



Хірургія

Ортопедія. Травматологія

Інтенсивна терапія



№ 1 (38) 2020

15 000 примірників*

Передплатний індекс 49561



Член-кореспондент НАМН України,
доктор медичних наук, професор

Сергій Страфун

**Сучасні можливості
дієвого впливу
на процеси репарації
кісткової та хрящової тканини**

Читайте на сторінці **19**



Доктор медичних наук,
професор

Олександр Костурб

**Проблеми діагностики
та лікування синдрому
пахвинного болю
у спортсменів**

Читайте на сторінці **4**



Кандидат медичних наук,
доцент

Всеволод Ващук

**Ротація режимів
антибіотикотерапії
як один із напрямків
подолання резистентності
бактерій**

Читайте на сторінці **15**



Доктор медичних наук,
професор

Олег Тарабрін

**Діагностика та інтенсивна
терапія
тромбоемболії
легеневої артерії**

Читайте на сторінці **36**



Франсуаза Росси

**Основные требования
к плазме,
предназначенной
для производства
препаратов крови**

Читайте на сторінці **38**

АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ЗАСОБИ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

ЗАЦЕФ Цефтазидим



ЗАЦЕФ:

- високий бактерицидний потенціал щодо *P. aeruginosa*;
- висока ефективність при інфекціях сечовивідних шляхів;
- безпечне використання у хворих з порушенням функції печінки, низька гепатотоксичність.

ЦЕБОПІМ:

- найбільш широкий спектр антимікробної активності, що включає Гр(+) коки і Гр(-) бактерії (*Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*);
- активність до багатьох штамів Гр(-) бактерій, стійких до цефалоспоринов III покоління;
- лікування важких інфекцій, викликаних полірезистентною мікрофлорою.

ЦЕБОПІМ Цефепім



МЕРОБОЦИД Меропенем



МЕРОБОЦИД:

- високий рівень стійкості до β -лактамаз;
- підвищена активність щодо Гр(-) бактерій, включаючи *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.;
- легке проникнення в різні тканини та рідини;
- хороший профіль безпеки, відсутність негативних реакцій з боку ЦНС.

БХФЗ  bcrr
www.bcrr.com.ua

Виробник: ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ»
вул. Миру, 17, м.Київ, Україна, 03134
Тел.: (044) 205-41-23, (044) 497-71-40

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ЗАЦЕФ Р.П. МОЗ України № UA/8417/01/01 від 20.02.2018. Склад: 1 флакон містить 1 г цефтазидиму. Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Цефалоспоринові III покоління. Код АТС J01D D02. Показання. Лікування моно- та змішаних інфекцій, спричинених чутливими мікроорганізмами: тяжкі інфекції (сепсис, бактеріємія, перитоніт, менінгіт). Профілактика: інфекції при оперативних втручаннях на передміхуровій залозі. Спосіб застосування та дози. Дозова доза для дорослих становить від 1 г до 6 г за 2-3 введення шляхом в /в або в /м ін'єкції. Побічні реакції: кандидоз, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, анафілаксія, псевдомембранозний коліт. КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ЦЕБОПІМ Р.П. МОЗ України № UA/10490/01/02 від 17.01.2020. Склад: 1 флакон містить 1 г цефепіму. Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Цефалоспоринові IV покоління. Код АТС J01D E01. Показання. Дорослі. Інфекції, спричинені чутливою до препарату мікрофлорою: дихальних шляхів, у тому числі пневмонія, бронхіт; шкіри та підшкірної клітковини; інтраабдомінальні інфекції, у тому числі перитоніт та інфекції жовчовивідних шляхів; гінекологічні; септицемія. Спосіб застосування та дози. Зазвичай дорослим слід вводити по 1 г в /в, в /м через кожні 12 годин. Побічні реакції: анафілактичні реакції, псевдомембранозний коліт, парестезія, нудота, ниркова недостатність, периферичні набряки, порушення функції печінки. КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ МЕРОБОЦИД Р.П. МОЗ України № UA/14640/01/01; UA/14640/01/02 від 11.01.2016. Склад: 1 флакон містить 500 мг або 1000 мг меропенему. Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Карбапеніми. Код АТС J01D H02. Показання. Лікування інфекцій у дорослих і дітей віком від 3 місяців, таких як: пневмонія, у тому числі негоспітальна та госпітальна пневмонія; бронхолегеневі інфекції при муковісцидозі; ускладнені інфекції сечовивідних шляхів; ускладнені інтраабдомінальні інфекції; гострий бактеріальний менінгіт. Спосіб застосування та дози. Дорослим та дітям з масою тіла понад 50 кг 1-2 г кожні 8 годин у вигляді в /в інфузії або 1 г у вигляді в /в ін'єкції. Побічні реакції: еозинофілія, тромбоцитопенія, анафілактичні реакції, головний біль, діарея, псевдомембранозний коліт, підвищення рівня білірубіну. Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для лікарів та медичних установ, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Інноваційні технології – ВИСОКА ЯКІСТЬ

 biopharma



www.biopharma.com.ua

Склад: діюча речовина: 1 ампула або флакон містить 100 мг церулоплазміну. **Допоміжні речовини:** натрію хлорид, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Кровозамінники та білкові фракції плазми крові. **Код АТХ** B05A A02. **Показання.** Для зниження інтоксикації і підтримання імунореактивності при проведенні комплексної комбінованої хіміотерапії онкологічних хворих, у тому числі хворих з гемобластозами при помірно вираженій інтоксикації; при проведенні передопераційної підготовки (особливо ослаблених хворих – з анемією, інтоксикацією та виснаженням); у ранній післяопераційний період (при масивній втраті крові, під час операції, гнійно-септичних ускладнень); для стимуляції гемопоєзу; у комплексній терапії хворих на гострий та хронічний остеомієліт. **Протипоказання.** Застосування препарату протипоказано при підвищеній чутливості до препаратів білкового походження. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** При введенні препарату не допускається його змішування з іншими лікарськими засобами. При одночасному застосуванні препарату, розведеного у 5 % розчині глюкози, та кортикостероїдних лікарських засобів у великих дозах підвищується ризик розвитку цукрового діабету. **Особливості застосування.** Якщо пацієнт отримує кортикостероїдні препарати у великих дозах та існує ризик розвитку стероїдного цукрового діабету, Біоцерулін® слід розчиняти у 0,9 % розчині натрію хлориду. Препарат містить 46 мг/дозу натрію. Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які застосовують натрій-контрольовану дієту. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Не досліджувалось, тому препарат не слід призначати цій категорії пацієнтів. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.** Через можливість появи побічних реакцій може знижуватися швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводити внутрішньовенно краплинно, зі швидкістю 30 крапель за хвилину. Перед введенням вміст флакону або ампули розводити у 200 мл 5% розчину глюкози або 0,9% розчину натрію хлориду. Разова доза зазвичай становить 60-100 мг щоденно або через день, залежно від стану хворого. Курс лікування – 5 ін'єкцій. Сумарна доза – 300-500 мг. Онкологічним хворим у період передопераційної підготовки Біоцерулін® вводити у дозі 0,5 мг/кг маси тіла щоденно або через день. Курс лікування (з урахуванням стану хворого) – до 10 введень. У післяопераційний період доза препарату визначається величиною втрати крові і становить від 0,5 мг/кг (при малій втраті крові) до 1,5 мг/кг (при великій втраті крові). Вводити щоденно, протягом 5-8 днів. При проведенні хіміотерапії разова доза становить 1-1,5 мг/кг, курс лікування – 10-14 ін'єкцій (по 3 введення на тиждень). Для хворих на гемобластоми разова доза становить 0,5-1 мг/кг, курс лікування – 5-8 ін'єкцій (щоденно, 1 раз на добу). При гострому остеомієліті разова доза становить 1 мг/кг. Курс лікування складається з 5 ін'єкцій, що призначають щоденно або через день. При хронічному остеомієліті препарат вводити по 2 мг/кг 2-3 рази з інтервалом 1-2 дні, а потім по 1 мг/кг 3-7 разів через день. Діти. Застосування дітям не досліджувалось, тому препарат не слід призначати цій категорії пацієнтів. **Передозування.** Не спостерігалось. **Побічні реакції.** При застосуванні препарату можливі: відчуття припливів, нудота, озноб, короточасне підвищення температури тіла, шкірні висипання (кропив'янка), алергічні реакції, реакції у місці введення. У цих випадках слід знижувати дозу і швидкість введення або відмінити препарат. Досвід клінічного застосування показує, що частіше за все побічні ефекти пов'язані з підвищенням швидкості інфузії препарату. При повільному крапельному введенні препарат зазвичай переноситься добре. Термін придатності. 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей і сухому місці при температурі від 2 до 8 °С. **Несумісність.** При введенні препарату не допускається його змішування з іншими лікарськими засобами. **Упаковка.** По 100 мг церулоплазміну у флаконі або ампулі. По 5 флаконів або по 5, або 10 ампул у пачці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ТОВ «БІОФАРМА ПЛАЗМА», Україна. № РП UA/0763/01/01. Наказ МОЗ №1770 від 01.10.2018.

Повна інформація про лікарський засіб Біоцерулін міститься в інструкціях для медичного застосування. Про випадок побічної реакції або відсутності ефективності в результаті прийому лікарських засобів, виробництва компанії БІОФАРМА, ви можете повідомити: 1. Онлайн форма: <https://www.biopharma.com.ua/farmakonaglyad>. 2. По телефону цілодобової «гарячої лінії» фармаконагляду: +38 (044) 390-36-84

Інформація призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики або для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів.

За додатковою інформацією звертайтеся за адресою:

03680, м. Київ, вул. Миколи Амосова, 12, БЦ «Горизонт Парк», буд. 2, поверх 4

Тел.: +38 (044) 277-36-10, факс: +38 (044) 275-80-24

www.biopharma.ua

 biopharma

Церулоплазмін: практичні аспекти застосування для прискореного відновлення пацієнтів хірургічного профілю

Хірургічна травма викликає окислювальний стрес, ступінь якого залежить від передопераційних факторів та обсягу втручання. Погіршення результатів хірургічних втручань внаслідок окислювального стресу значною мірою пов'язане зі зниженням активності церулоплазміну як гострофазової відповіді. Терапія, спрямована на боротьбу з окислювальним стресом при хірургічних втручаннях, зокрема «замісна» терапія екзогенним церулоплазміном, має важливе значення для покращення післяопераційних результатів і є перспективним напрямом подальших досліджень.

Ключові слова: хірургічна травма, окислювальний стрес, церулоплазмін

Окислювальний стрес (ОС) в організмі являє собою дисбаланс між виробництвом реактивних форм кисню та здатністю антиоксидантних захисних механізмів детоксикувати реактивні проміжні продукти. Надлишок реактивних форм кисню ушкоджує всі клітинні компоненти, включаючи білки, ліпіди та нуклеїнові кислоти. Зі збільшенням сили ОС зростає й ушкодження клітин: помірне окиснення може спровокувати апоптоз, а більш інтенсивний стрес — спричинити некроз.

Окислювальний стрес — прихована небезпека при хірургічних втручаннях

Попри те що вищезазначені процеси здаються далекими від операційного блока, лікарі хірургічних спеціальностей у команді з анестезіологами та іншими суміжними спеціалістами зобов'язані пам'ятати про такого невидимого ворога, як ОС. У передопераційному періоді ОС займає значну ланку в патогенезі багатьох гострих і хронічних захворювань, в інтраопераційному — лежить в основі механізму розвитку гострої запальної реакції під час травми та стресу, а у післяопераційному періоді пов'язані з ОС явища були асоційовані з ускладненнями після хірургічного втручання та більш тривалою реабілітацією пацієнтів. Доволі часто лікарі припускаються тактичної помилки, коли залишають без уваги проблеми, які не в змозі побачити *ad oculus*. До таких невидимих проблем можна віднести ОС. Більш швидке відновлення пацієнта після хірургічного лікування — важливе завдання сучасної хірургії. На теперішній час активно розробляються та впроваджуються програми швидкого відновлення після хірургічних операцій — Enhanced Recovery After Surgery (ERAS), які передбачають комплекс перед-, інтра- та післяопераційних заходів, спрямованих на забезпечення якнайшвидшого одужання пацієнта (рисунк). Це не лише знижує ризик розвитку післяопераційних ускладнень, пов'язаних із тривалою гіподинамією, госпітальною інфекцією, психологічним стресом, а й є більш економічно вигідним для системи охорони здоров'я й для країни в цілому, адже пацієнт зможе швидше відновити свою працездатність.

Дослідження останніх років доводять, що ОС зумовлює більш тривале відновлення пацієнтів після оперативних втручань та розвиток післяопераційних ускладнень. Тому ефективна боротьба з ОС на всіх етапах хірургічного лікування є одним із можливих шляхів вирішення даних проблем. Хірургічне втручання — це гостра подія, яка призводить не лише до локальної травми тканин, а й до системної реакції організму.

Розвиток ОС класично асоціюється із трансплантацією органів, серцево-судинною хірургією та хірургією печінки, опіковою та неопіковою травмами, із застосуванням джгутів для кінцівок та судинних затискачів (Marczin, 2005; Risby et al., 1994; Tornberg et al., 2005), тобто з усіма видами хірургічної та травматологічної патології й методами оперативних втручань, де переважають процеси ішемії та реперфузії [3].

Запалення та ішемічно-реперфузійна травма є двома важливими проблемами у хірургічній практиці, і реактивні форми кисню відіграють певну роль у їх модуляції. Так, під час ішемічної фази ішемічно-реперфузійної травми переважає анаеробне дихання, що призводить до стану ацидозу та виснаження запасів АТФ. Відбувається протеазозалежне перетворення ферменту ксантиндегідрогенази на ксантиноксидазу, яка за нормальних умов у клітині відсутня. Молекули АТФ розщеплюються до гіпоксантину, який під дією ксантиноксидази розщеплюється до ксантину та аніону супероксиду ($O_2^{\cdot-}$). Дефіцит АТФ призводить до дисфункції іонних насосів і, як наслідок, зменшення іонів калію у клітині та накопичення натрію та кальцію. Це спричиняє збільшення внутрішньоклітинного об'єму та пошкодження внутрішньоклітинних структур, насамперед мітохондрій. Порушення іонного гомеостазу супроводжується посиленням ішемії, підвищенням концентрації активної фосфоліпази A2, вивільненням із мембранних ліпідів арахідонової кислоти, що є попередником медіаторів запалення,

у процесі синтезу яких також продукуються вільні радикали. Вивільнення накопичених реактивних форм кисню під час фази реперфузії викликає ОС і подальше ушкодження тканин (Blaisdell F.W., 2002).

Отже, взаємозв'язок між запаленням, гострою/хронічною ішемією, гіпоксією та підвищеним утворенням реактивних форм кисню у хірургічних пацієнтів є ключовим фактором у патогенезі передопераційного та інтраопераційного ОС (рисунк). Крім того, стійкий, некоригований ОС сприяє розвитку місцевих та системних ускладнень і більш тривалому відновленню у післяопераційному періоді, навіть якщо лікування основної патології пройшло успішно.

Які ж існують шляхи для вирішення проблеми ОС?

Церулоплазмін як головний антиоксидант системи крові

Церулоплазмін — це металопротеїн (мідьвімісна фероксидаса), молекула якого являє собою β -глобулін, складову частину α_2 -глобулінової фракції плазми крові людини. Структурна подібність оксидазного центру церулоплазміну з активними центрами інших мідьвімісних оксидаз забезпечує його фероксидазну й антиоксидазну активність (Chen J., Anderson J.B., DeWeese-Scott C. et al., 2003). Головним джерелом синтезу церулоплазміну в організмі є печінка. Переважна його кількість міститься у плазмі крові й становить 300–580 мг/л. Крім того, церулоплазмін присутній у синовіальній рідині та м'язових тканинах. Рецептори до церулоплазміну виявлені на купферовських клітинах, фібробластах, астрочитах, еритроцитах, лейкоцитах і моноцитах, мембранах клітин аорти і кардіоміоцитів. Така поширеність рецепторів вказує на важливу роль церулоплазміну в організмі [1].

Серед різноманітних функцій церулоплазміну на даний час можуть бути виділені наступні основні: контроль метаболізму міді у крові та органах; фероксидазна дія й іммобілізація сироваткового заліза; антиоксидантна дія; участь у гострофазових реакціях; регуляція рівня біогенних амінів в організмі. Крім того, церулоплазмін відіграє значну роль у ліквідації ОС і запалення.

Багаторічні дослідження показали зв'язок між прогресуванням ОС та дефіцитом церулоплазміну, адже останній виконує основну антиоксидантну функцію у плазмі крові. Було встановлено, що антиоксидантний ефект церулоплазміну зумовлений його електрон-акцепторними властивостями (Connor J.R., Bencovic A., 1992). В іншому дослідженні порівнювали антиоксидантний ефект церулоплазміну та водорозчинного аналога вітаміну Е, каталази, альбуміну сироватки великої рогатої худоби, супероксиддисмутази та дефероксаміну. Було відзначено, що церулоплазмін є більш ефективним, ніж інші досліджувані препарати, за винятком каталази [4].

Завдяки своїй високій фероксидазній активності церулоплазмін запобігає запуску неферментативних реакцій, під час яких утворюються реактивні форми кисню

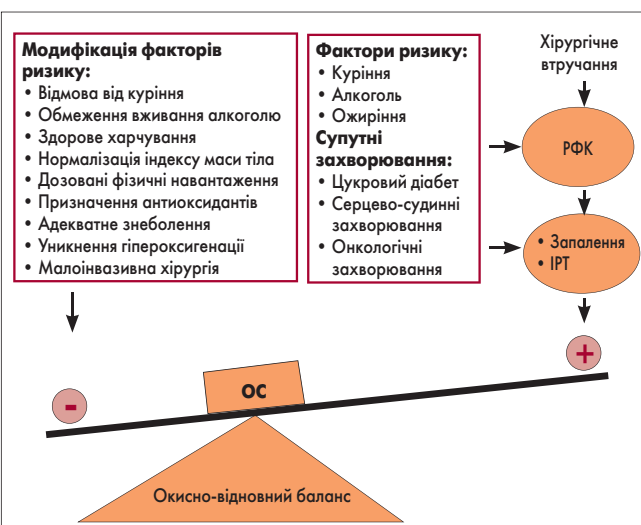


Рис. Схема розвитку окислювального стресу [5]

з подальшим розвитком ОС. Посилюючи зв'язування окислених іонів заліза із трансферіном, церулоплазмін унеможливає їх участь в ОС, що було доведено в дослідженні A. Michael et al. [2]. Вони встановили, що у пацієнтів із тяжкою опіковою та неопіковою травмами зниження активності церулоплазміну потенційно сприяє гіпоферемії та прогресуванню анемії при нормальному або підвищеному рівні феритину й підвищеному рівні цитокінів, що є свідченням розвитку ОС.

Отже, роль церулоплазміну в запобіганні ОС та зменшенні його інтенсивності є потенційно великою. Однак під час хірургічних втручань, які асоціюються зі значним ОС, особливо в ослаблених хворих із вираженою інтоксикацією та/або анемічним синдромом, рівень ендогенного церулоплазміну у плазмі крові зазвичай є недостатнім, що зумовлено наступними факторами. З одного боку, гострі хірургічні захворювання сприяють мобілізації церулоплазміну, як білка гострої фази, в осередку запалення. Оскільки мідь в організмі не депонується, єдиним її джерелом є власні тканини, але її запаси швидко вичерпуються, що призводить до недостатнього рівня церулоплазміну. З іншого боку, хірургічні пацієнти достатньо часто мають певний спектр супутніх захворювань, а будь-який патологічний процес веде до мобілізації міді та її посиленого споживання в осередку захворювання. Тому при багатьох хронічних процесах відбувається зниження рівня міді у тканинах, внаслідок чого порушується синтез мідьзалежної супероксиддисмутази і посилюються процеси ОС. Отже, за умови підвищення концентрації церулоплазміну у плазмі крові можливо відновити рівень міді у тканинах і знизити процеси ОС. Саме тому «замісна» терапія екзогенним церулоплазміном відіграє важливу роль у поліпшенні післяопераційних результатів і є перспективним напрямом для подальших досліджень.

Біоцерулін як препарат вибору для запобігання наслідкам окислювального стресу

Біоцерулін — препарат, що містить у своєму складі 100 мг церулоплазміну. Препарат показаний для проведення передопераційної підготовки, особливо в ослаблених хворих (з анемією, інтоксикацією та виснаженням), та у ранньому післяопераційному періоді, наприклад якщо під час хірургічного втручання мала місце значна крововтрата та при розвитку гнійно-септичних ускладнень.

Разова доза Біоцеруліну зазвичай становить 60–100 мг щоденно або через день, залежно від стану хворого. Курс лікування — 5 ін'єкцій. Сумарна доза — 300–500 мг. У післяопераційному періоді доза препарату визначається величиною крововтрати й становить від 0,5 мг/кг (при малій крововтраті) до 1,5 мг/кг (при великій крововтраті), вводиться щоденно протягом 5–8 днів.

Біоцерулін слід розчиняти у 0,9% розчині натрію хлориду. Препарат містить 46 мг/дозу натрію. Слід обережно застосовувати в пацієнтів, які отримують натрій-контрольовану дієту.

Останнім часом дедалі більше уваги приділяється пошуку методів ефективної боротьби з такою проблемою, як ОС, враховуючи його вплив на стан та відновлення пацієнтів хірургічного профілю. Важливо поєднувати цю нову інформацію із більш традиційними поняттями про механізми розвитку тих чи інших патологічних станів і змінювати підходи до їх профілактики та лікування. Застосування препарату Біоцерулін у перед- та післяопераційному періодах є перспективним методом для усунення наслідків ОС і тим самим сприяє більш швидкому відновленню пацієнтів після хірургічного лікування.

Література

1. Вашенко В.И., Вашенко Т.Н. Биология и фармакология церулоплазмينا: от эксперимента до лекарственной терапии / Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. С.-Петербург / Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — Т. 6. — 2008/1.
2. Michael A., Johnny L. et al. Ceruloplasmin and Hypoferremia: Studies in Burn and Non-Burn Trauma Patients / Antioxidants 2015, 4, 153–169; doi:10.3390/antiox4010153.
3. Rosenfeldt F., Wilson M. et al. Oxidative stress in surgery in an ageing population: Pathophysiology and therapy / Exp. Gerontol. (2012), doi:10.1016/j.exger.2012.03.010.
4. Roxana L., Mircea A. et al. Direct evidence of caeruloplasmin antioxidant properties / Molecular and Cellular Biochemistry — December 1998.
5. Stevens J.L., Feelisch M., Martin D.S. Perioperative Oxidative Stress: The Unseen Enemy / Anesthesia & Analgesia — October 2019.

Підготувала **Марія Грицула**

О.О. Коструб, д. мед. н., професор, Р.І. Блонський, к. мед. н., В.В. Котюк, к. мед. н., Р.В. Лучко, к. мед. н.,
ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ

Проблеми діагностики та лікування синдрому пахвинного болю у спортсменів

У статті проведено аналіз сучасних проблем діагностики та лікування синдрому пахвинного болю у спортсменів. У результаті проведеного аналізу поглиблено знання про причини розвитку й особливості перебігу синдрому пахвинного болю у спортсменів, розроблені диференційовані підходи до його лікування з використанням нових консервативних та оперативних методик, із залученням артроскопічної техніки, а також досягнень сучасних біотехнологій, зокрема застосування аутологічної плазми, багатой факторами росту. Це дозволяє підвищити ефективність лікування професійних спортсменів із синдромом пахвинного болю й прискорює їх повернення до спортивної діяльності.

Ключові слова: синдром пахвинного болю у спортсменів, класифікація, діагностика, ушкодження суглобової губи кульшової западини, ARS-синдром, кила спортсмена, синдром внутрішнього клацаючого стегна, синдром зовнішнього клацаючого стегна, консервативне лікування, аутологічна плазма, багата факторами росту, оперативне лікування, артроскопія.

У наш час в Україні відбувається перехід від масового аматорського до високооплачуваного професійного спорту, що потребує формування якісно нового рівня функціональної готовності спортсменів. Намагання форсувати цей процес поряд із збільшенням фізичних навантажень, ускладненням технічних прийомів на тренуваннях, а також неадекватністю графіків змагань часто призводить до патологічних станів, які рідко траплялися раніше. До них належить синдром пахвинного болю у спортсменів (СПБС) [1, 2].

Отже, СПБС — це група м'якотканинних ушкоджень, які виникають у спортсменів внаслідок хронічного перевантаження й супроводжуються больовими відчуттями в паховій ділянці, що призводить до часткової або повної втрати спортсменом його професійної здатності [3]. СПБС становить 5-18% у структурі всього спортивного травматизму, частота його виникнення та локалізація безпосередньо залежать від виду спортивної діяльності [3, 4].

На сьогодні у світовій літературі зустрічається багато специфічних термінів, що характеризують синдром пахвинного болю. До них належать ARS-синдром (Adductor-Rectus-Symphysis), osteitis pubis, athletic pubalgia, sportsmen's hernia, groin pain syndrome, Gilmore pain тощо. Слід зазначити, що жодний із цих термінів не лише не описує в повній мірі етіологію та патогенез розвитку травм даної локалізації, а й призводить до плутанини серед лікарів спортивних команд та ортопедів-травматологів стаціонарних відділень. У свою чергу, не своєчасна й неправильна діагностика хворих із СПБС в кінцевому результаті призводить до зриву компенсаторних механізмів та спричиняє розвиток стійкого больового синдрому, що є досить частою причиною часткової або повної втрати спортсменом його працездатності [5-10].

Біомеханіка, патогенез та класифікація СПБС

За анатомічним субстратом ушкодження СПБС можна розподілити на наступні групи [6-13].

- Тендо-міогенні — ушкодження сухожильно-м'язового комплексу m. iliopsoas, mm. adductor longus et brevis, m. gracilis, дистальної частини m. rectus abdominis та m. obliquus abdominis, передньої частини m. adductor magnus, а також проксимальної частини m. rectus femoris тощо.

- Артрогенні — ушкодження суглобової губи кульшової западини та капсульно-зв'язкового апарату кульшового суглоба.

- Симфізогенні — лобковий симфізит, нестабільність лобкового з'єднання тощо.

- Інгвінальні — кила спортсмена.

- Нейрогенні — посттравматичні нейропатії n. ilioinguinalis, iliohypogastricus, genitofemoralis тощо.

Зупинимось на кожній групі детальніше. Тендо-міогенні ушкодження можуть траплятися у будь-якій частині м'яза або сухожилля. За анатомічними, гістологічними та біомеханічними властивостями виділяють декілька зон [11]:

- зона кістково-сухожильного сполучення (КСС);
- власне зона сухожилля;
- зона м'язово-сухожильного сполучення (МСС);
- власне зона м'яза.

Зона КСС, у свою чергу, складається з чотирьох зон [20]:

- зона щільної фіброзної тканини;
- зона некальцифікованої фіброзно-хрящової тканини;
- зона кальцифікованої фіброзно-хрящової тканини;
- зона кісткової тканини.

У зоні переходу некальцифікованої фіброзно-хрящової тканини в кальцифіковану наявна одна або більше добре видимих базофільних ліній (цементних або блакитних ліній), які називаються позначками рівня. Такі позначки відображають зовнішню межу кальцифікованої фіброзно-хрящової тканини. При цьому хондроцити виявляються з боку лінії сухожилля, а колагенові фібрили, що характерні для тканини сухожилля, можуть простягатися аж до КСС. Дана зона характеризується своєю слабкою васкуляризацією.

На нашу думку, слід розподілити тендо-міогенні ушкодження залежно від їх анатомічної зони. Так, тендогенні ушкодження можуть розвиватися в ділянці КСС (ентезис) на фоні хронічного перенавантаження m. iliopsoas, mm. adductor longus et brevis, m. gracilis, дистальної частини m. rectus та obliquus abdominis, передньої частини m. adductor magnus, а також проксимальної частини m. rectus femoris тощо [11].

Хронічна мікротравматизація сухожилля супроводжується вивільненням медіаторів запалення, формуванням осередків запалення у сухожиллі та навколо нього, що характеризується вазодилатацією, посиленням судинним малюнком, теносиновітом та розвитком

наволотканинного набряку. На цій стадії зміни в сухожиллі мають функціональний характер і в разі усунення зовнішнього подразника можуть бути зворотними. У разі якщо дія зовнішнього чинника продовжується, виникає симпатикотонія на рівні кінетичного вузла (місця прикріплення сухожилля до кісткової тканини), що викликає вазоконстрикцію, призводить до гіпоксії та зміни локального метаболізму. Такі зміни мають дистрофічний характер, при цьому спостерігається тривале переважання процесів дисиміляції над процесами асиміляції, що призводить до недостатнього надходження поживних речовин у клітину, до розвитку інтерстиціального набряку як у міофібрилах, так і у клітинних структурах. Якщо на даній стадії патогенезу дія етіологічного чинника не була усунена, то розвиваються структурні зміни дегенеративного характеру, які супроводжуються загибеллю спеціалізованих клітин із наступним заміщенням дефекту грубоволокнистою сполучною тканиною і формуванням осередків осифікатів та некрозу. Ці зміни призводять до виникнення стійкого больового синдрому, зменшення міцності самого сухожилля з наступним можливим його розривом (рис. 1) [14-18].

Ушкодження м'язів можна розподілити на чотири категорії:

- дисторсія (I ступінь), при якій відбувається мінімальний підфасціальний розрив окремих м'язових волокон;
- частковий розрив (II ступінь), де має місце виражене ушкодження частини

м'язових волокон зі збереженням цілісності фасції та наявністю підфасціальної гематоми, відзначається зниження сили м'яза та обмеження рухів;

- тяжке ушкодження (III ступінь), коли має місце повне ушкодження м'язових волокон зі збереженням цілісності фасції та наявністю вираженої підфасціальної гематоми;

- повний розрив м'яза та фасції з поширенням гематоми за межі фасції (IV ступінь) [15, 16].

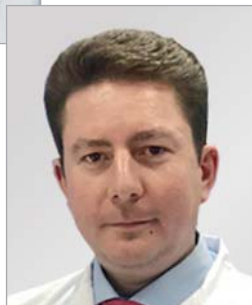
За результатами біомеханічного дослідження нами було встановлено, що максимальні показники напружень під час удару по м'ячу знаходяться в зоні прикріплення сухожилля усіх привідних м'язів до кістки (ентезис) із максимальними значеннями 5,27 МПа (m. adductor longus) та 4,16 МПа (m. adductor brevis), при цьому спостерігається наявність зон концентрації напружень у місцях переходу механічних властивостей матеріалів «кістка — сухожилля — м'яз», а зміни механічних властивостей тканин у ділянках ентезисів на фоні дегенеративних процесів можуть призводити до зростання показників напружень із перевищенням порога міцності тканин та їх одночасного механічного ушкодження. Також біомеханічні дослідження привідних м'язів стегна (m. adductor longus, m. adductor brevis, m. adductor magnus, m. gracilis) виявили locus minoris цієї ділянки, ушкодження якого при вибуховому скороченні м'язів під час удару по м'ячу може спричинити розвиток клінічної картини синдрому пахвинного болю у футбольних гравців.

До симфізогенних ушкоджень пахвинної ділянки у спортсменів відносять лобковий симфізит, а також мікронестабільність переднього тазового напівкільця. Як відомо, таз є місцем біомеханічної рівноваги між верхньою та нижньою частинами тіла. До кісток таза прикріплюється велика кількість м'язів, які забезпечують тонку рівновагу між цими частинами для координації рухів, що передаються через таз. При цьому навколо лобкового з'єднання існує певний «люфт», що в нормі складає 2 мм у фронтальній та 3 мм у сагітальній площинах [2]. При цьому головними стабілізаторами рівноваги навколо переднього тазового напівкільця слугують потужні привідні м'язи стегна, а також прямі й косі м'язи живота [5, 6, 19].

Довготривалі однотипні навантаження, пов'язані з асиметричним скороченням вищезазначених м'язів, призводять до мікротравматизації, запальних та дегенеративних змін даної ділянки з наступним виникненням мікроскопічних або повних розривів сухожильно-зв'язкового апарату навколо лобкового з'єднання, а внаслідок цього — до порушення біомеханічної рівноваги та розвитку нестабільності переднього тазового напівкільця [5, 19].



О.О. Коструб



Р.І. Блонський

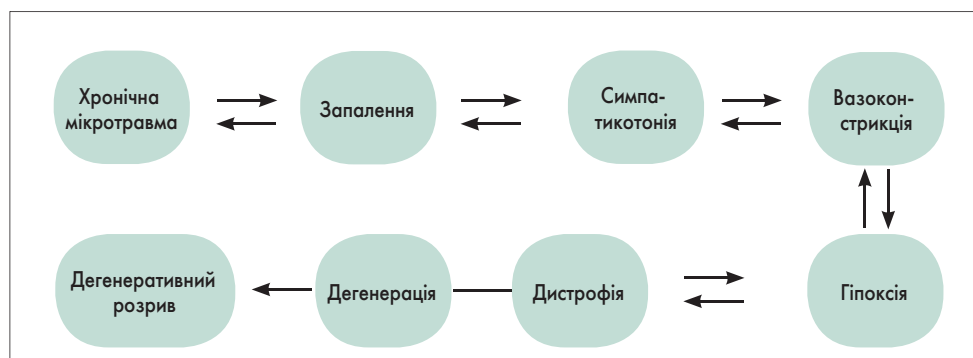


Рис. 1. Схема патогенезу розвитку ушкодження сухожилля пахвинної ділянки у спортсменів внаслідок хронічного перевантаження

До інгвінальних ушкоджень пахвинної ділянки відносять килу спортсмена. Даний термін вперше запропонував J. Gilmore. Він означає неускладнену пряму пахвинну килу, що виникає у спортсменів під час інтенсивних фізичних навантажень та проявляється болем у пахвинній ділянці з іррадіацією в калитку та внутрішню поверхню стегна [7, 9, 20, 21]. Даний вид ушкоджень характерний для спортсменів ігрових видів спорту, що часто виконують складнокоординовані вправи (футбол, хокей тощо). При цьому, на відміну від істинних прямої та косої пахвинних кил, при килі спортсмена не відбувається проникнення гризового мішка у структури пахвинного каналу, а лише спостерігається розтягнення задньої стінки останнього (поперечної фасції), через ділянку якої внаслідок підвищення внутрішньочеревного тиску під час виконання спортсменом фізичних вправ (удар по м'ячу) відбувається короткочасне зворотне випинання гризового мішка, що призводить до подразнення розташованих навколо нервових закінчень і супроводжується розвитком больового синдрому [21, 22].

Вищезазначені ушкодження можуть спричинити нейропатії гілочок нервів пахвинної ділянки (n. ilioinguinalis, n. iliohypogastricus, n. genitofemoralis тощо), що виникають, як правило, на фоні інгвінальних ушкоджень [7, 9, 11, 19, 22].

Артрогенні ушкодження кульшового суглоба складають 15-21% від усіх причин СПБС [6, 23, 24] і поділяються на наступні типи:

- ушкодження суглобової губи кульшової западини;
- ушкодження суглобового хряща кульшової западини;
- ушкодження суглобового хряща головки стегнової кістки;
- ушкодження круглої зв'язки головки стегнової кістки.

Слід зазначити, що всі перераховані причини є прямими показаннями до артроскопії кульшового суглоба. Так, травматичні ушкодження суглобової губи кульшової западини є однією з найчастіших причин артроскопії кульшового суглоба (42% випадків) [25-27].

Отже, проаналізувавши та систематизувавши дані як вітчизняної, так і зарубіжної літератури, ми розробили класифікацію СПБС і виділили наступні його типи:

- 1) внутрішньосуглобові (ушкодження капсульно-зв'язкового апарату кульшового суглоба);
- 2) навколосуглобові (тендино- та ентезопатії m. iliopsoas (внутрішнє клацаюче стегно) та m. tensor fascia lata (зовнішнє клацаюче стегно));
- 3) позасуглобові (тендино- та ентезопатії mm. adductor longus, magnus et brevis, m. gracilis, дистальної частини m. rectus abdominis, проксимальної частини m. rectus femoris, лобковий симфізит);
- 4) інгвінальні (кила спортсмена);
- 5) комбіновані ушкодження.

За стадіями СПБС розподілили на гостру стадію, або стадію запалення, підгостру стадію, або стадію дистрофії, хронічну стадію, або стадію дегенерації, та стадію дегенеративного розриву (часткового або повного). Також при встановленні діагнозу згідно із запропонованою класифікацією необхідно визначити локалізацію ушкодження: лівобічне, правобічне, двобічне.

Запропонована класифікація СПБС залежно від локалізації та тривалості патологічного процесу дозволить систематизувати та своєчасно розпізнати його і виходячи з цього розпочати своєчасне та адекватне лікування.

Патогістологічні зміни при СПБС

При мікроскопічному дослідженні тонких зрізів фрагментів ушкодженого сухожилля при СПБС у хворих із гострою

та підгострою стадіями спостерігаються виражені явища порушення тканинного кровопостачання, яке характеризується набряком, крововиливами, повнокров'ям і плазмостазом у розширених судинах, осередковою проліферацією фібробластів, звивистістю колагенових волокон із явищами дегенерації та некрозу. М'язові волокна, що межують із ділянками ушкодженого сухожилля, також характеризуються вираженим набряком та дегенеративними змінами у вигляді ознак гомогенізації, нерівномірного потовщення та центральним розташуванням ядер у міоцитах.

При хронічній стадії ураження сухожилля (ентезопатія) гістологічно спостерігаються однотипні патологічні зміни з боку тканинних структур ураженої нижньої кінцівки, що характеризуються дегенеративно-некротичними змінами сухожилкової та м'язової тканин, прогресування яких проявляється поширенням ділянок некрозу й наростанням атрофічних змін. До особливостей перебігу цього патологічного процесу слід віднести формування клітин жирової тканини на ділянці сполучення сухожилля та м'яза.

Патологічна перебудова, дегенерація й некроз сухожилкової та м'язової тканин під впливом надмірного навантаження, на нашу думку, є одним із ключових чинників зниження міцності сухожилково-м'язового комплексу, який із часом на фоні виражених розладів тканинного кровопостачання й прогресуючого дегенеративно-некротичного та атрофічного процесів поширюється й на кісткову тканину, що піддається також дегенеративно-некротичним змінам, активній резорбції та рарефікації. За цих умов навіть на фоні помірного посилення навантажень можуть виникати не лише механічні порушення цілісності сухожилкових волокон і розрив сухожилля (IV стадія патологічних морфологічних змін внаслідок хронічного фізичного перевантаження), а й відрив окремих фрагментів губчастої кісткової тканини.

Крім того, надмірне раптове функціональне навантаження може призвести й до виникнення перелому кістки, особливо ослабленої внаслідок дегенеративно-некротичних змін та рарефікації, як правило, у місцях прикріплення сухожилля.

Чинниками розриву сухожилля у спортсменів є порушення методики тренування та підготовки їх до спортивних змагань, недостатнє лікування попередньої мікротравми, наявність патологічних, насамперед дегенеративно-некротичних, змін у сухожиллі.

Відновлення сухожилля відбувається за рахунок проліферації фібробластичних клітинних елементів, яке переважно обмежено кінцями його фрагментів. Слід підкреслити, що перебіг репаративних процесів відбувається на фоні відновлення тканинного кровопостачання, що

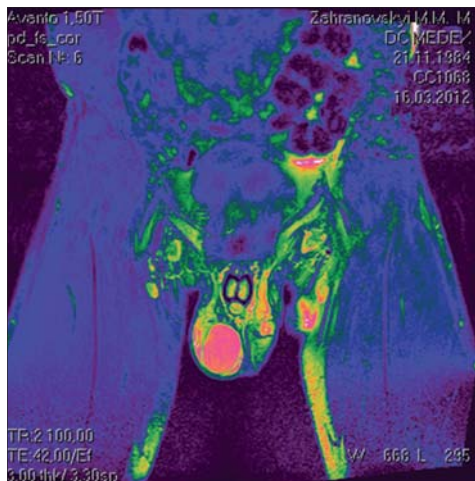


Рис. 2. MRT-картина із застосуванням розробленого методу кольорового картування в режимі SPECTRUM у пацієнта з лівобічним ушкодженням сухожилля довгого та короткого привідних м'язів стегна

проявляється локальною гіперваскуляризацією.

В умовах продовження тренування або інших функціональних навантажень внаслідок мікротравм та функціонального перевантаження можуть виникати повторні ушкодження, що порушують перебіг відновних репаративних процесів і супроводжуються формуванням атипових для даної локалізації клітинних елементів. За цих умов можуть виникати ділянки фіброзно-кісткових екзостозів або ділянки фіброзної тканини. Крім цих патологічних проявів розвиваються виражені дегенеративно-некротичні зміни із порушенням структурної організації сухожилля та м'язів.

Ушкодження, що проявляються ARS-синдромом, виникають в умовах функціонального навантаження, яке не відповідає біомеханічним властивостям, насамперед міцності сухожилля та інших органних структур нижньої кінцівки. Такі ураження при надмірному функціональному впливі спостерігаються в ділянках сполучення різних за своєю будовою та індивідуальною специфічною функцією тканин — «м'яз — сухожилля — кісткова тканина», що в нормі інтегровано виконують опорно-рухову функцію, яка забезпечує життєдіяльність організму в умовах довкілля. Найбільша концентрація механічних напружень при функціональних навантаженнях відбувається на ділянках прикріплення сухожилля до кістки.

За даними наших спостережень, вважаємо, що невідповідність функціонального навантаження міцності анатомічного комплексу «м'яз — сухожилля — кісткова тканина» призводить на ділянках прикріплення сухожилля до розвитку тендинопатії, ентезопатії, неповного або повного розриву сухожилля, надлому або перелому кістки (відривні ушкодження). Отримані нами дані підтверджують результати інших досліджень, за якими в більшості випадків розриви сухожилля трапляються, як правило, на фоні дегенеративно-некротичних змін, що розвиваються внаслідок відносного або абсолютного функціонального перевантаження.

Діагностика СПБС

Для кожного типу СПБС існують більш чи менш специфічні клінічні симптоми/тести, ультрасонографічні та МРТ-ознаки. Неможливо детально описати всю диференціальну діагностику СПБС в одній статті, тому зупинимося на найбільш важливих діагностичних ознаках.

Так, ушкодження суглобової губи кульшового суглоба діагностується на підставі комплексу клінічних симптомів, з яких найбільш інформативним є FADIR-тест (Flexion, adduction, and internal rotation), та даних магнітно-резонансної томографії (МРТ). Для більшшої точності МРТ-діагностики розриву суглобової губи застосовується внутрішньосуглобове контрастування або розроблена нами сумісно з діагностичним центром «Медекс» методика кольорового картування зображень (рис. 2). Остання базується на цифровій обробці стандартних МРТ-зображень у режимі PD FS, після чого отримані зображення перетворюються на кольорові за допомогою комп'ютерної програми Filmax, використовуючи протокол DICOM у трьох режимах: 1) RAINRAMP — для діагностики внутрішньосуглобових ушкоджень; 2) SPECTRUM — для діагностики навколо- та позасуглобових ушкоджень сухожилля і м'язів (рис. 2); 3) NIH — для діагностики інгвінальних ушкоджень.

При цьому різні відтінки сірого кольору перетворюються на різні кольорові діапазони, що дозволяє покращити діагностику патологічного процесу

на ранніх стадіях захворювання, зокрема оцінити ступінь ураження тканини сухожилля та локалізацію патологічного процесу, а також полегшити диференціальну діагностику з іншими захворюваннями. Отже, розроблений та впроваджений нами метод кольорового картування МРТ-зображень із метою діагностики тендинопатії нижньої кінцівки дозволяє покращити діагностику патологічного процесу на ранніх стадіях захворювання, знизити її вартість, а також полегшити диференціальну діагностику з іншими патологічними станами або захворюваннями.

Найбільш інформативним тестом для діагностики тендинопатії m. iliopsoas є тест внутрішнього клацаючого стегна, який має найбільш високу чутливість (98%) та специфічність (88%). Візуалізувати тендинопатію m. iliopsoas можна за допомогою МРТ.

Тендинопатія m. tensor fascia lata клінічно може бути виявлена за допомогою тесту зовнішнього клацаючого стегна, який, утім, позитивний лише в пацієнтів на 3-й стадії захворювання. У діагностиці переважно допомагає МРТ.

В усіх пацієнтів із тендино- та ентезопатіями mm. adductor longus, magnus et brevis на МРТ-зображеннях виявлено патологічні зміни в лобковому симфізі або в місцях прикріплення прямого м'яза живота до лобкової кістки. Враховуючи вищезазначене, вважаємо надалі коректним використання терміну «синдром ARS» (Adductor Rectus Symphysis). ARS-синдром діагностується найкраще за допомогою адукційного тесту та тесту локальної болючості при пальпації та МРТ, а також за допомогою методу кольорового картування МРТ-зображень (рис. 2).

Кила спортсмена діагностується клінічно (симптом розширеного пахового кільця та тест кашльового поштовху при пальпації пахвинного каналу) і підтверджується сонографічно або за допомогою УЗД чи МРТ, особливо якісно — при застосуванні розробленого методу кольорового картування. У спортсменів ширина пахвинного каналу не має перевищувати 1,5 см, а висота — 0,75 см. Діагноз «кила спортсмена» встановлюється, якщо ці показники перевищують визначені норми й супроводжується больовим відчуттям у паховій ділянці при фізичних навантаженнях.

Лікування СПБС

Ефективність лікування хворих із СПБС на пізніх стадіях захворювання значно менша, ніж на ранніх [1, 2]. Тому важливо заохочувати спортсменів дотримуватися раціонального режиму тренування й навчати їх звертатися по медичну допомогу у разі виникнення перших симптомів захворювання, щоб запобігти розвитку його хронізації. Існують консервативні й оперативні методи лікування СПБС, застосування яких залежить від локалізації та стадії захворювання [15, 16, 23, 24].

Позасуглобові та навколосуглобові ушкодження, що пов'язані з тендинопатіями — синдроми хронічного перевантаження сухожилля (ARS-синдром, синдром зовнішнього клацаючого стегна, psoas-синдром) до стадії дегенеративного розриву, підлягають консервативному лікуванню. При цьому тактика консервативного лікування спортсменів із синдромом пахвинного болю сьогодні не має чіткого патогенетично-обґрунтованого алгоритму й характеризується неузгодженістю застосування різноманітних методів лікування, а також їх низькою ефективністю, що пояснюється неправильним трактуванням причини та осередку виникнення патологічного процесу. Для лікування

Продовження на стор. 6.

О.О. Коструб, д. мед. н., професор, Р.І. Блонський, к. мед. н., В.В. Котюк, к. мед. н., Р.В. Лучко, к. мед. н.,
ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ

Проблеми діагностики та лікування синдрому пахвинного болю у спортсменів

Продовження. Початок на стор. 4.

тендинопатій широко використовують різні форми електротерапії. При цьому існує дуже мало даних для підтвердження їх ефективності [7]. Ультразвукова терапія зменшує набряк у гострій стадії захворювання, а також стимулює синтез колагену тендиноцитами [20].

Слід відзначити широке використання нестероїдних протизапальних препаратів (диклофенак, целекоксиб, мелоксикам, німесулід, індометацин тощо), непрямих антикоагулянтів у низьких дозах (гепарин) та ферментативних препаратів (вобензим, флогензим), які дають позитивний ефект на початкових стадіях розвитку захворювання [28-30]. Особливо широко для лікування тендинопатій на даний час застосовуються стероїдні протизапальні препарати. Проте існують суперечливі дані щодо ефективності цієї фармакологічної групи. Так, деякими авторами було показано, що ін'єкції стероїдних протизапальних препаратів в ахіллове сухожилля піддослідних тварин призводило до зменшення його міцності з потенційним ризиком розриву останнього протягом кількох тижнів після ін'єкції [11, 31, 32], тому даний терапевтичний метод не рекомендований для лікування хворих (особливо спортсменів) із СПБС.

Через це на сьогодні одним із перспективних шляхів вирішення проблеми лікування хворих із дегенеративним ушкодженням сухожиль є залучення у медичну практику досягнень молекулярної та клітинної біології, зокрема використання збагаченої тромбоцитами плазми та аутологічних мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин тощо.

Існування факторів, що стимулюють ріст нервових клітин, клітин шкіри [33], хряща, кістки тощо, було продемонстровано в 1950-1960 роки. Дослідження наступних десятиліть дозволили ідентифікувати значну кількість поліпептидів, що чинять виражену дію на поділ клітин, синтез позаклітинного матриксу та багато інших базових клітинних функцій. Часто ці поліпептиди діставали назву за джерелом їх отримання або за ефектом, до якого вони призводили. Це зумовило існування великої кількості найменувань факторів росту, що зустрічаються у світовій літературі — такі, як аутологічна плазма, багата факторами росту PRGF (Plasma Rich in Growth Factors), тромбоцитарний концентрат, тромбоцитарний гель, кісткові морфогенетичні білки, трансформуючий фактор росту β тощо.

Більш поглиблені дослідження аутологічної плазми, багатой тромбоцитарними факторами росту (АПБФР), призвели до виявлення набагато складнішої системи взаємодій між факторами, що складають АПБФР, та клітинами, або тканинами-мішенями, на які вони впливають [34-39]. Було встановлено, що ці фактори залежно від дози можуть посилювати ефект один одного й діяти синергічно за взаємодії з іншими факторами. Фактори росту, що складають АПБФР, відповідають за складний процес комунікацій не лише в системі міжклітинних взаємодій, а й у системі взаємодій від екзогенного стимулу до клітин, слугуючи при цьому проміжною ланкою між гормонами та цитокінами. АПБФР може пригнічувати або посилювати клітинну міграцію, проліферацію, синтез та деградацію позаклітинного матриксу, ангиогенез, мінералізацію та багато інших

процесів. Дія конкретного фактора росту на клітину залежить від її типу та експресії рецепторів. Виявлено, що різні клітини по-різному відповідають на одні й ті самі фактори росту. Так, наприклад, відповідь тендиноцитів на фактор росту відрізняється від відповіді хондроцитів. Водночас і клітини одного типу можуть давати різну відповідь на фактор росту. Так, молоді, із великим проліферативним потенціалом клітини можуть давати відповідь, відмінну від зрілих клітин, що мають значно менший проліферативний потенціал або взагалі втратили його. Нарешті, існують дані, що відмінності в локальних концентраціях фактора росту й наявність інших таких факторів можуть призвести до принципово різних ефектів. Деякі фактори можуть посилювати дію інших, натомість інші фактори росту здатні призводити до інгібуючого ефекту. Зважаючи на це ми лише починаємо розуміти різноманітні ефекти факторів росту та їх складну взаємодію.

Отримати АПБФР можна на спеціальних або лабораторних центрифугах, у програму яких закладено відповідні параметри — швидкість обертання й час центрифугування, в один чи у два етапи [36, 40-42].

Таким чином, АПБФР є частиною нової біотехнології, безпеку й ефективність якої досить широко висвітлено в сучасній літературі. Тому ми вважаємо перспективним використання АПБФР для поліпшення та прискорення репаративних процесів в організмі. Сьогодні це стало одним із перспективних напрямів розвитку в лікуванні хворих із СПБС.

Ми довели ефективність, а тому вважаємо оптимальним застосування комбінації локального 3-разового введення АПБФР із 2-разовим введенням 1,2 мл 1% гіалуронату натрію у фосфатно-сольовому буферному розчині в зону ушкодження при хронічній стадії захворювання при ARS-синдромі, тендинопатіях привідних м'язів стегна. Крім того, ми вважаємо за доцільне й також довели ефективність локального 3-разового введення АПБФР і при інших формах СПБС, у тому числі при кілі спортсмена, зокрема й під час хірургічного лікування (перша ін'єкція вводиться інтраопераційно, решта — після операції).

Іншим елементом біотехнологій, що широко досліджується у світі, а також вивчався нами в аспекті лікування СПБС, є мезенхімальні стовбурові клітини (МСК). МСК мають здатність мігрувати хемотактичним шляхом у тканини, демонструючи запалення й ушкодження в організмі, мультилінійно диференціюватися, секретувати різні фактори росту та цитокіни, виявляти протизапальну активність і створювати анаболічне мікрооточення. Крім того, показана безпосередня контактна імунomodulatory клітин. Таким чином, МСК беруть участь у регенерації ушкоджених тканин по-різному. По-перше, вони безпосередньо диференціюються у тканинно-специфічні клітини й таким чином замінюють ушкоджені або втрачені клітини. По-друге, вони побічно впливають на регенерацію тканин шляхом секреції розчинних факторів. По-третє, вони здатні модулювати запальну реакцію. Таким чином, МСК можуть стимулювати васкуляризацію, клітинну проліферацію, диференціювання й модулювати запальний процес.

У раніше проведених нами дослідженнях показано, що локальне введення культивованих МСК зупиняє прогресування дегенеративних змін і сприяє відновленню ушкодженої структури сухожиль [43, 44]. Проте отримані результати змусили нас замислитися про можливість використання кріоконсервованих МСК із метою лікування дегенеративних ушкоджень сухожиль, що пояснюється можливістю їх тривалого зберігання в кріоконсервованому стані з подальшим можливим застосуванням у необхідний момент після отримання спортсменом ушкодження, не витрачаючи час на забір та культивування МСК.

Утім, внутрішньосуглобові та інгвінальні ушкодження при СПБС підлягають лише оперативному лікуванню через неефективність консервативних методів, що пов'язано зі структурними змінами, які відбуваються в ушкоджених тканинах (розрив суглобової губи кульшової западини, дефект задньої стінки пахвинного каналу тощо).

Артрогенні ушкодження кульшового суглоба складають 15-21% від усіх причин СПБС [25-27]. Усі вони є прямими показаннями до артроскопії кульшового суглоба. Так, травматичні ушкодження суглобової губи кульшової западини є однією з найчастіших причин артроскопії кульшового суглоба (42% випадків) [25-27].

Висновки

СПБС — поширений патологічний стан у спортсменів, що зазвичай характеризується недостатньо точною та своєчасною діагностикою, внаслідок чого призводить до втрати або зниження професійної придатності. Сьогодні найперспективнішим шляхом вирішення цієї проблеми є чітка діагностика осередку виникнення патологічного процесу й своєчасно розпочате адекватне, патогенетично-обґрунтоване міні-інвазивне лікування хворих із застосуванням ендоскопічної техніки та досягнень сучасної клітинної терапії (аутологічної плазми, багатой факторами росту). Такий підхід дозволяє покращити ефективність лікування спортсменів із синдромом пахвинного болю та прискорює їх повернення до професійної діяльності.

Література

1. Коструб А.А. APC-синдром: клиника, диагностика, лечение / А.А. Коструб, Р.И. Блонский // Спортивная медицина. — 2007. — № 3. — С. 90-95.
2. Коструб О.О. Синдром хронического перерастаивания сухожиль: клиника, диагностика, лечение (обзор литературы) / О.О. Коструб, Р.И. Блонский // Вісник ортопедії, травматології та протезування. — 2008. — № 4. — С. 60-66.
3. Holmich P. Groin pain / P. Holmich, T. Saartok, P. Renstrom // Scandinavian Textbook of Sports Medicine. — 1998. — № 15. — P. 787-793.
4. Jankovic S. The groin pain syndrome / S. Jankovic, D. Huetzel // Arh. Hig. Rada Toksikol. — 2001. — Vol. 52, № 4. — P. 421.
5. Carlos A.G. Hip and pelvis injuries in sports medicine / A.G. Carlos. — Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins, 2010. — P. 5-86.
6. Gilmore J. Groin pain in the soccer athlete: fact, fiction, and treatment / J. Gilmore // Sports Med. — 1998. — № 17. — P. 787-793.
7. Kemp S. The sports hernia a common cause of groin pain / S. Kemp, M.E. Batt // Am. J. Physician and Sports Medicine. — 1998. — № 26. — P. 36-44.
8. Maffulli N. Tendons injuries / N. Maffulli, P. Renstrom. — London: Springer, 2005. — P. 1-321.
9. Gibbon G. Imaging of orthopedic sports injuries / G. Gibbon, E. Shilders. — Berlin: Springer, 2007. — P. 235-265.
10. Renstrom P. Groin injuries in athletes / P. Renstrom, L. Peterson // Br. J. Sports Med. — 1980. — Vol. 14. — P. 30-61.
11. Спортивные травмы. Клиническая практика предупреждения и лечения / Под общ. ред. П. А. Ф. Х. Ренстрема. — Киев: Олимпийская лит-ра, 2003. — 471 с.

12. Спортивные травмы. Основные принципы профилактики и лечения / Под ред. П. А. Ф. Х. Ренстрема. — Киев: Олимпийская лит-ра, 2002. — 378 с.
13. Jozsa L. Human tendons: Anatomy, physiology and pathology / L. Jozsa, P. Kannus // Champaign I. L. Human Kinetics. — New York, 1997. — P. 76-124.
14. Khan K.M. Overuse tendon injuries: Where does the pain come from? / K.M. Khan, J.L. Cook // Sports Med. Arthrosc. Rev. — 2000. — Vol. 8, № 1. — P. 17-31.
15. Neuromuscular hip biomechanics and pathology in the athlete / M.R. Torry, M.L. Schenker, H.D. Martin et al. // Clin Sports Med. — 1980. — Vol. 25. — P. 179-197.
16. Docinovic B. Surgical treatment of chronic groin pain in athletes / B. Docinovic, B. Sebecic // International orthopedics. — 2012. — № 36. — P. 2361-2367.
17. Management of severe lower abdominal or inguinal pain in high-performance athletes / W. Mayers, D. Foley, W. Garret, B. Mandlebaum // Am. J. Sports Med. — 2000. — № 28. — P. 2-8.
18. McCrory P. Nerve entrapment syndromes as a cause of pain in the hip, groin and buttock / P. McCrory, S. Bell // Sports Med. — 1999. — № 27. — P. 261-274.
19. Boyd K.T. Common hip injuries in sport / K.T. Boyd, N.S. Peirce, M.E. Batt // Sports Med. — 1997. — № 24. — P. 273-288.
20. Byrd J. Operative hip arthroscopy / J. Byrd. — New York: Springer, 2005. — P. 18-64.
21. Arthroscopic labral repair in the hip. surgical technique and review of the literature / B.T. Kelly, D.E. Weiland, M.L. Schenker, M.J. Philippon // Arthroscopy. — 2005. — № 21. — P. 1496-1504.
22. Kelly B.T. Hip arthroscopy. current indications, treatment options, and management issues / B.T. Kelly, M.J. Philippon // Am. J. Sports Med. — 2003. — №. — P. 1020-1037.
23. Injuries to the acetabular labrum. classification, outcome, and relationship to degenerative arthritis / J. McCarthy, S. Wardell, J. Mason et al. // American Academy of Orthopedic Surgeons 64th Annual Meeting. — San Francisco: American Academy of Orthopedic Surgeons, 1997.
24. Засаднюк І.А. Вплив мезенхімальних стовбурових клітин на регенерацію суглобового хряща (експериментальне дослідження): Автореф. дис. на здобуття ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.21 «Травматологія та ортопедія» / І.А. Засаднюк. — Київ, 2009. — 16 с.
25. Outerbridge R. The cause of chondromalacia patellae / R. Outerbridge // J. Bone Joint Surg. — 1961. — № 43. — P. 752-754.
26. Sundqvist H. A promising novel therapy for Achilles tendinitis: double-blind comparison of glycosaminoglycan polysulfate and high dose indomethacin / H. Sundqvist, B. Forsskahl, M. Kvist // Int. J. Sports Med. — 1987. — Vol. 8, № 4. — P. 298-303.
27. Michna H. Organisation of collagen fibrils in tendon: changes induced by anabolic steroid. I. Functional and ultrastructural studies / H. Michna // Virchows Arch. [B], Cell Pathol. Incl. Mol. Pathol. — 1986. — Vol. 52, № 1. — P. 75-86.
28. Michna H. Tendon injuries induced by exercise and anabolic steroids in experimental mice / H. Michna // Int. Orthop. — 1987. — Vol. 11, № 2. — P. 157-162.
29. Hamburger V. The history of the discovery of the nerve growth factor / V. Hamburger // J. Neurobiol. — 1993. — Vol. 24, № 7. — P. 893-897.
30. Волькенштейн М.В. Биофизика / М.В. Волькенштейн. — М.: Наука, 1988. — 591 с.
31. Пат. № 2305563 РФ, МПК А61М 1/36, А61К 35/16, А61К 35/14. Способ получения богатой тромбоцитами аутоплазмы / В.Л. Брехов; заявитель и патентообладатель Самодай В.Г. — № 2005125929/15; заявл. 15.08.2005; опубл. 20.02.2007. Бюл. № 25.
32. Самодай В.Г. Использование богатой тромбоцитами аутоплазмы (БОТП) в хирургическом лечении дефектов костной ткани с нарушением непрерывности кости / В.Г. Самодай, В.Л. Брехов, В.Е. Гайдук // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. — М., 2007. — Т. 6, № 2. — С. 493-495.
33. Vascular endothelial growth factor C promotes vasculogenesis, angiogenesis, and collagen constriction in three-dimensional collagen gels / S.M. Bauer, R.J. Bauer, Z.J. Liu et al. // J. Vase. Surg. — 2005. — Vol. 41, № 4. — P. 699-707.
34. Efficacy of platelet-rich plasma in alveolar bone grafting / T. Oyama et al. // J. Oral Maxillofac. Surg. — 2004. — Vol. 62, № 5. — P. 555-558.
35. Fourier and fractal analysis of maxillary alveolar ridge repair using platelet rich plasma (PRP) and inorganic bovine bone / A. Wojtowicz et al. // Int. J. Oral. Maxillofac. Surg. — 2003. — Vol. 32, № 1. — P. 84-86.
36. A novel approach to periodontal tissue regeneration with mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma using tissue engineering technology: A clinical case report / Y. Yamada, M. Ueda, H. Hibi, S. Baba // Int. J. Periodontics Restorative Dent. — 2006. — Vol. 26, № 4. — P. 36.
37. Vogel J.P. Platelet-rich plasma improves expansion of human mesenchymal stem cells and retains differentiation capacity and in vivo bone formation in calcium phosphate ceramics / J.P. Vogel // Platelets. — 2006. — Vol. 17, № 7. — P. 462-469.
38. Antibacterial effect of autologous platelet gel enriched with growth factors and other active substances (in vitro study) / T.M. Bielecki [et al.] // J. Bone Jt. Surg. — 2007. — Vol. 89B, № 3. — P. 417-420.
39. Міцність сухожилля на розтягування після клітинної терапії його дегенеративного пошкодження в експерименті / О.О. Коструб, Р.І. Блонський, І.А. Лазарев та ін. // Вісник ортопедії, травматології та протезування. — 2011. — № 3. — С. 23-26.
40. Клітинні культури стромального походження в терапії експериментальної тендопатії / Н.О. Волкова, О.О. Коструб, Р.І. Блонський та ін. // Ортопедія, травматологія та протезування. — 2012. — № 4. — С. 40-44.

З М І С Т

ХІРУРГІЯ	
«Церулоплазмін: практичні аспекти застосування	
для прискореного відновлення пацієнтів хірургічного профілю	3
Ротація режимів антибіотикотерапії як один із напрямків	
подолання резистентності бактерій	
В.В. Ващук, В.П. Андрющенко, Т.В. Хомченко, Т.П. Кирик	15-16, 18
Ефективність октреотида в ліčení хронічного панкреатита	22
Результати протоколу інтраопераційної іригації	
повідон-йодом області оперативного втручання	
для профілактики інфекцій у хірургії хребта	
Ю. Ониші, К. Масуда, К. Тозава, Т. Каріта	27
Влияние диосмина на факторы ангиогенеза	
у пациентов с хроническими заболеваниями	
вен нижних конечностей	30-31
ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ	
Порівняння ефективності декскетопрофену трометамолу та кеторолаку	
в купіруванні больового синдрому	
у хворих із метастатичним ураженням кісток	35
«Школа гемостазу» – захід, що об'єднує та вдосконалює	
українських лікарів	36-37
ТРАВМАТОЛОГІЯ ТА ОРТОПЕДІЯ	
Проблеми діагностики та лікування синдрому	
пахвинного болю у спортсменів	
О.О. Коструб, Р.І. Блонський, В.В. Котюк, Р.В. Лучко	4-6
Сучасні можливості дієвого впливу на процеси репарації	
кісткової та хрящової тканини	19, 21
МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ	
Клінічні настанови	
з анестезіологічного забезпечення в акушерстві	8, 10-14
Ефективність прегабаліну в лікуванні нейропатичного болю	
у пацієнтів із остеоартрозом	29
Организация и функционирование службы крови:	
международный опыт	38-39
ІСТОРІЯ МЕДИЦИНИ	
История деятельности и роль профессора Н.Л. Володося в развитии	
отечественной и мировой сердечно-сосудистой хирургии	
В.И. Троян, А.В. Чинилин, В.А. Прасол	32-34

ДАЙДЖЕСТ

COVID-19

Пациентку с тяжелой формой COVID-19 вылечили клетками пуповины

Китайские ученые сообщили о нескольких случаях излечения пациентов от коронавируса COVID-19 с помощью трансплантации мезенхимальных клеток пупочного канатика. Одной из них стала 65-летняя китайка с сахарным диабетом. По оценкам ВОЗ, эпидемия COVID-19 носит характер пандемии, и пока от нового вируса нет вакцины и специфической терапии. Сегодня ко всем пациентам применяют неспецифическую противовирусную терапию и симптоматическое лечение в зависимости от состояния человека и от анамнеза.

Учитывая, что большинство летальных случаев вызвано тяжелой воспалительной реакцией и грубыми нарушениями функции легких, ученые в ускоренном режиме разрабатывают альтернативные варианты лечения. Одним из них стала трансплантация стволовых клеток.

Китайские ученые представили новый успешный случай излечения с помощью трансплантации мезенхимальных клеток пупочного канатика, сообщает пресс-служба Института стволовых клеток человека. Ранее Пекин сообщил о семи пациентах, которым тоже успешно выполнили трансплантацию стволовых клеток. Трех человек в больнице города Хаунган готовят к трансплантации.

Трансплантация мезенхимальных клеток пупочного канатика методом внутривенной инфузии была выполнена 65-летней пациентке в тяжелом состоянии в отделении интенсивной терапии в больнице города Куньмин. Женщина заболела в конце января и сначала получала стандартную терапию – противовирусные препараты и антибиотики. После краткосрочного улучшения ее состояние ухудшилось. В анамнезе у нее был сахарный диабет 2-го типа.

Первая инфузия клеток была выполнена 9 февраля, вторая – через три дня. Уже 13 февраля женщина смогла встать с постели. Была зафиксирована положительная динамика, улучшилось общее состояние. Финальную трансплантацию провели 15 февраля. Сегодня все жизненно важные показатели состояния здоровья пациентки вернулись к норме, результат теста на наличие коронавируса – отрицательный.

«Достиженные результаты доказывают, что трансплантация мезенхимальных клеток пупочного канатика может быть идеальным выбором для самостоятельного или комбинированного лечения COVID-19 у пациентов в тяжелом состоянии», – говорится в выводах исследования. «Известно, что коронавирус COVID-19 вызывает серьезные повреждения легких, печени и других органов, может регулировать гиперреактивность иммунной системы, поэтому ученые сейчас обратились к терапии стволовыми клетками. Применение мезенхимальных клеток доказало эффективность и безопасность для многих заболеваний в рамках клинических исследований. Среди них сахарный диабет 2-го типа и его осложнения, ряд аутоиммунных заболеваний, повреждение спинного мозга, аутизм, ДЦП, остеоартроз, рассеянный склероз и другие. Теперь эффект подтвержден и для лечения осложнений от коронавируса COVID-19», – прокомментировал сообщение из Китая директор Гемабанка Александр Приходько.

ESC рекомендовало продолжать терапию антигипертензивными средствами во время эпидемии COVID-19

Европейское общество кардиологов (ESC) выступило с заявлением, в котором признало необоснованными опасения насчет приема ингибиторов АПФ и БРА в условиях вспышки COVID-19 и рекомендовало не прекращать терапию этими препаратами. В связи со свидетельствами высокой смертности у пациентов с COVID-19 и артериальной гипертензией специалисты выдвинули гипотезу о том, что это может быть связано с приемом антигипертензивных средств, говорится в заявлении.

В статье, опубликованной в The Lancet Respiratory Medicine, сообщается, что новый коронавирус подобно SARS-CoV для проникновения в клетку связывается с ангиотензин-превращающим ферментом 2 (АПФ-2). Это вызвало резонанс в социальных сетях Великобритании, где последовали предположения об увеличении риска инфицирования и тяжести протекания COVID-19 при приеме ингибиторов АПФ и БРА, повышающих уровень этого фермента. Вслед за этим некоторые пациенты отказались от приема данных препаратов.

Эксперты ESC рекомендуют врачам и пациентам продолжать терапию антигипертензивными препаратами и подчеркивают, что достаточных клинических и научных данных о рисках приема ингибиторов АПФ и БРА в контексте вспышки COVID-19 нет.

Американские кардиологи предупредили о сердечно-сосудистых рисках COVID-19

Американская коллегия кардиологов (ACC) опубликовала информацию для медицинских специалистов, согласно которой пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) подвергаются особому риску во время эпидемии нового коронавируса. Сообщения о случаях заболевания свидетельствуют, что у больных COVID-19 с сопутствующими патологиями выше риск осложнений и смерти. Так, до 50% госпитализированных пациентов имеют хронические заболевания и 40% – сердечно-сосудистые или цереброваскулярные.

Согласно одному из сообщений, которое было опубликовано в JAMA, из 138 госпитализированных в г. Ухань (КНР) пациентов с COVID-19 у 20% развился острый респираторный дистресс-синдром, у 17% – аритмия и у 7% – повреждение миокарда. Неофициальные источники сообщают, что у некоторых пациентов развивается миокардит.

С учетом существующей неопределенности ACC предлагает следующее:

- У пациентов с COVID-19 старшего возраста необходимо обращать внимание на такие симптомы, как кашель, учащенное дыхание, поскольку они реже поступают в больницы с лихорадкой.
- С учетом повышенного риска вторичной бактериальной инфекции пациентам с ССЗ необходимо регулярно проходить вакцинацию, в том числе против пневмококковой инфекции. Также рекомендуется проходить вакцинацию от гриппа, который может быть спутан с коронавирусной инфекцией.
- Может быть целесообразным лечить больных с COVID-19 и сопутствующими хроническими заболеваниями в приоритетном порядке. Также следует учитывать, что коронавирусная инфекция может маскировать симптомы острого инфаркта миокарда, увеличивая риск гиподиагностики.

По материалам <https://medvestnik.ru>

Клінічні настанови з анестезіологічного забезпечення в акушерстві*

На основі аналізу нових доказових даних і результатів опитування експертів-консультантів комітетом зі стандартів і практичних параметрів Американського товариства анестезіологів (American Society of Anesthesiologists, ASA) у співпраці з Товариством акушерської анестезіології та перинатології (Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology) оновлено практичні рекомендації з анестезіологічної допомоги в акушерстві. Клінічні настанови включають принципи проведення анестезії під час вагінальних пологів, кесаревого розтину (КР), проведення аналгезії при оперативних втручаннях у післяпологовому періоді, а також анестезії при лікуванні акушерських невідкладних станів. У статті викладено основні положення даного документа. Реферативний переклад з англійської: О.О. Волков, д. мед. н., доцент кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та МНС ФПО ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Клінічні настанови — це систематично розроблені рекомендації, які допомагають лікарю та пацієнту у прийнятті рішень у сфері охорони здоров'я. Ці рекомендації можуть бути прийнятні, модифіковані або відхилені відповідно до клінічних потреб та обмежень і не мають на меті замінити місцеву інституційну політику. Крім того, практичні рекомендації, розроблені ASA, не призначені як стандарти або абсолютні вимоги, і їх використання не може гарантувати будь-якого конкретного результату. Практичні рекомендації підлягають перегляду з огляду на розвиток медичних знань, технологій та практики. Вони надають базові настанови, які підкріплюються узагальненням та аналізом сучасної літератури, думкою експертів і практиків, коментарями з відкритих форумів, а також даними про клінічну доцільність.

Ці рекомендації зосереджені на анестезіологічному веденні вагітних під час пологів, при оперативних пологах та на окремих аспектах післяпологового ведення й аналгезії (наприклад, нейроаксіального введення опіоїдів для післяпологової аналгезії після нейроаксіальної анестезії КР). Цільова популяція пацієнток включає, але не обмежується роділлями та породіллями з неускладненими вагітностями або із загальними акушерськими проблемами. Ці настанови не застосовуються до осіб, які підлягають операції під час вагітності, гінекологічних хворих або породіль із хронічними захворюваннями (наприклад, із хворобами серця, нирок або неврологічними хворобами). Крім того, у цих рекомендаціях не розглядаються: 1) післяпологова аналгезія при вагінальних пологах; 2) аналгезія після перев'язування труб або 3) післяопераційна аналгезія після загальної анестезії (ЗА) при КР.

Рекомендації призначені для використання анестезіологами. Вони також можуть слугувати джерелом для інших медичних працівників, які консультують або опікуються пацієнтками, що потребують анестезіологічної допомоги під час пологів, КР та раннього післяпологового періоду.

Наукове обґрунтування

Наукові докази, які використані при розробці цих клінічних настанов, ґрунтуються на сукупних висновках із публікацій у рецензованих журналах. Цитати з літератури отримані з PubMed та інших баз даних медичної інформації, шляхом прямих пошуків в Інтернеті та ручного пошуку посилань, що містяться в розглянутих статтях.

Висновки сукупного аналізу літератури відображені в тексті даного документа за категорією, рівнем та напрямом доказів. Категорії доказів вказують на силу та якість дизайну досліджень. Докази категорії А являють собою результати, отримані з рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), а дані категорії В є результатами спостережень, отриманими з нерандомізованих досліджень або РКД без відповідних груп порівняння. Категорії А надається перевага над ознаками категорії В для будь-якого конкретного результату. Категорії доказів далі поділяються на рівні доказів. Рівні доказів конкретно вказують на силу та якість підсумкових результатів дослідження (наприклад, статистичні висновки, тип даних та кількість досліджень, що звітують/повторюють висновки в рамках категорій доказів). У цьому документі до сумарного звіту для кожної пари «втручання — результат» входить лише найвищий рівень доказів, включаючи спрямоване визначення користі, шкоди або двозначності для кожного результату.

Категорія А

У звіті РКД вносять дані порівняння між клінічними втручаннями для конкретних результатів. Статистично значущі ($p < 0,01$) результати визначаються як корисними (В), так і шкідливими (Н) для пацієнта; статистично незначущі висновки позначаються як неоднозначні (Е).

- Рівень 1: література містить достатню кількість РКД для проведення метааналізу, результати якого є доказовими.

- Рівень 2: література містить декілька РКД, але їх кількість недостатня для проведення ефективного метааналізу для цілей оновлених рекомендацій. Результати цих РКД подаються окремо як докази.

- Рівень 3: література містить єдине РКД, висновки якого є доказовими.

Категорія В

Результати обсерваційних (спостережувальних) досліджень або РКД без відповідних груп порівняння дозволяють зробити висновок про корисність або шкідливість зв'язків між клінічними втручаннями та клінічними результатами. Висновки наводяться з позначенням корисного (В), шкідливого (Н) або неоднозначного (Е) результату. Для досліджень, які містять результати статистичного аналізу, пороговим є значення $p < 0,01$.

- Рівень 1: у літературі містяться результати порівняльних спостережень (наприклад, дослідницькі проекти для когорти та випадкового контролю) з порівняльним статистичним аналізом між клінічними втручаннями для певного клінічного результату.

- Рівень 2: у літературі представлено непорівняльні спостережувальні дослідження з використанням методів аналітичної статистики (наприклад, відносний ризик, кореляція або чутливість/специфічність).

- Рівень 3: у літературі наявні непорівняльні спостережувальні дослідження з використанням методів описової статистики (наприклад, частота та відсоткова частка).

- Рівень 4: література містить описи клінічних випадків. Відсутність достатніх наукових доказів у літературі може мати місце, якщо дані відсутні (тобто не знайдено відповідних досліджень) або їх недостатньо. Недостатність даних літератури не може використовуватися для оцінки зв'язку між клінічними втручаннями та наслідками, оскільки чіткої інтерпретації результатів не отримано через методологічні проблеми (наприклад, суперечливий дизайн чи впровадження дослідження) або дослідження не відповідає критеріям вмісту, як визначено в розділі «Фокус» клінічної настанови.

Докази на основі результатів опитування

Усі докази стосовно кожної теми, отримані шляхом опитування, коментарів в Інтернеті, із листів та редакційних статей, розглядалися при розробці даної настанови. Подібні опитування направлялись експертам-консультантам та рандомно вибраним членам ASA, які працюють у галузі акушерської анестезіології.

Категорія А: думка експерта. Відповіді, отримані у ході опитування призначених робочою групою експертів.

Категорія В: думка членів асоціації. Відповіді від активних членів ASA подано в короткій формі в тексті.

Відповіді експертів та членів ASA зафіксовано за 5-бальною шкалою та підсумовано на основі середніх значень:

- «повністю погоджуюся»: середня оцінка «5» (принаймні 50% відповідей мають оцінку «5»);
- «погоджуюся»: середня оцінка «4» (принаймні 50% відповідей мають оцінку «4» або «4» і «5»);
- «сумнівно»: середній показник «3» (принаймні 50% відповідей мають оцінку «3» або жодна інша категорія відповідей чи комбінація подібних категорій не містить щонайменше 50% відповідей);
- «не погоджуюся»: середня оцінка «2» (принаймні 50% відповідей мають оцінку «2» або «1» і «2»);
- «категорично не погоджуюся»: середня оцінка «1» (принаймні 50% відповідей мають оцінку «1»).

Категорія С: неформальна думка. Свідчення з відкритого форуму, отримані під час розробки цих клінічних настанов, коментарі в Інтернеті, листи та редакційні статті неформально оцінюються та обговорюються під час формування рекомендацій. За необхідності Робоча група може додавати освітню інформацію або застереження на підставі цього інформування.

Клінічні настанови

1. Періанестетична оцінка та підготовка

Періанестетична оцінка та підготовка включає: а) збір анамнезу та фізикальний огляд; б) визначення рівня тромбоцитів під час пологів; в) визначення групи крові та резус-фактора; г) періанестетичне дослідження частоти серцебиття плода.

а) Збір анамнезу та фізикальний огляд

Дані літератури. Хоча це є загальноприйнятою клінічною практикою для перегляду медичних документів та проведення фізичного обстеження, порівняльних досліджень недостатньо, щоб безпосередньо оцінити вплив цих методів. Дослідження з результатами спостережень свідчать, що окремі пацієнтки або клінічні стани (наприклад, гіпертонічні розлади вагітності, такі як прееклампсія та гемоліз, підвищені рівні ферментів печінки та тромбоцитопенія, ожиріння та цукровий діабет) можуть бути пов'язані з акушерськими ускладненнями (В2/В3-Н).

Результати опитування. Консультанти та члени ASA є однаковими з приводу того, що: 1) потрібно визначити анамнез та провести фізикальний огляд перед наданням анестезіологічної допомоги; 2) необхідна наявність системи комунікації для раннього й постійного контакту акушерів, анестезіологів та інших членів міждисциплінарної команди.

б) Визначення рівня тромбоцитів під час пологів

Дані літератури. Їх недостатньо для того, щоб оцінити, чи може звичайний розрахунок тромбоцитів прогнозувати ускладнення, пов'язані з анестезією, у нескромпрометованих породіль. Результати спостережувальних досліджень свідчать, що кількість тромбоцитів та рівень фібриногену пов'язані з частотою післяпологової кровотечі (В2). Інші спостережувальні дослідження та дані про випадки захворювання підтверджують, що визначення кількості тромбоцитів може бути корисним для діагностики гіпертонічних розладів вагітності (прееклампсія, гемоліз, підвищені рівні ферментів печінки й синдром тромбоцитопенії) та інших станів, пов'язаних із коагулопатією (В3/В4-В).

Результати опитування. Консультанти та члени ASA повністю погоджуються з тим, що рішення анестезіолога щодо призначення визначення кількості тромбоцитів має бути індивідуалізованим і заснованим на даних анамнезу пацієнтки (наприклад, симптоми прееклампсії тяжкого ступеня), результатах фізикального огляду та наявності клінічних ознак.

в) Група крові та резус-фактор

Дані літератури. Їх недостатньо для того, щоб з'ясувати, чи пов'язано визначення групи крові та резус-фактора з меншою частотою анестетичних ускладнень у матері. Крім того, даних літератури замало для того, щоб з'ясувати, чи потрібне передпологове визначення сумісності крові для здорових породіль.

Результати опитування. Члени ASA та консультанти повністю погоджуються з тим, що рутинне передпологове визначення сумісності крові не є необхідним для здорових породіль при вагінальних або оперативних пологах. Рішення щодо призначення аналізу на групу крові та резус-фактор або сумісність крові має ґрунтуватися на анамнезі жінки, передбаченні геморагічних ускладнень (наприклад, placenta accreta у пацієнтки з передлежанням плаценти та попередньою операцією на матці) тощо.

г) Періанестетичне дослідження частоти серцебиття плода

Дані літератури. Дослідження показують, що частота серцебиття плода може змінюватися після нейроаксіального введення анестетиків (В3/В4).

Результати опитування. Консультанти та члени ASA повністю погоджуються з тим, що серцевий ритм плода має контролюватися кваліфікованим фахівцем до і після нейроаксіального введення анестетиків під час пологів.

Рекомендації щодо періанестетичної оцінки та підготовки

а) Збір анамнезу та фізикальний огляд

- Визначити анамнез та провести фізикальний огляд перед наданням анестезіологічної допомоги.
- Включає (але не обмежується) анамнез життя та анестезії жінки, відповідний акушерський анамнез, вимірювання артеріального тиску та дослідження дихальних шляхів, серця і легень відповідно до «Практичних рекомендацій із обстеження перед анестезією» ASA.
- Обстеження стану спини пацієнтки, якщо планується нейроаксіальна анестезія.
- Встановлення наявності значних анестезіологічних або

Продовження на стор. 10.

* Медичні аспекти здоров'я жінки, 2019; 1-2 (122-123)

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. Майданик,

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. Пасєнікова,

д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»

В.В. Поворозник,

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. Феценко,

д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізіатрії 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 березень 2020 р.

Газету віддруковано: ТОВ «ПРИНТ МЕДІА»

04053 Київ, Вознесенський узвіз, 14 офіс 16/501

Замовлення № 0161. Наклад 15 000 прим.

Свідоцтво КВ №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 «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 «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 «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 «Діабетологія, тиреоїдологія, 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 «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 «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 «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 «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 «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

НАША АДРЕСА:

«Видавничий дім «Здоров'я України»,

03035, м. Київ,

вул. Генерала Шаповала, 2

Відділ передплати:

тел.: **+ 380 (44) 364-40-28,**

e-mail: podpiska@health-ua.com

www.health-ua.com

www.health-ua.com

Арти номерів «Медичної газети «Здоров'я України» з 2003 року

Здоров'я України

9

Клінічні настанови з анестезіологічного забезпечення в акушерстві

Продовження. Початок на стор. 8.

акушерських факторів ризику потребує обговорення між акушером та анестезіологом.

- Необхідно запровадити систему зв'язку для сприяння ранньому та постійному контакту між акушером, анестезіологами та іншими членами міждисциплінарної команди.

б) Визначення рівня тромбоцитів під час пологів

- Рішення анестезіолога щодо визначення кількості тромбоцитів має бути індивідуалізованим і заснованим на даних анамнезу пацієнтки (наприклад, наявність симптомів прееклампсії тяжкого ступеня), результатах фізичного огляду та клінічних ознаках.

- Звичайний розрахунок тромбоцитів не потрібний у здорових породіль.

в) Визначення групи крові та резус-фактора

- Рутинне передпологове визначення сумісності крові не є необхідним для здорових породіль без ускладнень.

- Рішення щодо призначення визначення групи крові та резус-фактора або сумісності крові має ґрунтуватися на анамнезі жінки, передбаченні геморагічних ускладнень (наприклад, плацента асцета у пацієнтки з передлежанням плаценти та попередньою операцією на матці) тощо.

г) Періанестетичне дослідження частоти серцебиття плода

- Частоту серцебиття плода повинна моніторувати кваліфікована особа до та після нейроаксіального введення анестетика для анальгезії пологів.

- Безперервний електронний запис частоти серцебиття плода не є обов'язковим у кожній клінічній ситуації й може бути неможливим під час встановлення нейроаксіального катетера.

2. Профілактика аспірації

Запобігання аспірації включає: а) вживання прозорих рідин, б) тверду їжу, в) антациди, антагоністи H_2 -рецепторів та метоклопрамід.

а) Прозорі рідини

Дані літератури. Недостатньо опублікованих даних для вивчення зв'язку між часом після останнього вживання прозорих рідин та ризиком виникнення блювання/рефлюксу або аспірації легень під час пологів.

Результати опитування. Члени ASA та консультанти повністю погоджуються з тим, що для пацієнток, які не мають ускладнень, може бути дозволене пероральне споживання помірної кількості прозорих рідин. Особи, які не мають ускладнень і яким запланована операція (наприклад, плановий КР або післяпологове перев'язування труб), можуть вживати помірну кількість прозорих рідин до 2 год перед індукцією анестезії.

б) Тверда їжа

Дані літератури. Точного часу утримання від прийому твердої їжі для запобігання анестезіологічним ускладненням у матері не визначено. Недостатньо даних опублікованої літератури, що стосуються безпеки будь-якого конкретного періоду голодування в акушерських пацієнток.

Результати опитування. Консультанти та члени ASA повністю погоджуються з тим, що: 1) особі, у якої запланована операція (наприклад, плановий КР або післяпологове перев'язування труб), необхідно утримуватися від споживання твердої їжі від 6 до 8 год залежно від типу продуктів, що споживаються (наприклад, вміст жиру); 2) пацієнтки у пологах із додатковими факторами ризику аспірації (з ожирінням, цукровим діабетом та порушенням прохідності дихальних шляхів) або з підвищеним ризиком оперативного розродження (незбалансована картина частоти серцевих скорочень плода) можуть мати додаткові обмеження щодо прийому їжі в кожному окремому випадку; 3) жінкам у пологах слід уникати твердої їжі.

в) Антациди, антагоністи H_2 -рецепторів та метоклопрамід

Дані літератури. РКД показали, що передопераційне застосування пероральних монокомпонентних антацидних засобів (наприклад, цитрат натрію та бікарбонат натрію) асоціюється з підвищеними значеннями рН шлунка протягом перипартального періоду (A2-B) і є неоднозначним щодо об'єму шлунка (A2-E). Рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження показують, що антагоністи H_2 -рецепторів асоціюються з підвищеними значеннями рН шлунка в акушерських пацієнток (A2-B) і є неоднозначними щодо об'єму шлунка (A2-E). Ці дослідження свідчать про те, що метоклопрамід асоціюється зі зменшенням нудоти

й блювання перипартально (A2-B). Немає даних літератури щодо вивчення зв'язку між зменшеною кислотністю шлунка та частотою аспірації легень, блюванням, захворюваністю або смертністю в акушерських пацієнток із аспірацією шлункового вмісту.

Результати опитування. Консультанти та члени ASA погоджуються щодо своєчасного введення пероральних монокомпонентних антацидів, антагоністів H_2 -рецепторів та/або метоклопрамідів для профілактики аспірації перед хірургічними процедурами (наприклад, КР або післяпологове перев'язування труб).

Рекомендації щодо профілактики аспірації

а) Прозорі рідини

- У пологах особам без ускладнень можна дозволити пероральний прийом помірної кількості прозорої рідини.

- Пацієнтки без ускладнень, яким показана планова операція, можуть вживати помірну кількість прозорих рідин до 2 год перед індукцією анестезії.

Приклади прозорих рідин включають (але не обмежуються): воду, фруктові соки без м'якоті, газовані напої, прозорий чай, чорну каву та спортивні напої.

- Об'єм рідини, що всмоктується, є менш важливим, ніж присутність твердих часток у рідині.

- Жінки у пологах із додатковими факторами ризику аспірації (ожиріння, цукровий діабет та порушення прохідності дихальних шляхів) або із підвищеним ризиком оперативного розродження (незбалансована картина серцевого ритму плода) можуть мати додаткові обмеження в кожному конкретному випадку.

б) Тверда їжа

- Пацієнткам у пологах слід уникати твердих продуктів.

- Особам без ускладнень, яким показана планова операція (наприклад, КР або післяпологове перев'язування труб), слід голодувати (відмовитися від прийому твердої їжі) від 6 до 8 год залежно від типу їжі, що поглинається (наприклад, вміст жиру).

в) Антациди, антагоністи H_2 -рецепторів та метоклопрамід

- Перед проведенням хірургічних втручань (КР або післяпологове перев'язування труб) слід розглянути своєчасне застосування пероральних монокомпонентних антацидів, антагоністів H_2 -рецепторів та/або метоклопрамідів для профілактики аспірації.

3. Анестезіологічна допомога під час вагінальних пологів

Організація анестезіологічної допомоги під час вагінальних пологів включає: а) термін початку нейроаксіальної анальгезії та результати пологів; б) нейроаксіальну анальгезію та спробу пологів після попереднього КР; в) методики анестезії/анальгезії.

а) Термін початку нейроаксіальної анальгезії та результат пологів

Дані літератури. Метааналізи РКД свідчать про неоднозначні результати спонтанних, інструментальних пологів та розродження шляхом КР при порівнянні раннього початку (тобто при розширенні шийки матки <4-5 см) та пізнього початку (при розширенні шийки матки >4-5 см) епідуральної анальгезії (ЕА) (A1-E). У РКД, у яких порівнювали розширення шийки матки <2 см із розширенням ≥2 см, також отримано неоднозначні висновки (A3-E). Нарешті, РКД, у яких порівнювали ранню комбіновану спінально-епідуральну анальгезію (КСЕА) із пізньою, повідомляють про неоднозначні висновки щодо частоти КР, інструментальних та спонтанних пологів (A2-E).

Результати опитування. Консультанти та члени ASA повністю погоджуються: 1) надавати пацієнткам на ранній стадії пологів (тобто розширення шийки матки <5 см) можливість нейроаксіальної анальгезії, якщо ця послуга доступна; 2) проводити нейроаксіальну анальгезію на індивідуальній основі; 3) не припиняти нейроаксіальну анальгезію при досягненні розкриття шийки матки.

б) Нейроаксіальна анальгезія та спроба пологів після попереднього КР

Дані літератури. Результати нерандомізованих порівняльних досліджень є неоднозначними щодо способу розродження, тривалості пологів та несприятливих результатів, якщо ЕА використовували при спробі пологів у пацієнток, які перенесли попередній КР (B1-E).

Результати опитування. Консультанти та члени ASA повністю погоджуються запропонувати нейроаксіальні методики для осіб, які намагаються народити самостійно після попереднього розродження шляхом КР. Для цих пацієнток доцільно розглянути питання про раннє встановлення епідурально катетера, який може бути

використаний пізніше для анальгезії пологів або для анестезії в разі оперативного розродження.

в) Методики анестезії/анальгезії

Розгляд анальгетичних/анестетичних методик включає: 1) раннє введення нейроаксіального (тобто спінального або епідурального) катетера для жінок з ускладненнями; 2) епідуральну анальгезію з безперервною інфузією анестетика (continuous infusion epidural, CIE), 3) поєднання епідуральних місцевих анестетиків з опіоїдами; 4) порівняння високих концентрацій місцевих анестетиків із низькими; 5) однократне спінальне введення опіоїдів із місцевими анестетиками або без них; 6) спінальні голки олівцевого типу (pencil-point); 7) КСЕА; 8) контрольовану пацієнткою ЕА (patient-controlled epidural analgesia, PCEA).

1) Раннє введення нейроаксіального (тобто спінального або епідурального) катетера у жінок з ускладненнями

Дані літератури. Їх недостатньо для того, щоб оцінити, чи покращує материнські та/або неонатальні наслідки раннє введення нейроаксіального катетера з негайним або пізнішим застосуванням анальгетика у породіль із ускладненнями.

Результати опитування. Консультанти та члени ASA повністю погоджуються з доцільністю раннього введення нейроаксіального катетера за наявності акушерських (наприклад, двійня або прееклампсія) або анестезіологічних показань (очікуване порушення прохідності дихальних шляхів або ожиріння), щоб зменшити потребу в ЗА у разі невідкладної ситуації.

2) ЕА з безперервною інфузією анестетика (CIE) та

3) Поєднання епідуральних місцевих анестетиків із опіоїдами

Дані літератури. РКД показують, що безперервна інфузія анестетика не пов'язана зі зменшенням болю та дискомфорту у матері порівняно з однократним доведенням введенням опіоїдів під час пологів (A2-B). Даних літератури недостатньо для оцінки CIE порівняно з безперервною довенною інфузією опіоїдів. РКД свідчать про значне зменшення болю під час пологів при CIE порівняно з внутрішньом'язовим введенням опіоїдів (A3-B), з неоднозначними висновками щодо тривалості пологів та способу розродження (A3-E). Нерандомізованим порівняльним дослідженням підтверджуються неоднозначні висновки щодо тривалості пологів та способу розродження, коли безперервну інфузію місцевого анестетика порівнювали з одноразовою спінальною ін'єкцією опіоїдів (B1-E).

Результати опитування. Консультанти та члени ASA повністю погоджуються з тим, що CIE може бути використана для ефективної анальгезії пологів. Якщо прийнято рішення про CIE місцевого анестетика, слід додати опіоїд.

4) Концентрація місцевих анестетиків

Дані літератури. Метааналізи РКД свідчать про кращу якість анальгезії при ЕА порівняно з використанням місцевих анестетиків разом із опіоїдами та еквівалентними концентраціями місцевих анестетиків без опіоїдів (A1-B). Отримані результати були неоднозначними для частоти спонтанного розродження, гіпотензії, свербіжу та оцінки за шкалою Апгар на 1-й хвилині (A1-E).

Висновки РКД є неоднозначними щодо ефективності анальгезії та тривалості пологів, якщо CIE місцевих анестетиків низької концентрації з опіоїдами порівнювали з більш високими концентраціями місцевих анестетиків без опіоїдів для підтримки анальгезії (A2-E). Метааналізи РКД також є неоднозначними щодо спонтанного розродження та оцінки новонароджених за шкалою Апгар, коли CIE місцевих анестетиків у низьких концентраціях з опіоїдами порівнювали з більш високими концентраціями місцевих анестетиків без опіоїдів (A1-E). Частота моторного блоку є меншою для нижчих концентрацій місцевих анестетиків (A1-B). Даних літератури недостатньо для визначення впливу епідуральних місцевих анестетиків із опіоїдами на інші результати у матері (наприклад, гіпотензія, нудота, свербіж, депресія органів дихання та затримка сечі).

Результати опитування. Консультанти та члени ASA повністю погоджуються з доцільністю використовувати знижені концентрації місцевих анестетиків з опіоїдами, щоб мінімізувати ймовірність моторного блоку.

5) Однократне спінальне введення опіоїдів із місцевими анестетиками або без них

Дані літератури. РКД показують більш тривалу анальгезію при використанні спінального введення опіоїдів порівняно з доведенням введенням опіоїдів (A1-B). Нерандомізовані порівняння є неоднозначними щодо тривалості пологів, способу розродження та інших несприятливих наслідків, таких як нудота, блювання, головний біль і свербіж (B1-E). Даних літератури недостатньо для порівняння одноразового спінального введення опіоїдів із місцевими анестетиками проти одноразового спінального введення опіоїдів без місцевих анестетиків.

Результати опитування. Консультанти та члени ASA погоджуються, що одноразове спінальне введення опіоїдів із місцевими анестетиками або без них може бути використане для забезпечення ефективної (хоча й обмеженої у часі) анальгезії пологів, якщо передбачаються спонтанні вагінальні пологи. Члени ASA та консультанти

є одностайними в тому, що місцевий анестетик може бути доданий до опіюду при спінальному введенні, щоб збільшити тривалість і поліпшити якість аналгезії.

б) Спінальні голки типу «олівець» (pencil-point)

Дані літератури. Метааналіз РКД показує, що використання голок типу «олівець» для спінальної анестезії знижує частоту післяпункційного головного болю порівняно з голками з ріжучим кінцем (A1-B).

Результати опитування. Консультанти та члени ASA повністю погоджуються з використанням голок типу «олівець» замість ріжучих спінальних голок, щоб звести до мінімуму ризик післяпункційного головного болю.

7) КСЕА

Дані літератури. Метааналіз РКД свідчить про кращу аналгезію та більш швидкий початок такої (A2-B) при проведенні КСЕА місцевими анестетиками з опіюдами порівняно з ЕА місцевими анестетиками з опіюдами; неоднозначні дані отримано щодо задоволення матерів аналгезією, способу розродження, частоти гіпотензії, свербіжу та оцінки за шкалою Апгар на 1-й хвилині (A1-E). Проте в метааналізі РКД повідомляється про підвищення частоти моторного блоку при застосуванні КСЕА (A1-H).

Результати опитування. Консультанти та члени ASA повністю погоджуються із наступним: 1) якщо очікується, що пологи будуть тривати довше, ніж анальгетичний ефект від введених спінальних препаратів або якщо є висока ймовірність оперативного розродження, розглянути методику катетеризації замість одноразової ін'єкції; 2) методика КСЕА може бути використана для забезпечення ефективного та швидкого початку аналгезії пологів.

8) РСЕА

Дані літератури. Метааналіз РКД свідчить про зменшення споживання анальгетиків при використанні РСЕА (A1-B) порівняно з СІЕ, а також про неоднозначність виявлених даних щодо тривалості пологів, способу розродження, моторного блоку та оцінки за шкалою Апгар на 1-й і 5-й хвилини при порівнянні РСЕА із СІЕ (A1-E). Крім того, метааналіз РКД вказує на більш високу анальгетичну ефективність РСЕА з постійною фоновою інфузією порівняно з РСЕА без такої (A1-B) і неоднозначність щодо способу розродження та частоти моторного блоку (A1-E).

Результати опитування. Консультанти та члени ASA повністю погоджуються, що РСЕА може бути використана для забезпечення ефективного й гнучкого підходу для підтримки аналгезії у пологах. Використання РСЕА може бути кращим за СІЕ із постійною швидкістю інфузії для забезпечення менших анестезіологічних втручань та зниження дози місцевих анестетиків. Консультанти та члени ASA погоджуються, що РСЕА може використовуватися з фоновою інфузією або без неї.

Рекомендації з анестезіологічної допомоги під час вагінальних пологів

а) Термін початку нейроаксіальної аналгезії та результат пологів

- Запропонувати роділлі на ранній стадії пологів (при дилатації шийки <5 см), коли це можливо.
- Пропонувати нейроаксіальну аналгезію індивідуально кожній жінці незалежно від ступеня розкриття шийки матки.
- Запевнити пацієнтку в тому, що використання нейроаксіальної аналгезії не підвищує частоту розродження шляхом КР.

б) Нейроаксіальна аналгезія та спроба пологів після попереднього КР

- Пропонуйте нейроаксіальні методики пацієнткам, які намагаються народжувати самостійно після попереднього розродження шляхом КР.
- Для цих пацієнток доцільно розглянути питання про раннє встановлення епідурально катетера, який може бути використаний пізніше для аналгезії пологів або для анестезії в разі оперативного розродження.

в) Методики анестезії/аналгезії

1) Раннє введення нейроаксіального (тобто спінального або епідурального) катетера для жінок із ускладненнями

- Розглянути раннє введення нейроаксіального катетера з акушерських (двійня або прееклампсія) чи анестезіологічних показань (наприклад, очікуване порушення прохідності дихальних шляхів або ожиріння), щоб зменшити потребу в ЗА у разі невідкладної ситуації.
- У цих випадках встановлення нейроаксіального катетера може передувати початку пологів або навіть прохання пацієнтки про аналгезію пологів.

2) СІЕ та 3) Поєднання епідуральних місцевих анестетиків з опіюдами

- СІЕ може бути використана для ефективного аналгезії пологів.
- Якщо прийнято рішення про СІЕ місцевого анестетика, для зниження його концентрації, поліпшення якості аналгезії та мінімізації моторного блоку може бути доданий опіюд.

4) Концентрація місцевих анестетиків

- Використовуйте знижені концентрації місцевих анестетиків з опіюдами, щоб мінімізувати моторний блок.

5) Однократне спінальне введення опіюдів з місцевими анестетиками або без них

- Одноразове спінальне введення опіюдів з місцевими анестетиками або без них може бути використане для забезпечення ефективної (хоча й обмеженої у часі) аналгезії пологів, якщо передбачаються спонтанні вагінальні пологи.

- Місцевий анестетик може бути доданий до опіюду при спінальному введенні, щоб збільшити тривалість і поліпшити якість аналгезії.

- Якщо очікується, що тривалість пологів буде більшою, ніж анальгетичний ефект обраних препаратів для спінального введення, або якщо існує ймовірність оперативного розродження, то замість одноразового введення розглянути використання катетера.

- Щоб збільшити тривалість і поліпшити якість аналгезії, при спінальному введенні місцевий анестетик може бути доданий до опіюду.

б) Спінальні голки типу «олівець» (pencil-point)

Використовуйте спінальні голки типу «олівець» замість ріжучих спінальних голок, щоб звести до мінімуму ризик післяпункційного головного болю.

7) КСЕА

- Якщо очікується, що тривалість пологів буде більшою, ніж анальгетичний ефект обраних препаратів для спінального введення, або якщо існує ймовірність оперативного розродження, то замість одноразового введення розглянути використання катетера.

- Методика КСЕА може бути використана для забезпечення ефективного та швидкого початку аналгезії пологів.

8) РСЕА

- РСЕА може бути застосована для забезпечення ефективного й гнучкого підходу для підтримки аналгезії у пологах.

- Використання РСЕА може бути кращим за СІЕ із постійною швидкістю інфузії для забезпечення зниження дози місцевих анестетиків.

- РСЕА може застосовуватися із фоновою інфузією або без неї.

4. Видалення залишків невідділеної плаценти

До цього розділу включено: а) методи анестезії при видаленні залишків плаценти; б) застосування нітрогліцерину для релаксації матки.

а) Методи анестезії

Дані літератури. Даних літератури недостатньо для того, щоб оцінити, чи є конкретна анестезіологічна техніка ефективнішою за іншу при видаленні плаценти.

Результати опитування. Консультанти та члени ASA повністю погоджуються з наступним: 1) слід оцінити стан гемодинаміки перед введенням нейроаксіальної анестезії; 2) якщо встановлено епідуральний катетер і в пацієнтки стабільна гемодинаміка, розглянути можливість проведення ЕА. Консультанти та члени Асоціації погоджуються, що необхідно рекомендувати профілактику аспірації. Консультанти та члени ASA повністю погоджуються з тим, що седацию/аналгезію слід титрувати ретельно з огляду на потенційний ризик депресії органів дихання та аспірації легень протягом раннього післяпологового періоду. У випадках, пов'язаних із масивними кровотечами в матері з гемодинамічною нестабільністю, ЗА з ендотрахеальною інтубацією може розглядатися як більш прийнятна, ніж нейроаксіальна анестезія.

б) Нітрогліцерин для релаксації матки

Дані літератури. РКД, у яких порівнюють довенне або сублінгвальне введення нітрогліцерину із плацебо з метою релаксації матки, надають суперечливі висновки щодо успішного видалення невідділеної плаценти (A2-E). Спостережувальні дослідження та повідомлення про клінічні випадки свідчать про успішну релаксацію матки та успішне видалення плаценти після довенного або сублінгвального введення нітрогліцерину (B3/B4).

Результати опитування. Члени ASA та консультанти повністю погоджуються, що нітрогліцерин може використовуватися як альтернатива тербуталіну сульфату або загальній ендотрахеальній анестезії з галогенованими анестетиками для релаксації матки під час видалення невідділеної плацентарної тканини.

Рекомендації щодо анестезіологічної тактики

під час видалення залишків невідділеної плаценти

а) Методи анестезії

- Загалом не існує методу анестезії, який має переваги для видалення невідділеної плаценти.
- Якщо встановлено епідуральний катетер і пацієнтка має стабільну гемодинаміку, слід розглянути питання про проведення ЕА.
- Оцінити стан гемодинаміки перед введенням нейроаксіальної анестезії.
- Розглянути профілактику аспірації.

- Ретельно проводити титрування седатив/аналгезії з огляду на потенційний ризик депресії органів дихання та аспірації легень протягом раннього післяпологового періоду.

- У випадках, пов'язаних із масивними кровотечами у матері з гемодинамічною нестабільністю, ЗА з ендотрахеальною інтубацією може розглядатися як перевага над нейроаксіальною анестезією.

б) Нітрогліцерин для релаксації матки

- Нітрогліцерин може використовуватися як альтернатива тербуталіну сульфату або загальній ендотрахеальній анестезії з галогенованими анестетиками для релаксації матки під час видалення невідділеної плацентарної тканини.
- Ініціювання лікування додатковими дозами довенного або сублінгвального (наприклад, таблетки або дозований спрей) нітрогліцерину може бути використано для достатнього розслаблення матки.

5. Анестезіологічна допомога при кесаревому розтині

Дані рекомендації складаються з таких розділів: а) обладнання, приміщення та персонал; б) загальна, епідуральна, спінальна або КСЕА; в) довенне переднавантаження або конавантаження рідиною; г) ефедрин або фенілефрин; ґ) нейроаксіальні опіюди для післяопераційної аналгезії після нейроаксіальної анестезії.

а) Обладнання, приміщення та персонал

Дані літератури. Їх недостатньо для того, щоб оцінити переваги в забезпеченні обладнанням, приміщеннями та допоміжним персоналом в акушерських операційних порівняно з тим, чим обладнані загальні операційні.

Результати опитування. Консультанти та члени ASA повністю погоджуються з тим, що обладнання, засоби та персонал, доступні в акушерських операційних, мають бути зіставними з такими, що доступні у загальних операційних. Ресурси для лікування потенційних ускладнень (складна інтубація, неадекватна анестезія, гіпотензія, депресія органів дихання, системна токсичність місцевих анестетиків, свербіж та блювання) також мають бути доступними в комплексі акушерських операційних. Відповідне обладнання та персонал мають бути доступними для догляду за акушерськими пацієнтками, які відновлюються після основних методів нейроаксіальної анестезії або ЗА.

б) Загальна, епідуральна, спінальна анестезія або КСЕА

Дані літератури. РКД показують більш високу оцінку стану новонародженого за шкалою Апгар на 1-й і 5-й хвилинах при ЕА порівняно із ЗА (A2-B) та неоднозначні результати щодо значень рН крові з пуповинної артерії (A2-E). Якщо спінальна анестезія порівнюється із ЗА, то мають місце неоднозначні оцінки за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилинах, значення рН крові з пуповинної артерії (A1-E), а також неоднозначні оцінки щодо загального часу перебування пацієнтки в операційній порівняно з епідуральною, спінальною та загальною анестезією (A2-E). Коли спінальна анестезія порівнюється з ЕА, результати РКД є неоднозначними щодо часу від початку пологів до розродження, частоти гіпотонії, значення рН пуповинної крові та оцінки за шкалою Апгар (A2-E). При порівнянні КСЕА з ЕА виявлено неоднозначні результати стосовно частоти гіпотензії та кількості балів за шкалою Апгар на 1-й хвилині (A2-E). Крім того, наявні неоднозначні висновки при порівнянні КСЕА зі спінальною анестезією щодо часу розродження, часу знаходження в операційній, гіпотензії, оцінки за шкалою Апгар на 1-й і 5-й хвилинах (A2-E).

Результати опитування. Консультанти та члени ASA повністю погоджуються з тим, що рішення щодо використання конкретної методики анестезії для КР має прийматися індивідуально для кожної жінки, виходячи з анестезіологічних, акушерських факторів ризику чи факторів ризику плода (наприклад, плановий або ургентний КР), бажання пацієнтки і думки анестезіолога. Зміщення матки (зазвичай ліворуч) має зберігатися до народження дитини, незалежно від використовуваної методики анестезії. Рекомендовано нейроаксіальні методи анестезії як перевага над ЗА для більшості КР. Якщо обрано спінальну анестезію, замість гострих спинномозкових голок слід використовувати спінальні голки типу «олівець». Для термінового КР функціонуючий епідуральний катетер (попередньо встановлений) може бути використаний як альтернатива виконанню спінальної анестезії заново. ЗА може бути найбільш прийнятним вибором у деяких випадках (виражена брадикардія плода, розрив матки, тяжкий крововилив, тяжке відторгнення плаценти, пролапс пуповини та передчасні пологи при ножному передлежанні).

в) Довенне переднавантаження або конавантаження рідиною

Дані літератури. Результати РКД, у яких порівнюється довенне переднавантаження або конавантаження рідиною з відсутністю інфузії рідини взагалі, суперечливі щодо частоти гіпотонії у матері (A2-E). Метааналіз РКД є неоднозначним щодо гіпотензії у матерів при довенній інфузії

Клінічні настанови з анестезіологічного забезпечення в акушерстві

Продовження. Початок на стор. 8.

рідини методом переднавантаження порівняно з конавантаженням (A2-E).

Результати опитування. Консультанти та члени ASA є достовірними, що доведення переднавантаження рідиною може бути використано для зниження частоти гіпотонії у пацієнтки під час спінальної анестезії КР. Переднавантаження рідиною знижує частоту материнської гіпотензії та потребує введення доведеного фіксованого об'єму рідини, і це не має затримувати початок спинномозкової анестезії.

г) Ефедрин або фенілефрин

Дані літератури. За результатами метааналізу подвійних сліпих плацебо-контрольованих РКД, частота гіпотензії у матерів знижується під час анестезії КР при доведеному введенні ефедрину порівняно з плацебо (A1- B). Результати РКД є неоднозначними щодо гіпотензії при порівнянні внутрішньом'язового введення ефедрину з плацебо (A2-E). При порівнянні фенілефрину спостерігається зниження частоти гіпотензії при застосуванні більш високих доз (A2-B) та неоднозначність результатів при застосуванні нижчих доз фенілефрину (A2-E). Метааналіз подвійних сліпих РКД свідчить про зниження частоти гіпотонії при порівнянні інфузії фенілефрину з ефедриним (A1-B). Значення рН пуповинної крові були вищими при використанні фенілефрину порівняно з ефедриним (A1-H).

Результати опитування. Консультанти та члени ASA повністю погоджуються, що доведення введення як ефедрину, так і фенілефрину може бути використано для лікування гіпотензії під час нейроаксимальної анестезії.

г) Нейроаксимальне введення опіоїдів для післяопераційної аналгезії

Дані літератури. РКД, у яких порівнювали епідуральне введення опіоїдів із періодичними доведеними або внутрішньом'язовими ін'єкціями цих препаратів, свідчать про перевагу післяопераційного знеболення епідуральним введенням опіоїдів після КР (A2-B). Метааналіз РКД підтверджує неоднозначні дані щодо виявлення нудоти, блювання та свербіж (A1-E). РКД показують крашу післяопераційну аналгезію при використанні KCEA порівняно із доведеною аналгезією, контрольованою пацієнткою (A2-B), з неоднозначними висновками щодо нудоти, блювання, свербіж та седатії (A2-E).

Результати опитування. Консультанти та члени ASA повністю погоджуються з тим, що після нейроаксимальної анестезії КР слід обирати нейроаксимальне введення опіоїдів, а не періодичні парентеральні ін'єкції даних препаратів.

Рекомендації щодо анестезіологічної допомоги при КР

а) Обладнання, приміщення та персонал

- Забезпечення обладнанням, засобами та персоналом в акушерських операційних має бути зіставним із тим, що є доступним у загальних операційних.
- Ресурси для лікування потенційних ускладнень (складна інтубація, неадекватна анестезія, гіпотензія, депресія органів дихання, системна токсичність місцевих анестетиків, свербіж та блювання) також мають бути доступними в комплексі акушерських операційних.
- Відповідне обладнання та персонал мають бути доступними для догляду за акушерськими пацієнтками, які відновлюються після застосування основних методів нейроаксимальної анестезії або ЗА.

б) Загальна, епідуральна, спінальна анестезія або KCEA

- Рішення щодо використання конкретної методики анестезії для КР має прийматися індивідуально для кожної жінки, виходячи з анестезіологічних, акушерських факторів ризику чи факторів ризику плода (наприклад, плановий або ургентний КР), бажання пацієнтки і думки анестезіолога.
- Зміщення матки (зазвичай ліворуч) має зберігатися до народження дитини незалежно від використовуваної методики анестезії.
- Вибрати нейроаксимальні методи анестезії як переважні порівняно із ЗА для більшості випадків КР.
- Якщо обрано спінальну анестезію, замість гострих спинномозкових голок слід використовувати спінальні голки типу «олівець».
- Для термінового КР функціонуючий епідуральний катетер (попередньо встановлений) може бути використаний як альтернатива виконанню спінальної анестезії заново.
- ЗА може бути найбільш прийнятним вибором в деяких випадках (виражена брадикардія плода, розрив матки, тяжкий крововилив, тяжке відторгнення плаценти тощо).

в) Довення переднавантаження або конавантаження рідиною

- Довення переднавантаження рідиною може бути використано для зниження частоти гіпотонії у роділлі під час спінальної анестезії КР.
- Не слід відкладати початок спинномозкової анестезії для введення фіксованого внутрішньовенного об'єму рідини.

г) Ефедрин або фенілефрин

- Для лікування гіпотензії під час нейроаксимальної анестезії можливе використання як ефедрину, так і фенілефрину.
- За відсутності брадикардії у матері доцільно вибрати фенілефрин з огляду на поліпшення кислотно-основного статусу плода при неускладненій вагітності.

г) Нейроаксимальні опіоїди для післяопераційної аналгезії після нейроаксимальної анестезії

- Після нейроаксимальної анестезії КР слід обрати нейроаксимальне введення опіоїдів, а не періодичні парентеральні ін'єкції опіоїдів.

6. Післяпологове перев'язування труб

Дані літератури. Їх недостатньо, щоб оцінити переваги нейроаксимальної анестезії порівняно із ЗА для післяпологового перев'язування труб, а також для оцінки впливу часу проведення такої операції на материнські результати.

Результати опитування. Консультанти та члени ASA є достовірними в тому, що перед післяпологовим перев'язуванням труб пацієнтка не повинна вживати перорально тверді продукти протягом 6-8 год залежно від вмісту їжі (наприклад, вміст жиру). Як час початку процедури, так і рішення про використання конкретної анестезіологічної методики (тобто нейроаксимальна або ЗА) мають розглядатися індивідуально з урахуванням анестезіологічних і акушерських факторів ризику (наприклад, крововтрата) та вимог пацієнтки. Експерти повністю погоджуються з вибором нейроаксимальних методів як пріоритетних перед ЗА у більшості випадків операцій післяпологового перев'язування труб.

Рекомендації для післяпологового перев'язування труб

- Перед післяпологовим перев'язуванням труб пацієнтка не повинна вживати твердих продуктів протягом 6-8 год залежно від типу їжі (наприклад, вміст жиру).
- Провести профілактику аспірації.
- Як час початку процедури, так і рішення про використання конкретної анестезіологічної методики (нейроаксимальна або ЗА) мають розглядатися індивідуально з урахуванням анестезіологічних, акушерських факторів ризику (наприклад, крововтрата) та вимог пацієнтки.
- Необхідно робити вибір на користь нейроаксимальних методів як пріоритетних перед ЗА для більшості операцій післяпологового перев'язування труб.

Слід мати на увазі, що спорожнення шлунка буде сповільнене у пацієнток, які отримали опіоїди під час пологів.

Використання епідурального катетера, призначеного для анестезії пологів, може бути неефективним при знеболенні у післяпологовому періоді.

Якщо операція з післяпологового перев'язування труб проводитиметься до виписки пацієнтки з лікарні, не слід намагатися проводити процедуру в той час, коли це може завадити іншим аспектам її лікування у післяпологовому відділенні.

7. Ведення акушерських та анестезіологічних невідкладних станів

Цей розділ рекомендацій включає: а) ресурси для ведення невідкладних ситуацій при кровотечах; б) обладнання для ведення надзвичайних ситуацій при патології дихальних шляхів; в) серцево-легеневу реанімацію.

а) Ресурси для ведення невідкладних станів при кровотечах

Дані літератури. Спостережувальні дослідження показують, що наявність ресурсів для невідкладних станів при кровотечах може бути пов'язана зі зменшенням кількості материнських ускладнень (B3/B4-B).

Результати опитування. Консультанти та члени ASA повністю погоджуються із тим, що установам, які надають акушерську допомогу, слід мати ресурси для лікування невідкладних станів при акушерських кровотечах.

б) Обладнання для ведення невідкладних станів, пов'язаних із патологією дихальних шляхів

Дані літератури. Описи випадків із практики свідчать, що наявність обладнання для ведення невідкладних станів

при патології дихальних шляхів може бути пов'язана зі зменшенням кількості ускладнень у жінки, плода та новонародженого (B4-B).

Результати опитування. Консультанти та члени ASA є достовірними в тому, що пологові зали та акушерські операційні повинні мати підготовлений персонал та обладнання для ведення невідкладних станів при патології дихальних шляхів відповідно до клінічних настанов ASA із ведення осіб із порушенням прохідності дихальних шляхів, включаючи пульсоксиметр та капнометр.

в) Серцево-легенева реанімація

Дані літератури. Їх недостатньо для оцінки ефективності серцево-легеневої реанімації в акушерських пацієнток під час пологів. У разі зупинки серця дослідники з Американської асоціації серця стверджують, що від 4 до 5 хвилин — це максимальний час, за який реаніматологам потрібно визначити, чи може серцевий ритм бути відновлений за допомогою базової підтримки життєдіяльності (Basic Life Support, BLS) та поглибленої серцево-судинної підтримки життєзабезпечення (Advanced Cardiac Life Support, ACLS). Розродження може поліпшити результат серцево-легеневої реанімації матері шляхом зняття аортокавальної компресії. Експерти також зазначають, що найвища виживаність немовлят на терміні гестації >24-25 тиж, відбувається при розродженні не пізніше 5 хвилин від зупинки серця матері.

Результати опитування. Консультанти та члени ASA повністю погоджуються з тим, що обладнання для базової та поглибленої підтримки життєзабезпечення має бути доступне негайно в операційних акушерського профілю й у разі зупинки серця жінки під час пологів необхідно розпочати стандартні реанімаційні заходи з особливостями для вагітних, наприклад зміщення матки ліворуч та підготовка до екстреного розродження.

Рекомендації з ведення акушерських та анестезіологічних невідкладних станів

а) Ресурси для ведення невідкладних ситуацій при кровотечах

• Установи, які надають акушерську допомогу, повинні мати доступні ресурси для лікування невідкладних станів при акушерських кровотечах:

- внутрішньовенні катетери великого діаметра;
- пристрої для підігрівання інфузійних розчинів;
- пристрої для зігрівання тіла пацієнтки з прискореною циркуляцією повітря;
- ресурси з пункту зберігання крові;
- протокол із масивної гемотрансфузії;
- пристрої для прискореної інфузії розчинів та препаратів і компонентів крові (наприклад, камери, які можна стискати руками; мішки, які можна надувати самостійно; автоматичні інфузійні пристрої тощо).

Вище надано перелік рекомендованого обладнання. Проте пристрої та витратні матеріали мають бути відібрані з урахуванням специфічних цілей, побажань або навичок членів команди.

У разі виникнення надзвичайної ситуації необхідно проводити трансфузію однострунної або І(О) резус-негативної крові.

У випадках тяжкої кровотечі, якщо банк крові не доступний або пацієнтка відмовляється від трансфузії заготовленої крові, слід розглянути можливість інтраопераційного застосування системи Cell Saver (автотрансфузія крові).

б) Обладнання для ведення складних невідкладних станів, пов'язаних із патологією дихальних шляхів

• Пологові зали та акушерські операційні повинні мати підготовлений персонал та обладнання для ведення невідкладних станів відповідно до рекомендацій ASA із ведення пацієнток із порушенням прохідності дихальних шляхів, включаючи пульсоксиметр та капнометр.

Базове обладнання для підтримання прохідності дихальних шляхів має бути доступним постійно при проведенні нейроаксимальної аналгезії:

- ларингоскоп із набором клинків;
- ендотрахеальні трубки зі стилетами;
- джерело кисню;
- відсмоктувач із трубкою та мигдалеподібним наконечником;
- самонадувний мішок та маска для вентиляції під позитивним тиском;
- препарати для підтримки гемодинаміки, м'язові релаксанти, гіпнотики.

Подано перелік рекомендованого обладнання. Проте пристрої та витратні матеріали мають бути відібрані з урахуванням специфічних цілей, побажань або навичок членів команди.

Мобільне обладнання для відновлення прохідності дихальних шляхів має бути легкодоступним в операційних акушерських відділень.

Запропонований вміст переносної укладки для відновлення прохідності дихальних шляхів в акушерських операційних:

– ларингоскоп із жорсткими клинками різної форми та розмірів;
– відеоларингоскопічні пристрої;
– інтубаційні трубки різних розмірів;
– скеровувач ендотрахеальної трубки, наприклад напівгнучкий стилет, стилет зі світлом, шипці для маніпуляції із дистальним кінцем ендотрахеальної трубки тощо:

– щонайменше один пристрій для екстреної нехірургічної вентиляції дихальних шляхів, включаючи маску для обличчя або надгортанні пристрої (ларингеальна маска, інтубаційна ларингеальна маска, ларингеальний повітровід);
– набір для хірургічного відновлення прохідності верхніх дихальних шляхів (наприклад, для крикотиреотомії).

Наведено перелік рекомендованого обладнання. Проте пристрої та витратні матеріали мають бути відібрані з урахуванням специфічних цілей, побажань або навичок членів команди.

Схема та алгоритм дій при інтубації патологічних дихальних шляхів мають знаходитися на видному місці.

Якщо інтубація трахеї не вдалася, слід спробувати вентиляцію з маскою та тиском на персеподібний хрящ або за допомогою надгортанних пристроїв (ларингеальна маска, інтубаційна ларингеальна маска, ларингеальний повітровід), щоб підтримувати прохідність дихальних шляхів та проводити вентиляцію легень.

Якщо привести пацієнтку до тями шляхом вентиляції легень неможливо, потрібно відновити прохідність дихальних шляхів хірургічним шляхом.

в) Серцево-легенева реанімація

• Базові та спеціальні засоби життєзабезпечення мають бути негайно доступними в операційних блоках акушерських стаціонарів.

• При зупинці серця необхідно розпочати стандартні реанімаційні заходи.

Зміщення матки (зазвичай ліворуч) має підтримуватися постійно до розродження.

Якщо кровообіг у пацієнтки не відновлюється протягом 4 хвилини, акушери повинні розпочати розродження шляхом КР.

Зведені рекомендації

1. Рекомендації щодо періанестетичної оцінки та підготовки

а) Збір анамнезу та фізикальний огляд

• Визначити анамнез та провести фізикальний огляд перед наданням анестезіологічної допомоги.

Включає (але не обмежується) анамнез життя та анестезій жінки, відповідний акушерський анамнез, вимірювання артеріального тиску та дослідження дихальних шляхів, серця і легень відповідно до «Практичних рекомендацій із обстеження перед анестезією» ASA.

Обстеження стану спини пацієнтки, якщо планується нейроаксіальна анестезія.

Встановлення наявності значних анестезіологічних або акушерських факторів ризику потребує обговорення між акушером та анестезіологом.

• Необхідно запровадити систему зв'язку для сприяння ранньому та постійному контакту між акушерками, анестезіологами та іншими членами міждисциплінарної команди.

б) Визначення рівня тромбоцитів під час пологів

• Рішення анестезіолога щодо визначення кількості тромбоцитів має бути індивідуалізованим і заснованим на даних анамнезу пацієнтки (наприклад, симптоми прееклампсії тяжкого ступеня), фізичному огляді та клінічних ознаках.

Звичайний розрахунок тромбоцитів не потрібний у здорових породіль.

в) Визначення групи крові та резус-фактора

• Рутинне передпологове визначення сумісності крові не є необхідним для здорових породіль без ускладнень.

• Рішення щодо призначення визначення групи крові та резус-фактора або сумісності крові має ґрунтуватися на анамнезі жінки, передбаченні геморагічних ускладнень (наприклад, placenta accreta у пацієнтки із передлежанням плаценти та попередньою операцією на матці) тощо.

г) Періанестетичне дослідження частоти серцебиття плода

• Частоту серцебиття плода повинна моніторувати кваліфікована особа до та після нейроаксіального введення анестетика для аналгезії пологів.

Безперервний електронний запис частоти серцебиття плода не є обов'язковим у кожній клінічній ситуації й може бути неможливим під час встановлення нейроаксіального катетера.

2. Рекомендації щодо профілактики аспірації

а) Прозорі рідини

• У пологах особам без ускладнень можна дозволити пероральний прийом помірної кількості прозорої рідини.
• Пацієнтки без ускладнень, яким показана планова операція, можуть вживати помірну кількість прозорої рідини до 2 год перед індукцією анестезії.

Приклади прозорих рідин: вода, фруктові соки без м'якоті, газовані напої, прозорий чай, чорна кава, спортивні напої тощо.

Об'єм рідини, що всмоктується, є менш важливим, ніж присутність твердих часток у рідині.

• Жінки у пологах з додатковими факторами ризику аспірації (ожиріння, цукровий діабет та порушення прохідності дихальних шляхів) або з підвищеним ризиком оперативного розродження (незбалансована картина серцевого ритму плода) можуть мати додаткові обмеження в кожному конкретному випадку.

б) Тверда їжа

• Пацієнткам у пологах слід уникати твердих продуктів.
• Особам без ускладнень, яким показана планова операція (наприклад, КР або післяпологове перев'язування труб), слід голодувати (відмовитися від прийому твердої їжі) від 6 до 8 год залежно від типу їжі, що поглинається (наприклад, вміст жиру).

в) Антациди, антагоністи H₂-рецепторів та метоклопрамід

• Перед проведенням хірургічних втручань (КР або післяпологове перев'язування труб) необхідно розглянути своєчасне застосування пероральних монокомпонентних антацидів, антагоністів H₂-рецепторів та/або метоклопрамиду для профілактики аспірації.

3. Рекомендації з анестезіологічної допомоги під час вагінальних пологів

а) Термін початку нейроаксіальної аналгезії та результат пологів

• Запропонувати роділлі анестезію на ранніх стадіях пологів (при дилатації шийки матки <5 см), коли це можливо.

• Пропонувати нейроаксіальну аналгезію індивідуально кожній жінці незалежно від ступеня розкриття шийки матки.

Запевнити пацієнтку в тому, що використання нейроаксіальної аналгезії не підвищує частоту розродження шляхом КР.

б) Нейроаксіальна аналгезія та спроба пологів після попереднього КР

• Слід рекомендувати нейроаксіальні методики особам, які намагаються народжувати самостійно після попереднього розродження шляхом КР.

• Для цих пацієнток доцільно розглянути питання про попереднє встановлення епідурально катетера, який може бути використаний пізніше для аналгезії пологів або для анестезії в разі оперативного розродження.

в) Методики анестезії/аналгезії

1) *Раннє введення нейроаксіального (тобто спінального або епідурального) катетера у жінок з ускладненнями*

• Розглянути раннє введення нейроаксіального катетера з акушерських (двійня або прееклампсія) чи анестезіологічних показань (наприклад, очікуване порушення прохідності дихальних шляхів або ожиріння), щоб зменшити потребу в ЗА у разі невідкладної ситуації.

У цих випадках встановлення нейроаксіального катетера може передувати початку пологів або навіть аналгезії пологів на вимогу пацієнтки.

2) і 3) *СІЕ та поєднання епідуральних місцевих анестетиків з опіоїдами*

• СІЕ може бути використана для ефективної аналгезії пологів.

• Якщо прийнято рішення про СІЕ місцевого анестетика, для зниження його концентрації, поліпшення якості аналгезії та мінімізації моторного блоку може бути доданий опіоїд.

4) Концентрація місцевих анестетиків

• Рекомендовано використовувати знижені концентрації місцевих анестетиків з опіоїдами, щоб мінімізувати моторний блок.

5) *Однократне спінальне введення опіоїдів з місцевими анестетиками або без них*

• Одноразове спінальне введення опіоїдів з місцевими анестетиками або без них може бути використане для забезпечення ефективної (хоча й обмеженої у часі) аналгезії пологів, якщо передбачаються спонтанні вагінальні пологи.

• Місцевий анестетик може бути доданий до опіоїду при спінальному введенні, щоб збільшити тривалість і поліпшити якість аналгезії.

• Якщо очікується, що тривалість пологів буде більшою, ніж анальгетичний ефект обраних препаратів для спінального введення, або якщо існує ймовірність оперативного розродження, то замість одноразового введення рекомендувати використання катетера.

• Щоб збільшити тривалість і поліпшити якість аналгезії, при спінальному введенні місцевий анестетик може бути доданий до опіоїду.

б) Спінальні голки типу «олівець» (pencil-point).

Їх слід використовувати замість різучих спінальних голок, щоб звести до мінімуму ризик післяпункційного головного болю.

7) КСЕА

• Якщо очікується, що тривалість пологів буде більшою, ніж анальгетичний ефект обраних препаратів для спінального введення, або якщо існує ймовірність оперативного розродження, то замість одноразового введення рекомендовано використання катетера.

• Методика КСЕА може бути використана для забезпечення ефективного та швидкого початку аналгезії пологів.

8) PCEA

• PCEA може бути застосована для забезпечення ефективного та гнучкого підходу для підтримки аналгезії у пологах.

• Використання PCEA може бути кращим за СІЕ з постійною швидкістю інфузії для забезпечення зниження дози місцевих анестетиків.

• PCEA може застосовуватися із фоновією інфузією або без неї.

4. Рекомендації щодо анестезіологічної тактики під час видалення залишків невідділеної плаценти

а) Методи анестезії

• Загалом не існує методу анестезії, який має переваги для видалення невідділеної плаценти.

Якщо є епідуральний катетер і пацієнтка має стабільну гемодинаміку, слід розглянути питання про проведення ЕА.

• Оцінити стан гемодинаміки перед введенням нейроаксіальної анестезії.

• Розглянути профілактику аспірації.

• Ретельно проводити титрування седації/аналгезії з огляду на потенційний ризик депресії органів дихання та аспірації легень протягом раннього післяпологового періоду

• У випадках, пов'язаних із масивними кровотечами у матері з гемодинамічною нестабільністю, ЗА з ендотрахеальною інтубацією може розглядатися як перевага над нейроаксіальною анестезією.

б) Нітрогліцерин для релаксації матки

• Нітрогліцерин може використовуватися як альтернатива тербуталіну сульфату або загальній ендотрахеальній анестезії з галогенованими анестетиками для релаксації матки під час видалення невідділеної плацентарної тканини.

Ініціювання лікування додатковими дозами доведеного або сублінгвального (наприклад, таблетки або дозований спрей) нітрогліцерину може бути використано для достатнього розслаблення матки.

5. Рекомендації щодо анестезіологічної допомоги при кесаревому розтині

а) Обладнання, приміщення та персонал

• Забезпечення обладнанням, засобами та персоналом в акушерських операційних має бути зіставним із тим, що є доступним у загальних операційних.

• Ресурси для лікування потенційних ускладнень (складна інтубація, неадекватна анестезія, гіпотензія, депресія органів дихання, системна токсичність місцевих анестетиків, свербіж та блювання) також мають бути доступними в комплексі акушерських операційних.

• Відповідне обладнання та персонал мають бути доступними для догляду за акушерськими пацієнтками, які відновлюються після застосування основних методів нейроаксіальної анестезії або ЗА.

б) Загальна, епідуральна, спінальна анестезія або КСЕА

• Рішення щодо використання конкретної методики анестезії для КР має прийматися індивідуально для кожної жінки, виходячи з анестезіологічних, акушерських факторів ризику або факторів ризику плода (наприклад, плановий чи ургентний КР), бажання пацієнтки і думки анестезіолога.

Зміщення матки (зазвичай ліворуч) має зберігатися до народження дитини незалежно від використовуваної методики анестезії.

• Робити вибір на користь нейроаксіальних методів анестезії як переважних порівняно із ЗА у більшості випадків КР.

• Якщо обрано спінальну анестезію, замість гострих спинномозкових голок слід використовувати спінальні голки типу «олівець».

• Для термінового КР функціонуючий епідуральний катетер (попередньо встановлений) може бути використаний як альтернатива виконанню спінальної анестезії заново.

• ЗА може бути найбільш прийнятним вибором у деяких випадках (виражена брадикардія плода, розрив матки, тяжкий крововилив, тяжке відторгнення плаценти тощо).

в) Довенне переднавантаження або конавантаження рідиною

• Довенне переднавантаження рідиною може бути використане для зниження частоти гіпотонії у роділлі під час спінальної анестезії КР.

• Не слід відкладати початок спинномозкової анестезії для введення фіксованого внутрішньовенного об'єму рідини.

г) Ефедрин або фенілефрин

• Для лікування гіпотензії під час нейроаксіальної анестезії можливе використання як ефедрину, так і фенілефрину.

Клінічні настанови з анестезіологічного забезпечення в акушерстві

Продовження. Початок на стор. 8.

• За відсутності брадикардії у матері доцільно вибрати фенілефрин з огляду на поліпшення кислотно-основного статусу плода при неускладненій вагітності.

г) Нейроаксіальні опіоїди для післяопераційної аналгезії після нейроаксіальної анестезії

• Після нейроаксіальної анестезії КР слід обрати нейроаксіальне введення опіоїдів, а не періодичні парентеральні ін'єкції цих препаратів.

6. Рекомендації щодо післяпологового перев'язування труб

• Перед післяпологовим перев'язуванням труб пацієнтка не повинна вживати твердих продуктів протягом 6-8 год залежно від типу їжі (наприклад, вміст жиру).

• Провести профілактику аспірації.

• Як час початку процедури, так і рішення щодо використання конкретної анестезіологічної методики (нейроаксіальна або ЗА) мають розглядатися індивідуально з урахуванням анестезіологічних, акушерських факторів ризику (наприклад, крововтрата) та вимог пацієнтки.

• Необхідно зробити вибір на користь нейроаксіальних методів як пріоритетних перед ЗА для більшості операцій післяпологового перев'язування труб.

Слід мати на увазі, що спорожнення шлунка буде сповільнене у пацієнток, які отримали опіоїди під час пологів.

Використання епідурального катетера, призначеного для анестезії пологів, може бути неефективним при знеболенні у післяпологовому періоді.

Якщо операція з післяпологового перев'язування труб проводиться до виписки пацієнтки з лікарні, не слід намагатися проводити процедуру в той час, коли це може завадити іншим аспектам її лікування у післяпологовому відділенні.

7. Рекомендації з ведення акушерських та анестезіологічних невідкладних станів

а) Ресурси для ведення невідкладних станів при кровотечах

• Установи, які надають акушерську допомогу, повинні мати доступні ресурси для лікування невідкладних станів при акушерських кровотечах:

- внутрішньовенні катетери великого діаметра;
- пристрої для підігрівання інфузійних розчинів;
- пристрої для зігрівання тіла пацієнтки з прискороною циркуляцією повітря;
- ресурси з пункту зберігання крові;
- протокол із масивної гемотрансфузії;
- пристрої для прискороної інфузії розчинів та препаратів і компонентів крові.

У разі виникнення надзвичайної ситуації необхідно проводити трансфузію однострунної або І(О) резус-негативної крові.

У випадках тяжкої кровотечі, якщо банк крові недоступний або пацієнтка відмовляється від трансфузії заготовленої крові, слід розглянути можливість інтраопераційного застосування системи Cell Saver (авто-трансфузія крові).

б) Обладнання для ведення складних невідкладних станів, пов'язаних із патологією дихальних шляхів

• Пологові зали та акушерські операційні повинні мати підготовлений персонал та обладнання для ведення невідкладних станів відповідно до рекомендацій ASA із ведення пацієнток із порушенням прохідності дихальних шляхів, включаючи пульсоксиметр та капнометр.

Базове обладнання для підтримання прохідності дихальних шляхів має бути доступним постійно при проведенні нейроаксіальної аналгезії:

- ларингоскоп із набором клинків;
- ендотрахеальні трубки зі стилетами;
- джерело кисню;
- відсмоктувач із трубкою та мигдалеподібним накопичником;
- самонадувний мішок та маска для вентиляції під позитивним тиском;
- препарати для підтримки гемодинаміки, м'язові релаксанти.

Мобільне обладнання для відновлення прохідності дихальних шляхів має бути легкодоступним в операційних акушерських відділень.

Запропонований вміст переносної укладки для відновлення прохідності дихальних шляхів в акушерських операційних:

- ларингоскоп із жорсткими клинками різної форми та розмірів;
- відеоларингоскопічні пристрої;
- інтубаційні трубки різних розмірів;
- скеровувач ендотрахеальної трубки, наприклад напівгнучкий стилет, стилет зі світлом, щипці для маніпуляції із дистальним кінцем ендотрахеальної трубки тощо;
- щонайменше один пристрій для екстреної нехірургічної вентиляції дихальних шляхів, включаючи маску для обличчя або надгортанні пристрої (ларингеальна маска, інтубаційна ларингеальна маска, ларингеальний повітровід);
- набір для хірургічного відновлення прохідності верхніх дихальних шляхів (наприклад, для крикотиреотомії).

Схема та алгоритм дій при інтубації патологічних дихальних шляхів мають знаходитися на видному місці.

Якщо інтубація трахеї не вдалася, слід спробувати вентиляцію з маскою та тиском на перснеподібний хрящ або за допомогою надгортанних пристроїв (ларингеальна маска, інтубаційна ларингеальна маска, ларингеальний повітровід), щоб підтримувати прохідність дихальних шляхів та проводити вентиляцію легень.

Якщо привести до тям пацієнтку шляхом вентиляції легень неможливо, потрібно відновити прохідність дихальних шляхів хірургічним шляхом.

в) Серцево-легенева реанімація

• Базові та спеціальні засоби життєзабезпечення мають бути негайно доступними в операційних блоках акушерських стаціонарів.

• У разі зупинки серця необхідно розпочати стандартні реанімаційні заходи.

Зміщення матки (зазвичай ліворуч) має підтримуватися постійно до розродження.

Якщо кровообіг у пацієнтки не відновлюється протягом 4 хвилин, акушери повинні розпочати розродження шляхом КР.

Practice Guidelines for Obstetric Anesthesia:
An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists
Task Force on Obstetric Anesthesia and the Society for Obstetric
Anesthesia and Perinatology. Anesthesiology 2 2016,
Vol.124, 270-300.

3

ДАЙДЖЕСТ

НОВИНИ МЕДИЦИНИ

Гиполипидемическая и гипотензивная терапия: почему пациенты набирают вес и меньше двигаются?

Модификация образа жизни – ключевой подход к профилактике сердечно-сосудистых осложнений. К сожалению, назначение лекарственных препаратов зачастую воспринимается пациентами как полная защита от всех заболеваний. По их мнению, прием препаратов избавляет их от необходимости соблюдать диету и двигаться. В рутинной практике врачи достаточно часто сталкиваются с таким феноменом, теперь же эти тенденции были подтверждены в рамках крупного популяционного исследования.

В журнале JANA опубликованы результаты популяционного исследования Finnish Public Sector, включившего 41 225 лиц старше 40 лет, исходно не страдавших от сердечно-сосудистых заболеваний. Включение и наблюдение участников производилось в период с 2000 по 2013 год. Гиполипидемическая и/или гипотензивная терапия были инициированы у 10% включенных лиц. Отслеживались такие маркеры модификации образа жизни, как индекс массы тела, физическая активность, курение и употребление алкоголя.

Как оказалось, у лиц, которым назначалась медикаментозная терапия, прирост индекса массы тела был на 19% больше, они меньше двигались, чем лица, которые не получали лекарств. Вероятность достичь критериев ожирения у принимающих лекарства была в 1,82 раза выше, вероятность попасть в страту физически неактивных лиц повышалась на 8%. С другой стороны, у этих же лиц в большей степени снижалось потребление алкоголя (на 1,85 г в неделю). Доля лиц с очень высоким потреблением алкоголя не различалась среди тех, кто принимал лекарства, и тех, кто терапии не получал. Вероятность того, что курильщик прекратит курить, в группе медикаментозной терапии была на 26% выше. Отдельно авторы проанализировали, не мог ли больший прирост ИМТ быть следствием того, что лица из группы медикаментозной терапии чаще бросали курить. Сравнив тех, кто бросил курить в каждой подгруппе, авторы пришли к выводу, что в группе медикаментозной терапии прирост ИМТ все равно оставался достоверно выше.

Таким образом, необходимо более пристально контролировать мероприятия по модификации образа жизни (в первую очередь контроль массы тела и физической активности) у пациентов, которым инициирована гиполипидемическая и/или гипотензивная терапия.

По материалам <https://www.ahajournals.org>

Австралийские медики создали «радар» для сердца

Австралийские медики и инженеры разработали набор датчиков, позволяющих непрерывно измерять давление и многие другие важнейшие параметры работы сердечно-сосудистой системы, не мешая пациенту. О первых итогах их использования на практике сообщила пресс-служба Университета Монаша в Мельбурне (Австралия).

«Медики уже около века используют тонометры для измерения артериального давления. Кроме того, существуют более инвазивные методики, позволяющие наблюдать за давлением у критически больных пациентов постоянно. Имплантация подобных приборов вызывает дискомфорт, а также провоцирует инфекции», – рассказал Мехмет Юс, доцент Университета Монаша.

По статистике ВОЗ, болезни сердца и сосудов, в том числе инфаркты, инсульты и хроническая сердечная недостаточность, пока остаются одной из главных причин смерти на глобальном уровне. Каждый год от них умирают около 17 млн человек, причем у большинства подобные проблемы возникают из-за гипертонии.

Юс и его коллеги нашли удобную и безопасную замену тонометрам, объединив три различных прибора, способных следить за активностью сердца при прикреплении к коже. В их число вошел обычный портативный электрокардиограф, а также два относительно необычных датчика, детектор инфракрасного излучения и аналог радара, применяемого в системах противовоздушной обороны. Работу этой системы ученые проверили на 44 добровольцах среднего возраста, согласившихся несколько часов носить первые экспериментальные прототипы подобных приборов для непрерывного замера давления. Для проверки точности их работы медики попросили часть добровольцев периодически делать интенсивные упражнения, а других – постоянно находиться в состоянии покоя. Последующие замеры показали, что новый прибор хорошо справлялся с поставленной задачей. При этом, подчеркивают исследователи, их система могла непрерывно измерять давление, не мешая добровольцам крутить педали велотренажера, что невозможно сделать в случае с классическими тонометрами.

Внедрение в медицинскую практику таких приборов не только облегчит жизнь пациентам, но и даст ученым новые возможности для изучения болезней сердечно-сосудистой системы.

По материалам Информационное агентство ТАСС

В.В. Ващук¹, к. мед. н., **В.П. Андрищенко**¹, д. мед. н., професор, завідувач кафедри загальної хірургії, **Т.В. Хомченко**², **Т.П. Кирик**¹,
¹ Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, ² Львівський центр легеневого здоров'я

Ротація режимів антибіотикотерапії як один із напрямків подолання резистентності бактерій

Головними чинниками, які призводять до збільшення антимікробної резистентності бактерій, є недостатній контроль інфекцій та некоректне застосування антибіотиків. Оскільки ці чинники добре відомі, слід впроваджувати у практику спеціальні стратегії використання антибіотиків, щоб запобігти зростанню антибіотикорезистентності. Складові стратегії включають: обмеження нерационального застосування антибіотиків, призначення комбінованої та циклічної антибіотикотерапії (АБТ) відповідними курсами й режимами. На результат циклічної програми впливають багато чинників: вибір антибіотиків для проведення курсу лікування, черговість їх застосування. Оптимальна тривалість кожного курсу лікування часто залишається невизначеною, і її слід коригувати відповідно до конкретних умов.

Ключові слова: антибіотики, антибіотикорезистентність, ротація, циклічність і змішування антибіотикотерапії.

Частота інфекцій, спричинених антибіотикорезистентними бактеріями, зростає в усьому світі з кожним днем, що, як наслідок, підвищує витрати на охорону здоров'я, захворюваність і смертність. Існує безліч причин, які пояснюють цю тенденцію: зростання частоти захворювань із тяжким перебігом у госпіталізованих пацієнтів, збільшення частоти застосування інвазивних процедур, наявність імуноскомпрометованих пацієнтів у суспільстві і в стаціонарах. Однак головним чинником постійного збільшення стійкості бактерій до антибіотиків є нерациональне застосування антимікробних препаратів, й особливо антибіотиків широкого спектра дії. Першим кроком до запобігання зростанню частоти резистентності є ефективна політика контролю над інфекціями та поліпшення чіткості рекомендацій стосовно антимікробної терапії.

Незважаючи на те що політика контролю над інфекціями не може цілком забезпечити ефективну профілактику резистентності, вона необхідна для зниження розповсюдження антибіотикорезистентних штамів. Миття рук — найбільш важливий засіб запобігання інфекціям, а внаслідок зниження контамінації медичних приладів, які використовуються для маніпуляцій, зменшується вірогідність перенесення потенційно вірулентних та резистентних штамів від людини до людини. Оптимізація контролю над інфекціями шляхом недорогих освітніх процедур сприяє зниженню частоти так званих вентилятор-асоційованих пневмоній і катетерних інфекцій. Постійний контроль над інфекціями дозволяє запобігти горизонтальному механізму передачі резистентних штамів завдяки ранній ідентифікації та належній ізоляції, оскільки колонізація може передувати поширенню інфекції, спричинених резистентними бактеріями.

Іншим важливим компонентом профілактики появи резистентних патогенів є чітке дотримання рекомендацій стосовно антибіотикотерапії (АБТ). Доведено, що приблизно у 50% випадків застосування антибіотиків є нерациональним. Надмірне й некоректне використання антимікробних засобів призводить до значного селективного тиску, що сприяє виникненню антибіотикорезистентних патогенів. Програми рекомендацій і довідники з АБТ передбачають оптимізацію вибору, селекції, дозування й тривалості АБТ із метою профілактики та лікування інфекцій. Така оптимізація часто можлива щодо окремих пацієнтів, проте впровадження її у практику на рівні популяції значно ускладнене.

Що являє собою принцип ротації антибіотиків?

Застосування виключно одного класу антибіотиків при лікуванні окремої популяції, незважаючи на оптимальні підходи до лікування, може призводити до селекції резистентних мікроорганізмів у цій популяції. **Метод чергування, або ротації, антибіотиків всередині або між класами знижує селективний тиск й порушує механізми формування резистентності у мікроорганізмів до певного антибіотика, що вважають дієвим методом вирішення зазначеної проблеми.** Хоча циклічне застосування антибіотиків виглядає перспективним напрямом подолання резистентності, оптимальний його метод залишається не визначеним до кінця, і, перш ніж запровадити програму такої ротації, слід врахувати низку чинників [9].

Метод ротації антибактеріальних препаратів полягає у тимчасовому вилученні із застосування у клініці/лікарні/регіоні засобу з низькою бактеріологічною ефективністю та заміні його антибіотиком із бактеріальною ефективністю не нижче 80%. За сучасними даними, найдостовірнішими є клінічні дані стосовно потенційної користі ротації саме аміноглікозидів. Багато досліджень із циклічного використання цієї групи антибіотиків було проведено на початку 1980-х років внаслідок зростання резистентності серед грампозитивних патогенів, спричинених плазмідно-активованими аміноглікозидо-модифікуючими ферментами. Цей механізм резистентності виявився специфічним для гентаміцину та тобраміцину [4].

На думку **М. Бассетті (2015), створюється враження, що ми йдемо по тупиковій колії. Бактерії підлаштовуються під АБТ швидше, ніж з'являються нові лікарські засоби даної групи. Чи не простіше повсюдно виводити на деякий час (півроку або рік) певний антибіотик? Чи можна очікувати, що за цей час чутливість мікробів до даного антибіотика підвищиться?** Подібну ротацію антибіотиків уже випробували, але очікуваних результатів вона не дала. Ми продовжуємо той шлях, яким ішли останні 70 років. Мабуть, це хиба дорога. Ми створюємо нові антибіотики, механізм дії яких такий же, як у старих. Потрібні ліки з новим механізмом дії. Можливо, це будуть не антибіотики, а мінерали або щось інше. Також необхідно рационально застосовувати наявні антибіотики, за допомогою біомаркерів проводити підбір дози, моніторинг тощо. Потрібно призначати антибіотики з різним механізмом дії з урахуванням особливостей хворого. На жаль, концепція їх рационального застосування в багатьох лікарнях існує лише на папері, а не на практиці [2].

Оскільки переважне застосування одного класу антибіотиків протягом тривалого часу може призводити до селекції резистентних мікроорганізмів, в якості одного із заходів для обмеження поширення резистентних штамів серед госпітальних пацієнтів запропонована циклічна зміна, або ротація, антибактеріальних препаратів, які мають схожий спектр антимікробної дії. Після тимчасового обмеження застосування деяких класів антибіотиків або їхніх окремих представників можна очікувати підвищення чутливості мікрофлори до них, що дозволило б успішно застосовувати їх у подальшому.

Ефективність ротації антибактеріальних препаратів в якості одного із заходів для стримування антибіотикорезистентності активно дискутується. Незважаючи на велику кількість публікацій, присвячених цьому питанню, до теперішнього часу не вироблено загальної методики застосування циклічної зміни режимів емпіричної АБТ. Зокрема, немає чітких рекомендацій щодо оптимальної тривалості циклів, необхідної кількості режимів ротації, як і немає єдиної думки стосовно заміни антимікробних препаратів однієї фармакологічної групи [3].

Механізми антибіотикорезистентності — мутація хромосом, що спричиняє зміну структур-мішеней для антибіотиків, позахромосомні генетичні елементи (Р-плазмід), які здатні до хімічної модифікації антибіотиків або зменшення проникності мембран, ферменти, що руйнують хіміопрепарати, посилення синтезу природних метаболітів, що пригнічують дію антибіотика. **Існують три глобальні механізми, за допомогою яких бактерія набуває фенотип, резистентний до антимікробних препаратів: пошкодження мішені для антимікробних засобів,**

руйнування антимікробного засобу, запобігання надходженню антимікробного засобу до мішені.

Учені із Данії запропонували метод боротьби з антибіотикорезистентністю бактерій, який базується на вивченні того, як стійкість мікроорганізмів до одних речовин впливає на чутливість до інших. Суть методу полягає в тому, щоб використовувати для боротьби з бактеріями кілька антибіотиків різних груп, які періодично замінювали у ході лікування. Подібний підхід відомий іще з 1950-х років, однак новий метод має принципову відмінність — він заснований на вивченні взаємного впливу між різними механізмами резистентності [1].

Причини антибіотикорезистентності — тривале застосування традиційних препаратів, тривале перебування хворого у стаціонарі, нерациональні дози й режими лікування. У лікарнях висока частота застосування антибіотиків призводить до зростання рівнів резистентності; у той же час хворі, які знаходяться на стаціонарному лікуванні перебувають у групі ризику стосовно нозокоміальних інфекцій. Тому виникає необхідність пошуку нових стратегій лікування, які обмежують стійкість патогенів без шкоди для лікування пацієнтів. У глобальному масштабі у 8% випадків перебування пацієнтів у стаціонарі спостерігається розвиток внутрішньолікарняних інфекцій. За оцінками, 70% із них спричинені мультирезистентними штамми, стійкими до багатьох антибактеріальних препаратів. Порівняно з інфекціями, спричиненими чутливими бактеріями, ті, що спричинені резистентними штамми, часто підвищують смертність, захворюваність та витрати на лікування. В окремих стаціонарах застосовується кілька підходів для боротьби з резистентністю. **Стратегії, на яких зосереджена більшість клінічних і теоретичних досліджень, — це ротація, тобто заплановані зміни домінуючого антибіотика в цілому відділенні або лікарні, і змішування, тобто випадковий розподіл пацієнтів для призначення різних антибіотиків** [5, 6].

Принцип використання ротації антибіотиків базується на припущенні, що стійкі бактерії завжди менш конкурентоспроможні, ніж звичайні. Тобто, якщо в середовищі є мікроорганізми, стійкі й чутливі до антибіотика «А», то у разі відміни препарату «А» стійкі завжди програють у конкуренції зі звичайними. Вважалося, що за призначення антибіотика «В», який має інший механізм дії, це правило також актуальне. Проте існують і протилежні думки, оскільки феномен резистентності до одних речовин може впливати на чутливість до інших, причому як в один, так і в інший бік. Наприклад, розвиток стійкості за рахунок появи у бактерій спеціальних молекулярних насосів, які «викачують» антибіотик із клітини, може зробити останню більш чутливою до речовин, які ці насоси вивести не можуть. Проте, якщо ці насоси все-таки тропні до альтернативного антибіотика, то клітина, навпаки, стає «колатерально стійкою». Тому пропонується використовувати подвійну, потрійну антибіотикотерапію або інші послідовності (метод змішування), за яких резистентність до одного препарату підвищує чутливість до іншого. Тоді, якщо при застосуванні препарату «А» з'являться стійкі бактерії, то при одночасному застосуванні антибіотика «В» вони будуть конкурентно витіснені звичайною флорою, і тільки потім останні зможуть виробити стійкість до «В» [4].



В.В. Ващук



В.П. Андрищенко

При розробці стратегії оптимального призначення антибіотиків у стаціонарних хворих слід враховувати можливість їх застосування за межами лікарняних закладів. Це питання включає сільськогосподарське застосування і практику застосування антибактеріальних препаратів у суспільстві (малоконтрольоване амбулаторне лікування або самолікування). Сільськогосподарське застосування антибіотиків стало наслідком появи ванкомицин-резистентних ентерококів у Європі та хінолон-резистентних штамів *Campylobacter* у США. Практика частого призначення антибіотиків продемонструвала свій вплив на стійкість звичайних бактеріальних патогенів. Стаціонари проявили себе як резервуар антибіотикорезистентних штамів. Усі наведені вище чинники мають прийматися в розрахунок при розробці оптимальної стратегії використання антибіотиків, спрямованої на запобігання формуванню резистентності [9].

Ротація антибіотиків — це концепція мінімізації стійкості до них шляхом зміни алгоритмів використання препаратів першого ряду. При тимчасовому призначенні препарату іншого класу знижується селективний тиск, що сприяє зниженню резистентності. Проте теоретичне й експериментальне обґрунтування не завжди знаходить своє відображення на практиці. **Існують три основні чинники, які гальмують відновлення чутливості популяції збудників до антибіотиків** [12]:

1. Перші резистентні штами зазвичай менш стійкі, проте вони можуть набути компенсаторних мутацій, які роблять притаманні їм рівні чутливості подібними до рівня звичайних чутливих штамів. Так було з метицилін-резистентним золотистим стафілококом (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, *MRSA*) — перші резистентні штами верифікувалися в малій кількості у стаціонарах, оскільки вони могли конкурувати лише в умовах підвищеного застосування антибіотиків. У подальшому ці штами стали більш сильними та «врятувалися» від лікарняного середовища, перетворившись на штами основної спільноти (госпітальної мікрофлори), які створюють сьогодні одну з основних проблем антибіотикорезистентності.

2. Багато генів резистентності переносяться на генетичні касети разом із іншими генами резистентності. Якщо штам містить гени резистентності як до пеніциліну, так і до тетрацикліну, то перехід від одного антибіотика до іншого не дає ефекту — рівень резистентності до пеніциліну не знизиться.

3. Після того як ген резистентності з'явиться в популяції, він ніколи не знищиться повністю і буде швидко реплікуватися за частотою, якщо будуть відновлені вибіркові умови. Однак у циклічних режимах застосування антибіотиків є певна цінність, що може знизити рівень резистентності приблизно на 25% [12].

Починаючи з 1980-х років концепція циклічного застосування антибіотиків у пацієнтів із бактеріальними інфекціями розглядалася як потенційна стратегія зниження рівня стійкості до антибіотиків лікарняної мікрофлори. Ідея стратегії полягає в тому, що відмова від використання одного антибактеріального препарату на користь іншого знизить селективний тиск та збереже ефективність препарату.

Продовження на стор. 16.

В.В. Ващук¹, к. мед. н., В.П. Андрущенко¹, д. мед. н., професор, завідувач кафедри загальної хірургії, Т.В. Хомченко², Т.П. Кирик¹.
¹ Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, ² Львівський центр легеневого здоров'я

Ротація режимів антибіотикотерапії як один із напрямків подолання резистентності бактерій

Продовження. Початок на стор. 15.

Ротація антибіотиків передбачає використання певного препарату для терапії першої лінії у всіх пацієнтів протягом певного періоду з подальшою заміною цього антибіотика препаратом іншого класу, але аналогічним за спектром дії, протягом такого ж періоду, із подальшим повторенням циклу. Допускається застосування більше двох різних антибіотиків, які можуть бути частиною цієї ротації. Інша стратегія зменшення ризику розвитку резистентності до антибактеріальних препаратів, яка називається змішуванням антибіотиків, має менш структурований підхід, і кожний наступний пацієнт у палаті отримує альтернативний клас антибіотиків [14].

Циклічність, або ротація, є запланованою заміною класу антибіотиків/конкретного препарату на інший клас/препарат, який демонструє порівнянний спектр активності. Заміну слід проводити після фіксованого інтервалу й їх може бути будь-яка кількість, проте цикл має бути повторений, із повторним введенням вихідного класу/препарату [7]. Циклічність (ротація) не повинні ототожнюватися із запланованими змінами або обмеженнями режимів АБТ без повторення процесу (звичайне явище серед дослідників). Тривалість кожного циклу ґрунтується на шаблонах локальної сприйнятливості або на заданому періоді часу. Хоча деякі дослідники здійснюють заміну одного аміноглікозиду (гентаміцин) на інший (амікацин), ця практика загрожує труднощами, оскільки препарати, що належать до одного класу, зазвичай сприяють однаковим механізмам резистентності. З іншого боку, антибіотик, що належить до одного класу, може сприяти феномену резистентності до препаратів, що належать до одного або декількох не пов'язаних між собою класів, у результаті генетичної зв'язки детермінантів резистентності, що кодується стійкістю штампів бактерій до декількох класів антибіотиків [7].

Принцип ротації полягає в тому, що, чим частіше призначають антибіотик, тим більша ймовірність розвитку резистентності до нього. Таким чином, вилучення класу антибіотиків протягом заздалегідь визначеного періоду обмежуватиме селективний тиск з боку патогенів (а отже, виникнення резистентності), тим самим дозволяючи стабілізувати резистентність до вилученого препарату або навіть знизити її протягом періоду обмеження. Це дозволить застосувати його знову у більш пізньому терміні. Результат буде залежати від ситуації, яка існувала до здійснення ротації. Наприклад, якщо показники стійкості до певного антибіотика стабільні, до введення ротації, збільшення (або зменшення) частоти призначення цього препарату призведе до поступового збільшення (або зменшення) частоти резистентності до нього. Проте, якщо рівень резистентності до препаратів першого ряду збільшувався до впровадження ротації, зменшення використання антибіотика може не призвести до негайного зниження частоти резистентності. Не менш важливою метою ротації є уникнення появи значних популяцій організмів, стійких до заміни, тому тривалість кожного циклу має бути достатньо короткою, щоб забезпечити зазначений ефект [7].

Результати клінічних досліджень із впровадження різних стратегій ротації антибіотиків

Дослідники із США довели, що ротація антибіотиків у педіатричному відділенні реанімації й інтенсивної терапії (ВРІТ) може бути ефективною стратегією, спрямованою на зниження частоти антибіотикорезистентності збудників нозокоміальних інфекцій [11]. Moss et al. (2002) провели обсерваційне пілотне дослідження, у ході якого вивчався вплив стратегії ротації антибіотиків на частоту колонізації та розвитку внутрішньолікарняних інфекцій, спричинених резистентними нозокоміальними штамами мікроорганізмів у госпіталізованих дітей, а також на фенотип

антибіотикорезистентності збудників. Були досліджені три режими АБТ: монотерапія імipенемом/циластатином, монотерапія піперациліном/тазобактамом і призначення комбінації цефалоспорино 4-го або 3-го покоління з антисиньогнійною активністю (цефепіму або цефтазидиму) із кліндамицином. Кожний із режимів призначення АБТ використовували протягом 3 міс, проводячи циклічну зміну препаратів після закінчення цього терміну. Загальний період спостереження склав 18 міс. За час проведення дослідження не було виявлено появи резистентних штамів із новими, що не зустрічалися раніше, фенотипами антибіотикорезистентності. Результати регресивного аналізу довели, що частота інфікування госпіталізованих у ВРІТ дітей антибіотикорезистентними нозокоміальними штамами бактерій знизилася з 29,3% на початку дослідження до 23,9% на момент його завершення. Порівняно з іншими ВРІТ, де не проводилася ротація антибіотиків, частота резистентних нозокоміальних інфекцій знизилася за час проведення дослідження до 27%. Встановлено, що стратегія систематичної ротації антибіотиків не призводить до виникнення нових фенотипів резистентності. Таким чином, циклічна ротація режимів АБТ у ВРІТ є ефективним методом запобігання поширенню антибіотикорезистентності у збудників нозокоміальних інфекцій [11].

D. Gruson et al. (2003) провели проспективне дослідження з оцінювання довгострокового впливу ротації антибіотиків на частоту виникнення вентилятор-асоційованої пневмонії (ВАП), спричиненої грамнегативними збудниками, і чутливості даних патогенів до проведеної АБТ. Було обстежено 2856 хворих, які отримували штучну вентиляцію легень. Дослідження проводили згідно з протоколом, який визначив порядок застосування антибіотиків як при їх початковому (емпіричному) призначенні, так і при застосуванні відповідно до даних мікробіологічного дослідження харкотиння. Протокол передбачав щомісячну зміну антибіотиків, які відносяться до класів β-лактамів і аміноглікозидів. Правильність використання препаратів перевіряли щомісяця. При призначенні антибіотиків не допускали застосування кращих препаратів з якоїсь однієї групи. Автори довели, що за семирічний період спостережень було отримано достовірне зменшення частоти виникнення ранніх варіантів ВАП. Цей показник на різних етапах дослідження становив у хронологічній послідовності: 13, 9 і 5,9% (p=0,02 при порівнянні етапів 3 і 1). Проте потенційно антибіотикорезистентні штами грамнегативних бактерій залишалися чутливими до більшості β-лактамів, особливо до піперациліну/тазобактаму і цефепіму. Отже, періодична зміна антибіотика у відділенні реанімації може сприяти зниженню ризику розвитку ВАП й істотно підвищити чутливість до лікування потенційно антибіотикорезистентних штамів грамнегативних бактерій, що є домінуючими збудниками пізніх форм ВАП. Запропонований протокол здатний приносити позитивні результати навіть по закінченні 5 років. Автори дослідження пропонують не оригінальний, але цілком раціональний підхід до зниження ризику розвитку резистентності до антибіотиків, і подібні протоколи цілком можуть бути реалізовані в будь-якому відділенні без істотних економічних та організаційних витрат [13].

В.Г. Краснов у дисертаційній роботі дослідив ротацію режимів емпіричної антимікробної

терапії. Препарат для наступного етапу ротації вибирали з урахуванням даних мікробіологічного моніторингу. В якості препарату для емпіричної АБТ використовували в I періоді цефтазидим, у II періоді – цефепім як монотерапію (4 г на добу), у III періоді антимікробним препаратом вибору став цефоперазон/сульбактам у дозі 8 г на добу. IV період дослідження включав комбінацію цефтазидиму (6 г на добу) та амікацину (1 г на добу). У разі неефективності стартової емпіричної терапії переходили до лікування карбапенемами (меропенем або імipенем/циластатин); у вкрай тяжких пацієнтів (оцінка за шкалою APACHE II >15 балів) карбапенемами призначали на етапі емпіричної терапії. Дослідженням було доведено, що чутливість грамнегативної госпітальної флори до високоефективних препаратів може зберігатися досить тривалий час, незважаючи на їх широке застосування. Всі чотири режими емпіричної антимікробної терапії у рамках ротаційної програми продемонстрували досить високу клінічну ефективність без достовірних відмінностей. Найбільшу клінічну й мікробіологічну ефективність (82 і 89% відповідно) у хворих із нозокоміальною інфекцією продемонстрував цефоперазон/сульбактам. Дослідники наводять дані про можливість обмеження поширення стійких клонів грамнегативних бактерій шляхом проведення регулярної ротації емпіричних режимів антимікробної терапії у ВРІТ, однак суттєвої елімінації стійких штамів при коротких 6-місячних циклах ротації не відзначено. Ймовірно, поліпшення епідеміологічної ситуації у ВРІТ можливе або за більшої тривалості періодів ротації, або за одночасного використання інших підходів до контролю та елімінації стійких штамів мікроорганізмів [3].

Метою дослідження P.J. van Duijn et al. (2018), яке проводилося у стаціонарах кількох країн Європи, стало встановлення, чи буде циклічне використання антибіотиків порівняно зі стратегією змішування (заміна антибіотика на препарат іншого класу у кожного наступного пацієнта) сприяти зниженню поширення резистентних грамнегативних збудників у ВРІТ. Для реалізації поставленої мети було проведено кластер-рандомізоване перехресне дослідження, у ході якого кожне ВРІТ випадковим чином розподілялося на використання однієї із трьох груп антибіотиків (III або IV покоління цефалоспорино, піперацилін/тазобактам або карбапенем) як пріоритетне для емпіричного лікування за 6-тижневий період (циклічне використання) або на послідовну зміну кожного препарату, який отримує для лікування кожний наступний пацієнт (змішування). Комп'ютерна рандомізація, включаючи тип лікування і послідовність ротації антибіотиків, виконувалася централізовано. Циклічне використання, або змішування, впроваджувалося у стаціонарі протягом 9 міс, а потім після періоду санації починалося використання альтернативної стратегії. Дослідники визначили стійкі грамнегативні бактерії як мікроорганізми сімейства *Enterobacteriaceae*, які продукують β-лактамази розширеного спектра (БЛРС) або стійкі до піперациліну/тазобактаму та карбапенемів *Acinetobacter spp.* і *Pseudomonas aeruginosa*. Первинним оцінюваним параметром була середня специфічна для відділення щомісячна поширеність стійких грамнегативних патогенів із дихальних шляхів і в мазках із періанальної ділянки з урахуванням корекцій інших потенційних чинників. Усього у проєкті брали участь 8 стаціонарів

у Бельгії, Франції, Німеччині, Португалії та Словенії. Протягом зазначеного періоду до дослідження було залучено 4069 пацієнтів за принципом циклічного застосування антибіотиків і 4707 осіб – за принципом змішування. Результати мікробіологічного скринінгу показали, що середня поширеність антибіотикорезистентних грамнегативних бактерій становила 23% під час циклічного застосування (168 із 745 пацієнтів) та 22% під час змішування (184 із 853 пацієнтів).

Автори дослідження стверджують, що стратегії лікування досягли наміченої мети – змінити використання трьох антибіотиків, не змінюючи об'єму використаних препаратів у часі. Крім того, були помітні відмінності впливу трьох антибіотиків у двох застосованих підходах. Під час ротації частка застосування невідповідних препаратів зменшилася наполовину, тоді як використання цих трьох антибіотиків залишалось стабільним у ході методики змішування. Але відмінності в експозиції не вплинули на загальну поширеність резистентності до антибіотиків у стаціонарах. **Автори зазначили, що у восьми відділеннях 9-місячні періоди циклічної заміни та змішування антибіотиків не змінили загальної поширеності стійких грамнегативних бактерій.** Отже, структурована політика ротації призначення антибактеріальних препаратів стосовно грамнегативних бактерій не може розглядатися як засіб для зниження стійкості до антибіотиків у стаціонарі.

Незважаючи на отримані результати, провідний дослідник van Duijn засвідчив, що багато питань щодо ротації антибіотиків залишаються без відповіді. Можливо, інші стратегії ротації, з яких вони перевірили лише дві, потребують додаткового вивчення для з'ясування, яка саме модель підходить найкраще для кожного конкретного відділення. Зрештою, зменшення загального об'єму антибіотиків, які застосовуються у стаціонарах, залишається найкращою стратегією зниження селективного тиску та контролю за появою антибіотикорезистентних бактерій. Цього краще досягти за допомогою вдосконаленої діагностики й визначення, яким пацієнтам потрібні антибіотики, а яким – ні, зменшення терміну застосування антибіотиків за допомогою відповідних біомаркерів [14].

Зростання резистентності бактерій поруч із дефіцитом нових антибіотиків широкого спектра дії підкреслює актуальність оптимізації використання наявних лікарських засобів. Теоретичні та клінічні дослідження містять різні висновки, які стосуються корисності циклічної терапії першої лінії. P. Abel et al. (2014) виконали метааналіз патоген-специфічних клінічних досліджень, які порівнюють принципи ротації зі стандартною практикою. Було проаналізовано результати 46 клінічних досліджень стосовно впливу ротації на внутрішньолікарняні інфекції. Автори використовували теоретичні моделі, які відображають різні інфекції та лікарняні заклади для порівняння циклічності з випадковим призначенням різних лікарських засобів (змішування). Вони навели реалістичне припущення, що терапія змінюється при неефективному лікуванні першою лінією, яку назвали «регульованим циклом/змішуванням». У відповідності до попередніх теоретичних досліджень встановили, що за суворих режимів ротація спричинила негативний вплив. Проте за регульованих режимів зникають поодинокі випадки резистентності. Теоретична модель свідчить про те, що «регульована ротація» є особливо корисною для запобігання мультирезистентності. Незважаючи на те, що модель передбачає тривалість періодів ротації до одного місяця, очікується, що надто тривалі періоди циклу є шкідливими [8].

Практичні аспекти ротації антибіотиків у стаціонарі

Даними метааналізу доведено, що ротація є корисною для зменшення загального рівня захворюваності на госпітальні інфекції та частоту появи резистентних збудників, особливо за низьких базових рівнів резистентності. У випадку якщо встановлені проблеми з резистентністю не піддаються контролю відповідними заходами, необхідно розглянути питання поліпшення рекомендацій щодо застосування антибіотиків. Зокрема, має бути розглянута відповідна циклічна програма (табл. 1).

Продовження на стор. 18.

Таблиця 1. Етапи імплементації циклічної програми (за E.R. Dubberke, 2004)	
Етап 1	Встановити наявність проблеми антибіотикорезистентності й з'ясувати, якого типу ця проблема
Етап 2	Визначити чинники, які призводять до появи антибіотикорезистентності
Етап 3	Оптимізувати контроль над інфекцією і програмами антибіотикотерапії відповідно до сучасних рекомендацій
Етап 4	Якщо проблема резистентності залишається не вирішеною, подумати про впровадження стратегії ротації антибіотиків
Етап 5	Визначити антибіотики, які будуть включені до циклу ротації, тривалість циклів, перехід на інші стратегії/або антибіотики, можливість запровадження принципу деескалації
Етап 6	Розпочати програму ротації антибіотиків, із відповідним моніторингом і фіксацією результатів згідно із протоколами



Впевнений шлях подолання антибіотикорезистентності



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

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

ГЕПАЦЕФ КОМБІ

Gepacef comby

Склад: діючі речовини: *cefoperazone, sulbactam*;

1 флакон містить стерильної суміші цефоперазону натрієвої солі та сульбактаму натрієвої солі (1:1), у перерахуванні на цефоперазон – 1,0 г та сульбактам – 1,0 г.

ПОКАЗАННЯ. Лікування інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами:

- інфекції дихальних шляхів (верхніх і нижніх відділів);
- інфекції сечовивідних шляхів (верхніх і нижніх відділів);
- перитоніт, холецистит, холангіт та інші інфекції черевної порожнини;
- септицемія;
- менінгіт;
- інфекції шкіри та м'яких тканин;
- інфекції кісток та суглобів;
- запальні захворювання органів малого таза, ендометрити, гонорея та інші інфекції статевих органів.

ПРОТИПОКАЗАННЯ. Застосування комбінованого препарату протипоказане пацієнтам із алергією на сульбактам, пеніциліни чи цефалоспорины в анамнезі.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ. Розчин препарату можна вводити внутрішньовенно та внутрішньом'язово. Дорослим застосовувати у середньодобовій дозі 2–4 г (введення кожні 12 годин). При тяжкому перебігу інфекцій дозу можна збільшити до 8 г на добу при співвідношенні діючих речовин 1:1 (тобто вміст цефоперазону 4 г).

МОЖЛИВІ ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ. Більшість побічних ефектів є легкого або помірного ступеня тяжкості та мають сприятливий перебіг при тривалому лікуванні: діарея, нудота і блювання, псевдомембранозний коліт, нейтропенія, лейкопенія; висипання, кропив'янка, еритема, ексфоліативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз, свербіж, синдром Стівенса-Джонсона та ін.

Інформація надана в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування ЛЗ Гепациф комбі.

Міжнародне непатентоване найменування: *Cefoperazone, combinations*. ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ.

1. За даними ТОВ Моріон від 1 жовтня 2010 року (система дослідження ринку «Фармстандарт»).

2. Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Гепациф комбі.

3. Козлов С. Н. Современная антимикробная химиотерапия//Руководство для врачей. Москва, 2009, стр. 62.

4. Галкин Д. В., Козлов Р. С. Современные возможности терапии тяжелых инфекций: цефоперазон/сульбактам и его роль в преодолении резистентности возбудителей нозокомиальных инфекций// Фарматека. – 2006. – № 4 – С. 4–9.

Інформація про лікарський засіб виключно для медичних, фармацевтичних працівників.

Для використання у професійній діяльності.

Виробник: АТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139).

Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 17.03.2020 р.

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

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

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей



В.В. Вашук¹, к. мед. н., **В.П. Андрущенко**¹, д. мед. н., професор, завідувач кафедри загальної хірургії, **Т.В. Хомченко**², **Т.П. Кирик**¹,
¹ Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, ² Львівський центр легеневого здоров'я

Ротація режимів антибіотикотерапії як один із напрямків подолання резистентності бактерій

Продовження. Початок на стор. 15.

Після верифікації наведених чинників здійснюється вибір антибіотиків для циклів, тривалість кожного циклу і порядок, в якому будуть застосовуватися вибрані препарати. Якщо антибіотик корелює з істотною резистентністю у звичайних клінічних ізолятах, краще обмежити його застосування, наскільки це є можливим, з метою зменшення селективного тиску. Наприклад, можуть призначатися карбапенем і фторхінолон після призначення цефалоспориноу 3-го (Цефтам) і 4-го покоління (Квадроцеф). Менш доречним заходом буде застосування антипсевдомонадних пеніцилінів, які подібно до цефалоспориноів індукують механізми резистентності.

Тривалість циклів не має бути дуже великою, але вона повинна бути достатньою, щоб не спричинити плутанину серед практикуючих лікарів. Чинник, який слід брати до уваги, — це можливість поширення інформації про антибіотик, який застосовується у визначеній фазі циклу, кількість лікарів, які беруть участь у лікувальному процесі. В яких умовах буде застосовуватися ротація — в закритому чи відкритому підрозділі? Яким буде рівень залучення фармацевтів? Слід визначити, чи дозволяється деескалація і коли можлива деескалація стосовно інших антибіотиків.

Деескалація — це емпірична АБТ препаратами широкого спектра, який охоплює всі ймовірні збудники конкретної інфекції (табл. 2). Перший етап деескалаційної терапії — призначення антибіотиків широкого спектра. Другий етап — призначення антибіотиків вузького спектра після отримання даних про виділений збудник та його чутливість до антибактеріального препарату. Це дозволяє

уникнути необґрунтовано тривалої АБТ, розвитку антибіотикорезистентності, високої летальності, яка асоціюється із неадекватною АБТ. Ескалація — перехід від менш до більш ефективних антибіотиків. Такий підхід може спричинити генералізацію інфекції та значно погіршити стан хворого. Шляхи посилення антибіотикочутливості наведено в табл. 2.

У проведених дослідженнях застосовували цикли тривалістю від 1 до 4 міс, що дозволило підтримувати рівновагу, хоча оптимальна тривалість циклу остаточно не встановлена. Після визначення чутливості й верифікації механізмів розвитку резистентності, вибору АБТ, послідовності циклів та їх тривалості особа, яка залучена до дослідження, повинна переконатися в імплементації програми. Загалом, методи імплементації циклічних програм ідентичні принципам і рекомендаціям стосовно АБТ, але існує певна особливість — це обмеження на застосування антибіотиків, яке змінюється залежно від циклу (табл. 3-5). Зазначимо, що обов'язковою умовою є зворотний зв'язок із лікарями для отримання інформації про те, який антибіотик застосовується в даній фазі циклу [9, 10].

У разі виникнення нового захворювання слід застосовувати інший антибіотик, відмінний від того, що використовувався раніше, навіть якщо останній довів свою високу ефективність. Вдруге його можна застосувати не раніше ніж через 3-5 міс. Така концепція АБТ має назву «пацієнт-специфічна ротація антибіотика».

Але перед клініцистами залишається низка питань стосовно принципу ротації антибіотиків.

• Коли її слід здійснювати в лікарні або в окремих відділеннях? З одного боку, через високі витрати, пов'язані зі зміною антибіотика, можна стверджувати, що цю процедуру не слід

вводити там, де немає серйозної проблеми резистентності. З іншого боку, вплив циклічної зміни антибіотика може бути максимізований внаслідок введення його до того, як така проблема виникне, запобігаючи появі та поширенню детермінант резистентності.

• У яких підрозділах лікарні необхідно запровадити принцип ротації антибіотиків? Підрозділи спеціалізованої допомоги, такі як ВРІТ, піддаються циклічній заміні антибіотиків через високу частоту серйозних інфекцій, які є причиною більш частого призначення антибактеріальних препаратів, що призводить до підвищеного ризику появи бактеріальних патогенів, стійких до лікарських засобів.

• Чи можна повернутись до призначення антибіотиків, які були виведені з лікувального алгоритму через високі або зростаючі показники стійкості до них, не ссичиняючи повторну появу резистентних штамів?

• На яких параметрах ґрунтується принцип заміни антибіотиків: на інтервалі часу, на стані пацієнта або виді інфекційного захворювання?

• Як пацієнти мають бути введені у протокол ротації?

• Як оптимальні еквівалентні агенти/схеми лікування має містити кожен цикл?

• Яка оптимальна тривалість кожного циклу?

• Якщо цикли занадто короткі, зміни частоти резистентності не можуть бути виявлені. Наприклад, у дослідженні, проведеному Bradley et al., зниження частоти колонізації глікопептид-резистентних ентерококів було найбільш помітним у другій половині другої фази протоколу ротації. З іншого боку, занадто велика тривалість може бути пов'язана із високим ризиком виникнення стійких штамів під час циклу.

• Чи має тривалість кожного циклу бути однаковою? (Чи розвивається стійкість до різних антибіотиків з однаковою швидкістю?)

• Як заходи слід контролювати (показники резистентності, клінічний результат, у т. ч. показники смертності, тривалості перебування пацієнта у стаціонарі, економічної ефективності)?

• Якою має бути антимікробна резистентність стосовно антибіотиків?

• Як слід відрізнати лікарняні штами від ізолятів, набутих у позагоспітальних умовах?

• Чи слід контролювати використання антибіотиків і показники резистентності до них, крім тих, які знаходяться в циклічному режимі?

Отже, концепція ротації (циклічної заміни) класу антибіотиків у стаціонарі була запропонована як одна з можливих стратегій, спрямованих на зниження поширеності антибіотикорезистентності. Вона полягає в тому, що певний клас антибіотиків або окремих препарат перестав використовуватися у стаціонарі протягом встановленого періоду часу, після чого знову вводиться у схеми терапії. Такий підхід дозволяє сповільнити розвиток резистентності у бактерій до антибіотиків, що піддаються циклічній зміні.

Шоквартальна ротація антибіотиків, які входять у схеми емпіричної терапії, може бути ефективним способом зниження захворюваності та летальності, пов'язаної із хірургічними інфекціями, спричиненими антибіотикорезистентними штамми мікроорганізмів. Згідно з даними досліджень, застосування ротації антибіотиків призводило до значного зниження частоти інфекцій, спричинених резистентними штамми як грампозитивних, так і грамнегативних мікроорганізмів. Летальність, пов'язана із цими інфекціями, також знижувалася в пацієнтів, які отримували антибіотики, що входили до схеми ротації [5, 6].

Вибір антимікробних препаратів, які використовуються у схемах ротації, ґрунтується на щомісячних локальних даних про найбільш поширені збудники інфекцій та їхню чутливість до антибіотиків. Використання ротації антибіотиків є найефективнішим, коли вона застосовується протягом обмеженого часу у відділеннях із відносно стабільною

мікрофлорою, таких як ВРІТ. Однак цей підхід вимагає проведення адекватного мікробіологічного моніторингу, пов'язаного з монотонним селективним тиском одного препарату і можливим розвитком резистентності до інших класів препаратів за рахунок передачі генів, що забезпечують стійкість. Нарешті, збільшення доступності різних класів антибіотиків, можливо, є більш ефективною стратегією зниження ризику розвитку резистентності, ніж ротація антибіотиків.

Висновки

Першим кроком до зниження ризику появи та розповсюдження антибіотикорезистентних бактерій є оптимізація політики контролю над інфекціями і формування адекватної політики стосовно АБТ. У випадку якщо не буде розроблена оптимальна тактика застосування антибіотиків, напевно чи можна буде досягти стабілізації та зниження рівня резистентності. До методів покращення застосування антибіотиків належать: розробка рекомендацій, освітніх програм для лікарів, моніторинг та зворотний зв'язок, комп'ютеризація призначень антибіотиків, пряме введення інформації від фармацевтів та експертів з інфекційних захворювань.

Призначення антибіотиків у відповідності до зазначених підходів допоможе стримати антибіотикорезистентність шляхом обмеження застосування, комбінованої терапії та циклічної зміни цих препаратів. Чинники, які впливають на антибіотикорезистентність, дуже складні й потребують подальшого вивчення. Необхідно встановити, яким чином формуються механізми резистентності при різних стратегіях застосування антибіотиків.

Відносно ротації антибіотиків слід зазначити, що не відомо, якою має бути їх кількість протягом циклу, а також тривалість кожного циклу. Це, ймовірно, слід визначати на місцевому рівні, в окремій популяції пацієнтів, залежно від мікроорганізму-мішені та механізмів формування резистентності. Таким чином, успіх від циклічного застосування антибіотиків може бути пов'язаний із розвитком антибактеріальної гетерогенності в поєднанні із належним підходом до застосування антибіотиків.

Циклічне застосування антибіотиків може бути перспективним напрямом для підтримки антибактеріальної гетерогенності та оптимізації менеджменту в даній галузі. Наведені підходи є багатообіцяючими стосовно контролю над ендемічною резистентністю нозокоміальних грамнегативних бактерій.

Література

1. Андрух В.С., Андрух В.Н., Слободян М.В. Антибіотики і антибіотикорезистентність: проблеми і шляхи вирішення // Дитячий лікар. — 2017;5-6 (56-57). — С. 33-35.
2. Бассетти М. Бактериальный пейзаж в отделении реанимации // Медицинская газета. — 2018, № 31. <http://www.mgzt.ru/31-ot-8-avgusta-2018-g/bakterialnyi-peizazh-v-otdelanii-reanimatsii>.
3. Краснов В.Г. Ротация режимов антимикробной терапии в отделении реанимации / Автореф. дис. канд. мед. наук. — М., 2010. — 24 с. <http://medical-diss.com/medicina/rotatsiya-rezhimov-antimikrobnoy-terapii-v-otdelanii-reanimatsii#ixzz5tpCNTOI>.
4. Пасечников С.П., Нашеда С.В., Шило В.М. Рациональная эмпирическая антибиотикотерапия острых инфекций сечестатевой системы в урологическом стационаре // Медицинские аспекты здоровья мужчины. — 2016, № 3 (22). — С. 5-9.
5. Antibiotic Cycling and Antibiotic Mixing: Which One Best Mitigates Antibiotic Resistance? / R.E. Beardmore, R. Pen-a-Miller, F. Gori [et al.] // Mol. Biol. Evol. — 2017;34(4):802-817 doi:10.1093/molbev/msw292.
6. Antibiotic Rotation and Development of Gram-Negative Antibiotic Resistance/H.J. van Loon, M.R. Vriens, A.C. Fluit [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2005;171:480-487. doi: 10.1164/rccm.200401-070OC.
7. Brown E.M., Nathwani D. Antibiotic cycling or rotation: a systematic review of the evidence of efficacy // J Antimicrob. Chemother. — 2005;55:6-9. doi:10.1093/jac/dkh482.
8. Cycling Empirical Antibiotic Therapy in Hospitals: Meta-Analysis and Models / W.P. Abel, R. Kouyos, S. Abel [et al.] // PLoS Pathog. — 2014;10(6): e1004225. doi:10.1371/journal.ppat.1004225.
9. Dubberke E.R., Fraser V.J. Cycling and Other Strategies to Slow and Reverse Antibiotic Resistance // St Louis Infect. Med. — 2004;21(11):544-556. <http://www.medscape.com/viewarticle/494369>.
10. Masterton R.G. Antibiotic cycling: more than it might seem? // J Antimicrob. Chemother. — 2004.D0I: 10.1093/jac/dkh506.
11. Pilot study of antibiotic cycling in a pediatric intensive care unit / W.J. Moss, M.C. Beers, E. Johnson [et al.] // Crit. Care Med. — 2002;30(8):1877-82.
12. Smith D.(2015) What is antibiotic rotation? // <https://www.quora.com/What-is-antibiotic-rotation/answer/Drew-Smith-48>.
13. Strategy of Antibiotic Rotation: Long-Term Effect on Incidence and Susceptibilities of Gram-negative Bacilli Responsible for Ventilator-Associated Pneumonia / D. Gruson, G. Hilbert, F. Vargas [et al.] // Crit Care Med. — 2003;31(7):1908-1914.
14. The effects of antibiotic cycling and mixing on antibiotic resistance in intensive care units: a cluster-randomised crossover trial / P.J. van Duijn, W. Verbrugghe, P.G. Jorens [et al.] // Lancet Infect. Dis. — 2018;18(4):401-409. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30056-2.

Таблиця 2. Основні принципи деескалації	
1. Виділення збудника і визначення його чутливості до антибіотиків 2. Коригування початкової терапії за результатами бактеріального дослідження 3. Оцінка клінічної ефективності початкової терапії 4. Індивідуалізація тривалості лікування з урахуванням характеристик пацієнта й динаміки клінічної картини інфекції	

Таблиця 3. Стратегія впровадження рекомендацій щодо раціональної антибактеріальної терапії (за E.R. Dubberke, 2004)	
Довідники та рекомендації з розробки й впровадження АБТ:	національні, регіональні, локальні, з діагностики та лікування інфекцій
Групи з підвищення якості:	простежити антимікробну чутливість, частоту нозокоміальних інфекцій і застосування антибіотиків, попередній вибір антибіотиків
Формулярні обмеження:	форми замовлення антибіотиків, автоматичне блокування запитів, комп'ютерна підтримка призначення антибіотиків
Освітні заходи і зворотний зв'язок:	презентації, інформація щодо антимікробної чутливості, госпітальна та індивідуальна практика антибактеріальної терапії, частота нозокоміальних інфекцій
Мультидисциплінарний підхід:	заохочення до отримання відомостей від лікарів, фармацевтів, штатних епідеміологів, інфекціоністів, адміністраторів лікарень консультація інфекціоніста

Таблиця 4. Принципи антибіотикотерапії	
1. Обґрунтованість (показання, тропність, чутливість флори) 2. Адекватність — призначення як мінімум одного антибіотика, до якого <i>in vitro</i> чутливі всі ймовірні збудники 3. Контроль резистентності 4. Оцінка стану органу-мішені (супутні захворювання) 5. Урахування фармакокінетики (шлях введення, шляхи поширення) 6. Адекватна доза (разова, добова, курсова) 7. Ефективний шлях введення 8. Застосування нових антибіотиків виключно для лікування тяжких інфекцій 9. Ротація (періодичне виведення із застосування одного-двох антибіотиків на термін від 12 міс до 2 років) 10. Заходи посилення чутливості до антибіотиків 11. Одночасна детоксикація, корекція метаболізму, імуноткорекція 12. Відмова від малоефективних препаратів 13. Відмова від антибіотиків широкого спектра дії за чутливості збудника до препарату вузького спектра 14. Не застосовувати один і той самий препарат місцево і системно	

Таблиця 5. Шляхи посилення антибіотикочутливості	
1. Застосування одночасно з антибіотиками цитоплазматичних мутагенів (нітрофуранів), протеаз, мікроелементів, вітамінів та інших каталізаторів, детергентів (елімінація R-плазмід), сорбентів 2. Періодична заміна антибіотиків у хворого 3. Ротація антибіотиків у регіоні/лікарні/відділенні 4. Місцеве застосування у вигляді мазей на гідрофільній основі 5. Комбінування різних антибіотиків 6. Введення антибіотиків на низькомолекулярних декстринах 7. Розробка нових антибіотиків	



Сучасні можливості дієвого впливу на процеси репарації кісткової та хрящової тканини

9-11 жовтня в Івано-Франківську відбувся XVIII З'їзд ортопедів-травматологів України, під час якого було розглянуто широке коло актуальних клінічних проблем, пов'язаних із діагностикою та лікуванням різноманітної патології опорно-рухового апарату. Значна увага була приділена таким науковим і практичним напрямкам, як експериментальні та клінічні дослідження, остеопенія й остеопороз, травматичні ураження різних відділів опорно-рухового апарату, можливості малоінвазивної хірургії, ендопротезування великих суглобів тощо. Окремою темою форуму став розгляд можливостей застосування в сучасній ортопедії та травматології інноваційних репаративних технологій – цьому питанню було присвячено одразу декілька виступів вітчизняних і зарубіжних фахівців.



Керівник відділу мікрохірургії та реконструктивно-відновлювальної хірургії верхньої кінцівки ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» (м. Київ), член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Сергій Семенович Страфун розглянув питання нормалізації термінів зрощення кісток при переломах:

— Згідно з даними зарубіжних епідеміологічних досліджень (Donaldson L.G. et al., 2008), частота переломів становить 3,6 випадку на 100 осіб на рік. Поширеність переломів протягом усього життя перевищує 50% у чоловіків середнього віку (45-50 років) і 40% у жінок віком понад 75 років. Від третини до половини в загальній структурі переломів становлять переломи нижніх кінцівок, які, крім прямого медичного й економічного тягаря, зумовлюють підвищення показників захворюваності та смертності. Окремою та вкрай актуальною проблемою сучасної травматології є незрощені переломи, частота яких, згідно з різними світовими даними, становить 5-10%. Частота незрощених переломів довгих трубчастих кісток істотно варіює: при переломах стегнової кістки цей показник досягає 12%, плечової — 33%, великогомілкової — за деякими даними, 80%.

Виділяють неспецифічні та специфічні фактори, що підвищують ризик незрощення переломів. До числа неспецифічних належать похилий і старечий вік, куріння, незадовільний контроль цукрового діабету, остеопороз, дефіцит вітаміну D, кальцію чи білка, зловживання алкоголем, зниження м'язової маси, неналежний обсяг фізичних навантажень, постменопауза в жінок тощо. Серед специфічних факторів незрощення переломів найбільш значущим, безумовно, є високоенергетичний характер травми. Крім того, до числа таких факторів належать супутнє значне травмування м'яких тканин, велика зона травми та високий індекс Gustilo — Anderson, великі міжфрагментарні прогалини, біомеханічна нестабільність, інфекція, тривала іммобілізація, періопераційне чи тривале застосування нестероїдних протизапальних препаратів, комплекс осколкових переломів, переломи діафізу й велика гематома.

Загальновідомо, що важливе значення для процесу зрощення кісток має адекватне забезпечення організму кальцієм — препарати з його вмістом призначаються хворим уже з перших днів після перелому. Згідно з наказом МОЗ України від 03.09.2017 № 2073 «Про затвердження норм фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах і енергії», добова потреба в кальції в дорослих чоловіків становить 1200 мг, у дорослих жінок — 1100 мг. Вагітні повинні щодня споживати додатково ще 300 мг кальцію, жінки, котрі годують грудним молоком, — ще 400 мг. На жаль, реальні рівні споживання кальцію дорослим населенням України не відповідають затвердженим нормам. Так, у дослідженнях вітчизняних учених показано: в Україні 81% жінок у постменопаузі споживають кальцію менш ніж 700 мг/добу, 47% — менш ніж 400 мг/добу. Слід зазначити, що в розвинених країнах ситуація із забезпеченням організму дорослих людей кальцієм не краща: зокрема, у США середній рівень споживання кальцію дорослими людьми становить приблизно 600 мг/добу. Тож потреба населення всього світу в додатковому прийомі дієтичних добавок і препаратів на основі кальцію є об'єктивно високою.

Кальцієві комплекси «еволюціонували», і на сьогодні їх можна умовно поділити на 3 покоління: прості солі кальцію (карбонат, цитрат тощо); комбінації кальцію

та вітаміну D₃; спеціальні кальцієві комплекси з факторами росту (зокрема, мікрокристалічний гідроксиапатитний комплекс із факторами росту MCH-Cal™).

Включення факторів росту до складу кальцієвих комплексів, які рекомендовано приймати в разі переломів, зумовлено необхідністю стимуляції функції остеобластів. Встановлено, що низький рівень трансформуючого фактора росту β (TGF-β) може виступати діагностичним предиктором затримки зрощення перелому. Фактори росту також відіграють важливу роль у формуванні м'якої кісткової мозолі: вони пришвидшують її утворення на ранньому етапі після перелому саме завдяки стимулюванню остеобластів, які беруть безпосередню участь в утворенні колагену.

Сьогодні в Україні доступний кальцієвий комплекс із факторами росту (MCH-Cal™, MCHN, або мікрокристалічний гідроксиапатит)*, що містить як мінеральні, так і органічні компоненти. Мінеральна складова (гідроксиапатит кальцію) включає кальцій, фосфор і деякі інші макро- та мікроелементи (магній, цинк, залізо, бор). Кальцій у вигляді гідроксиапатиту сприяє його повнішій абсорбції зі шлунково-кишкового тракту. Фосфор забезпечує фіксацію кальцію в кістковій тканині, утворюючи гідроксиапатит (фаза мінералізації кістки), а також зменшує його виведення нирками. Органічна складова (осейн) представлена протеїнами та пептидами (фактори росту, остеокальцин, колаген тощо). Найважливішими складовими кальцієвого комплексу із факторами росту є інсуліноподібні фактори росту 1 і 2 (IGF-1, IGF-2), а також TGF-β. Такий комплекс рекомендується застосовувати з метою регуляції кальцієво-фосфорного обміну при дефіциті кальцію в організмі, при остеопорозі й для поліпшення зрощення кісток у разі переломів.

У ході експериментальних досліджень було продемонстровано, що протеїни MCH-Cal™ збільшували мінералізацію кісткової тканини завдяки стимуляції диференціювання остеобластів та утворенню нового кісткового матриксу (Musson D.S. et al.), тобто вони діяли як анаболічний фактор формування кісткової тканини в 2D- та 3D-оточенні. Ці дані свідчать про те, що мікрокристалічний гідроксиапатитний комплекс MCH-Cal™ має значний потенціал застосування в репаративній регенерації кісток.

Отже, незрощення переломів і дефіцит кальцію в раціоні є актуальними проблемами в усьому світі, у тому числі в Україні. Сучасний остеогенний комплекс на основі мікрокристалічного гідроксиапатиту з високим вмістом факторів росту й остеокальцину може бути рекомендований пацієнтам із переломами кісток для запобігання затримці їх зрощення.



Зарубіжний гість конференції, доктор Vijaya Juturu (Consumer Health and Nutrition, Lonza Inc., США) представила наукові дані щодо можливостей застосування у хворих на остеоартрит нового хондропротектора — неденатурованого колагену 2-го типу (UC-II™):

— Експерти стверджують, що клінічно виражений остеоартрит колінних суглобів протягом життя розвинеться у 2 із 3 людей. За даними 2010-2012 рр., лише у США артрит було офіційно діагностовано в 49,7% осіб віком понад 65 років. На ревматичні захворювання загалом (остеоартрит, ревматоїдний артрит, подагру, системний червоний вовчак, фіброміалгію) страждають 52,5 млн мешканців США. Тож проблема підтримання здоров'я

суглобів і профілактики їх ураження є вкрай актуальною та водночас далекою від успішного вирішення.

Наразі на ринку представлено багато дієтичних добавок і лікарських засобів, які мають заявлені хондропротекторні властивості. Проте нещодавно виконаний метааналіз (Liu X. et al., 2018) з оцінки ефективності різноманітних інгредієнтів, які використовуються для підтримки здоров'я суглобів, показав, що багато з них демонструють позитивні результати лише в короткостроковій перспективі (≤3 міс), тоді як через 3-6 міс клінічні результати зазвичай не відрізняються від таких на тлі застосування плацебо. Серед досліджених у цьому метааналізі речовин вигідно вирізнявся UC-II™, який істотно покращував клінічні результати у хворих на остеоартрит із плином часу. Слід зазначити, що цей хондропротектор набуває дедалі більшої популярності в самих пацієнтів: тоді як аналіз динаміки продажів на фармринку США продуктів, призначених для підтримки здоров'я суглобів, демонструє поступове скорочення обсягу цієї категорії, обсяг продажу інноваційних хондропротекторів на основі UC-II™, навпаки, стабільно зростає щороку.

UC-II™ — це запатентований і ретельно вивчений у ході клінічних досліджень активний інгредієнт, призначений для підтримки здоров'я суглобів. UC-II™ випускається в США компанією Lonza з дотриманням вимог Належної виробничої практики (GMP) за спеціальною «м'якою» технологією, котра дає змогу зберегти природну тривимірну структуру колагену, що є запорукою реалізації його біологічних ефектів. UC-II™ має багатогранний механізм дії та при пероральному прийомі в невеликих дозах допомагає підтримувати здоров'я суглобів у тварин і людей. Він сприяє покращенню рухливості та гнучкості суглобів, нормалізації їх функціонування при фізичних навантаженнях і зменшенню скutoсті.

Ефекти UC-II™ були доведені в ході як експериментальних досліджень на тваринах, так і випробувань за участю людей — здорових добровольців і пацієнтів з остеоартритом.

Так, рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, проведене J.P. Lugo та співавт. (2013), встановило ефекти UC-II™ у здорових людей (n=55). Дослідження тривало 120 днів; учасники отримували UC-II™ у дозі 40 мг/добу чи плацебо. Оцінювалася поява болю в колінному суглобі під час виконання стандартизованого фізичного навантаження на біговій доріжці. Було показано, що на тлі прийому UC-II™ період до появи болю істотно подовжувався, а переносимість хондропротектора була дуже доброю.

У багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні (Lugo J.P. et al., 2016), у якому взяли участь 186 пацієнтів з остеоартритом із 13 клінічних центрів, вивчали ефекти комбінації глюкозаміну та хондроїтину (1500 мг/добу + 1200 мг/добу), UC-II™ (40 мг) і плацебо. Первинною кінцевою точкою виступала зміна загальної оцінки за шкалою WOMAC (оцінка фізичної функції, скutoсті та болю в колінному суглобі) через 180 днів. Отримані результати засвідчили, що на тлі застосування UC-II™ відзначалося достовірне зменшення оцінки за шкалою WOMAC порівняно із плацебо та комбінацією глюкозаміну й хондроїтину. При цьому протягом усього періоду спостереження (до 6 міс включно) ефективність комплексу глюкозаміну та хондроїтину не відрізнялася від плацебо.

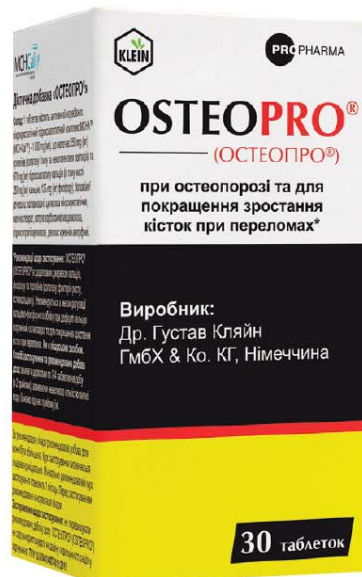
Дослідження на моделі остеоартриту в щурів (Bagi C.M. et al., 2017) продемонструвало, що прийом клінічно значущої дози UC-II™ одразу після ушкодження суглобового хряща (після часткової менісектомії) забезпечує покращення механічної функції ураженого колінного суглоба. Автори також встановили, що UC-II™ сповільнює процес формування остеофітів в ушкодженному суглобі й послаблює дегенерацію хряща.

Ще один важливий механізм дії UC-II™ — вплив на процеси запалення, котрі відіграють велику роль у втраті суглобового хряща при остеоартриті. Повторний прийом невеликих доз UC-II™ сприяє індукції оральної толерантності

* Примітка від редакції. На фармацевтичному ринку України мікрокристалічний кальцієвий комплекс із факторами росту (MCH-Cal™) представлений брендом Остеопро®

Хондропротектор з доведеною вищою ефективністю за глюкозамін та хондроїтин^{2,3}


OSTEOPRO®
 (OSTEOPRO®)

WAITAKI BIOSCIENCES
 A DIVISION OF PHARMAZEN LIMITED

MCHCal
 MICROCRYSTALLINE HYDROXYAPATITE
 CALCIUM

Німецький остеогенний комплекс

для покращення зростання кісток при переломах та при остеопорозі¹



Набір для отримання та застосування СТРОМАЛЬНО-ВАСКУЛЯРНОЇ ФРАКЦІЇ ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ⁴

Hy·tissueSVF
 SEPARATION SYSTEM


Коротка інформація з безпеки дієтичної добавки «ОСТЕОПРО®»

Склад:

1 таблетка містить: активні інгредієнти: мікрокристалічний гідроксипатитний комплекс МСНА (MCH-Cal™) - 1000 мг, що включає 250 мг протеїнів (колагену I типу та неколагенових пептидів) та 670 мг гідроксипатиту кальцію (в тому числі 250 мг кальцію, 125 мг фосфору). Рекомендації щодо застосування: ОСТЕОПРО® (OSTEOPRO®) є додатковим джерелом кальцію, фосфору та протеїнів (колагену, факторів росту, остеокальцину). Рекомендується з метою регуляції кальцієво-фосфорного обміну при дефіциті кальцію в організмі, остеопорозі та для покращення зростання кісток при переломах. Не є лікарським засобом. Спосіб застосування див. текст етикетування. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. Застереження щодо застосування: не перевищувати рекомендовану добову дозу. ОСТЕОПРО® (OSTEOPRO®) не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування.

Протипоказання: індивідуальна чутливість до будь-якого з компонентів, гіперкальціємія, гіперкальціурія, сечокам'яна хвороба, кальциноз тканин, тяжкі порушення функції нирок.

Науково-експертна оцінка дієтичної добавки «ОСТЕОПРО®» / «OSTEOPRO®» ДП «Державний науково-дослідний центр з проблем гігієни харчування МОЗ України» №91 від 14.12.2017р.

Коротка інформація з безпеки дієтичної добавки «Меркана»

Склад:

1 капсула містить: активний інгредієнт: запатентований хрящовий колаген неденатурований (натуральний) II типу (UC-II™)* - 40,0 mg (мг). Рекомендації щодо застосування: МЕРКАНА рекомендована у якості дієтичної добавки до раціону харчування як додаткове джерело неденатурованого колагену (натурального) II типу (UC-II™) з метою нормалізації функціонального стану суглобів, зокрема при фізичному навантаженні. Спосіб застосування див. текст етикетування. Перед застосуванням рекомендована консультація лікаря. Застереження щодо застосування: не перевищувати рекомендовану добову дозу. НЕ Є ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ. МЕРКАНА не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування. Протипоказання: індивідуальна чутливість до будь-якого з компонентів, вагітність та період лактації. Форма випуску: капсули. ТУ У 10.8-34414427-014:2017 *UC-IITM та логотип є торговими знаками компанії Lonza або її афілійованих компаній.

Коротка інформація з безпеки медичного виробу «Набір одноразових хірургічних медичних виробів для використання стромально-васкулярної фракції жирової тканини «Hy-tissue SVF». HY-TISSUE SVF – це скомпонований набір одноразових медичних виробів для хірургічних процедур. HY-TISSUE SVF складається з чотирьох окремих мішків (мішок для забору жиру, гомогенізаційний мішок, мішок сепарації та мішок з перев'язувальними матеріалами), що знаходяться в зручному піддоні і завернуті в серветку з нетканого матеріалу. Мішок для забору жиру, гомогенізаційний мішок та мішок сепарації є стерильними, в той час як мішок з перев'язувальними матеріалами містить марлю та пов'язки, які постачаються стерильними та завернутими кожна окремо. Хірургічна процедура повинна здійснюватися лише лікарем в стерильних умовах лікувального закладу. Не для самостійного використання.⁴

1. Науково-експертна оцінка дієтичної добавки «ОСТЕОПРО®» / «OSTEOPRO®» ДП «Державний науково-дослідний центр з проблем гігієни харчування МОЗ України» №91 від 14.12.2017р.

2. Активна речовина Меркани UC-II™ продемонструвала здатність попереджувати надмірну деградацію хряща суглобу (C.M. Bagi et al. Oral administration of undenatured native chicken type II collagen (UC-II) diminished deterioration of articular cartilage in a rat model of osteoarthritis (OA). Osteoarthritis Cartilage. 2017 Dec;25(12):2080-2090. doi: 10.1016/j.joca.2017.08.013.).

3. Lugo JP et al. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen (UC-II) supplement in modulating knee joint function: a multicenter randomized, double blind, placebo controlled clinical study in osteoarthritic subjects. Nutr J 2016;15:14.

4. Інструкція із застосування медичного виробу Hy-tissue SVF

Даний матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я, для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів та для друку у спеціалізованих медичних журналах (виданнях). ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА» не рекомендує застосування вказаних в даному матеріалі продуктів з метою іншої ніж та, яка зазначена в інструкції та/або тексті етикетування (маркування) таких продуктів.

Будь ласка, ознайомтеся з текстами етикетування (маркування) та/або інструкцією перед призначенням та/або використанням продуктів, що згадані в даному матеріалі. Повний текст етикетування (маркування) та/або інструкції надається за запитом.

Даний матеріал підготовлений за підтримки ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». © 2020 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені.

Якщо у Вас є питання по продуктам ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», Ви можете звернутися до нас за адресою:

ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. (044) 422 50 70. www.pro-pharma.com.ua. Дійсний до березня 2022 р.

Сучасні можливості дієвого впливу на процеси репарації кісткової та хрящової тканини

Продовження. Початок на стор. 19.

та ініціації внутрішньоклітинних сигнальних каскадів завдяки стимуляції синтезу спеціальних Т-регуляторних лімфоцитів, що веде до продукції протизапальних цитокінів та зменшення деструкції хрящової тканини.

Отже, дослідження на лабораторних тваринах різних біологічних видів (загалом 10 досліджень) і клінічні випробування за участю здорових добровольців і пацієнтів з остеоартритом демонструють, що брендний продукт на основі UC-II™ (Меркана) сприяє полегшенню дискомфорту в суглобах, покращенню їх рухливості та гнучкості. Серед людей проведено 4 клінічні дослідження за участю загалом 276 осіб обох статей; продукт вивчався за умови застосування в дозовому діапазоні 10-40 мг/добу протягом періоду від 2 тиж до 6 міс. Ефект UC-II™ є достовірно кращим, аніж у комбінації глюкозаміну та хондроїтину, з огляду на оцінку за шкалою WOMAC (Lugo J.P. et al., 2016). UC-II™ (Меркана) забезпечує високу прихильність до дотримання режиму застосування, оскільки його достатньо приймати лише 1 раз на добу. UC-II™ офіційно зареєстрований Управлінням із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) як новий харчовий інгредієнт. Про високий профіль безпеки UC-II™ переконливо свідчить той факт, що протягом більш ніж 7 років застосування не було зареєстровано жодного повідомлення про виникнення будь-яких небажаних явищ. Спеціальні токсикологічні дослідження також засвідчили безпеку UC-II™ – відсутність мутагенного потенціалу та впливу на метаболічні процеси. На сьогодні, крім США, UC-II™ (Меркана) зареєстрований у багатьох країнах світу, а віднедавна став доступний і в Україні.



Ортопед-травматолог ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» Сергій Павлович Чорнобай розповів про методику отримання та клінічного застосування стромально-васкулярної фракції (СВФ) за допомогою системи Hy-Tissue SVF (Fidia, Італія), а також на відео продемонстрував лікарям її використання під час майстер-класу:

– Застосування стовбурових клітин

наразі розглядають як перспективний напрям лікування в сучасній ортопедії та травматології, оскільки більшість традиційних методів терапії, на жаль, забезпечують лише симптоматичне полегшення. Активізація регенеративного потенціалу травмованої та пошкодженої тканини за допомогою стовбурових клітин є новою стратегією лікування хронічних захворювань опорно-рухового апарату, котра вже продемонструвала певні обнадійливі результати.

Стовбурові клітини можна класифікувати на 2 основні форми: ембріональні та стовбурові клітини дорослих. Останні, до яких належать мезенхімальні стовбурові клітини (МСК), можна поділити на некультивовані форми (входять до складу СВФ) і культивовані.

Найчастіше СВФ має аутологічний характер, і процес її отримання – це лікарська процедура. Отримання культивованих стовбурових клітин, навпаки, передбачає зростання та розмноження клітин із використанням різних поживних речовин у лабораторних умовах. Тому їх застосування в медичних цілях потребує особливого державного регулювання. У зв'язку з цим в ортопедичній практиці найчастіше використовується аутологічна СВФ, отримана з жирової тканини.

Хоча МСК можна знайти в багатьох тканинах людини, клінічно придатну кількість аутологічних некультивованих МСК можна отримати лише з кісткового мозку та жирової тканини. Традиційний спосіб отримання кісткового мозку, особливо в об'ємі більш ніж кілька мілілітрів, може бути болючим, тому часто потребує загальної або спінальної анестезії. До того ж при обробці забраного матеріалу можна отримати значно меншу кількість МСК, аніж очікувалося. Перевага жирової тканини як джерела багатолінійних стовбурових клітин полягає в їх достатній кількості (в 100-500 разів більше, ніж у кістковому мозку) та простоті отримання за допомогою ліпосакції.

Регенеративні властивості СВФ пов'язують не тільки зі стовбуровими клітинами, а й зі змішаною клітинною

популяцією. У СВФ є 3 основні групи клітин: зрілі (адипоцити, фібробласти, міоцити, ендотеліоцити); клітини-попередники (ендотеліальні, васкулярні, гемопоетичні, преадипоцити); стовбурові (мезенхімальні, гемопоетичні, супраадвентиційні, перичити).

Стовбурові клітини здатні до диференціації в остеогенні, хондрогенні та інші клітини. У разі остеоартриту МСК можуть диференціюватися в хондроцити та сприяти поліпшенню функцій суглоба та зменшенню болю. Механізми, завдяки яким МСК реалізує свої ефекти, включають їх пряме приживлення в зоні ураження хрящової тканини («хоумінг-ефект»), а також дію трофічних біоактивних факторів, які містяться в СВФ (цитокінів, факторів росту, екстрацелюлярних везикул тощо). Принцип «хоумінг-ефекту» МСК полягає в тому, що стовбурові клітини мають ефект «наведення» – здатність мігрувати до тканини-мішені, взаємодіючи з різними хемокиновими рецепторами, такими як CXCR4, інтегрини, селектини, молекули адгезії клітин судин.

Було проведено 2 фундаментальні експериментальні дослідження, що показали здатність уведених МСК прикріплюватися в місці пошкодження та регенерувати хрящ. У 2008 р. група дослідників з Японії опублікувала звіт про регенерацію хряща меніска в шурів. Із синовії шурів, яким було завдано експериментальне пошкодження меніска, виділили МСК. Їх вводили в суглоби за допомогою черезшкірної внутрішньосуглобової ін'єкції. Стовбурові клітини мігрували до місця травми та регенерували хрящ, заповнюючи дефект меніска. У 2017 р. група дослідників із Кореї пересадила МСК пуповинної крові в суглоб кролика для відновлення дефектів хряща. МСК «прилипали» до ділянки пошкодження та виправляли дефекти, регенеруючи хрящі з утворенням клітинної архітектури та розташуванням колагену, подібних до таких у нормальної хрящової тканини.

Доведено, що стовбурові клітини втрачають ефект самонаведення при великій кількості пасажів під час культивування. Навпаки, стовбурові клітини у складі СВФ із жирової тканини мають відносно сильний ефект самонаведення («хоумінг-ефект»).

Встановлено, що МСК виробляють цілу низку трофічних факторів і цитокінів, які співпрацюють, сприяючи регенерації хрящової тканини: фактор, індукований гіпоксією (HIF); основний фактор росту фібробластів (bFGF); фактор некрозу пухлини (TNF); трансформуючий фактор росту 1 (TGF-1); інсуліноподібні фактори росту (IGF); судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF); інтерлейкіни (ІЛ) 10 і 13; зв'язувальний білок ІЛ-18; антагоніст рецепторів ІЛ-1; антиапоптотичні білки. Особлива роль серед цих цитокінів відводиться HIF, який сприяє хондрогенезу, а також IGF-1, який забезпечує проліферацію та диференціацію МСК.

Окрім зниження кількості запальних факторів, наявних у хворому суглобі, МСК можуть запобігати загибелі хондроцитів завдяки поліпшенню місцевого мікросередовища за рахунок експресії антиапоптотичних білків і стимулювання вироблення інгібіторних білків апоптозу.

Значні регенеративні властивості мають екстрацелюлярні везикули: вони здатні переносити біоактивні цитоплазматичні компоненти, такі як нуклеїнові кислоти, мітохондрії, ліпіди та білки, зі стовбурових клітин до клітин-реципієнтів. Серед підтипів екстрацелюлярних везикул більшість наявних даних стосуються екзосом. Екзосоми виділяються стовбуровими клітинами (донори) та, перебуваючи в позаклітинному просторі, захоплюються місцевими клітинами (реципієнти) шляхом злиття з клітинною мембраною чи фагоцитозом, вивільняючи їх цитоплазматичний уміст, що чинить регенеративну дію за рахунок поліпшення клітинного вмісту, зменшення апоптозу й імунomodulaції. Зокрема, екзосоми здатні переносити від МСК до хондробластів і хондроцитів мітохондріальні ферменти для відновлення в них синтезу аденозинтрифосфату – АТФ (для остеоартриту характерна дисфункція АТФ).

У травматологічній практиці накопичено досвід використання СВФ за 3 основними напрямками:

1. Відновлення хрящів при:
 - остеоартриті;
 - остеохондральних пошкодженнях;
 - хондромалії колінного суглоба;

- пошкодженнях меніска.
- 2. Відновлення кісток при:
 - остеонекрозі головки стегнової кістки;
 - переломах кісток;
 - незрошених переломах.
- 3. Відновлення зв'язок і сухожилків при:
 - тендинопатіях (наприклад, ахілового сухожилка);
 - латеральному та медіальному епіконділітах;
 - ARS-синдромі.

Система Hy-Tissue SVF (Fidia, Італія) – це зручний набір, який дає змогу отримати ліпоаспірат і виділити з нього СВФ. Ця система містить:

1. Мішок для забору жиру:
 - 1 канюля (18 см);
 - 6 отворів (11G);
 - 1 вакуумний шприц (20 мл);
 - 1 скальпель № 11.
2. Гомогенізаційний мішок:
 - 1 мішок із фільтром 120 мкм і тefлоновою вставкою (250 мл);
 - 6 шприців із фіксатором голки типу «Люер-лок» і поршнем, що виймається (20 мл).
3. Мішок для сепарації:
 - 1 мішок із фільтром 120 мкм (20 мл);
 - 1 біла голка для торакоцентезу (16G × 80 мм);
 - 1 зелена голка для торакоцентезу (14G × 80 мм);
 - 1 рожева голка для торакоцентезу (18G × 80 мм);
 - 2 шприци з фіксатором голки типу «Люер-лок» (10 мл);
 - 1 з'єднувач шприц/шприц.
4. Мішок із перев'язувальними матеріалами:
 - 2 марлі медичні (5×5 см);
 - 2 поліуретанові пов'язки (10×12 см).

Клітинний продукт, отриманий за допомогою системи Hy-Tissue SVF, містить життєздатні клітини, котрі не були піддані значним маніпуляціям. Процедура забору ліпоаспірату триває 30-40 хв. Набір Hy-Tissue SVF легкий у використанні, й освоїти роботу з ним можна досить швидко.

Отриманий під час ліпоаспірації зразок має наступні особливості:

- жирова тканина відбирається в невеликих кількостях;
- маніпуляції проводяться за допомогою схваленого пристрою (система Hy-Tissue SVF пройшла оцінку відповідності вимогам технічного регламенту й отримала сертифікат відповідності);
- зібраний жир складається з ліпоаспірату з мінімальною порцією крові;
- відібрана жирова тканина є однорідною та містить значну частку адипоцитів;
- процедура полягає в отриманні аутологічного жиру під час одного хірургічного сеансу, без необхідності зберігання зібраної тканини, а після обробки негайно застосовується для одного й того ж пацієнта;
- жирова тканина обробляється лише механічними засобами без використання ферментів або хімічних добавок під час стерильної обробки;
- жирова тканина отримується за допомогою мінімальних маніпуляцій – незначного механічного розділення.

Загалом процедура отримання СВФ із жирової тканини складається з 4 етапів. На першому етапі виконується збір жиру – безпечна та швидка ліпосакція за допомогою спеціальної канюлі. На другому етапі здійснюється гомогенізація: зібрану тканину роблять ідеально однорідною з використанням поліуретанового мішка зі спеціальною вставкою з тefлону з фільтром 120 мкм. Потім проводиться центрифугування гомогенізованого аспірату, що забезпечує сепарацію 3 різних фаз: СВФ, жирової частини та маслянистої рідини. На останньому етапі (сепарація) виконується фільтрація СВФ за допомогою спеціального мішка 20 мл із фільтром 120 мкм. Ін'єкція хворому здійснюється за допомогою одного шприца, легкого у використанні.

Отже, застосування СВФ жирової тканини є найбільш передовим засобом у репаративній терапії багатьох захворювань у галузі ортопедії та травматології. Система Hy-Tissue SVF (Fidia, Італія) є інноваційним засобом, призначеним для простого та швидкого отримання й подальшого використання СВФ жирової тканини. Перший вітчизняний досвід застосування отриманої за допомогою цієї системи СВФ демонструє значний клінічний (зменшення больового синдрому, покращення функції суглоба) та структурно-модифікуючий потенціал цієї передової методики лікування при остеоартрозі та інших захворюваннях опорно-рухового апарату.

Підготувала **Анжела Томічева**



Еффективность октреотида в лечении хронического панкреатита

В статье представлены данные исследований о влиянии октреотида (аналога соматостатина) на панкреатическую секрецию, в частности о его положительном действии и эффективности у пациентов с хроническим панкреатитом. **Ключевые слова:** хронический панкреатит, соматостатин, болевой синдром, октреотид.

Одной из наиболее сложных задач в лечении хронического панкреатита (ХП) является купирование болевого синдрома. Многокомпонентный механизм развития боли при данном заболевании требует комплексного подхода к лечению. Интенсивный болевой синдром, стойкость его к применяемой терапии, нередко приводят к потере трудоспособности пациента, поэтому важно назначать лечение, действующее на все звенья патогенеза ХП.

Влияние соматостатина на панкреатическую секрецию

Соматостатин — регуляторный гормон, который представляет собой циклический полипептид, существующий в организме человека в двух формах: одна, состоящая из 14 аминокислот, а другая — из 28 [1].

Клетки, которые продуцируют соматостатин-14, присутствуют в тканях большинства органов и систем (Ben-Shlomo A. et al., 2010), тогда как соматостатин-28 в основном вырабатывается эпителиальными клетками слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (Van Op den Bosch J. et al., 2009). Этот гормон влияет на многие функции организма: например, он подавляет боль, ингибирует высвобождение гормонов гипоталамуса и гормонов ТЗ/Т4 в щитовидной железе. Взаимосвязь между соматостатином и секреторной функцией поджелудочной железы была продемонстрирована во многих исследованиях. Соматостатин уменьшает экспрессию генов инсулина, глюкагона и панкреатического полипептида (РР). Это вызывает снижение секреторной функции эндокринной части поджелудочной железы и ингибирует высвобождение бикарбоната и пищеварительных ферментов из экзокринной ее части (Pinter E. et al., 2006).

Синтетическим аналогом соматостатина является октреотид (Октреотид-МБ). Препарат обладает сходными с соматостатином фармакологическими эффектами, но отличается значительно большей продолжительностью действия.

Эффективность октреотида в лечении хронического панкреатита

ХП — заболевание, которое проявляется болевым синдромом и недостаточностью поджелудочной железы [2, 3]. Заболевание встречается с частотой 27,4 на 100 тыс. человек.

В исследованиях продемонстрировано увеличение количества секретирующих соматостатин δ -клеток и РР-клеток, а также их измененное расположение в островках и паренхиме поджелудочной железы у курящих пациентов с ХП в сравнении с некурящими пациентами и здоровыми лицами [3].

Основной причиной (70-90%) ХП в западных странах является злоупотребление алкоголем. Второй наиболее распространенной формой ХП (25%) является идиопатический панкреатит, который возникает у пациентов без выявленных факторов риска. Численность этой группы неуклонно снижается, а осведомленность о генетических факторах риска растет (Keller J. et al., 2009).

В исследованиях установлено, что ХП ассоциируется со злоупотреблением алкоголем, когда пациент употребляет более 40 г алкоголя в день на протяжении более чем 5 лет. Случаи, которые не могут быть классифицированы в соответствии с вышеуказанными критериями или генетической предрасположенностью, определяют как идиопатический ХП (Sliwiska-Mosson M. et al., 2018).

Также исследования показали, что курение сигарет может играть существенную роль в развитии эндокринных нарушений

при прогрессировании ХП. Так, у пациентов с ХП, которые курят, по сравнению с некурящими, наряду с увеличением количества соматостатин- и РР-продуцирующих клеток отмечено также изменение их пространственного распределения. Клетки, продуцирующие соматостатин (δ -клетки), в поджелудочной железе здоровых людей расположены в основном по периферии островков (рисунок). У пациентов с ХП δ -клетки расположены по всей площади островков и между фолликулярными клетками в экзокринной части поджелудочной железы. У здоровых людей клетки, секретирующие РР, могут быть обнаружены в островках головки и хвоста поджелудочной железы. У некурящих пациентов с ХП они также могут быть выявлены в теле поджелудочной железы и между фолликулярными клетками, тогда как у курящих — в островках по всей площади железы (головка, тело, хвост) и между фолликулярными клетками. Согласно данным исследований, в поджелудочной железе курильщиков с ХП наблюдаемое количество РР-продуцирующих клеток было в 3 раза больше, чем у здоровых людей, и примерно в 2 раза больше, чем у некурящих пациентов с ХП. Наибольшее их количество было выявлено в головке поджелудочной железы, тогда как у здоровых людей и некурящих пациентов с ХП больше всего их было обнаружено в хвосте. Также у курильщиков наблюдалось уменьшение количества α - и β -клеток. Кроме того, у этих пациентов риск кальцификации поджелудочной железы был на 20% выше по сравнению с некурящими [3].

Преобладающим симптомом ХП является иррадирующая в спину острая или тупая боль в эпигастриальной области, которая может несколько уменьшаться при наклоне вперед. Болевой синдром часто сопровождается тошнотой и рвотой. Чувствительность в верхней части живота также является распространенным явлением. Из-за боли пациенты часто отказываются от еды, что приводит к значительной потере веса, особенно если у больного наблюдается стеаторея. У трети пациентов развивается клиника явного сахарного диабета, обычно легкой степени тяжести [4].

ХП считается процессом, связанным с избыточной экспрессией фибробластов и факторов роста, повышенной экспрессией интерлейкина-8 и нарушениями в гомеостазе холецистокинина. Сочетание этих факторов в конечном итоге может привести к необратимому повреждению органов. Применение октреотида было изучено при лечении ХП. Как аналог соматостатина, он ингибирует секрецию поджелудочной железой холецистокинина и, как следствие, значительно снижает его уровень. Первоначально было проведено много небольших краткосрочных исследований, посвященных использованию этого препарата. В метаанализе Gupta V., Toskes P.P. (2005) представлены результаты многоцентрового пилотного исследования, изучавшего различные режимы дозирования октреотида. Исследователи пришли к выводу, что введение 200 мкг октреотида подкожно 3 раза в день было более эффективным, чем плацебо. Также при применении этого препарата наблюдалось значительное снижение интенсивности болевого синдрома, устойчивого к другим формам терапии, у многих пациентов с тяжелым течением ХП.

Изучение влияния ингибирования секреции поджелудочной железы октреотидом на болевой синдром было проведено в двух исследованиях. Первое не показало значительного уменьшения интенсивности боли после трехдневного лечения октреотидом. Второе исследование, в котором октреотид использовался в течение трех недель, продемонстрировало значительное уменьшение болевого синдрома по сравнению с плацебо.

Эффективность октреотида (Октреотид-МБ) в лечении ХП обусловлена целым рядом его свойств, а именно:

- ингибирует эндокринную функцию поджелудочной железы — инсулин, глюкагон, РР;

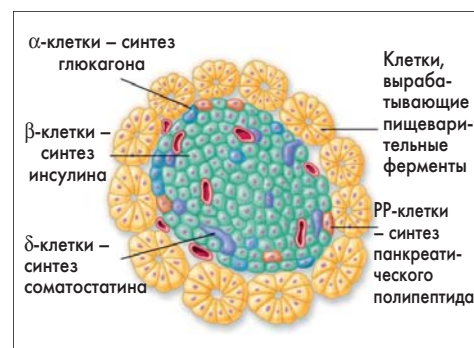


Рис. Строение островков Лангерганса поджелудочной железы

- ингибирует экзокринную функцию поджелудочной железы — амилаза, трипсин, липаза;
- ингибирует секрецию желудочной кислоты (активированную пентагастрином);
- уменьшает мезентериальный кровоток;
- снижает внутрипротоковое давление;
- модулирует пролиферацию клеток;
- активирует иммунную систему, влияет на пролиферацию лимфоидных клеток и образование иммуноглобулинов и цитокинов;
- уменьшает секрецию эндогенной жидкости в тощей и подвздошной кишках;
- ингибирует не только секрецию, но и рост многих различных типов нейроэндокринных опухолей.

Кроме того, доказано, что октреотид может быть полезен при лечении псевдокист — наиболее распространенного осложнения ХП [5]. В исследовании с участием семи пациентов с ХП, у которых развилась псевдокиста поджелудочной железы, им был назначен октреотид в дозе 300 мкг в день в течение двух недель. Четверо из семи пациентов ответили на лечение немедленно, и средний размер псевдокист уменьшился на 42%. Также у них наблюдалось облегчение болевого синдрома. Другие исследования были проведены при участии пациентов с инфицированными псевдокистами поджелудочной железы. После недели лечения октреотидом в дозе 300 мкг в сутки размер кисты уменьшился в среднем с 8 до 1 см, а суточный объем отделяемого по дренажам — с 200 до 30 мл. Предполагается, что пораженная поджелудочная железа реагирует на соматостатин в меньшей степени. Однако положительные результаты лечения октреотидом у пациентов с ХП указывают на то, что применение ингибирующих секрецию веществ может стать основной концепцией лечения у этой группы пациентов [5, 6].

Таким образом, применение октреотида в лечении ХП способствует уменьшению выраженности его клинических проявлений. Октреотид существенно облегчает болевой синдром, устойчивый к другим формам терапии, у пациентов с тяжелым течением ХП. Он также показал себя эффективным в лечении псевдокист поджелудочной железы. Следовательно, ингибирующее действие октреотида можно рассматривать как новый подход к лечению пациентов с ХП.

Литература

1. Liu Y., Lu D., Zhang Y., Li S., Liu X., Lin H. The evolution of somatostatin in vertebrates. *Gene* 2010; 463:21-8.
2. Sebastiano P.D., di Mola F.F., Bockman D.E., Friess H., Büchler M.W. Chronic pancreatitis: the perspective of pain generation by neuroimmune interaction. *Gut* 2003; 52:907-11.
3. Sliwiska-Mosson M., Milnerowicz H., Milnerowicz S., Nowak M., Rabczynski J. Immunohistochemical localization of somatostatin and pancreatic polypeptide in smokers with chronic pancreatitis. *Acta Histochem* 2012; 114:495-502.
4. Bornman P.C., Buckingham I.J. ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system; chronic pancreatitis. *BMJ* 2001; 322:660-3.
5. Büchler M.W., Binder M., Friess H. Role of somatostatin and its analogues in the treatment of acute and chronic pancreatitis. *Gut* 1994; 35:15-9.
6. Sliwiska-Mosson M. et al. The clinical significance of somatostatin in pancreatic diseases. *Annals of Endocrinologic* 75 (2014) 232-240.

Підготували **Марія Грицуля, Дмитрій Карасев, Елена Петренчук**

Sliwiska-Mosson M. et al. The clinical significance of somatostatin in pancreatic diseases. *Annals of Endocrinologic* 75 (2014) 232-240.

Octreotide

ОКТРЕОТИД-МБ

Надійний контроль секреції

Синтетичний аналог соматостатина першого покоління, основна дія якого:

- ✓ пригнічує секрецію підшлункової залози, шлунка, печінки, тонкого кишківника;
- ✓ зменшує мезентеріальний кровотік;
- ✓ зменшує внутрішньопротоковий тиск;
- ✓ пригнічує моторику шлунка;
- ✓ інгібує як секрецію, так і зростання багатьох різних типів нейроендокринних пухлин.

Октреотид-МБ

Розчин для ін'єкцій 0,1 мг/мл для підшкірного та внутрішньовенного введення

0,1 мг/мл

Склад: 1 мл розчину містить октреотиду ацетат еквівалентно октреотиду 0,1 мг. Допоміжні речовини: маніт (E421), кислота молочна, натрію гідрокарбонат, вода для ін'єкцій.

Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від 2 °C до 8 °C.

Коротка інструкція для застосування препарату Октреотид-МБ. Склад. 1 мл розчину містить октреотиду ацетат еквівалентно октреотиду 0,05 мг або 0,1 мг, або 0,5 мг. **Фарм. група.** Препарати гормонів для системного застосування. Гормони гіпофіза та гіпоталамічні гормони. Гіпоталамічні гормони. Соматостатин та аналіти. Октреотид. Код АТХ N01C B02. **Показання.** Акромегалія. Полегшення симптомів, пов'язаних з ендокринними пухлинами травного тракту і підшлункової залози. Профілактика ускладнень після операції на підшлунковій залозі. Припинення кровотеч і профілактика рецидивів кровотеч із варикозно розширених вен стравоходу у хворих на цироз печінки. **Протипоказання.** Відомо підвищена чутливість до октреотиду або інших компонентів препарату. **Побічні реакції.** Діарея, біль у животі, нудота, метеоризм, головний біль, хопелітаз, гіперлікемія, запор та ін. Повна інформація, у тому числі і можливі побічні реакції, міститься у інструкції для медичного застосування препарату. Р.П. № UA/14242/01/01 від 06.03.2015. Інформація призначена для фахівців охорони здоров'я та для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів. Перед призначенням Октреотиду-МБ, будь-ласка, ознайомтесь з повною інструкцією по його застосуванню. Представництво «ДЕСПІНА ФАРМА ЛТД»: 03179, м. Київ, вул. Академіка Єфремова, буд. 19-А, оф. 3. Тел.: +38(044) 424 6540

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 ЕГІС, за ліцензією компанії МУНДІФАРМА А.Т., Швейцарія. Бетадин розчин. Р.П. № UA/6807/03/01. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної практики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Виробник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

Контакти представника виробника
в Україні: 04119, м. Київ, вул. Дегтярівська, 27Т.
Тел.: +38044 496 05 39, факс: +38044 496 05 38



Ю. Оніші, К. Масуда, К. Тозава, Т. Каріта, Медичний центр Тама (м. Токіо, Японія)

Результати протоколу інтраопераційної іригації повідон-йодом області оперативного втручання для профілактики інфекцій у хірургії хребта

У дослідженні було оцінено ефективність нового протоколу щодо профілактики післяопераційних інфекційних ускладнень у хірургії хребта. Застосування повідон-йоду в оптимальній концентрації виявилось ефективним та безпечним і не супроводжувалося несприятливим впливом на загоєння ран та кісткове зрощення.

Ключові слова: інфекція області хірургічного втручання (IOXB), повідон-йод, метицилін-резистентний золотистий стафілокок (MRSA), внутрішньоопераційний протокол іригації, біохімічна активність.

Інфекції області хірургічного втручання (IOXB) після операції на хребті є важливою проблемою. Такий післяопераційний інфекційний процес часто є затяжним і суттєво впливає на стан пацієнта, клінічні результати та витрати, пов'язані з додатковою допомогою [1]. Центри з контролю та профілактики захворювань США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) визначають IOXB як інфекцію, яка пов'язана з хірургічним втручанням, що включає розріз шкіри, фасції або м'язового шару, і виникає в післяопераційному періоді. Хоча, за відомими даними, поширеність IOXB після хірургічних втручань на хребті коливається від 1 до 10%, попереднє дослідження показало, що при точному дотриманні рекомендацій CDC стосовно розпізнавання цього ускладнення наведені дані виявляються заниженими [2-4].

Повідон-йод широко застосовується як дезінфікуючий засіб, активний проти різних патогенних мікроорганізмів, у тому числі проти метицилін-резистентного золотистого стафілокока (MRSA) [5, 6]. У декількох нещодавніх дослідженнях було проведено оцінку ефективності зрошення рани повідон-йодом для профілактики IOXB. Однак на даний момент відсутні єдині рекомендації щодо способу його використання у клінічній практиці.

У даному дослідженні було оцінено ефективність впровадження протоколу внутрішньоопераційного зрошення рани повідон-йодом для профілактики IOXB у хірургії хребта.

Методи та матеріали

Було проведено ретроспективний аналіз усіх історій хвороб пацієнтів, що перенесли оперативні втручання із приводу патології хребта у період із жовтня 2011 по вересень 2016 року. В усіх випадках у періопераційному періоді пацієнти отримували цефазолін у дозі 2 г за 30 хв до оперативного втручання та по 1 г цефазоліну кожні 6 год протягом наступних двох діб. У дослідження не включали пацієнтів, які попередньо отримали первинну хірургічну обробку ділянки оперативного втручання іншим антисептиком, осіб, що потребували видалення імплантів, та хворих із алергією на повідон-йод. Пацієнти були розподілені наступним чином: ті, кому в періопераційному періоді кожні 1,5 год проводили іригацію 1% розчином повідон-йоду впродовж 90 секунд із наступним зрошенням фізіологічним розчином (досліджувана група), та ті, хто отримував лише рутинне зрошення фізіологічним розчином кожні 1,5 год (контрольна група). Хворі, які увійшли до досліджуваної групи, були прооперовані у період з 2014 по 2016 рік (коли впровадили застосування зрошення періопераційної рани повідон-йодом), учасники контрольної групи – з 2011 по 2014 рік. Єдиною відмінністю між групами був хірург, який проводив операцію на хребті; інші аспекти, включаючи хірургічні процедури, комплексні методи боротьби з інфекцією, критерії відбору пацієнтів, залишилися незмінними. Крім того, досліджувану групу розподілили на 2 підгрупи – хірургічне втручання з використанням імплантів та без них. Також проводили окремий аналіз частоти відторгнення імплантів.

Досліджувана та контрольна групи склали відповідно 177 та 146 пацієнтів; групи були подібні за демографічними характеристиками, ділянкою оперативного втручання, тривалістю операції та інтенсивністю кровотечі.

У цьому дослідженні порівнювали частоту виникнення IOXB за використання зрошення повідон-йодом

та без нього. IOXB визначали як інфекцію, що виникла в місці хірургічного втручання протягом 30 днів або 1 року після операції із встановленням імплантів. Під глибокою IOXB мається на увазі залучення в інфекційний процес глибоких шарів м'язів та фасції, на відміну від ураження лише шкіри та підшкірної клітковини при поверхневій інфекції. Статистичний аналіз проведений за допомогою t-тесту (критерій Стюдента), χ^2 -тесту та U-критерію Манна – Вітні. Усі пацієнти перебували під спостереженням не менше 2 років після операції.

Результати

Частота розвитку IOXB становила 1,7% для досліджуваної групи (3 із 177 пацієнтів) та 3,4% для контрольної групи (5 із 146 пацієнтів). В обох групах не було виявлено статистично значущої різниці у частоті IOXB ($p=0,32$). Усі випадки інфекційного процесу розвинулися впродовж 30 днів після оперативного втручання, і в жодного із хворих не розвинувся сепсис [9]. Однак слід зазначити, що в досліджуваній групі не було виявлено жодного випадку глибокої IOXB, тоді як у контрольній групі їх відзначено 4 ($p=0,027$). Статистичних відмінностей залежно від застосування імплантів не було.

Загалом, не спостерігалось жодних несприятливих явищ або місцевих ускладнень, пов'язаних із застосуванням повідон-йоду, у післяопераційному періоді протягом 2 років.

Обговорення

Розвиток IOXB призводить до зростання витрат на лікування, зниження його ефективності, підвищення захворюваності та смертності [10-12]. Незважаючи на різні спроби знизити частоту IOXB, включаючи профілактичну антибактеріальну терапію [13], передопераційне застосування хлоргексидину [14], внутрішньоранового порошку ванкоміцину [15] та заможування імплантів у розчині антибіотиків [16], випадки IOXB й надалі залишаються доволі частими й знижують ефективність лікування, особливо при оперативних втручаннях на хребті. З огляду на те, що останнім часом у практиці таких втручань зменшуються вікові обмеження й розширюються можливості для пацієнтів високого ризику (зокрема, тих, що отримують терапію стероїдами, діаліз), серед цієї категорії хворих статистично вірогідне значне зростання частоти IOXB. Тож, враховуючи великий ризик виникнення даного ускладнення, вкрай важливим є визначення ефективного методу його профілактики.

Повідон-йод – антисептик, що у своєму складі містить полівінілпіролідон та йод і володіє широким спектром бактерицидної активності проти більшості збудників хвороб, включаючи MRSA. Жодного випадку бактеріальної резистентності до повідон-йоду не зафіксовано [5, 6], при цьому частота сенсibiliзації до нього становить лише 0,7% випадків [22].

Ефект повідон-йоду проявляється через 30-60 с, а його біохімічна активність триває близько 3 год [8]. Повідон-йод не лише корисний, а й практичний у застосуванні. У деяких дослідженнях він використовувався як розчин не тільки для підготовки шкіри, але й для іригації операційної рани, що й довело його ефективність у запобіганні IOXB.

М.Т. Cheng et al. [7] повідомили про значне зниження частоти розвитку IOXB після використання лаважу з повідон-йодом при операціях на хребті без жодної

побічної дії. У цьому дослідженні хірургічну рану промивали 0,35% розчином повідон-йоду протягом 3 хв і перед зашиванням зрошували ізотонічним розчином. Такий метод виявився простим, швидким, економічним та безпечним способом профілактики IOXB у хірургії хребта. Максимальна інгібіторна концентрація проти патогенів, включаючи MRSA, була досягнута при використанні 0,05-0,4% розчину повідон-йоду [23-25]. Проте результати іншого випробування повідомляють, що концентрація повідон-йоду $>0,5\%$ має інгібуючий вплив на курячі остеобласти [26]. На підставі цих висновків F.Y. Chang et al. [27] використовували повідон-йод у концентрації 0,35% для максимальної бактерицидної активності та мінімальної цитотоксичності й дійшли спільної думки, що цей спосіб можна безпечно застосовувати в хірургії хребта, без негативного впливу на загоєння ран, кісткове зрощення або ефективність лікування. Ще одне дослідження демонструє, що зрошення 3% розчином повідон-йоду за допомогою пульсаційних пристроїв низького тиску знижує виникнення IOXB при операціях на хребті без будь-яких несприятливих клінічних ефектів. Однак оптимальна концентрація та спосіб використання повідон-йоду залишаються до кінця не з'ясованими [29].

У цьому дослідженні представлений протокол використання повідон-йоду на основі його фармакологічних властивостей. Швидкість настання ефекту та тривалість біохімічної активності враховувалися при періопераційному зрошенні фізрозчином після застосування повідон-йоду протягом 90 с кожні 1,5 год. Такий результат є передбачуваним, оскільки час впливу повідон-йоду був у 1,5 раза довшим, ніж час до настання ефекту. Також проміжок між повторними зрошеннями був наполовину меншим, ніж тривалість біохімічної активності повідон-йоду.

L. Leitner et al. стверджують, що незначні інфекції, які часто є прихованими й складно розпізнаються, можуть зумовити відторгнення імплантів і спричинити порушення консолідації кісток після хірургічного втручання [30-33]. Зазвичай відторгнення імплантів та порушення консолідації кісток пов'язані не з інфікуванням, а з іншими (біомеханічними або хімічними) чинниками [34, 35]. У нашому дослідженні хоча й не виявлено статистично значущої різниці між двома групами, але частота небажаних ефектів при імплантації була вищою у контрольній групі. Це свідчить про те, що повідон-йод не лише ефективний проти інфекції, а й характеризується відсутністю інгібуючого впливу на процеси зрощення кісток. Загалом зазначено, що 1% розчин повідон-йоду має мінімальну цитотоксичність і максимальну бактерицидну активність за умови контактування із тканиною впродовж усього 90 с. Важливою частиною нашого протоколу було промивання рани звичайним фізіологічним розчином після застосування повідон-йоду з метою запобігання розвитку ускладнень через достатньо високу концентрацію останнього.

Висновки

Алгоритм даного протоколу, складеного на основі дослідження, полягає в іригації рани фізіологічним розчином після 90-секундного зрошення 1% розчином повідон-йоду кожні 1,5 год. Це сприяє зменшенню частоти виникнення глибоких IOXB і запобігає несприятливим клінічним наслідкам у пацієнтів після хірургічного втручання на хребті.

Список літератури знаходиться в редакції.

Реферативний огляд підготувала **Наталія Довбенко**

Y. Onishi et al. Outcomes of an Intraoperative Povidone-Iodine Irrigation Protocol in Spinal Surgery for Surgical Site Infection Prevention/ Clin Spine Surg 2019;32: E449-E452.

ЛІНБАГ

- перша лінія терапії нейропатичного болю¹
- препарат першого вибору для лікування генералізованого тривожного розладу²
- швидке регресування симптомів тривоги³

Територія спокою



Показання. Епілепсія. Препарат Лінбаг призначають як додаткову терапію парціальних судомних нападів із вторинною генералізацією або без такої у дорослих. **Генералізований тривожний розлад.** Препарат Лінбаг призначають для лікування генералізованого тривожного розладу у дорослих. **Нейропатичний біль.** Препарат Лінбаг призначають для лікування нейропатичного болю у дорослих при ушкодженні периферичної та центральної нервової системи. **Генералізований тривожний розлад.** Доза, яку розділяють на 2 або 3 прийоми, може змінюватися в межах 150–600 мг на добу. Періодично слід переоцінювати необхідність продовження лікування. Лікування прегабаліном можна розпочати з дози 150 мг на добу. Залежно від ефективності та переносимості препарату окремим пацієнтам дозу можна збільшити до 300 мг на добу після першого тижня прийому. Після ще одного тижня прийому дозу можна збільшити до 450 мг на добу. Ще через один тиждень дозу можна збільшити до максимальної – 600 мг на добу. **Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛІНБАГ (Pregabalin).** **Склад:** діюча речовина: прегабалін, 1 капсула містить прегабаліну 50 мг, або 75 мг, або 150 мг, або 300 мг. **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X16. **Показання.** Нейропатичний біль. Генералізований тривожний розлад. Епілепсія. **Термін придатності.** 3 роки. Категорія відпуску. За рецептом. **Діти.** Безпека та ефективність застосування препарату Лінбаг дітям (віком до 18 років) не були встановлені. Даних немає. РП № UA/15586/01/03, UA/15586/01/05, UA/15586/01/08, № UA/15586/01/02, заявник ТОВ "Сандоз Україна".

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Лікарські засоби мають протипоказання та можуть викликати побічні реакції. Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно проконсультуватись з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією для медичного застосування. Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +380 (44) 389 39 30, drugs_safety.ukraine@novartis.com, www.sandoz.ua. ТОВ «Сандоз Україна» м. Київ, пр. С. Бандери, 28-А (літ. Г).

1. NICE clinical guideline. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. Last updated 2019.

2. BORWIN BANDELOW. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive — compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, 2012.

3. О.А. Левада. Прегабалин: новые возможности медикаментозной терапии генерализованного тревожного расстройства. НейроNEWS 1 (20) 2010.

3-14-ЛИН-РЕЦ-1219

Ефективність прегабаліну в лікуванні нейропатичного болю у пацієнтів із остеоартрозом

У статті представлено сучасні підходи стосовно діагностики та ефективного лікування нейропатичного компонента хронічного больового синдрому при остеоартрозі.

Ключові слова: нейропатичний біль, остеоартроз, AUSCAN, прегабалін.

Остеоартроз — гетерогенна група захворювань різної етіології з подібними біологічними, морфологічними та клінічними проявами й наслідками, в основі яких лежить ураження всіх елементів суглоба, передусім суглобового хряща, а також субхондральних відділів кістки, синовіальної оболонки, зв'язок, капсули, періартикулярних м'язів. Зазначені зміни відбуваються поступово в результаті того, що травмування суглобового хряща при навантаженні перевищує швидкість його фізіологічного оновлення [1].

Остеоартроз — одне із найбільш поширених дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів, на яке страждає від 6,4 до 12% населення світу. На дане захворювання припадає майже 80% у загальній структурі патології суглобів в осіб старше 60 років, у 10-30% випадків воно призводить до непрацездатності різного ступеня. За останні 30-60 років зафіксовано зростання захворюваності на остеоартроз у 5-9 разів [1].

До основних клінічних проявів остеоартрозу належать біль, деформація суглобів та порушення їхньої функції. Патогенетичні механізми виникнення та прогресування цього захворювання досить різноманітні, тому, як наслідок, воно характеризується багатокомпонентним больовим синдромом.

Багатокомпонентність больового синдрому при остеоартрозі

Біль при остеоартрозі поділяється на інтраартикулярний, пов'язаний із ушкодженням внутрішніх структур суглоба, параартикулярний, пов'язаний із ураженням навколосуглобового апарату, й екстраартикулярний, пов'язаний із супутнім ураженням інших органів та систем. Також виділяють гострий больовий синдром, етіологією якого є активний запальний процес (синовіт), та хронічний, який виникає внаслідок ішемічних, нейротрофічних, фіброзно-склеротичних порушень, що зумовлюють дистрофічні й запальні зміни тканин усередині та навколо суглоба [2-4].

Вищезазначені зміни у структурах суглоба виступають джерелом патологічної больової імпульсації та, як наслідок, призводять до явища сенситизації (патологічного процесу в нервовій тканині, що характеризується підвищеною її збудливістю). Виділяють периферичну сенситизацію, тобто збільшення збудливості периферичних больових рецепторів (ноцицепторів) у відповідь на запалення, і центральну сенситизацію — підвищення збудливості нейронів у центральній нервовій системі (ЦНС) за тривалої дії больового подразника. Центральна сенситизація розвивається як наслідок периферичної. На цій стадії ноцицептори вже проявляють спонтанну активність, навіть за відсутності периферичної стимуляції.

Дослідження останніх років підтвердили, що біль при остеоартрозі за своїм походженням має не лише запальний (ноцицептивний), а й нейропатичний характер, і пов'язані з ним скарги виявляються у 19-38% пацієнтів [6-8]. У дослідженнях вітчизняних авторів нейропатичний компонент больового синдрому виявляли у 81-84% пацієнтів із остеоартрозом колінних суглобів (Семенів І.П. та співав., 2012).

Явище периферичної сенситизації у пацієнтів із остеоартрозом можна визначити за допомогою кількісного сенсорного тестування, а за допомогою нейровізуалізації структур мозку — виявити підвищену збудливість ЦНС, а саме передньої поясної кори, острівцевої частки та таламуса [13, 14].

Нейропатичний біль характеризується онімінням, печінням, парестезіями та часто підвищеною реакцією на больове подразнення (гіпералгезія) або доторкання (гіперестезія), а також сприйняттям невеликого подразнення

як больового (алодинія), він підсилюється вночі та послаблюється під час рухової активності [5].

Останні повідомлення свідчать, що багато пацієнтів з остеоартрозом відчувають постійний біль навіть після призначення лікування відповідно до рекомендацій Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (National Institute for Health and Care Excellence, NICE), що включають парацетамол, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та ін'єкції в суглоби. Аналізуючи сучасні дані, можна дійти висновку, що зазначені терапевтичні схеми впливають лише на запальний компонент больового синдрому й не впливають на нейропатичний. Саме тому важливою складовою ефективного лікування хворих із остеоартрозом є виявлення нейропатичного компонента в рамках хронічного больового синдрому, а також призначення препаратів для корекції нейропатичного болю.

Саме з цією метою доцільним є призначення прегабаліну — синтетичного аналога гама-аміномасляної кислоти, найважливішого гальмівного нейромедіатора ЦНС людини. У більш ніж 120 країнах світу прегабалін схвалений для лікування нейропатичного болю, адже в патогенезі останнього ключову роль відіграє підвищена збудливість нервової системи. Прегабалін зв'язується у ЦНС із додатковою субодиницею ($\alpha 2$ - δ -білок) потенціалзалежних кальцієвих каналів, зумовлюючи анальгетичний, протисудомний та анксиолітичний ефекти.

Результати досліджень прегабаліну у терапії остеоартрозу

На сьогодні існує ціла низка наукових досліджень із високим рівнем доказовості, в яких було продемонстровано ефективність й успішність призначення прегабаліну при лікуванні пацієнтів із остеоартрозом.

Так, у подвійному сліпому рандомізованому клінічному дослідженні (РКД) було доведено ефективність прегабаліну у зменшенні больового синдрому в пацієнтів із остеоартрозом суглобів кистей [9]. У дослідженні брали участь 65 пацієнтів віком 40-75 років із сумарним показником за числовою рейтинговою шкалою болю (Numeric Rating Scale for pain, NRS) ≥ 5 . Пацієнти були рандомізовані на три групи відповідно до призначених препаратів: дулоксетин, прегабалін та плацебо. Первинною кінцевою точкою був показник вираженості болю за NRS, а вторинною — динаміка індексу функціональної активності (Australian/Canadian Hand Osteoarthritis Index, AUSCAN) суглобів кистей та сенсорного тестування. За результатами дослідження через 13 тижнів у групі прегабаліну було виявлено суттєве зменшення болю за показниками шкал NRS і AUSCAN та поліпшення функції суглобів за оцінкою AUSCAN. При цьому не було виявлено різниці в аналогічних показниках між групами дулоксетину та плацебо ($p > 0,05$). Науковці дійшли висновку, що анальгетики центральної дії, а саме прегабалін, статистично значуще покращують результати лікування больового синдрому з нейропатичним компонентом при остеоартрозі кистей.

Отримані результати збігаються з висновками ще одного подвійного сліпого РКД [10], в якому пацієнти з остеоартрозом ($n=85$) були рандомізовані у групи лікування дулоксетином (у добовій дозі ≤ 60 мг), прегабаліном (≤ 300 мг) та плацебо. В якості основних критеріїв ефективності лікування оцінювали динаміку больових відчуттів за показником AUSCAN та за візуально-аналоговою шкалою (Visual Analogue Scale, VAS). Також визначали функціональні зміни рухомості суглобів за AUSCAN, ступінь вираженості тривоги та депресії за відповідною госпітальною шкалою (The hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) та результати сенсорного тестування.

Так, через 12 тижнів лікування найбільше зниження вираженості больового синдрому за AUSCAN (рисунок) було досягнуто у групі прегабаліну (у середньому зменшення на 132 мм) порівняно з дулоксетином (у середньому зменшення на 62 мм) та плацебо (у середньому зменшення на 47 мм). У групі прегабаліну відзначалося найбільш значуще зниження больового синдрому порівняно із плацебо ($p=0,013$). Натомість зниження болю за AUSCAN у групі дулоксетину не було значущим ($p=0,90$). Зменшення вираженості болю у процесі лікування за результатами оцінки за VAS було найбільш вираженим та значущим для прегабаліну ($p < 0,00001$), дещо меншим — для дулоксетину ($p=0,029$), без істотних відмінностей за показниками депресії або тривожності в кожній групі.

Ефективність прегабаліну в лікуванні нейропатичного болю при остеоартрозі колінних суглобів вивчали в РКД за участю 60 пацієнтів жіночої статі [11]. Середній вік хворих становив 59,8 року. Учасниці були рандомізовані на дві групи залежно

від отримуваної терапевтичної схеми: I група — ацеклофенак + прегабалін, II група — ацеклофенак у монотерапії. Усі пацієнтки були попередньо обстежені та оцінені за індексом остеоартрозу університетів Західного Онтаріо і МакМастер (The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, WOMAC).

Обов'язковою складовою дослідження було проведення верифікації нейропатичного компонента болю з використанням опитувальників DN4 та Pain DETECT та оцінка інтенсивності болю у стані спокою за VAS. Дослідження тривало протягом 5 тижнів, оцінка результатів за зазначеними показниками проводилася тричі.

За результатами дослідження терапія була успішною в обох групах відповідно до зниження сумарного показника за індексом WOMAC. Також в обох групах було зафіксовано значуще зниження інтенсивності болю у спокої за шкалою VAS. Терапевтичні схеми в обох групах мали позитивний вплив на нейропатичний компонент болю, оцінений на основі результатів DN4 та Pain DETECT. Однак автори відзначили, що комбінація ацеклофенаку із прегабаліном мала більш виражений ефект із високим ступенем достовірності. Зміни показника DN4 у I групі (відвідування 1/відвідування 3) становили 5,97/2,97 ($p=0,001$), а за шкалою Pain DETECT — 17,93/9,34 ($p=0,001$); натомість у II групі показники DN4 склали 5,35/3,79 ($p=0,001$), Pain DETECT — 15,03/12,24 ($p=0,02$). Отримані результати дають підстави зробити висновок, що комплексна терапія остеоартрозу колінних суглобів із включенням у схему лікування прегабаліну дозволяє не лише ефективно знизити інтенсивність больового синдрому за наявності нейропатичного компонента, а й покращити функціональну активність пацієнтів, а отже, і якість їхнього життя.

Результати подальшого поглибленого вивчення патогенетичних механізмів дії прегабаліну щодо зменшення нейропатичного компонента болю саме при дегенеративних змінах суглобового апарату представили у своїй роботі O. Colombe et al. (2019). В експериментальному дослідженні з метою визначення та оцінки знеболювального ефекту прегабаліну використовували кількісне визначення спінальних нейропептидів у комплексі із функціональними тестами. Так, на 21-й день після індукції остеоартрозу у шурів на фоні призначення прегабаліну відмічено зниження підвищених рівнів спінальних нейропептидів, таких як субстанція Р, кальцитонін-ген-зв'язаний пептид, брадикінін та соматостатин, і зменшення тактильної алодинії. Повторне лікування прегабаліном через 13 днів після хімічної індукції остеоартрозу забезпечувало достатню анальгезію, оцінену за допомогою вищезазначених методів.

Таким чином, больовий синдром при остеоартрозі характеризується багатокомпонентністю та наявністю нейропатичної складової. Останній фактор зумовлює відсутність очікуваної ефективності загальноприйнятої терапії із застосуванням НПЗП і потребує комплексного патогенетичного підходу. Призначення прегабаліну, що є діючою речовиною препарату Лінбаг, для терапії нейропатичного болю у пацієнтів із остеоартрозом характеризується доведеною ефективністю у багатьох клінічних дослідженнях. Успішність такого лікування проявляється зменшенням вираженості болю та підвищенням функціональної активності пацієнтів і, як наслідок, якості їх життя.

Література

- Голка Г.Г. Травматологія та ортопедія: Підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів / За ред. Г.Г. Голки, О.А. Бур'янова, В.Г. Климовицького. — Вінниця: Нова книга, 2013. — 400 с.
- Коваленко В.М., Борткевич О.П. Остеоартроз: Практична настанова. — 3-те вид., допов., зі змінами. — К.: МОРІОН, 2010. — 608 с.
- Коваленко В.М., Борткевич О.П. Остеоартроз і біль: стан проблеми // Біль. Сустави. Позвоночник. — 2011. — № 1 — С. 41-44.
- Одинак М.М., Живолупов С.А., Самарцев І.Н. Болевые синдромы в неврологической практике // Журн. неврологии и психиатрии. — 2009. — Вып. 109, № 9. — С. 80-89.
- Сулик Р.В. Невропатичний біль: діагностика й лікування // Міжнародний неврологічний журнал. — 2013. — № 4 — С. 58.
- Finnerup N.B., Otto M., McQuae H.J. et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal // Pain. — 2005. — 118(3) — P. 289-305.
- McAlindon T.E., Bannuru R.R. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: the semantics of differences and changes // Osteoarthritis Cartilage. — 2010. — 18(4) — P. 473-475.
- Moss P., Wright A., Benson H. et al. Osteoarthritis: more than just a pain in the knee // Ann. Rheum. Dis. — 2011. — 70 (3) — P. 773.
- Sofat N., Harrison A., Russell M. et al. Pregabalin has efficacy for hand osteoarthritis pain: a proof-of-concept study using pain sensitisation measures // Rheumatology. — 2018. — April; 57(3).
- Sofat N., Harrison A., Ayis S. et al. Pregabalin Is More Effective in Treating Hand Osteoarthritis Pain Than Duloxetine or Placebo: A Double-Blind Randomized Controlled Trial // Arthritis Rheumatol. — 2016. — 68(10).
- Filatova E., Turovskaya E., Alekseeva L. Pregabalin efficacy in treatment of chronic pain in patients with knee osteoarthritis // Annals of the Rheumatic Diseases. — 2018. — 77 — P. 793-794.
- Colombe O., Martin G. et al. Sensitivity of Functional Targeted Neuropeptide Evaluation in Testing Pregabalin Analgesic Efficacy in a Rat Model of Osteoarthritis Pain // Clin Exp Pharmacol Physiol. — 2019. — Aug; 46 (8) — P. 723-733.

Підготувала **Марія Грицуля**

Інформація для спеціалістів сфери охорони здоров'я
3-16-ЛИН-РЕЦ-0320

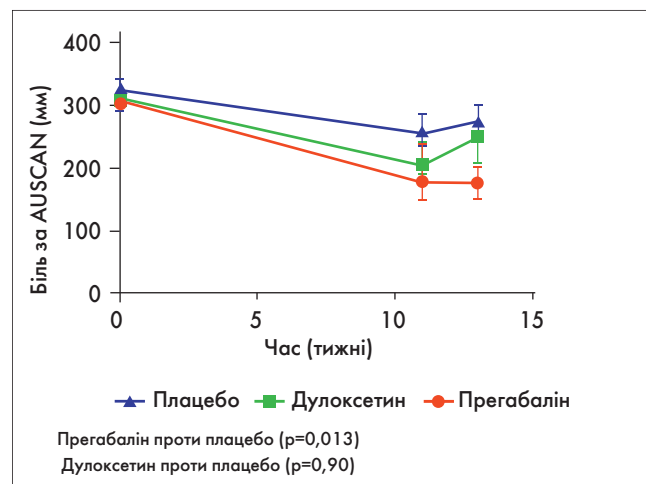


Рис. Оцінка за шкалою болю до та після лікування

Влияние диосмина на факторы ангиогенеза у пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей

Целью данного исследования была оценка влияния диосмина на уровень отдельных факторов ангиогенеза, участвующих в патогенезе развития хронических заболеваний вен нижних конечностей, таких как фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), факторы роста эндотелия сосудов (VEGF-A и VEGF-C), ангиостатин, интерлейкин 6 (ИЛ-6), фактор роста фибробластов 2 (FGF-2) и плазминоген. Через 3 мес после применения диосмина в дозе 600 мг по 2 раза в день значительно снизились уровни ФНО- α , VEGF-A и VEGF-C, ИЛ-6 и FGF-2 и повысился уровень ангиостатина, что клинически сопровождалось уменьшением отечности ног.

Ключевые слова: диосмин, хронические заболевания вен нижних конечностей, ангиостатин, фактор роста эндотелия сосудов, фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин 6, фактор роста фибробластов, плазминоген.

Диосмин — это природное соединение класса флавоноидов, которое содержится в цитрусовых и в некоторых представителях семейства рутовых. Диосмин обладает широким спектром биологической активности; однако наибольшее значение имеет его влияние на сердечно-сосудистую систему. Доказано, что диосмин улучшает лимфодренаж и микроциркуляцию крови, повышает тонус и эластичность венозных сосудов, усиливает капиллярное сопротивление, а также снижает проницаемость капилляров [1-5]. Кроме того, диосмин оказывает противовоспалительное действие и уменьшает оксидативный стресс [6], что позволяет считать его важным инструментом в лечении хронических заболеваний вен нижних конечностей (ХЗВ).

ХЗВ — это патология, связанная с функциональными и морфологическими нарушениями венозной системы. Наиболее частые симптомы ХЗВ — отеки, поражения кожи и изменения структуры венозной стенки, такие как варикозное расширение вен и трофические язвы нижних конечностей [7, 8]. На начальной стадии ХЗВ из-за недостаточности венозных клапанов возникает обратный ток крови, вследствие чего развивается устойчивая венозная гипертензия, при которой повышается гидростатическое давление в поверхностных подкожных венах и капиллярах. Это приводит к транскапиллярной фильтрации с чрезмерным лимфатическим потоком, в результате чего образуются отеки [9, 10]. Проявления ХЗВ значительно снижают качество жизни пациентов.

В соответствии с Международной классификацией хронических заболеваний вен нижних конечностей (СЕАР), основанной на клинике, этиологии, анатомии и патофизиологии, выделяют

несколько клинических стадий ХЗВ — от C0 до C6 (табл. 1).

Кожные повреждения на поздних стадиях ХЗВ, обусловленные усилением пролиферации капилляров кожи и микроциркуляторными нарушениями, могут быть связаны с изменениями уровня таких факторов, как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста фибробластов 2 (FGF-2) и ангиостатин.

VEGF представляет собой семейство из пяти белков, два из которых — VEGF-A и VEGF-C — играют значимую роль в патогенезе ХЗВ. VEGF-A и VEGF-C стимулируют формирование сосудов и повышают проницаемость эндотелиальных клеток путем образования везикуло-вакуолярных органелл, обеспечивающих транспорт фибриногена и плазминогена из кровеносного русла в окружающие ткани [11]. В свою очередь, FGF-2 является гепарин-связывающим белком, способствующим пролиферации клеток разного типа. В частности, FGF-2 способствует активизации ангиогенеза, что было доказано во многих опытах на животных [12].

С другой стороны, ангиостатин является мощным ингибитором ангиогенеза. Он образуется при расщеплении плазминогена различными протеазами, активными в нейтрофилах крови и периваскулярном пространстве (например, MMP-3, -7, -12). Действие ангиостатина специфично и направлено исключительно на эндотелиоциты. Он ингибирует как пролиферацию и миграцию эндотелиоцитов, так и формирование эндотелиальной трубки, а также стимулирует апоптоз эндотелиоцитов. Кроме того, ангиостатин блокирует образование капилляров и снижает проницаемость сосудов [13, 14]. Плазминоген, как предшественник образования ангиостатина, также может принимать участие в патогенезе ХЗВ.

Следует отметить, что у пациентов с ХЗВ повышение гидростатического давления и стаз крови в капиллярах способствуют адгезии лейкоцитов к эндотелию капилляров и запускают каскад воспалительных реакций с участием различных медиаторов воспаления [15].

Положительный эффект диосмина на качество жизни пациентов с ХЗВ был доказан во многих научных работах [8, 16]; однако механизмы биологического действия этого соединения по-прежнему представляют интерес для многих исследователей.

Цель нашего исследования заключалась в изучении влияния диосмина у пациентов с ХЗВ на уровень некоторых факторов ангиогенеза, в соответствии с высказанными ранее предположениями о проангиогенном действии VEGF при ХЗВ [16-18]. Кроме того, в данном исследовании контролировался уровень провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и интерлейкин 6 (ИЛ-6), поскольку они также могут способствовать образованию кровеносных сосудов, воздействуя на эндотелиоциты прямо или опосредованно через ангиогенные медиаторы [19].

Материалы и методы Отбор пациентов и способ применения диосмина

Исследование было одобрено Независимым комитетом по этике Люблинского медицинского университета. Письменное информированное согласие было получено от всех участников исследования. В период с апреля 2014 года по июнь 2016 года 38 пациентов с диагнозом «Первичное варикозное расширение вен нижних конечностей», соответствующие критериям отбора для фармакологического лечения ХЗВ, прошли скрининг для участия в данном исследовании на кафедре сосудистой хирургии и ангиологии Люблинского медуниверситета. Критериями исключения являлись сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, онкологические процессы, почечная недостаточность, заболевания печени, недавние операции или травмы, предшествующие операции на вене, тромбоз глубоких и/или поверхностных вен, застойная сердечная недостаточность и беременность. Критерии включения представляли собой наличие первичного ХЗВ степени C2, C3 или C4 в соответствии с классификацией СЕАР с двусторонним вовлечением

в патологический процесс большой подкожной вены в области бедра и голени. Ни один из пациентов не принимал ни диуретики, ни вазоактивные препараты в течение не менее чем 3 мес до начала исследования. На протяжении всего периода исследования участники не использовали ни диуретики, ни компрессионную терапию. Ранее пациенты, отобранные для исследования, получали компрессионную терапию, но нашли ее «невыносимой» и «раздражающей». Трое пациентов не завершили терапию (по неизвестным причинам) и были исключены из исследования.

Пациенты 2 раза в день получали по 600 мг диосмина (Флебодиа, Laboratoires Innothera, Arcueil, Франция). Они были проинструктированы придерживаться своих каждодневных привычек в питании, работе и отдыхе. Контрольные осмотры проводились каждые 30 дней. Все анализы были проведены до (T0) и через 3 мес (T3m) терапии. Пациенты отметили отсутствие побочных эффектов после применения диосмина.

Конфликт интересов: авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Результаты Клинические симптомы

В соответствии с клиническими симптомами пациенты с ХЗВ были разделены на следующие группы: C2 — пациенты с варикозным расширением вен; C3 — пациенты с варикозным расширением вен и отеками; C4 — пациенты с варикозным расширением вен, отеками и поражениями кожи.

Первоначально было проведено доплеровское ультразвуковое исследование для оценки изменений в венозном кровотоке во время компрессионного теста [20]. У каждого пациента, включенного в исследование, при компрессии определялся обратный ток крови продолжительностью более 1 секунды.

Одним из критериев исключения был тромбоз венозных сосудов (определенный с помощью доплеровского ультразвукового исследования), поскольку у таких пациентов венозная недостаточность считается генетически обусловленной, тогда как данное исследование было направлено на изучение ХЗВ неизвестной этиологии.

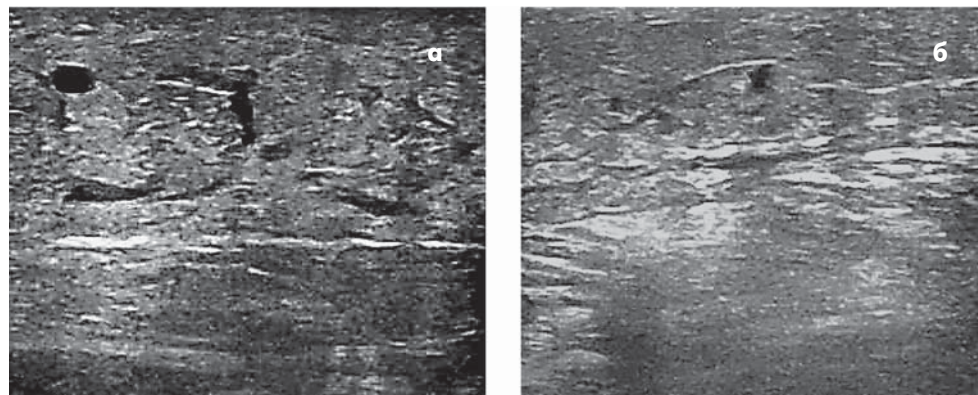


Рис. Ультразвуковое изображение периваскулярного пространства у пациента до (а) и после (б) 3-месячного лечения диосмином

Таблица 1. Клиническая классификация хронических заболеваний вен нижних конечностей	
C0	Отсутствуют видимые проявления
C1	Телеангиэктазии или ретикулярные вены
C2	Варикозное расширение вен
C3	Отеки
C4	Кожные изменения (пигментация или липодерматосклероз)
C5	Зажившие трофические язвы
C6	Открытые (активные) венозные язвы

Оценка патологических симптомов, обусловленных отеком нижних конечностей, проводилась путем мониторинга периваскулярных пространств. У 13 пациентов экстравазации жидкости в периваскулярное пространство по результатам УЗИ не наблюдалось, следовательно, эти пациенты были отнесены в группу С2. Жидкость в периваскулярном пространстве определялась у 22 пациентов, шесть из которых имели кожные поражения и потому были отнесены в группу С4; остальные же определялись как группа С3.

После 3-месячного лечения диосмином единственным изменением по результатам доплеровского ультразвукового исследования было уменьшение экстравазации жидкости в периваскулярное пространство, которое отмечалось у 78% пациентов из группы С3 и у 83% — из группы С4. При этом средняя окружность ног у пациентов значительно уменьшилась — с 30,74 (±0,58) см до 29,11 (±0,39) см (p<0,05). Примеры сонограмм с периваскулярным пространством до и после лечения диосмином показаны на рисунке (а и б соответственно).

Оценка интенсивности боли проводилась по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). У 10 пациентов (28,5%) болевой симптом отсутствовал. Остальные 25 пациентов ощущали слабую боль (1-3 балла по ВАШ). Из них 19 отметили снижение интенсивности боли после применения диосмина.

Таким образом, облегчение симптомов ХЗВ после применения диосмина позволило перевести 13 пациентов из группы С3 в группу С2.

Основные биохимические показатели

Пациенты с уровнями триглицеридов, С-реактивного белка, креатинина, превышающими норму, не включались в исследование. Также для оценки возможных изменений проводился мониторинг некоторых биохимических показателей до и после 3-месячного курса диосмина. Значимых изменений (p<0,05) в уровнях исследуемых маркеров обнаружено не было.

Мониторинг уровней ФНО-α, ИЛ-6, VEGF-A, VEGF-C, FGF-2, плазминогена и ангиостатина в плазме

В исследуемой группе наблюдался большой разброс в уровнях вышеуказанных факторов ангиогенеза, особенно до применения диосмина (табл. 2).

Таблица 2. Диапазон значений факторов ангиогенеза в исследуемой группе	
Фактор	Значение
VEGF-A	27,1-154,8 пг/мл
VEGF-C	395,1-862,3 пг/мл
ФНП-α	258,1-1988,8 пг/мл
Ангиостатин	57,2-115,2 нг/мл
ИЛ-6	11,2-38,9 нг/мл
FGF-2	133,3-990,1 нг/мл
Плазминоген	0,81-2,99 нг/мл

Разброс значительно снизился после терапии диосмином, особенно показательно — для VEGF-C (322,8-444,3 пг/мл) и ФНО-α (201,2-599,8 пг/мл). Среднее содержание VEGF-A (p<0,05), VEGF-C (p<0,05), ФНО-α (p<0,001), ИЛ-6 (p<0,01) и FGF-2 (p<0,01) снизилось в значительной степени после применения диосмина, а также достоверно (p<0,05) возрос уровень ангиостатина в плазме крови. Существенных различий в сывороточной концентрации плазминогена до и после применения диосмина не наблюдалось.

Анализ данных по отдельным классам больных ХЗВ не выявил статистически значимых различий в уровнях VEGF-C, ФНО-α, ангиостатина и плазминогена между группами С2, С3 и С4 до лечения диосмином. Что касается VEGF-A, то значимые различия до начала терапии были продемонстрированы только между группами С4 и С2 (p=0,05), а также между С4 и С3 (p=0,05).

Уровни ИЛ-6 и FGF-2 значительно различались между исследуемыми группами как до, так и после введения диосмина. Для ИЛ-6 статистически значимые различия наблюдались между группами С2 — С4 (p=0,001) и С3 — С4 (p=0,01). Вместе с тем для FGF-2 были отмечены различия между группами С2 и С3 (p=0,01), а также между С2 и С4 (p=0,0001).

Различия между группами по уровню VEGF-C, ФНО-α и плазминогена после введения диосмина были статистически незначимыми. Отмечались различия в уровне ангиостатина между группами С2 и С3 (p=0,0005), а также между С2 и С4 (p=0,0001). В каждой группе определялось снижение уровней VEGF-C, ФНО-α и VEGF-A, а также повышение уровня ангиостатина.

Изменение уровня исследуемых показателей у пациентов до и после терапии диосмином оценивалось путем корреляционного анализа с использованием критерия Спирмена (p<0,05, s<0,05). Были выявлены достоверные корреляции между уровнями VEGF-A T0/T3m и ангиостатином T0/T3m.

Обсуждение

Положительное влияние применения диосмина на качество жизни пациентов с ХЗВ, выражающееся в уменьшении отечности ног и облегчении болевого синдрома, было описано ранее в многочисленных исследованиях, и результаты нашей работы также подтверждают это наблюдение. Однако механизм действия диосмина изучен не полностью. Исследование факторов, участвующих в патогенезе ХЗВ, таких как ИЛ-6, ФНО-α, FGF-2 и VEGF, может оказаться полезным в попытке объяснить этот механизм. Наше исследование доказало, что 3-месячный курс диосмина в суточной дозе 1200 мг, разделенной на два приема (перорально), значительно снижает уровень некоторых провоспалительных и проангиогенных факторов, в частности ФНО-α, ИЛ-6, FGF-2, VEGF-A и VEGF-C. В результате такой терапии уменьшается интерстициальный отек, подавляется воспаление и снижается

интенсивность боли, а также угнетаются VEGF-опосредованные процессы.

У пациентов с ХЗВ было обнаружено увеличение экспрессии общего VEGF по сравнению с контрольной группой, что подтверждает его роль в развитии патологии венозной системы [18]. VEGF-C стимулирует лимфангиогенез и регулирует рост лимфатических сосудов. Вазодилатация и повышенная проницаемость сосудов приводит к тому, что объем трансапиллярной фильтрации превышает лимфатический отток, вследствие чего через VEGF-опосредованные механизмы формируется интерстициальный отек. Кроме того, ФНО-α и VEGF участвуют в регуляции многих стадий ангиогенеза [21], а синергетическое действие FGF и VEGF известно как ключевой регуляторный механизм этого процесса [12]. FGF и VEGF также способствуют пролиферации капилляров на поздних стадиях ХЗВ. Известно, что пролиферация и извитость капилляров являются характерными признаками поздних стадий ХЗВ (С4, С5).

Ангиогенез является неблагоприятным процессом при заболеваниях венозной системы и может привести к кожным повреждениям на поздних стадиях ХЗВ. В свою очередь, активированные лейкоциты могут выделять в большом количестве эластазу и другие протеиназы, действие которых связано с повреждением тканей и липодерматосклерозом [24]. Протеиназы, высвобожденные лейкоцитами/нейтрофилами, способствуют образованию таких ингибиторов ангиогенеза, как ангиостатин. Развитие ХЗВ связывают с нарушением регуляции ангиогенеза, вызванным локальным дисбалансом между про- и антиангиогенными соединениями [21, 24]. С другой стороны, в местах хронического воспаления, повреждения тканей и при онкологических заболеваниях повышается уровень FGF-2, поскольку клетки, участвующие в воспалительном процессе, включая мононуклеары, Т-лимфоциты и тучные клетки, увеличивают экспрессию этого фактора. Также было доказано, что FGF-2 может усиливать провоспалительный ответ эндотелиоцитов [12]. Howlader et al. наблюдали повышение уровня VEGF в плазме у пациентов, имеющих значительные отеки, и пришли к выводу, что этот показатель коррелировал как со стадией CEAP, так и с субъективным ощущением отечности [25].

Механизм возникновения боли при заболеваниях вен связан с провоспалительными медиаторами, высвобождаемыми лейкоцитами, а также с активацией рецепторов в венозных стенках [26, 27]. В предыдущих исследованиях была выявлена положительная корреляция между венозным стазом (снижением оттока крови) и ИЛ-6 [28], что свидетельствует о важной роли последнего в каскаде воспалительных реакций, связанных с различными сосудистыми заболеваниями [29]. В стенках варикозно-расширенных вен, измененных при хроническом воспалении, присутствуют немиелинизированные нервные



С-волокна, которые играют ключевую роль в запуске болевого синдрома [27, 30].

Следует отметить, что боль не всегда присутствует при ХЗВ. В одном из исследований боль отсутствовала у 45% пациентов с рефлюксом, выявленным с помощью доплеровского ультразвукового исследования нижних конечностей, и не зависела от степени варикозного расширения вен [27]. В нашем исследовании незначительную боль ощущали 71,5% пациентов. После 3 мес лечения диосмином эти пациенты отмечали уменьшение как болевого синдрома, так и отека, что сопровождалось значительным увеличением уровня ангиостатина и снижением уровня VEGF в плазме. Значительных изменений уровня плазминогена в нашем исследовании не наблюдалось.

Повышение уровня ангиостатина предполагает усиление расщепления плазминогена (поскольку он является источником ангиостатина). Принимая это во внимание, можно сделать вывод, что 3-месячный курс диосмина увеличивает синтез плазминогена. С другой стороны, повышение уровня ангиостатина в сыоротке крови изменяет взаимодействие VEGF с ингибитором активатора плазминогена (РАІ) и активатором плазминогена урокиназного типа (uРА), в результате чего уровень плазминогена остается прежним.

Одним из ограничений этого исследования является то, что пациенты не использовали средства компрессионной терапии. Другим недостатком была небольшая выборка пациентов, но, с другой стороны, благодаря небольшому количеству участников исследуемая группа была однородной.

Таким образом, 3-месячный курс диосмина снижает интенсивность как провоспалительных, так и про- и антиангиогенных процессов у пациентов с ХЗВ. Как вазоактивное фармакологическое средство диосмин способен предотвратить прогрессирование отеков, ингибируя процесс воспаления и изменяя баланс про-/антиангиогенных факторов путем снижения уровня первых и увеличения уровня вторых.

Реферативный обзор подготовила
Екатерина Чернышова

По материалам М. Feldo, M. Wójciak-Kosior, I. Sowa, J. Kocki et al. Effect of Diosmin Administration in Patients with Chronic Venous Disorders on Selected Factors Affecting Angiogenesis. Molecules 2019, 24, 3316.

ФЛЕБОДИЯ 600 мг. Состав: действующее вещество: диосмин (diosmin); 1 таблетка содержит диосмин, что соответствует 600 мг диосмина безводного чистого. **Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа.** Ангиопротекторы. Капилляро-стабилизирующие средства. Биофлавоноиды. Код АТХ C05C A03. **Показания.** Полегшення симптомів лімфовенозної недостатності: важкість у ногах, біль, трофічні розлади. Комплексне лікування функціональних станів, що супроводжуються підвищеною проникністю капілярів. Лікування функціональних симптомів гострого геморою. **Протипоказання.** Гіперчутливість до компонентів препарату, особливо у пацієнтів, схильних до алергічних реакцій на кошеніль червону А [Е 124]. Препарат не рекомендується застосовувати у період годування груддю. Спосіб застосування та дози. Лімфовенозна недостатність: 1 таблетка на день вранці перед сніданком. Тривалість курсу лікування визначає лікар залежно від перебігу захворювання. Середня тривалість лікування становить 2 місяці. Гострий геморой: 2–3 таблетки на день під час прийому їжі протягом 7 днів. Якщо після лікування симптоми геморою не зникають, слід звернутися до лікаря для корекції лікування. Максимальна добова доза – 1800 мг (3 таблетки). **Побічні реакції.** Можливі алергічні реакції, включаючи шкірні висипання, свербіж. Рідко можливі диспептичні розлади, головний біль. Поодинокі випадки шлунково-кишкових розладів, які рідко призводять до припинення лікування. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** Іннотера Шузі, Франція / Innothera Chouzy, France. Реєстраційне посвідчення № UA/8590/01/01 Наказ МОЗ України 01.08.18 № 1422. ЗМІНИ ВНЕСЕНО Наказ МОЗ України 22.07.2019 № 1655.

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

Продолжение. Начало в № 3, 2019 г.

Экспериментальная часть

После того как были созданы первые прототипы сосудистого эндопротеза, его фиксирующего элемента, транспортной системы, перед профессором Н.Л. Володосом встала новая проблема — было необходимо получить официальное разрешение на применение новых устройств в клинике. Поскольку на то время ни подобных устройств, ни самого метода не существовало во всем мире, то и не было никаких протоколов по оценке их пригодности либо непригодности для клинического применения. На это было указано при обращении Н.Л. Володоса в соответствующие структуры и рекомендовано самим изобретателям разработать необходимые тесты. С одной стороны, было необходимо адаптировать некоторые общепринятые на то время методики к специфическим требованиям для нового устройства, с другой стороны — разработать новые. Иными словами, группа, возглавляемая профессором Н.Л. Володосом, помимо разработки новых устройств и методик их клинического применения разрабатывала еще и новые стандарты по оценке эффективности и безопасности таких устройств.

Проводимые коллективом, возглавляемым Н.Л. Володосом, экспериментальные работы можно разделить на несколько типов:

- эксперименты на животных;
- отработка техники операции на патологоанатомическом материале;
- эксперименты на специально созданных физических моделях.

В 1980-х годах эксперименты на животных широко использовались во всем мире и стандартно входили в комплекс исследований при разработке новых лекарственных препаратов, медицинских устройств и пр. Эти обстоятельства позволяли провести специфические тесты новых эндovasкулярных протезов и представить их результаты в наиболее приемлемом для формального признания виде.

При ХНИИОНХ существовал виварий, где сотрудниками многих отделений выполнялись различные экспериментальные работы. Эксперименты на животных позволили формально подтвердить биосовместимость новых устройств, а также продемонстрировать стабильность фиксации эндопротеза в аорте. Гистологические исследования проводились в лаборатории патоморфологии и экспериментальной хирургии ХНИИОНХ, которой руководила доктор медицинских наук Л.С. Гончарова.

Методика и результаты экспериментов описаны в диссертации профессора Н.Л. Володоса «Реконструктивная хирургия острых тромбозов аорты и магистральных артерий конечностей» на соискание ученой степени доктора медицинских наук (1987 г.). В осуществлении экспериментов Николаю Леонтьевичу помогали сотрудники возглавляемого им отделения Иван Павлович Карпович, Владимир Иванович Троян и Сергей Николаевич Володос, на тот момент бывший студентом Харьковского медицинского института (фото 18).

Под общим наркозом сосудистый эндопротез через бедренный доступ дистанционно устанавливался в инфраренальном отделе аорты либо в подвздошной артерии (у двух животных). В течение 6 месяцев ежемесячно выполнялись контрольные рентгенограммы, а в конце эксперимента — ангиограммы. Во всех случаях наблюдалась стабильная позиция эндопротеза, без его сдвига относительно первоначального уровня установки (фото 19). Проходимость протеза для потока крови также сохранялась во всех случаях.

По завершении 6 месяцев протезы иссекались (фото 20, слева) и проводилось их макро- и микроскопическое исследование. В целом, отмечались типичные для данного вида сосудистого протеза изменения, а фиксирующий элемент был покрыт слоем неинтимы без признаков воспаления (фото 20, справа).

В случае с группой, возглавляемой профессором Н.Л. Володосом, работа на патологоанатомическом материале сыграла очень важную роль в решении многих вопросов, связанных с разработкой как отдельных элементов эндovasкулярных устройств, так и самого метода в целом. Можно даже утверждать, что применительно к методу стент-графтинга некоторые методики разработки и тестирования новых устройств, исходно практикуемые харьковской группой, становятся своеобразным стандартом для мировой индустрии. По некоторым субъективным и объективным обстоятельствам, включая в том числе и законодательные ограничения, другие разработчики стент-графтов в начале развития метода не включали в схему тестирования своих устройств работу с патологоанатомическим материалом, а предпочитали использовать различные искусственно созданные модели сосудистого русла человека. Первые такие модели были крайне примитивными, и в большей мере ориентированными на то, чтобы подчеркнуть достоинства разрабатываемого устройства, а не выявлять его недостатки. Это

приводило к тому, что успешно протестированные на них эндovasкулярные устройства оказывались непригодными для последующего клинического применения. Но эти недоработки проявлялись уже в операционной у реальных пациентов. В последнее время все больше производителей стали включать в тестирование своих новых устройств работу на патологоанатомическом материале, даже несмотря на то, что экспериментальные модели сосудистого русла на сегодняшний день являются намного более совершенными.

Профессором Н.Л. Володосом и его коллегами, как на начальном этапе, так и в последующем, изучались особенности анатомии сосудистой системы человека с точки зрения условий и препятствий для выполнения новой процедуры. К примеру, многократно изучалась пригодность различных участков артериального русла для выполнения доступа в него с последующим выполнением всех необходимых манипуляций по дистанционной установке сосудистого эндопротеза. Затем создавались экспериментальные варианты транспортной системы, различные конструкции эндопротеза под различные варианты процедуры, которые опять же тестировались на экспериментальных моделях и патологоанатомическом материале. И так повторялось по многу раз. Такой подход позволял компенсировать некоторые системные проблемы, существовавшие на то время. Одной из них было ограниченное число больных, которым по анатомическим параметрам поражения артериального русла было показано эндопротезирование.

В 1980-х годах инструментальная диагностика многих сосудистых заболеваний находилась на существенно более низком уровне, чем сегодня. Такие неинвазивные методы, как УЗИ, МРТ, КТ, были не только не распространены, а вообще недоступны. Поэтому и выявление аневризм аорты было довольно редким случаем, особенно до развития их осложнений. Даже в высокоспециализированных профильных лечебных учреждениях частота таких случаев была мала. Когда такой пациент поступал в сосудистое отделение ХЦССХ, необходимо было быть максимально готовым к проведению эндопротезирования в кратчайшие сроки. И отработка различных вариантов процедуры на патологоанатомическом материале существенно помогала в этом.

Для формальной регистрации фиксирующего элемента сосудистого эндопротеза (зигзагообразной цилиндрической пружины) как части устройства необходимо было предоставить как можно больше ее физических



Фото 19. Контрольная ангиограмма собаки с установленным в ее аорте сосудистым эндопротезом

параметров. Измерение этих же параметров было важно и для дальнейшего усовершенствования самой пружины. С этой целью с самого начала работы производились разработки как методик, так и приспособлений для подобных измерений. На разных этапах работы для этих целей привлекались такие специалисты, как физики, математики, инженеры из некоторых технических научно-исследовательских институтов, промышленных предприятий г. Харькова. На фото 21 представлены приспособления, которые на разных этапах проекта использовались для измерения радиального усилия фиксирующего элемента. В конечном итоге, наиболее удачным с точки зрения его практического применения оказался аппарат, разработанный А.С. Неонетой и изготовленный во ФТИНТ (Физико-технический институт низких температур).

Другим важным параметром фиксирующего элемента, обеспечивающим безопасность применения эндovasкулярного протеза в клинике, являлась его способность сохранять свои свойства на протяжении очень длительного периода времени после установки в организме человека в условиях постоянных циклических нагрузок. Иными словами, сама пружина должна была, после ее сжатия в транспортной трубке и последующего высвобождения из последней, сохранять радиальное усилие, достаточное для расправления ткани протеза и надежной фиксации ее к стенке аорты. При этом на протяжении многих лет конструкция должна была оставаться целостной. На начальном этапе



Фото 18. Экспериментальные исследования в виварии ХНИИОНХ, 1984 г.: А – Н.Л. Володос (слева) и С.Н. Володос (справа); Б – И.П. Карпович (слева) и С.Н. Володос (справа) устанавливают сосудистый эндопротез в аорту собаки

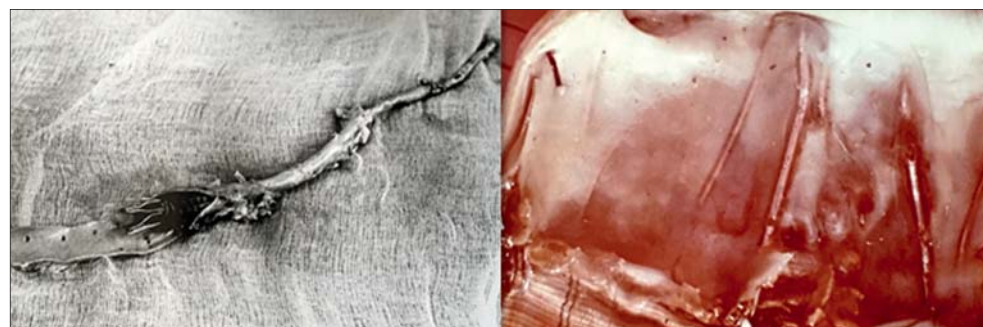


Фото 20. Аорта экспериментального животного с установленным в ее просвете сосудистым эндопротезом (слева) и сегмент сосудистого эндопротеза, покрытый неинтимой (справа)

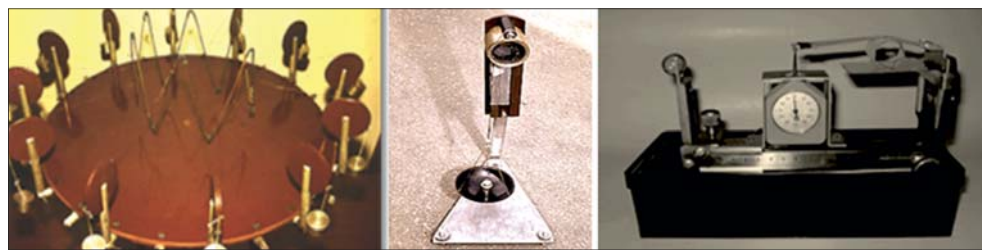


Фото 21. Оригинальные устройства для измерения радиального усилия фиксирующего элемента; справа – устройство, разработанное А.С. Неонетой

попыток широкого внедрения различных стент-графтов в клиническую практику устройства, производимые некоторыми компаниями, со временем разрушались, уже находясь в аорте пациента. Это происходило по причине недостаточной прочности фиксирующих элементов либо их отрыва от ткани протеза из-за ненадежности крепления. Не один проект, доведенный до этапа клинического применения, был закрыт именно по этой причине.

Еще одной проблемой являлось то, что стенты, изготовленные из стали, были в той или иной степени подвержены остаточной деформации, что характерно для этого типа материала. После заправки в транспортную трубку и последующего высвобождения из нее фиксирующий элемент мог не расправиться до своего первоначального диаметра либо утратить значительную часть своего радиального усилия.

Для того чтобы убедиться в надежности фиксирующего элемента, было разработано и изготовлено приспособление, изображенное на фото 22. Вновь изготовленные стенты помещались в него и подвергались многодневным циклическим нагрузкам с различной частотой и степенью сжатия. На данном принципе построены многие аппараты, которые по сей день официально используются для определения устойчивости саморасширяющихся стентов к разрушению.

В целях определения величины остаточной деформации фиксирующего элемента пружины, изготовленные из проволоки различного диаметра, с различным числом зиг и их высотой, многократно протягивались через фторопластовые трубки разной длины и диаметра, как отдельно от протеза, так и в составе сосудистого эндопротеза. Радиальные усилия пружин и эндопротезов измерялись до и после каждого протягивания. Данные величины фиксировались, и впоследствии проводился их тщательный анализ с целью определения наиболее подходящих параметров пружины. Изготавливались новые пружины с новыми, более совершенными параметрами, после чего они также тестировались по описанной методике.

В 1993 г. в Харьковском центре сердечно-сосудистой хирургии также была выполнена экспериментальная работа с целью определить величину радиального усилия, которое должен развивать фиксирующий элемент для надежной фиксации сосудистого эндопротеза на стенке аорты и необходимого для стабильного удержания последнего в условиях пульсирующего потока крови.

В мае 1988 г. в журнале Investigative Radiology была опубликована статья (Fallone B.G. PhD, Wallace S. MD, Gianturco C. MD. Elastic characteristics of the self-expanding metallic stents), где авторы описали зависимость величины радиального усилия, которое развивал саморасправляющийся Z-стент (Gianturco), от степени его сжатия и некоторых других параметров самого стента. Лишь в 1993 г. ксерокопия этой работы была послана профессору Н.Л. Володосю одним из его бывших коллег, в то время уже жившим и работавшим за рубежом. Так как Z-стент Gianturco, по сути, повторял фиксирующий элемент, используемый Н.Л. Володосем, было принято решение провести аналогичную работу с ним и оценить, как на практике полученные данные могут помочь усовершенствовать собственный фиксирующий элемент. Для этого

была создана группа, в которую входили инженеры А.С. Неонета и Ю.Б. Цыбулько, а также научные сотрудники ХЦССХ И.П. Карпович и С.Н. Володось. Были изготовлены фиксирующие элементы, идентичные по своим параметрам использованным в экспериментах B.G. Fallone и соавторами (толщина проволоки, количество и высота зиг и т.д.). Были полностью повторены измерения по методике, описанной американскими авторами. Результаты измерений были обработаны математиками ФТИНТ с помощью компьютерной программы. С одной стороны, результаты полностью совпали с выводами, сделанными американцами. С другой – абсолютные величины радиальных усилий харьковской пружины при полностью идентичных параметрах и условиях измерений не совпадали с теми, которые приводили B.G. Fallone и соавторы. Объяснение последней находки заключалось в том, что в зависимости от процесса изготовления самой проволоки ее пружинные свойства могут широко варьировать, что в конечном итоге также существенно влияет на величину радиального усилия Z-стента. Был сделан вывод, что подобные измерения и выявленные закономерности носят скорее академический характер и для практического применения большой ценности не представляют.

Тем не менее начатые исследования позволили поставить вопрос о том, каким минимальным радиальным усилием должен обладать фиксирующий элемент, для того чтобы обеспечить стабильную фиксацию сосудистого эндопротеза в потоке крови. Для этого той же группой была проведена серия экспериментов по определению силы, которая смещает эндопротез при прохождении через него пульсирующего потока жидкости. А.С. Неонетой была сконструирована первая экспериментальная модель, которая имитировала артериальное русло человека с аневризмой. Пульсирующий поток жидкости обеспечивался АИК. В патологоанатомическом отделении производился забор инфраренального сегмента аорты (20 образцов), которые после обработки (ушивание устьев поясничных артерий для обеспечения герметичности) помещались в экспериментальную модель, и через них пропусклся пульсирующий поток жидкости под различным давлением и различного объема в минуту. Многочисленные комбинации фиксирующих элементов с различными физическими параметрами и сосудистых протезов различных диаметров были многократно тестированы. Результаты описанных экспериментов были представлены в докладе «Неонета А.С., Володось С.Н., Цыбулько Ю.Б., Карпович И.П. Экспериментальное обоснование

стабильной фиксации самофиксирующегося синтетического эндопротеза в аорте // I научная конференция Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов Украины, 3-6 октября 1993 г., г. Киев».

Несмотря на то что с позиции наших сегодняшних знаний в этой области описанные эксперименты имели ряд существенных методологических и других недостатков, на то время они позволили авторам сделать ряд серьезных находок, которые существенно повлияли на дальнейшую разработку эндоваскулярных протезов.

Одной из серьезных проблем, которая на то время ограничивала клиническое применение нового метода во всем мире, было то, что предлагаемые эндоваскулярные системы имели относительно большой диаметр. Соответственно, во многих случаях это лишало хирургов возможности провести их в аорту через периферические артерии. Приходилось делать доступ через подвздошную артерию либо отказываться от использования эндоваскулярной техники у конкретного пациента. Тонкостенные сосудистые протезы находились еще на ранней стадии их разработок. Фиксирующие элементы изготавливались из проволоки большого диаметра, что обеспечивало значительное радиальное усилие, но в то же время делало их очень жесткими, из-за чего они имели избыточную остаточную деформацию. Для компенсации всех этих недостатков использовались транспортные трубки избыточного, с точки зрения клинического применения систем, диаметра. А.С. Неонета, который фактически был ответственным за изготовление фиксирующих элементов, неоднократно ставил вопрос о том, действительно ли такое большое радиальное усилие необходимо. Именно по его инициативе и с его непосредственным участием были проведены описанные эксперименты по определению уровня необходимого и достаточного радиального усилия фиксирующего элемента. В результате многочисленных и трудоемких экспериментов такая величина была определена. По мнению исследователей, она составляла 0,2 г/мм² и была ощутимо меньше, чем радиальное усилие используемых на то время фиксирующих элементов. На практике это позволило при изготовлении фиксирующих элементов использовать проволоку меньшего диаметра. Фиксирующие элементы и, соответственно, сосудистые эндопротезы в целом стали значительно эластичнее, появилась возможность заправлять их в доставочные трубки меньшего диаметра. Последующее клиническое применение подтвердило надежность их фиксации в аорте.

Описанная экспериментальная работа оказалась своеобразным рубежом для дальнейшего усовершенствования эндоваскулярных устройств в ХЦССХ. Многие технические специалисты, оказывавшие помощь профессору Н.Л. Володосю в модернизации эндоваскулярных систем, имели академический бэкграунд и глубокие знания в фундаментальных науках. Поскольку новые устройства сами по себе являлись крайне интересным объектом для исследования с точки зрения базовых знаний, коллеги нередко пытались



Фото 22. Оригинальное устройство для создания циклических нагрузок

склонить Н.Л. Володосю к более глубоким академическим исследованиям процессов, связанных с эндопротезированием аорты (изучение различных гемодинамических аспектов, математическое моделирование и пр.). Некоторые из предлагаемых проектов уже просто не вписывались в структуру ХЦССХ. Для их осуществления необходимо было либо создавать дополнительные научные подразделения, либо переносить их на другую базу. Для Н.Л. Володосю, который оставался прежде всего хирургом, основным критерием необходимости любого исследования являлась его целесообразность с точки зрения практического применения полученных результатов для лечения конкретных пациентов. Отчасти это была вынужденная позиция. Описываемый период характеризовался очень тяжелой общей экономической ситуацией в стране. Многие предприятия, которые ранее безвозмездно помогали коллективу ХЦССХ, либо закрылись, либо были в очень сложном экономическом положении. Финансирование проводимых в ХЦССХ научных исследований также было существенно урезано. Встал вопрос о пересмотре всей программы.

Так как на то время уже был создан очень надежный фиксирующий элемент, значительно расширявший возможности клинического применения сосудистых эндопротезов, было решено временно свернуть экспериментальные работы, необходимые для его дальнейшего усовершенствования, и сосредоточить все силы и ресурсы на разработке и выполнении новых вариантов эндоваскулярных вмешательств. Часть сотрудников научной группы были вынуждены уволены, включая С.Н. Володосю и Ю.Б. Цыбулько. Таким образом, описанная работа оказалась первой и последней из проводимых в ХЦССХ серией экспериментов по изучению гемодинамических процессов, связанных с эндоваскулярными протезами. Тем не менее с 1998 по 2003 г. С.Н. Володось продолжил эти работы в сотрудничестве с профессорами Питером Бэллом и Полом Гостэло из Университета г. Лестер (Великобритания). Были разработаны новые, значительно более совершенные, экспериментальные модели сосудистого русла и проведены многочисленные эксперименты по изучению различных гемодинамических аспектов, связанных со стент-графтами. Полученные результаты публиковались в таких периодических изданиях, как European Journal of Vascular and Endovascular Surgery, Journal of Endovascular Therapy, «Ангиология и сосудистая хирургия» и др. К сожалению, эти работы уже не имели отношения к ХЦССХ, так как полностью финансировались Университетом г. Лестер. Необходимо заметить, что потенциал упомянутых экспериментальных работ, даже на сегодняшний день, не до конца реализован, а некоторые важные находки до сих пор остаются неописанными.

Позже в ХЦССХ профессором Н.Л. Володосем использовались различные модели сегментов аорты, выполненные из стекла или силикона, но только с целью апробаций новых конфигураций разрабатываемых эндоваскулярных протезов (фото 23).

Необходимо учитывать, что развитие и усовершенствование эндоваскулярных устройств идет по пути «проб и ошибок».

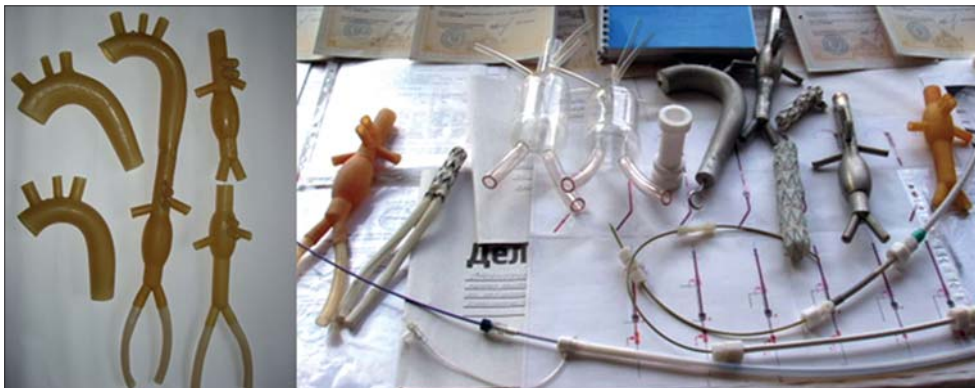


Фото 23. Различные элементы экспериментальных моделей для испытания новых эндоваскулярных устройств

Продолжение на стр. 34.

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. 32.

Причем эти ошибки зачастую проявляются уже на этапе клинического применения устройств. Созданная харьковской группой экспериментальная база позволяет выявлять и предотвращать многие проблемы еще на доклинических этапах. Поэтому она до сих пор остается одной из лучших в мире, что признается и западными специалистами. Кроме того, многие практикующие эндоваскулярные хирурги выражают свое восхищение тем, насколько долговечными оказались результаты лечения у пациентов, перенесших различные виды эндоваскулярного протезирования в Харькове, притом что по общепринятым меркам использовались самодельные устройства, относящиеся к так называемому первому поколению. И хотя основные заслуги в этом, без сомнения, принадлежат профессору Н.Л. Володосу, но нельзя забывать и о напряженной работе и талантах тех людей, которые помогали ему в разработке новых устройств, создавая, в том числе, и столь совершенную экспериментальную базу.

Сотрудничество с ФТИНТ

Во времена СССР было очень развито формальное и неформальное сотрудничество между медицинскими и промышленными структурами, начиная от разовой помощи в решении хозяйственных проблем и заканчивая долгосрочными научно-исследовательскими программами. Формат сотрудничества зависел как от уровня донора, так и от уровня реципиента. Харьков в те времена являлся одним из ведущих промышленных и научных центров СССР, где были сконцентрированы как промышленные гиганты, научно-исследовательские организации различных направлений, включая структуры оборонной промышленности, так и медицинские учреждения с очень высоким уровнем научных разработок в различных направлениях медицины плюс клинической практики.

С самого начала практической деятельности Н.Л. Володоса ему и его коллегам в той или иной степени оказывали помощь представители многих промышленных, научных и других структур и организаций, не говоря уже о сотрудничестве с медицинскими центрами по всему Советскому Союзу. Простое перечисление всех тех людей и организаций не даст полного представления об этом. Учитывая естественные ограничения формата статьи, коснемся лишь истории сотрудничества с харьковским Физико-техническим институтом низких температур Академии наук УССР (ФТИНТ).

Основатель и руководитель ФТИНТ академик Борис Иеремиевич Веркин (фото 24), 100-летие со дня рождения которого отмечается в этом году, сыграл огромную роль в практической реализации многих медицинских проектов. Это было обусловлено рядом как субъективных, так и объективных факторов и обстоятельств. По мнению людей, непосредственно знавших Бориса Иеремиевича по работе, у него, помимо других талантов, был дар распознавать действительно перспективные разработки на самых ранних их стадиях, когда большинству специалистов было вообще не ясно, что из этого может получиться. При этом новые идеи не обязательно должны были быть связанными с его основной профессиональной деятельностью. А так как любой по-настоящему новый проект либо идея особо уязвимы на ранних этапах их реализации, то помощь со стороны таких фигур мирового уровня, каковым являлся и академик Б.И. Веркин, зачастую оказывалась одним из решающих

факторов в воплощении самого проекта. При этом, начав с кем-либо такое сотрудничество, ни сам Борис Иеремиевич, ни его сотрудники не бросали начатое дело на полпути, а обеспечивали развитие проекта до того состояния, которое необходимо для его самостоятельного функционирования. Поддержка со стороны ФТИНТ подкреплялась мощнейшей академической школой, интеллектуальными ресурсами, производственными и финансовыми возможностями и т.д. Если использовать современную терминологию, то академик Б.И. Веркин на базе ФТИНТ уже в те годы создал для медиков эффективно работавшую структуру мирового уровня, которую сегодня принято называть хабом или технопарком.

Территориально ФТИНТ находится на расстоянии 5-10 минут пешей прогулки от дома, где проживал Николай Леонтьевич. В этом же доме, в соседних домах проживали многие сотрудники ФТИНТ. Их дети учились в той же школе, что и сын Володоса. Это также давало дополнительные возможности для продуктивного общения. В 1992 г., когда был образован Харьковский центр сердечно-сосудистой хирургии, который к тому времени не имел собственного помещения, именно на территории ФТИНТ было выделено несколько помещений для ХЦССХ, в которых находились бухгалтерия, офисные и экспериментальные помещения, хранилась большая часть закупленного для центра дорогостоящего оборудования. Сотрудники ХЦССХ часто после завершения врачебной работы и даже в выходные дни приходили во ФТИНТ для выполнения экспериментов, решения других задач. Многие сотрудники ФТИНТ знали об этом, поэтому могли обратиться за врачебным советом к сотрудникам ХЦССХ либо просто поинтересоваться рабочими моментами, связанными с разработками, которые на то время проводились профессором Н.Л. Володосом и его коллегами. Часто оспаривались мнения по различным вопросам, что являлось подспорьем в работе для сотрудников ХЦССХ, так как такими консультантами зачастую оказывались ученые и исследователи с мировым именем в своих отраслях, да и просто профессионалы высочайшего уровня в различных технических направлениях. В результате такого общения были решены многие важные задачи, связанные с разработками новых устройств.

Академик Б.И. Веркин стоял у истоков некоторых современных направлений в медицинской области. К примеру, через некоторое время после окончания аспирантуры у А.А. Шалимова и защиты кандидатской диссертации во ФТИНТ для работы в лаборатории по консервации биологических объектов перешел Б.М. Даченко. Впоследствии, в 1972 г., Борис Иеремиевич совместными усилиями с Николаем Сидоровичем Пушкарем создали в Харькове на базе двух лабораторий (упомянутого подразделения ФТИНТ АН УССР и проблемной научно-исследовательской лаборатории низкотемпературного консервирования костного мозга и крови Харьковского института усовершенствования врачей) Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, который Н.С. Пушкарь возглавлял до 1983 г. С 1983 по 2011 г. директором Института был выдающийся акушер-гинеколог, академик Валентин Иванович Грищенко. При этом тесное сотрудничество с ФТИНТ сохранялось все эти годы. В реализации некоторых совместных проектов принимали участие и сотрудники отделения хирургии сосудов ХНИИОНХ, которое возглавлял Н.Л. Володос. Так, сотрудник



Фото 24. Б.И. Веркин

Института криобиологии и криомедицины В.Ю. Смирнов начиная с 1982 г. выполнял научные исследования по использованию криоконсервированной трупной вены и пуповины, обработанной глицериновым альдегидом, в качестве шунтов при выполнении реконструктивных операций на артериях нижних конечностей. С 1986 г. клиническая часть работы осуществлялась на базе и при участии сотрудников отделения хирургии сосудов ХНИИОНХ. В общей сложности было выполнено около 60 реконструктивных операций на артериях нижних конечностей. Тема была закрыта из-за принятого в конце 1990-х законодательства, регулирующего забор тканей и органов для трансплантации. Множество различных тем, связанных с трансплантологией, были также закрыты по всей стране.

С ФТИНТ сотрудничал харьковский офтальмолог профессор Владимир Моисеевич Чередниченко и другие врачи и ученые из области медицины, среди которых были и профессионалы с мировым признанием.

Одним из первых серьезных проектов, выполненных сотрудниками ФТИНТ для Н.Л. Володоса, было изготовление АИК. Первые операции аорто-коронарного шунтирования (АКШ) Николай Леонтьевич выполнял с использованием АИК, сконструированного и изготовленного на Харьковском приборостроительном заводе им. Т.Г. Шевченко в начале 1960-х. Аппарат был создан по инициативе и при участии А.А. Шалимова для выполнения им операций на открытом сердце у детей при врожденных пороках. И хотя данный АИК обеспечивал адекватную перфузию и насыщение крови кислородом во время операции, он имел ряд существенных недостатков, характерных для аппаратов того поколения. АИК собственной разработки использовали кардиохирурги как в Москве, так и в Киеве. Также были сведения о том, что за рубежом уже выпускались АИК следующих поколений, значительно превосходящие имеющиеся тогда в распоряжении отечественных хирургов. Попытки приобрести подобный новый аппарат для ХНИИОНХ оказались безрезультатными. Когда об этой проблеме узнал Б.И. Веркин, он распорядился создать группу из сотрудников ФТИНТ для изготовления нового АИК. Взяв за образец передовой на то время аппарат американской компании REMCO Inc., Cleveland, OH, USA, инженеры ФТИНТ создали чертежи, и там же, на экспериментальном производстве, был изготовлен сам аппарат. В начале 1980-х было начато использование аппарата при выполнении АКШ. Он не уступал по своим параметрам западным аналогам и прослужил без проблем многие годы.

На протяжении долгого времени по запросу профессора Н.Л. Володоса во ФТИНТ разрабатывались и изготавливались многочисленные оригинальные инструменты и приборы различной сложности, которые затем использовались в клинике. С самого начала работы по созданию и усовершенствованию метода эндопротезирования сосудов по распоряжению академика Б.И. Веркина была сформирована группа, состоявшая из сотрудников ФТИНТ, единственной целью работы которой была помощь коллективу, возглавляемому Н.Л. Володосом, в разработке нового метода. Ответственным за работу группы был назначен ведущий инженер одного из отделов конструкторского бюро ФТИНТ А.С. Неонета (фото 25).

В отличие от крупных промышленных предприятий ФТИНТ в то время не занимался разработкой и производством серийной продукции, а исходно был организован под решение уникальных задач мирового уровня. Для этого имелись соответствующие структурные подразделения и сотрудники высочайшей квалификации. Для коллектива ФТИНТ было обыденным делом развить любую хорошую идею до ее практического применения — без оглядки на то, делает ли кто-то еще что-либо подобное. Поэтому многие только зарождающиеся идеи в области медицины воспринимались сотрудниками ФТИНТ крайне воодушевленно и находили мощную моральную и практическую поддержку. Многолетнее сотрудничество с ФТИНТ помогло сотрудникам Н.Л. Володоса понять, как можно использовать фундаментальные знания в физике, математике для решения конкретных технических задач. Если подход к работе самого профессора Н.Л. Володоса можно было описать в большей степени как «решение проблем по мере их поступления», что во многом было обусловлено его профессией, то сотрудники ФТИНТ привнесли в реализацию этого проекта четкое планирование, академизм и управление ресурсами. Благодаря этому разработку харьковской группы по сей день во всем мире воспринимают как в высшей степени инновационные и фундаментальные (фото 26).



Фото 25. А.С. Неонета

Необходимо сказать, что медицина во все времена относилась к наиболее консервативным областям деятельности человека. Очень многие действительно инновационные идеи в медицинской среде встречали не только неприятие, но и активное сопротивление. Технические же структуры живут инновациями, это суть их существования. При отсутствии таких технических организаций погибают гораздо быстрее, чем медицинские учреждения. Так что тот факт, что профессор Н.Л. Володос работал в таком промышленно и научно развитом инновационном городе, каковым на то время являлся Харьков, сыграло определяющую роль в реализации многих его идей. Сотрудничество с ФТИНТ является примером той синергии, которая в конечном результате обеспечивала выполнение медицинских разработок мирового уровня.

Окончание в следующем номере.

Порівняння ефективності декскетопрофену трометамолу та кеторолаку в купіруванні больового синдрому у хворих із метастатичним ураженням кісток

Результати рандомізованого подвійного сліпого клінічного дослідження

Кісткові метастази становлять значну проблему в онкології через їх високу частоту та пов'язані з ними терапевтичні проблеми. Скелетні метастази та хронічний біль ускладнюють перебіг хвороби у третини пацієнтів із запущеними формами раку.

Метастатична хвороба кісток — це поширене ускладнення солідних злоякісних пухлин, таких як рак передміхурової залози, молочної залози, легень та нирок, що може призвести до постійного больового синдрому, патологічних переломів, зниження працездатності та якості життя пацієнта (Hartmann et al., 2000; Serafini, 2001). Цілями її лікування є полегшення болю, відновлення та підтримка основних функцій кістково-м'язового апарату та профілактика ускладнень (Cheville, 2001). Разом із тим адекватне керування болем є необхідною умовою для успішної реабілітації пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями (Schachar, 2001).

Фармакологічний підхід до полегшення болю у хворих на рак, запропонований ВООЗ (1992), заснований на призначенні послідовної триступеневої терапії. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) розглядаються як компонент лікування онкологічного болю (Thürlimann, de Stoutz, 1996; Portenoy, 2000; Mercadante, 2001). Експерти ВООЗ рекомендують призначати їх як монотерапію для усунення легкого та помірного больового синдрому, у комбінації з опіатами — помірного та сильного. Оскільки локальне вивільнення простагландинів є одним із основних механізмів виникнення болю в кістках, виправданим є застосування їх інгібіторів. Різні клінічні дослідження підтвердили терапевтичні переваги НПЗП у ліквідації больового синдрому у хворих на рак, включаючи ібупрофен, напроксен, диклофенак, кетопрофен та кеторолак, що застосовувалися різними шляхами введення, дозуваннями та схемами терапії (Minotti et al., 1989, 1998; Rodriguez et al., 1994; Eisenberg et al., 1994; Pace, 1995; Yalcin et al., 1998), а також у купіруванні болю, спричиненого кістковими метастазами (Mercadante et al., 1999). Однак індивідуальні розбіжності у відповіді на різні НПЗП на даний час недостатньо зрозумілі, що може становити проблему. Один препарат може мати достатній знеболювальний ефект у хворого, натомість інший, навіть зі схожою хімічною формулою, — ні (Thürlimann, de Stoutz, 1996).

Декскетопрофен, НПЗП арилпропіонатної групи, був синтезований у вигляді водорозчинної солі трометаміну (декскетопрофену трометамол) і випускається у вигляді таблеток швидкого вивільнення по 12,5 та 25 мг. Декілька клінічних досліджень, що вивчали ефекти від застосування декскетопрофену трометамолу для полегшення різних видів гострого й хронічного болю, підтвердили його високі терапевтичні переваги та анальгетичну дію (Wechter, 1998). Однак ефективність декскетопрофену трометамолу в ліквідації метастатичного болю в кістках раніше не оцінювали.

Мета дослідження. Представлено у статті, — оцінка ефективності та безпечності перорального застосування декскетопрофену трометамолу (25 мг 4 рази на добу) у лікуванні больового синдрому, пов'язаного з кістковими метастазами, порівняно з кеторолаком як референтним препаратом. Кеторолак вважається адекватним стандартом для оцінки анальгетичного ефекту. Він продемонстрував хорошу знеболювальну дію як під час проведених досліджень, так і у клінічній практиці лікування ракового болю (Eisenberg et al., 1994; Toscani et al., 1994; Yalcin et al., 1997; Pannuti et al., 1999). У дослідженні була використана стандартна доза кеторолаку для полегшення помірного й сильного больового синдрому (10 мг 4 рази на добу *per os*).

Пацієнти та методи

Дане рандомізоване подвійне сліпе паралельно-групове клінічне дослідження проводилося на базі відділень інтенсивної терапії 12 університетських клінік Іспанії у період з грудня 1997 р. по серпень 1999 р. У це 7-денне дослідження були включені пацієнти відділень лікування болю обох статей із дисемінованими формами злоякісних новоутворень, що супроводжувалися метастатичним болем у кістках.

Відбір учасників відбувався за такими вимогами: вік >18 років, підтверджена злоякісність пухлини та наявність метастазів у кістках, що супроводжуються больовим синдромом тривалістю понад 10 днів; психічний статус, задовільний для виконання тестів на ефективність і толерантність; загальний стан онкологічного хворого за індексом Карновського $\geq 40\%$. Інтенсивність болю оцінювали за 100-міліметровою візуальною аналоговою шкалою (Visual Analog Scale, VAS)

(від оцінки 0 «немає болю» до 100 «найсильніший біль, який можна уявити») і за допомогою опитувальника рангового індексу болю (Pain Rating Index, PRI) (Bourhis et al., 1978; Vidal Lopez, Montero Matamala, 1985; Catala et al., 1994; Pallares et al., 1997). Останній передбачає самостійне заповнення пацієнтом анкети, в якій необхідно за 4-бальною вербальною шкалою оцінити інтенсивність болю, частоту його виникнення, потребу в анальгетиках, ступінь втрати працездатності та порушення сну через біль. Максимально можливий бал — 20. У дослідженні брали участь хворі з оцінкою за шкалою VAS ≥ 40 мм та індексом PRI ≥ 10 .

Відібраним учасникам сліпим методом була призначена терапія фіксованою дозою досліджуваних препаратів відповідно до заздалегідь розробленого комп'ютером графіка рандомізації. Остання проводилася в чотирьох блоках. Терапевтичні схеми включали прийом декскетопрофену трометамолу 25 мг 4 рази на день та кеторолаку 10 мг 4 рази на день. Пацієнтам було запропоновано приймати досліджуваний препарат протягом 7 (+1) днів, приблизно кожні 6 год, бажано разом із їжею. Обидва препарати були у формі таблеток, однакових на вигляд. Пацієнтам, які відчували недостатнє полегшення болю, могли бути призначені допоміжні препарати (парацетамол 500 мг у поєднанні з кодеїну фосфатом 30 мг). У разі якщо хворий приймав >1 г парацетамолу та 60 мг кодеїну на день, його виключали з дослідження через недостатній терапевтичний ефект.

Стан пацієнтів, включаючи оцінку інтенсивності болю за шкалою VAS та індексом PRI, досліджували на 0-й день (вихідний рівень), 3-й (± 1) (проміжний огляд) та 7-й (+1) день (останній огляд). Фізикальне обстеження та лабораторні аналізи проводили на початку та наприкінці лікування. Якість життя (індекс Карновського) визначали на вихідному етапі та під час останнього обстеження. Крім того, лікар та пацієнт проводили загальну оцінку ефективності знеболювального препарату під час проміжного та останнього огляду, використовуючи 4-бальну вербальну шкалу (0 — неефективна; 1 — малоефективна; 2 — досить ефективна; 3 — дуже ефективна).

Основними параметрами ефективності призначеної терапії були оцінка інтенсивності болю за шкалою VAS та індексом PRI на 7-й (+1) день лікування. Другорядні параметри ефективності включали: інтенсивність болю за шкалою VAS та індекс PRI на 3-й (± 1) день лікування; відсоток пацієнтів, які досягли зниження інтенсивності болю від ≥ 20 мм до <30 мм за шкалою VAS наприкінці дослідження; загальний стан онкологічного хворого за індексом Карновського наприкінці лікування; ефективність знеболювального препарату, оцінену лікарем та пацієнтом після 3 (± 1) та 7 (+1) днів лікування; відсоток осіб, виключених із дослідження, й таких, яким призначалися допоміжні знеболювальні препарати.

Результати

Всього 115 пацієнтів, які відповідали критеріям включення, були рандомізовані на групи лікування декскетопрофену трометамолом ($n=57$) або кеторолаком ($n=58$) і включені до аналізу безпечності. Зі 113 пацієнтів, у яких оцінювали ефективність знеболювання, 76% були чоловіками. Середній ($\pm$ стандартне відхилення) вік досліджуваних становив 70 ± 9 років (діапазон 39–89 років). Усі вони були представниками європеїдної раси. За винятком віку (пацієнти, які приймали декскетопрофену трометамол, були значно старшими за осіб групи кеторолаку) досліджувані групи були зіставними за статтю, антропометричними даними, життєвими показниками, локалізацією первинної пухлини, використанням супутніх медикаментів, не пов'язаних із терапією раку, інтенсивністю болю, виміряною за шкалою VAS, індексом PRI та загальним станом за індексом Карновського.

Обидві терапевтичні схеми мали виражений знеболювальний ефект, визначений за шкалою VAS та індексом PRI на 3-й (± 1) та 7-й (+1) дні дослідження. Незважаючи на те що середні значення оцінки за шкалою VAS наприкінці лікування були однаковими для обох груп, а саме 32 ± 24 мм для декскетопрофену трометамолу

та 40 ± 30 мм для кеторолаку ($p=0,12$), індекс PRI наприкінці дослідження був значно нижчим у пацієнтів, які отримували декскетопрофену трометамол ($8,5\pm 2,3$), порівняно з особами, які приймали кеторолак ($9,7\pm 2,9$) ($p=0,04$). Після закінчення лікування серед хворих, які отримували декскетопрофену трометамол, 75% досягли різниці в інтенсивності болю за шкалою VAS ≥ 20 мм від вихідного рівня, у групі кеторолаку — 65%. Приблизно половина пацієнтів в обох групах (55% для декскетопрофену трометамолу та 47% для кеторолаку) відзначали інтенсивність болю <30 мм за шкалою VAS. На останньому огляді індекс Карновського в обох групах мав подібні значення, хоча був дещо кращим за вихідний показник.

Після закінчення лікування 76% пацієнтів групи декскетопрофену трометамолу та 67% — групи кеторолаку визначили загальну ефективність препаратів як «досить ефективну» або «дуже ефективну». Так само оцінили загальну ефективність терапії й лікарі. Не було зафіксовано відмінностей між групами у відсотка осіб, які потребували для знеболювання допоміжних препаратів (71% проти 72% у групах декскетопрофену трометамолу та кеторолаку відповідно), а також у середній (25–75-й процентилях) кількості таблеток допоміжних лікарських засобів, прийнятих протягом усього періоду дослідження (3 [0–10] проти 6 [0–12] таблеток у групах декскетопрофену трометамолу та кеторолаку відповідно). Відсоток пацієнтів, які були виключені з дослідження з будь-якої причини, у тому числі через недостатній терапевтичний ефект або через побічну дію препаратів, був нижчим у групі декскетопрофену трометамолу, ніж у групі кеторолаку, хоча суттєвих відмінностей між групами виявлено не було.

Загалом під час дослідження було зафіксовано 54 випадки розвитку побічної дії препаратів у 39 (34%) із 115 пацієнтів. Кількість осіб, у яких відзначалася побічна дія, була однаковою в обох досліджуваних групах (33% проти 35% у групах декскетопрофену трометамолу та кеторолаку відповідно). Проте кількість хворих, у яких спостерігалися побічні реакції, пов'язані з лікуванням, була дещо меншою на фоні прийому декскетопрофену трометамолу (16% проти 24% у групі кеторолаку). Як правило, побічні явища мали низьку або помірну інтенсивність, найбільш часто мали місце скарги з боку шлунково-кишкового тракту, особливо на закрепи, блювання та біль у животі. Відсоток пацієнтів, які мали серйозні побічні реакції, був однаковим в обох групах (3,5%).

Отже, на підставі отриманих даних можна зробити висновок, що після багаторатного прийому декскетопрофену трометамолу та кеторолаку відзначається зіставна анальгетична активність при больовому синдромі, пов'язаному з кістковими метастазами. Однак слід зазначити, що ефективність декскетопрофену трометамолу була вищою, ніж ефективність кеторолаку, за індексом PRI. На цьому факті слід наголосити, оскільки за вищезазначеним індексом можна комплексно оцінити параметри болю — адже, крім його інтенсивності, дане дослідження включало визначення інших показників, таких як частота виникнення болю, потреба в анальгетиках, ступінь втрати працездатності та порушення сну через біль. У цьому відношенні декскетопрофену трометамол більшою мірою покращує якість життя пацієнта та його здатність до повсякденної активності, ніж кеторолак. Знеболювальний ефект декскетопрофену трометамолу зберігався протягом 7 днів, дослідники та пацієнти в обох групах дали подібну оцінку загальної ефективності кеторолаку та декскетопрофену трометамолу. Профіль побічної дії був однаковим в обох групах і типовим для досліджуваного захворювання та проведеної терапії. Частота побічних явищ, пов'язаних із лікуванням, та потреба у відміні терапії через побічні реакції були нижчими у групі декскетопрофену трометамолу, ніж в групі кеторолаку.

Результати дослідження свідчать про те, що пероральний прийом декскетопрофену трометамолу є достатньо ефективним і безпечним варіантом терапії больового синдрому, пов'язаного з метастатичним ураженням кісток, який дозволяє значно покращити якість життя пацієнта та його здатність до повсякденної активності.

Реферативний огляд підготувала **Марія Грицула**

За матеріалами M.J. Rodriguez et al. Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered dexketoprofen trometamol and ketorolac in bone cancer pain. Pain 104 (2003), 103–110.

«Школа гемостазу» — захід, що об'єднує та вдосконалює українських лікарів

31 січня – 1 лютого цього року в Києві відбулася гучна подія у сфері медицини – засідання «Школи гемостазу». Ціль проведення заходу полягала не лише в отриманні корисної інформації щодо ведення пацієнтів різного профілю, а й у напрацюванні практичних навичок у діагностиці та терапії порушень системи гемостазу. Серед учасників форуму були заслужені лікарі України, професори та керівники медичних закладів. Організаторами заходу виступили член-кореспондент НАМН України, заслужений лікар України, директор Інституту серця МОЗ України, професор Б.М. Тодуров та заслужений діяч науки і техніки України, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Одеського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор О.О. Тарабрін.



Доктор медичних наук, професор О.О. Тарабрін



Член-кореспондент НАМН України, професор Б.М. Тодуров

Доповіддю на тему «Комплексне лікування ТЕЛА» відкрив засідання професор Борис Михайлович Тодуров. Він, зокрема, повідомив, що до факторів високого ризику розвитку тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) відносяться:

- перелом стегнової кістки або елементів кульшового суглоба;
- ендопротезування кульшового або колінного суглоба;
- обширне хірургічне втручання або травма;
- ушкодження спинного мозку.

Основними передумовами, які сприяють розвитку ТЕЛА, є давно відома тріада Вірхова, що включає в себе стан гіперкоагуляції, ушкодження стінки судини та циркуляторний стаз.

При гострому виникненні масивної ТЕЛА найбільш ефективним методом лікування є тромболітична терапія. Щодо застосування хірургічної корекції, то доповідач зазначив, що вона показана при ТЕЛА, давність якої становить більше 20 діб, а також за наявності протипоказань до проведення тромболітичної терапії. Виконання тромбendarтеректомії з легеневої артерії при хронічній ТЕЛА з високою легеневою гіпертензією має супроводжуватися пластикою тристулкового клапана, оскільки недостатність останнього в такому випадку буде носити органічний характер. Пацієнтам із тривало існуючим супрасистемним тиском у легеневій артерії виконання тромбектомії є неможливим, таким хворим показано виконання трансплантації комплексу «серце – легені».

У продовження теми тромбоемболії легеневої артерії виступив професор Олег Олександрович Тарабрін із доповіддю «Діагностика та інтенсивна терапія ТЕЛА». Він зазначив, що, крім клінічних проявів ТЕЛА, що є досить неспецифічними, до першочергових інструментальних методів діагностики даного стану відносяться:

- низькочастотна п'єзоелектрична тромбоеластографія;
- визначення рівня D-димера;
- ехокардіографія;
- електрокардіографія;
- рентгенографія легень.

Для подальшого підтвердження діагнозу виконують черезстраховідну ехокардіографію, вентиляційно-перфузійну скінтиграфію легень, спіральну або мультиспіральну комп'ютерну томографію легень. Лікування даної патології може здійснюватися шляхом хірургічних та ендоваскулярних втручань, а також консервативним методом. Більш детально доповідач розповів про метод селективного тромболізу. Ця методика, що була запропонована М.І. Неймарком та А.В. Акатовим, полягає в тому, що в легеневу артерію встановлюється катетер Сван – Ганца так, щоб його дистальний кінець знаходився у просторі між тромбом та роздутим балоном. Після цього в дистальний кінець катетера під тиском подається фібринолітик. Балон на кінці катетера не пропускає препарат у системний кровотік, за рахунок чого його дія спрямовується виключно на тромб. Особливістю метода є те, що при його проведенні не виникає системних ускладнень.



Про практичні аспекти тромболітичної терапії при ТЕЛА розповів присутнім завідувач відділенням інтенсивної терапії Інституту серця МОЗ України Ігор Миколайович Кузьміч. Він звернув увагу на питання діагностики ТЕЛА та проведення тромболітичних заходів у разі підтвердження останньої. Так, тромболізис має бути виконаний усім пацієнтам із масивною ТЕЛА навіть за наявності відносних протипоказань до його проведення. У разі субмасивної ТЕЛА рішення щодо виконання тромболітичної терапії має прийматись окремо для кожного клінічного випадку з урахуванням співвідношення «користь – ризик». При виникненні різкої гіпотензії доцільно використовувати правило «2 по 500», яке полягає у введенні 50 мг альтеплази, далі – 500 мл фізіологічного розчину, і знову 50 мг альтеплази та 500 мл фізіологічного розчину. При використанні гепарину при ТЕЛА його слід вводити внутрішньовенно, а не підшкірно. У разі неефективності цих методів лікування показане проведення ембол- чи ендартеректомії з гілок легеневої артерії.

Наступну доповідь «Медикаментозна терапія у пацієнтів із фібриляцією передсердь і черезшкірним коронарним втручанням» представила лікар-анестезіолог Яна Артемівна Антонюк, яка спеціалізується на ендоваскулярній хірургії та проведенні ангіографій на базі Інституту серця МОЗ України.

Фібриляція передсердь (ФП) – найпоширеніше порушення ритму серця, на яке страждають 1-2% загальної популяції. Часто у практиці лікаря зустрічаються пацієнти із ФП та перенесеним стентуванням із приводу гострого коронарного синдрому. Обидві ці патології потребують призначення антитромботичної терапії, що включає два антиагреганти та антикоагулянт. Однак відомо, що така потрібна терапія збільшує ризик геморагічного інсульту в 7,7 раза, а ризик великих кровотеч – у 4,5 раза. Згідно з рекомендаціями Expert Consensus (2018), що залишаються актуальними на сьогодні, у більшості пацієнтів слід віддавати перевагу новим оральним антикоагулянтам (НОАК), а не антагоністам вітаміну К, якщо для цього немає протипоказань. Серед інгібіторів комплексу P2Y12 мембрани тромбоцитів препаратом вибору є клопидогрель, тоді як тикагрелор можна застосовувати лише у пацієнтів із високим ішемічним/тромботичним ризиком та низьким ризиком кровотеч. Застосування прасургрелю слід уникати саме через значне підвищення ризику великих кровотеч. Для більшості пацієнтів слід розглядати схему подвійної терапії (НОАК та інгібітор P2Y12) відразу після виписки зі стаціонару, тоді як додавання до цієї схеми аспіріну можливе лише у пацієнтів із високим ішемічним та низьким геморагічним ризиком.

Не менш цікава доповідь була представлена колективом авторів відділу акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «ІПАГ ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України» д. мед. н., професором Ю.В. Давидовою, к. мед. н. А.Ю. Лиманською та к. мед. н. А.О. Огородником.



Доктор медичних наук, професор Ю.В. Давидова



Професор Юлія Володимирівна Давидова наголосила, що здоров'я людини визначається станом судин та регуляційних систем гемостазу. До причин, що впливають на їхню якість, відносяться:

- вазоспазм, гіпертонія;
- стан згортальної системи крові;
- атеросклероз;
- гіперліпідемія;
- цукровий діабет;
- серцева недостатність;
- запальні захворювання та ін.

Говорячи про особливості ведення вагітних, професор Ю.В. Давидова зазначила, що тут терапія артеріальної гіпертензії (АГ) як однієї із причин негативного впливу на стан судин має деякі обмеження. Зокрема, дозволено застосування лише метилдопи, β -адреноблокаторів та антагоністів кальцію, у разі резистентної АГ — клофеліну, α -адреноблокаторів, моксонідину (фізіотенз). Натомість інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II для застосування під час вагітності заборонені. Внутрішньовенне введення сульфату магнію рекомендується тільки для профілактики еклампсії та лікування судом.

До загальних принципів ведення вагітних, госпіталізованих із причин, що не пов'язані з ускладненням вагітності, відносяться:

- рання активація рухової активності;
- забезпечення оптимальної гідратації;
- використання механічної профілактики (компресійні девайси) під час постільного режиму.

Пов'язано це із тим, що сама по собі вагітність є фактором ризику тромбоутворення внаслідок змін у системі гемостазу у цей період. Пацієнтки із додатковими факторами ризику тромбоемболії, які перенесли кесарів розтин, можуть потребувати тромбопрофілактики нефракціонованими/низькомолекулярними гепаринами та використання пристроїв механічної пневмокомпресії.

Доповідач звернула увагу й на питання анемії у вагітних та алгоритми її лікування. Для корекції рівня заліза під час гестації вона порекомендувала застосовувати препарати заліза (III) гідроксиду сахарозного комплексу із попереднім розрахунком необхідної дози препарату за формулою Ганзоні.

Говорячи про **тромбогеморагічний синдром в акушерстві**, Олег Олександрович Тарабрін повідомив, що використання низькочастотної п'єзоелектричної тромбоеластографії дозволяє оперативно й достовірно оцінити кінетику тромбоутворення й, відповідно, виявити гемокоагуляційні порушення на всіх етапах вагітності та пологів, що дає змогу своєчасно проводити їх профілактику й комплексну корекцію, а також контролювати дію про- та антикоагулянтів. Він зазначив, що для корекції процесу тромбоутворення в післяопераційному періоді необхідне включення до комплексної схеми тромбопрофілактики низькомолекулярного гепарину 1 раз на добу, що є безпечним у плані геморагічних ускладнень, у тому числі на фоні подовженої епідуральної анестезії. Доцільне також додаткове застосування дезагрегантів (пентоксифілін) у дозі 100 мг 2 рази на добу та транексамової кислоти як для профілактики, так і для лікування гіпотонічних кровотеч у хворих із активацією фібринолізу.

Доповідач наголосив, що однією з актуальних проблем в акушерстві також є кровотечі. Основними складовими боротьби з останніми є:

- відновлення скорочувальної здатності матки;
- досягнення стабілізації гемодинаміки;
- аналіз можливих причин, результатів лабораторних досліджень у динаміці (загальний аналіз крові, коагулограма), контроль температури тіла;
- інвазивні методи зупинення кровотечі (шви В-Lynch, поетапна деваскуляризація, емболізація та зових судин, гістеректомія).



Кандидат медичних наук А.В. Чернов

Продовжив цю тему в рамках засідання «Школи гемостазу» лікар акушер-гінеколог вищої категорії, кандидат медичних наук Артем Володимирович Чернов, який представив доповідь «**ROTEM-керовані алгоритми гемостатичної терапії в акушерстві**».

Він зазначив, що особливостями коагулопатії при акушерських кровотечах є пізніше виснаження факторів згортання крові, у зв'язку із чим такі показники, як протромбіновий час та активований частковий тромбопластиновий час можуть залишатись у нормі навіть при кровотечі із втратою до 2000 мл. Відтак, головною терапевтичною мішенню в такому випадку є фібриноген, який є єдиним незалежним прогностичним фактором, що визначає ризик прогресування кровотечі.

На сьогодні система ROTEM дозволяє проводити оцінку системи гемостазу всього за 10 хвилин, надаючи при цьому наступну інформацію:

- потреба у факторах згортання, фібриногені, тромбоцитарній масі;
- функціональний стан фібриногенезу та тромбоцитарної ланки гемостазу;
- гіперфібриноліз;
- ступінь дилуційної коагулопатії;
- присутність гепарину у крові пацієнтки, достатність дози протаміну сульфату.

Використання даної системи дозволяє не лише оптимізувати затрати на лікування, а й мінімізувати рівень ускладнень при акушерських кровотечах.

Система гемостазу є однією з найскладніших і найменш вивчених систем організму. «Школа гемостазу» — це захід, що об'єднує лікарів різного профілю для вдосконалення знань у цій сфері та вирішення складних завдань задля здоров'я пацієнтів. Маємо надію, що захід такого рівня стане традиційним і популярним серед вітчизняної медичної спільноти.

Підготувала Іванна Садівська



ДАЙДЖЕСТ

НОВИНИ МЕДИЦИНИ

Сочетание УЗИ и МРТ-биопсии обеспечивало более точное определение рака предстательной железы

Проведение стандартной биопсии предстательной железы совместно с биопсией под контролем МРТ может быть наиболее эффективным вариантом для обнаружения злокачественных новообразований, выяснили ученые из Национального института онкологии США (NCL). Данные получены в ходе исследования, результаты которого представлены в New England Journal of Medicine.

В исследовании приняли участие 2103 мужчины с обнаруживаемыми на МРТ образованиями, которые прошли биопсию под контролем МРТ, а затем стандартную 12-точечную биопсию с применением УЗИ. Рак предстательной железы (РПЖ) диагностировали у 1312 (62,4%) пациентов. Комбинирование методов привело к диагностике РПЖ у 208 (9,9%) мужчин, у которых заболевание не определялось при использовании только одного из методов. У 458 (21,8%) пациентов также увеличивались баллы по шкале Глисона, высокие значения которой связывают с низкой степенью дифференцировки карциномы и плохим прогнозом исхода заболевания.

Исследователи определили, что при условии проведения только МРТ-прицельной биопсии 8,8% клинически значимых новообразований (3-5 баллов по шкале Глисона) были бы неверно классифицированы. Частота обнаружения РПЖ с помощью МРТ-прицельной биопсии была значительно ниже, чем с помощью стандартной для опухолей с показателем 1 по шкале Глисона, и выше для РПЖ с оценкой 3-5 баллов.

Радикальную простатэктомию впоследствии прошли 404 участника исследования (19,2%). Проведение комбинированной биопсии у них было связано с менее частым увеличением оценок по Глисону до 3-5 баллов после гистопатологического анализа операционного препарата (3,5%) по сравнению с МРТ-прицельной (8,7%) и стандартной (16,8%) биопсией. У пациентов с определяемыми на МРТ образованиями комбинированный подход способствовал более точному обнаружению всех видов РПЖ, резюмировали авторы работы. Они также обратили внимание на то, что в результате процедуры МРТ-прицельной биопсии была недооценена степень дифференцировки некоторых опухолей.

По материалам: <https://medvestnik.ru>

Организация и функционирование службы крови: международный опыт

Минувшей осенью в Киеве состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы промышленного производства препаратов крови». Мероприятие было организовано Всеукраинской общественной организацией «Ассоциация службы крови Украины», ОО «Украинское общество гематологии» при поддержке Министерства здравоохранения Украины. Главным спонсором конференции выступила группа компаний Biorpharma. Мероприятие было посвящено актуальным проблемам и механизмам организации работы службы крови в разных странах.

Продукты крови ежегодно способствуют спасению миллионов людей, значительно увеличивают ожидаемую продолжительность жизни пациентов, страдающих опасными заболеваниями, и являются вспомогательным средством при проведении сложных медицинских и хирургических процедур. Во многих странах спрос на них опережает предложение, и службы крови во всем мире сталкиваются с проблемой создания запасов продуктов крови, достаточных для удовлетворения нужд пациентов, сохраняя при этом их качество и безопасность. Развитые страны осуществляют политику, стратегии и процедуры, обеспечивающие наличие и доступность всех продуктов, получаемых на основе крови, посредством применения эффективно действующих программ по организации службы крови.



О роли Европейского управления по качеству лекарственных средств и здравоохранения (EDQM) в европейской регуляторной системе в области лабильных компонентов

и препаратов крови рассказал в своем докладе член Европейского комитета по переливанию крови, эксперт EDQM Гай Раутман (Франция). Он акцентировал внимание на следующих функциях и обязанностях этих организаций.

Функции и организация работы EDQM. Стандарты EDQM публикуются в Европейской фармакопее, которая признана в качестве научного ориентира в соблюдении контроля и безопасности лекарственных средств, в частности препаратов крови. Юридическая база этой организации, в которую входят 38 стран (включая представителей ЕС), распространяется на все государства-члены. EDQM и Комиссия Европейской фармакопеи (European Pharmacopoeia Commission) являются подразделениями Совета Европы. Европейская фармакопея признана в директивах ЕС документом, устанавливающим официальные стандарты качества фармацевтических продуктов. Комиссия отвечает за работу с монографиями, гайдлайнами и стандартами, которые регулируют процесс отбора доноров, а также нормы показателей плазмы и продуктов крови. Украина

является членом этой организации с 2013 года. На данный момент ведущим является 10-е издание Европейской фармакопеи.

Критические вопросы службы крови в мире. Проведенные EDQM исследования показали, что во всех странах были выявлены общие проблемы в области запасов крови: снижение общего количества реципиентов плазмы и препаратов крови и в то же время — все возрастающие запросы на них. Тенденции к снижению объемов донорской крови во многих странах наряду со старением населения создают затруднения в обеспечении трансфузионной терапии и доступа к ней как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. Помимо исследований, одним из главных направлений Европейской фармакопеи является контроль за рациональностью использования препаратов крови. Организация проводит ежегодно три пленарных заседания, где изучаются вопросы увеличения охвата населения по сдаче плазмы и компонентов крови, а также рассматриваются основные гайдлайны и документы в соответствии с последними открытиями в области медицины.

Европейский комитет по переливанию крови был создан в 2007 году. Основные функции организации: контроль и координация деятельности в целях обеспечения регулярного пересмотра руководства, установления согласованных стандартов в области переливания крови, организации международных обследований, оценки эпидемиологического риска, содействия внедрению программ управления качеством. Комитет разработал дополнение для стран-участниц, которые должны выполнять все инструкции по проверке препаратов крови. Составляющие данного комитета: рабочая группа (периодический пересмотр гайдлайна и сбор доказательных баз относительно исследований в данной области), управление поставками плазмы (изучение подходов и основных направлений по поиску доноров), изучение базы доноров и вопросов безопасности при проведении переливания крови. Благодаря работе Европейского комитета по переливанию крови EDQM владеет точной информацией относительно эпидемиологической ситуации в разных странах, а также контролирует работу стран по предупреждению

заражения. Согласно требованиям организации, каждая партия плазмы и препаратов крови, каждая серия проходит проверку в независимых лабораториях, где выдается сертификат унифицированного образца для всех стран — участниц Европейской фармакопеи.



Безопасное и соответствующее стандартам снабжение кровью — это необходимая предпосылка, позволяющая службам здравоохранения эффективно удовлетворять спрос

и вносить улучшения в процесс функционирования медицинской системы. Об основных требованиях к плазме, предназначенной для производства препаратов крови, доложила директор по научной работе Международной ассоциации по плазме и фракционированию (IPFA) Франсуаза Росси (Нидерланды). Данные требования включают следующие пункты:

Сбор плазмы крови. Сбор плазмы крови осуществляется в центрах сдачи крови, которые в большинстве случаев представлены мобильными и передвижными единицами. Плазмаферез/фракционирование плазмы крови происходит в более крупных центрах по изготовлению и хранению продуктов крови. Все препараты крови, независимо от места и цели сбора, должны соответствовать критериям надлежащей производственной практики (GMP). На данный момент основными поставщиками продуктов крови является Европа и Америка, но эти континенты составляют лишь треть населения планеты. Такая диспропорция связана с тем, что во многих странах отсутствует законодательная база относительно препаратов крови, что значительно осложняет ситуацию в данном фармацевтическом сегменте. Основным сырьем для получения белков является плазма для фракционирования — жидкая часть крови, отделенная от форменных элементов центрифугированием или методом плазмафереза в присутствии антикоагулянта.

Согласно исследованиям до 2025 года спрос на нативную плазму значительно упадет, в то время как все большим спросом пользуется фракционированная плазма. В данном вопросе

возникает дилемма: 3/4 фракционированной плазмы поставляет Северная Америка, а это лишь 5% населения Земли. Основным источником свежезамороженной плазмы является Европа, но в силу несоответствия законодательства многих стран достаточно большие объемы плазмы не могут быть выведены на международный рынок. По этой причине одним из самых актуальных вопросов в данной категории является разработка унифицированных требований Всемирной организации здравоохранения не только к продуктам крови, но и к техническому обеспечению данного процесса.

Тестирование безопасности плазмы крови. Образцы производственных пулов (первые гомогенные пулы) систематически тестируются компаниями и проходят постоянный мониторинг и эпидемиологический контроль. Если на конечном этапе выявлено нарушение критериев безопасности, то вскрывается вся партия и отслеживаются потенциальные доноры, которые могли быть источником вирусной инвазии (так называемая «петля безопасности»). Далее проводятся статистика и мониторинг по данному региону. Это одни из главных требований европейского гайдлайна по препаратам крови. Если предприятие-фракционатор находится в Европе, к нему применяются стандарты GMP.

Способы оптимизации службы крови. На данный момент происходит усовершенствование унифицированного документа — мастер-файла плазмы (Plasma Master File, PMF). Он представляет собой сборник всех необходимых научных данных о качестве и безопасности человеческой плазмы, относящихся к лекарствам, медицинским приборам и исследовательским продуктам, при производстве которых используют человеческую плазму. Эти данные охватывают все аспекты использования плазмы, от сбора до плазменного пула. Первый шаг в процедуре сертификации PMF аналогичен процедуре оценки торговой лицензии. После удовлетворительного результата оценки Агентство выдает сертификат PMF о соответствии европейскому законодательству. Этот сертификат действителен на всей территории Европейского Союза.

На втором этапе, после сертификации, владелец торговой лицензии должен обновить свои лицензии на лекарственные средства и включить сертифицированный PMF в свои маркетинговые разрешения. Сертификация позволит значительно сократить процесс сбора крови за пределами ЕС, так как эта процедура в некоторых странах может занимать до 3 лет.



Необходимо, чтобы средства трансфузионной терапии имелись в наличии, чтоб она была доступна для острых и хронических процессов, а затраты на данную категорию медицинских продуктов имели экономическое обоснование. Тему фармакоэкономических показателей использования лекарственных средств, изготовленных из плазмы крови, осветил в своем выступлении **специалист консалтинговой компании «Бейтс Уайт», специализирующейся на передовых экономических, финансовых и эконометрических анализах, Ричард Мэннинг (США).**

Рынок плазмы крови. США является одним из основных поставщиков продуктов плазмы крови и плазмы для фракционирования. Такая ситуация имеет очень негативное влияние: производители компонентов крови в США оценивают данный рынок как фармацевтический, что является ключевой ошибкой и может вызвать значительные затруднения для тех пациентов, которые в первую очередь нуждаются в заместительной терапии продуктами плазмы. В структуре затрат на фармацевтическом рынке плазма и продукты плазмы крови занимают около 50%, так как это достаточно дорогостоящий процесс. Поэтому данная область очень зависит от изменения политики в этой сфере. В частности, продукция существенно зависит от цен на производство и от того, сможет ли компания обеспечить пациентов, нуждающихся в ней.

Исследования Американского института экономики. В этом контексте важно понимать динамику, с которой развивается этот рынок. В США было проведено экономическое исследование рынка продуктов крови: были изучены цены на продукты плазмы за 2010 и 2017 годы и проведен сравнительный анализ с изменениями цен на лекарственные средства в целом по стране.

В результате на фармацевтическом рынке мы видим постоянный рост цен, в то время как на рынке плазмы и компонентов крови цены остались относительно стабильными или их повышение было не таким значительным по сравнению с фармрынком. Цены регулируются спросом и устанавливаются компаниями в США. Данные механизмы значительно ограничивают ценообразование и приводят к снижению объемов реализации и сбора продуктов крови. Цена должна базироваться на ценности производимых продуктов.

Нужно развивать доказательную базу, чтобы пациенты понимали ценность продуктов плазмы крови, и таким образом повышать качество и объемы производства. Институтом экономики были разработаны рекомендации относительно изменений политики в сфере плазмы крови.

Вопрос оплаты донорства. Еще один вопрос, который вызывает трудности как в США, так и в ЕС — это компенсация сбора плазмы. В Америке данный вопрос имеет различия, потому что большинство плазмы, которая здесь производится, проходит плазмаферез для дальнейшего производства продуктов плазмы. Недавно была опубликована статья, где был проведен экономический анализ, заключением которого стал отказ от компенсированной сдачи крови. Экономическая основа процесса — ВОЗ продвигает принцип добровольной сдачи крови на безвозмездной основе. Но США, а также Украина выплачивают донорам компенсацию по желанию как в частном, так и в государственном секторе сдачи плазмы крови. Результаты экономического анализа, проведенного в США: страны, которые проводят материальные компенсации за донорство крови, обеспечивают поставки более 85% плазмы в мире.

Расчет оплаты донорства. В разных странах предоставляются разные дотации за сдачу плазмы крови, как материальные выплаты, так и нематериальные (бесплатное лечение, возмещение билетов, выходной день). Плата за сдачу крови в основном рассчитывается исходя из средней оплаты часа трудовой деятельности. Кроме того, в некоторых регионах учитываются расходы государства на сектор здравоохранения. Эти страны в настоящее время обеспечивают значительную долю мировых поставок не только плазмы, но и лекарственных препаратов, полученных из нее (85% общемирового объема).

Необходимость компенсаций по донорству плазмы. Статистические данные американских исследований показывают: финансовая компенсация положительно влияет на процесс и объемы сдачи плазмы. Если человеку предоставлять выходной или другие нематериальные услуги, то корреляционная связь будет меньшей силы. Например, в Чехии с 2014 года введена платная сдача плазмы крови, и на данный момент в этой стране значительно возрос уровень донорства. Без компенсации донорства мы не сможем обеспечить потребность в плазме и продуктах крови, что приведет к росту цен на международном рынке. Поэтому на данном этапе делается вывод о том,

что компенсированное донорство является весьма важным для поддержания адекватных и стабильных запасов плазмы, а также значительно ограничивает риск дефицита продуктов крови в будущем.



Снижение объемов донорской плазмы во многих странах создает дополнительную проблему в плане доступности отдельных препаратов крови. О мировых тенденциях применения лекарственных средств, изготовленных из плазмы крови, и их влияния на заготовку плазмы рассказал **президент Бюро маркетинговых исследований Патрик Роберт (США).**

Иммуноглобулины. Мировое потребление иммуноглобулинов увеличивается с каждым годом. Согласно данным компаний-производителей и данных клиник-потребителей, ежегодный прирост потребления иммуноглобулинов составляет 8%. Учитывая, что данный препарат является продуктом плазмафереза плазмы крови, существует высокая потребность в увеличении количества сдачи плазмы среди населения. По данным экономических исследований фармацевтических компаний, спрос на потребление иммуноглобулинов может упасть ближе к 2026 году. Это объясняется тем, что многие биоинженерные разработки ведущих фармкомпаний предусматривают на данном этапе тестирование препаратов, которые в будущем заменят подкожное введение иммуноглобулинов. В частности, подобные компании ведут разработки в США и Бельгии. В основном это кооперации, которые имеют доступ к центрам по сбору и сепарации плазмы крови. Если обратить внимание на клинические исследования данных компаний, то они показывают, что в будущем новейшие биологические разработки вытеснят терапию препаратами крови. С другой стороны, на данный момент, в связи с низким процентом сдачи крови в странах Европы, существует нехватка иммуноглобулинов, и ситуация до сих пор остается напряженной.

Недавно мы наблюдали за ситуацией, которая возникла на рынке плазмы и продуктов крови. Специалисты Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) также провели анализ и выявили несколько причин сложившейся ситуации: проблема логистики, которая осложняет процесс

изготовления продуктов крови, а также непрогнозируемый спрос на иммуноглобулины для лечения вторичных иммунодефицитов, возникающих при терапии онкологических заболеваний. Данные процессы предвидеть достаточно сложно, поэтому рынок продуктов крови требует значительных изменений политики. По оценкам, в 2025 году дефицит плазмы для производства ее продуктов посредством фракционирования будет составлять 5,5 млн литров.

Альбумины. В 2018-2019 гг. общее потребление альбуминов составило около 1000 тонн, не считая альбумина для вакцин и диагностических процессов. Важно отметить, что на данный момент Азиатский регион является наиболее крупным потребителем альбумина плазмы крови. Прирост потребления альбумина в Европе составляет 5%, и поэтому необходимо, чтобы сбор плазмы увеличивался в таком же объеме — за счет как коммерческих, так и некоммерческих мероприятий.

Фактор свертывания крови VIII (антигемофильный глобулин). Как известно, на сегодня существует рекомбинантный фактор VIII, который доступен пациентам с 1990-х годов. Поэтому данный продукт фракционирования плазмы крови становится препаратом для узкого использования, например при иммунотолерантности. С развитием новых технологий для лечения гемофилии А спрос на фактор VIII будет значительно снижаться. Таким образом, все в большей мере прибыль индустрии плазмы крови зависит от двух продуктов: иммуноглобулинов и альбуминов. В последние годы значительно увеличилось потребление фактора VIII в Африке из-за снижения его цены и возможности закупки препарата через тендер, как для лечения, так и для клинических исследований.

Сегодня существует большая проблема на рынке плазмы крови — это зависимость от поставок США, так 73% плазмы для фракционирования поступает из этой страны. Европа также имеет большие мощности для изготовления продуктов плазмы. Компания Biorpharma является одним из фракционаторов в Восточной Европе, где существует огромный спрос на продукты плазмы крови, который на данный момент удовлетворяется. Но спрос будет расти, поэтому необходимо работать над стимулированием и увеличением объемов сдачи крови, в частности сдачи плазмы на платной основе — со стороны как коммерческих компаний, так и государственного сектора.

Подготовила **Екатерина Пашинская**

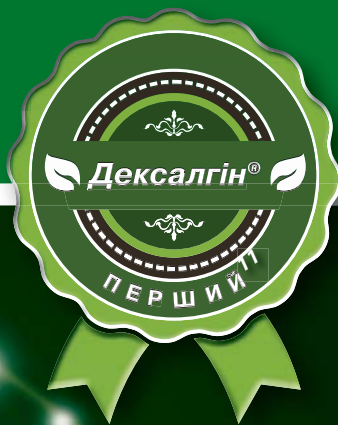


Симптоматичне лікування гострого болю

1, 2, 3, *

Дексалгін®

декскетопрофену трометамол



ШВИДКА^{4, 5} та ЕФЕКТИВНА^{6, 7, 8, 9, 10}
знеболювальна дія



Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ М01А Е17.

ДЕКСАЛГІН®. Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Показання.** Симптоматична терапія болю від легкого до помірного ступеня, наприклад, м'язово-скелетний біль, болісні менструації (дисменорея), зубний біль. **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.** Дорослим. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 25 мг (1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою) кожні 8 годин. Добова доза не повинна перевищувати 75 мг. Небажані явища препарату можна звести до мінімуму шляхом застосування мінімально ефективних доз протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. Дексалгін® не передбачений для тривалої терапії лікування триває, поки є симптоми. Одноразовий прийом їжі зменшує швидкість всмоктування діючої речовини, тому його рекомендується приймати щонайменше за 30 хв до їди. **Побічні реакції.** Найчастіше спостерігаються побічні реакції з боку травного тракту. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Дексалгін® від 11.01.2019 №81. **Виробник.** Лабораторіос Менаріні С.А. Альфонсо XII, 587, 08918 Бадалона, Іспанія. А. Менаріні Мануфактурінг Логістис енд Сервісес С.р.Л. Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія.

ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ. 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 коликах та болю у попереку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗ) або до допоміжних речовин препарату. При порушенні функції нирок середнього або тяжкого ступеня (кліренс креатиніну ≤59 мл/хв). При тяжкому порушенні функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю). **Спосіб застосування та дози.** Дорослим. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 25 мг з інтервалом 8-12 годин. При необхідності повторну дозу вводять через 6 годин. Максимальна добова доза не має перевищувати 150 мг. **ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ** призначений для короткочасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2-х діб). Пацієнтів слід переводити на пероральне застосування анальгетиків, 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. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Дексалгін® ІН'ЄКТ від 30.05.2019 №1212. **Виробник.** А. Менаріні Мануфактурінг Логістис енд Сервісес С.р.Л. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція, Італія.

ДЕКСАЛГІН® САШЕ. Склад: декскетопрофену трометамолу; 1 однократний пакет містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг. **Лікарська форма.** Гранули для орального розчину. **Показання.** Короткочасне симптоматичне лікування гострого болю від легкого до середнього ступеня тяжкості, наприклад, м'язово-скелетний біль, болісні менструації (дисменорея), зубний біль. **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.** Дорослим. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 25 мг з інтервалом 8-12 годин. При необхідності повторну дозу вводять через 6 годин. Максимальна добова доза не повинна перевищувати 75 мг. Побічні дії можна зменшити за рахунок застосування найменшої ефективної дози впродовж мінімального часу, необхідного для покращення стану. Перед застосуванням розчиніть весь вміст 1 пакета у склянці води та добре перемішайте для кращого розчинення. Отриманий розчин слід приймати відразу після приготування. Препарат Дексалгін® саше призначений тільки для короткочасного застосування, необхідного для усунення симптомів. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту спостерігалися найчастіше. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Дексалгін® саше від 01.10.2015 № 636. **Виробник.** Лабораторіос Менаріні С.А. Альфонсо XII, 587, 08918 Бадалона, Іспанія.

¹ Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін® від 11.01.2019 №81. ² Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін® саше від 01.10.2015 № 636. ³ Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін® ін'єкт від 30.05.2019 №1212. ⁴ Sanchez-Carpeta J, et al. Comparison of dexketoprofen trometamol and dipyrone in the treatment of renal colic. Clin Drug Invest 2003; 23:139-152. ⁵ Barbanjo MJ, et al. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. Clin Pharmacokinet 2001; 40:245-262. ⁶ Marengo JL, et al. A multicentre, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of dexketoprofen trometamol versus diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis. Clin Drug Invest 2000; 19:247-256. ⁷ Metscher B, et al. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. Fortschr Med Orig 2001; 118:147-151. ⁸ Leman P, et al. Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dexketoprofen and diclofenac in lower limb injury. Emerg Med J 2003; 20:511-513. ⁹ Ay, MO et al. Comparison of the Analgesic Efficacy of Dexketoprofen Trometamol and Meperidine HCl in the Relief of Renal Colic. American Journal of Therapeutics 2013; May 9, 1-8. ¹⁰ Karaman Y, et al. Efficacy of Dexketoprofen trometamol for acute postoperative pain relief after ENT surgery: a comparison with paracetamol and metamizole. Nobel Medicus, 2010, 6(2), 47-52. ¹¹ Дексалгін® та Дексалгін® ін'єкт є першими лікарськими засобами на Україні, що були зареєстровані у 2004 та 2005 рр відповідно та мають діючу речовину «декскетопрофен» (Market research system «Pharmstandard», ТОВ «Моріон», 2003-2016, Year 2003-2016, M01A market). ^{**} Показання: Симптоматичне лікування гострого болю від легкого до помірного ступеня (Дексалгін® та Дексалгін® саше) до болю середньої та високої (Дексалгін® ін'єкт) інтенсивності. ^{**} Пацієнтам особливих груп (літнього віку, при порушеннях функції печінки легкого та помірного ступеня тяжкості, при порушеннях функції нирок легкого ступеня тяжкості) дозу препарату слід підбирати індивідуально. Додаткова інформація в інструкції для медичного застосування препаратів Дексалгін® від 11.01.2019 №81, ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ від 30.05.2019 №1212, Дексалгін® саше від 01.10.2015 № 636. ДЕКСАЛГІН® не передбачений для тривалої терапії лікування триває, поки є симптоми. ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ призначений для симптоматичного лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату недоцільне. ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ призначений для короткочасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2-х діб). Пацієнтів слід переводити на пероральне застосування анальгетиків, якщо це можливо. ДЕКСАЛГІН® САШЕ призначений тільки для короткочасного застосування, необхідного для усунення симптомів.

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29,
тел.: (044) 354-1717, факс: (044) 354-1718

