тривале застосування.

Підготувала **Анна Сакалош**

За матеріалами I. Karaiskos, S. Lagou, K. Pontikis, V. Rapti, G. Poulakou. The “Old” and the “New” Antibiotics for MDR Gram-Negative Pathogens: For Whom, When, and How. Front Public Health 2019; 7:151. Надруковано за підтримки представництва «Файзер Експорт Бі Бі».



Таблиця 4. Оптимізоване лікування інфекцій, викликаних MDR-штамами <i>P. aeruginosa</i>				
Емпіричне лікування		Заклучне лікування		
Фактори ризику		Результати бактеріологічного дослідження		
- Супутні захворювання і патологічні стани (нейтропенія, тяжка імуносупресія, органічне захворювання легень, наявність новоутворення) - Наявність в анамнезі у пацієнта інфекції, викликаной MDR/XDR-штамами <i>Pseudomonas aeruginosa</i> - Попереднє застосування (протягом останніх 3 міс) β-лактамного антибіотика, що діє на бактерії роду <i>Pseudomonas</i> - Результати бактеріологічних досліджень у медичному закладі, де нещодавно перебував пацієнт, за якими частка MDR-штамів <i>P. aeruginosa</i> становить >15-20%		- Ідентифікація збудника - Дослідження чутливості збудника - Визначення МК для: карбапенемів, колістину, фосфоміцину, аміноглікозидів та усіх нових антибіотиків (CLZ/TAZ, CAZ-AVI та ін.)		
Подвійна комбінована* схема антибіотикотерапії, що збільшує ймовірність швидкого покращення стану		Монотерапія або комбінована схема антибіотикотерапії, підібрана з урахуванням стану пацієнта, дії препарату на збудника та властивостей антибіотика		
Основний препарат, що діє на бактерії роду <i>Pseudomonas</i>	Додатковий препарат, що діє на бактерії роду <i>Pseudomonas</i>	Монотерапія (умови наведені у табл. 2)	Комбінована схема, де основним препаратом є β-лактамний антибіотик*	Ерадикація ізолятів, стійких до β-лактамних антибіотиків*
Цефтолозан/тазобактам Цефтазидим/авібактам Меропенем Піперацилін/тазобактам	Гентаміцин або інший аміноглікозид: Колістин Фосфоміцин	Цефтолозан/тазобактам Меропенем Меропенем/ваборбактам Піперацилін/тазобактам Цефтазидим/авібактам Колістин Аміноглікозид	Цефтолозан/тазобактам Меропенем Піперацилін/тазобактам Цефтазидим/авібактам** Меропенем/ваборбактам Плюс один із наведених препаратів: Аміноглікозид Фосфоміцин	Подвійна комбінована схема, до якої входить: Гентаміцин або інший аміноглікозид: Колістин Фосфоміцин Пацієнтам з ВАП можна додатково призначити інгаляції антибіотиків
Примітки: * – препарати для комбінованої антибіотикотерапії підбирають на підставі: (i) епідеміологічних даних (для емпіричного лікування); (ii) ФК/ФД властивостей антибіотика, що забезпечують його проникнення в осередок інфекції в організмі; (iii) якомога нижчої МК (бажано не призначати антибіотиків, до яких збудники виявляють граничну чутливість); ** CAZ-AVI призначають для заключного лікування, якщо збудник інфекції має in vitro чутливість до цього антибіотика і не належить до первинно-резистентних штамів (зокрема не виділяє метало-β-лактамази).				

Инновационная колопроктология и эндоскопия в Украине: научно-практический симпозиум «Живая хирургия 2.0»

16-18 апреля этого года в Киеве состоялся научно-практический симпозиум «Живая хирургия 2.0», который был посвящен инновационной колопроктологии и эндоскопии. На форуме обсуждались вопросы скрининга, диагностики и лечения колоректального рака, тактика ведения пациентов с сидячими зубчатыми аденомами, техника проведения правосторонней гемиколэктомии и многие другие. Кроме обсуждения современных методов лечения в хирургии были рассмотрены темы, касающиеся медицинской реформы в Украине, а также способы адаптации Британской системы здравоохранения в украинских реалиях.

В мероприятии приняли участие приглашенные гости из США и Великобритании. В частности — профессор Гарвардской медицинской школы Виталий Пойлин, член факультета образования Королевского колледжа хирургов Англии Жанлука Колуччи, а также Почетный клинический лектор Брайтонской медицинской школы Мирза Курум Бейг.

Главным инициатором и организатором симпозиума выступил заведующий отделением хирургии № 1 Киевской областной клинической больницы (КОКБ) Василий Петрович Лесик, который с удовольствием ответил на все наши вопросы, касающиеся этого мероприятия.

Василий Петрович, расскажите, какова была цель проведения симпозиума «Живая хирургия 2.0» и что может дать украинскому хирургу или врачу-эндоскописту участие в нем?

— Роль непрерывного профессионального роста врача понятна каждому. Только если раньше, чтобы почерпнуть знания зарубежных коллег, нужно было обязательно покинуть территорию своей страны, то проведенный нами симпозиум дает уникальную возможность практикующему хирургу или эндоскописту пройти стажировку у американских хирургов, а также у коллег из Великобритании, пребывая при этом у себя дома, в Украине.

Каким образом проходит процесс обучения?

— На симпозиуме зарубежные коллеги обсуждают реальные клинические случаи из своей практики, комментируют ход проведенных операций, демонстрируют видеоматериал из операционной. Но особенностью обучения на симпозиуме «Живая хирургия» является трансляция непосредственно оперативного вмешательства, которое зарубежные коллеги проводят в прямом эфире. В ходе операции проводится интерактивная сессия «Вопрос — ответ», где каждый практикующий хирург может задать оператору любой интересующий его вопрос, касающийся проводимой операции. Также каждый желающий участник симпозиума может стать ассистентом при проведении последующих операций.

Кроме того, для молодых врачей проводится сессия семинаров по стандартам профессионального общения («доктор — доктор», «доктор — пациент») и стандартам CСrISP — протокола действий при лечении хирургического больного в критически тяжелом состоянии, разработанного Коллегией хирургов Англии.

Нужно обратить внимание на то, что кроме практических навыков проведения операции наши хирурги получают ценную информацию, касающуюся вопроса сервиса в медицине. Ведь предоставление пациенту полной информации о его заболевании, возможные варианты развития событий, пояснение плана предстоящего лечения и применение стратегии раннего восстановления — все это входит в понятие лечебного процесса.

Важным преимуществом современной медицины является возможность прибегать к использованию телекоммуникаций. Так, на базе КОКБ каждую неделю организовывается телемост с американскими хирургами, где в формате видеосвязи мы обсуждаем актуальные вопросы, касающиеся ведения наших пациентов. Это дает нам возможность не только усовершенствовать свои знания и навыки, но и всегда иметь обратную связь с зарубежными коллегами и внедрять в лечебный процесс международные протоколы и наработки.

Вы могли бы привести пример, как взаимосвязь с иностранными коллегами отражается на лечебном процессе конкретного пациента в Украине?

— Да, таких примеров у нас много, но я позволю себе привести один из последних. Пациентка, 55 лет, поступила по скорой помощи в КОКБ с жалобами на выраженную боль в левой подвздошной области и озноб. После осмотра и проведения дополнительных

обследований был установлен диагноз «дивертикулит сигмовидной кишки, осложненный перфорацией и абсцессом брюшной полости». Изначально было принято решение в пользу оперативного вмешательства с выведением стомы, но после онлайн-консультирования с американскими коллегами решили вести пациентку консервативно с помощью антибиотикотерапии и проведения пункции гнояника. Через три дня описанной терапии пациентка ушла домой, избежав при этом инвалидизирующей операции, а через три месяца была успешно прооперирована лапароскопическим методом.



Такой вот пример, как опыт коллег из других стран может кардинально повлиять на ход лечения больных в Украине, при этом улучшив их качество жизни...

По какому принципу вы выбираете пациентов для дальнейшего лечения, есть ли закономерный отбор?

— Мы не отбираем пациентов, и никакого закономерного отбора тоже нет! Наши специалисты готовы взяться за любого пациента, который обратится к нам за помощью, — естественно, в рамках нашей компетенции. Ко всем пациентам мы применяем пациент-ориентированный подход, включаем в программу лечения международные протоколы и консультируем пациентов у коллег из других стран.

Хочу отметить, что с большим удовольствием с нами сотрудничает профессор Гарвардской медицинской школы В. Пойлин. Он выходец из Украины. В юном возрасте эмигрировал в Соединенные Штаты, а сейчас уже является одним из лучших хирургов США в своей отрасли. Пойлин на волонтерских началах приезжает в Украину, для того чтобы передать нам свой опыт в ведении хирургических пациентов, и считает своей миссией помочь в восстановлении и реорганизации украинской медицины. Не теряем с ним связь и между его визитами в Украину, так как постоянно контактируем с помощью телемоста. Считаю, что нам очень повезло с профессором Пойлиным.

Какой следующий этап в стремлении улучшить профессиональный уровень КОКБ в целом и ваш как врача в частности?

— Следующий уровень — это однозначно бариатрические лапароскопические операции. Количество подобных операций в Европе составляет более 20 тыс. в год. Для того чтобы приблизить Украину к этому уровню, мы приглашаем экспертов из этой области к нам в КОКБ — чтобы наши врачи могли получить нужные профессиональные знания о выполнении такого рода операций. Планируем приглашать бариатрических хирургов на ближайшие научно-практические симпозиумы.

Также нас поражает скорость проведения операций зарубежными коллегами. За 6 часов они проводят три большие операции на сигмовидной кишке. Что касается техники, то мы тоже проводим операции такой сложности, но вот занимает это у нас почти вдвое больше времени. И это однозначно еще одна ступень для нашего профессионального роста.

Консультируете ли вы коллег из других украинских медучреждений?

— Однозначно консультируем, мы полностью открыты к общению и сотрудничеству, и будем рады передать наши знания и умения заинтересованным отечественным коллегам. Более того, научно-практический симпозиум «Живая хирургия 2.0» создан для того, чтобы большее количество украинских хирургов и эндоскопистов — ведь именно для них это будет наиболее актуально — смогли получить качественную

информацию о современных подходах в ведении хирургических больных согласно международным протоколам. На базе КОКБ мы регулярно проводим практические мастер-классы и даем возможность ассистировать на многих операциях.

Кто выступает спонсором организованных вами симпозиумов или приходится надеяться только на помощь государства?

— Поскольку КОКБ — это государственное учреждение, то финансируют проведение обучения и обмен опытом государственный и местный бюджеты. Многие доктора, которые приезжают к нам из других стран и делятся ценными знаниями, делают это на полном энтузиазме и считают это своей миссией, за что мы им безгранично благодарны.

Каковы ваши глобальные планы, касающиеся продвижения хирургии в нашей стране?

— Во-первых, мы планируем создать международный фонд развития хирургии в Украине, целью которого станет привлечение финансовых ресурсов для приобретения робота да Винчи.

Во-вторых, следуя уже намеченной стратегии, будем регулярно проводить подобные симпозиумы и форумы с привлечением зарубежных специалистов и ассоциаций в своей отрасли. За посещения таких мероприятий каждый украинский хирург сможет получить не только предаттестационные баллы, но и европейские, которые будут приравняться к баллам, полученным на образовательных конференциях в Европе. Для этого мы уже подали все необходимые документы на аккредитацию и уверены, что успешно ее пройдем.

Спасибо за интерес к нашим мероприятиям!.. Точно знаю, что подобные шаги способны изменить уровень медицины в Украине к лучшему. И до встречи на будущих научно-практических симпозиумах.

Беседовала **Иванна Садивская**

ПЕРЕДПЛАТА НА 2020 РІК!

Здоров'я України[®]
Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за каталогом видань України «Преса поштою» на 2020 рік у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також звернувшись до редакції за тел. (044) 364-40-28.

Медична газета «Здоров'я України».
Тематичний номер «Хірургія. Ортопедія.
Травматологія. Інтенсивна терапія»

Передплатний індекс – 49561
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати – 380,00 грн.

Для редакційної передплати видання необхідно:

- ♦ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами:
р/р UA 253510050000026007628853200 у ПАТ «УкрСиббанк»,
МФО 351005, код ЄДРПОУ 38419785;
- ♦ надіслати копію квитанції, що підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- ♦ вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: «Медична газета «Здоров'я України»,
03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2
Телефон відділу передплати: (044) 364-40-28,
e-mail: podpiska@health-ua.com

Отримувач платежу: ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

Код ЄДРПОУ 38419785 П/р UA 253510050000026007628853200

Банк отримувача: ПАТ «УкрСиббанк» МФО: 351005

Платник:

П.І.Б.

Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України».	12 місяців	380,00
Тематичний номер «Хірургія. Ортопедія. Травматологія»	(2020 р.)	
(передплатний індекс – 49561)		

Підпис платника _____ Дата «___» _____ 20__ р.

Отримувач платежу: ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

Код ЄДРПОУ 38419785 П/р UA 253510050000026007628853200

Банк отримувача: ПАТ «УкрСиббанк» МФО: 351005

Платник:

П.І.Б.

Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України».	12 місяців	380,00
Тематичний номер «Хірургія. Ортопедія. Травматологія»	(2020 р.)	
(передплатний індекс – 49561)		

Підпис платника _____ Дата «___» _____ 20__ р.

ПОВІДОМЛЕННЯ

Касир

КВИТАНЦІЯ

Касир

АНОНС

II Міжнародний конгрес

**Рациональне використання
антибіотиків у сучасному світі.**
Antibiotic resistance STOP!



RESISTANCE

15-16 листопада, м. Київ



Захід проводитиметься у рамках Всесвітнього тижня належного застосування антибіотиків.

Детальна інформація на сайті: <http://antibiotic-congress.com>

Контактна інформація

Ірина Хоменко

тел.: (098) 613 33 01

E-mail: Homenko.medexpert@gmail.com

www.med-expert.com.ua



V МІЖНАРОДНА КОНФЕРЕНЦІЯ
З АНЕСТЕЗІОЛОГІЇ ТА ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ

Autumn Meeting in Odessa

Medvoice.

19 - 21
листопада
ОДЕСА

Подія, яка говорить сама за себе і з року в рік збирає багатьох лікарів. І цього разу медична освітня платформа MedVoice спільно з Одеським національним медичним університетом планують зробити її особливою.

Ми запросили легенд світу медицини, таких як:
Костянтин Лебединський, Єфим Шифман, Фаб'єн Паньєз, Михайло Дубілет,
Олександр Злотник та інші.

Програма конференції включає в себе:

- Курс лекцій СЕЕА № 5 «Неврологія, регіонарна анестезія і терапія болю»
- Практичні курси «Важка інтубація і проблемні дихальні шляхи»
- і «Регіонарні методи знеболювання»
- Дводенний семінар «Сучасні технології в неонатології - 2019»

6 причин взяти участь у конференції



ПРОФЕСІЙНА
ЗУСТРІЧ

Лідери думок,
практикуючі лікарі,
інтерни, студенти,
провідні медичні компанії



ШИРОКА
ПРОГРАМА

100+ доповідей,
500+ учасників,
2 практичних курси,
курс лекцій СЕЕА,
семінар з неонатології



ІНТЕРНАЦІОНАЛЬНА
ЗУСТРІЧ

Лектори з різних
країн світу
на одному майданчику



ОНЛАЙН-УЧАСТЬ
ТА ВІДЕОЗАПИСИ

Ви можете взяти участь
не виходячи з дому



СЕРТИФІКАТ
УЧАСНИКА

Вчіться вигідно -
отримуйте до 80 балів
по системі БІР



ВИХІДНІ
В ОДЕСІ

Культурна програма
і товариська вечір

Реєстрація вже почалась!

medvoice.net

Координатори:

Павло Тарабрін
+38 093 448 18 28

Олександр Свистунов
+38 063 742 3719

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 сексопатолог МОЗ України
- Ю.І. Губський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України
- В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачов**, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- В.Г. Майданник**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України
- Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
- В.І. Паньків**, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасечнікова**, 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, член-кореспондент НАМН 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. Фещенко**, 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

Адреса для листів:
вул. Генерала Шаповала 2, м. Київ, 03035.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:

Редакція (044) 521-86-97
Відділ маркетингу (044) 364-40-19
Відділ передплати та розповсюдження (044) 364-40-28
Підписано до друку жовтень 2019 р.

Газету віддруковано: ТОВ «СТУДІЯ 69»
04070, м.Київ, вул. Петра Сагайдачного, буд. 11

Замовлення № 0000179. Наклад 15 000 прим.

Свідоцтво KB №23098-12938ПР від 11.12.2017 р.
Передплатний індекс 49561

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. Генерала Шаповала, 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 – 405 грн
- на 6 місяців – 810 грн
- на 12 місяців – 1620 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

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

03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.

e-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 38419790, П/р UA743510050000026000628915800

у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс – **89326**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 380 грн,

на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – **37639**

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 570 грн,

на півріччя – 285 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – **37635**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 380 грн,

на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – **37633**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 380 грн,

на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – **37634**

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 475 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – **37631**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 380 грн,

на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – **37638**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 380 грн,

на півріччя – 190 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 – 380 грн,

на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія, тиреологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – **37632**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 380 грн,

на півріччя – 190 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – **86683**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 380 грн

на півріччя – 190 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

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

03035, м. Київ, вул. Генерала Шаповала, 2.

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

e-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 38419785, П/р UA253510050000026007628853200

у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005



www.health-ua.com



Раціональна інфузійна терапія у відділенні інтенсивної терапії: сучасні аспекти, проблеми та рішення

Раціональна інфузійна терапія – одне з найбільш актуальних питань сучасної анестезіології та реаніматології. Вибір препаратів та їх об'ємів при проведенні інфузійної терапії, тривалість лікування, корекція можливих ускладнень – цим питанням була присвячена низка доповідей провідних українських і зарубіжних науковців у рамках Конгресу анестезіологів України, який відбувся 19-21 вересня у Києві.



Доповідь на тему «Загальні принципи анестезії та інтенсивної терапії хірургії кил стравоходу та лапароскопічної фундоплекції» представив аудиторії головний науковий співробітник ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС, чл.-кор. НАМН України, доктор медичних наук, професор Володимир Ілліч Черній.

Передусім він наголосив на важливості правильного положення тіла пацієнта (обернене положенню Тренделенбурга – із піднятим головним кінцем) при проведенні антирефлюксних оперативних втручань. Необхідно звертати увагу на кріплення верхніх та нижніх кінцівок хворого до операційного столу, аби запобігти при поворотах його тіла розвитку «ефекту джгута» (і, як наслідок, рабдоміолізу, компартмент-синдрому). При проведенні оперативних втручань важливо забезпечити адекватну підтримку водного балансу хворого шляхом використання колоїдних та кристалоїдних розчинів. Найбільш оптимальними для інфузійної терапії є розчини, які за своїм складом максимально наближені до плазми крові людини – препарати Рінгер-малат та Рінгер-ацетат («Юрія-Фарм», Україна). Було також відзначено переваги застосування препарату Реосорбілакт («Юрія-Фарм»), який сприяє підтриманню гемодинаміки, корекції метаболічного ацидозу, реологічних властивостей крові та водно-електролітних порушень, стимулює діурез та покращує мікроциркуляцію. Дозування Реосорбілакту при проведенні малооб'ємної інфузійної терапії в періопераційному періоді становить 10 мл/кг/добу.

Доповідач представив протокол інгаляційної анестезії (на основі севофлурану) при антирефлюксних операційних втручаннях (табл. 1). Застосування препарату Інфулган під час інтраопераційної аналгезії та у післяопераційному періоді зумовлене властивостями ацетамінофену пригнічувати синтез циклооксигенази (ЦОГ), зокрема ЦОГ-2 та ЦОГ-3, у центральній нервовій системі, а також модуляцією низхідних серотонінергічних шляхів та канабіноїдних рецепторів.

Професор В.І. Черній звернув увагу на препарат Налбуфін – опіоїдоподібний анальгетик групи агоністів-антагоністів опіоїдних рецепторів, агоніст κ-рецепторів і антагоніст μ-рецепторів. На відміну від інших опіоїдів препарат Налбуфін меншою мірою порушує функцію дихального центру, не призводить до розвитку ейфорії та безсоння в подальшому.

Тема наступної доповіді професора В.І. Чернія була «Сучасний погляд на рідинну

ресуститацію при лікуванні сепсису». Насамперед доповідач зауважив, що сучасні уявлення щодо принципів інфузійної терапії хворих із сепсисом ставлять під сумнів необхідність проведення рідинної ресуститації великими болюсними навантаженнями розчинів (20-30 мл/кг), оскільки така тактика може призвести до перенавантаження об'ємом. Оптимальною стратегією для визначення об'єму необхідного інфузійного навантаження є контроль відповіді на цю терапію шляхом болюсного введення 200-500 мл інфузійного розчину з одночасним проведенням «тесту на підняття ноги» та мониторингом серцевого викиду.

У пацієнтів із сепсисом та септичним шоком для проведення інфузійної терапії рекомендується застосовувати збалансовані кристалоїди, які мають переваги перед застосуванням фізіологічного розчину. Зважаючи на тотальне підвищення проникності ендотелію у пацієнтів із сепсисом, одночасно з кристалоїдами рекомендується застосовувати ізоонкогенні розчини альбумінів у якості колоїдів.

Було зазначено, що для проведення корекції метаболічного ацидозу має застосовуватися буферований розчин натрію гідрокарбонату, наприклад препарат Сода-Буфер («Юрія-Фарм»). На відміну від звичайного розчину натрію гідрокарбонату 4,2% (рН 8,3-8,5) Сода-Буфер характеризується фізіологічним для людського організму рівнем рН (7,3-7,8), що запобігає розвитку алкалозу.

Доповідач звернув увагу на сучасні аспекти застосування багатоатомних спиртів і зазначив, що використання препаратів на основі сорбітолу – Реосорбілакту має переваги при проведенні інфузійної терапії хворих із сепсисом. Метаболізм сорбітолу, як і ксилітолу, відбувається без участі інсуліну, що є очевидною перевагою, враховуючи характерні для критичних станів гіперінсулінізм та порушення толерантності до глюкози. Крім того, метаболізм сорбітолу в печінці супроводжується відновленням депо глікогену, сприяє покращенню функціонального стану гепатоцитів, нормалізації вуглеводного та енергетичного обміну. Застосування гіперосмолярного Реосорбілакту в дозі 10 мл/кг/добу призводить до стабілізації гемодинаміки, сприяє відновленню об'єму циркулюючої крові (ОЦК), покращенню перфузії тканин, характеризується осмодіуретичним ефектом.

Велику зацікавленість аудиторії викликала доповідь «Дискусійні питання інфузійної терапії раннього післяопераційного періоду», яку представив професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМАПО імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук Олександр Анатолійович Галушко.

Доповідач зазначив, що на сьогодні концепція певних «класичних» постулатів є



сумнівною й може призводити до розвитку гіперволемії та гіперхлоремії. Зокрема, частково втратили свою актуальність твердження щодо необхідності інфузії хворому з лихоманкою розчинів в об'ємі 10 мл/кг (близько 250 мл/добу) при підвищенні температури тіла на 1 °С. Сумнівними є постулати щодо необхідності застосування інфузійних розчинів в об'ємі 20 мл/год (близько 500 мл/добу) при парезі кишечника, а також в об'ємі 40 мл/год (близько 1000 мл/добу) після лапаротомії, торакотомії тощо. О.А. Галушко наголосив на важливості клініко-лабораторного моніторингу стану хворого під час проведення інфузійної терапії, зокрема на необхідності оцінки зміни маси тіла, діурезу та балансу рідини, рівня хлоридів у сироватці крові.

Важливим компонентом адекватної інфузійної терапії є склад розчинів, які застосовуються для її проведення. Згідно з даними рандомізованих контрольованих досліджень, застосування розчинів для інфузії із концентрацією хлоридів <120 ммоль/л пов'язане зі зниженням смертності та покращенням прогнозу для хворого. У табл. 2, 3 наведені характеристики розчинів, які найчастіше застосовуються для проведення інфузійної терапії.

Як видно з табл. 2, 3, найменший вміст хлоридів мають препарати Рінгер-лактатний, Реосорбілакт, Сорбілакт та Ксилат («Юрія-Фарм»). Одним із найбільш відомих в Україні препаратів для проведення інфузійної терапії є Реосорбілакт, який застосовується з метою корекції гемодинамічних, водно-електролітних порушень, кислотно-основного стану, досягнення дезінтоксикаційного та діуретичного ефектів, покращення мікроциркуляції та реологічних властивостей крові. Залежно від основного захворювання Реосорбілакт слід застосовувати у наступних об'ємах:

- гостра церебральна недостатність – 10 мл/кг;
- тяжкий сепсис – 10-15 мл/кг/добу;
- періопераційний період – 7-10 мл/кг;
- гіповолемія різного генезу – 10 мл/кг/добу;
- панкреонекроз – 7-10 мл/кг/добу (залежно від параметрів гемодинаміки).

Таким чином, склад та об'єм розчинів для інфузійної терапії, а також динамічний моніторинг стану хворого мають важливо значення у менеджменті періопераційного періоду.



З доповіддю на тему «Особливості інфузійної терапії хворих у відділенні інтенсивної терапії» виступив доцент кафедри хірургії, анестезіології та інтенсивної терапії Інституту післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця, доктор медичних наук Іван Іванович Лісний.

Доповідач представив увазі колег міжнародні рекомендації, згідно з якими регітрація у пацієнтів відділень інтенсивної терапії (ВІТ) має проводитися із застосуванням кристалоїдних розчинів. Застосування препаратів ГЕК у пацієнтів, які знаходяться у критичному стані, на сьогодні не рекомендоване. Було зазначено, що в менеджменті сепсису та септичного шоку необхідно застосовувати кристалоїди, а не желатини. Разом із тим І.І. Лісний зауважив, що інфузія великих об'ємів кристалоїдів може призвести до набряку легень, а ізотонічного фізіологічного розчину – до гіперхлоремічного метаболічного ацидозу. Враховуючи побічні ефекти ізотонічного фізіологічного розчину (гіперхлоремія, зниження швидкості клубочкової фільтрації, зниження перфузії кишечника, порушення коагуляції тощо), застосування даного препарату для відновлення ОЦК у пацієнтів ВІТ не рекомендується.

Проведення інфузійної терапії із застосуванням гіпертонічних розчинів (наприклад, Реосорбілакту у дозі 10 мл/кг) має переваги, зокрема, сприяє:

- підтримці гемодинаміки;
- стимуляції діурезу;
- профілактиці тубулярного некрозу;
- корекції метаболічного ацидозу та водно-електролітних порушень.

Гіпертонічні кристалоїдні розчини не впливають на систему гемостазу, не призводять до ураження нирок та перенавантаження рідиною. Внутрішньовенна інфузія препарату Реосорбілакт в об'ємі 10 мл/кг має позитивний гемодинамічний ефект: сприяє переходу гіпокінетичного типу кровообігу в еукінетичний за рахунок перерозподілу позаклітинної рідини у судинне русло й не чинить негативного впливу на систоліастиольну функцію міокарда лівого шлуночка серця. Сорбітол, який входить до складу препарату Реосорбілакт, згідно з даними FDA (Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США), загалом є безпечною речовиною (Generally recognized as safe) і може застосовуватися за показаннями практично без обмежень. Наостанок доповідач зазначив, що застосування гіперосмолярних розчинів у хворих із сепсисом дозволяє стабілізувати гемодинаміку та зменшити об'єм інфузійної терапії, у хворих із геморагічним шоком – скоротити тривалість перебування у ВІТ, а у пацієнтів після панкреатодуоденектомії – знизити ризик абдомінальних ускладнень на 25%.

Таблиця 1. Протокол інгаляційної анестезії при антирефлюксних оперативних втручаннях

Стадія	Фармакотерапія
Премедикація	Пантопрозол – 40 мг в/в, ондансетрон – 8 мг в/в, декскетпрофен – 50 мг в/м
Індукція	Фентаніл – 0,1-0,2 мг в/в, пропофол – 2-2,5 мг/кг ідеальної ваги в/в фракційно, атракурій безилат – 500-600 мг/кг
Підтримка	Киснево-севофлуранова суміш FiO ₂ 50-55%, севофлуран – 1,4-1,8 об. % на видиху (1-1,5 MAC) при потоці ≤ 1 л/хв. Релаксація: фракційне введення атракурія безилату 10-20 мг кожні 30-40 хв
Інтраопераційна аналгезія	Місцева анестезія шкіри бупівакаїном 0,25%, Інфулган – 1000 мг в/в, фентаніл – 2-2,5 мкг/кг
Інфузійна терапія	Принцип обмеженої внутрішньовенної інфузійної терапії
Післяопераційна	Інфулган – в/в, декскетпрофен – в/в

Таблиця 2. Групи препаратів та вміст хлоридів

Група препаратів	Вміст Cl- ≥120 ммоль/л	Вміст Cl- ≤120 ммоль/л
Кристалоїди	Розчин Рінгера – 160 ммоль/л 0,9% розчин NaCl – 154 ммоль/л Розчин Рінгера-Локка – 143 ммоль/л	Рінгер-лактатний – 109 ммоль/л
Препарати багатоатомних спиртів	Манітол – 154 ммоль/л	Реосорбілакт – 113 ммоль/л Сорбілакт – 113 ммоль/л Ксилат – 110 ммоль/л
ГЕК (препарати гідроксиетильованого крохмалю)	Залежно від виробника: 46,6-1232 ммоль/л	
Желатини	Залежно від виробника: 120-154 ммоль/л	

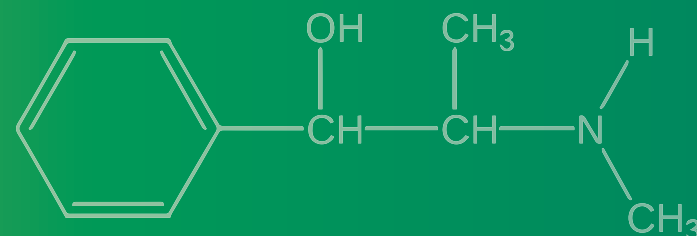
Продовження на стор. 14.

РЕОСОРБІЛАКТ



10 мл/кг

зменшує потребу в симпатоміметиках*



*Курудимова А.А., Голынский Г.Ю., Додул А.П. Преимущества применения реосорбिलाкта в составе инфузионной терапии при проведении реваскуляризирующих операций при острой ишемии нижних конечностей. Украинський журнал гематології та трансфузіології. №4 2012. Возіанова Ж. І., Печінка А. М. Препарати Сорбілакт та Реосорбілакт – сучасний підхід до інфузійної парентеральної терапії. Сучасні інфекції №2 2005. Рошкін Г.Г., Гайдаєв Ю.О., Мазуренко О.В. та ін. Надання медичної допомоги постраждалим з політравмою на догоспітальному етапі. Методичні рекомендації. - К., 2003.

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ З МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ РЕОСОРБІЛАКТ®

Склад: діючі речовини: 1 мл розчину містить сорбітолу 60,0 мг, натрію лактату 19,0 мг, натрію хлориду 6,0 мг, кальцію хлориду дигідрату 0,1 мг, калію хлориду 0,3 мг, магнію хлориду гексагідрату 0,2 мг. Основні фізико-хімічні властивості: теоретична осмолярність – 891 мОсоль/л; рН 6,00-7,60; іонний склад: 1 л препарату містить Na – 272,20 ммоль, К – 4,02 ммоль, Са – 0,90 ммоль, Mg – 2,10 ммоль, Cl – 112,69 ммоль, Lас – 169,55 ммоль.

Фармакотерапевтична група. Розчини, які впливають на електролітний баланс. Електроліти у комбінації з іншими препаратами. Код АТХ В05В В04.

Фармакологічні властивості. Реосорбілакт® має реологічну, протишокову, дезінтоксикаційну і залужнювальну дію та стимулює перистальтику кишечника. Основними фармакологічно активними речовинами препарату є сорбітол і натрію лактат. Ізотонічний розчин сорбітолу має дезагрегантну дію, поліпшує мікроциркуляцію і перфузію тканин. На відміну від розчину бікарбонату, корекція метаболічного ацидозу за допомогою натрію лактату проходить повільніше, не виникає різких коливань рН.

Показання. Профілактика та лікування травматичного, операційного, гемолітичного, токсичного, опікового шоку; при гострій крововтраті, опіковій хворобі; інфекційних захворюваннях, що супроводжуються інтоксикацією, при загостренні хронічного ге-

патиту; сепсисі; для передопераційної підготовки та в післяопераційний період; з метою профілактики тромбозів, тромбозів, ендартеріїтів, хвороби Рейно.

Протипоказання. Індивідуальна підвищена чутливість до компонентів препарату, алкалоз, крововилив у мозок, тромбоемболія, серцево-судинна декомпенсація, артеріальна гіпертензія III ступеня, декомпенсовані вади серця, термінальна ниркова недостатність, зневоднення, олігурія.

Спосіб застосування та дози. При травматичному, опіковому, післяопераційному і гемолітичному шоках дорослим по 600-1000 мл (10-15 мл/кг) одноразово і повторно по 600-1000 мл (10-15 мл/кг). При хронічних гепатитах дорослим по 400 мл (6-7 мл/кг). При гострій крововтраті дорослим по 1500-1800 мл (до 25 мл/кг). У передопераційний період – у дозі 400 мл (6-7 мл/кг) протягом 3-5 днів. При тромбооблітеруючих захворюваннях кровоносних судин – із розрахунку 8-10 мл/кг.

Побічні реакції. Анафілактоїдні реакції, ангіоневротичний набряк, гіпертермія, тахікардія, задишка, акроціаноз, тремор, головний біль, запаморочення, загальна слабкість.

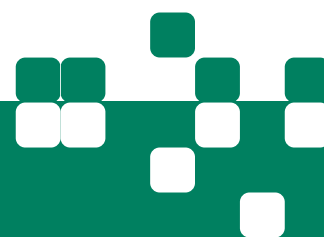
Категорія відпуску. За рецептом.

Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.

РП МОЗ України UA/2399/01/01 №197 від 16.03.2016

Перед застосуванням слід обов'язково ознайомитись з повною інструкцією з медичного застосування.

ЮРІЯ·ФАРМ
www.uf.ua



Раціональна інфузійна терапія у відділенні інтенсивної терапії: сучасні аспекти, проблеми та рішення

Продовження. Початок на стор. 12.



Актуальній проблемі «Помилки при транспортуванні важкообпечених до спеціалізованого стаціонару» присвятила свою доповідь лауреат Державної премії України, заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор Ольга Ми-

колаївна Коваленко.

На початку свого виступу вона зазначила, що близько 35 тис. українців щороку отримують термічні ураження, а летальність від опіків становить 4,7% серед дорослого населення та 0,2% серед дітей. Найбільше помилок медики допускають при наданні допомоги обпеченим хворим у період опікового шоку. Втрата рідини з опікової поверхні становить $>300 \text{ мл/м}^2/\text{год}$ (у нормі – $15 \text{ мл/м}^2/\text{год}$). Опіковий шок супроводжується зменшенням ОЦК, венозного повернення крові до серця, ударного та хвилинного об'ємів крові та, як наслідок, зниженням артеріального тиску. Саме тому хворі з тяжкою опіковою травмою потребують проведення адекватної інфузійної терапії вже на етапі транспортування до спеціалізованого стаціонару.

Доповідач представила результати дослідження, в якому вивчався вплив ранньої інфузійної терапії на перебіг та наслідки опікової хвороби при транспортуванні обпечених хворих до спеціалізованих стаціонарів. До дослідження були включені випадки опікових травм із загальною площею уражень 20-60% поверхні тіла. Основну групу дослідження склали особи, госпіталізовані протягом 1-3 год від моменту отримання опікової травми, яким під час транспортування проводилася інфузійна терапія в достатньому об'ємі. До групи порівняння були включені особи, переведені з інших лікувальних закладів, яким інфузійна терапія на попередньому етапі надання медичної допомоги проводилася у недостатніх об'ємах. Для розрахунку об'єму інфузійної терапії використовували формулу Паркланда (для дорослих) та формулу Карвайяла (для дітей). Хворі основної групи отримували в якості інфузійної терапії розчин Рінгера, розчин ГЕК, свіжозаморожену плазму, препарат Реосорбілакт 10 мл/кг/добу . Пацієнти групи порівняння в якості протишокового лікування отримували розчин Рінгера, фізіологічний розчин, ГЕК, розчин глюкози.

Професор О.М. Коваленко зазначила, що застосування Реосорбілакту в дозі 10 мл/кг у хворих основної групи супроводжувалося нормалізацією гемодинамічних показників, зокрема збільшенням фракції викиду. Крім того, застосування гіперосмолярного розчину Реосорбілакт підтвердило його діуретичний ефект: у хворих основної групи відзначалося збільшення діурезу та зменшення набряків. Доповідач наголосила, що поширеною помилкою при проведенні хворим із опіками інфузійної терапії є перенавантаження їх рідиною, що може призводити до розвитку периферичного й абдомінального компартмент-синдрому та набряку легень. Вона зауважила, що застосування Реосорбілакту 10 мл/кг/добу у хворих основної групи дозволило зменшити загальний об'єм добової інфузійної терапії на 12,7%. Таким чином, клінічний досвід продемонстрував, що застосування препарату Реосорбілакт для лікування хворих із опіковим шоком та різким зниженням ОЦК, яке потребує проведення агресивної інфузійної терапії, сприяло зменшенню добового об'єму інфузій та запобігало перевантаженню рідиною.

Згідно з результатами дослідження, ранній початок інфузійної терапії асоціюється із кращим прогнозом та швидшим

одужанням хворих із тяжкою опіковою травмою. Натомість недостатній об'єм інфузійної терапії у перші години після отримання опіку асоціювався із вдвічі більшою кількістю органних ускладнень та втричі вищою летальністю.



Темі «Раціональна інтенсивна терапія ішемічного інсульту» присвятив свою доповідь завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії державного закладу «Дніпропетровська медична академія», доктор медичних наук, професор Юрій

Юрійович Кобеляцький.

На початку виступу він зазначив, що в Україні від ішемічного інсульту щороку помирають близько 50 тис. осіб (смертність у 2 рази вища, ніж у країнах Західної Європи), 18,5 тис. українців щороку стають інвалідами внаслідок перенесеного інсульту. Загалом кожні 4-5 хвилин в Україні реєструється випадок інсульту, що визначає ключове значення первинної, вторинної профілактики та лікування хворих із даною патологією.

Метою лікування хворих із ішемічним інсультом є відновлення кровотоку та нормалізація енергетичного обміну у зонах ішемії, а також запобігання розвитку гострих ускладнень та віддалених наслідків патології. Залежно від часу, який минув із моменту виникнення ішемічного інсульту, лікування базується на проведенні внутрішньовенного тромболізу або тромбоаспірації/тромбоекстракції. Доповідач зазначив, що за відсутності протипоказань до тромболізу застосування альтеплази показано пацієнтам у перші 270 хв із моменту виникнення ішемічного інсульту. Разом із тим він зауважив, що проведення внутрішньовенного тромболізу підвищує ризик розвитку внутрішньомозкового крововиливу, а низький рівень кальцію у сироватці ($<2,15 \text{ ммоль/л}$) асоціюється з ризиком геморагічної трансформції у хворих із ішемічним інсультом. Динамічний контроль артеріального тиску та його корекція знижують ризик розвитку внутрішньочерепного крововиливу у хворих після тромболізу.

Рішення щодо доцільності проведення тромбоаспірації/тромбоекстракції у хворих із ішемічним інсультом приймається на основі часу, який минув з моменту інсульту, оцінок за GCS (шкала ком Глазго), NIHSS (шкала інсульту Національного інституту здоров'я), даних комп'ютерної томографії (КТ) головного мозку, КТ- і МР-ангіографії та/або селективної церебральної ангіографії. Для визначення адекватної терапевтичної тактики у хворих із інсультом обов'язковим є проведення та оцінка КТ-перфузії головного мозку. Разом із тим, зауважив Ю.Ю. Кобеляцький, близько 80-85% пацієнтів із ішемічним інсультом не відповідають

критеріям реваскуляризаційної терапії. Тому в лікуванні таких хворих важливе місце належить фармакотерапії, спрямованій на зменшення/переривання ранніх патобіохімічних реакцій та корекцію наслідків перенесеної ішемії.

Важливим аспектом лікування хворих із гострим порушенням мозкового кровообігу за ішемічним типом є адекватна інфузійна терапія, яка дозволяє:

- знизити летальність пацієнтів із гострим ішемічним інсультом;
- зменшити неврологічний дефіцит;
- скоротити термін перебування хворих у палаті інтенсивної терапії;
- зменшити кількість ускладнень.

Професор Ю.Ю. Кобеляцький зазначив, що гіповолемія у пацієнтів із гострим порушенням мозкового кровообігу асоціюється з несприятливими наслідками лікування, тоді як адекватна інфузійна терапія сприяє усуненню метаболічного ацидозу, покращенню кровопостачання ішемізованої тканини, зменшенню набряку головного мозку. Застосування фізіологічного розчину як основного препарату для інфузійної терапії у дослідженні, наведеному доповідачем, призводило до розвитку нейродестративних ефектів. Він також звернув увагу на препарат Реосорбілакт, застосування якого асоціюється із покращенням гемодинамічних і лабораторно-біохімічних показників, мікроциркуляції, стабілізацією та нормалізацією зовнішнього дихання та кровообігу у хворих із ішемічним інсультом. Рекомендована доза Реосорбілакту при гострій церебральній недостатності становить 10 мл/кг .



Цікавий аспект інфузійної терапії висвітлював у своїй доповіді «Інфузійна терапія тяжкої прееклампсії» професор кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, доктор

медичних наук Руслан Опанасович Ткаченко.

Свій виступ він розпочав з того, що наголосив на актуальності проблеми прееклампсії: ця патологія розвивається у 2-8% вагітних, щороку призводить до ускладнення вагітності у 10 млн жінок та до 76 тис. летальних випадків (близько 210 смертей щодня). Тяжка форма прееклампсії призводить до наступних фатальних ускладнень:

- крововилив у мозок;
- набряк мозку;
- набряк легень;
- відшарування плаценти;
- крововилив у наднирники;
- розшаровуюча аневіризма;
- субкапсулярний крововилив у печінці;
- синдром ДВЗ (дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові);
- синдром HELLP (від англ. hemolysis, elevated liver enzymes, and a low platelet

count – гемоліз, збільшення активності печінкових ферментів та тромбоцитопенія).

Доповідач звернув увагу на те, що однією з основних ланок прееклампсії є тотальне ураження ендотелію судин, яке супроводжується збільшенням їх проникності та виходом альбуміну із судинного русла в інтерстиціальний простір (і, як наслідок, розвитком протеїнурії – одного з основних симптомів прееклампсії). Втрата білка плазми призводить до зниження її онкотичного тиску та зумовлює розвиток набряків (у тому числі генералізованих).

Виходячи з відомих на сьогодні знань про патогенез прееклампсії, лікування має бути спрямоване як на зниження гідростатичного тиску, дилатацію пре- і посткапілярів (гіпотензивна терапія), так і на підвищення колоїдно-осмотичного тиску (інфузійна терапія).

Далі доповідач детально висвітлював сучасні принципи фармакотерапії вагітних із тяжкою прееклампсією. При проведенні антигіпертензивної терапії препаратом вибору є лабеталол. Для лікування тяжкої прееклампсії, відповідно до міжнародних рекомендацій, також широко застосовується гідралазин. Однак на сьогодні ці препарати в Україні не зареєстровані. У менеджменті прееклампсії також застосовується урапідил – препарат групи α -адреноблокаторів. При резистентній артеріальній гіпертензії необхідно розглянути питання щодо призначення ніфедипіну, клонідину та гліцеролу тринітрату.

Професор Р.О. Ткаченко виділив два основні напрямки інфузійної терапії вагітних із прееклампсією:

- збільшення онкотичного тиску плазми шляхом внутрішньовенного введення розчину альбуміну (показанням є зниження рівня альбуміну плазми $<25 \text{ г/л}$);
- підвищення осмолярності плазми шляхом застосування осмотично активних препаратів (наприклад, Реосорбілакту), що сприяє поверненню рідини в судинне русло та запобігає її подальшим втратам.

Особливу увагу доповідач звернув на препарат Реосорбілакт, який характеризується високою осмолярністю (900 мосм/л), спричиняє дилатацію пре- і посткапілярних сфінктерів, покращує реологічні властивості крові. При прееклампсії рекомендована добова доза Реосорбілакту становить $3-6 \text{ мл/кг}$ ($200-400 \text{ мл/добу}$) протягом не менш ніж 7 діб. Разом із тим було зазначено, що режим обмеження внутрішньовенної інфузії у вагітних із прееклампсією покращує наслідки терапії, тож максимальний об'єм інфузійних розчинів не має перевищувати 800 мл/добу . Усім вагітним із тяжкою прееклампсією має бути забезпечено контроль стану (жінки та плода в динаміці), контроль ефективності проведення лікування та вирішення питання щодо терміну розродження.

Таким чином, раціональна інфузійна терапія є одним із найважливіших етапів лікування хворих, які перебувають у ВІТ. Оптимальними для проведення інфузійної терапії є розчини, що за своїм складом максимально наближені до плазми крові. Застосування гіперосмолярних розчинів дозволяє стабілізувати гемодинаміку та зменшити об'єм інфузійної терапії, скоротити тривалість перебування хворого у ВІТ та попередити розвиток можливих ускладнень.

Підготувала Анастасія Козловська



Таблиця 3. Склад збалансованих розчинів, що застосовуються для проведення інфузійної терапії

Препарат	Молярна концентрація, ммоль/л								Осмолярність, ммоль/л
	Катіони				Аніони				
	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	HCO ³⁻	Лактат	Ацетат	
Плазма крові	142	4	2,5	1,5	103	27	–		290
0,9% розчин NaCl	154	–	–	–	154	–	–		308
Розчин Рінгера	147	4	4,5	–	160	–	–		320
Рінгер-лактатний	130	4	2	–	110	–	27		270
Рінгер-малат	145	4	2,5	1	127	–	–	24 + малат 5	309
Реосорбілакт	272	4	1	2	113	–	170		891

R. Lloyd, S. Derry, R.A. Moore, H.J. McQuay

Застосування внутрішньовенної та внутрішньом'язової форм парекоксибу для усунення гострого післяопераційного болю в дорослих

Гострий біль виникає внаслідок ушкодження тканин, зазвичай випадкового (внаслідок травми) або після хірургічного втручання. Гострий післяопераційний біль – це ознака запалення, що супроводжує травму тканини. Першочерговим завданням у лікуванні пацієнтів, яким виконано оперативне втручання, є ліквідація болю та запалення.

Автори спробували довести відносну ефективність анальгетичних препаратів, використавши для цього непряме порівняння з плацебо. Розглянуті дослідження є дуже подібними. У них схожий дизайн, зібрані результати і приблизно однакова тривалість. Доведена відносна ефективність будь-якого анальгетика не означає, що він є препаратом вибору у певній ситуації або для конкретного пацієнта, але її можна використати для розробки місцевих клінічних настанов.

Серед усіх знеболювальних препаратів лікарі різних країн віддають перевагу нестероїдним протизапальним препаратам (НПЗП). Отримано багато доказів їхньої ефективності при лікуванні гострого болю (Мооре, 2003). НПЗП зворотно інгібують цикло-оксигеназу (ЦОГ; простагландин-ендопер-оксид-синтазу), фермент, що бере участь у синтезі простагландинів та тромбосану А2 (FitzGerald, 2001). Простагландини чинять різну фізіологічну дію, зокрема забезпечують бар'єрну функцію слизової оболонки шлунка, регулюють нирковий кровообіг і тонус судин, впливаючи на їхній ендотелій. До того ж вони є важливими посередниками у розвитку запалення і виникненні болю. Проте достеменно дія цих сполук досі не досліджена. Встановлено лише здатність простагландинів інгібувати ЦОГ-залежний механізм утворення простагландинів (Hawkey, 1999). На відміну від опіоїдів, НПЗП не пригнічують дихання і не впливають на моторику шлунково-кишкового тракту (BNF, 2002), тому є ефективними медикаментами для лікування болю, що виникає після незначних операцій та втручань у денному стаціонарі. Крім того, вони мають опіатозберігаючий ефект, що важливо в умовах серйозного хірургічного втручання (Grahame-Smith, 2002).

Встановлено, що у ЦОГ є щонайменше два окремих ізоферменти: ЦОГ-1 і ЦОГ-2. Науковці припускають, що ЦОГ-1 бере участь у формуванні захисної функції шлунка та в гемостазі. Вважається, що ЦОГ-2 опосередковує різні патофізіологічні процеси, зокрема запалення, біль і лихоманку. На підставі цих гіпотез були розроблені селективні інгібітори ЦОГ-2: целекоксиб, рофекоксиб та еторікоксиб. Ці препарати мають сильнішу знеболювальну дію, ніж стандартні НПЗП. Крім того, при застосуванні у терапевтичних дозах вони не пригнічують агрегацію тромбоцитів, а тому, ймовірно, викликають менше побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту, ніж звичайні НПЗП (наприклад, ібупрофен).

Парекоксиб

Парекоксиб – перший інгібітор ЦОГ-2 для парентерального застосування. Це проліки (первинно неактивний препарат), які in vivo швидко гідролізуються, утворюючи активну форму – вальдекоксиб. За даними клінічних випробувань, парекоксиб є ефективним препаратом для лікування болю, що виникає після стоматологічних і ортопедичних хірургічних втручань та деяких операцій на черевній порожнині (гістеректомії). За результатами інших досліджень, не виявлено значного впливу вальдекоксибу на функцію тромбоцитів і слизову оболонку верхнього відділу шлунково-кишкового тракту (Graff, 2007; Haggis, 2000; Noveck, 2001; Stoltz, 2002). Завдяки цьому парекоксиб натрію схвалено до застосування у країнах Європи для лікування післяопераційного болю. У Великій Британії, наприклад,

zareєстровано препарат парекоксибу у формі порошку (із розчинником і/або розчином для ін'єкцій) дозуванням 20 та 40 мг, який використовують для швидкого усунення післяопераційного болю.

У 2002 р. лікарі висловили занепокоєння можливими побічними ефектами парекоксибу через тяжкі реакції, що виникали у деяких пацієнтів під дією вальдекоксибу, активного метаболіту парекоксибу натрію. Такими ефектами були: анафілаксія, ангіоневротичний набряк та виражені ураження шкіри, зокрема токсичний епідермальний некроліз (ЕМЕА, 2002). Через це у 2005 р. відповідні органи призупинили ліцензування вальдекоксибу. Наразі парекоксиб проти-показаний пацієнтам, в анамнезі яких є підвищена чутливість до сульфонамідів (групи протибактеріальних препаратів, що призначають для лікування інфекцій), через ризик серйозних побічних ефектів. За даними нещодавнього огляду постмаркетингових

досліджень, присвячених безпеці медичних препаратів, після призначення будь-якого препарату з класу коксидів дуже рідко реєстрували тяжкі шкірні реакції (загальний коефіцієнт – 0,008%; Layton, 2006).

Автори попереднього систематичного огляду (Barden, 2003) оцінили застосування парекоксибу в осіб із післяопераційним болем, використавши дані чотирьох рандомізованих контрольованих досліджень, до яких було залучено 620 осіб. Учені дійшли висновку, що парекоксиб є ефективним препаратом для післяопераційної аналгезії. Відтоді були опубліковані дані нових досліджень. Ймовірно, вони допоможуть точніше встановити позитивні та негативні ефекти парекоксибу.

Мета дослідження – оцінити ефективність і побічні ефекти парекоксибу при його одноразовому застосуванні за допомогою відповідних методів (шляхом порівняння даного препарату з іншими анальгетиками у стандартизованих дослідженнях

із практично однаковою методологією та результатами).

**Матеріали та методи
Критерії включення досліджень до цього огляду**

До огляду були включені подвійні сліпі дослідження, де порівнювали одноразове застосування парекоксибу та плацебо для усунення післяопераційного болю (помірного і сильного) у дорослих. У кожному дослідженні взяли участь мінімум 10 пацієнтів, яких було рандомізовано розподілено у терапевтичні групи. Дослідження багаторазового застосування включали до огляду, якщо в них були зазначені відповідні дані про ефект однієї дози препарату. Використали також перехресні дослідження, що містили ізольовані результати першої (досліджуваної) групи учасників.

Було виключено такі дослідження:

- оглядові статті, окремі клінічні випадки та клінічні спостереження;
- дослідження експериментально викликаного болю;

Таблиця 1. Зведені результати: знеболювальна дія та потреба у препаратах для невідкладного знеболення					
Дослідження	Лікування	Знеболювальна дія		Потреба у препаратах для невідкладного знеболення	
		Зменшення болю (ЗБ)	Кількість осіб, у яких zareєстроване ЗБ на 50%	Час, що минув до застосування, год	% осіб, яким застосовували
Barton, 2002	(1) Парекоксиб, 20 мг в/в, n=39 (2) Парекоксиб, 40 мг в/в, n=38 (3) Кеторолак, 30 мг в/в, n=41 (4) Морфін, 4 мг в/в, n=42 (5) Плацебо, n=42	TOTPAR 6: (1) 10,9 (2) 11,4 (5) 4,2	(1) 18/38 (2) 20/38 (5) 5/39	(1) 6,2 (2) 6,5 (5) 1,8	Через 24 год: (1) 92 (2) 87 (5) 97
Bikhazi, 2004	(1) Парекоксиб, 20 мг в/в, n=40 (2) Парекоксиб, 40 мг в/в, n=41 (3) Кеторолак, 30 мг в/в, n=42 (4) Морфін, 4 мг в/в, n=40 (5) Плацебо, n=45	TOTPAR 6: (1) 12,0 (2) 15,4 (5) 8,0	(1) 21/38 (2) 30/41 (5) 14/44	(1) 6,1 (2) 6,3 (5) 2,8	Через 6 год: (1) 37 (2) 32 (5) 71
Daniels, 2001	(1) Парекоксиб, 20 мг в/м, n=51 (2) Парекоксиб, 20 мг в/в, n=50 (3) Парекоксиб, 40 мг в/м, n=50 (4) Парекоксиб, 40 мг в/в, n=51 (5) Кеторолак, 60 мг в/м, n=51 (6) Плацебо, n=51	TOTPAR 6: (1) 12,6 (2) 12,4 (3) 15,1 (4) 13,8 (6) 2,7	(1) 30/51 (2) 29/50 (3) 36/50 (4) 33/51 (6) 2/51	(1) 9,3 (2) 7,1 (3) 21,7 (4) 15,7 (6) 1,1	Через 24 год: (1) 76 (2) 80 (3) 50 (4) 53 (6) 94
Malan, 2005	(1) Парекоксиб, 40 мг в/м, n=62 (2) Морфін, 6 мг в/м, n=70 (3) Морфін, 12 мг в/м, n=62 (4) Плацебо, n=70	TOTPAR 6: (1) 13,3 (4) 5,8	(1) 39/62 (4) 14/70	(1) 5,9 (4) 2,2	Через 12 год: (1) 79 (4) 99 Через 6 год: (1) 49 (4) 90
Mehlich, 2003	(1) Парекоксиб, 1 мг в/в, n=51 (2) Парекоксиб, 2 мг в/в, n=51 (3) Парекоксиб, 5 мг в/в, n=51 (4) Парекоксиб, 10 мг в/в, n=51 (5) Парекоксиб, 20 мг в/в, n=51 (6) Парекоксиб, 50 мг в/в, n=51 (7) Парекоксиб, 100 мг в/в, n=51 (8) Кеторолак, 30 мг в/в, n=50 (9) Плацебо, n=50	TOTPAR 6: (1) 3,8 (2) 3,4 (3) 8,7 (4) 8,7 (5) 12,3 (6) 12,6 (7) 13 (9) 1,8	(1) 5/51 (2) 4/51 (3) 19/51 (4) 19/51 (5) 28/50 (6) 30/51 (7) 31/51 (9) 0/50	(1) 1,1 (2) 1,1 (3) 3,1 (4) 2,2 (5) 8,0 (6) 10,6 (7) 13,5 (9) 1,0	Через 24 год: (1) 98 (2) 96 (3) 80 (4) 90 (5) 80 (6) 57 (7) 55 (9) 98
Mehlich, 2004	(1) Парекоксиб, 1 мг в/м, n=51 (2) Парекоксиб, 2 мг в/м, n=50 (3) Парекоксиб, 5 мг в/м, n=51 (4) Парекоксиб, 10 мг в/м, n=50 (5) Парекоксиб, 20 мг в/м, n=50 (6) Кеторолак, 30 мг в/м, n=51 (7) Плацебо, n=50	TOTPAR 6: (1) 4,67 (2) 6,37 (3) 6,11 (4) 7,61 (5) 12,6 (7) 2,93	(1) 7/51 (2) 12/50 (3) 11/51 (4) 15/49 (5) 29/50 (7) 2/50	(1) 1,53 (2) 1,57 (3) 1,53 (4) 4,07 (5) 7,68 (7) 1,05	Через 24 год: (1) 84 (2) 84 (3) 84 (4) 92 (5) 66 (7) 86
Rasmussen, 2002	(1) Парекоксиб, 20 мг в/в, n=43 (2) Парекоксиб, 40 мг в/в, n=42 (3) Кеторолак, 30 мг в/в, n=42 (4) Морфін, 4 мг в/в, n=42 (5) Плацебо, n=39	TOTPAR 6: (1) 7,89 (2) 10,81 (5) 5,19	(1) 14/43 (2) 17/36 (5) 6/37	(1) 3,15 (2) 5,17 (5) 1,8	Через 24 год: (1) 95 (2) 86 (5) 100
Примітки: в/в – внутрішньовенно; в/м – внутрішньом'язово.					

Продовження на стор. 16.

Застосування внутрішньовенної та внутрішньом'язової форм парекоксибу для усунення гострого післяопераційного болю в дорослих

Продовження. Початок на стор. 15.

Дослідження або підгрупа	Парекоксиб 20 мг		Плацебо		Зважені величини	RR, визначений за методом М-Г, фіксоване значення, 95% ДІ		
	Випадки	Загалом	Випадки	Загалом				
Внутрішньом'язовий спосіб застосування								
Daniels, 2001	30	51	1	26	4,5%	15,29 [2,21; 105,96]		
Mehlisch, 2004	29	50	2	50	6,8%	14,50 [3,65; 57,53]		
Проміжна сума (95% ДІ)		101		76	11,3%	14,82 [4,77; 46,06]		
Кількість усіх випадків	59		3					
Гетерогенність: $\chi^2=0,00$; $df=1$ ($p=0,96$); $I_2=0\%$								
Дослідження сумарного ефекту: $Z=4,66$ ($p<0,00001$)								
Внутрішньовенний спосіб застосування								
Barton, 2002	18	38	5	39	16,7%	3,69 [1,53; 8,95]		
Bikhazi, 2004	21	38	14	44	44,0%	1,74 [1,03; 2,92]		
Daniels, 2001	29	50	1	25	4,5%	14,50 [2,09; 100,38]		
Mehlisch, 2003	28	50	0	50	1,7%	57,00 [3,58; 908,68]		
Rasmussen, 2002	14	43	6	37	21,9%	2,01 [0,86; 4,69]		
Проміжна сума (95% ДІ)		219		195	88,7%	3,88 [2,61; 5,75]		
Кількість усіх випадків	110		26					
Гетерогенність: $\chi^2=16,93$; $df=4$ ($p=0,002$); $I_2=76\%$								
Дослідження сумарного ефекту: $Z=6,72$ ($p<0,00001$)								
Сума (95% ДІ)		320		271	100%	5,11 [3,51; 7,43]		
Кількість усіх випадків	169		29					
Гетерогенність: $\chi^2=29,26$; $df=6$ ($p<0,0001$); $I_2=79\%$								
Дослідження сумарного ефекту: $Z=8,53$ ($p<0,00001$)								0,005 0,1 1 10 200
Дослідження різниці між показниками підгруп: $\chi^2=4,79$; $df=1$ ($p=0,03$); $I_2=79,1\%$								На користь плацебо На користь парекоксибу
Примітка: Метод М-Г – метод Мантеля – Гензеля.								

Рис. 1. Форест-діаграма результатів порівняльного дослідження парекоксибу 20 мг і плацебо. Учасники, у яких зареєстровано зменшення болю принаймні на 50%

• дослідження, в яких вираженість болю оцінювали виключно лікарі, медсестри або особи, які доглядали за пацієнтами (а не учасники дослідження);

• дослідження тривалістю <4 год або дослідження, у яких відсутні дані через 4-6 год після прийому препарату.

Дослідження післяпологового болю включали до огляду, якщо він був викликаний епізіотомією або кесаревим розтином, незалежно від наявності у пацієнтки маткових спазмів; при цьому не розглядали біль, що виникав виключно через спазми матки.

Учасники дослідження

У дослідженні взяли участь дорослі пацієнти (≥15 років) із діагностованим помірним та сильним післяопераційним болем, що виник після хірургічного втручання в умовах денного стаціонару чи лікарні. У дослідженнях, де використали візуально-аналогову шкалу (VAS, visual analogue scale) болю, біль середньої інтенсивності відповідав відрізка довжиною 30 мм (Collins, 1997).

Види клінічних втручань

Парекоксиб або відповідний препарат плацебо вводили парентерально й одноразово для усунення післяопераційного болю.

Збір даних для оцінювання результатів

Для оцінювання результатів були отримані такі дані:

- характеристики учасників;
- вихідна вираженість болю зі слів пацієнта (до аналізу не включали оцінку болю лікарями, медсестрами або особами, що доглядали за пацієнтом);
- зменшення болю, яке реєстрували щонайменше щогодини протягом 4-6 год після застосування препарату, з використанням відповідних затверджених шкал (інтенсивності та зменшення болю, VAS чи категорійних, або обох видів одночасно);
- загальна оцінка лікування зі слів пацієнта;

• час, що минув від початку дослідження до застосування препаратів для невідкладного знеболення;

- кількість учасників, які приймали препарати для невідкладного знеболення;
- кількість учасників, у яких зареєстровано один або кілька побічних ефектів;
- кількість учасників, у яких виникли тяжкі побічні ефекти;
- кількість пацієнтів, що припинили участь у дослідженні (всі виключені особи, учасники, виключені через побічні ефекти).

Методи пошуку досліджень

Для пошуку досліджень, які включили у цей огляд, використали такі електронні бази даних:

- Cochrane CENTRAL;
- MEDLINE, через платформу Ovid;
- EMBASE, через Ovid;
- Oxford Pain Relief Database (Jadad, 1996a).

Деякі дослідження були знайдені за посиланнями наприкінці розглянутих статей, у підручниках та оглядах літератури. Збір та аналіз даних проводили відповідно до настанов QUOROM (Moher, 1999).

Оцінювання якості досліджень

Два незалежних рецензенти оцінили якість досліджень за п'ятибальною шкалою (Jadad, 1996b), враховуючи правильність рандомізації та шифрування даних, кількість виключених учасників та пацієнтів, дані яких були втрачені.

Обробка даних

Дані були вилучені двома рецензентами та внесені у стандартну форму вилучення даних.

Аналіз даних

Для аналізу ефективності вивчали дані тих учасників із кожної терапевтичної групи, які були рандомізовані, отримували препарат та пройшли принаймні одне

обстеження після вихідного. Для аналізу безпеки використали дані учасників із кожної терапевтичної групи, які приймали досліджуваний препарат. Автори вирішили проаналізувати дані, отримані при застосуванні різних доз препарату. Дослідники також запланували аналіз чутливості, щоб оцінити вплив на первинний результат типу болю (порівняти біль після стоматологічних втручань та інші види післяопераційного болю) та якості дослідження (порівняти дослідження, що отримали 2 бали, і дослідження, яким присвоєно ≥3 бали). Автори розраховували, що для будь-якого аналізу їм потрібні дані хоча б двох досліджень та мінімум 200 учасників (Moore, 1998). При порівнянні однієї терапевтичної групи до аналізу залучали всіх осіб, які приймали плацебо. Якщо порівнювали кілька активних терапевтичних груп, групу плацебо розділяли на однакові підгрупи, які потім аналізували окремо.

Первинні результати: кількість учасників, у яких зареєстровано зменшення болю принаймні на 50%

У кожному дослідженні оцінювали специфічні показники. TOTPAR (total pain relief – загальне зменшення болю) розраховували як суму балів, присвоєних препарату за зменшення болю протягом певного періоду часу. Якщо біль зменшувався відразу після прийому знеболювального препарату і такий стан зберігався 6 год, то визначений через зазначений проміжок часу показник отримав назву TOTPAR6 (максимальний період часу, протягом якого визначали TOTPAR, становив 24 год). SPID (summed pain intensity difference, загальна різниця інтенсивності болю) – сума різниць між показниками болю за певний проміжок часу. VAS TOTPAR та VAS SPID – це відповідні індекси, визначені за VAS болю. Дана шкала являє собою відрізок, початок якого означає «відсутність болю», а кінець – «найсильніший можливий біль». Пацієнти відзначають місце на шкалі, що

відповідає інтенсивності їхнього болю. Оцінювання здійснюють, визначивши відстань між початком шкали та позначкою пацієнта, зазвичай у міліметрах.

Для кожного дослідження середні значення TOTPAR, SPID, VAS TOTPAR і VAS SPID, отримані в активних групах і групах плацебо, поділили на їхні розраховані максимальні показники й вивели індекси % maxTOTPAR та % maxSPID (Cooper, 1991). За методом верифікованих рівнянь у кожній терапевтичній групі було визначено частку учасників, у яких отримано показник ≥50% maxTOTPAR (у яких біль зменшився принаймні на 50%) (Moore, 1996; Moore, 1997a; Moore, 1997b). Потім за цими частками розраховували кількість осіб, що досягли показника ≥50% maxTOTPAR, помноживши їх на загальну кількість учасників у терапевтичній групі. Учасників із досліджуваних груп і груп плацебо, які отримали ≥50% maxTOTPAR, відібрали для розрахунку співвідношення відносної користі/відносного ризику (RR) та NNT (number needed to treat to benefit – кількість осіб, яких потрібно пролікувати, щоб досягти зменшення болю в одного пацієнта).

Для оцінювання болю і подальшого розрахунку показників TOTPAR і SPID використали такі інструменти: п'ятибальні категорійні шкали зменшення болю з відповідними позначеннями: зменшення болю «відсутнє», «незначне», «помірне», «достатнє» або «повне»;

- чотирибальні категорійні шкали інтенсивності болю з відповідними позначеннями: біль «відсутній», «незначний», «помірний» або «сильний»;
- VAS зменшення болю;
- VAS інтенсивності болю.

Якщо в дослідженні не застосовано жодного із цих засобів, учасниками, у яких біль зменшився принаймні на 50%, вважали пацієнтів, що оцінили знеболювальну дію препарату як «високу» і «відмінну»

Продовження на стор. 18.

Переконливий вибір терапії* післяопераційного болю

Династат ВВ/ВМ
(парекоксиб натрію для ін'єкцій)



✦ Швидка (7-13 хвилин) та тривала (до 12 годин)
потужна анальгетична дія^{1,5}

✦ Суттєво знижує потребу застосування опіоїдів²

✦ Не впливає** на час кровотечі та агрегацію тромбоцитів³

✦ Ризик виникнення виразок, ерозій ШКТ*** подібний плацебо⁴

* короткотривалого; ** або має мінімальний ефект; *** ШКТ – шлунково-кишковий тракт

Література: 1. T. P. Malan, Jr., S. Gordon, R. Hubbard et al. The Cyclooxygenase-2-Specific Inhibitor Parecoxib Sodium Is as Effective as 12 mg of Morphine Administered Intramuscularly for Treating Pain After Gynecologic Laparotomy Surgery. *Anesth Analg* 2005;100:454–60. 2. T. P. Malan, G. Marsh, S.I. Hakkı. Parecoxib Sodium, a Parenteral Cyclooxygenase 2 Selective Inhibitor, Improves Morphine Analgesia and Is Opioid-sparing following Total Hip Arthroplasty. *Anesthesiology* 2003; 98:950–6. 3. R. J. Noveck, A. Laurent, M. Kuss et al. Parecoxib sodium does not impair platelet function in healthy elderly and Non-Elderly Individuals. Two Randomised, Controlled Trials. *Clin Drug Invest* 2001; 21 (7): 465–476. 4. R. R. Stoltz, S.I. Harris, M. E. Kuss et al. Upper GI Mucosal Effects of Parecoxib Sodium in Healthy Elderly Subjects. *THE AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY*. Vol. 97, No. 1, 2002. 5. Bikhazi GB, Snabes MC, Bajwa ZH, et al. A clinical trial demonstrates the analgesic activity of intravenous parecoxib sodium compared with ketorolac or morphine after gynecologic surgery with laparotomy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(4):1183–91

ДИНАСТАТ (парекоксиб), ліофілізат для розчину для ін'єкцій; по 10 флаконів з ліофілізатом у картонній коробці, або по 5 флаконів з ліофілізатом та 5 ампулами розчинника по 2 мл у картонній коробці.

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.

Показання: короткотривале лікування післяопераційного болю у дорослих. Рішення щодо призначення селективного інгібітора ЦОГ-2 повинно базуватися на оцінці всіх індивідуальних факторів ризику пацієнта. **Спосіб застосування та дози:** рекомендована доза – 40 мг, що вводиться внутрішньовенно або внутрішньом'язово, з подальшим введенням, якщо необхідно, 20 мг або 40 мг кожні 6-12 годин, але не перевищуючи дозу 80 мг/добу. Оскільки ризик розвитку серцево-судинних захворювань при застосуванні специфічних інгібіторів ЦОГ-2 може підвищуватися при збільшенні дози та тривалості лікування, необхідно проводити якнайкоротший курс терапії та застосовувати найнижчу ефективну добову дозу. Клінічний досвід лікування препаратом Династат протягом понад 3 днів обмежений. **Протипоказання:** гіперчутливість до діючої речовини або до будь-яких допоміжних речовин, що входять до складу препарату. Тяжкі алергічні реакції будь-якого типу на препарат в анамнезі, особливо шкірні реакції, зокрема синдром Стивенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, або встановлена гіперчутливість до сульфонамідів у пацієнтів. Активна пептична виразка або шлунково-кишкова кровотеча. Наявність у анамнезі бронхоспазму, гострого риніту, носових поліпів, ангіоневротичного набряку, кропив'янки або інших типів алергічних реакцій після застосування ацетилсаліцилової кислоти або нестероїдних протизапальних препаратів, включаючи інгібітори ЦОГ-2. III триместр вагітності або годування груддю. Тяжка печінкова недостатність (альбумін у сироватці крові < 25 г/л або показник за шкалою Чайлда–П'ю ≥ 10). Запальні

захворювання кишечника. Застійна серцева недостатність (NYHA II–IV). Лікування післяопераційного болю при проведенні операції аортокоронарного шунтування. Встановлена ішемічна хвороба серця, захворювання периферичних артерій та/або цереброваскулярна хвороба. **Побічні реакції:** нудота, фарингіт, альвеолярний остеїт (суха лунка), післяопераційна анемія, гіпокаліємія, збудження, безсоння, гіпестезія, запаморочення, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, дихальна недостатність, біль у животі, блювання, запор, диспепсія, метеоризм, свербіж, гіпергідроз, біль у спині, олігурія, периферичні набряки, збільшення вмісту креатиніну у крові. **Особливості застосування:** оскільки імовірність виникнення побічних реакцій підвищується при застосуванні вищих доз парекоксибу, інших інгібіторів ЦОГ-2 та нестероїдних протизапальних препаратів, після підвищення дози пацієнти, які отримують лікування парекоксибом, повинні бути оглянутими і, якщо ефективність не збільшується, потрібно розглянути інші варіанти терапії. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** пацієнтів, які отримують пероральні антикоагулянти, необхідно ретельно контролювати протромбіновий час міжнародного нормалізованого відношення, особливо у перші кілька днів після початку терапії парекоксибом або зміни дози цього препарату. Пригнічення простагландинів нестероїдними протизапальними препаратами, у тому числі інгібіторами ЦОГ-2, може зменшувати вплив інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), антагоністів ангіотензину-II, бета-блокаторів і діуретиків, що потребує обережності при одночасному застосуванні. **Фармакологічні властивості:** парекоксиб є пропрепаратом вальдекоксибу. Вальдекоксиб є селективним інгібітором циклооксигенази-2 у діапазоні клінічних доз. Циклооксигеназа відповідає за утворення простагландинів. **Категорія відпуску:** За рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією по застосуванню. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, симпозіумах, конференціях з медичної тематики. Реєстраційні посвідчення № UA/2286/01/02, UA/2525/01/01 від 05.07.19 р., затверджено Наказом МОЗУ № 1554.



За додатковою інформацією звертайтеся у
Представництво «Пфайзер Експорт Бі. Бі.» в Україні:
03680, м. Київ, вул. Амосова, 12, Бізнес-Центр
Тел. (044) 391-60-50. <https://www.pfizermed.com.ua>
PP-DYN-UKR-0020

Застосування внутрішньовенної та внутрішньом'язової форм парекоксибу
для усунення гострого післяопераційного болю в дорослих

Продовження. Початок на стор. 15.

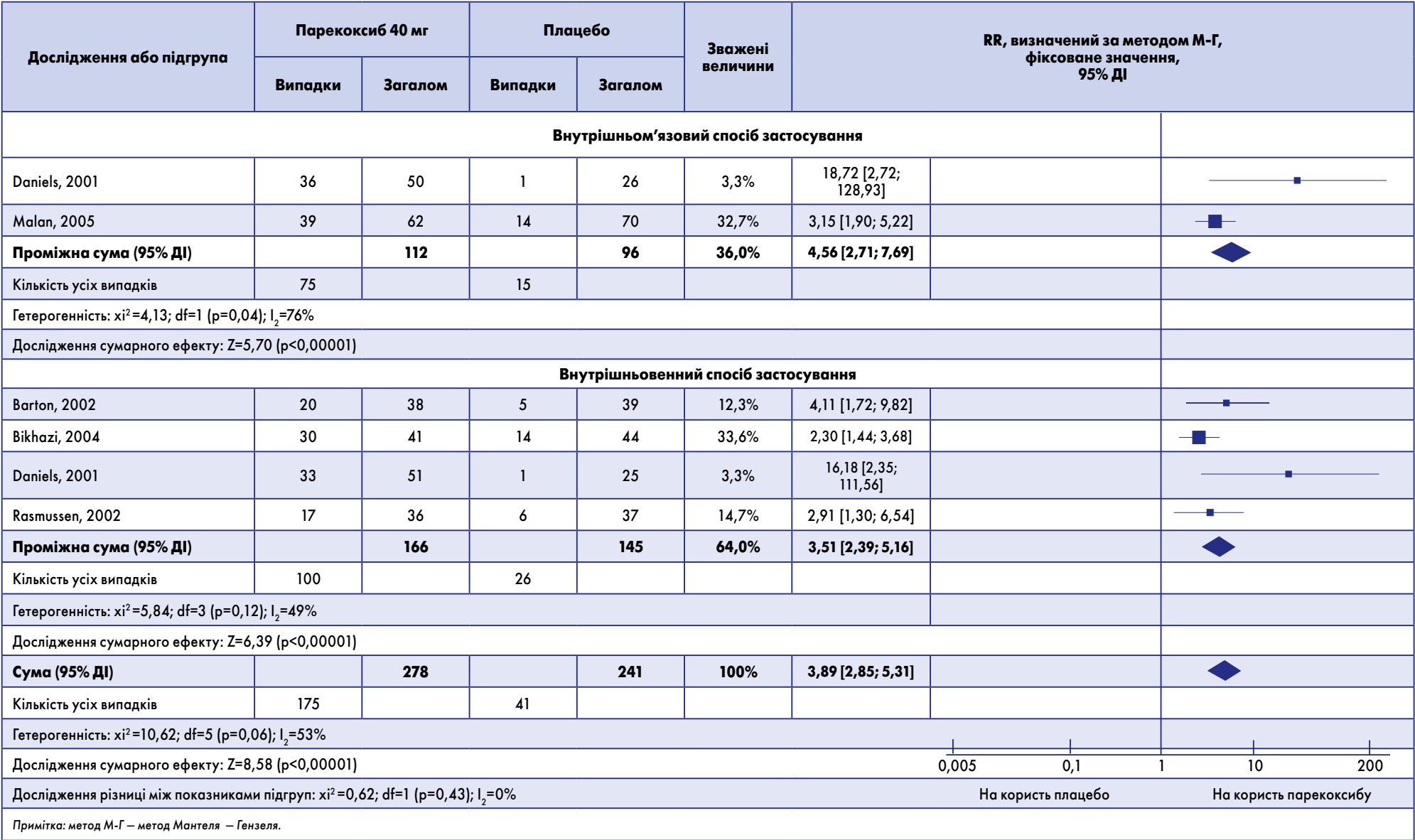


Рис. 2. Форест-діаграма результатів порівняльного дослідження парекоксибу в дозі 40 мг та плацебо. Учасники, у яких зареєстровано зменшення болю принаймні на 50%

(за загальною п'ятибальною категорійною шкалою знеболювальної дії з варіантами відповіді: «низька», «помірна», «достатня», «висока» і «відмінна») (Collins, 2001).

Вторинні результати

Застосування препаратів для невідкладного знеболення. Серед пацієнтів із терапевтичних груп та груп плацебо розраховували такі показники: RR і NNTp (number needed to treat to prevent – кількість осіб, яких потрібно пролікувати, щоб запобігти одному випадку застосування препаратів для невідкладного знеболення). З показників медіани (або середнього значення) часу, який минув від початку дослідження до застосування препарату для невідкладного знеболення, розраховували відповідні зважені показники медіани (або середнього значення) часу, за допомогою яких оцінили первинні результати. Зважені величини обчислювали за кількістю учасників.

Побічні ефекти. Серед учасників кожної терапевтичної групи, у яких виникли побічні ефекти, розраховували RR та NNH (number needed to harm – кількість осіб, яких потрібно пролікувати, щоб виник один випадок побічної дії). Розрахунок проводили серед осіб:

- у яких виник будь-який побічний ефект;
- у яких виявлено будь-який тяжкий побічний ефект (що зафіксовано у протоколі дослідження);
- яких виключено з дослідження у зв'язку з появою в них побічного ефекту.

Виключені учасники. Зареєстровано всіх пацієнтів, виключених із дослідження з інших причин, ніж неефективність лікування. Для показників відносної користі і відносного ризику розраховували 95% довірчий інтервал (ДІ) за допомогою моделі з фіксованими ефектами (Morris, 1995). Для показників NNT, NNTp і NNH розраховували 95% ДІ, підсумувавши кількість випадків за методом Кука

і Сакета (Cook, 1995). Вважалося, що між результатами досліджуваної та контрольної груп досягнуто статистично значущої різниці, якщо 95% ДІ, визначений для показника відносної користі, не містив одиниці.

Результати

Критеріям включення відповідали сім досліджень, у яких взяли участь 1446 осіб (Barton, 2002; Bikhazi, 2004; Daniels, 2001; Malan, 2005; Mehlisch, 2003; Mehlisch, 2004; Rasmussen, 2002).

Детальні результати досліджень ефективності препаратів (знеболювальна дія та потреба у препаратах для невідкладного знеболення) наведені в табл. 1.

Порівняння парекоксибу в дозі 20 мг та плацебо

- Використані дані шести досліджень (Barton, 2002; Bikhazi, 2004; Daniels, 2001; Mehlisch, 2003; Mehlisch, 2004; Rasmussen, 2002) за участю 320 пацієнтів, яким призначили парекоксиб у дозі 20 мг, та 271 пацієнт, що отримували плацебо (табл. 1, 2, рис. 1).
- Частка учасників, у яких після застосування 20 мг парекоксибу зареєстровано зменшення болю принаймні на 50% і збереження цього стану впродовж 6 год, становила 53% (169/320).
- Частка учасників, у яких після застосування плацебо зареєстровано зменшення болю принаймні на 50% і збереження цього стану впродовж 6 год, становила 11% (29/271).
- Показник відносної користі від застосування парекоксибу в дозі 20 мг порівняно з плацебо становив 5,1 (3,5-7,4).
- Показник NNT із зареєстрованим зменшенням болю принаймні на 50% протягом 6 год становив 2,4 (2,1-2,8). На кожних 2 учасників, які отримали 20 мг парекоксибу, припадав 1, у якого виявлено зменшення болю хоча б на 50%, на відміну від групи плацебо, де таких результатів не зареєстровано.

Порівняння парекоксибу в дозі 40 мг та плацебо

- Використані дані п'яти досліджень (Barton, 2002; Bikhazi, 2004; Daniels, 2001; Malan, 2005; Rasmussen, 2002), до яких залучено 278 пацієнтів, що отримували парекоксиб у дозі 40 мг, та 241 пацієнта, якому призначено плацебо (табл. 1, 2, рис. 2).
- Частка учасників, у яких після застосування парекоксибу 40 мг зареєстровано зменшення болю принаймні на 50% і збереження цього стану впродовж 6 год, становила 63% (175/278).
- Частка учасників, які отримали плацебо й у яких зареєстровано зменшення болю принаймні на 50% і збереження цього стану впродовж 6 год, становила 17% (41/278).
- Показник відносної користі від застосування парекоксибу в дозі 40 мг порівняно з плацебо становив 3,9 (2,9-5,3).
- Показник NNT із зареєстрованим зменшенням болю принаймні на 50% впродовж 6 год становив 2,2 (1,9-2,6). На кожних 2 учасників, які отримали парекоксиб 40 мг, припадав 1, у якого виявлено зменшення болю хоча б на 50%, на відміну від групи плацебо, де таких результатів не отримано.

У дослідженні парекоксибу виявлено деякі дозозалежні ефекти. Проте, оцінюючи зменшення болю принаймні на 50% впродовж

6 год, автори не встановили значущої різниці між ефективністю доз 20 і 40 мг.

Спосіб застосування

Автори порівняли ефективність внутрішньовенної і внутрішньом'язової форм парекоксибу в дозі 20 і 40 мг.

- Вивчено дані п'яти досліджень із 414 учасниками, яким вводили парекоксиб 20 мг внутрішньовенно (Barton, 2002; Bikhazi, 2004; Daniels, 2001; Mehlisch, 2003; Rasmussen, 2002). Показник відносної користі із зареєстрованим зменшенням болю принаймні на 50% протягом 6 год становив 2,9 (2,6-5,8), а показник NNT – 2,7 (2,2-3,5). У двох дослідженнях, до яких було залучено 177 учасників, які отримували парекоксиб 20 мг внутрішньом'язово (Daniels, 2001; Mehlisch, 2004), встановлено, що показник RR становив 15 (4,8-46), а NNT – 1,8 (1,5-2,3).
- Крім того, розглянуто дані чотирьох досліджень, до яких залучено 311 пацієнтів, що отримували парекоксиб 40 мг внутрішньовенно (Barton, 2002; Bikhazi, 2004; Daniels, 2001; Rasmussen, 2002). Показник відносної користі із зареєстрованим зменшенням болю принаймні на 50% протягом 6 год становив 3,5 (2,4-5,2), а показник NNT – 2,4 (1,9-3,1). У двох дослідженнях, до яких залучено 208 учасників, які отримували парекоксиб 40 мг

Таблиця 2. Зведені результати. Учасники, у яких зареєстровано зменшення болю принаймні на 50% протягом 6 год						
Доза	Кількість досліджень	Кількість учасників	ЗБ на 50% після застосування парекоксибу, %	ЗБ на 50% після застосування плацебо, %	Відносна користь (95% ДІ)	NNT (95% ДІ)
20 мг	6	591	53	11	5,1 (3,5-7,4)	2,4 (2,1-2,8)
40 мг	5	519	63	17	3,9 (2,9-5,3)	2,2 (1,9-2,6)

Примітка: ЗБ – зменшення болю.

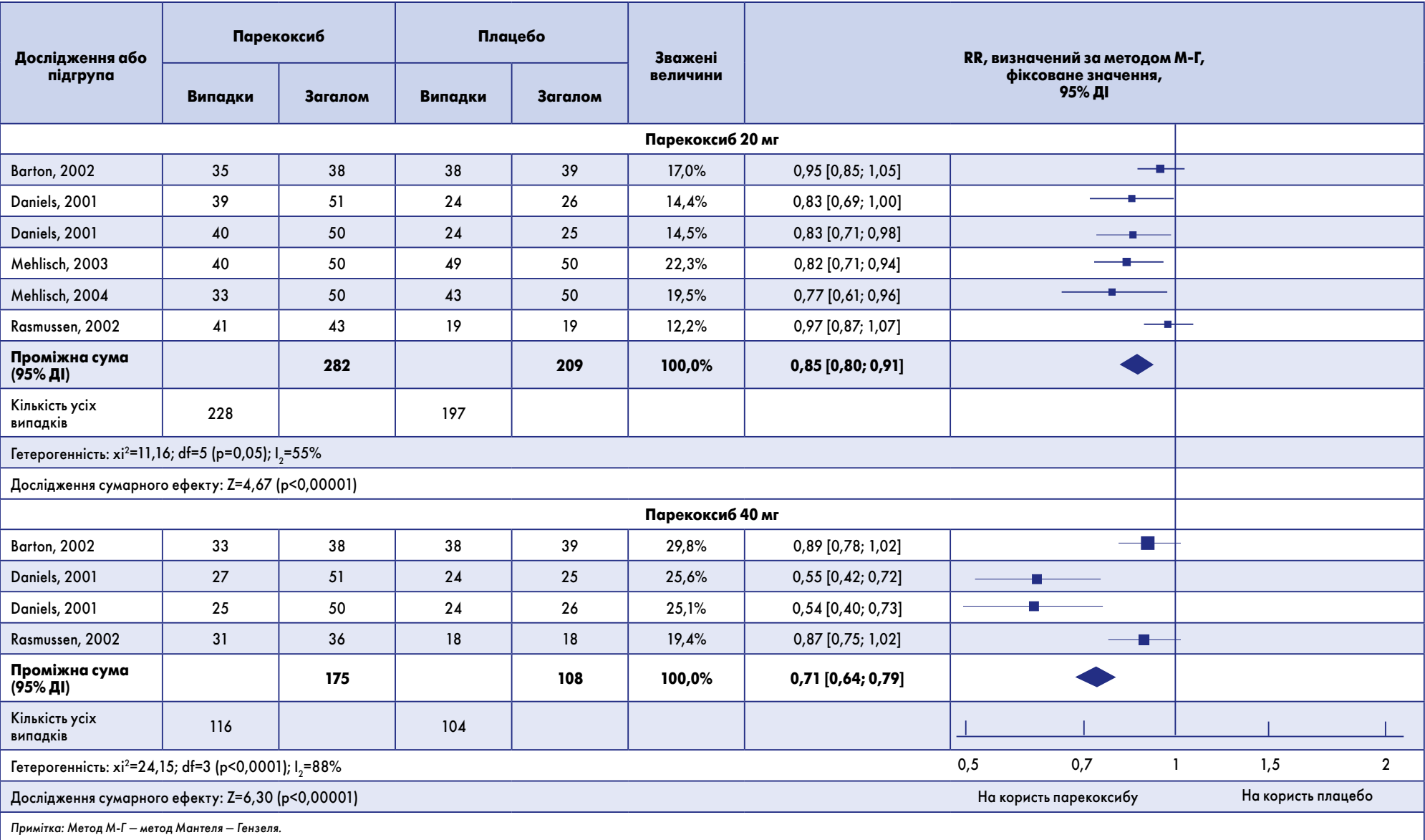


Рис. 3. Форест-діаграма результатів порівняльного дослідження парекоксибу 20 і 40 мг із плацебо. Кількість учасників, які застосовували препарати для невідкладного знеболення протягом 24 год

внутрішньом'язово (Daniels, 2001; Malan, 2005), встановлено, що показник RR становив 4,6 (2,7-7,7), а NNT – 2,0 (1,6-2,5).

У дослідженні, де застосовували внутрішньом'язову форму парекоксибу, отримано нижчі (кращі) показники NNT, ніж у випробуваннях внутрішньовенної форми. Утім довірчі інтервали цих показників перекриваються, що свідчить про відсутність статистично значущої різниці між даними способами застосування препарату.

Застосування препаратів для невідкладного знеболення

У п'яти із семи досліджень зазначено кількість учасників, які застосовували препарати для невідкладного знеболення протягом 24 год (Barton, 2002; Daniels, 2001; Mehlish, 2003; Mehlish, 2004; Rasmussen, 2002) (табл. 1).

- У групах, де вводили парекоксиб 20 мг, частка пацієнтів, які приймали препарат для невідкладного знеболення протягом 24 год, становила 81% порівняно з 94% у групах плацебо. Розраховане значення NNTp – 7,5 (5,3-12,8).
- Серед учасників, які приймали парекоксиб 40 мг, частка тих, кому застосували препарат для невідкладного знеболення протягом 24 год, становила 66% порівняно з 96% у групах плацебо, NNTp – 3,3 (2,6-4,5).

У групах, де призначали парекоксиб 40 мг, значно менше осіб приймали препарати для невідкладного знеболення, ніж у групах, де застосовували дозу 20 мг ($z=3,38$, $p<0,0007$) (рис. 3).

Час від початку дослідження до застосування препаратів для невідкладного знеболення

- Серед учасників, які отримували парекоксиб 20 мг (Barton, 2002; Bikhazi, 2004; Daniels, 2001; Mehlish, 2003; Mehlish, 2004; Rasmussen, 2002), середньозважене значення медіани часу, що минув до застосування препаратів для невідкладного знеболення, становило 6,9 год у групі парекоксибу і 1,6 год – у групі плацебо.
- Серед пацієнтів, яким призначено парекоксиб 40 мг (Barton, 2002; Daniels, 2001; Malan, 2005; Rasmussen,

2002), середньозважене значення медіани часу, що минув до застосування препаратів для невідкладного знеболення, становило 10,6 год у групі парекоксибу і 2,0 год – у групі плацебо.

Побічні ефекти

В усіх семи дослідженнях, включених до огляду, зазначено кількість учасників, у яких виникли будь-які побічні ефекти. Між частотою побічних явищ у групах, що приймали парекоксиб і плацебо, не виявлено значущої різниці. Вона становила близько 54% у кожній групі, тому дослідники не розраховували показник NNH. Найчастіше реєстрували легкі або середньої тяжкості побічні ефекти. Не встановлено залежності між побічними явищами та дозою призначеного препарату.

Виключені учасники

Пацієнти, які приймали препарати для невідкладного знеболення, були виключені з дослідження через неефективність лікування і згадані вище як «учасники, що застосовували препарати для невідкладного знеболення».

Даних про інші виключення досить мало. У дослідженнях, де вивчають одноразове застосування препарату, учасників рідко виключають з інших причин, ніж неефективність. Кілька осіб було виключено через дуже сильний вихідний біль, помилки у протоколі або використання препаратів для невідкладного знеболення протягом 1-ї години дослідження. Досі не з'ясовано, чи можна вважати таких учасників цільовою досліджуваною популяцією. Малоймовірно, що похибки, зумовлені неправильними даними, вплинуть на результати досліджень.

Загалом через побічні ефекти виключено 13 учасників: 5 із них отримували парекоксиб 20 мг, 4 – парекоксиб 40 мг і 2 – плацебо, і були виключені здебільшого через головний біль (Barton, 2002). Серед осіб, яким вводили парекоксиб 40 мг, 1 учасник припинив дослідження через незазначений побічний ефект (Malan, 2005), і ще 1 – через тривожний стан (Rasmussen, 2002).

Обговорення

У цьому огляді використано дані 1446 учасників. З них 320 особам призначено однократне введення парекоксибу в дозі 20 мг, а 278 пацієнтам – у дозі 40 мг. Кількість учасників приблизно вдвічі перевищує число пацієнтів, розглянутих у попередньому систематичному огляді (Barden, 2003), тому результати цих досліджень більш точні (Моогге, 1998) і практично зіставні з даними минулого огляду, отриманими для аналогічних доз. Крім того, нові дослідження містять деякі результати застосування парекоксибу в низьких дозах.

Серед пацієнтів, які приймали парекоксиб, невідкладного знеболення потребувала значно менша частка, ніж у групі плацебо. Між групами, що отримували парекоксиб 20 і 40 мг відповідно, не встановлено значущої різниці у досягненні первинного результату. Однак серед учасників, яким вводили дозу 40 мг, значно менше осіб потребували невідкладного знеболення порівняно з пацієнтами, яким призначили парекоксиб 20 мг. Щоб запобігти одному випадку застосування препаратів для невідкладного знеболення протягом 24 год, у групах, де приймали парекоксиб 20 мг, потрібно було пролікувати 7-8 осіб, а у групах, де вводили парекоксиб 40 мг – 3. За умови застосування плацебо ці показники були б вищими.

Медіана часу, що минув до застосування препарату для невідкладного знеболення, у різних дослідженнях була однаковою, особливо в різних активних терапевтичних групах, але загалом була довшою в осіб, які приймали парекоксиб, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо. Крім того, даний показник був вищим у групах, де призначали парекоксиб 40 мг, порівняно з групами, де застосовували 20 мг цього препарату. Середньозважене значення медіани часу, що минув до застосування препаратів для невідкладного знеболення, становило 1,5 год у групах плацебо, 6,9 год – у групах, що отримували парекоксиб 20 мг, і 10,6 год – в осіб, які приймали парекоксиб 40 мг.

Досліджуючи одноразове застосування препарату, складно оцінити вираженість побічних ефектів. Враховуючи розмір

вбірок та тривалість цих випробувань, можливий лише найпростіший аналіз отриманих даних, як уже було зазначено в даному огляді (Edwards, 1999). У розглянутих дослідженнях недостатньо даних для того, щоб порівняти побічні явища, що виникли в різних учасників. Між частотою побічних ефектів у групах, що приймали парекоксиб та плацебо, не виявлено значущої різниці. Вона становила близько 54% у кожній групі. Узагальнити отримані результати доволі складно, бо деякі з них були отримані у різні періоди часу. Зареєстровані побічні ефекти переважно були легкими або середньої тяжкості й, швидше за все, зумовлені анестезією або самим хірургічним втручанням (наприклад, нудота, блювання та сонливість).

Важливо, що у жодному дослідженні не зареєстровано клінічно значущих змін результатів лабораторних досліджень, даних фізикального обстеження або життєво важливих показників пацієнтів протягом усього періоду вивчення.

За даними аналізу чутливості не встановлено, що спосіб введення парекоксибу значно впливає на показники відносної користі від застосування препарату або NNT.

Висновки

Парекоксиб є ефективним анальгетиком у пацієнтів із післяопераційним болем. При одноразовому застосуванні цього препарату виявляють низьку частоту побічних явищ. Введення парекоксибу у дозі 20 або 40 мг забезпечувало достатнє знеболення у 50-60% пацієнтів із помірним та сильним болем, що виник після різних хірургічних втручань. На двох учасників, які отримували парекоксиб 20 або 40 мг, припадав один із зменшенням болю принаймні на 50%. За умови застосування плацебо ці показники були б вищими.

Підготувала Анна Сакалош

За матеріалами R. Lloyd et al. Intravenous or intramuscular parecoxib for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 2. Art. No.: CD004771.

Надруковано за підтримки представництва «Пфайзер Експорт Бі Бі».

Применение дексмедетомидина гидрохлорида для процедурной седации

Удельный вес амбулаторной хирургии, предусматривающей применение анестезиологического пособия, на сегодняшний день достигает 60-70% всех хирургических вмешательств. Такой вид помощи на 25-75% экономически целесообразней аналогичной, проводимой в стационаре. Выбор препаратов для анестезии в данном случае определяется спецификой манипуляций, которые отличаются меньшей инвазивностью и травматичностью. Необходимость применения адекватной и безопасной анестезии в амбулаторно-поликлинических условиях возникает при проведении эндоскопических исследований, пункционной биопсии, лечебно-диагностических выскабливаний, ангиографии, стентирования, литотрипсии, вправления вывихов, обработки ожоговых ран, блефаропластики, экстракции катаракты, а также компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Ранее метод обезболивания при проведении лечебно-диагностических манипуляций обозначался как седация с сохраненным сознанием [1]. В современной анестезиологии применяется термин «процедурная седация», под которым подразумевается введение гипнотиков или их комбинации с анальгетиками, вызывающими прогрессирующую депрессию центральной нервной системы. Это позволяет уменьшить выраженность гемодинамического стрессорного ответа и тем самым обеспечить возможность проведения болезненных лечебных и диагностических манипуляций, сохранив спонтанное дыхание, защитные рефлексы и контакт с пациентом на уровне выполнения им вербальных команд и восприятия тактильной стимуляции [2]. Все это дает возможность избежать интубации трахеи и минимизировать риски, характерные для общей анестезии.

Обновленные рекомендации Американского общества анестезиологов (ASA, 2018) включают в себя обязательную оценку анестезиологического риска и подготовку пациента к проведению манипуляции. Также обязательным условием применения анестезиологического пособия во время процедурной седации является информированное согласие пациента, наличие анестезиологического оборудования и оборудования для проведения сердечно-легочной реанимации, контроль врача-анестезиолога и непрерывный мониторинг жизненно важных функций, обязательно включающий в себя пульсоксиметрию. Амбулаторные пациенты должны быть обеспечены письменными рекомендациями касательно режима, диеты и приема необходимых лекарственных препаратов после проведения вмешательства [3]. Кроме того, они должны сообщать о симптомах, возникающих в течение 48 ч после манипуляции: таких, как слабость, дезориентация, повышенное потоотделение, потеря веса, диспепсические расстройства либо нарушения сознания.

Наиболее часто используемыми препаратами для анестезии на сегодняшний день являются мидазолам, пропофол и фентанил. Однако каждый из этих препаратов вызывает респираторные расстройства, которые составляют более 50% осложнений во время проведения процедурной седации, что в сочетании со стрессовым ответом на хирургическое вмешательство вызывает потребность в седативном препарате, который может безопасно использоваться у пациентов с разной степенью анестезиологического риска. Такое лекарственное средство должно отвечать определенным требованиям — обеспечивать быстрое наступление эффекта, раннее пробуждение и вызывать минимальную кардиореспираторную депрессию. На сегодня таким препаратом является дексмедетомидина гидрохлорид — селективный агонист α_2 -адренорецепторов с широким спектром фармакологического воздействия [4], обладающий выраженным симпатолитическим эффектом благодаря снижению

высвобождения норадренина из окончаний симпатических нервов.

В детской анестезиологии обеспечение физического и психологического комфорта пациента особенно важно [5]. Новорожденные, включая недоношенных, а также дети более старшего возраста нуждаются в адекватном обезболивании при проведении лечебно-диагностических процедур. Любая манипуляция должна осуществляться только при наличии строгих показаний [5, 7]. Забор крови и другие лечебно-диагностические манипуляции вызывают страх у ребенка, поэтому, если возникает необходимость в их проведении, важно свести болевые ощущения к минимуму. Для определенной категории детей, страдающих хроническими заболеваниями, эти процедуры требуют частого повторения, и это только усиливает уровень тревоги и стресса в случае пережитого ранее негативного опыта. В результате нескольких исследований, изучавших эффекты дексмедетомидина при неинвазивных (МРТ, КТ) и инвазивных (размещение центрального венозного катетера, бронхоскопия, ларингоскопия, катетеризация сердца) процедурах у детей, была продемонстрирована высокая эффективность и хорошая переносимость данного препарата [6, 7].

В большинстве опубликованных исследований у пациентов, которым было показано проведение болезненной манипуляции или хирургической процедуры, для инициирования процедурной седации применялась нагрузочная инфузия 1 мкг/кг дексмедетомидина в течение 10 мин. Для менее инвазивных процедур, таких как офтальмологические операции, достаточно нагрузочной инфузии 0,5 мкг/кг в течение 10 мин. Для поддержания процедурной седации инфузию начинают с дозы 0,6 мкг/кг/ч и титруют до достижения желаемого клинического эффекта в диапазоне доз от 0,2 до 1 мкг/кг/ч, не дольше 24 ч [8, 9, 11].

Анализ использования таких режимов доказал безопасность и хорошую переносимость дексмедетомидина. У пациентов старше 65 лет или с нарушениями функции печени болюсная доза может быть снижена до 0,5 мкг/кг в течение 10 мин.

Дексмедетомидин оказывает умеренное анестезирующее действие, обеспечивая необходимую глубину седации не менее эффективно, чем пропофол и мидазолам, что было доказано многоцентровыми рандомизированными двойными слепыми исследованиями PRODEX и MIDEX (более 50 клинических центров в европейских странах, около 1000 пациентов) [11-13]. Безопасность и эффективность применения данного препарата для процедурной седации у пациентов без интубации до и/или во время выполнения хирургических процедур оценивались в двух многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ [12, 13]. В первом анализировали свойства дексмедетомидина гидрохлорида для процедурной седации у пациентов, которым проводились плановые операционные вмешательства либо болезненные лечебно-диагностические

манипуляции; во втором исследовании анализировали его свойства у пациентов, перенесших внутриполостные лапароскопические операции с применением искусственной вентиляции легких.

Дексмедетомидин обеспечивает дозозависимое усиление анксиолитического и седативного эффектов и обладает коротким периодом полувыведения (около 2 ч), что принципиально отличает его от препаратов данной группы. Дозозависимый эффект дексмедетомидина гидрохлорида на сердечно-сосудистую систему проявляется снижением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД) при небольшой скорости инфузии и периферическими сосудосуживающими эффектами, повышающими системное сосудистое сопротивление и АД на фоне брадикардии — при ее увеличении.

Большим преимуществом дексмедетомидина является возможность его использования в качестве единственного препарата для процедурной седации при проведении внутриполостных эндоскопических вмешательств (не лапароскопических) ввиду его способности сохранять спонтанное дыхание. Дексмедетомидин потенцирует действие седативных препаратов, что позволяет уменьшить их дозировку без потери контроля над анестезией. Этим он отличается от других средств (пропофола и мидазолама), которые приходится комбинировать с наркотическими анальгетиками, вызывающими угнетение дыхания [4, 5]. Это также говорит в пользу экономической целесообразности применения дексмедетомидина.

Этот препарат нашел широкое клиническое применение во всем мире для процедурной седации как адъювант анестетиков (особенно у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений), в нейрохирургии при проведении краниотомии с сохраненным сознанием, в комплексном лечении делириозного и абстинентного синдромов.

Седативный эффект (подобный фазе глубокого сна, без быстрого движения глаз) обусловлен ингибированием нейронной активности в участке голубого пятна, основного норадренергического ядра, находящегося в стволе головного мозга и содержащего большое количество α_2 -адренорецепторов. Одновременно с этим пациент остается готовым к пробуждению [14]. Такая глубина седации составляет от 0 до минус 3 баллов по шкале RASS (Richmond Agitation-Sedation Scale) [10].

Побочное действие дексмедетомидина гидрохлорида для процедурной седации изучалось в двух основных исследованиях с участием 318 пациентов. Средняя доза насыщения составила 1,6 мкг/кг (диапазон — от 0,5 до 6,7), поддерживающая инфузия проводилась со скоростью 1,3 мкг/кг/ч (диапазон — от 0,3 до 6,1) и продолжительностью 1,5 ч (диапазон — от 0,1 до 6,2). Участники — пациенты от 18 до 93 лет, 30% старше 65 лет, 52% — мужчины. Побочные явления выявлены в чуть более чем 2% случаев, большинство из которых были расценены как легкие. Наиболее часто была зафиксирована гипотензия, брадикардия

и диспепсические расстройства. Частота угнетения дыхания ($SpO_2 < 90\%$) была значительно ниже в группах дексмедетомидина 0,5 и 1 г/кг по сравнению с плацебо в течение периода инфузии (3,7% и 2,3% против 12,7% соответственно; $p < 0,018$) [18].

Эффекты дексмедетомидина для проведения процедурной седации пациентов до и/или во время хирургических вмешательств изучали в двух многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ. В первом исследовании оценивали седативные свойства дексмедетомидина у пациентов с различными плановыми операциями/процедурами, а во втором — у пациентов, которым проводилась активная фиброоптическая интубация накануне хирургической или диагностической процедуры [15]. В первом случае седативные свойства дексмедетомидина оценивали путем сравнения процента пациентов, которым не потребовалось дополнительное введение мидазолама для достижения необходимого уровня седации, с теми, кто в этом нуждался.

В исследовании SEDCOM дексмедетомидин со статистической значимостью превосходил мидазолам в отношении скорости пробуждения, готовности пациента к сотрудничеству и способности сообщать об интенсивности болевых ощущений, которые оценивались медицинским персоналом ($p < 0,001$). В результате оценки по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) исследователи выяснили, что пациенты, получавшие дексмедетомидин, легче просыпались, лучше сотрудничали с персоналом и адекватнее сообщали о боли по сравнению с пациентами, получавшими мидазолам и пропофол ($p < 0,001$). Частота угнетения дыхания, признаком которой служило падение сатурации кислорода ($SpO_2 < 90\%$), была низкой. Как правило, процедурная седация дексмедетомидином характеризовалась стабильными показателями АД и ЧСС. Симпатолитические эффекты дексмедетомидина могли снижать выраженность тахикардии и артериальной гипертензии, вызванных болевой реакцией при проведении манипуляции или оперативного вмешательства. В некоторых случаях период пробуждения после седации занимал больше времени, чем при использовании препаратов сравнения, таких как пропофол [11].

Кроме того, комбинация дексмедетомидина с фентанилом может безопасно и эффективно использоваться для седации и аналгезии во время проведения экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии (ЭУВЛ) [16]. Технология ЭУВЛ на сегодняшний день является самым распространенным методом лечения камней в почках. Она заключается в разрушении камней под воздействием ударной ультразвуковой волны дистанционно, что менее травматично и более комфортно для пациента. ЭУВЛ сопровождается болевыми ощущениями и при ее проведении используется процедурная седация.

В ходе исследования сравнили две группы пациентов в общем количестве 40 человек, которым проводилась ЭУВЛ. Первая группа для процедурной седации получала дексмедетомидин инфузионно начиная со скорости 6 мкг/кг/ч, с постепенным титрованием до 0,2 мкг/кг/ч; во второй группе применялся пропофол с такой же начальной дозировкой, но скорость инфузии была снижена до 2,4 мкг/кг/ч. Фентанил вводили всем пациентам за 10 мин до начала процедуры внутривенно в дозе 1 мкг/кг. Интенсивность боли оценивали

по ВАШ через 5 и 10–35 мин. Глубина седации оценивалась анестезиологом, гемодинамические и респираторные показатели находились под постоянным мониторингом за 0,5 ч до проведения манипуляции и в течение 1,5 ч после нее [16].

Было выявлено, что в группе пациентов дексметомидина оценка по ВАШ была значительно ниже, чем в группе, получавшей пропофол, через 25–35 мин после процедуры ($p < 0,05$). Частота дыхания во время проведения манипуляции с дексметомидином была ниже, но SpO_2 была значительно выше, чем с пропофолом ($p < 0,05$).

Дексметомидин приобретает все большую популярность среди других используемых для обеспечения процедурной седации препаратов из-за его способности обеспечивать седативный эффект без угнетения дыхания. Тем не менее нагрузочная доза дексметомидина создает риск брадикардии и гипотонии [17].

РКИ выявило, что применение дексметомидина в сочетании с пропофолом привело к уменьшению побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем при одновременном повышении удовлетворенности пациентов после проведения процедур. Всего в исследование, посвященное использованию препарата дексметомидин для проведения процедурной седации у неинтубированных пациентов до или во время хирургических вмешательств, включили 41 пациента. Начальная дозировка дексметомидина составила 0,5–1 мкг/кг в течение 10 мин с переходом на непрерывную поддерживающую инфузию 0,2–0,4 мкг/кг/ч с обязательным титрованием до достижения необходимого эффекта (как правило, начиная с 0,5–1 мкг/кг в течение 10 мин с последующей поддерживающей инфузией, инициированной при 0,6 мкг/кг/ч и титрованной до достижения желаемого клинического эффекта при дозах от 0,2 до 1 мкг/кг/ч). В 30 случаях был достигнут оптимальный плавный седативный эффект без осложнений. У 11 пациентов отмечалось снижение АД и ЧСС, что заставило перейти на болюсное введение. Данное исследование также подтверждает необходимость индивидуального подхода при расчете дозировки дексметомидина с последующим титрованием до достижения необходимого уровня седации [18, 19].

В результате анализа опросов врачей-анестезиологов, проведенных в США и некоторых европейских странах, эксперты пришли к выводу, что невозможно выделить стандартизированное анестезиологическое пособие для проведения медикаментозной процедурной седации. В данном случае в первую очередь стоит полагаться на профессионализм и опыт врача, учитывающего анамнез заболевания, индивидуальные особенности пациента и специфику предстоящей манипуляции. Целесообразность применения того или иного препарата либо их комбинации должна определяться конкретной клинической ситуацией, состоянием пациента, а также особенностями фармакокинетики и фармакодинамики лекарственного средства.

Применение дексметомидина в определенных временных рамках, согласно результатам исследований, безопасно. Его наиболее значимыми побочными эффектами являются гипотония и брадикардия, следовательно, препарат необходимо с осторожностью применять у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови, находящихся в шоковом состоянии, а также в сочетании с анальгетиками и снотворными. Дексметомидин не оказывает тормозящего воздействия на перистальтику кишечника, не вызывает послеоперационной тошноты и рвоты, оказывает нейтро-, кардио- и нефропротекторное воздействие, что является весомым аргументом в пользу его выбора для процедурной седации при проведении малых хирургических вмешательств.

Література

- Green S.M., Krauss B. Procedural sedation terminology: moving beyond «conscious sedation» Ann Emerg Med 2002; 39:433.
- European Society of Anaesthesiology and European Board of Anaesthesiology guidelines for procedural sedation and analgesia in adults. Eur J Anaesthesiol 2017; 34:1–19.
- Practice Guidelines for Moderate Procedural Sedation and Analgesia 2018, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Wolters Kluwer Health, Inc. All Rights Reserved. Anesthesiology 2018; 128:437–79. Jose R. J., Shaefi Sh., Navani N. Sedation for flexible bronchoscopy: current and emerging evidence // Eur. Respir. Rev. — 2013. — Vol. 22, № 128. — P. 106.
- Gyires K., Zadori Z.S., Torok T., Matyus P. Alpha-2 adrenoceptor subtypes-mediated physiological, pharmacological actions // Neurochem. Int. — 2009, V. 55. — P. 44–453.
- CHEOPS (Children's Hospital of Eastern Ontario Pain Scale), (McGrath et al., 1985); see also (Splinter et al., 1994): valid for 1–18 year.
- Shukry M., Kennedy K. Dexmedetomidine as a total intravenous anesthetic in infants. Paediatr Anaesth 2007; 17: 581–583.
- Munro H., Tirotta C., Felix D. et al. Initial experience with dexmedetomidine for diagnostic and interventional cardiac catheterization in children. Paediatr Anaesth 2007; 17: 109–112.
- Ковалев М.Г., Шлык И.В., Полушин Ю.С. Опыт использования дексметомидина для проведения медикаментозной седации при внутрисосудистых эндоскопических вмешательствах // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — Т. 13. — № 6 (2016).
- Candiotti K.A., Bergese S.D., Bokesch P.M., Feldman M.A., Wisemandle W., Bekker A.Y. Monitored anesthesia care with dexmedetomidine: a prospective, randomized, double-blind, multicenter trial. Anesthesia and analgesia, (Anesth Analg), Jan. 11 (1): 47–56. 2010.
- Sessler C.N., Gosnell M.S., Grap M.J., Brophy G.M., O'Neal P.V., Keane K.A., Tesoro E.P., Elswick R.K. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 166 (10): 1338–1344.
- Jakob S.M., Ruokonen E., Grounds R.M. et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials // JAMA. — 2012. — V. 307. — P. 1151–1160.
- Riker R.R., Shehabi Y., Bokesch P.M. et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial // JAMA. — 2009. — V. 301. — P. 489–499.
- Riker R.R. et al. Dexmedetomidine vs. Midazolam for Sedation of Critically Patients. Journal of American Medical Association. 2009. 301(5): 489–499.
- Chawla N., Boateng A., Deshpande R. Curr Opin Anaesthesiol. Procedural sedation in the ICU and emergency department. 2017, Aug;30(4): 507–512.
- Hospira Inc. Precedex (dexmedetomidine hydrochloride) injection: prescribing information. (Accessed 2011, Jul. 14).
- Kaygusuz K., Gokce G., Gursoy S., Ayan S., Mimaroglu C., Gultekin Y. A Comparison of Sedation with Dexmedetomidine or Propofol During Shockwave Lithotripsy: A Randomized Controlled Trial, International Anesthesia Research Society, N. 1. — P. 6.
- Saad A. Dexmedetomidine use inside operation theatre. 2018;2(1): 6–11.
- Shukry M., Miller J.A. Update on dexmedetomidine: use in nonintubated patients requiring sedation for surgical procedures. Ther Clin Risk Manag., 2010 Apr. 15; 6:111–21.
- Hoy S.M. & Keating G.M. (2011). Dexmedetomidine. Drugs, 71(11).

ДЕКСМЕДЕТОМІДИНУ HCL

НАЙСУЧАСНІШИЙ СЕДАТИВНИЙ ЗАСІБ ВІД ЮРІЯ-ФАРМ!



НАПРЯМКИ ЗАСТОСУВАННЯ:

- **седація в умовах ВРІТ**
- **седація неінтубованих пацієнтів під час хірургічних втручань**
- **процедурна седація**
- **у якості компонента загальної анестезії**

ДЕКСМЕДЕТОМІДИНУ ГІДРОХЛОРИД (DEXMEDETO MIDINE HYDROCHLORIDE)

Склад: діюча речовина: dexmedetomidine hydrochloride. 1 мл містить дексмететомідину гідрохлорид 118 мкг, що еквівалентно 100 мкг дексмететомідину.

Фармакотерапевтична група: психолептики та інші снодійні та седативні засоби. Код АТХ N05C M18.

Показання: дексмететомідину гідрохлорид, розчин для ін'єкцій, призначений для седації неінтубованих пацієнтів до та/або під час проведення хірургічних та інших процедур.

Протипоказання: підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

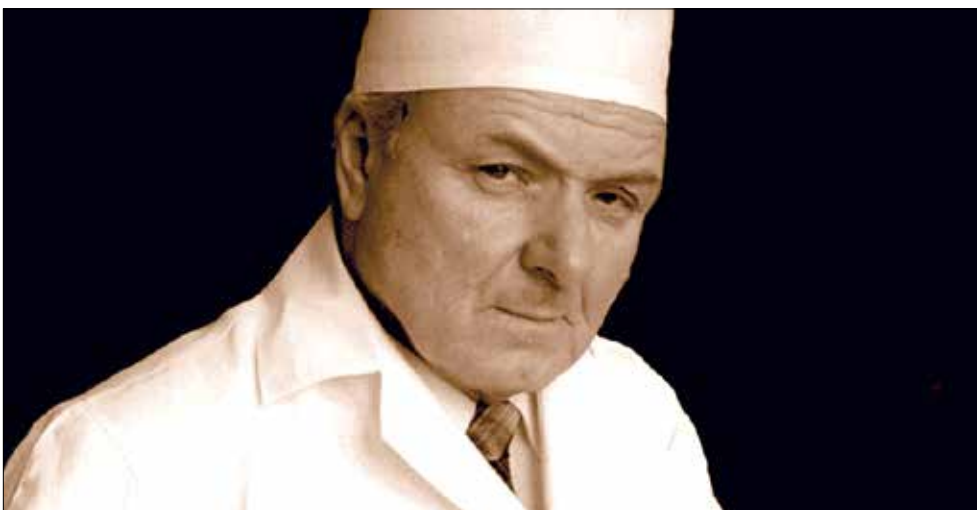
Спосіб застосування та дози: дозу дексмететомідину гідрохлориду необхідно підбирати для кожного окремого пацієнта індивідуально, з подальшим титруванням до досягнення бажаного клінічного ефекту.

*Виробничий майданчик, схвалений FDA

ЮРІЯ-ФАРМ

03038, м. Київ, вул. Амосова, 10
Тел./факс: (044)275-01-08, 275-92-42
www.uf.ua

История деятельности и роль профессора Н.Л. Володоса в развитии отечественной и мировой сердечно-сосудистой хирургии



Н.Л. Володос

По нашему мнению, Николай Леонтьевич Володос определил целью своей жизни помогать людям, быть им полезным. Для этого он избрал благородную профессию врача, и однажды став им, сумел не изменить этому выбору на протяжении всей своей жизни. И если кто-нибудь спросит себя, каким должен быть настоящий врач, вне зависимости от внешних факторов и времени, в котором он живет, то одним из ярких примеров этого может быть профессор Н.Л. Володос (фото 1).



Фото 1. Николай Леонтьевич Володос, 1958 г. (год окончания Одесского медицинского института)

Н.Л. Володос родился в 1934 г. в небольшой белорусской деревне Кокошицы в семье крестьян. Несмотря на перенесенные тяготы Великой Отечественной войны и непростого послевоенного времени, он успешно закончил среднюю школу и с первого раза поступил в Одесский медицинский институт, который закончил в 1958 г. с красным дипломом, что открывало ему возможность поступить в аспирантуру и таким образом продолжить карьеру ученого. Однако уже в том возрасте Н.Л. Володос был убежден, что основная миссия врача — как можно лучше осуществить практическую помощь своим пациентам, постоянно совершенствуя для этого свое мастерство.

Во время учебы в институте работал вначале медбратом, а затем фельдшером «скорой помощи», что и помогло ему получить первые практические навыки. После окончания института по собственной инициативе был направлен в больницу шахтерского городка Горское Луганской области в качестве хирурга с основной целью — как можно скорее улучшить свои практические навыки уже как врача. Учитывая специфику региона, ему приходилось очень часто оказывать помощь

пациентам с травматологической, урологической и другими патологиями. Проработав таким образом непродолжительное время, Николай Леонтьевич обратился в Луганскую областную больницу, где попросил направить его на курсы для приобретения дополнительных практических навыков, так как он, по его собственным словам, «не мог калечить своих пациентов из-за отсутствия необходимых профессиональных знаний». Руководство больницы пошло навстречу молодому хирургу, и он был зачислен на рабочее место для прохождения практики. За время работы в областной больнице Николай Леонтьевич не только приобрел дополнительный опыт, но и показал себя ответственным и целеустремленным молодым специалистом, что послужило для руководства веским аргументом назначить его заведующим хирургическим отделением в больнице шахтерского поселка Карбонит (г. Золотое Луганской обл.), куда он и направился сразу же после практики в областной больнице.

Начало профессиональной деятельности профессора Н.Л. Володоса в г. Харькове совпало с началом развития там сосудистой хирургии. Уже через несколько лет именно он определял уровень этого направления в регионе. Самые высокие достижения харьковской школы также связаны с его именем.

Переезд Н.Л. Володоса в Харьков был обусловлен его поступлением в аспирантуру на кафедре торакальной хирургии и анестезиологии Украинского института усовершенствования врачей, которой на то время заведовал профессор Александр Алексеевич Шалимов. Сам будучи универсальным хирургом, А.А. Шалимов не ограничивал работу своей кафедры одним или двумя направлениями, а обеспечивал развитие оказания помощи пациентам с самыми различными видами патологии, значительную долю которых всегда составляли больные с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Постепенно стало очевидным, что для дальнейшего эффективного развития данного направления требуются соответствующие структурные изменения. Первым шагом было выделение на базе 2-й городской больницы, где тогда находилась кафедра, по 25 специализированных коек как кардиохирургического направления, так и хирургии сосудов. Но А.А. Шалимов не ограничился простой концентрацией пациентов с различными видами сосудистой патологии в одном месте, а начал работу по формализации этого процесса. В начале 1963 г. вместо онкологического отделения 2-й городской больницы было создано отделение хирургии сосудов параллельно с отделением кардиохирургии.

К 85-летию со дня рождения

В этом году исполнилось 85 лет со дня рождения всемирно известного ученого и хирурга профессора Николая Леонтьевича Володоса, работы которого легли в основу нового этапа развития мировой сердечно-сосудистой хирургии. Авторы этой статьи, которые проработали с Н.Л. Володосом долгие годы и на становление которых как профессионалов и личностей он оказал значительное влияние, постарались, насколько это возможно, описать то, кем он являлся на самом деле. Простое перечисление достижений профессора Н.Л. Володоса никогда не даст полноценного представления о его личностных качествах, тех чертах характера, которые помогли ему, преодолевая многие трудности, достичь огромных результатов. А именно такие детали и важны для понимания последующими поколениями того, как реально покоряются высочайшие жизненные вершины, вне зависимости от рода деятельности.

Ниже приведены основные даты профессиональной деятельности профессора Н.Л. Володоса.

1952-1958 гг. — учеба в Одесском медицинском институте

1958-1962 гг. — работа хирургом в г. Горское Луганской обл., затем заведующим хирургического отделения в больнице шахтерского поселка Карбонит (г. Золотое Луганской обл.)

1962-1965 гг. — аспирантура на кафедре торакальной хирургии и анестезиологии Украинского института усовершенствования врачей (г. Харьков)

1964-1965 гг. — заведующий отделением сосудистой хирургии на базе Харьковской городской больницы № 2

1965-1972 гг. — руководитель отделения хирургии сосудов на базе Украинского института переливания крови и неотложной хирургии, преобразованного затем в Харьковский НИИ общей и неотложной хирургии

1970 г. — ассистент кафедры торакоабдоминальной хирургии Украинского института усовершенствования врачей (г. Харьков)

1971 г. — защита диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

1972-2001 гг. — заведующий реорганизованным отделением хирургии сосудов Харьковского НИИ общей и неотложной хирургии

1987 г. — защита диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук

С 1988 г. — профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики Украинского института усовершенствования врачей (г. Харьков)

1992-2013 гг. — директор Харьковского центра сердечно-сосудистой хирургии

На то время специальности сосудистого хирурга не существовало, да и перспективы развития данного направления для многих были не ясны, а диагностические и лечебные процедуры считались очень трудоемкими. Поэтому найти готового специалиста для руководства подразделением было невозможно. Исполняющих обязанности заведующих вновь созданными отделениями А.А. Шалимов искал среди своих аспирантов. Борис Макарович Даценко был назначен и. о. заведующего отделением хирургии сосудов, а Татьяна Петровна Милованова — отделением кардиохирургии. В связи с окончанием Б.М. Даценко аспирантуры и переходом на новую работу с 1964 г. отделение хирургии сосудов возглавил Н.Л. Володос.

Стоит отметить, что к моменту образования профильного отделения А.А. Шалимовым и его учениками уже осуществлялась серьезная работа по хирургическому лечению сосудистой патологии. Так, темой кандидатской диссертации Б.М. Даценко была «Пластика периферических артерий одноименной аутовеной без выделения ее из фасциального влагалища» (1965 г.). Сегодня эта методика более известна как *in situ*, хотя сам метод А.А. Шалимов начал использовать еще в 1961 г.

Сразу же после поступления в аспирантуру Н.Л. Володос, помимо лечебной работы, был вовлечен в экспериментальные исследования. По поручению А.А. Шалимова (фото 2) он осуществлял разработку нового на то время метода — рентгеноконтрастной коронарографии, а также изучал эффективность хирургических операций по улучшению кровоснабжения сердца в экспериментах

на животных. Впоследствии эти исследования легли в основу кандидатской диссертации Н.Л. Володоса, которую он защитил в 1971 г., и во многом определили направление его дальнейшей профессиональной деятельности.

В 1965 г. А.А. Шалимов возглавил созданный в Харькове в 1930 г. В.Н. Шамовым Украинский институт переливания крови и неотложной хирургии. Так как к тому времени некоторые темы, над которыми многие годы работали сотрудники института, постепенно утрачивали свою актуальность, то было принято решение реорганизовать его под новые приоритеты. С приходом А.А. Шалимова институт был преобразован в Харьковский НИИ общей и неотложной хирургии (ХНИИОНХ) Министерства



Фото 2. Профессор А.А. Шалимов в годы работы в г. Харькове

здравоохранения УССР. При этом были проведены существенные структурные преобразования. В составе организации появилось и отделение хирургии сосудов на 25 коек, которое возглавил Н.Л. Володось.

Необходимо отметить, что в те времена медицина в Советском Союзе развивалась за счет внутренних ресурсов. У советских врачей не было возможности осваивать западные технологии и закупать в больших объемах западное оборудование. Поэтому и фундаментальные науки, и экспериментальные направления, и клинические исследования имели очень серьезное реальное наполнение. Все это вкупе долгие годы позволяло развивать многие направления отечественной медицины наравне с западными коллегами, а нередко и опережать их.

Таким образом, Н.Л. Володось, работая сосудистым хирургом, продолжал исследовательскую и научную работу, что было довольно типично для того времени. В тот период многие лечебные учреждения еще находились в старых зданиях, исходно не созданных для медицинских целей, а адаптированных под них после Великой Отечественной войны. Новая структура, созданная А.А. Шалимовым, уже физически не могла функционировать и развиваться в ее тогдашнем здании. Поэтому, благодаря усилиям А.А. Шалимова, в Харькове было начато строительство нового комплекса для ХНИИОНХ, куда он был перемещен в 1972 г. На то время Шалимов уже переехал в Киев, а директором ХНИИОНХ в 1970 г. был назначен Федор Павлович Воробьев, который при А.А. Шалимове занимал должность заместителя директора по науке.

После переезда в новое здание в структуре ХНИИОНХ были произведены изменения. Отделение хирургии сосудов было расширено до 60 коек, и его руководителем вновь был назначен Н.Л. Володось, который с 1970 г. параллельно являлся ассистентом кафедры торакоабдоминальной хирургии Украинского института усовершенствования врачей, работавшей на базе ХНИИОНХ. В том же 1972 г. упомянутое отделение решением Минздрава Украины получило статус межобластного сосудистого центра, где круглосуточно оказывалась специализированная помощь жителям Харьковской, Полтавской, Сумской и Белгородской областей.

С самого начала аспирантуры Н.Л. Володось принимал активное участие в лечении пациентов с различными видами сосудистой патологии. Разнообразие этой патологии со своей стороны имело влияние на формирование направлений научной и практической деятельности сотрудников кафедры, возглавляемой А.А. Шалимовым. Его установкой было создание условий для оказания высокопрофессиональной помощи всем обращающимся за ней пациентам. Поэтому возникла жизненная необходимость в создании и развитии диагностических и лечебных схем как для артериальной, так и для венозной патологии.

Стоит отметить, что разработанные в те времена принципы диагностики и лечения не утратили своей актуальности и сегодня. В этих схемах некоторые диагностические методы естественным образом заменены на более современные, но смысл — ради чего они выполняются — не изменился.

Среди всех больных с заболеваниями сосудов А.А. Шалимов отдавал приоритет пациентам с острой патологией, так как промедление в их обследовании и лечении грозило быстрым развитием очень серьезных осложнений. Большим подспорьем в лечебной работе стал полученный в 1965 г., благодаря невероятным личным усилиям А.А. Шалимова, сериограф «Тридорос-5С» фирмы Siemens, на то время один из пяти во всем Советском Союзе. Это дало возможность сотрудникам ХНИИОНХ внедрить в свою повседневную практику передовые на то время обследования сердечно-сосудистой системы. В период с 1966 по 1970 г. активно развивалась функционально-диагностическая флебография у пациентов с подозрением на острый

илеофеморальный тромбоз и тромбоэмболию легочной артерии, что позволило выработать новые подходы в лечении данной категории больных. Впоследствии это направление, наряду с некоторыми другими, развивалось дальше, как в Харькове, так и во вновь образованном А.А. Шалимовым институте в Киеве.

До появления аппарата «Тридорос-5С» ангиографические обследования пациентов осуществлялись путем выполнения серии рентгенологических снимков с использованием обычного рентген-аппарата и ручного введения контрастного вещества. При этом врачи получали высокие дозы облучения. Среди этих врачей был и Н.Л. Володось. В 1972 г. Николай Леонтьевич выполнил первую в Харькове селективную коронарографию и вентрикулографию у пациента и ишемической болезнью сердца, а в 1974 г. им там же была выполнена первая операция аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. Н.Л. Володось лично выполнил около 400 коронарографий, а затем оперировал большинство из обследованных им пациентов, что было характерным для того времени подходом во всем мире.

Завершая описание периода работы Н.Л. Володоса под руководством А.А. Шалимова, хотелось бы упомянуть несколько фактов. В 1970 г. Александр Алексеевич, уезжая из Харькова в Киев, предложил некоторым своим сотрудникам, в том числе и Н.Л. Володосю, переехать с ним на новое место работы. Это событие заставило Николая Леонтьевича сделать непростой выбор, оценив собственные желания и возможности. Для себя он принял решение остаться в Харькове, хорошо понимая всю дополнительную ответственность, которая ложилась на него в случае самостоятельной работы. Но благодаря школе, пройденной под руководством А.А. Шалимова, он считал себя готовым к этому.

После того как в Киеве заработал вновь созданный А.А. Шалимовым институт, там был установлен аналогичный харьковскому ангиографический комплекс. И помня, каким тяжелым трудом былработан опыт ангиографических исследований в Харькове, Александр Алексеевич пригласил Николая Леонтьевича вместе с рентгенологом Геннадием Ивановичем Гавриковым приехать на время в Киев, чтобы помочь обучить тамошних специалистов работе с сериографом, что и было сделано. Тогда Шалимов еще раз предложил Володосю переехать на работу в Киев, но тот все же решил остаться в Харькове, и их пути формально разошлись. Один полностью погрузился в решение огромного количества «киевских» проблем, а другой — соответственно, «харьковских».

В последующем Николай Леонтьевич не обращался за какой-либо помощью к Александру Алексеевичу, стремясь доказать, что он действительно является профессионально самостоятельной фигурой. Но взаимное уважение они сохранили, особенно со стороны Николая Леонтьевича. В последующей самостоятельной работе Н.Л. Володось сохранил принципы, заложенные А.А. Шалимовым. В центре всего оставался пациент, и оказание каждому обратившемуся больному наилучшей из возможных на то время профессиональной помощи оставалось главным приоритетом. Еще одним усвоенным уроком было понимание того, что для развития медицины необходимо не ждать, пока для тебя кто-то разработает новый метод либо устройство, а делать это самому. В последующем он любил цитировать А.А. Шалимова, который говорил, что «если не знаешь метод лечения, с помощью которого можешь помочь больному, то создай его».

Н.Л. Володось никогда не прекращал заниматься самообразованием. Часто посещал профессиональные курсы. Он сам и его сотрудники участвовали во многочисленных крупных конференциях, проходили различные курсы обучения в ведущих профильных центрах в Москве, Ленинграде, Киеве,



Фото 3. Н.Л. Володось (слева) и В.Г. Рынденко (справа), 1977 г.

Вильнюсе, Каунасе, Таллине и других городах тогдашнего Союза. В связи с этим нельзя не отметить огромную помощь, которую долгие годы оказывали Николаю Леонтьевичу и его сотрудникам коллеги из Киевского НИИ сердечно-сосудистой хирургии (в настоящее время носящего имя Н.М. Амосова), в котором прошли серьезное обучение большинство врачей, работавших под началом Н.Л. Володоса. Это были не только хирурги, но и ангиографисты, анестезиологи, перфузиологи, кардиологи, специалисты ультразвуковой диагностики, лаборанты и пр. До последних лет своей профессиональной деятельности Николай Леонтьевич продолжал совершенствовать свои практические навыки, при этом стараясь подтянуть до своего уровня и младших коллег. Пришедшее к нему мировое признание позволило чаще посещать зарубежные клиники мирового уровня, где он уже не только учился, но и обменивался с тамошними коллегами своим собственным уникальным опытом.

За свою жизнь он собрал огромную личную библиотеку, состоящую из книг по самым разнообразным направлениям, связанным с медициной, включая книги по биологии, физиологии, анатомии, прикладной математике, и многим другим. Всегда был благодарен, если ему привозили ксерокопии зарубежных статей и книг по специальности. И он их не только собирал, но и читал, переосмысливал и применял полезную информацию в своей работе.

Он также максимально использовал возможности работы в отделениях патологической анатомии. Подготовка к выполнению любой новой операции обязательно включала в себя ее отработку на патологоанатомическом материале. Для этих целей был собран набор хирургического инструментария, который практически не уступал наборам для выполнения реальных операций. Такой подход прививался и всем специалистам, связанным с диагностикой и лечением пациентов на всех этапах. К примеру, специалисты ультразвуковой диагностики не просто оценивали сердце и сосуды по набору картинок на мониторе их аппаратов, но и посещали операционную во время

выполнения хирургических вмешательств тем пациентам, которых они обследовали, принимали участие в совместных клинических разборах, во время которых сопоставлялись их данные с данными других методов обследования, в частности ангиографии. Обязательно дополнительно изучали анатомию на патологоанатомических материалах соответствующих сегментов сердечно-сосудистой системы. Такой подход не только помогал существенному профессиональному росту смежных специалистов, лучшему пониманию практической значимости проводимых ими исследований, но и обеспечивал необходимую «связку» их с хирургами, анестезиологами и врачами других специальностей в процессе лечения пациентов.

Другим важным моментом в профессиональной деятельности Н.Л. Володоса стало понимание того, что на практике для достижения положительного результата лечения хирургу зачастую невозможно ограничиться только лишь знаниями в своей специальности. Необходимо иметь достаточные знания и в других областях. Это не означало, что он стремился оперировать травматологических и урологических больных самостоятельно, но его широкие практические знания позволяли ему работать во взаимодействии со специалистами различного профиля, что постоянно помогало ему в разработке новых видов операций, лечении очень сложных пациентов. К примеру, выполненная им в 1977 г. первая в СССР реимплантация верхней конечности являлась urgentной операцией, связанной с очень жесткими ограничениями по времени на подготовительные мероприятия и решением многих нестандартных проблем. Пациентка была переведена в ХНИИОНХ из НИИ травматологии и ортопедии им. М.И. Ситенко (г. Харьков), куда она была доставлена ранее по «скорой» после получения травмы. Вел пациентку травматолог, доцент Украинского института усовершенствования врачей Виктор Григорьевич Рынденко (фото 3). Было принято совместное решение выполнить реимплантацию конечности. Операция закончилась успешно,

КЛАССИФИКАЦИЯ СИНДРОМА ОСТРОЙ ИШЕМИИ			
СТЕПЕНИ ОСТРОЙ ИШЕМИИ	ВЕДУЩИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ	ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ИШЕМИИ	ОСОБЕННОСТИ
I	БОЛЕВОЙ СИНДРОМ НЕ ВЫРАЖЕН. ЖАЛОБЫ НА ПОХОЛАДЕНИЕ, ОНЕМЕНИЕ, СЛАБОСТЬ В КОНЕЧНОСТИ. ВСЕ ВИДЫ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И АКТИВНЫЕ ДВИЖЕНИЯ СОХРАНЕНЫ.	КАЖДАЯ СТЕПЕНЬ МОЖЕТ ПРОТЕКАТЬ ПО ТИПУ:	
II	ВЫРАЖЕННЫЙ БОЛЕВОЙ СИНДРОМ. ОТСУТСТВИЕ ВСЕХ ВИДОВ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ. АКТИВНЫЕ ДВИЖЕНИЯ СОХРАНЕНЫ.	— ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ	
III	ВЫРАЖЕННЫЙ БОЛЕВОЙ СИНДРОМ. ОТСУТСТВИЕ ВСЕХ ВИДОВ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ И АКТИВНЫХ ДВИЖЕНИЙ. ВОЗМОЖНЫ ТОЛЬКО ПАССИВНЫЕ ДВИЖЕНИЯ.	— СТАБИЛЬНОЙ	ЧАСТО ИМЕЕТ МЕСТО ПРОДОЛЖЕННЫЙ ТРОМБОЗ.
IV	ВЫРАЖЕННЫЙ БОЛЕВОЙ СИНДРОМ. ОТМЕЧАЮТСЯ УЧАСТКИ УПЛОТНЕНИЯ МЫШЦ. ОГРАНИЧЕН ОБЪЕМ ПАССИВНЫХ ДВИЖЕНИЙ.	— РЕГРЕССИРУЮЩЕЙ	КАК ПРАВИЛО, ИМЕЕТ МЕСТО ПРОДОЛЖЕННЫЙ ТРОМБОЗ.

Фото 4. Классификация острой ишемии (из докторской диссертации Н.Л. Володоса)

Продолжение на стр. 24.

В.И. Троян, к. мед. н., А.В. Чинилин, В.А. Прасол, д. мед. н., профессор, ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины», г. Харьков

История деятельности и роль профессора Н.Л. Володоса в развитии отечественной и мировой сердечно-сосудистой хирургии

Продолжение. Начало на стр. 22.

и пациентка со временем была выписана в удовлетворительном состоянии для дальнейшей реабилитации.

Такое профессиональное взаимодействие базировалось на предыдущем плодотворном сотрудничестве. Сегодня, когда в Украине существуют специализированные отделения и, так или иначе, разработан алгоритм оказания помощи таким пациентам на всех этапах (начиная с врачей «скорой помощи» и заканчивая реабилитацией), возможно, трудно оценить истинную ценность взаимодействия врачей различных профилей в том случае, что, впрочем, не умаляет его значимости. Формально, упомянутая успешная операция явилась отправной точкой для системного развития микрохирургии в бывшем СССР, так как о ней писали в центральной прессе, что, в свою очередь, послужило поводом для руководства страны обратить внимание на это направление медицины, включая создание соответствующих подразделений. И если сегодня кто-то заинтересуется вопросом истории данного направления в странах бывшего Союза, то роль Н.Л. Володоса в этом деле далеко не последняя (хотя этот момент им в дальнейшем и не эксплуатировался). Подобные операции просто стали рутинной процедурой в руководимых им подразделениях.

Н.Л. Володос и его сотрудники не только оказывали профессиональную помощь своим коллегам в лечении травматических и ятрогенных повреждений сосудов, но и читали им лекции, выпускали различные методические материалы, чтобы разъяснить возможности хирургических методов в комплексной терапии пациентов с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Как и при А.А. Шалимове, в дальнейшей работе Н.Л. Володос уделял большое внимание острой патологии сосудов. Для оказания практической помощи данной категории больных постоянно проводилась работа по совершенствованию диагностических и лечебных схем. При этом руководимый им коллектив не только прилагал усилия для внедрения в клиническую практику новейших методов, которыми пользовались коллеги во всем мире, но и разрабатывал собственные. Так, в клиническую практику была введена собственная классификация острой ишемии конечностей, которая учитывала не только клинические проявления, но и морфологические изменения в тканях (фото 4).

В ходе urgentных операций производилось экспресс-гистологическое исследование, которое позволяло более аргументированно выбирать тактику лечения — реконструктивная хирургия на артериях конечности либо ее ампутация (уровень ампутации). Разрабатывались и внедрялись в клиническую практику различные комбинации хирургического и медикаментозного лечения. Широко использовалось длительное внутриартериальное регионарное введение сосудистых препаратов, антибиотиков и др. Для этого на одном из предприятий Харькова был разработан и изготовлен специальный аппарат — насос (фото 5). У пациентов с критической ишемией конечностей, у которых не было условий для выполнения реконструктивной операции на артериях, использовалась длительная, до четырех недель и более, внутриартериальная инфузия, часто с положительным эффектом.

Наработки по длительной внутриартериальной инфузии позволили одними из первых в СССР, если не первыми, освоить

регионарный тромблизис как при артериальной, так и при венозной патологии. Доклады Н.Л. Володоса по этой теме на различных всесоюзных форумах вызвали удивление ведущих профильных специалистов — не только тем, что такие методы используются «на периферии», но и детальной проработкой методик и результатами их применения.

При операциях на артериях конечностей выполнялись дополнительные исследования, позволявшие более точно определиться с вариантом реконструктивной хирургии и ее результатами. В сотрудничестве с Н.Л. Володосом ранее работавший заведующим экспериментальным хирургическим отделением ХНИИОНХ Юрий Николаевич Кривчиков разработал аппарат для дебитометрии (фото 6). Метод использовался для объективизации пропускной способности периферических артерий. Для профилактики послеоперационных тромбозов наложенных шунтов создавалось дополнительное периферическое артериовенозное соустье. По этому направлению коллектив, возглавляемый Н.Л. Володосом, имел лидирующую позицию в СССР. Широко использовалась контрольная интраоперационная ангиография (фото 7). Позднее была исследована возможность параллельного использования ультразвуковых технологий для интраоперационной объективизации кровотока по наложенному шунту. После выполнения первой реимплантации верхней конечности появилась возможность приобрести для отделения хирургии сосудов различное микрохирургическое оборудование, включая редкий тогда хирургический микроскоп, шовный материал и инструментарий. Благодаря этому элементы микрохирургии использовались во время операций на различных сегментах сосудистого русла с положительным результатом.

Помимо методов с использованием классической для того времени техники в арсенал Н.Л. Володоса входили такие приемы, как бужирование артерий и непрямая эндактерэктомия. Для этого применялись оригинальные, специально изготовленные по его заказу, наборы инструментов (фото 8).

При острых венозных илеофemorальных тромбозах использовалась активная хирургическая тактика — непрямая тромбэктомия. При эмболиях легочной артерии, при наличии показаний, выполнялась эмболектомия из легочной артерии — как с использованием аппарата искусственного кровообращения, так и без него. Широко использовались методы хирургического лечения у пациентов со стенозирующими поражениями артерий головного мозга как атеросклеротического, так и воспалительного генеза. Так, был выполнен ряд операций на интракраниальных артериях с использованием трепанации черепа как хирургического доступа. На протяжении долгого времени выполнялись различные оперативные вмешательства у пациентов с вазоренальной гипертензией — на надпочечниках и почечных артериях. Совершенствовалась диагностическая схема обследования пациентов с указанной патологией — лабораторные методы, ультразвуковая диагностика, компьютерная томография и т.д. В отделении хирургии сосудов ХНИИОНХ проводилось не только медикаментозное, но и хирургическое лечение таких заболеваний, как синдром Рейно, синдром Такаясу, синдром торакального выхода и др.

Таким образом, Н.Л. Володос относился к тем уникальным хирургам, которые выполняли хирургические вмешательства

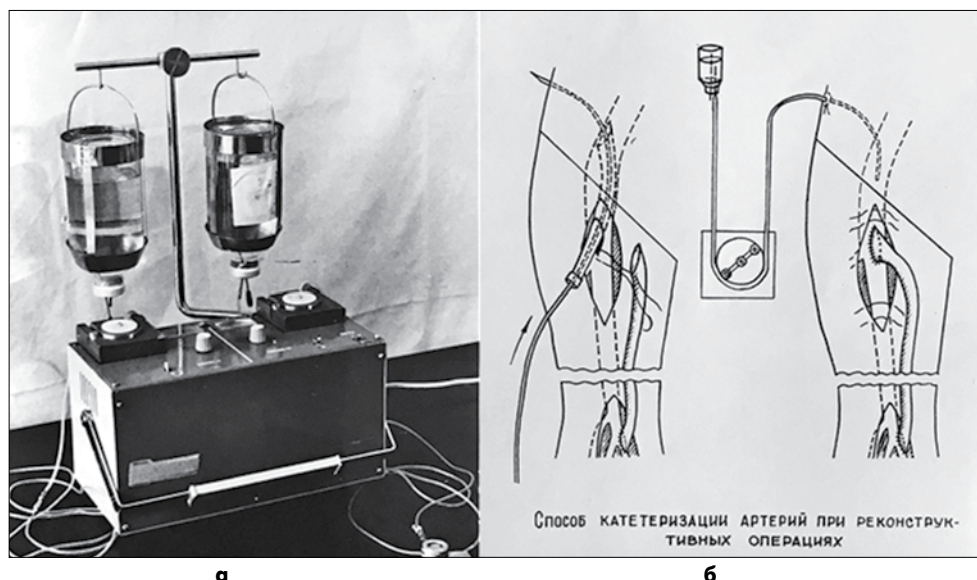


Фото 5. Насос для длительной внутриартериальной инфузии (а) и схема его применения (б) (из докторской диссертации Н.Л. Володоса)

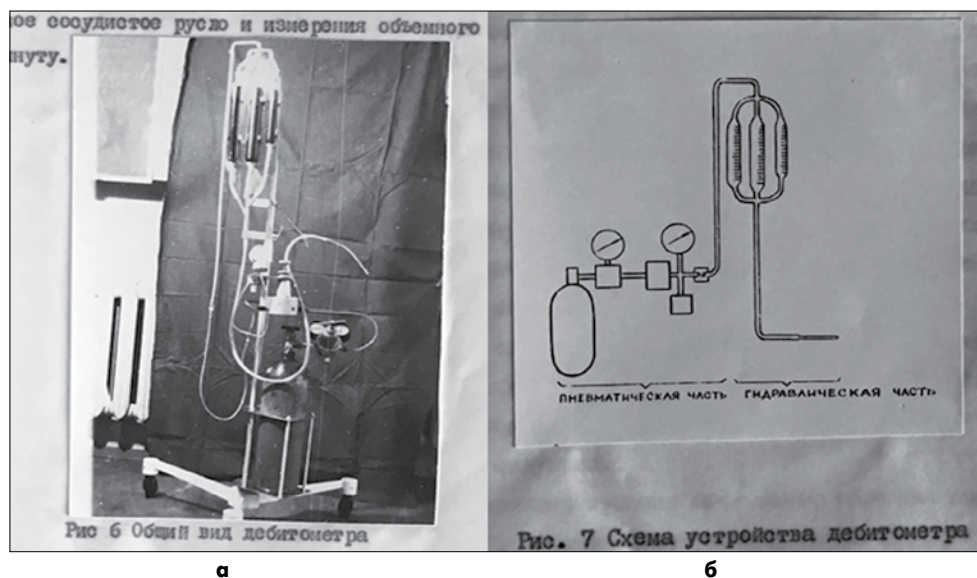


Фото 6. Дебитометр (а) и его схематическое изображение (б) (из докторской диссертации Н.Л. Володоса)

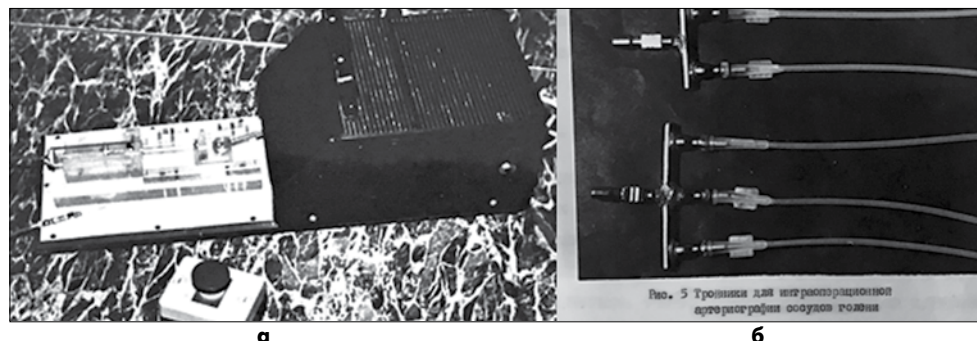


Фото 7. Инжектор для интраоперационной ангиографии (а) и варианты катетеров (б) (из докторской диссертации Н.Л. Володоса)



Фото 8. Бужи для интраоперационного бужирования артерий (из докторской диссертации Н.Л. Володоса)

практически на всех сегментах сердечно-сосудистой системы человека. К его личным профессиональным достижениям можно отнести и первую в Украине успешную операцию по поводу травматического разрыва грудной аорты в области ее перешейки, выполненную в 1977 г. Поврежденный сегмент был замещен синтетическим протезом без применения искусственного кровообращения либо обходного шунта. При этом у пациентки в послеоперационном периоде не наблюдалось признаков ишемического повреждения спинного и головного мозга.

В последние годы своей хирургической деятельности профессор Н.Л. Володос освоил операции с использованием искусственного

кровообращения при врожденных и приобретенных пороках сердца, опухолях, которые он начал выполнять помимо аортокоронарного шунтирования.

Николай Леонтьевич не ограничивался сугубо научной и хирургической деятельностью, но и прилагал огромные усилия для модернизации системы оказания медицинской помощи пациентам с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Им лично была начата работа по организации в Харькове службы urgentной помощи пациентам при остром инфаркте миокарда.

Сегодня мы с гордостью можем говорить о том, что профессор Н.Л. Володос сумел создать собственную школу сердечно-сосудистой хирургии, привить своим ученикам принципы самоотверженного отношения к профессии и пациентам, многим из которых он сам научился у академика А.А. Шалимова, и высоко поднять профессионально-нравственную планку в своем деле. Бесспорно, он внес неоценимый вклад и дал толчок развитию сосудистой хирургии не только на уровне Харькова, но и в масштабах всей Украины.

Продолжение в следующем номере.



Осмотерапия отека головного мозга: все ли мы знаем?

Развитие отека головного мозга (ОГМ) является патологическим состоянием, которое развивается вторично в ответ на любое повреждение мозга, проявляется накоплением жидкости в интерстиции и увеличением объема паренхимы мозга. ОГМ представляет собой наиболее сложную проблему интенсивной терапии – в частности, в плане правильного выбора осмодиуретика.

Отек головного мозга осложняет многие неврологические и общесоматические заболевания. По этиологии выделяют опухолевый, травматический, послеоперационный, токсический, воспалительный, ишемический и другие виды ОГМ.

К основным церебральным причинам развития ОГМ относят:

- травматическое повреждение головного мозга или проведение оперативного вмешательства;
- опухоли, нарушающие отток цереброспинальной жидкости или приводящие к смещению мозговых структур;
- нарушения мозгового кровообращения (в том числе на фоне системного атеросклероза, артериальной гипертензии);
- нейроинфекции (бактериальный менингит, энцефалит).

Из причин, не связанных с поражением головного мозга, к ОГМ могут привести:

- отравление лекарственными препаратами (нейролептиками, антидепрессантами, атропином, хинином и антигистаминными средствами) или нейротоксическими ядами (фенолами, бензином, цианидами и др.), а также аллергические реакции по типу отека Квинке;
- энцефалопатия вследствие сахарного диабета, печеночной/почечной недостаточности, чрезмерного употребления алкоголя;
- инфекционные заболевания (грипп, корь, скарлатина, токсоплазмоз и др.);
- радиационное облучение.

На современном этапе доказано, что в первые минуты нейронального повреждения любого генеза развивается цитотоксический отек, к которому затем присоединяется дисфункция эпителия капилляров с накоплением жидкости в интерстициальном пространстве. Эндотелиальная дисфункция протекает в несколько стадий, сопровождающихся сначала функциональной (ионный отек), а затем и анатомической (вазогенный отек, геморрагическое преобразование) недостаточностью гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [1].

В основе патогенеза цитотоксического отека лежит внутриклеточное накопление осмотически активных веществ (ионы натрия, калия, хлора и молекулы глутамата), которые способствуют перемещению воды из интерстиция во внутриклеточное пространство по градиенту осмолярности. Отличительной особенностью этой стадии является отсутствие анатомического и функционального нарушения ГЭБ. Однако при развитии цитотоксического отека формируются условия, способствующие развитию последующих стадий ОГМ. В первую очередь – это снижение концентрации интерстициального натрия. Развитие цитотоксического отека не ведет к увеличению объема ткани мозга и внутричерепной гипертензии.

Фаза ионного отека представляет собой функциональное нарушение проницаемости анатомически сохранного ГЭБ. Отек в эту фазу формируется за счет трансэпителиального потока натрия из сосудистого пространства, вместе с которым для сохранения электронейтральности перемещаются ионы хлора, а для сохранения осмонейтральности – вода.

Вазогенный отек сопровождается грубым нарушением гомеостаза интерстициального пространства, ведущим к нарушению жизнедеятельности нейронов. Повышение проницаемости ГЭБ приводит к накоплению воды в межклеточном пространстве. Такой отек провоцирует гипоксию и сбой работы ионных насосов клеток головного мозга, что приводит к пассивному прониканию в клетку ионов натрия, а за ними и воды (набухание клетки). Согласно доктрине Монро – Келли, накопление жидкости в ограниченном пространстве ведет к закономерному повышению внутричерепного давления (ВЧД), а в поврежденной вследствие отека глии нарушаются процессы захвата и обмена медиаторных аминокислот [2]. В случае развития тяжелой внутричерепной гипертензии увеличение объема мозга приводит к смещению его структур с вклиниванием стволых отделов и миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие.

Прогрессирование эндотелиальной дисфункции сопровождается некрозом эпителиоцитов с увеличением межклеточного пространства до размеров, достаточных для прохождения клеток крови, что приводит к геморрагическому пропитыванию ткани мозга. Геморрагическое пропитывание ведет к тяжелому нарушению гомеостаза интерстициального пространства, не совместимому с жизнью нейронов, и развитию геморрагического некроза. Эта фаза является самым тяжелым проявлением ОГМ и ассоциирована с более тяжелым исходом у пациентов [1].

Клиническая симптоматика отека головного мозга

Начальный этап формирования ОГМ характеризуется неспецифической симптоматикой. Клиническая картина в этом периоде связана с механическим раздражением болевых рецепторов мозговой оболочки и внутримозговых сосудов за счет повышения ВЧД, что проявляется общемозговыми симптомами и менингеальным синдромом [2]. В отсутствие разрешения ОГМ на фоне увеличения объема мозга нарушаются функции определенных структур, в связи с чем появляются очаговые симптомы. Рассогласование межнейронных связей и возникновение очагов гиперактивных нейронов клинически проявляется судорожным синдромом.

В клинической картине ОГМ выделяют три стадии:

- общемозговой синдром, симптомы которого характерны для повышения ВЧД;
- диффузное ростокаудальное нарастание неврологических симптомов;
- дислокация мозговых структур и нарушение витальных функций.

Повышение ВЧД обычно проявляется головной болью, сопровождающейся тошнотой и/или рвотой, сонливостью, отеком дисков зрительных нервов. При медленном нарастании ВЧД появляется неопределенная, чаще утренняя, головная боль, иногда на ее восхождении возникает рвота, после которой головная боль несколько уменьшается. У пациентов наблюдаются изменения психики по типу повышенной возбудимости: беспокойство, раздражительность, капризность. Ранними объективными симптомами медленно прогрессирующего нарастания ВЧД служат полнокровие вен и начальный отек диска зрительного нерва.

При быстром нарастании ВЧД головная боль имеет приступообразный характер: распирающая, сильная, сопровождающаяся рвотой, не приносящей облегчения. Появляются менингеальные симптомы, повышаются сухожильные рефлексы, возникает замедление моторных реакций, двоение в глазах, нечеткость зрения. При дальнейшем нарастании ВЧД возникают нарушения психики по типу торможения: выраженная сонливость, снижение памяти, замедление мышления, речи, больной неохотно вступает в контакт. Возможно появление эпилептических приступов (как судорожных, так и бессудорожных). На глазном дне определяются резко выраженный застой, кровоизлияния и вторичная атрофия дисков зрительных нервов. Декомпенсация внутричерепной гипертензии завершается симптомами прогрессирующего нарушения сознания и витальными нарушениями, одними из причин которых становятся дислокация и вклинение головного мозга.

Синдром диффузного ростокаудального распространения неврологических симптомов отражает постепенное вовлечение в патологический процесс вначале корковых, а затем подкорковых и стволых структур. При отеке полушарий головного мозга нарушается сознание и появляются генерализованные клонические судороги. Вовлечение в процесс подкорковых и глубоких структур мозга сопровождается психомоторным возбуждением, гиперкинезами, появлением хватательных и защитных рефлексов, нарастанием тонической фазы эпилептических пароксизмов. При вовлечении в патологический процесс верхних отделов ствола мозга, как правило, нарастает степень нарушения сознания, появляются нарушения функции дыхания и сердечно-сосудистой деятельности. Судороги приобретают стволый характер (горметония, опистотонус),

формируется поза децеребрационной ригидности (разгибательное положение рук и ног). При этом наблюдается расширение зрачков с «вялой» реакцией на свет. Для распространения отека на средние отделы ствола мозга (мост) характерны своеобразные нарушения дыхания (периодическое дыхание), двустороннее максимальное сужение зрачков, стволый парез взора, исчезают окулоцефалический и окуловестибулярный рефлексы. Распространение отека на продолговатый мозг приводит к нарастанию нарушения витальных функций – дыхания (дыхание Биота) и сердечно-сосудистой деятельности (замедление пульса и снижение артериального давления). При неврологическом осмотре у больных отмечаются диффузная мышечная гипотония, отсутствие сухожильных и периостальных рефлексов, максимальное расширение зрачков с отсутствием их реакции на свет, неподвижность глазных яблок.

Синдром дислокации мозговых структур проявляется дальнейшим ухудшением состояния больного, угнетением сознания, нарушением функции дыхательного и сосудодвигательного центров, а также глазодвигательных нервов (птоз, мидриаз, расходящееся косоглазие).

Таким образом, при развитии ОГМ наибольшую угрозу представляет увеличение объема мозгового вещества, которое приводит к дислокации мозга и в конечном итоге может стать причиной несовместимого с жизнью нарушения кровоснабжения [2].

Принципы лечения отека головного мозга

Первая помощь при ОГМ представляет собой практически одновременное проведение диагностических и лечебных манипуляций. Этиотропная терапия заключается в устранении первичного фактора, вызвавшего внутричерепную гипертензию, в то время как основной задачей патогенетической терапии является коррекция ВЧД. Интенсивная терапия ОГМ должна начинаться как можно раньше с учетом того факта, что степень неврологического дефицита пропорциональна длительности и степени выраженности отека [3].

Главной целью терапевтических мероприятий при ОГМ является оптимизация церебральной перфузии, оксигенации и венозного оттока из полости черепа, минимизация метаболических потребностей мозга и предотвращение вмешательств, которые могут повлиять на ионный или осмотический градиент между мозгом и сосудистым руслом.

Консервативное лечение ОГМ предусматривает дифференцированный подход и включает как общие терапевтические мероприятия (оптимальное положение головы и шеи для улучшения оттока из внутричерепных венозных систем, предотвращение дегидратации, системной гипотензии и гипоксии, а также поддержание нормальной температуры тела), так и специальные (контролируемая гипервентиляция, осмотерапия и фармакологическая супрессия церебрального метаболизма) [4]. Общие меры целесообразно применять с профилактической целью у всех больных с подозрением на наличие внутричерепной гипертензии, особенно при отсутствии возможности проведения инвазивного мониторинга ВЧД. Определение показаний к применению специальных терапевтических мероприятий и оценка их эффективности требуют обязательного контроля ВЧД.

Терапевтические цели при ведении больных с ОГМ [2]:

- снижение ВЧД <20 мм рт. ст.;
- церебральное перфузионное давление – 60–90 мм рт. ст.;
- PaCO_2 – 35–45 мм рт. ст.;
- PaO_2 артериальной крови >90 мм рт. ст.; PaO_2 венозной крови в яремной вене >50 мм рт. ст.;
- систолическое артериальное давление >90 мм рт. ст., центральное венозное давление – 8–12 мм рт. ст.;
- уровень гемоглобина >80–90 г/л;
- нормогликемия;
- температура тела <37 °С;
- эрадикация возбудителя (при нейроинфекции).

Сравнение эффективности осмодиуретиков

Исходя из патогенеза ОГМ, в качестве основного терапевтического подхода можно рассматривать

Продолжение на стр. 26.

Осмотерапия отека головного мозга: все ли мы знаем?

Продолжение. Начало на стр. 25.

воздействие на осмотический градиент. Наиболее исследованы в этом отношении растворы маннитола и гипертонического хлорида натрия.

В течение многих лет маннитол является препаратом, наиболее широко используемым в клинической практике с целью лечения внутричерепной гипертензии. Вместе с тем, несмотря на 40-летний опыт применения, механизм его действия остается до конца не выясненным. Авторы Кокрановского обзора (2003) пришли к выводу, что в настоящее время недостаточно достоверных данных для разработки рекомендаций по применению маннитола в лечении пациентов с повышенным ВЧД вследствие черепно-мозговой травмы [5]. Тем не менее маннитол активно применяется клиницистами. Однако в последние годы в научной среде все больше обсуждаются вопросы осложнений и ограничений применения маннитола [6].

Главной проблемой при использовании маннитола является отсутствие метаболических путей его утилизации в организме, что способствует накоплению введенного препарата во внесосудистом пространстве и повышению осмолярности внесосудистого сектора. Клинический эквивалент этого явления – хорошо известный «феномен рикошета», развивающийся после неоднократных инфузий маннитола. Известно, что через 3-4 ч после введения этого раствора на фоне массивного диуреза отмечается снижение объема циркулирующей крови (ОЦК), а также осмолярности плазмы. Снижение осмолярности крови возникает как за счет вывода из организма самого маннитола, так и вследствие нарушения реабсорбции натрия (гипонатриемия, вызванная маннитолом). Оно приводит к выходу жидкости в интерстиций и внутриклеточное пространство и проявляется развитием ОГМ. Снижение ОЦК на фоне массивного диуреза сопровождается снижением артериального давления и сгущением крови. В ответ на это происходит компенсаторное расширение мозговых сосудов и увеличение объема крови головного мозга. Таким образом, ВЧД может повышаться за счет двух механизмов – отека головного мозга и повышения его перфузии. Такое повышение ВЧД через 3-4 ч после введения маннитола и есть проявлением «феномена рикошета». Выраженность этого эффекта в основном зависит от выраженности гиповолемии и гипонатриемии, к которым приводит стимулированный маннитолом диурез. Поэтому распространенное мнение о том, что маннитол снижает ВЧД за счет диуретического эффекта, не совсем соответствует действительности. Повторное применение маннитола сопровождается его накоплением в поврежденных участках мозга и в цереброспинальной жидкости, что способствует увеличению ее объема. Кроме того, введение маннитола может спровоцировать развитие острой почечной недостаточности, особенно у больных с имеющимися хроническими заболеваниями почек или сахарным диабетом [6].

В соответствии с результатами ретроспективного исследования (Ito U. et al., 2014) с участием приблизительно 1000 пациентов, большее количество случаев летального исхода отмечалось среди лиц, пролеченных маннитолом, независимо от возраста или уровня сознания при поступлении. В проспективном исследовании (Nagaraja T.N. et al., 2014) отмечен более высокий уровень смертности

среди пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), в схемы лечения которых входил маннитол. Авторы этого исследования пришли к выводу, что, возможно, применение маннитола при остром ишемическом инсульте должно быть ограниченным [6].

В исследовании отечественных авторов (Семениченко А.И. и соавт., 2016) было продемонстрировано достоверное ухудшение неврологического статуса пациентов в группе использования маннитола по сравнению с 0,9% NaCl по показателю шкалы FOUR (Full Outline of Unresponsiveness) [6].

Еще одно ретроспективное исследование украинских ученых было организовано с целью изучить эффективность использования раствора маннитола у больных (n=416), перенесших острый ишемический инсульт [7]. Полученные результаты позволили авторам сформулировать следующие выводы.

Аргументы в пользу использования маннитола:

- снижает повышенное ВЧД;
- включен в рекомендации по снижению ВЧД при ОНМК и черепно-мозговой травме.

Аргументы против использования маннитола:

- практически неэффективен при ОГМ (не действует на вазогенный отек, действие при цитотоксическом отеке сомнительно);
- в случае набухания мозга терапия маннитолом противопоказана, поскольку патогенетически необоснована;
- действие данного препарата трудно проконтролировать лабораторно;
- часто наблюдаются нарушения электролитного обмена (в первую очередь – натрия и калия);
- много побочных эффектов и противопоказаний;
- ограничения по применению при сахарном диабете и у лиц пожилого возраста.

Одним из методов, позволяющих эффективно лечить и предотвращать возникновение ОГМ, является введение гипертонических растворов хлорида натрия. Данный метод основан на закономерности связи уровня натрия плазмы крови и ВЧД. Согласно этой концепции, снижение концентрации натрия в плазме приводит к повышению ВЧД и наоборот. Наиболее выраженный эффект в отношении контроля ВЧД получен при использовании гипертонических (3%) растворов хлорида натрия при травматическом и послеоперационном ОГМ (Quershi A.I. et al., 1998; 1999). В отличие от маннитола, который создает осмотический градиент (в результате чего снижается ВЧД), но противопоказан при геморрагическом шоке, гипертонические растворы кристаллоидов улучшают как церебральное перфузионное давление (поддерживая его на уровне >80 мм рт. ст.), так и среднее артериальное, что позволяет применять их при гиповолемических состояниях, в том числе для предупреждения вторичного ишемического повреждения мозга (Berger S. et al., 1995; Quershi A.I. et al., 1999). Кроме того, в отличие от маннитола, при использовании гипертонических солевых растворов не наблюдается «феномена рикошета» (McGraw C.P., Howard G., 1983; Nau R., 2000). Учитывая вышеизложенное, продолжается поиск более перспективных методик борьбы с внутричерепной гипертензией при ОГМ.

В качестве альтернативы маннитолу предложено применение препарата Сорбилакт® (компания «Юрия-

Фарм», Украина). Сорбилакт® является сочетанием гипертонического раствора натрия и осмотического диуретика – сорбитола, поэтому его терапевтический эффект обусловлен сочетанным действием этих компонентов. В состав Сорбилакта, кроме сорбитола, представленного в препарате в гипертонической по отношению к плазме концентрации (1095 ммоль), входят основные катионы (натрия, калия, кальция, магния), анион хлора и лактат-анион; общая осмолярность Сорбилакта превышает осмолярность плазмы крови в 5,5 раза (1,7 Осм). Благодаря столь высокой осмолярности препарат вызывает перемещение жидкости из межклеточного пространства в сосудистое русло, что сопровождается увеличением ОЦК за счет увеличения объема плазмы и способствует улучшению микроциркуляции и перфузии тканей. Благодаря мощному осмодиуретическому эффекту сорбитола, обусловленному отсутствием у человека природных механизмов реабсорбции многоатомных спиртов в проксимальных почечных канальцах, отмечается выраженное диуретическое действие препарата. За счет того же осмодиуретического эффекта Сорбилакт® оказывает выраженное противоотечное действие [8, 9].

Одним из показаний к применению Сорбилакта является повышенное вследствие отека мозга ВЧД. Механизм его действия при ОГМ состоит в следующем:

- снижает объем ткани мозга за счет перемещения интерстициальной жидкости в сосудистое русло по осмотическому градиенту;
- снижает перфузию мозга за счет вазоконстрикции мозговых сосудов;
- уменьшает продукцию цереброспинальной жидкости.

Механизм действия сорбитола как осмотического диуретика аналогичен механизму действия маннитола, однако главной отличительной особенностью препарата Сорбилакт® является отсутствие «феномена рикошета». Это явление отсутствует при введении Сорбилакта, поскольку в отличие от маннитола сорбитол метаболизируется в печени и не накапливается в большом количестве во внесосудистом пространстве и цереброспинальной жидкости. Следовательно, осмолярность этих секторов не повышается и оттока жидкости не происходит.

По сравнению с маннитолом Сорбилакт® имеет и другие преимущества. Как показали клинические исследования, действие Сорбилакта является более многогранным, что связано с поликомпонентностью его раствора. Он обладает не только диуретическим, противоотечным и дезинтоксикационным эффектами, но и способствует восстановлению кислотно-щелочного равновесия (за счет входящего в его состав лактата натрия), улучшению метаболизма в организме [8, 10].

Сравнительные характеристики препаратов Сорбилакт® и маннитол представлены в таблице.

При сравнении влияния гиперосмолярных растворов на ВЧД (Глумчер Ф.С., Чепкий Л.П., Чернышов В.И., 2010) обнаружено, что при применении Сорбилакта (5-10 мл/кг) достигается более плавное снижение ВЧД (рис. 1).

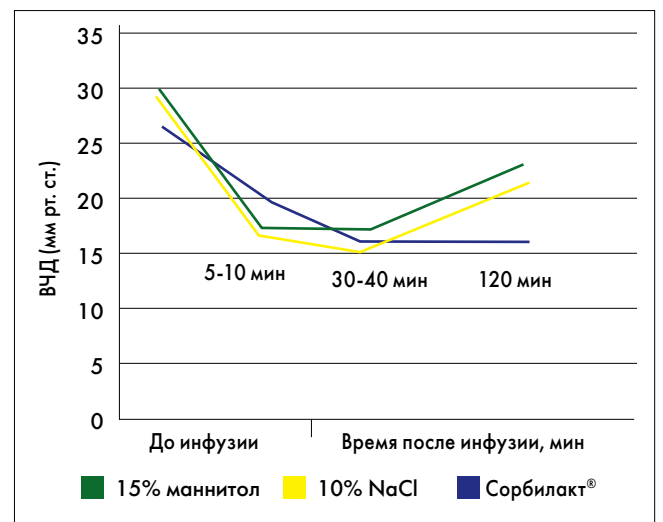


Рис. 1. Влияние гиперосмолярных растворов на ВЧД (Глумчер Ф.С., Чепкий Л.П., Чернышов В.И., 2010)

Сбалансированный электролитный состав Сорбилакта способствует уменьшению потерь электролитов и нивелирует «феномен рикошета», вызванный осмодиуретическим действием основных компонентов препарата. Стойкий терапевтический эффект наблюдается только при введении Сорбилакта: 38,4% через 120 мин после инфузии против 27% для маннитола и 20,1% для гипертонического раствора хлорида натрия (рис. 2).

Таблица. Сравнительная характеристика препаратов Сорбилакт® и маннитол

Свойство	Маннитол	Сорбилакт®
Улучшение реологических свойств крови	+	+
Дезинтоксикационное действие	+	+
Диуретический эффект	+	+
Противоотечное действие	+	+
Противошоковое действие		+
Коррекция метаболического ацидоза		+
Способность компенсировать потерю электролитов при осмодиурезе		+
Улучшение функциональной активности печени и почек		+
Развитие «феномена рикошета»	+	

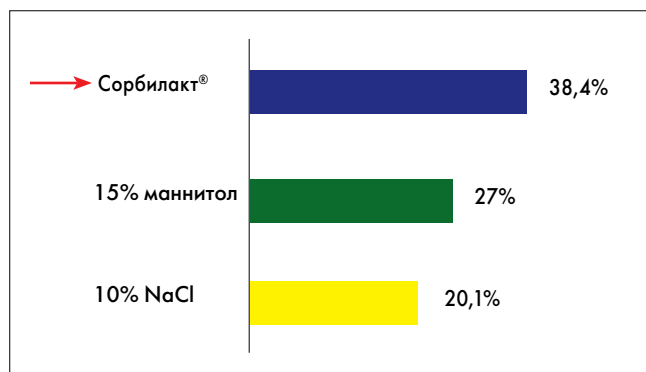


Рис. 2. Снижение ВЧД через 120 мин после инфузии, %

К настоящему времени установлены биологические свойства и эффекты Сорбильакта в организме, определены оптимальные и предельно допустимые дозы для введения, научно обоснованы области применения, доказана его безопасность. При использовании Сорбильакта в клинической практике не было зарегистрировано серьезных, угрожающих жизни осложнений.

Изучение эффективности и безопасности применения Сорбильакта в комплексной терапии острых неврологических и нейрохирургических заболеваний, сопровождающихся ОГМ, проведено Н.Е. Полищук и соавт. (2002) [11]. В ходе этого исследования всем больным в комплекс терапевтических мероприятий включали Сорбильакт® в суточной дозе от 200 до 600 мл (разовая доза – 200 мл) в течение 1-7 сут. При этом другие осмотические диуретики не назначались. В результате лечения у всех пациентов отмечен положительный клинический эффект, подтвержденный результатами инструментальных исследований (компьютерная и магнитно-резонансная томография). Особый акцент исследователями сделан на отсутствии «феномена рикошета» при применении Сорбильакта. Полученные результаты позволили рекомендовать этот препарат как эффективное средство в комплексе лечения пациентов с ОГМ.

В.И. Черный и соавт. провели исследование, целью которого была разработка новых протоколов инфузионной терапии у пациентов с острой церебральной недостаточностью (вследствие черепно-мозговой травмы) с включением в нее препарата Сорбильакт®, оценка его влияния на восстановление мозгового кровообращения и регрессию явлений ОГМ [12]. Исследователи отмечают, что с целью стабилизации гемодинамических показателей у пациентов с травматическим повреждением мозга необходимо использовать так называемый стандарт Triple-H therapy (Guidelines for the Management of Severe Head Injury, 1996), основанный на принципах гемодилюции, гиперволемии и гипертензии. На основании полученных результатов авторы пришли к выводу, что, учитывая доказанное противошоковое действие Сорбильакта, целесообразно его использование в схеме Triple-H therapy. Кроме того, абсолютным показанием к применению Сорбильакта у больных с черепно-мозговой травмой является повышенное ВЧД. Положительные реологические, гемодинамические и осмотические свойства растворов многоатомных спиртов в комплексе интенсивной терапии у пациентов с острой церебральной недостаточностью могут рассматриваться как нейропротективные за счет эффективного восстановления кровоснабжения пораженных участков головного мозга, активного удаления токсических метаболитов и эффективного купирования явлений ОГМ [12].

Также доказано (Чепкий Л.П. и соавт., 2006), что Сорбильакт® является более предпочтительным по сравнению с маннитолом для профилактики и устранения ОГМ после операций по поводу опухолей головного мозга [13]. В качестве преимуществ Сорбильакта ученые отмечают отсутствие «феномена рикошета», способность поддерживать электролитный баланс и обеспечение энергетических потребностей организма.

Таким образом, накоплена достаточная доказательная база клинической эффективности препарата Сорбильакт® в лечении ОГМ различного генеза. Сочетание в данном препарате гипертонического раствора натрия и сорбитола не только снижает ВЧД, но и улучшает кровообращение головного мозга и потребление им кислорода. Сорбильакт® вызывает длительное снижение ВЧД без клинически значимых побочных явлений. Противоотечный эффект Сорбильакта не сопровождается «феноменом рикошета», свойственным маннитолу.

Кроме того, Сорбильакт® оказывает благотворное влияние на гемодинамику, что является дополнительным фактором устранения ОГМ и способствует стабилизации состояния пациентов.

Литература

1. Задворнов А.А., Голомидов А.В., Григорьев Е.В. Клиническая патофизиология отека головного мозга. Ч. 2 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14. – № 4. – С. 52-60.
2. Мартынов В.А., Жданович Л.Г., Карасева Е.А., Агеева К.А., Хасанова Л.А. Отек-набухание головного мозга: тактика ведения больных // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2018. – Т. 7. – № 1. – С. 124-131.
3. Павленко А.Ю. Отек мозга: концептуальные подходы к диагностике и лечению // Медицина неотложных состояний. – 2007. – № 2 (9).
4. Дзяк Л.А., Сірко А.Г., Сук В.М. Сучасні принципи консервативного лікування набряку головного мозку та внутрішньочерепної гіпертензії // Міжнародний неврологічний журнал. – 2009. – № 6 (28).
5. Wakai A., McCabe A., Roberts I., Schierhout G. Mannitol for acute traumatic brain injury. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 8. Art. No.: CD001049.
6. Галушко О.А., Богдан А.М. Дискусійні питання застосування манітолу у хворих на гострий інсульт (огляд літератури й власний досвід) // Медицина неотложных состояний. – 2018. – № 2 (89). – С. 23-28.

7. Галушко О.А. Застосування манітолу у хворих з гострим інсультом при супутньому цукровому діабеті: за і проти // Ліки України. – 2017. – № 4 (33). – С. 40-43.
8. Чепкий Л.П., Гавриш Р.В., Читаева Г.Е. Эффекты, возможности и преимущества комплексного инфузионного препарата Сорбильакт // Украинский нейрохирургический журнал. – 2007. – № 2 (38). – С. 55-88.
9. Использование растворов многоатомных спиртов (препаратов Сорбильакт и Реосорбильакт) в интенсивной терапии при тяжелой политравме: Метод. рекомендации / Сост. И.П. Шлапак, И.Р. Малыш, Л.В. Згржебловская. – К., 2003. – 29 с.
10. Трещинский А.И., Трещинская М.А. Реосорбильакт и Сорбильакт как препараты инфузионной терапии в неврологии // Мистецтво лікування. – 2006. – № 12 (036). – С. 66-68.
11. Полищук М.Є., Камінський О.А., Литвиненко А.Л. та ін. Застосування гіперосмолярного інфузійного препарату Сорбильакт у клініці невідкладної нейрохірургії // Український нейрохірургічний журнал. – 2002. – № 1. – С. 94-96.
12. Черный В.И., Колесников А.Н., Чернявский Р.И., Городник Г.А. и др. Растворы многоатомных спиртов (Реосорбильакт®, Сорбильакт®) как компонент нейропротекции у пациентов с острой церебральной недостаточностью // Ліки України. – 2007. – № 108. – С. 68-71.
13. Чепкий Л.П., Шамаев М.И. Клинико-морфологическое обоснование профилактики и лечения отека-набухания мозга при внутримозговых внемозговых опухолях // Украинский нейрохирургический журнал. – 2006. – № 3. – С. 27-35.

Підготувала **Викторія Лисица**



СОРБИЛАКТ

Гіперосмолярний інфузійний препарат



Терапія набряку мозку без синдрому рикошету



Профілактика та лікування парезу кишківника



Склад: 100 мл розчину містять сорбітолу 20 г, натрію лактату 1,9 г, натрію хлориду 0,6 г, кальцію хлориду 0,01 г, калію хлориду 0,03 г, магнію хлориду 0,02 г; Фармакотерапевтична група. Електроліти у комбинації з іншими препаратами.
Фармакокінетика. Має протишокову, енергетичну, дезінтоксикаційну, залужуючу, діуретичну і стимулюючу перистальтику кишечника дію. Основними фармакологічноактивними речовинами є сорбітол і натрію лактат. Корекція метаболічного ацидозу за допомогою натрію лактату проходить поступово, не викликає різких коливань рН. **Фармакокінетика.** Сорбітол включається в загальний метаболізм, 80-90% утилізується в печінці, 5% відкладається в тканинах мозку, серцевому м'язі і скелетній мускулатурі, 6-12% виділяється з сечею. При введенні в судинне русло, натрію лактат збільшує лужний резерв крові. **Покази.** Застосовують при шокі; перитоніті; непрохідності кишечника (в першу дозу післяопераційний період); гострій нирковій недостатності; сепсисі; захворюваннях печінки (гепатитах, холециститах, дистрофії, печінковій комі); підвищеному внутрішньочерепному тиску; при набряку мозку. **Спосіб застосування та дози.** При шокі: – по 200-600 мл (3-10 мл/кг); при захворюваннях печінки – 200 мл (3,5 мл/кг); при гострій нирковій недостатності – 200-400 мл (2,5-6,5 мл/кг); для профілактики парезу кишечника – 150-300 мл (2,5-5,0 мл/кг) на одне введення; для лікування післяопераційних парезів – 200-400 мл (3,5-6,5 мл/кг) кожні 8 год; при набряку мозку 5-10 мл/кг. Застосовують з урахуванням осмолярності крові, сечі, та кислотно-лужного стану. Не застосовують як розчинник-носій для інших лікарських засобів. **Побічна дія.** Явища алкалозу або дегідратації, алергічні реакції. **Протипокази.** Індивідуальна чутливість до компонентів препарату, алкалоз, крововилив у мозок, тромбоемболія, серцево-судинна декомпенсація, артеріальна гіпертензія III ст. **Передозування.** Виникають явища алкалозу, дегідратації, артеріальна гіпертензія. **Термін придатності.** 2 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Перед використанням препарату слід обов'язково ознайомитися з повною інструкцією з медичного застосування і загальними застереженнями! Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. РС МОЗ України UA/2401/01/01, №341 від 29.03.2017.

ЮРІЯ-ФАРМ
www.uf.ua



Особенности предоперационной подготовки пациента с невыявленным цитолитическим синдромом

Очевидным является факт, что исход оперативного лечения во многом зависит не только от самой техники операции, но и от правильно проведенной предоперационной подготовки. Последняя должна включать в себя всестороннее обследование пациента, выявление сопутствующих заболеваний, а также проведение полной корригирующей терапии выявленных нарушений с целью повышения резервных возможностей организма.

Следует учитывать тот факт, что все чаще на операционном столе находится коморбидный пациент, у которого имеется сахарный диабет, сердечная, почечная или гепатоцеллюлярная недостаточность, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и другие системные заболевания. Такие пациенты подвержены повышенному риску непредвиденных осложнений, и подготовка их к плановому оперативному вмешательству должна быть более длительной и объемной.

При этом важным этапом подготовки к плановому оперативному вмешательству является усиление детоксикационных резервов организма, восстановление энергетического, кислотно-щелочного и водно-электролитного балансов, которые часто бывают нарушены в связи с основным заболеванием (кишечная непроходимость, перитонит, пилородуоденальный стеноз).

Обязательные исследования в предоперационном периоде включают следующее:

- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- определение уровня глюкозы в крови;
- биохимическое исследование (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), тимоловая проба, билирубин и его фракции, креатинин, мочевины, общий белок);
- коагулограмма;
- анализ электролитов крови;
- электрокардиограмма;
- дополнительные инструментальные исследования, продиктованные основным заболеванием.

Нередко в ходе проведения предоперационных исследований выявляется повышение показателей функционального состояния печени (АЛТ, АСТ, тимоловая проба, билирубин и его фракции), что может быть связано как с гепатитом различной этиологии, так и с внепеченочными факторами (сахарный диабет, метаболический синдром, гипертиреоз, миопатия, ИБС и пр.).

В эпоху полипрагмазии все чаще приходится думать о медикаментозном повреждении печени, что также обуславливает повышение уровня трансаминаз в крови. К гепатотоксическим препаратам относятся: нестероидные противовоспалительные средства, тетрациклины, нейролептики, противотуберкулезные препараты, противосудорожные средства и др. Но, поскольку избежать применения комбинации различных лекарственных средств не представляется возможным ввиду коморбидности пациентов, фокус внимания следует перенести на повышение детоксикационных возможностей организма, в частности — гепатоцеллюлярной системы.

Какой должна быть тактика ведения пациента при случайно выявленном в ходе предоперационной подготовки цитолитическом синдроме?

Цитолиз — клиничко-лабораторный синдром, характеризующийся повышением уровня АЛТ и АСТ вследствие неспецифической реакции клеток печени на действие повреждающих факторов. Степень активности цитолитического синдрома принято оценивать по уровню АЛТ:

- легкий — уровень АЛТ не превышает 3 норм;
- умеренно выраженный — уровень АЛТ составляет от 3 до 10 норм;
- тяжелый — уровень АЛТ превышает 10 норм.

После установления наличия и выраженности цитолиза, для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения пациента, целесообразно выявить/исключить наличие в крови маркеров вирусных гепатитов. Наличие HBeAg, anti-HBe IgM, HBV-DNA, DNA-p в крови при поражении вирусом гепатита В; anti-HCV IgM, HCV-RNA — при гепатите С; anti-HDV IgM, HDV-RNA — при гепатите D (Губергриц Н.Б. и соавт., 2009).

При выявлении у больного маркеров вирусных гепатитов необходимо в последующем направить его к инфекционисту и обдумать целесообразность противовирусной терапии. В случае опровержения выявления последних и наличия изолированного цитолитического синдрома легкой или умеренной активности следует еще на этапе предоперационной подготовки провести дополнительные мероприятия, направленные на

усиление механизмов гепатопротекции и детоксикации организма. Это позволит улучшить состояние пациентов в интра- и послеоперационном периодах, а также оптимизировать прогноз.

Какой препарат следует выбрать при легком или умеренном цитолитическом синдроме?

С целью детоксикации, повышения энергетической и антиоксидантной защиты печени патогенетически оправданным считается назначение препаратов аминокислот — основного структурного материала для синтеза белков клеточных мембран, рецепторов, ферментов, пептидных гормонов и других биологически активных соединений. Одной из важнейших является аминокислота аргинин — предшественник орнитина, цитрулина, глутамата, глутамина, глутатиона, гамма-аминомасляной кислоты, спермидина и других соединений (Степанов Ю.М. и соавт., 2004). При этом применение сочетания двух аминокислот — аргинина глутамата позволяет активировать детоксикационную функцию печени, а именно добиться выраженного гипоаммониемического действия, стабилизировать клеточные мембраны гепатоцитов, уменьшить проявления цитолитического синдрома.

Одним из препаратов, представляющих собой комбинацию L-аргинина и глутаминовой кислоты, на украинском фармацевтическом рынке является **Аргитек**. Это готовый раствор для инфузий объемом 250 мл (1 мл/8 мг), что позволяет сразу же вводить его пациентам без предварительного разведения.

Каким образом аргинин реализует свое детоксикационное, антиоксидантное и гепатопротекторное действие?

Поступая в организм, аргинин транспортируется в печень, где активирует ее детоксикационные функции. Это происходит за счет способности аргинина запускать орнитинный цикл, в ходе которого токсический аммиак, пройдя ряд метаболических трансформаций, превращается в безопасные для организма мочевины и орнитина. Аргинин оказывает выраженное гепатопротекторное действие за счет улучшения энергетического обмена в гепатоцитах. Происходит это путем первичного накопления в них креатинфосфата. Последний представляет собой энергетическое депо, состоящее из соединений, подобных аденозинтрифосфату (АТФ), которые непрерывно обеспечивают клетки печени энергетическим ресурсом.

Важным патогенетическим моментом в защите и восстановлении функции печени является способность аргинина угнетать перекисное окисление липидов (ПОЛ), которое активируется при различных патологиях. Это позволяет значительно снизить уровень цитолитических ферментов крови, что и определяет мембраностабилизирующие и антиоксидантные свойства аргинина.

У пациентов с повышенным уровнем печеночных проб (билирубин, АЛТ, АСТ, тимоловая проба) применение комбинации аргинина и глутаминовой кислоты способствует их нормализации за короткий период времени, так как стабилизирует мембрану гепатоцитов, тем самым предотвращая их дальнейшее разрушение, повышает детоксикационные функции печени и ликвидирует метаболическую интоксикацию.

Кому показан Аргитек?

Препарат **Аргитек** целесообразно использовать в качестве предоперационной подготовки у пациентов с цитолитическим синдромом любой этиологии. Это позволит улучшить исход операции и состояние пациентов в послеоперационном периоде. Поскольку кроме оперативного вмешательства пациент подвергается и медикаментозной нагрузке, аргинин способствует активации защитных свойств печени и предотвращает медикаментозное повреждение гепатоцитов в дальнейшем.

Эффективность действия препарата **Аргитек** продемонстрирована в исследовании с участием свыше 60 пациентов со случайно выявленным цитолитическим синдромом легкой и умеренной активности, которым предстояло проведение планового оперативного вмешательства в основном на органах брюшной полости. Некоторые из участников имели

кроме основного заболевания сопутствующую патологию в виде сахарного диабета, ожирения или оба эти фактора, а также гипертонию, ИБС, тиреоидную дисфункцию и т.д. У 70% пациентов, принимавших препарат L-аргинина, было продемонстрировано значительное улучшение функции печени, снижение уровня трансаминаз и маркеров холестаза, а также уменьшение признаков стеатоза при ультразвуковом исследовании. Полученные данные свидетельствуют о взаимном потенцировании действия аргинина и глутаминовой кислоты, направленного на повышение сниженной детоксикационной функции печени (Мишук И., 2009).

Исследование L-аргинина также проводилось в группе пациентов с вирусным гепатитом А, в ходе которого было выявлено ликвидацию симптомов инфекционного токсикоза в среднем на 4,9 дня раньше, чем в контрольной группе. В основной группе средняя продолжительность желтушного периода составила 7,6 дня, что оказалось в 1,9 раза меньше, чем в контрольной (Соломенник А.О. и соавт., 2010).

Какими свойствами, кроме гепатопротекции и повышения детоксикационных резервов организма, обладает препарат Аргитек? Как он может быть полезен в послеоперационном периоде?

Дополнительным позитивным свойством препарата **Аргитек** является то, что он способен уменьшать застойные явления в желчевыводящих путях, тем самым снижая вероятность поражения гепатобилиарной системы, обусловленного билиарным сладжем.

Аргинин, являясь эндогенным донатором NO-группы (эндогенного релаксирующего фактора), стимулирует периферическую вазодилатацию, устраняет эндотелиальную дисфункцию и улучшает периферическое кровообращение. Это, в свою очередь, создает благоприятные условия для скорейшего заживления послеоперационных ран, а также устраняет венозный стаз в системе воротной вены. Все это способствует уменьшению сроков послеоперационного периода и, соответственно, снижает экономическую нагрузку на пациента и медицинское учреждение.

Нейропротекторные свойства **Аргитека** обусловлены, как упоминалось выше, метаболическим превращением, нейтрализацией и выведением нейротоксического аммиака из организма.

При алкогольной интоксикации аргинин стимулирует утилизацию алкоголя в монооксигеназной системе печени, предупреждает угнетение ключевого фермента утилизации этанола — алкогольдегидрогеназы. **Аргитек** ускоряет инактивацию и выведение токсических продуктов метаболизма этанола в результате увеличения образования и окисления янтарной кислоты.

Каковы преимущества препарата Аргитек?

- Высокое качество препарата и хорошая переносимость.
- Производится в виде готовой стерильной инфузии, что является более удобным для медицинского персонала по сравнению с аналогами в ампулах.
- Доступная ценовая категория препарата по сравнению с аналогами.

Таким образом, комбинацию аргинина и глутаминовой кислоты (препарат Аргитек) целесообразно использовать в предоперационной подготовке у пациентов с цитолитическим синдромом любой этиологии.

Литература

1. Гоженко А.И., Бабий В.П., Котюжинская С.Г., Николаевская И.В. Роль оксида азота в регуляции микроциркуляции и агрегатного состояния крови // Украинский медицинский альманах. — 2000. — № 1. — С. 13-17.
2. Аргинин в медицинской практике (обзор литературы) / Ю.М. Степанов, И.Н. Кононов, А.И. Журбина, А.Ю. Филиппова // Сучасна гастроентерологія. — 2005. — № 4.
3. Лисенко В.И., Зверев В.В., Карамушко І.В. Глутаргін у профілактиці та лікуванні гострої токсичної гепатопатії при отруєннях грибами: Матеріали наук.-практ. конференції. — Харків, 2003. — С. 111-115.
4. Фролов В.М., Расторгуев Г.І., Тищенко А.М. та ін. // Глутаргін — нові принципи фармакотерапії захворювань печінки: Мат. наук.-практ. конференції. — Харків, 2003. — С. 97-102.
5. Tenenbaum A., Fisman E.Z., Motro M. L-arginine: rediscovery in progress. Cardiology. 1998; 90:153-9. Источник: <https://psychosearch.ru/practice/veshchestva/547-effect-of-amino-acids-on-the-body-arginine>.
6. Соломенник А.О., Юрко Е.В., Могиленец Е.И., Никитина К.И. Влияние препарата глутаргин на клиничко-биохимические показатели у больных острым вирусным гепатитом А // Актуальні питання медичної науки та практики. — 2010. — Вип. 4.
7. George J., Shmuel S.B., Roth A. et al. L-arginine attenuates lymphocyte activation and anti-oxidized LDL antibody levels, 2004. — 174(2): 323-327.

Подготовила **Иванна Садивская**



Аргітек

Arginine glutamate

ГОТОВА ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ СТЕРИЛЬНА ІНФУЗІЯ



Виявляє антитоксичні та витверезні ефекти

Знижує пригнічувальний вплив алкоголю на ЦНС

Стимулює утилізацію алкоголю

Чинить гепатопротекторну дію

АРГІТЕК (ARGITEK). Реєстраційне посвідчення: UA/16986/01/01.

Склад: діюча речовина: arginine glutamate; 1 мл розчину містить аргініну глутамату 8 мг; допоміжні речовини: натрію хлорид, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій. Лікарська форма. Розчин для інфузій. Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна рідина. Фармакотерапевтична група. Препарати, що застосовуються при захворюваннях печінки, ліпотропні речовини. Аргініну глутамат. Код АТХ A05B A01. Показання. У комплексній терапії гострих і хронічних гепатитів різної етіології, отруєнь гепатотропними отрутами (білою поганкою, хімічними речовинами та лікарськими засобами), цирозу печінки, лептоспірозу, печінкової енцефалопатії, прекоми та коми, що супроводжуються порушенням обміну азоту та гіперамоніємією. Стан гострого алкогольного отруєння середнього та важкого ступеня, у тому числі алкогольна енцефалопатія та кома, а також у складі комплексної терапії постінтоксикаційних розладів після гострого алкогольного отруєння. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів лікарського засобу, пропасниця, підвищена збудливість, тяжке порушення фільтраційної (азотовидільної) функції нирок. Побічні реакції. Рідко можливі: з боку шлунково-кишкового тракту: нудота, біль в епігастральній ділянці. З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, тремор, слабкість. З боку серцево-судинної системи: миготлива аритмія, зниження артеріального тиску, тахікардія. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи шкірні висипання, свербіж, гіперемію, кропив'янку, ангіоневротичний набряк. Загальні розлади та реакції у місці введення: задишка, біль за грудниною, підвищення температури тіла, озноб, зміни у місці введення, флебіт. Діти. Ефективність і безпека застосування лікарського засобу дітям не досліджені. Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C. Не заморозувати. Зберігати у недоступному для дітей місці. Упаковка. По 250 мл у флаконі; по 1 флакону в паці. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Інформація призначена виключно для розміщення у спеціалізованих виданнях призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця



ВІТЧИЗНЯНА ФАРМАЦЕВТИЧНА
КОМПАНІЯ РОКУ*

*За результатами конкурсу споживчих вподобань
«Вибір року в Україні» 2016, 2017 і 2018 рр.
www.choice-of-the-year.com.ua

Диагностические биомаркеры для объективного измерения уровня боли

Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли (IASP), боль – это неприятное чувство и эмоциональное переживание, связанное с явной либо потенциальной угрозой повреждения тканей или описываемое в терминах такого повреждения [1]. По статистике, более 70% всех существующих болезней сопровождаются болью той или иной степени интенсивности, которой подвержены 64% людей в мире. Каждый пятый трудоспособный человек страдает от боли.

Основной функцией боли является защита организма. С точки зрения эволюции, если бы человек не чувствовал боли (например, укус змеи, термический ожог и пр.), то люди просто бы не выжили. Существует редкое тяжелое генетическое заболевание – врожденная аналгезия, обладатели которого не чувствуют боли. Сейчас в мире от этого недуга страдает несколько сотен человек. Известен также синдром Марсили с уникальным механизмом наследования, при котором от поколения к поколению переходит нечувствительность к боли [2].

Раньше такие люди вообще не выживали, а сейчас они находятся под наблюдением врачей. Однако даже в таких условиях выживают немногие, так как боль сигнализирует не только о внешних, но и о внутренних нарушениях (заболевание сердца, аппендицит и пр.). Комплексным изучением проблем боли занимается такая отрасль медицины, как алгология, которая находится на стыке научных дисциплин, имеющих непосредственное отношение к боли: травматологии, анестезиологии, онкологии, нейрохирургии, неврологии, психиатрии, эпидемиологии и др.

Классификация боли

Среди существующих многочисленных классификаций боли выделяют ноцицептивную, нейропатическую и дисфункциональную (табл. 1).

С точки зрения нейробиологии боль имеет три совершенно разных компонента. Есть боль, которая является ранней физиологической защитой системы. Эта боль называется **ноцицептивной** (рис. 1А). Ее чувствуют при прикосновении к чему-то горячему, холодному или острому. Она связана с активацией болевых рецепторов вследствие повреждения тканей и соответствует степени тканевого повреждения и длительности действия повреждающих факторов, а затем полностью регрессирует после заживления (послеоперационная боль, при травме, стенокардия у больных с ИБС, боль при язвенной болезни желудка, артритах и миозитах). Нейробиологический аппарат, вызывающий ноцицептивную боль, имеется даже у самой примитивной нервной системы.

Следующий вид боли – **воспалительная**. Она имеет адаптивный и защитный механизмы. Эта боль вызвана активацией иммунной системы в результате повреждения ткани или инфекции, что и вызывает воспалительную реакцию. Макрофаги, тучные клетки и нейтрофилы выделяют многочисленные медиаторы воспаления (рис. 1Б). Те воздействуют на ноцицепторы и повышают их чувствительность. Цель воспалительной боли – не допустить дополнительной травматизации тканей и обеспечить оптимальные условия для их заживления.

Нейропатическая боль возникает при повреждении или органическом заболевании периферических либо центральных звеньев соматосенсорной нервной системы (при травме нерва, диабетической полинейропатии, постгерпетической невралгии, травме спинного мозга,

церебральном инсульте, рассеянном склерозе, сирингомиелии и пр.). Нейропатическая боль, в отличие от ноцицептивной и воспалительной, не является сигналом о повреждении тканей и не имеет защитной функции. Ее причина – возникновение патологических изменений в самой нервной системе на разных уровнях.

Боль, которая не защищает, является дезадаптивной или патологической (**дисфункциональной**) болью (рис. 1В). Патогенез заключается в том, что она обусловлена изменением функционального состояния, в первую очередь – церебральных систем, участвующих в контроле боли. Главное отличие дисфункциональной боли от ноцицептивной и нейропатической заключается в том, что при традиционном обследовании не удается выявить причину боли или органические заболевания, которые могли бы объяснить ее происхождение. Основными факторами, способствующими развитию этого типа боли, являются не органические заболевания или повреждения, а психологические, социальные факторы и эмоциональный стресс. К типичным примерам такой боли относятся фибромиалгия, головная боль напряжения, психогенная боль и др. [15].

В зависимости от длительности течения боль классифицируют на острую и хроническую (табл. 2).

Острая боль – это сигнал о повреждении ткани, в основе которого лежит местный патологический процесс, связанный с травмой, воспалением, инфекцией и имеющий временный характер. Острая боль полезна и адаптивна, потому что это жизненное физиологическое восприятие, приводящее человека в готовность к какому-либо вредоносному агенту в окружающей среде, которого необходимо избежать. Хроническая боль продолжается более 3–6 мес, т. е. больше обычного периода заживления тканей. Она утрачивает свое полезное «сигнальное» значение и может приобрести черты болезни.

Диагностика боли и оценка ее интенсивности

До настоящего времени в медицине не было способа определения интенсивности болевых ощущений. Существует несколько шкал для оценки болевого синдрома. Все они основаны на субъективном описании боли, поэтому сравнения от индивида к индивиду затруднены, так как боль является многомерным и сложным явлением. Существуют шкалы для оценки только интенсивности и уменьшения боли, например визуально-аналоговая шкала, или ВАШ (англ. VAS), а также многомерные шкалы, по которым оценивают не только интенсивность боли, но и другие ее характеристики (эмоциональные, аффективные, когнитивные и социальные).

Основным методом оценки боли является применение шкалы VAS (рис. 2).

Шкала VAS позволяет выполнить некоторое сравнение и облегчает оценку эффективности лечения. Простота использования VAS способствовала ее широкому распространению для измерения

Таблица 1. Классификация видов боли

Виды боли		
Ноцицептивная	Нейропатическая (повреждение нервных структур)	Дисфункциональная
Переломы, травмы, ушибы	Кора больших полушарий	Фибромиалгия
Воспаление	Зрительный бугор	Психогенная боль
Миофасциальный болевой синдром	Столб мозга	Головная боль напряжения
Суставной синдром – дегенеративные изменения в суставах	Проводники спинного мозга	
	Задние рога спинного мозга	
	Нервный корешок	
	Периферический нерв	

Таблица 2. Классификация боли по временному признаку [16]

Боль	Длительность
Острая	Длительность боли не превышает 6 нед
Подострая	Боль, сохраняющаяся от 6 до 12 нед
Хроническая	Боль длительностью ≥ 12 нед
Рецидив боли	Боль не возникала в течение не менее 6 мес
Обострение хронической боли	Боль возобновилась через короткий промежуток времени

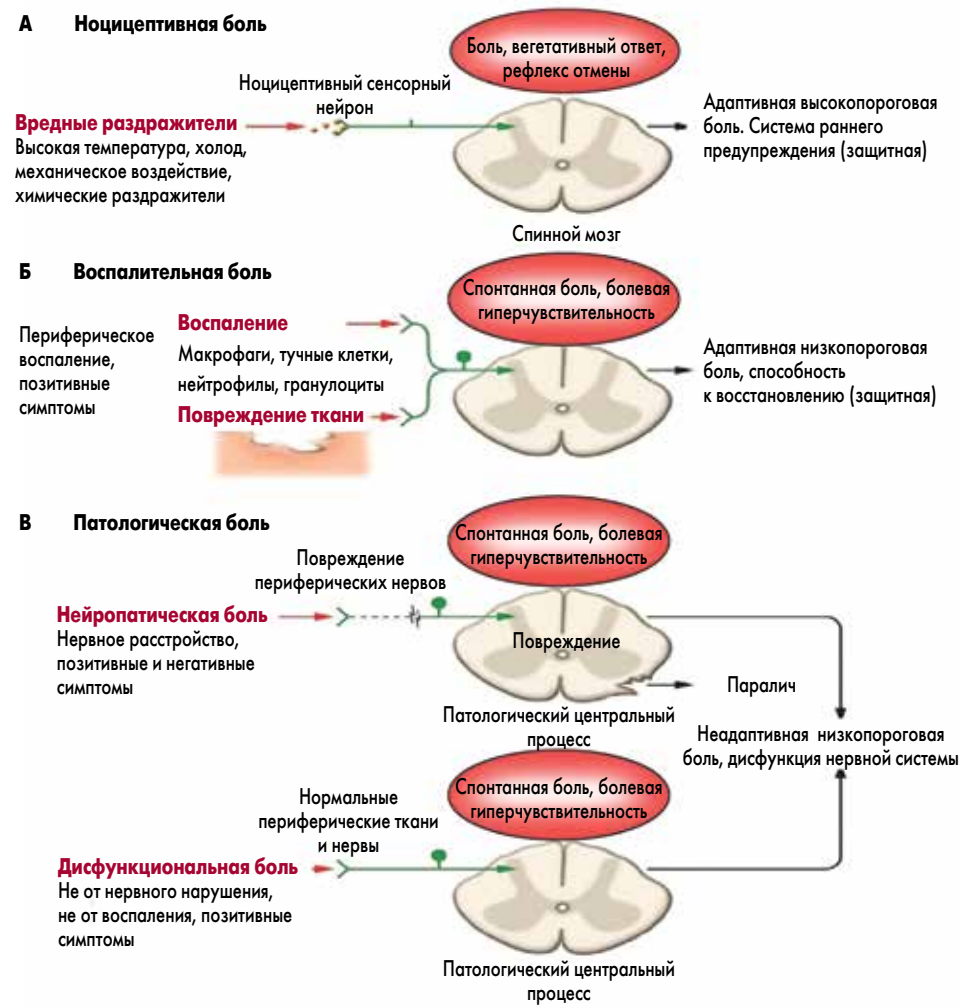


Рис. 1. Классификация видов боли

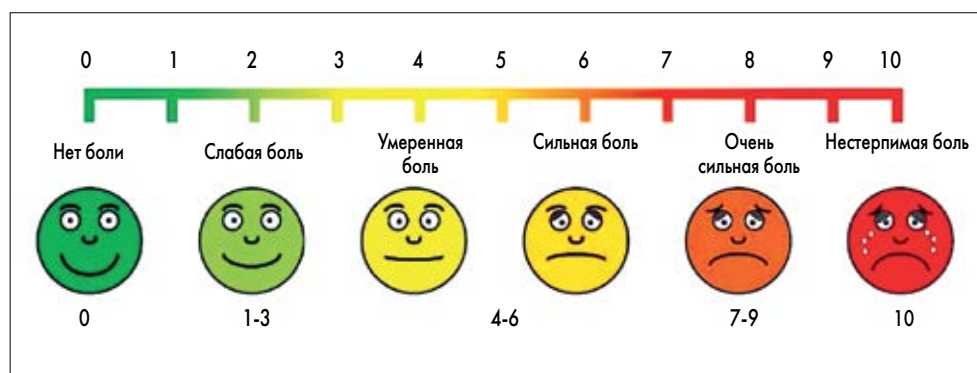


Рис. 2. Визуально-аналоговая шкала оценки интенсивности боли

интенсивности боли в клинических исследованиях. Кроме того, балльная система VAS по оценке интенсивности боли имеет высокую чувствительность к изменениям в уровне боли, особенно при острых болевых состояниях. Однако при оценке хронической боли существуют определенные ограничения. При хронических болевых синдромах VAS имеет достоверно низкую чувствительность из-за широкого разноразия между пациентами по причине эмоционального, аффективного и когнитивного ответа на боль.

Объективное измерение боли с использованием биомаркеров

Биомаркеры становятся важными инструментами при заболеваниях, где субъективное мнение пациента и/или собственное клиническое впечатление врача не всегда надежны.

В 2019 г. в статье A. Niculescu et al. [17] сообщается о том, что исследователям удалось идентифицировать биомаркеры экспрессии генов, которые имеют отношение к боли. Ученые применили оценку боли по шкале VAS и провели анализ экспрессии генов у пациентов с низким (боль по VAS ≤2 из 10 баллов) и высоким (≥6 из 10) уровнями боли.

В качестве биологического материала использовали цельную кровь (2,5-5 мл), которую собирали в пробирки PaxGene (содержат фирменные реагенты для стабилизации рибонуклеиновых кислот, РНК) с помощью обычной венопункции. РНК экстрагировали по специальному протоколу. Далее по технологии microarray-анализа биотин-меченные РНК были гибридизированы с Affymetrix HG-U133 Plus 2.0 GeneChips (Affymetrix: более 40 тыс. генов). Матрицу окрашивали с использованием стандартных протоколов Affymetrix для усиления сигнала и сканировали на Affymetrix GeneArray 2500 сканере.

Microarray-анализ

Microarray-анализ, или ДНК-микрочип, представляет собой сложную технологию, используемую в медицине и молекулярной биологии. ДНК-микрочип – это небольшая поверхность, на которую с большой плотностью и в определенном порядке нанесены фрагменты одноцепочечной синтетической ДНК с известной последовательностью. Эти фрагменты выступают в роли зондов, с которыми связываются (гибридизируются) комплементарные им цепи ДНК из исследуемого образца, меченные флуоресцентным красителем. Содержание индивидуальных кодирующих ДНК (кДНК) в образце прямо пропорционально содержанию их матричных РНК (мРНК) и уровню активности соответствующих генов. Чем больше в растворе кДНК данного вида, тем больше их прикрепляется к своей точке. Далее специальное сканирующее устройство

Таблица 3. Исследование экспрессии 65 биомаркеров как генов-кандидатов боли					
№ п/п	Ген, символ/название	№ п/п	Ген, символ/название	№ п/п	Ген, символ/название
1	GNG7 G Protein subunit gamma 7	23	CLSPN Claspin	45	HLA-DQB1 Major histocompatibility complex, class II, DQ Beta 1
2	CNTN1 Contactin 1	24	COL2A1 Collagen type II alpha 1 chain	46	LOXL2 Lysyl oxidase like 2
3	LY9 Lymphocyte antigen 9	25	HLA-DQB1 Major histocompatibility complex, class II, DQ beta 1	47	MBNL3 Muscleblind like splicing regulator 3
4	CCDC144B Coiled-coil domain containing 144B (pseudogene)	26	Hs.554262	48	PTN Pleiotrophin
5	GBP1 Guanylate binding protein 1	27	PIK3CD Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit delta	49	RALGAP2 Ral GTPase activating protein catalytic alpha subunit 2
6	MFAP3 Microfibril associated protein 3	28	SVEP1 Sushi, von Willebrand factor type A, EGF And pentraxin domain containing 1	50	YBX3 Y-Box binding protein 3
7	CASP6 Caspase 6	29	TNFRSF11B TNF receptor superfamily member 11b	51	ZNF441 Zinc finger protein 441
8	COMT Catechol-Omethyltransferase	30	ZNF91 zinc finger protein 91	52	CCND1 Cyclin D1
9	RAB33A RAB33A, member RAS oncogene family	31	CDK6 Cyclin dependent kinase 6	53	CDK6 Cyclin-dependent kinase 6
10	ZYX Zyxin	32	EDN1 Endothelin 1	54	COMT Catechol-Omethyltransferase
11	MTERF1 Mitochondrial transcription termination factor 1	33	PPFIBP2 PPFIA binding protein 2	55	HTR2A 5-Hydroxytryptamine receptor 2A
12	COL27A1 Collagen type XXVII alpha 1 chain	34	DCAF12 DDB1 and CUL4 associated factor 12	56	NF1 Neurofibromin 1
13	HRAS HRas protooncogene, GTPase	35	DNAJC18 DnaJ heat shock protein family (Hsp40) member C18	57	SHMT1 Serine hydroxymethyltransferase 1
14	CALCA Calcitonin related polypeptide alpha	36	HLA-DRB1 Major histocompatibility complex, class II, DR Beta 1	58	TSPO Translocator protein
15	Protein phosphatase 1 regulatory inhibitor subunit 14B	37	SEPT7P2 Septin 7 pseudogene 2	59	DENND1B DENN domain containing 1B
16	ASTN2 Astrotactin 2	38	VEGFA Vascular endothelial growth factor A	60	MCRS1 Microspherule protein 1
17	ELAC2 ElaC ribonuclease Z 2	39	WNK1 WNK lysine deficient protein kinase 1	61	OSBP2 Oxysterol binding protein 2
18	HLA-DQB1 Major histocompatibility complex, class II, DQ beta 1	40	PBRM1 Polybromo1	62	FAM134B Family with sequence similarity 134 member B
19	PNOC Prepronociceptin	41	SFPQ Splicing factor proline and glutamine rich	63	ZNF429 Zinc finger protein 429
20	TCF15 Transcription factor 15 (Basic helix-loop-helix)	42	PHC3 Polyhomeotic homolog 3	64	SMURF2 SMAD specific E3 ubiquitin protein ligase 2
21	TOP3A Topoisomerase (DNA) III alpha	43	CCDC85C Coiled-coil domain containing 85C	65	HLA-DQB1 Major histocompatibility complex, class II, DQ beta 1
22	LRRC75A Leucine rich repeat containing 75A	44	GSPT1 G1 To S phase transition 1		

определяет содержание кДНК в каждой точке микрочипа, а программа соотносит его с названием гена, представленного данной точкой. Результатом ДНК-микрочипового исследования является матрица из точек, интенсивность которых прямо пропорциональна активности соответствующих генов (рис. 3).

A. Niculescu et al. исследовали экспрессию 65 маркеров как генов-кандидатов боли (табл. 3). У некоторых из этих биологических маркеров отмечается усиление экспрессии при сильной боли (гены риска), а у других – снижение экспрессии (защитные, или болеутоляющие, гены). В работе удалось идентифицировать биомаркеры экспрессии генов, которые прогнозируют боль у пациентов. Наиболее убедительные данные в отношении как потенциальных предикторов боли, так и

наличия признаков причастности к боли были собраны для следующих биомаркеров: GNG7, CNTN1, LY9, CCDC144B, GBP1 и MFAP3.

Выводы

Проблема боли занимает в медицине центральное место. До последнего времени в оценке уровня боли врачам приходилось полагаться только на жалобы пациента и его поведение. Разработанный учеными из США метод предоставляет врачу объективную информацию относительно боли, которую испытывает пациент. Данный метод основан на анализе большой панели биомаркеров с применением технологии Microarray. Для этого из образца крови пациента выделяют РНК и анализируют с использованием специального биочипа. При компьютерной обработке сравнивают

картину экспрессии генов с соответствующими эталонами. В результате получают оценку уровня боли с классификацией ее типа. Кроме того, предлагается лекарственный препарат, который можно использовать как болеутоляющий в данной ситуации. Это исследование имеет огромное значение для пациентов, которым назначают сильные опиоидные препараты, вызывающие привыкание, что в конечном итоге приводит к их низкой эффективности. Благодаря этой научной работе в ближайшее время болеутоляющие препараты можно будет назначать на основе анализа крови, а обнаруженные биомаркеры сопоставлять с возможными вариантами лечения для максимальной эффективности терапии.

Список литературы находится в редакции.



Рис. 3. Принцип измерения уровня экспрессии РНК для каждого гена (гибридизация мРНК с зондом – комплементарной ДНК-последовательностью, закрепленной на чипе)

Декспро

Dexketoprofen

ТРИВАЛІСТЬ
знеболюючого ефекту
8-12 годин¹

ШВИДКІСТЬ
настання ефекту
10-15 хвилин²

ВИНИЩУВАЧ БОЛЮ



СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ:

ДЕКСПРО. Склад: 1 мл розчину для ін'єкцій містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг (одна ампула по 2 мл містить декскетопрофену трометамолу 73,8 мг, що еквівалентно декскетопрофену 50 мг). Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Показання. Симптоматичне лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату недоцільне, наприклад, при післяопераційних болях, ниркових коліках та болю у попереку (біль у спині). Протипоказання. Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 50 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю). Спосіб застосування та дози. Дорослі. Рекомендована доза становить 50 мг з інтервалом 8-12 годин. При необхідності повторну дозу вводити через 6 годин. Максимальна добова доза не має перевищувати 150 мг. Препарат призначений для короточасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2-х діб). Пацієнтів слід переводити на пероральне застосування анагетиків, якщо це можливо. Побічні реакції можна скоротити за рахунок застосування найменш ефективної дози протягом якомога коротшого часу, необхідного для покращення стану. Побічні реакції. Порушення з боку травного тракту спостерігалися найчастіше. Діти. Препарат не слід застосовувати дітям та підліткам через відсутність даних щодо його ефективності та безпеки.

Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Декспро. РП UA/17373/01/01 термін дії з 26.04.2019 по 26.04.2024. Наказ МОЗ України №978 від 26.04.2019. Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ В СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ВИКЛЮЧНО НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

*За результатами конкурсу споживчих вподобань «Вибір року» в Україні 2016, 2017, 2018. www.choice-of-the-year.com.ua.

1. Інструкція до медичного застосування лікарського засобу Декспро.

2. Comparison of Dexketoprofen Trometamol and Dipyrone in the Treatment of Renal Colic, Sanchez-Carpena, 2003.



Декспро – «истребитель боли» для экспертов периоперационной анальгезии

С проблемой выбора метода обезболивания приходится сталкиваться специалистам любой области клинической медицины. Это особенно актуально в хирургии при проведении оперативных вмешательств и в послеоперационном периоде, а также при выполнении болезненных лечебно-диагностических процедур. Вопросы послеоперационной боли остаются предметом обсуждений, исследований и многочисленных публикаций. Все пациенты в послеоперационном периоде испытывают боль разной степени интенсивности, которая часто купируется недостаточно эффективно. Причина в том, что при назначении не учитываются свойства разных анальгетиков.

Хирургический стресс и боль после оперативного вмешательства активизируют симпатoadреналовую систему, усиливая тем самым нагрузку практически на все жизненно важные органы и системы. Устойчивая гипердреналовая стрессовая реакция сопровождается артериальной гипертензией, тахикардией, гипергликемией, увеличением периферического сосудистого сопротивления, вызывает нарушение биомеханики дыхания и транспорта кислорода, повышает риск развития тромбоэмболии, приводит к гиподинамии [1, 2]. Боль и сопровождающий ее отек тканей вызывают развитие несостоятельности анастомозов, задерживают восстановление моторики (вплоть до пареза кишечника) и заживление послеоперационной раны, увеличивают длительность пребывания больного в отделении интенсивной терапии и в стационаре, чем существенно снижают качество жизни больного и увеличивают затраты на лечение.

Эффективный и безопасный анальгетик для послеоперационного обезболивания

Основными требованиями к современным обезболивающим препаратам для предупреждения и лечения послеоперационной боли по-прежнему остаются эффективность и безопасность. При выборе анальгетика следует исходить из патогенеза болевого синдрома, где ведущая роль принадлежит механической травме тканей, которая всегда сопровождается воспалительной реакцией [3]. Проведенные исследования позволяют рассматривать воспалительную реакцию травмированных тканей как ключевой фактор механизма возникновения острого послеоперационного болевого синдрома (De Kock M., 2011).

Современные протоколы послеоперационного обезболивания рекомендуют ограниченное назначение опиатов ввиду значительного количества побочных эффектов и широкое применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Согласно Кокрановской базе данных (Acute Pain Management: Scientific Evidence, 2005), доказательность класса А, НПВП являются эффективными анальгетиками для лечения послеоперационной боли. В европейских клиниках частота назначения НПВП с этой целью составляет от 45 до 99% случаев.

Механизм действия НПВП заключается в угнетении циклооксигеназы (ЦОГ) – фермента, нарушающего метаболизм арахидоновой кислоты, которая высвобождается из фосфолипидов клеточных мембран (а фосфолипиды присутствуют в мембранах каждой клетки организма). Высвобождение арахидоновой кислоты необходимо для того, чтобы в последующем под влиянием ЦОГ образовывались местные тканевые клеточные гормоны – простагландины, которые стимулируют образование медиаторов боли и гипертермии.

Широкое внедрение современных высокотехнологичных методов обезболивания – продленной эпидуральной анестезии, в том числе и контролируемой пациентом [4, 5], а также мультимодальный подход к предупреждению и лечению послеоперационной боли, т. е. одновременное назначение нескольких препаратов или сочетание различных видов анестезии, применяются в последние годы все чаще [6]. Преимуществами подобного подхода являются достижение достаточной анальгезии в результате аддитивного или синергического эффектов разных обезболивающих средств вместе со снижением количества побочных эффектов, ими вызываемых, из-за уменьшения доз каждого анальгетика.

Применение НПВП в периоперационном периоде в качестве компонента мультимодальной анальгезии позволяет существенно повысить эффективность обезболивания, снизить потребность в опиоидных анальгетиках и сократить восстановительный период. Снижение количества опиоидных анальгетиков дает возможность уменьшить частоту осложнений, вызываемых наркотическими препаратами, – тошноту, рвоту, торможение перистальтики и избыточную седацию [7]. Эффективность НПВП для уменьшения послеоперационных болей в плане снижения дозы опиоидных анальгетиков почти на 30% подтверждена серией рандомизированных клинических испытаний.

Согласно данным метаанализа E. Marret et al. (2005), включившего 22 исследования (2307 пациентов), назначение НПВП в периоперационном периоде достоверно снижает частоту рвоты на 32%, тошноты – на 12% и избыточной седации – на 29%.

В настоящее время активно изучается роль НПВП как одного из компонентов интенсивной терапии послеоперационного периода. Кроме того, что препараты данной группы позволяют уменьшить количество применяемых опиоидных анальгетиков, они также обладают свойством снижать проницаемость брюшины, отек и воспаление стенки кишечника, что особенно важно при хирургических инфекциях. В исследовании AFIST (Atrial Fibrillation Suppression Trial) периоперационное назначение НПВП достоверно снижало частоту фибрилляции предсердий после проведенных кардиоторакальных операций (Ruffin R. et al., 2008). Также НПВП обладают иммуномодулирующим эффектом, восстанавливая баланс цитокинов, что является необходимым условием поддержания гомеостаза.

Разработка декскетопрофена, чистого S(+)-энантиомера кетопрофена, отражает современную тенденцию замены рацемических соединений чистыми формами. Высокой анальгетической активностью, при сравнительно низком риске побочных эффектов, обладает неселективный ЦОГ-1/ЦОГ-2-блокатор декскетопрофена трометамол – нестероидное противовоспалительное средство с центральным и периферическим механизмом действия, правовращающий S-энантиомер кетопрофена. Химическая структура препарата позволяет достигать максимального по времени и степени обезболивания эффекта при использовании доз, меньших в сравнении с рацемическим предшественником. За счет исключения R-изомера значительно снижается риск развития побочных эффектов.

Почему именно Декспро?

В многоцентровом рандомизированном двойном слепо-исследовании сравнивалась безопасность и эффективность применения декскетопрофена с его исходным рацемическим соединением кетопрофеном для купирования послеоперационной боли (Zippel H. et al., 2011). В исследовании приняли участие 252 пациента, перенесших операцию протезирования тазобедренного или коленного сустава на фоне общей анестезии. Критерием включения в исследование являлся уровень интенсивности боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) ≥ 40 мм. Пациенты были рандомно распределены на две группы. Первая – для получения декскетопрофена трометамол в дозе 50 мг, вторая – кетопрофена в дозе 100 мг, внутривенно. Оба препарата вводили с интервалом в 8 ч на протяжении 2 суток.

Необходимость применения опиоидных анальгетиков в первые 24 ч после операции наблюдалась в обеих группах – 81,3% у пациентов из группы декскетопрофена трометамол и 87,1% – у пациентов группы кетопрофена. Побочные эффекты, непосредственно связанные с приемом тестируемых препаратов, наблюдались у 16% пациентов первой группы и у 21,3% пациентов второй группы. Большая часть пациентов получала сопутствующую терапию низкомолекулярными гепаринами (94,4%), при этом не было отмечено каких-либо геморрагических осложнений, связанных с перенесенной операцией, а также не наблюдалось побочных эффектов, отражающих нарушение функции почек. При проведении исследования была отмечена лучшая переносимость декскетопрофена по сравнению с кетопрофеном.

Клинические данные подтверждают эффективность использования декскетопрофена трометамол для лечения острой послеоперационной боли. Был проведен систематический обзор для оценки анальгетической эффективности предоперационного введения декскетопрофена. Периоды наблюдения варьировались от 4 до 48 часов. Во всех исследованиях оценивался уровень острой боли, время, необходимое для введения второй

дозы декскетопрофена, и необходимость применения опиоидов путем контролируемой пациентом анальгезии. Анальгетическая эффективность пред- и послеоперационного введения декскетопрофена по сравнению с плацебо, лорноксикамом и парацетамолом была выше [11].

Высокая частота использования НПВП свидетельствует о правильности мировой тенденции мультимодального подхода к обезболиванию [8, 10].

По мнению целого ряда авторов (Богословова Ю.Е. и соавт., 2013; Сурсаев Ю.Е. и соавт., 2016), применение декскетопрофена в дозе 50 мг за 1 ч до операции, а затем в послеоперационном периоде значительно уменьшает выраженность болевого синдрома и не сопровождается существенными побочными эффектами, одновременно позволяя сократить дозу опиоидных анальгетиков для лечения боли после оперативного вмешательства.

Особое значение приобретает качество обезболивания при проведении операций под местной, или регионарной, анестезией. Классическим примером такого рода малых хирургических вмешательств является паховая или пупочная герниопластика. В сравнительном рандомизированном исследовании была доказана более высокая эффективность внутримышечного введения декскетопрофена 50 мг по сравнению с аналогичной дозой диклофенака, со значительно меньшим количеством побочных эффектов на фоне приема декскетопрофена [9].

Представителем декскетопрофена трометамол на украинском фармацевтическом рынке является Декспро производства фармацевтической фирмы «Дарница». Инъекционная форма Декспро предназначена для лечения болевого синдрома в периоперационном периоде. Декспро универсален с точки зрения путей и способов введения: его можно вводить внутримышечно, внутривенно капельно, внутривенно струйно, что выгодно отличает его от других анальгетиков.

Применение Декспро позволяет качественно ограничить развитие послеоперационной гипералгезии, существенно снизить применение опиоидных анальгетиков и уменьшить количество побочных эффектов опиоидов [9]. Декспро имеет доказанную эквивалентность с оригинальным декскетопрофеном, при этом имеет меньшую стоимость. Все это позволяет рекомендовать широкое применение препарата Декспро в хирургической практике на любом этапе периоперационного периода.

Литература

- Koppert W., Wehrfritz A., Korber N. The cyclooxygenase isozyme inhibitors parecoxib and paracetamol reduce central hyperalgesia in humans // Pain. – 2010. – V. 108. – P. 148-153.
- Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council // The Journal of Pain. – 2016. – Vol. 17, Is. 2. – P. 131-157.
- Головач И.Ю. Кардиоваскулярная безопасность как важнейший критерий выбора нестероидных противовоспалительных препаратов // Международный неврологический журнал. – 2017. – № 6 (92). – P. 68-74.
- Postoperative Pain Management – Good Clinical Practice. General recommendations and principles for successful pain management. Produced with the consultations with the Europeans Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy. Project chairman N.Rawal, 2005. – 57 с.
- Морозов Д.В., Жарков И.П. Обезболивание и управляемая седация в послеоперационный период: реалии и возможности // Вестник интенсивной терапии. – 2001. – № 4.
- Дадвани С.А., Ветшев П.С., Шулуто А.М., Прудков М.И. Современные принципы анальгезии в ранний послеоперационный период. – М.: Издат. дом «Видар», 2000.
- Souter A. Controversies in the perioperative use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Anesth Analg. 1994;79:1178-1190.
- Бутров А.В., Кондрашенко Е.Н., Бут-Гусаим А.Б., Малахов П.С., Ибарра-Пенья Н.А. Современные подходы к фармакотерапии послеоперационной боли с применением ненаркотических анальгетиков // Consilium medicum, 2009. – Т. 11. – № 9.
- Гельфанд Б.Р., Кириенко П.А., Леванович Д.А., Борзенко А.Г. Сравнительная оценка эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов, применяемых для послеоперационного обезболивания // Вестник интенсивной терапии. – 2002. – № 4. – С. 1-5.
- Трухан Д.И., Багешева Н.В., Голошубина В.В., Коншу Н.В. Возможности декскетопрофена в лечении болевого синдрома на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 5-2. – С. 263-268.
- España-Villalpando, Pozos-Guillén, Masuoka-Ito, Gaitán-Fonseca, Chavarría-Bolaños. Analgesic efficacy of preoperative dexketoprofen trometamol: A systematic review and meta-analysis Drug Dev Res. 2018 Mar; 79(2):47-57.

Подготовила Ирина Дука

Бипортальная эндоскопическая хирургия позвоночника при поясничном спинальном стенозе

Позвоночный стеноз (ПС) – распространенное заболевание у пожилых людей старше 60 лет. Определение ПС происходит от греческого stenosis – «сужение». Современное описание стеноза поясничного отдела позвоночника было предложено А. Порталом в 1803 году. В конце XIX века Lane впервые выполнил ламинэктомию у пациента с синдромом конского хвоста вследствие ПС. Обычные хирургические варианты лечения ПС включают открытую декомпрессионную ламинэктомию, фораминотомию и спондилодез.

В настоящее время золотым стандартом лечения ПС, резистентного к консервативной терапии, является ламинэктомию с сохранением фасеток, при которой делается разрез по средней линии позвоночника с двусторонним рассечением паравerteбральных мышц и выделением задних структур поясничных позвонков. Однако обширное отслоение приводит к атрофии параспинальных мышц вследствие их ишемии и денервации. Кроме того, обязательная резекция костного компонента и связок увеличивает кровопотерю. Также возрастает длительность пребывания в стационаре и риск осложнений, таких как послеоперационная боль и инфекция. Тем не менее степень резекции костных структур, необходимая для достижения эффективной декомпрессии с минимальным повреждением ткани при одновременном снижении риска вышеупомянутых осложнений, остается дискуссионной. Еще одной негативной особенностью метода является то, что обширные хирургические вмешательства с последующей стабилизацией у пожилых пациентов приводят к крайне длительному и тяжелому восстановлению (на протяжении 6-10 мес).

Поскольку основная причина ПС связана с гипертрофией фасеточного сустава и желтой связки, а также с экстрюзией межпозвонкового диска, то в обширной декомпрессионной ламинэктомии часто нет необходимости. В начале 2000-х годов несколько авторов представили различные техники декомпрессии позвоночного канала с сохранением задних структур, в т.ч. одностороннюю ламинотомию с двусторонней декомпрессией (unilateral laminotomy for bilateral decompression, ULBD). При ULBD полной двусторонней декомпрессии достигали с минимальным повреждением задних структур путем выполнения ипсилатеральной ламинотомии вместо ламинэктомии. Данный метод в последующем совершенствовали с применением микроскопов и тубулярных ретракторов.

Основа концепции унилатеральной бипортальной эндоскопической хирургии позвоночника (unilateral biportal endoscopy, UBE) аналогична концепции артро- и лапароскопической хирургии, при которой через один порт вводится оптическая навигация (эндоскоп) для наблюдения, а в другой – хирургические инструменты для рабочих целей.

Недавние исследования, посвященные использованию UBE для лечения поясничных дегенеративных заболеваний, показали, что преимущество UBE заключается в возможности предотвращения атрофии параспинальных мышц благодаря уменьшению мышечной диссекции и ретракции по сравнению с открытой декомпрессией. Кроме того, намного снижается вероятность повреждения нервных структур, поскольку возможно тонкое и четкое проведение манипуляций благодаря значительно увеличенному изображению. Также, за счет широкого угла обзора через эндоскоп, относительно просто выполняется декомпрессия контралатеральной стороны. Непрерывная циркуляция физиологического раствора во время операции через

порталы вымывает потенциально патогенные микроорганизмы, что снижает риск развития инфекции.

Данный метод, при проведении операции через интраламнарный доступ к позвоночному каналу, не требует обширных рассечений паравerteбральных мышц. J. Kim et al. описали также трансфораминальный доступ, благодаря которому возможно проведение фораминопластики при клинически значимых фораминальных стенозах.

Показания для UBE почти идентичны таковым для открытых операций на позвоночнике, среди которых центральный и фораминальный ПС, спондилолистез I степени и грыжа межпозвонкового диска. Противопоказания – значительный спондилолистез, травматические повреждения, значительные деформации, воспалительные и онкологические заболевания позвоночника.

Техника и инструментарий

Доступы для проведения UBE можно в целом разделить на интраламнарный и трансфораминальный, которые выполняли под общей анестезией в положении лежа на рентгенконтрастном столе. Для навигации использовали артроскоп с оптическим преломлением 0° и 30°. Для остановки кровотечения применяли биполярный радиочастотный электрод, а для рассечения и удаления костных и мягких тканей – артроскопический бур (рис. 1). Из инструментария были необходимы кусачки Керрисона, микроконхотомы и ретракторы для корешка.



Рис. 1. Эндоскопическая стойка и набор инструментов для UBE

Интерламнарная декомпрессия

Перед операцией под рентгеноскопическим контролем проводили подтверждение уровня стенотического поражения. Верхний разрез выполняли в проекции нижнего края дужки необходимого уровня (рис. 2). Через разрез вводили проводник, на который поочередно насаживали систему дилататоров для расширения мышечного канала

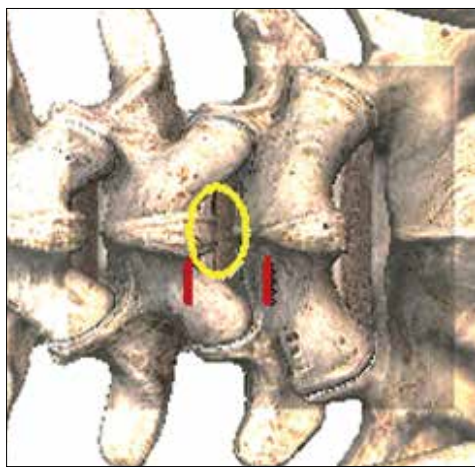


Рис. 2. Доступы для интерламнарной декомпрессии

с последующей установкой троакара с эндоскопом. Нижний разрез выполняли на 3 см ниже. Расширение мышечного канала проводили также с помощью системы дилататоров. Рабочие и обзорные порталы могли меняться в ходе операции по усмотрению хирурга. В случаях многоуровневой декомпрессии добавляли дополнительные порталы – например, декомпрессию на двух смежных уровнях выполняли через три портала. К эндоскопу подключали систему подачи физраствора. Оптимальное давление – 30-50 мм рт. ст. Вид операционного поля представлен на рис. 3.

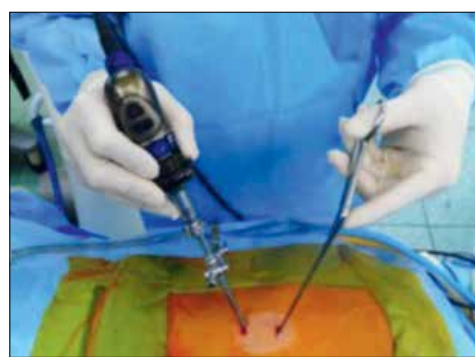


Рис. 3. Вид операционного поля при интерламнарной декомпрессии

После формирования триангуляции между артроскопом и инструментами и настройки оттока жидкости мягкие ткани, окружающие интраламнарное пространство, удаляли с помощью радиочастотного вапера. Когда желтую связку целевого интраламнарного пространства и нижнюю дужку полностью обнажали, проводили ипсилатеральную интерламнарную декомпрессию с помощью артроскопического бура. Ипсилатеральную желтую связку удаляли до тех пор, пока полностью не открывали дуральный мешок и нервный корешок. Гемостаз при эпидуральном кровотечении проводили путем применения электродов радиочастотной коагуляции. В случае кровотечения из кости гемостаз выполнялся с использованием костного воска. После завершения ипсилатеральной декомпрессии, при необходимости, осуществляли контралатеральную субламнарную декомпрессию, которая включала удаление желтой связки и парциальную фасетэктомию.

Трансфораминальная декомпрессия

Анестезия и положение пациента – такие же, как при интраламнарном доступе. При необходимости использовали артроскоп с оптическим преломлением 0° или 30°. Расположение двух порталов для трансфораминального доступа немного отличалось от тех, которые использовали для интерламнарного доступа. При трансфораминальном доступе два портала располагали примерно на 1 см выше и ниже центра целевого уровня, около поперечного отростка, но ниже корня дужки и примерно на 2 см от латерального края корня дужки позвонка. Когда трансфораминальный доступ проводили на уровне L₅-S₁, размещение портала немного отличалось. Положение проксимального портала – такое же, как и при операциях на других уровнях, но дистальный портал располагали на 1 см латеральнее относительно латерального



Я.В. Фищенко

края крестца, поскольку гребень подвздошной кости препятствовал бы введению инструментов.

Подобно интерламнарному доступу, проксимальный портал использовали для визуального контроля, дистальный – как рабочий. После введения артроскопа в смотровой портал между фасетками и нижележащим поперечным отростком создавали пространство с использованием радиочастотного вапера; кровотечение вокруг фасетки контролировали радиочастотным коагулятором. Физиологический раствор вводился через смотровой портал для создания четкого операционного поля. Если отток физиологического раствора из раны был плохим, поле зрения резко ухудшалось, и работа становилась затруднительной. Когда артроскоп помещали на поперечный отросток в трансфораминальном доступе слева на L₄-L₅, то капсула фасеточного сустава была видна в положении «12 ч» в артроскопическом поле, а связки и мышцы поперечного отростка – в позиции «6 ч» (рис. 4).



Рис. 4. Вид фораминального отверстия

Дальнейшее продвижение артроскопа вентрально могло повредить поясничную мышцу, а физраствор мог проникнуть в забрюшинное пространство. Поэтому фораминальную декомпрессию начинали после создания правильного рабочего пространства.

Гипертрофированный участок верхних суставных отростков удаляли по частям с применением остеотомов, артроскопических буров и кусачек Керрисона. Проксимальный край фораминальной связки отсоединяли от дистальной поверхности ножки и поперечного отростка L₄. После ее удаления под корешковой артерией и эпидуральным жиром визуализировали исходящий корешок. Из этого доступа возможно удаление фораминальных и экстрафораминальных грыж (рис. 5).

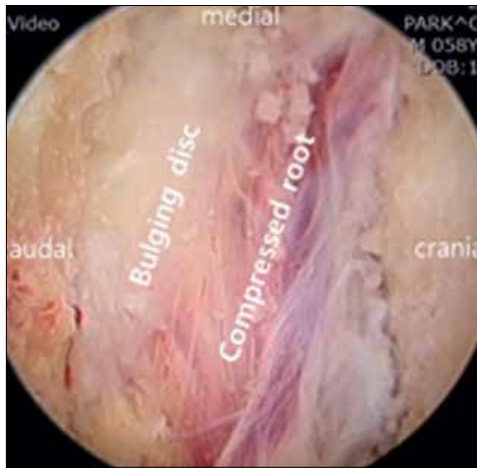


Рис. 5. Вид межпозвоночного диска

Бипортальный эндоскопический трансфораминальный поясничный межтеловой спондилодез

Верхний портал для унилатерального бипортального эндоскопического трансфораминального спондилодеза поясничного отдела (biportal endoscopic transforaminal lumbar interbody fusion, UBELIF) располагали на уровне нижнего края корня дужки в проекции нижнего фасеточного сустава. Хирургическая процедура аналогична малоинвазивной хирургической методике трансфораминального поясничного межтелового спондилодеза (transforaminal lumbar interbody fusion, TLIF), при котором использовали трубчатые ретракторы и артроскоп. Артроскопический бур, кусачки Керрисона и остеотом использовали для выполнения ипсилатеральной интерламинотомии с последующей фасетэктомией. После ипсилатеральной интерламинотомии и фасетэктомии, при необходимости, проводили контралатеральную субламинарную декомпрессию. Костные фрагменты, забранные в ходе процедуры, использовали для межтеловой костной пластики. При недостаточном количестве трансплантата проводили дополнительный его забор из гребня подвздошной кости. После частичной резекции ипсилатерального фасеточного сустава и части желтой связки освобождали пространство между выходящим и проходящим корешками. Разрез межпозвоночного диска проводили между выходящим и проходящим корешками с использованием радиочастотного электрода или артроскопического ножа. Затем выполняли дискэктомию с помощью конхотомов и специальных кюреток.

После удаления диска проводили тщательную очистку замыкательных пластинок с обнажением субхондральной кости под контролем артроскопа. С помощью специальной лейки на место диска вводили костные трансплантаты с последующим введением трансфораминального межтелового кейджа. Защиту корешков от повреждения осуществляли с помощью специальных корешковых ретракторов.

В обязательном порядке процедуру дополняли установкой чрескожных транспедикулярных винтов.

Результаты и осложнения

До сих пор не была проведена сравнительная оценка клинических результатов UBE и других методов декомпрессии. Однако в большинстве статей, посвященных этой методике, сообщается о благоприятных клинических результатах и минимальных осложнениях. В исследованиях со средним периодом наблюдения 28 мес после интраламнарной UBE-декомпрессии среди 94 пациентов с диагнозом «стеноз позвоночного канала» по критериям MacNab определены «хороший» или «отличный» результат у 87% лиц, при этом индекс утраты трудоспособности по опроснику Освестри (Oswestry disability index, ODI) улучшился по сравнению с начальными значениями с $64,2 \pm 10,0$ до $23,0 \pm 20,8$. В этом исследовании разрывы дуральной

оболочки отмечали в 6 случаях, которые были устранены путем консервативного лечения без каких-либо дополнительных процедур. В другом исследовании интраламнарной декомпрессии с помощью UBE из 58 пациентов с ПС был показан «хороший» или «отличный» результат у 81%. У 8 лиц диагностировали осложнения, связанные с хирургическим вмешательством: в одном случае имела место послеоперационная эпидуральная гематома, в двух — повреждения дуральной оболочки, в двух — проходящее онемение ног и в трех случаях — послеоперационная головная боль. Еще в одном исследовании интраламнарной UBE-декомпрессии у 105 пациентов с ПС с использованием 30° артроскопа ODI улучшился с $67,4 \pm 11,5$ до $22,9 \pm 12,4$. При этом были зафиксированы два случая повреждения твердой мозговой оболочки и один случай послеоперационной эпидуральной гематомы.

Во всех трех исследованиях послеоперационные осложнения произошли в начале кривой обучения, при этом раневой инфекции не отмечалось. Хотя данные исследования не были сфокусированы на ПС, сравнение пациентов, перенесших дискэктомию с помощью UBE и методом открытой декомпрессии, продемонстрировало, что ранняя послеоперационная оценка боли по визуально-аналоговой шкале (visual analog scale, VAS) была лучше при дискэктомии с использованием техники UBE по сравнению с показателем при открытой декомпрессии. Также эта оценка была преимущественно лучше с точки зрения объема кровопотери и пребывания в стационаре. Тем не менее между двумя подходами не было значимой разницы в показателях ODI и VAS через пару месяцев после лечения.

На сегодняшний день опубликованы две технические заметки относительно использования UBE с трансфораминальным доступом, однако рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) не проводили. Трансфораминальная декомпрессия у 21 пациента с фораминальным ПС с периодом наблюдения 14,8 мес показала, что показатель боли по VAS в нижней конечности улучшился с $7,5 \pm 0,9$ до $2,5 \pm 1,2$, а по критерию MacNab отмечены «хороший» или «отличный» результат у 81% пациентов. В этом исследовании также был обнаружен один случай повреждения твердой мозговой оболочки.

В другом исследовании трансфораминальной декомпрессии с использованием техники UBE, несмотря на небольшое количество описанных случаев ($n=12$) и короткий период наблюдения, никаких осложнений в виде повреждений дурального мешка или неврологических нарушений не зафиксировали. UBE с трансфораминальным доступом выполняли по тому же принципу, что и сохраняющую фасетку микроскопическую фораминотомию, при которой удаляли <50% верхнего суставного отростка. Верхние суставные отростки могут быть резецированы на основе верхней границы поперечного отростка на нижнем уровне позвонка.

Хотя мы и не нашли данных о развитии нестабильности позвоночника после удаления фасеточного сустава, поступательная и вращательная нестабильность развивались в подвижном сегменте при удалении >50% сустава. UBE с трансфораминальным доступом, по-видимому, предотвращала нестабильность позвоночника при сохранении >50% фасеточного сустава. Ее выполняли под увеличенным артроскопическим изображением с использованием непрерывной циркуляции физраствора, и, таким образом, хирург мог более четко визуализировать патологию.

Нами обнаружено только две статьи, в которых сообщалось о технических нюансах и результатах лечения

при спондилодезе поясничного отдела с помощью UBE. В исследовании с участием 69 пациентов, которым проводили бипортальный эндоскопический поясничный спондилодез, с периодом наблюдения до 1 года показатель по VAS улучшился с $8,12 \pm 0,63$ до $2,79 \pm 1,24$, а индекс ODI значительно улучшился — с $45,65 \pm 12,97$ до $15,41 \pm 9,07$. Послеоперационные осложнения возникли в пяти случаях: в двух случаях — повреждение дуральной оболочки и в трех — послеоперационная эпидуральная гематома. Таким образом, необходимо соблюдать осторожность, чтобы избежать повреждения корешка при установке кейджа.

В случае бокового и переднего спондилодеза поясничного отдела восстановление сагиттального баланса и непрямая декомпрессия ПС могут быть достигнуты за счет восстановления высоты диска и уменьшения спондилолистеза. Дополнительно сужение канала может быть устранено напрямую за счет резекции желтой связки и гипертрофированных фасеточных суставов в случаях тяжелого ПС. Несмотря на то что TLIF через прямой задний доступ позволяет выполнить декомпрессию позвоночного канала, он может повредить мышцы спины и связочные структуры, что приводит к атрофии паравертебральных мышц. Прямая декомпрессия позвоночного канала возможна при проведении UBELIF с использованием UBE, что одновременно предотвращает атрофию мышц из-за меньшего их расслоения и ретракции. Кроме того, подготовка замыкательной пластины может быть тщательно выполнена с помощью увеличенного артроскопического обзора, что является преимуществом для спондилодеза между телами позвонков.

Согласно данным Choi et al., кривая обучения UBE была относительно короткой, а частота осложнений в раннем периоде обучения составила около 10,3%. Повреждения твердой мозговой оболочки и корешков, а также послеоперационная эпидуральная гематома были частыми осложнениями этого нового метода.

На сегодняшний день в 14 статьях в базе данных PubMed описано 648 случаев выполнения интраламнарной и трансфораминальной декомпрессии и спондилодеза с помощью UBE в поясничном отделе позвоночника. Осложнения отмечали в 39 (6,0%) случаях, из них наиболее часто (в 20 случаях) — повреждения твердой мозговой оболочки. Послеоперационная головная боль возникла в трех случаях, послеоперационная гематома — в пяти, повреждение корешка — в четырех, переходящая парестезия — в двух, а послеоперационная неполная декомпрессия — в четырех. В одном случае развился ятрогенный гидроперитонеум в забрюшинном пространстве, заполненном водой после вентрального доступа к поясничной мышце во время трансфораминальной декомпрессии.

Одной из примечательных особенностей UBE является то, что послеоперационная инфекция как относительно распространенное осложнение при обычной операции на поясничном отделе позвоночника не была выявлена. В обзорной статье послеоперационная инфекция поясничного отдела позвоночника имела место у 1% пациентов, которым была выполнена открытая поясничная дискэктомия, и у 1,9–4,4% лиц, перенесших операцию методом поясничного спондилодеза. Таким образом, частота инфекций после операции на позвоночнике была ниже, чем при микроскоп-ассистируемой микродискэктомии. Тем не менее нами не найдено качественного РКИ или системного обзора относительно сравнения частоты инфекционных осложнений при обычной операции на открытом позвоночнике и при UBE. Поэтому доказательств того, что риск спинальной инфекции снижается при UBE, остаются недостаточными. Тем не менее обзор

14 статей, в которых описаны исходы использования бипортальной эндоскопической техники, не выявил ни одного случая инфекции позвоночного канала у 648 пациентов, перенесших UBE. Одним из преимуществ UBE является то, что в ходе ее выполнения осуществляли непрерывное промывание физиологическим раствором, что не проводится при обычной операции на открытом позвоночнике. Все упомянутое свидетельствует о том, что UBE может снизить риск развития инфекции позвоночного канала.

Общая частота осложнений UBE близка к 6%, что является относительно высоким показателем. Большинство осложнений были связаны с травматизацией корешка, повреждением твердой мозговой оболочки и неполной декомпрессией.

Недостаточная ирригация физиологическим раствором и нечеткое поле зрения вследствие недостаточного гемостаза приводили к вышеупомянутым осложнениям у начинающих хирургов. Тем не менее следует избегать чрезмерного повышения давления жидкости с целью контроля кровотечения из-за риска повышения внутричерепного давления и послеоперационной головной боли. Вместо того чтобы пытаться получить четкое изображение путем повышения давления вливания, считается более разумным облегчить отток, применив расширение или поперечное рассечение фасции через рабочий портал. Четкое поле зрения, полученное при непрерывном промывании, может предотвратить упомянутые выше осложнения.

В нескольких статьях сообщалось о следующих преимуществах UBE.

Во-первых, рассечение паравертебральных мышц минимизировали, что приводило к меньшему повреждению заднего связочного аппарата и мягких тканей, меньшей потребности в операциях методом спондилодеза для одного или двухуровневого ПС.

Во-вторых, минимально инвазивная хирургия позвоночника, такая как микроскопическая декомпрессия, имеет преимущество по сравнению с обычной ламинэктомией в том, что сохраняет фасетку и контралатеральные костные структуры. Однако при этом может возникнуть неполная декомпрессия ввиду ограниченного поля зрения и зоны работы инструментов. В свою очередь, UBE обладает преимуществом перед микроскопической хирургией, позволяя достичь полной декомпрессии в увеличенном артроскопическом поле без ограничения движения инструмента из-за использования независимого портала.

В-третьих, непрерывная ирригация физиологическим раствором во время операции является большим преимуществом для предотвращения инфекции, а также для обеспечения чистого поля зрения.

Выводы

UBE — минимально инвазивное хирургическое вмешательство на позвоночнике, выполняемое для прямой декомпрессии нервных элементов с динамическим манипулированием инструментов под четким обзором при одновременном уменьшении мышечной диссекции и повреждения задних структур позвоночника. Эту технику рассматривали как метод нового поколения после открытой и микроскопической спинальной хирургии, результаты которых сопоставимы с результатами тех хирургических методов, которые отличаются от обычной эндоскопической хирургии позвоночника с использованием одного портала). UBE — это совершенно новая процедура с инновационным использованием эндоскопа или артроскопа в хирургии позвоночника. Небольшое отличие от традиционных методов имеет существенное значение для результатов операций на позвоночнике.

Особенности лечения болевого синдрома после кесарева сечения

17-20 апреля в Киеве, в клинической больнице «Феофания» прошел 11-й Британо-Украинский симпозиум (БУС-11), который собрал более 1300 делегатов из разных стран. На этот раз ставший уже традиционным международный форум был посвящен теме «Инновационные технологии и методики в анестезиологии и интенсивной терапии».

В рамках симпозиума в отдельном зале заседаний рассматривались «Актуальные вопросы акушерской анестезиологии и интенсивной терапии», где обсуждались и проблемы обезболивания в гинекологии и после проведения кесарева сечения.

Доклад на тему «Новейшие аспекты послеоперационного обезболивания кесарева сечения» представил коллегам ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика, кандидат медицинских наук Вадим Витальевич Петриченко. Он также поделился опытом проведения исследования на базе центра.

В первую очередь докладчик отметил, что на сегодняшний день наблюдается общемировая тенденция к увеличению частоты проведения кесарева сечения. Рекомендации ВОЗ по идеальной частоте случаев не должны превышать 15% среди всех родоразрешений. Однако в некоторых странах показатель превышен в два и более раз. Так, в странах Европы, включая Украину, с 2004 года случаи кесарева сечения составили 25%.

Кесарево сечение — это операция, которая требует от врача-анестезиолога планирования вида обезболивания. Вмешательство может быть плановым и ургентным. Согласно категориям ургентности по Lukas et al. (2000), существует четыре категории ургентности:

- 1-я категория — немедленная угроза жизни матери и плоду;
- 2-я категория — нет угрозы жизни матери и плоду;
- 3-я категория — необходимо раннее выполнение оперативного вмешательства;
- 4-я категория — плановая операция в удобное время для женщины и медицинского учреждения.

При 1-й категории ургентности спинальная анестезия не выполняется, предпочтение отдается общей. При 2-й и 3-й категориях выполняется общая, спинальная или регионарная анестезия, при 4-й категории — регионарная.

В Киевском городском центре репродуктивной и перинатальной медицины (КМЦРПМ) специалистам удалось добиться снижения частоты проведения кесарева сечения с 32% в 2016 году до 25%

в 2017 году. Прослеживается явное преобладание спинальной анестезии в сравнении с общей в процентном соотношении. Так, в 2016 году эпидуральное обезболивание составило 73,2%, а общее — 19,6% (другие виды анестезии — 7%). В 2017 году это соотношение было 78,8% против 18,2% соответственно (другие виды анестезии — 3%).

Далее докладчик сообщил, что в КМЦРПМ проводилось исследование, целью которого было определение времени, необходимого врачу для осуществления спинальной анестезии при ургентном кесаревом сечении. Выполнялось измерение периода от момента принятия решения об операции до разрешения анестезиолога хирургам на осуществление разреза кожи.

Оцениваемое время, которое отводилось на подготовку бригады анестезиолога к спинальной анестезии, разделили на этапы (табл. 1):

- мытье и обработка рук;
- надевание стерильных перчаток;
- набор и разведение препаратов (местные анестетики, адьюванты);
- обработка места пункции;
- обезболивание кожи;
- пункция и идентификация интра-текального пространства, введение анестетика;
- наложение стерильной повязки на место пункции;
- развитие и оценка спинального блока.

Общее число пациенток, которым проводилась анестезия перед кесаревым сечением, составило 34. Они были разделены на две группы:

- 1-я группа — слепое проспективное исследование (n=16);
- 2-я группа — открытое проспективное исследование (n=18).

В 1-й группе опытный анестезиолог не был предупрежден о проведении испытания, расчет времени осуществления всех этапов проводился «вслепую». Во 2-й группе специалист был информирован об исследовании и необходимости оптимизировать процесс выполнения анестезии и ускорения проведения всех его этапов.

Таблица 1. Затраты времени на подготовку и проведение спинальной анестезии в исследуемых группах		
Алгоритм	Время в 1-й группе, мин	Время во 2-й группе, мин
Мытье и обработка рук	0,47	0,33
Надевание стерильных перчаток	0,56	0,28
Набор и разведение препаратов	1,23	0,48
Обработка места пункции	0,45	0,46
Обезболивание кожи	0,35	0
Пункция и введение анестетика	3,31	2,45
Наложение повязки	0,25	0
Развитие и оценка блока	4,15	4,25

Таблица 2. Сравнительная характеристика некоторых анальгетиков (n=1011)*		
Действующее вещество	Доза, мл	Начало действия, мин
Метамизол натрия 50%	2	26,7
Диклофенак 75 мг	3	20,0
Лорноксикам 8 мг	2	12,3
Кеторолак 30 мг	1	12,4

* Верткин А.Л. и др. Место Кеторолака в терапии острых болевых синдромов на догоспитальном этапе // Врач скорой помощи. - 2006. - № 6. - С. 1-6.

Средний показатель времени, затраченного на подготовку и выполнение спинномозговой анестезии в 1-й группе, составил 12 мин 11 с, во 2-й группе он сократился до 8 мин 25 с (p < 0,05). Докладчик отметил, что по временным нормам в обеих группах наблюдалось попадание в рамки категории ургентности № 1 и не было ни одного случая задержки операции по вине анестезиолога и его бригады.

В.В. Петриченко отметил, что после любого оперативного вмешательства борьба с болью продолжается; при этом неадекватное интра- или послеоперационное обезболивание может стать причиной хронического болевого синдрома. Он сообщил, что, по данным проведенного исследования, частота возникновения постоперационной хронической боли через 3, 6 и 12 мес после кесарева сечения составила соответственно 18,3, 11,3 и 6,8%. Большинство пациенток ощущали легкую боль в состоянии покоя, которая усиливалась при движении. Это происходило до 3-го месяца после операционного вме-

Таблица 3. Сравнение кеторолака с морфином по данным анализа двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (n=747)*		
Доза и путь введения кеторолака	Сравнение	Доза и путь введения морфина
90 мг в/м	Превосходит	12 мг в/м
30 мг в/м	Приравнивается	12 мг в/м
10 мг в/м	Приравнивается	12 мг в/м
10, 30, 90 мг в/м	Превосходит	6 мг в/м

* Colin A. et al. Analgesic Efficacy and Safety of Single-Dose Oral and Intramuscular Ketorolac Tromethamine for Postoperative Pain. JHPDT, 1990. - Vol. 10. - P. 59S-70S; Верткин А.Л. и др. Место Кеторолака в терапии острых болевых синдромов на догоспитальном этапе // Врач скорой помощи. - 2006. - № 6. - С. 1-6; Травма. Т. 15. - 2014. - № 2. - С. 44.

шательства. Через 6-12 мес интенсивность боли постепенно снижалась. Этот факт подтверждает выводы о том, что спинальная анестезия обеспечивает полноценную защиту во время операции кесарева сечения, но имеет недостаточный анальгетический эффект в постоперационном периоде и рассматривается как компонент мультимодального обезболивания. Мультимодальная анестезия — это сбалансированная аналгезия, предусматривающая одновременное применение двух и более анальгетиков, которые обладают различными механизмами действия и позволяют достичь адекватного обезболивания.

Докладчик напомнил общеизвестный подход мультимодальной регионарной анестезии:

- опиаты;
- парацетамол (ацетаминофен);
- нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП);
- метамизол натрия;
- антагонисты рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA-антагонисты);
- селективные ингибиторы циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2);
- антагонисты центральных α-2-адренорецепторов.

В.В. Петриченко привел данные Американского колледжа акушеров и гинекологов (ACOG, 2017), согласно которым одна из трехсот пациенток, принимавших опиатные анальгетики в послеродовом периоде, становится зависимой и продолжает принимать опиаты длительное время. Поэтому, отметил он, применение мультимодальных комбинаций препаратов для эффективной борьбы с послеоперационной болью является ключевым моментом ведения пациенток акушерского профиля в постоперационном периоде.

Докладчик сослался на опубликованный в 2017 г. в журнале Anesthesiology Clinics (Sutton C.D., Carvalho B.) американский «Протокол лечения боли в послеродовом периоде в условиях стационара», содержащий в своих алгоритмах морфин, который вводится преимущественно интратекально. Препарат добавляется к местному анестетику в дозе 100-150 мкг. В протоколе также есть ацетаминофен и всего два разрешенных НПВП: ибупрофен и кеторолак. В стандартах отмечены также наркотические анальгетики, которые добавляются при необходимости — если интенсивность боли по ВАШ (визуально-аналоговая шкала) превышает 4 балла.

Кеторолак — это мощнейший анальгетик среди НПВП. Внутримышечное введение этого препарата обеспечивает быстрый анальгезирующий эффект в сравнении с метамизолом натрия, диклофенаком и лорноксикамом (табл. 2).

Докладчик обратил внимание коллег на то, что при использовании кеторолака нет необходимости в применении внутривенной формы, поскольку внутримышечное введение создает адекватное анальгетическое действие. Инъекция кеторолака, заметил он, является предупреждающей тактикой, поскольку, если известно, что пациентка будет испытывать боль через час, то препарат можно ввести заранее.

Докладчик отметил, что по уровню эффективности кеторолак сравним с морфином (табл. 3).

По данным исследования, в котором определялось количество экскреции кеторолака в грудное молоко, было зафиксировано, что его концентрация не превышала 5 нг/мл при условии суточной дозы 90 мг. Таким образом, максимальное потенциальное количество кеторолака, которое может получить ребенок при грудном вскармливании, колеблется от 3,16 до 7,9 мг при условии потребления им материнского молока в количестве от 400 мл до 1 л в сутки. В перерасчете на массу тела — это эквивалент от 0,16 до 0,4% общесуточной дозы для матери. Конечно же, новорожденный ребенок столько не потребляет, и только начиная от первого месяца жизни суточный объем потребляемого им молока может составлять 1 л.

В конце своего доклада В.В. Петриченко сформулировал выводы, сделанные в ходе представленного исследования:

- При условии внедрения в практику разработанного алгоритма удастся сократить время, затраченное на подготовку и проведение спинальной анестезии как компонента мультимодального обезболивания при ургентном кесаревом сечении.
- Кеторолак (препарат Кеторол) может полноценно применяться как НПВП выбора для мультимодальной аналгезии при кесаревом сечении, учитывая его выраженный эффект, а также малую концентрацию в грудном молоке.

Таким образом, кеторолак можно использовать в акушерской практике. Доказана его безопасность при краткосрочном применении. Если придерживаться рекомендованных доз, то риск развития побочных эффектов от кеторолака соразмерен с риском при использовании кетопрофена или диклофенака (Forrest J.B. et al. Br J Anaesth. 2002;88(2)).

Подготовила Елена Марченко



КЕТОРОЛ

К Е Т О Р О Л А К У Т Р О М Е Т А М І Н

ПОТУЖНИЙ АНАЛЬГЕТИК ДЛЯ ШВИДКОГО ЗНЕБОЛЕННЯ*



ВИТЯГ З ІНСТРУКЦІЙ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ:

КЕТОРОЛ. Розчин кеторолаку трометаміну для ін'єкцій, 30 мг/мл по 1 мл в ампулах № 10 (10х1). Код АТХ M01A B15. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Фармакодинаміка. Кеторолаку трометамін є НПЗЗ, що демонструє анальгетичну активність. Показання. Купірування помірного та сильного післяопераційного болю протягом нетривалого часу. Протипоказання. Підвищена чутливість до кеторолаку або до будь-якого іншого компонента препарату; активна пептична виразка, шлунково-кишкова кровотеча, перфорація, виразкова хвороба; БА, риніт, ангіоневротичний набряк або кропив'янка, спричинені НПЗЗ. Тяжка СН. Печінкова або помірна чи тяжка ниркова недостатність. цереброваскулярна кровотеча, геморагічний діатез, інші. Спосіб застосування та дози. Дорослі. Рекомендована початкова доза кеторолаку трометаміну, розчину для внутрішньом'язових ін'єкцій, становить 10 мг із наступним введенням по 10-30 мг кожні 4-6 годин. У початковому післяопераційному періоді кеторолаку трометамін при необхідності можна вводити кожні 2 години. Побічні реакції. З боку: травної системи, ЦНС, ССС, органів кровотворення, респіраторного тракту, сечовидільної системи, шкіри, системи гемостазу, репродуктивної системи, алергічні реакції, інші. Категорія відпуску. За рецептом. РП: UA/2566/01/01, Наказ МОЗ №1030 від 08.05.2019.

КЕТОРОЛ. Таблетки кеторолаку трометаміну, вкриті плівковою оболонкою, по 10 мг № 20 (10х2) у блістерах. Код АТХ M01A B15. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Фармакодинаміка. Кеторолаку трометамін є НПЗЗ, що демонструє анальгетичну активність. Показання. Короткочасне лікування болю помірної інтенсивності, включаючи післяопераційний біль. Протипоказання. Підвищена чутливість до кеторолаку або до будь-якого іншого компонента препарату; активна пептична виразка, шлунково-кишкова кровотеча, перфорація, виразкова хвороба; БА, риніт, ангіоневротичний набряк або кропив'янка, спричинені НПЗЗ. Тяжка СН. Печінкова або помірна чи тяжка ниркова недостатність. цереброваскулярна кровотеча, геморагічний діатез, інші. Спосіб застосування та дози. Дорослим кеторолак призначати по 10 мг кожні 4-6 годин при необхідності. Не рекомендується застосовувати препарат у дозах, що перевищують 40 мг на добу. Побічні реакції. З боку: травної системи, ЦНС, ССС, органів кровотворення, респіраторного тракту, сечовидільної системи, шкіри, системи гемостазу, репродуктивної системи, алергічні реакції, інші. Категорія відпуску. За рецептом. РП: UA/2566/02/01. Наказ МОЗ №1820 від 16.08.2019.

* Кукеє В.Г. Клиническая фармакология, стр. 546, М., 2006 р. Рейтинг сили (потужності) дії складено за експертною оцінкою експериментальних даних. Верткин А. Л., и др. Место кеторолака в терапии острых болевых синдромов на догоспитальном этапе. Врач скорой помощи. 2006 №6, с.1-6.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др.Редді'с Лаборація», Столичне шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03131, тел. +380444923173.
Інформація про лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Перед призначенням ознайомтеся з повною інформацією про лікарський засіб в інструкції з медичного застосування.

KET-14/11/2019-RX1-7.1

Зрошування операційної рани повідон-йодом для профілактики інфекційно-запальних ускладнень

Виникненню післяопераційної ранової інфекції (ПРІ) та перипротезної інфекції суглоба (ПІС) сприяє низка чинників: умови хірургічного втручання, стан операційної рани та організму пацієнта. Враховуючи різноманіття причин інфекції, розроблено багато заходів для її профілактики (Alamanda et Springer, 2019; Berríos-Torres et al., 2017). Одним із них є запобіжне зрошування операційної рани, під час якого відбувається очищення біологічних рідин, зокрема від токсичних речовин, видалення з рани патогенних мікроорганізмів та некротичних тканин. Використання для цієї маніпуляції антисептиків дозволяє досягти прямої бактерицидної дії.

Незважаючи на усталену практику промивання операційної рани, що може здійснюватися в різний спосіб, досі не визначено, який розчин найбільш доцільно застосовувати для цієї процедури. Однак, відповідно до нових даних, встановлено високу ефективність повідон-йоду. Згідно з останніми клінічними настановами Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та Центрів із контролю та профілактики захворювань США (CDC), рану, що утворюється під час операції, слід зрошувати водним розчином повідон-йоду, щоб запобігти виникненню ПРІ (Berríos-Torres et al., 2017; World Health Organization, 2017; Allegranzi et al., 2016). Таку позицію підтримали й експерти Другої міжнародної консенсусної наради з питань інфекції опорно-рухової системи. Абсолютна більшість її учасників проголосували на користь «використання розведеного повідон-йоду для зрошування ран під час хірургічних втручань», тобто стосовно цього препарату досягнуто «стійкого консенсусу».

Останнім часом з'явилося чимало фахових публікацій про антимікробну ефективність та безпечність для тканин розведеного повідон-йоду, тому його дедалі більше застосовують для профілактики хірургічної інфекції. Автори запропонували власний протокол промивання операційної рани розчином повідон-йоду, що запобігає інфікуванню під час вибіркової артропластики. Також у статті узагальнено дані відповідної літератури та настанов.

Методика виконання втручання

Відповідно до клінічних рекомендацій ВООЗ, CDC та Міжнародної консенсусної наради, для зрошування ран під час хірургічних втручань можна застосовувати розведений розчин повідон-йоду (Berríos-Torres et al., 2017; World Health Organization, 2017; Blom et al., 2019). З досвіду авторів, змочування операційної рани 0,3% розчином повідон-йоду протягом 3 хв (табл. 1) є дієвим та економічним способом запобігання ПРІ та ПІС.

Обговорення

Сучасні протоколи профілактики інфекції містять деякі нововведення, які передбачають посилення резистентності організму пацієнта, вдосконалення обробки операційної рани та забезпечення належних умов в операційній. Лаваж хірургічної рани під час «чистих» ортопедичних втручань є одним із найважливіших

методів профілактики, що знижує частоту ПРІ. Сьогодні на ринку представлено багато розчинів для промивання операційних ран, однак їхня протимікробна дія та клінічна безпечність остаточно не досліджені. Водночас отримано нові дані щодо ефективності повідон-йоду під час інтраопераційної профілактики інфекції (Berríos-Torres et al., 2017; World Health Organization, 2017).

Повідон-йод — це хімічна сполука, що містить полівінілпіролідон й елементарний йод. Під час обробки рани цим антисептиком із нього поступово виділяється вільний йод, що є токсичним для

різних мікроорганізмів (Oduwole et al., 2010). Перевагами препарату є широкий спектр бактерицидної дії та мінімальний негативний вплив на організм (Goldenheim et al., 1993; Hill et al., 2000; Block et al., 2000; Reimer et al., 2002). За даними лабораторних досліджень, встановлено, що вже через 20-30 с застосування повідонйод знищує метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus* та інші бактерії, стійкі до антибіотиків (Yasuda et al., 1993; Bigliardi et al., 2017). Cichos et al. у дослідженні *in vitro* довели, що повідон-йод діє на численні патогенні штами, зокрема на *Staphylococcus*

epidermidis, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* та *Escherichia coli*.

Докази клінічної ефективності повідон-йоду під час зрошування операційної рани отримано в галузі загальної хірургії, урології, кардіо- та спінальної хірургії (табл. 2). Відповідно до Настанов із профілактики ПРІ, опублікованих CDC у 2017 році, рекомендовано зрошувати глибокі або підшкірні тканини водним розчином йоду (рівень доказовості 2) (Berríos-Torres et al., 2017). Аналогічно в доказових настановах ВООЗ із профілактики ПРІ наведено 29 рекомендацій, серед яких є промивання операційних ран («чистих» або «умовно чистих») водним розчином повідон-йоду перед їх закриттям. Члени комітетів, що розробили зазначені настанови, оцінили дані 7 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), де вивчали

Таблиця 1. Практичний покроковий протокол зрошування операційної рани стерильним розчином повідон-йоду

Протокол промивання операційної рани стерильним розчином повідон-йоду, розроблений в Інституті ортопедії Ротмана

1. У стерильному промивальному лотку змішують 30 мл стерильного 10% розчину повідон-йоду з 1 л 0,9% фізіологічного розчину
2. Перед зашиванням фасцій у рану заливають розведений 0,3% розчин повідон-йоду, приготовлений як зазначено вище
3. Розчин залишають у рані на 3 хв, щоб він проникнув у тканини
4. Залишки повідон-йоду прибирають за допомогою відсмоктувача
5. Рану промивають 1 л фізіологічного розчину

Таблиця 2. Короткий огляд літератури, у якій порівняно ефективність профілактики ПРІ в ортопедичній практиці за допомогою різних розчинів, що містять повідон-йод

Автор	Вид втручання	n	Препарат	Вид порівняльного дослідження	Вид аналізу	Результат	Частота ПРІ	Значення p
Cheng et al., 2005	Спінально-ортопедичне	414 (208 досліджуваних втручань/206 контрольних втручань)	Повідон-йод	РКД	Багатофакторний	ПІ, ПІ	0% проти 3,40%	0,01
Chang et al., 2006	Спінально-ортопедичне	244 (120 досліджуваних втручань/124 контрольних втручання)	Повідон-йод	РКД	Однофакторний	ПІ, ПІ	0% проти 4,83%	0,03
Kokavec and Frisakova, 2008	Ортопедичне	162 (89 досліджуваних втручань/73 контрольних втручання)	Повідон-йод	РКД	НД	ПІ	0% проти 2,74%	НД
Brown et al., 2012	ЗА	2550 (688 втручань після застосування препарату/1862 втручання перед застосуванням препарату)	Повідон-йод	Ретроспективне; перед застосуванням препарату і після нього	Однофакторний	ПІ	0,15% проти 0,97%	0,04
Austin et al., 2017	ЗАК	10 076 (1546 втручань після застосування препарату/8530 втручань перед застосуванням препарату)	Повідон-йод	Ретроспективне; перед застосуванням препарату і після нього	Багатофакторний	ПІ	0,13% проти 0,60%	0,04

Примітки: ПІ – поверхнева інфекція; ГІ – глибока інфекція; НД – немає даних; ЗА – загальна артропластика; ЗАК – загальна артропластика коліна. (Використано матеріали статті Blom et al. зі змінами.)

втручання на черевній порожнині та спинному мозку. За результатами цих випробувань, зрошування ран водним розчином повідон-йоду є більш ефективним, ніж лаваж фізіологічним розчином (Sindelar et al., 1985; Lau et al., 1986; Chang et al., 2006; Kokavec and Fristakova, 2008). До того ж перевагу водного розчину повідон-йоду над фізіологічним розчином підтверджено в метааналізі 7 досліджень (відношення шансів (OR) 0,31, 95% довірчий інтервал (CI) 0,13-0,73, $p=0,007$). Частота ПРІ в осіб, які отримували зрошування повідон-йодом, була нижчою, ніж у пацієнтів, яким такої процедури не виконували (різниця становила близько 50 випадків на 1000 втручань) (de Jonge et al., 2017).

Найвні також результати детального метааналізу, що охопив 15 досліджень I та II рівнів і кілька хірургічних дисциплін. За даними 10 досліджень доведено, що зрошування повідон-йодом ефективніше запобігає ПРІ, ніж контрольні зрошування фізіологічним розчином, водою або обробка рани без цієї процедури (Chundamala et al., 2007).

Для недавнього дослідження, представленого на щорічному засіданні Американської асоціації хірургії кульшового суглоба та коліна 2017 року, використано дані з клінічних баз авторів. Вчені навели власний протокол обробки рани, що передбачає її промивання розведеним повідон-йодом, закриття шкіри за допомогою субкутикулярного шва та накладення оклюзивної пов'язки для профілактики ПРІ (Austin et al., 2017). За даними багатофакторного логістичного регресійного аналізу, застосування розведеного повідон-йоду більш ефективно знижує частоту ПРІ, ніж інші профілактичні заходи (OR=0,28, $p=0,04$). У даний час науковці розробляють дизайн відповідних РКД, щоб довести ефективність повідон-йоду для профілактики інфекцій в осіб після артропластики. Тому незабаром ми отримаємо докази вищого рівня щодо користі цієї процедури.

Враховуючи, що сьогодні всі витрати на охорону здоров'я мають бути обґрунтованими, Kerbel et al. вивчали економічну ефективність зрошування повідон-йодом за допомогою моделювання у рівнянні беззбитковості. За даними дослідників, промивання рани розведеним повідон-йодом перед її закриттям є дуже економічним засобом профілактики інфекції після загальної артропластики, за умов стандартних витрат на медичну допомогу (0,50-40 доларів США). Науковці також зазначили, що максимальне зниження абсолютного ризику ПРІ, потрібне для підтвердження беззбитковості цієї процедури, становить 0,01-0,16% (Kerbel et al., 2019). Слід зауважити, що аналогічний показник, розрахований у попередніх дослідженнях втручань із приводу артропластики, був суттєво вищим (0,82%) (Brown et al., 2012).

Існуючі наразі певні сумніви стосовно користі повідон-йоду зумовлені даними досліджень *in vitro*, в яких виявлено несприятливий вплив його на регенерацію тканин, культивовані хондроцити та ембріональні курячі остеобласти (Kaysinger et al., 1995, Cooper et al.,

1991; von Keudell et al., 2013). Однак вищезгадані несприятливі наслідки не були зареєстровані у клінічних випробуваннях (Sindelar et al., 1979; Sindelar et al., 1985; Lau et al., 1986; Chang et al., 2006; Cheng et al., 2005; Kokavec and Fristakova, 2008).

Крім того, Schmidt et al. нещодавно припустили, що хоча повідон-йод ефективно знищує *in vitro* *S. epidermidis*, для обробки операційних ран доцільно використовувати більш концентровані йодні розчини або забезпечити довшу тривалість лаважу. Для проникнення біоплівки з повідон-йоду, яка утворюється на рані, у розташовані нижче тканини може знадобитися більше часу або вища концентрація діючої речовини (10% розчин застосовують протягом 1 хв, а 3,5% розчин – протягом 10 хв). Цю особливість потрібно враховувати під час профілактики ПРІ (Schmidt et al., 2018).

Автори розглянули також питання стерильності повідон-йоду, яким зрошують ділянку хірургічного втручання. Відомо, що не всі йодні розчини є фармацевтично стерильними. У рутинній клінічній практиці не дозволено зрошувати операційну рану препаратами, призначеними виключно для підготовки шкіри перед втручанням, або антисептиками в контейнерах, що періодично відкривають для надання різних видів медичної допомоги. Такі дії супроводжуються ризиком внутрішнього або зовнішнього інфікування (Chang et al., 2012). Нещодавно спеціалісти Управління з контролю за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) застерегли, що деякі топічні антисептики можуть містити патогенні мікроорганізми. З огляду на це вони рекомендують виробникам внести відповідні зміни до інструкції для застосування нестерильних антисептичних препаратів, що не пройшли у процесі виробництва спеціальної обробки й не призначені для ерадикації мікробів («Questions and Answers: FDA requests label changes and single-use packaging for some over-the-counter topical antiseptic products to decrease risk of infection», n.d.).

Отже, проблема знезараження операційної рани досі не вирішена зважаючи на дефіцит фармацевтично стерильних розчинів повідон-йоду. Автори цієї роботи радять хірургам обирати для зрошування найоптимальніший препарат, враховуючи всі недоліки та переваги розчинів повідон-йоду.

Висновки

Для запобігання післяопераційній інфекції можна застосовувати різноманітні антисептичні розчини. Однак дослідники стверджують, що розроблений ними протокол зрошування повідон-йодом (табл. 1) є безпечним, простим і надзвичайно ефективним способом обробки операційної рани.

Підготувала **Анна Сакалош**

За матеріалами K. Goswami, M.S. Austin, 2019.
Intraoperative povidone-iodine irrigation for infection prevention.

Arthroplasty Today. 5.10.1016/j.artd. 2019.04.004.



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 ЕПІС, за ліцензією компанії МУНДІФАРМА А.Т., Швейцарія. Бетадин розчин Р.П. № UA/6807/03/01 від 09.08.2017 р. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Контакти представника виробника в Україні: 04119, м. Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



Інфекція ділянки хірургічного втручання: можливості профілактики та лікування відповідно до сучасних гайдлайнів

10-11 травня у Львові відбувся X Всеукраїнський конгрес медичних сестер «Медсестринство – крок у майбутнє: безпечне лікарняне середовище». Організаторами заходу виступили ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», Київська міська профспілка працівників охорони здоров'я, ВНКЗ ЛОР «Львівський інститут медсестринства та лабораторної медицини ім. А. Крупинського», Міжнародний благодійний фонд «Дитяче серце», кафедра дитячої кардіології та кардіохірургії НМАПО ім. П.Л. Шупика.

У рамках форуму з доповіддю «Інфекційні ускладнення ділянки хірургічної рани: профілактика та лікування» виступив почесний гість із Великої Британії – заступник головного лікаря з медсестринства, науково-практичний консультант із питань лікування ран Об'єднання лікарень графства Лінкольншир Національної служби охорони здоров'я Великої Британії, лікарня «Пілгрим» (м. Бостон) Марк Кольєр.

Він зазначив, що з новим напрямком у сучасній медицині – професійним доглядом за ранами – він працює вже 30 років. Інфекція ділянки хірургічного втручання є причиною 20% всіх інфекцій, які виникають у сфері охорони здоров'я, і принаймні у 5% пацієнтів, які перенесли хірургічну операцію, виникають інфекційні ускладнення в ділянці хірургічної рани. Загалом прийнято вважати, що частота виникнення інфекційних ускладнень ділянки хірургічної рани (ІУДХР) занижена. Насправді ж, наголосив М. Кольєр, третина всіх випадків смерті в післяопераційному періоді, принаймні частково, пов'язана з ІУДХР. Він зауважив, що визначення ІУДХР можуть дещо варіюватися в різних дослідженнях, але зазвичай вони базуються на визначенні, даному Центрами контролю та профілактики захворювань США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC). Зокрема, ІУДХР мають такі ознаки:

- виникають протягом 30 днів після хірургічного втручання;
- наявні гнійні виділення з рани або абсцедування;
- з поверхні рани висіваються окремі ізолювані мікроорганізми;
- наявна хоча б одна ознака запалення за Цельсом (почервоніння, набряк, жар, біль, порушення функції);
- розходження країв рани або потреба у дренажі, додатковому промиванні.

ІУДХР поділяються залежно від поверхневих чи глибоких розрізів. ІУДХР при глибоких розрізах відрізняються від таких при поверхневих ураженнях глибоких м'яких тканин, таких як фасції та м'язи, а при поверхневих уражається лише шкіра або підшкірна тканина. Також ІУДХР при глибоких розрізах проявляються спонтанним розходженням країв рани, і хірург повинен проводити її ревізію, коли пацієнт має принаймні одну з наступних ознак або симптомів: лихоманку ($>38^{\circ}\text{C}$), локалізований біль або чутливість за умови позитивних результатів висіваних мікроорганізмів. Абсцедування та наявність інших ознак

інфекції, пов'язані з хірургічною раною, виявлені при прямому обстеженні, гістопатологічному або рентгенологічному дослідженні, є ознакою інфікування ділянки хірургічної рани при глибоких розрізах.

Доповідач зазначив, що важливо знати про наступні ускладнення, які не відносять до поверхневих ІУДХР:

- абсцеси швів (мінімальні запалення й гнійні виділення, обмежені точками проникнення швів);
- інфікування місця епізіотомії або обрізання у новонароджених;
- інфіковані опікові рани.

М. Кольєр наголосив, що інфекційні ускладнення ран мають серйозні соціальні та соматичні наслідки, а саме: затримка одужання, втрата працездатності, порушення сімейного побуту, локалізована еритема, локалізований біль, локалізований жар, флегмона, набряк, лімфангіт, бактеріємія, септицемія і найжахливіше – смерть.

ІУДХР – це неприємний процес як для пацієнта, так і для медичного персоналу та закладів охорони здоров'я в цілому, оскільки у таких хворих подовжуються терміни госпіталізації та поточного лікування, збільшуються частота повторної госпіталізації, витрати на лікування (додаткове призначення ліків). У результаті знижується рівень довіри до лікувальної установи з боку місцевої громади внаслідок даних перевірок, що є у публічному доступі. Тому дуже важливо знати та використовувати національні українські, регіональні та внутрішньолікарняні клінічні настанови щодо профілактики інфекційних ускладнень ран, зважаючи на визначені фактори ризику.

М. Кольєр представив увазі колег діаграму, що відображає збудників ІУДХР (рис. 1). Окремо він виділив метицилінрезистентний золотистий стафілокок (MRSA) як лідера серед етіологічних бактеріальних чинників розвитку ІУДХР в Англії, зауваживши, що важливо пам'ятати про цього збудника, адже в сучасній медицині дуже часто використовуються антибіотики пеніцилінового ряду.

До цього часу, нагадав М. Кольєр, діяли клінічні настанови щодо попередження розвитку ІУДХР, які були прийняті у 2008 році. Зараз він бере участь у підписанні нових рекомендацій, що вийдуть у червні цього року. Усі вони будуть доступні в інтернеті, й кожен охочий матиме змогу ознайомитися з цими документами.

Підсумовуючи гайдлайни Асоціації NICE (Національний інститут здоров'я і досконалості допомоги), Всесвітньої організації охорони

здоров'я та інших європейських асоціацій, М. Кольєр виокремив загальні принципи запобігання ІУДХР.

Принципи запобігання ІУДХР у передопераційному періоді:

- Порадьте пацієнту напередодні або в день операції прийняти душ чи ванну (для всього тіла) з антимікробним або зі звичайним милом.
- Видаляти волосся слід лише за потреби візуалізації ділянки згідно з місцевим протоколом лікарні. Якщо волосся потрібно зголити, використовуйте електричну машинку для стрижки з одноразовими насадками в день проведення операції. Не використовуйте бритви для гоління волосся, оскільки вони збільшують ризик інфекції в ділянці хірургічного втручання.
- Забезпечити пацієнтів спеціальним одягом, який підходить для операції та для клінічних установ і забезпечує легкий доступ як до ділянки хірургічного втручання, так і до інших ділянок (наприклад, для розміщення пристроїв, таких як внутрішньовенні канюлі). Враховуйте також комфорт і почуття гідності пацієнта.
- Увесь медперсонал має бути вдягнений у спеціальний нестерильний одяг в усіх приміщеннях, де проводяться операції. Виходи медперсоналу з операційної мають бути зведені до мінімуму.

• Не використовуйте назальні засоби з місцевою антимікробною дією для рутинного знезараження *Staphylococcus aureus*, щоб знизити ризик виникнення ІУДХР.

• Не проводьте звичайну механічну підготовку кишечника до операції з метою зниження ризику виникнення ІУДХР.

• Дорослим пацієнтам, які проходять планову колоректальну операцію, перед втручанням рекомендовані пероральні антибіотики у поєднанні з механічною підготовкою кишечника.

• Звичайна механічна підготовка кишечника (без застосування пероральних антибіотиків) не рекомендована дорослим пацієнтам перед плановою колоректальною операцією.

• Коли це показано, перед хірургічним втручанням, за 2 год до операції, слід вводити передопераційну профілактику антибіотиками. Показання:

- чиста операція, пов'язана із встановленням протеза або імплантату;
- умовно чиста операція;
- контаміноване хірургічне втручання.

• Не застосовуйте профілактику антибіотиками у звичайній практиці для чистої непротезуючої неускладненої операції.

• Використовуйте антибіотики місцевої дії та завжди враховуйте можливі побічні реакції при виборі специфічних антибіотиків для профілактики.

• Вводьте повторну дозу профілактичного антибіотика, якщо операція триває довше, ніж період напіввиведення даного антибіотика.

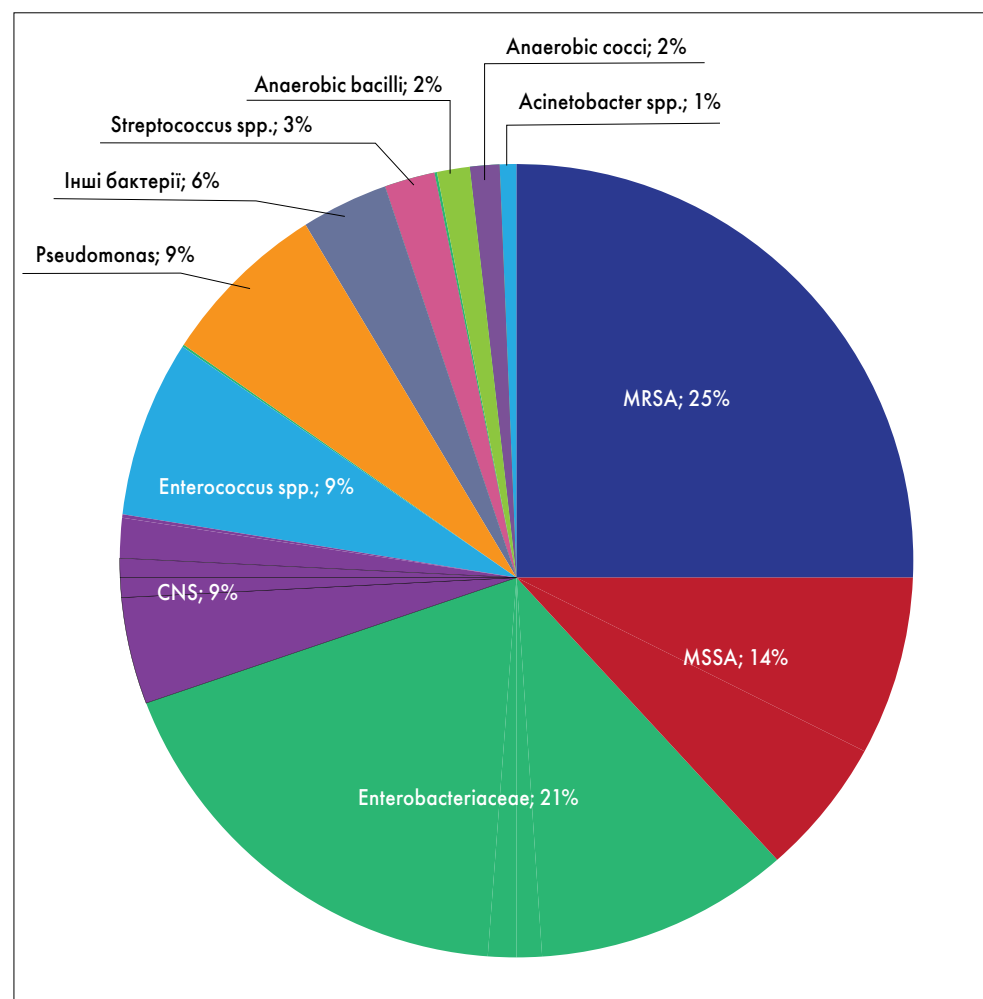


Рис. 1. Збудники ІУДХР (дані Агенції охорони здоров'я Англії, 2002-2007 рр.)

- Призначаєте антибіотики (крім профілактики) пацієнтам, яким проводиться операція на брудній або інфікованій рані.
 - За можливості повідомляйте пацієнтів перед операцією щодо потреби у профілактиці антибіотиками, а також повідомляйте їх після операції, якщо їм вводили антибіотики під час втручання.
 - Не слід припиняти терапію імуносупресивними препаратами перед оперативним втручанням.
- Принципи запобігання ІУДХР в інтраопераційному періоді:**
- Перед проведенням першого планового оперативного втручання операційна бригада має обробити руки за допомогою антисептичного засобу для хірургічної обробки рук, використовуючи щітку для очищення нігтів. Безпосередньо під час операції теж потрібна обробка рук, коли хірургічна рана проходить від однієї порожнини до іншої, від одного органу до іншого.
 - У дорослих пацієнтів підготуйте шкіру на ділянці хірургічного втручання безпосередньо перед розрізом за допомогою антисептичного розчину на водній або спиртовій основі. Було доведено, що найкращим антисептиком, який використовується для інтактних, неушкоджених шкірних покривів, є повідон-йод або хлоргексидин глюконат.
 - Для зменшення виникнення ІУДХР рекомендований інтраопераційний обігрів пацієнта (наприклад, за допомогою додаткової ковдри), тільки якщо для цього немає протипоказань.
 - Загалом вибір техніки та матеріалу для закриття рани не впливає на профілактику ІУДХР та має визначатися внутрішньолікарняним протоколом з урахуванням витрат та клінічних потреб.

- Принципи запобігання ІУДХР у постопераційному періоді:**
- Розгляньте доцільність перорального або ентерального введення поживних речовин у пацієнтів із недостатньою вагою, яким проводилися великі хірургічні операції.
 - Використовуйте асептичну техніку для зміни або вилучення пов'язок із хірургічної рани (слід обробляти руки після кожного пацієнта, кожної перев'язки).
 - Використовуйте стерильний розчин для очищення рани протягом принаймні 48 год після операції. Повідомте пацієнтам, що їм можна безпечно прийняти душ через 48 год після операції.
 - Не використовуйте місцеві антимікробні засоби для хірургічних ран, які загоюються первинним натягом, щоб знизити ризик виникнення ІУДХР.
 - Не використовуйте марлеві пов'язки та Eusol або зволожені бавовняні пов'язки, а також антисептичні розчини із ртуттю для обробки хірургічних ран, що загоюються вторинним натягом.
 - Використовуйте відповідну інтерактивну пов'язку для обробки хірургічних ран, що загоюються вторинним натягом.
 - Зверніться до відповідного кваліфікованого медичного працівника з питань життєздатності тканин (наприклад, медичної сестри) для отримання консультацій щодо відповідних пов'язок та засобів для догляду за хірургічними ранами, що загоюються вторинним натягом.
 - Коли є підозри на інфекцію в ділянці хірургічного втручання (тобто флегмона), незалежно від того, виникає інфекційне ускладнення вперше чи через неефективність

Таблиця. Результати дослідження щодо очищення ран препаратом на основі полігексаниду та бетаїну			
Мікроорганізми	Серпень 2012 – листопад 2013	Червень 2015 – вересень 2016	Різниця, %
Інші організми	33	0	-100
Ентерокок	6	5	-17
Золотистий стафілокок (MRSA)	31	23	-26
Escherichia coli vulneris	52	6	-88
Pseudomonas	68	2	-97
Анаеробні організми	51	4	-98
Стафілококи (за винятком MRSA)	221	6	-97
Enterobacter	23	1	-96
Стрептококи	42	2	-95
Дріжджі (недиференційовані)	17	0	-100
Усього	544	49	-92

лікування, пацієнту призначають антибіотик, дія якого спрямована на ймовірні збудники. При виборі антибіотика враховуйте випадки резистентності місцевих антибіотиків та результати мікробіологічних тестів.

- Догляд за раною після виписки з лікарні: відповідно до місцевої політики перед випискою пацієнта з лікарні необхідно поінформувати дільничну медсестру чи спеціальних медичних доглядачів на дому або слід навчити пацієнта, як самостійно доглядати за раною вдома й розпізнавати такі ранні ознаки інфекції, як почервоніння, лихоманка, набряк або біль.

Доповідач нагадав присутнім, що існують гострі й хронічні рани. Гострі — це рани, що загоюються як і очікувалося, без жодних ускладнень. Хронічні ж не загоюються як очікувалося або такі, що зупинилися в будь-якій фазі загоєння на більш ніж 6 тижнів.

Загальноприйнятим є факт, що в межах більшості хронічних ран формується біоплівка. Алгоритм дій за сформованою на рані біоплівкою з мікроорганізмів відображено на рис. 2.

Далі М. Кольєр представив дослідження щодо очищення ран, у якому використовували лікарський засіб, також наявний в Україні. Результати дослідження були представлені як постерна доповідь на конференції Європейської асоціації з догляду за ранами у 2014 році. Для контролю та якості очищення ран обрали стандартну методику взяття змивів з нової поверхні й отримання чистих культур мікроорганізмів. Дані для дослідження збирали у своїх лікарнях із багатьох джерел — від лікарів, медсестер та пацієнтів. За протоколом, що діє у лікарнях, для дослідження використовували лікарський засіб, що складається з двох компонентів — полігексаниду та бетаїну. Ця стерильна рідина з ефектом «м'якого мила», що показана для очищення рани та профілактики розвитку ІУДХР, має наступні властивості:

- надзвичайно хороша переносимість шкірою;
- нетоксичний, не подразнює шкіру;
- гіпоалергенний;
- не має відомої резистентності;

- підходить для тривалого використання, не всмоктується;
- на відміну від антисептиків не пригнічує процес грануляції тканини.

Полігексанід (ПГМБ) сприяє загоєнню, зводить до мінімуму біонавантаження на рану. ПГМБ є високоефективною антимікробною речовиною широкого спектра дії, що активна проти грамнегативних і грампозитивних бактерій, грибів і дріжджів, включаючи MRSA, *Pseudomonas aeruginosa*, VRE тощо, без ознак резистентності цих мікроорганізмів та з мінімальною токсичністю для пацієнта. ПГМБ не всмоктується клітинами й тканинами людського організму, тому він не чинить впливу на метаболізм. Бетаїн — поверхнево-активна речовина, здатна руйнувати біоплівку, проникати в рану й очищати її.

Результати дослідження представлені в таблиці.

Отже, впровадження нової політики очищення рани для всіх видів ран (гострих та хронічних) значно покращило якість життя хворих і значно знизило кількість висівань мікроорганізмів та, відповідно, розвиток ІУДХР.

На завершення доповідач дав своїм колегам ряд корисних настанов:

- продовжувати досягати належного рівня якості й контролювати результати наданих послуг за допомогою застосування інноваційної практики;
- переконуватися, що всі маніпуляції, пов'язані з доглядом за ранами, ґрунтуються на даних доказової медицини й орієнтовані на пацієнтів;
- використовувати дані доказової медицини/рекомендації в рамках місцевих та національних клінічних настанов/медичних протоколів;
- постійно дотримуватися принципу безпеки для пацієнта та персоналу;
- покращувати свій досвід, продовжувати вдосконалюватися;
- проявляти співчуття та людяність упродовж усієї своєї діяльності.

І хоча М. Кольєр висловив впевненість, що ми саме так і робимо, він усе ж таки наголосив, що ми повинні пропагувати «високоякісний догляд для всіх».

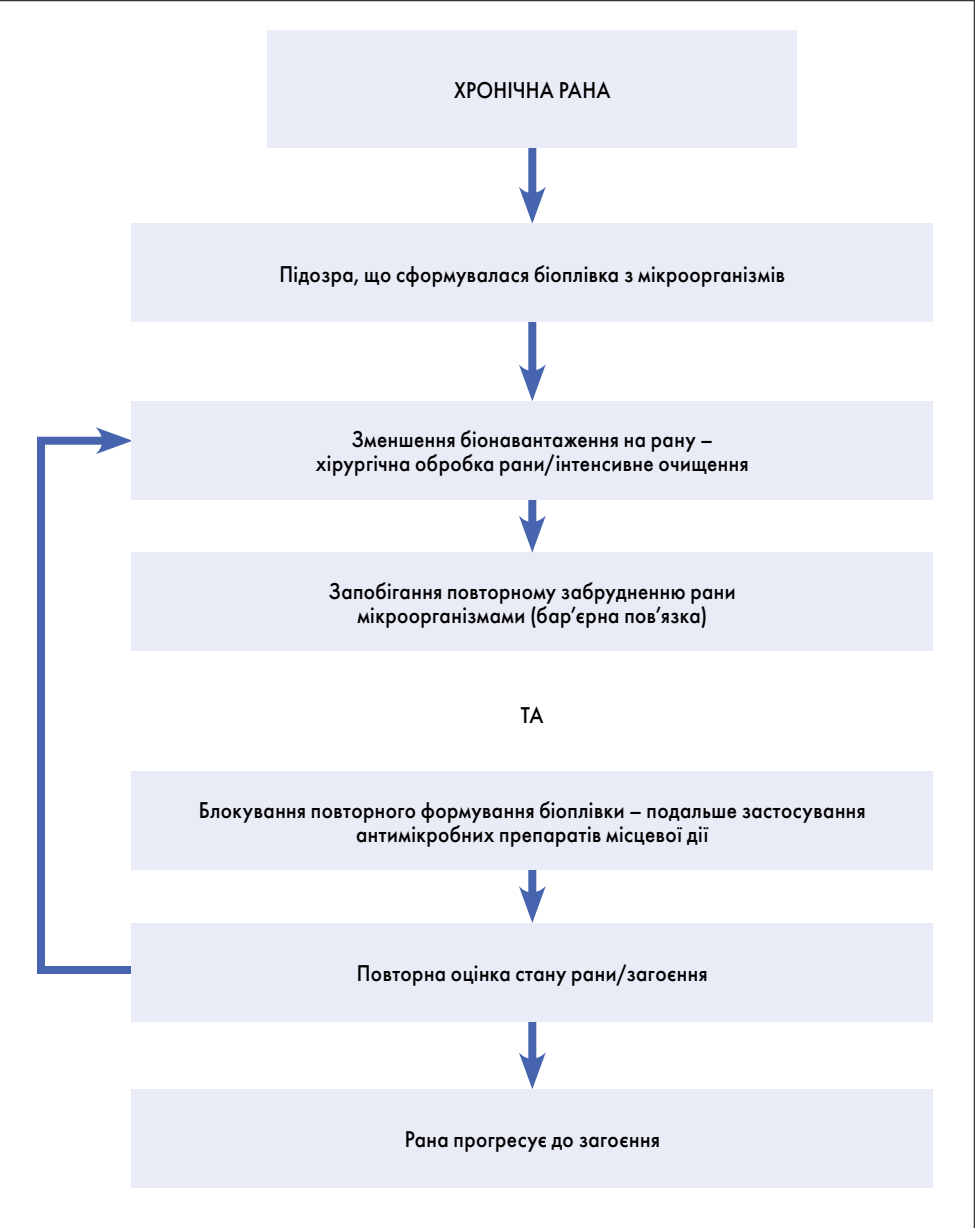


Рис. 2. Алгоритм дій при сформуванні біоплівки з мікроорганізмів

Підготувала Христина Ружанська



Ушкодження зв'язок суглобів: сучасні аспекти застосування місцевих нестероїдних протизапальних препаратів

Ушкодження зв'язок суглобів – актуальна й поширена проблема серед людей різного віку. Виражений больовий синдром, яким супроводжується розтягнення зв'язок суглобів, знижує працездатність, обмежує фізичну активність і зумовлює тривалий реабілітаційний період після травми. У менеджменті ушкодження зв'язок суглобів на сьогодні важлива роль відводиться адекватній аналгезії, яку забезпечує застосування місцевих нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП).

Причини виникнення та класифікація ушкоджень зв'язок суглобів

Ушкодження зв'язок суглобів – одна з найбільш частих причин звернення пацієнтів із травмами до спеціалістів (зокрема, сімейних лікарів і травматологів), яка складає 30-50% від усіх травм опорно-рухового апарату й посідає друге місце після забоїв (Maffulli N. et al., 2003). Найчастіше зустрічаються ушкодження зв'язок надп'яtkово-гомількового суглоба, особливо серед спортсменів і людей літнього віку. Щодня у світі в середньому один із 10 тис. людей отримує розтягнення зв'язок надп'яtkово-гомількового суглоба, що лише у США є причиною 2 млн звернень до лікарів на рік (Beynnon B.D. et al., 2001; Woods C. et al., 2003).

Зв'язки суглобів є сполучнотканинними волокнистими утвореннями, основна функція яких – пасивне утримання суглоба в межах його фізіологічної амплітуди руху. Вони не містять еластичних волокон, а отже, не здатні до розтягнення. Раптові різкі рухи (наприклад, під час швидкої ходьби, бігу або стрибків), амплітуда яких перевищує фізіологічно нормальну для суглоба, можуть призвести до часткового надриву або розриву окремих фіброзних волокон зв'язок (розтягнення), а також до повного порушення їх цілісності та відриву від місця кріплення (розриву). При розтягненні зв'язок суглобів виникають різкий біль, набряк тканин, неможливість здійснення рухів у повному обсязі (зазвичай через виражений біль). Розрив зв'язок суглобів супроводжується болем, інтенсивність якого значно перевищує такий, що виникає при їх розтягненні, а також вираженим набряком тканин, гематомами, дефігурацією та нестабільністю (появою надмірних пасивних рухів) суглоба. Таким чином, на теперішній час залишаються актуальними сучасні аспекти консервативного лікування пацієнтів із ушкодженням зв'язок суглобів, які базуються на постулатах доказової медицини.

Тактика лікування при ушкодженні зв'язок суглобів залежить від тяжкості їх ураження. Виділяють такі ступені розтягнення зв'язок суглобів:

- I ступінь (легке розтягнення) – мінімальне порушення функції суглоба, невиражений біль, незначний набряк, можлива наявність екхімозів;
- II ступінь (помірне розтягнення) – помірне порушення функції суглоба, помірні біль та набряк, екхімози зустрічаються частіше;
- III ступінь (тяжке розтягнення) – виражене порушення функції суглоба, нестерпний біль, виражений набряк, екхімози наявні практично завжди.

Лікування пацієнтів із легкими та помірними розтягненнями зв'язок суглобів завжди консервативне. Хворі з тяжкими розтягненнями зв'язок суглобів можуть потребувати хірургічного втручання.

Менеджмент ушкоджень зв'язок суглобів: іммобілізація та аналгезія

Своєчасне й адекватне лікування пацієнтів із розтягненнями зв'язок суглобів сприяє зменшенню больових відчуттів, скороченню періоду реабілітації та зниженню ризику розвитку ускладнень. До можливих ускладнень ушкодження зв'язок суглобів відносяться тривалий больовий синдром, компартмент-синдром, хронічна нестабільність суглоба, вторинні дегенеративні зміни у суглобі тощо.

Важливим етапом лікування пацієнтів із ушкодженнями зв'язок суглобів є забезпечення спокою та розвантаження травмованої кінцівки (застосування іммобілізуючих ортезів, бандажів та ін.). При розтягненні зв'язок суглобів I-II ступенів необхідно забезпечити іммобілізацію протягом не більш ніж 48 год. Застосування місцевого холоду у першу

добу після отримання травми сприяє зменшенню болю, проте необхідно уникати переохолодження. Компресія й підвищене положення кінцівки сприяють редукції набряку.

Оскільки у клінічній картині ушкодження зв'язок суглобів ключовою проблемою є виражений больовий синдром, який тривалий час може суттєво впливати на якість життя й обмежувати працездатність пацієнта, то важливе місце в лікуванні таких хворих належить адекватній аналгезії. Згідно з даними сучасних міжнародних протоколів, для проведення аналгезії при ушкодженні зв'язок суглобів препаратами вибору є системні НПЗП: ібупрофен, ацетаминофен та напроксен. Разом із тим застосування системних НПЗП обмежене в осіб із виразковою хворобою шлунка/дванадцятипалої кишки, шлунково-кишковою кровотечею або перфорацією в анамнезі, хворобою Крона, виразковим колітом тощо. Обмеження в застосуванні системних НПЗП стало передумовою для проведення численних досліджень, спрямованих на вивчення ефективності застосування місцевих НПЗП із метою редукції больового синдрому в пацієнтів із ушкодженнями зв'язок суглобів.

Перевагою місцевих НПЗП є відсутність системних побічних ефектів, характерних для НПЗП перорального застосування. Крім того, місцеве нанесення топічних НПЗП забезпечує безпосередній вплив діючої речовини на вогнище запалення практично без супутнього підвищення її плазмової концентрації (Altman R., Barkin R.L., 2009).

Роль місцевих НПЗП у менеджменті ушкоджень зв'язок суглобів

Науковці Оксфордського університету (Derry Sh. et al., 2017) проаналізували результати систематичних оглядів, спрямованих на вивчення ефективності й безпечності місцевих НПЗП у менеджменті гострого (тривалістю <3 міс, наприклад при ушкодженні зв'язок суглобів) та хронічного (наприклад, при остеоартриті, деяких типах нейропатичного болю тощо) больового синдрому. Результати дослідження продемонстрували ефективність місцевих НПЗП (зокрема, кетопрофену) у пацієнтів із ушкодженнями зв'язок суглобів. Так, втирання у шкіру місцевих НПЗП протягом 1 тижня сприяло зменшенню вираженості больового синдрому принаймні на 50%. При цьому частота побічних явищ, зареєстрована при застосуванні місцевих НПЗП, не перевищувала таку при застосуванні плацебо. У підсумку дослідники дійшли висновку, що кетопрофен у формі гелю є препаратом вибору серед інших НПЗП при менеджменті больового синдрому у пацієнтів із розтягненнями зв'язок суглобів.

Кетопрофен: механізм дії НПЗП

Кетопрофен – препарат групи НПЗП, механізм дії якого полягає у пригніченні активності циклооксигенази (ЦОГ): ЦОГ-1 (структурна, постійно присутня у більшості тканин) та ЦОГ-2 (індукційна, активується під час запалення). Відомо, що ЦОГ – фермент, що каталізує перетворення арахідонової кислоти (поліненасиченої жирної кислоти, яка міститься у фосфоліпідах клітинних мембран) на простагландини. У свою чергу, простагландини – ключові медіатори запалення – сприяють розширенню артерій, звуженню венул, підвищенню проникності судинної стінки та зменшенню больового порога нервових закінчень. Таким чином, кетопрофен пригнічує синтез простагландинів, чинить аналгезуючу та протизапальну дію (Coaccioli S., 2011). Крім того, він інгібує вивільнення лізосомальних ферментів нейтрофілів та пригнічує міграцію

макрофагів у вогнище запалення, тим самим суттєво знижуючи інтенсивність запального процесу та болю, що його супроводжує.

Перевагами кетопрофену для місцевого застосування є відсутність системного впливу на організм (зокрема, системного інгібування ЦОГ-1, яка регулює цілісність слизової оболонки органів травлення). На сьогодні кетопрофен входить до складу різних форм місцевих препаратів: кремів, спреїв, розчинів, гелів. Крім того, чим меншою є маса молекули НПЗП – тим глибше вона проникає крізь шкіру у глибокі тканини. Молекулярна маса кетопрофену є меншою порівняно з іншими молекулами НПЗП і становить 253 Да. Для порівняння: молекулярна маса диклофенаку становить 294 Да (Kokki H. et al., 2008).

Гель – оптимальна форма кетопрофену при ушкодженні зв'язок суглобів

Результати аналізу Кокранівської бази даних систематичних оглядів, опубліковані у 2017 році, продемонстрували, що оптимальною формою кетопрофену для місцевого застосування при ушкодженні зв'язок суглобів є гель. Перевага гелю порівняно з іншими формами препаратів для місцевого застосування – високий ступінь проникнення крізь шкіру, що забезпечує ефективну абсорбцію кетопрофену й протизапальну дію в «місці призначення». Застосування гелю є більш гігієнічним та економічним, ніж застосування мазей або кремів, оскільки максимальна кількість нанесеного препарату проходить крізь шкірний бар'єр (Худобін В.Ю. та співавт., 2013).

Одним із найбільш популярних та широко використовуваних препаратів кетопрофену у формі гелю є Фастум® гель (А. Менаріні Мануфактурінг Логістік енд Сервісес С.р.Л., Італія), застосування якого, порівняно з іншими представниками місцевих НПЗП, має низку переваг. Фастум® гель містить оптимальну для досягнення терапевтичного ефекту концентрацію діючої речовини – 2,5% кетопрофену. Формула цього препарату розроблена таким чином, щоб забезпечити найбільш ефективне проникнення кетопрофену шляхом прямої дифузії у вогнище запалення. Крім оптимальної форми й ефективно діючої речовини, перевагою препарату є й те, що він містить етиловий спирт, який додатково сприяє глибокому проникненню кетопрофену у тканини. Завдяки гелевій структурі відбувається повільне й рівномірне вивільнення діючої речовини, що забезпечує тривалу аналгезуючу дію Фастум® гелю – достатньо наносити препарат 1-2 рази на добу.

Кетопрофен не чинить негативного впливу на хрящову тканину суглобів, що особливо важливо для людей літнього віку, які схильні до ушкоджень зв'язок суглобів. Крім того, Фастум® гель вирізняється відмінними органолептичними властивостями, не залишає плям на шкірі та одязі й має приємний аромат лаванди та неролі, що, безумовно, є важливою складовою формування хорошого комплаєнсу.

Препарат слід наносити тонким шаром на ділянку травмованої зони легкими втираючими рухами від 1 до 3 разів на добу. При ушкодженні зв'язок ліктьового та надп'яtkово-гомількового суглобів зазвичай достатньо нанесення 3-5 см гелю, для колінного суглоба – 5-10 см. Важливо зазначити, що Фастум® гель необхідно наносити на неушкоджені ділянки шкіри й у подальшому захищати їх одягом для уникнення розвитку реакцій фотосенсибілізації. Тривалість лікування визначається індивідуально й у середньому становить 10 днів. Нанесення препарату не супроводжується відчуттям печіння, він може застосовуватися у людей із чутливою шкірою.

Таким чином, завдяки своєму оптимальному складу Фастум® гель забезпечує не лише симптоматичне, а й патогенетичне лікування, проявляє аналгезуючу та протизапальну дію й у менеджменті ушкоджень зв'язок суглобів є препаратом вибору серед місцевих НПЗП.

Підготувала Анастасія Козловська



ГОЛОВНІ ПОДІЇ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

+IMF XI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ



IX МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ
У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

За підтримки:



Комітету Верховної
Ради України з питань
охорони здоров'я



Міністерства
охорони здоров'я
України



Київської міської
державної
адміністрації



Організатори:

Генеральний
партнер:

Canon

**19–21 травня
2020 року**

НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ ФОРУМУ



Виставковий центр ACCO International
Україна, м. Київ, пр-т Перемоги, 40-Б
ст. метро «Шулявська»

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ
ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ
ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

КРАЇН

25 40

НАУКОВИХ
ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ

250 500

ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ

8 000 80

ЛІКАРСЬКИХ
СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

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

@ info@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

Фастум® гелъ

Кетопрофен 2,5 % гелъ



Лікування БОЛЮ в м'язах та суглобах¹



30, 50, 100 г гелю у тубі

1. Показання: посттравматичний біль у м'язах та суглобах, запалення сухожиль. За повною інформацією щодо можливих побічних ефектів звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Фастум® гелъ, затвердженої наказом МОЗ України № 1772 від 12.08.2019. Р.П. № UA/10841/01/01.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я, для медичних і 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 реакцій 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, шлунково-кишкові кровотечі, діарея, пептична виразка, посилення ниркової дисфункції та інші.

Категорія відпуску. За рецептом.

За повною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Фастум® гелъ № 1772 від 12.08.2019.

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_12-2019_V1_Press. Останній перегляд 19.08.2019.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**