



Хірургія

Ортопедія. Травматологія

Інтенсивна терапія



№ 4 (41) 2020

15 000 примірників*

Передплатний індекс 49561



Доктор медичних наук,
професор

Сергій Дубров

COVID-19:
український досвід

Читайте на сторінці **3**



Доктор медичних наук,
професор

Маттео Басетті

**Сучасна концепція
раціонального використання
антимікробних препаратів
у відділенні
інтенсивної терапії**

Читайте на сторінці **17**



Доктор медичних наук,
професор

Лариса Чернуха

**Новітні рекомендації
з лікування хронічних
захворювань вен
нижніх кінцівок – 2020.
Адаптаційні можливості
застосування в Україні**

Читайте на сторінці **18**



Доктор медичних наук,
професор

Юлія Іванова

**Антибактеріальна терапія
у хворих із ішемічною
і змішаною формами
синдрому діабетичної стопи**

Читайте на сторінці **9**



Доктор медичних наук,
професор

Сергій Герасименко

**Ортопедичне
лікування хворих
на ревматоїдний артрит**

Читайте на сторінці **13**

Бетадин[®]

ПОВІДОН-ЙОД

Нижній до шкіри, нещадний до інфекції

ПОКАЗАННЯ

- Антисептична обробка ран та опіків
- Гігієнічна та хірургічна дезінфекція рук
- Дезінфекція шкіри перед хірургічними операціями, ін'єкціями, пункціями тощо
- Зрошення при стоматологічних та ЛОР операціях*



БЕЗ РОЗВИТКУ РЕЗИСТЕНТНОСТІ • ДОБРЕ ПЕРЕНОСИТЬСЯ • ЛЕГКО ЗМИВАЄТЬСЯ**

*Інструкція для медичного застосування препарату. **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 МУНДЮФАРМА 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. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.



TiENAM^{®*}

(іміпенем/циластатин натрію, MSD)



- **Показаний для емпіричної терапії полімікробних і змішаних аеробно-анаеробних інфекцій¹**
- **Чинить бактерицидну дію відносно широкого спектра грампозитивних та грамнегативних, аеробних і анаеробних патогенних мікроорганізмів¹**

Ключова інформація з безпеки лікарського засобу TiENAM[®] (іміпенем і циластатин натрію) порошок для розчину для інфузій.

Реєстраційне посвідчення: UA/0524/01/01

Показання. Лікування у дорослих та дітей віком від 1 року інфекцій, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами, таких як: внутрішньочеревні інфекції; інфекції нижніх дихальних шляхів (тяжка пневмонія, включаючи лікарняну та вентилято-расоційовану пневмонію); інтранатальні та післяпологові інфекції; ускладнені інфекції сечостатевої системи; ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин; інфекції кісток і суглобів; септицемія; ендокардит. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого із компонентів препарату, інших препаратів карбапенему, гострі прояви підвищеної чутливості (наприклад, анафілактичні реакції, реакції шкіри тяжкого ступеня) до інших бета-лактамних антибіотиків (наприклад, до пеніциліну або цефалоспоринів). **Особливості застосування.** Відомі деякі клінічні та лабораторні дані, які вказують на часткову перехресну алергенність препарату TiENAM[®] та інших β-лактамних антибіотиків, пеніцилінів та цефалоспоринів. Тяжкі реакції (включаючи анафілаксію) спостерігаються при застосуванні більшості β-лактамних антибіотиків. Серйозні анафілактичні реакції вимагають невідкладної терапії. Під час лікування іміпенемом/циластатином слід ретельно контролювати функції печінки через ризик печінкової токсичності. Під час лікування іміпенемом/циластатином можлива позитивна пряма або непряма проба Кумбса. Перед будь-яким емпіричним лікуванням слід враховувати антибактеріальний спектр іміпенему/циластатину, особливо при станах, що становлять загрозу для життя пацієнта. Крім того, слід дотримуватися обережності через обмежену чутливість певних патогенів (асоційованих, наприклад, з бактеріальними інфекціями шкіри та м'яких тканин) до іміпенему/циластатину. Антибіотики необхідно з обережністю призначати хворим, в анамнезі яких виявляються шлунково-кишкові захворювання, особливо коліти. Важливо пам'ятати про можливість розвитку

псевдомембранозного коліту, коли у хворого під час лікування антибіотиками розвивається діарея. Слід розглядати можливість припинення терапії іміпенемом/циластатином і застосування специфічного лікування Clostridium difficile. Не слід призначати лікарські препарати, які інгібують перистальтику. Препарат TiENAM[®] не рекомендований для лікування менінгіту. Іміпенем та циластатин накопичуються у пацієнтів зі зниженою функцією нирок. Якщо дозу не відкореговано з урахуванням функції нирок, можуть виникати побічні реакції з боку ЦНС. Терапію протисудомними препаратами потрібно продовжити хворим із судомами в анамнезі. Особливо уважно слід ставитися до неврологічних симптомів або судом у дітей з відомими факторами ризику судом та до дітей, які отримують супутнє лікування лікарськими препаратами для зниження інтенсивності судом. Якщо в процесі лікування препаратом виникають фокальний тремор, міоклонія або судомні напади, пацієнти повинні пройти неврологічне обстеження з призначенням протисудомної терапії, якщо до цього вона не була призначена. Якщо симптоми порушень з боку ЦНС зберігаються, то дозу препарату TiENAM[®] потрібно зменшити або зовсім відмінити препарат. Препарат TiENAM[®] 500 мг/500 мг містить 37,6 мг натрію (1,6 мЕкв), що слід враховувати при застосуванні його пацієнтам, які перебувають на контрольованій натрієвій (безсольовій) дієті. **Побічні реакції.** Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи: поширені: еозинофілія; Порушення з боку травного тракту: поширені: діарея, блювання, нудота. Нудота та/або блювання, пов'язані із лікарським препаратом, спостерігаються більш часто у пацієнтів із гранулоцитопенією, ніж у пацієнтів без гранулоцитопенії, що лікувалися препаратом. Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини: поширені: висипання (наприклад, екзантематозні); Лабораторні дослідження: поширені: збільшення у сироватці крові рівнів трансаміназ, лужної фосфатази.

*Торгова марка Мерк Шарп і Доум Корп.

Посилання: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу TiENAM[®]. Реєстраційне посвідчення № UA/0524/01/01.

Компанія MSD не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це затверджено в діючій Інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням лікарського засобу, згаданого в даному матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом діючої Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Тиенам[®]. Матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії MSD зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть pharmacovigilance.ukraine&cis@merck.com. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукти компанії MSD, напишіть нам: medinfo@merck.com.

Матеріал затверджено до розповсюдження: вересень 2020. Матеріал придатний до: вересень 2022. © [2020] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищено.

UA-TIX-00002

Конгрес анестезіологів України 2020: фокус на COVID-19

25-26 вересня у режимі онлайн-конференції відбувся Конгрес анестезіологів України. У рамках заходу близько 100 провідних фахівців з України, Великої Британії, Польщі, Ізраїлю, Німеччини, Франції, Італії, РФ, Білорусі ділилися своїм клінічним досвідом менеджменту пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19.



Президент Асоціації анестезіологів України, професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук С.О. Дубров виступив із доповіддю «COVID-19: український досвід».

На сьогодні відомо, що коронавірусну хворобу 2019 р. (COVID-19) зумовлює новий варіант коронавірусу під назвою SARS-CoV-2, який є бета-коронавірусом і належить до родини одноланцюгових РНК-вірусів. Цей збудник щонайменше на 70% схожий із SARS-CoV – вірусом, що спровокував спалах атипової пневмонії у 2002-2004 рр. у 37 країнах, уразив понад 8 тис. осіб та призвів до смерті 774 осіб (летальність – близько 10%). Слід також відзначити й схожість збудника COVID-19 із вірусом MERS-CoV, епідемія якого у 2012-2014 рр. призвела до інфікування 2494 осіб, з яких померло 858 хворих (летальність – приблизно 34%).

Критерії госпіталізації та стратегія оцінки тяжкості стану хворих

Рациональний менеджмент хворих із тяжким перебігом COVID-19 на сьогодні залишається однією із найбільш актуальних проблем сучасної охорони здоров'я у світі. Слід зауважити, що для прийняття правильних рішень на різних етапах надання медичної допомоги вітчизняні лікарі повинні дотримуватися вказівок оновленого протоколу ведення пацієнтів із COVID-19 – «Стандартів медичної допомоги "Коронавірусна хвороба (COVID-19)"». Так, згідно з останнім, стаціонарне лікування показано у випадках тяжкого перебігу захворювання, а також хворим із перебігом середнього ступеня тяжкості, які мають фактори ризику тяжкого перебігу (табл. 1).

Не менш важливою є й оцінка тяжкості пневмонії, з метою чого у світовій практиці широко застосовуються бальні шкали, зокрема шкала CURB-65 (табл. 2). Так, саме використання CURB-65 може слугувати корисним прогностичним маркером тяжкості перебігу

Таблиця 1. Показання до госпіталізації хворих із підозрою/діагнозом COVID-19 за клінічними критеріями		
Стан середньої тяжкості та тяжкий	Розвиток ускладнень	Групи ризику
- Збільшення частоти дихання (ЧД) вище фізіологічної норми (понад 30 дихальних рухів) - Кровохаркання $SpO_2 < 93$ при диханні атмосферним повітрям	- Гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) - Сепсис та/або септичний шок - Синдром поліорганної недостатності (крім дихальної)	- Тяжкий перебіг артеріальної гіпертензії - Декомпенсований цукровий діабет - Імуносупресивні стани - Тяжка хронічна патологія дихальної та серцево-судинної систем - Захворювання нирок - Аутоімунні захворювання

Таблиця 2. Шкала CURB-65	
Клінічний фактор	Бали
Сплутаність свідомості	1
Сечовина > 7 ммоль/л	1
ЧД > 30 вдихів/хв	1
АТ: систолічний < 90 мм рт. ст. або діастолічний < 60 мм рт. ст.	1
Вік > 65 років	1
Примітки: 0-1 бал (низький ризик смертності) – лікування в амбулаторних умовах (враховуючи соціальні обставини та бажання пацієнта); 2 бали (помірний ризик смертності) – розглянути можливість короткочасної госпіталізації або амбулаторного лікування під ретельним спостереженням; > 3 балів (високий ризик смертності) – госпіталізація у стаціонар; 4-5 балів – госпіталізація у ВІТ.	

пневмонії, асоційованої із COVID-19, який можна використовувати для прийняття правильних рішень щодо доцільності госпіталізації та направлення пацієнтів у відділення інтенсивної терапії (ВІТ). Однак слід зауважити, що стратегія ведення таких хворих має також спиратися й на клінічну ймовірність, оцінену за клінічними судженнями.

Рання підтримуюча терапія пацієнтів із тяжкою гострою респіраторною інфекцією

При ознаках клінічного погіршення перш за все слід вирішити питання щодо доцільності застосування своєчасної ефективної та безпечної підтримуючої терапії, яка, як відомо, є наріжним каменем ведення критично хворих пацієнтів. Хворі із тяжким перебігом COVID-19 практично завжди потребують проведення кисневої терапії. Так, навіть невисокі потоки кисню (5-8 л/хв) дозволяють досягти цільових рівнів SpO_2 (для дорослих: $> 93\%$; для вагітних: $> 92-95\%$). Не менш важливим у комплексі інтенсивної терапії таких пацієнтів є й запобігання погіршенню оксигенації крові, що може бути досягнуто завдяки стратегії рестриктивної інфузійної терапії. Так, серед хворих без ознак шокowego стану внутрішньовенне введення рідини слід проводити обережно, адже інтенсивне введення може ще більше погіршити стан пацієнта. Основним показанням до проведення масивної внутрішньовенної інфузії є септичний шок. У випадку виявлення ознак сепсису необхідним є призначення антибіотикотерапії протягом першої години з моменту встановлення факту септичного стану із подальшою корекцією такого лікування.

Не менш важливим та водночас суперечливим у менеджменті пацієнтів із COVID-19 є застосування системних глюкокортикостероїдів (ГКС). На сьогодні ефективність їх призначення серед госпіталізованих пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19 підтверджена низкою досліджень. Саме тому останні настанови Всесвітньої організації охорони здоров'я щодо лікування хворих на COVID-19 рекомендують проводити терапію ГКС, однак виключно пацієнтам, які потребують кисневої підтримки.

Окремо варто підкреслити доцільність проведення штучної вентиляції легень, неінвазивної вентиляції або вентиляції із застосуванням лицевої маски у положенні на животі (prone-position). Таке положення тіла дозволяє суттєво покращити оксигенацію крові та стан тяжкохворих пацієнтів. При тяжкому ГРДС саме використання прон-позиції у дорослих є рекомендованим протягом 12-16 год на добу (зі зміною положення тіла кожні 2-4 год).

Профілактика тромбоемболічних ускладнень серед хворих на COVID-19

Сьогодні можна з упевненістю констатувати той факт, що однією з основних причин смертності пацієнтів із COVID-19 є тромбоемболізація. Так, згідно з даними дослідження F.A. Klok et al. (2020), серед тяжких пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, які отримували профілактичні дози антикоагулянтів, ускладнення у вигляді тромбозів становили 31%. Саме тому рекомендовано суворе дотримання фармакологічної профілактики тромбозів серед усіх хворих на COVID-19, які перебувають на лікуванні у ВІТ.

Згідно із наказом МОЗ України від 17.09.2020 р. № 2116 «Про внесення змін до протоколу "Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)"», препаратами вибору фармакологічної тромбoproфілактики у хворих із факторами високого ризику розвитку венозних тромботичних ускладнень мають бути низькомолекулярні гепарини (НМГ). Слід зазначити, що з метою вирішення питання щодо доцільності призначення профілактичної антикоагулянтної терапії шляхом застосування НМГ у пацієнтів терапевтичного профілю доцільною є оцінка ризику венозної тромбоемболії за шкалою Падуа (табл. 3). Так, згідно з останньою, сума балів ≥ 4 вказує на необхідність медикаментозної тромбoproфілактики.

Слід зауважити, що серед пацієнтів із наявністю попередніх показань до профілактичної антикоагулянтної

Таблиця 3. Оцінка ризику венозної тромбоемболії за шкалою Падуа	
Фактор ризику	Бали
Активний рак (локальні або віддалені метастази та/або хіміо- чи радіотерапія впродовж останніх 6 міс)	3
Венозна тромбоемболія в анамнезі (за винятком тромбозу поверхневих вен)	3
Обмежена рухливість (ліжковий режим протягом ≥ 3 діб із можливістю здійснювати гігієнічні процедури в туалетній кімнаті) через наявні у пацієнта обмеження або за приписом лікаря	3
Підтверджена тромбофілія (дефекти антитромбіну, протеїну С або S, фактора V Лейдена, мутація протромбіну G20210A, антифосфоліпідний синдром)	3
Травма та/або операція ≤ 1 міс тому	2
Вік ≥ 70 років	1
Серцева та/або дихальна недостатність	1
Гострий інфаркт міокарда або ішемічний інсульт	1
Гостре інфекційне та/або ревматологічне захворювання	1
Ожиріння ($IMT \geq 30$ кг/м ²)	1
Застосування гормональної терапії	1
Загальна оцінка факторів ризику (сума балів)	

терапії (фібриляція передсердь, венозна тромбоемболія, штучний клапан серця тощо) рекомендованим є подальше застосування такого лікування у терапевтичних дозах. Натомість у випадку необхідності парентерального застосування НМГ у цієї категорії пацієнтів терапевтична доза останніх має становити 100 анти-Ха МО/кг 2 рази на добу.

У пацієнтів, які не перебувають на лікуванні у ВІТ, рекомендовано використання профілактичних доз еноксапарину – 4000 анти-Ха МО/кг (40 мг; 0,4 мл) 1 раз на добу за умови рівня кліренсу креатиніну (КК) > 30 мл/хв. Натомість у хворих, які перебувають у ВІТ, рекомендованими є високі профілактичні дози НМГ, зокрема еноксапарин у дозі 4000 анти-Ха МО/кг (40 мг; 0,4 мл) 2 рази на добу за умови рівня КК > 30 мл/хв. Тривалість тромбoproфілактики після виписки пацієнтів залежить від ступеня ймовірності розвитку тромбоемболічних ускладнень, оціненого за шкалою Падуа.

Протимікробна терапія бактеріальної ко-інфекції у хворих на COVID-19

Основними показаннями до проведення емпіричної бактеріальної терапії у пацієнтів із COVID-19 є приєднання бактеріальної ко-інфекції: бактеріальної пневмонії, сепсису та септичного шоку, інфекції сечовивідних шляхів тощо. Слід зауважити, що, порівняно із хворими іншими відділеннями, серед інфікованих SARS-CoV-2 бактеріальна ко-інфекція розвивається менш ніж у 10% пацієнтів.

Варто наголосити на тому, що протимікробні лікарські засоби не діють на вірус SARS-CoV-2, і саме тому таке лікування має застосовуватися за наявності підтвердженої бактеріальної інфекції. Саме тому одним із найважливіших завдань лікарів, які ведуть пацієнтів із легким перебігом COVID-19, є уникнення недоцільного призначення антибактеріальних засобів у профілактичних чи лікувальних цілях. Винятком до призначення антибіотикoproфілактики можуть бути супутні тяжкі захворювання: некомпенсований цукровий діабет, імуносупресія та імунodefіцит, а також необхідність перебування на апараті штучної вентиляції легень.

Слід зазначити, що схема лікування коронавірусної хвороби регулярно оновлюється відповідно до накопичення нових даних, тому варто очікувати оновлення протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)».

Продовження на стор. 4.

Конгрес анестезіологів України 2020: фокус на COVID-19

Продовження. Початок на стор. 3.



У продовження теми конференції виступив **консультант відділення медицини болю та анестезіології, почесний клінічний лектор Національного госпіталю неврології та нейрохірургії та Університетського коледжу Лондона (Велика Британія), доктор медичних наук Roman Cregg** із доповіддю «COVID-19. Досвід Великої Британії».

На початку виступу він зазначив, що починаючи з нинішнього року у Великій Британії відбувся різкий спалах захворюваності та смертності від COVID-19. Згідно з розрахунками науковців, сценарій розвитку епідемії COVID-19 у цій країні мав би бути трагічним, враховуючи кількість ліжок у ВІТ. Саме тому від початку пандемії у Великій Британії було відстрочено усе нетермінове лікування та діагностику, а відділення різного профілю перекваліфіковано для лікування хворих на коронавірусну інфекцію. При цьому виконання термінових операцій, зокрема онкологічних оперативних втручань, було передано приватним медичним закладам.

З часом об'єктивні результати боротьби з пандемією у Великій Британії виявилися набагато оптимістичнішими, аніж очікувані. Про це, зокрема, свідчить нижчий рівень смертності та госпіталізації порівняно з іншими країнами Європи. Даний феномен пояснюється як філософією Національної служби здоров'я (National Health Service), так й усвідомленням більшістю населення країни того, що не завжди тяжкість стану хворого є показанням до госпіталізації. Телефонний триаж, ізоляція хворих та контактних осіб, робота сімейних лікарів, паліативна служба та етичні принципи громадян на сьогодні є основними запобіжниками поширеності COVID-19 та головними чинниками уникнення колапсу медичної системи Великої Британії.

Більш детально доповідачем було розглянуто рекомендації NICE (National Institute for Health and Care Excellence – Національний інститут охорони здоров'я і досконалості медичної допомоги) 2020 року щодо менеджменту пацієнтів із підозрою або підтвердженою позагоспітальною пневмонією в умовах пандемії COVID-19. Згідно з останніми, наявність вірусної пневмонії, що, як відомо, не є показанням до проведення антибіотикотерапії, найбільш вірогідна за умови, якщо пацієнт має типові симптоми COVID-19 протягом приблизно одного тижня, міалгію, аносмію, задишку за відсутності плеврального болю та позитивний епідеміологічний анамнез. Натомість факторами, які свідчать на користь бактеріальної пневмонії, є швидке погіршення стану хворого протягом декількох днів від початку симптомів, відсутність типових симптомів COVID-19 та плеврального болю, а також наявність гнійної мокроты. Саме тому лише за умови такої клінічної симптоматики може бути розглянуто питання щодо доцільності призначення антибактеріальних засобів.



Доповідь «**Типові сценарії летальності, яку можна попередити**» представив **президент Федерації анестезіологів і реаніматологів Росії, завідувач кафедри анестезіології та реаніматології ім. В.Л. Ваневського Санкт-Петербурзької медичної академії післядипломної освіти (РФ), доктор медичних наук, професор К.М. Лебединський**. У ній спікер детально розглянув типові помилки ведення

пацієнтів із коронавірусною інфекцією, смерті яких потенційно можна було б уникнути.

На початку 2020 року медики всього світу перебували у тривожному очікуванні пандемії COVID-19 та напливу великої кількості пацієнтів із ГРДС. Однак, як виявилось, усі зіткнулися із ситуацією, коли більшість тяжких хворих

мали достатньо сприятливий комплаєнс та відсутність картини жорстких легень. Зазначений феномен був науково пояснений у публікації F. Ciceri et al. (2020). Так, автори статті припустили, що найбільш імовірною причиною ураження легень у хворих на COVID-19 є розвиток мікровазального легенево-судинного обструктивного тромбозального синдрому, що лише у подальшій перспективі може призвести до клініки класичного ГРДС.

Що ж насправді являють собою типові зміни у легенях, виявлені на зображеннях рентгенограм та комп'ютерної томографії органів грудної клітки пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2? Так, переглядаючи дані візуалізаційних досліджень, клініцисти часто стикаються із синдромом «матового скла». Патофізіологію виникнення цього феномену було детально розглянуто у статті A.S. Reynolds et al. (2020). Так, автори дослідження встановили, що патогенетичним підґрунтям таких змін є аж ніяк не інтерстиціальний набряк легеневої тканини, як вважалося раніше, а наявність паретичної вазодилатації – гіперперфузії судинного русла легень.

Доповідач продемонстрував закономірності перебігу захворювання, виявлені за допомогою аналізу летальних випадків на основі десятків історій хвороб пацієнтів із COVID-19. Як з'ясувалося, найбільш поширеними помилками, які призводили до трагічних наслідків, були несвоєчасне звернення пацієнтів по медичну допомогу, застосування деяких протизапальних засобів, які провокують розвиток імуносупресії і, як наслідок, приєднання вторинної бактеріальної інфекції, невчасне переведення пацієнтів у ВІТ та завчасне переведення хворих із ВІТ в інфекційні відділення.

Підсумовуючи вищевикладені доповіді, можна дійти висновку, що саме аналіз типових сценаріїв летальних наслідків дозволяє вчасно прийняти правильні рішення щодо лікування тяжких хворих на COVID-19. Інформованість лікарів та вчасність надання допомоги – ось два ключові фактори успіху або невдачі. Саме тому за будь-яких незрозумілих ситуацій не слід відтерміновувати прийняття рішень щодо доцільності проведення додаткових обстежень та корекції лікування таких хворих.

Підготувала **Лілія Нестеровська**



ПЕРЕДПЛАТА НА 2021 РІК!

Здоров'я України®

Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за каталогом видань України на 2021 рік у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел.: +380(44) 364-40-28

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

Передплатний індекс – 49561
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на півріччя – 210,00 грн.
Вартість передплати на рік – 420,00 грн.

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- ♦ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами:
р/р UA 413510050000026006636475400 в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005, код ЄДРПОУ 38391849
- ♦ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- ♦ вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: «Медична газета «Здоров'я України»,
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35
Телефон відділу передплати: +380(44) 364-40-28,
e-mail: podpiska@health-ua.com

Отримувач платежу: ТОВ «МАЗЛ»
Код ЄДРПОУ 38391849 П/р UA 413510050000026006636475400
Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк»
МФО: 351005
Платник: П.Л.Б.
Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України».	місяців	
Тематичний номер «Хірургія. Ортопедія. Травматологія. Інтенсивна терапія»	(2021 р.)	
(передплатний індекс – 49561)		

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

ПОВІДОМЛЕННЯ

Касир

Отримувач платежу: ТОВ «МАЗЛ»
Код ЄДРПОУ 38391849 П/р UA 413510050000026006636475400
Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк»
МФО: 351005
Платник: П.Л.Б.
Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Період	Сума
Передплата на «Медична газета «Здоров'я України».	місяців	
Тематичний номер «Хірургія. Ортопедія. Травматологія. Інтенсивна терапія»	(2021 р.)	
(передплатний індекс – 49561)		

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

КВІТАНЦІЯ

Касир

Повідон-йод у лікуванні трофічних виразок

У статті розглянуто основні особливості й сучасні підходи до лікування трофічних виразок. Описано роль антисептиків, таких як повідон-йод, у запобіганні інфікуванню та прискоренні загоєння хронічних ран. Ключові слова: трофічні виразки, хронічні рани, повідон-йод, антисептик.

Трофічні виразки виникають через порушення живлення тканин, яке може бути зумовлене нейрогенними, судинними (артеріальними й венозними) або системними чинниками. Залежно від етіології виразки може відрізнятися її клінічний перебіг, вираженість ексудації та ймовірність ускладнень, що буде впливати на вибір тактики лікування. Ведення пацієнтів із трофічними виразками та їх наслідками — непросте завдання, не лише тому, що ці рани важко піддаються лікуванню й рецидивують, а й через те, що в кожному випадку патогенез виразки може різнитися. Через порушення живлення, навіть при адекватному лікуванні та відновленні перфузії тканин, трофічні виразки довго не загоюються і, таким чином, стають відкритими воротами для інфекції з ризиком генералізації процесу (рис. 1).



Рис. 1. Трофічна виразка стопи та хронічний остеомієліт п'яткової кістки (Shrotriya R., 2016)

Враховуючи постаріння населення, малорухомий спосіб життя, який веде до порушення кровообігу в судинах нижніх кінцівок, до дедалі більшого поширення діабету 2-го типу, слід очікувати подальшого зростання кількості пацієнтів із трофічними виразками.

Тактика ведення пацієнтів із трофічними виразками

Хронічні рани, особливо такі, що містять некротизовані тканини, несуть більший ризик інфікування, а отже, потребують особливого лікування для зменшення бактеріальної контамінації. Більше того, багато пацієнтів із хронічними ранами, як правило, мають коморбідну патологію, у результаті чого їхня імунна система може бути ослаблена й недостатньо ефективно реагуватиме на бактеріальну інвазію. Таким пацієнтам необхідний більш ретельний догляд для профілактики інфекції, ніж пацієнтам із гострими ранами та меншою кількістю системних ускладнень.

Ведення хворих із трофічною виразкою має починатися з досить агресивної обробки рани, включаючи видалення усіх нежиттєздатних та інфікованих тканин. Кінцевим результатом хірургічної обробки мають бути м'які краї рани з добре васкуляризованим тканинним руслом (Puri V. et al., 2016). Під час обробки рани відбувається активація тромбоцитів для контролю крововиливу, що призводить до вивільнення факторів росту, завдяки чому починається процес загоєння.

Системні антибіотики, пероральні чи парентеральні, потрібні лише у гострій інфекційній фазі, за наявності целюліту або незагоєння належним чином обробленої рани.

Краще за все для обробки трофічної виразки після видалення змертвілих тканин застосовувати місцеві антисептичні засоби (White R.J. et al., 2001).

Яким має бути антисептичний засіб для лікування трофічних виразок

У 2013 році під час міжнародної зустрічі спеціалістів із ведення хворих

із трофічними виразками були сформульовані вимоги, яким має відповідати ідеальний антисептичний засіб для догляду за ранами (Bigliardi P. et al. Консенсус Азіатської робочої групи, 2017):

- широкий антибактеріальний (грампозитивні та грамнегативні бактерії), антимікотичний та противірусний спектр дії;
- хороше місцеве проникнення;
- стабільність у присутності рідин та ексудатів рани;
- низький потенціал набутої стійкості;
- хороша місцева та системна переносимість;
- низька системна абсорбція;
- гіпоалергенність;
- не затримувати процеси загоєння ран.

Крім того, ідеальний антисептик для лікування трофічних виразок має бути активним у рані й легко проникати в мікробні біоплівки. Він не повинен бути швидкодіючим, а має діяти безперервно протягом тривалого періоду часу, аби забезпечити постійну та достатню високу концентрацію для антимікробної ефективності. У Консенсусі Азіатської робочої групи 2017 р. повідон-йод рекомендований для лікування трофічних виразок, оскільки цей засіб відповідає головним вимогам до ідеального антисептичного препарату.

Повідон-йод має найширший спектр дії, стійкий антимікробний ефект, здатність проникати в біоплівки та відсутність набутої або перехресної резистентності. Демонструє хорошу переносимість шкірою та слизовими. Завдяки своїм якостям повідон-йод ідеально підходить для лікування ран і трофічних виразок, тому активно застосовується у хірургії та дерматології.

Повідон-йод є комплексом йоду та полімеру полівінілпіролідону, що виділяє йод протягом певного часу після його нанесення на шкіру. Елементарний йод проявляє сильну бактерицидну дію, має широкий спектр протимікробної дії щодо бактерій, вірусів, грибків та найпростіших мікроорганізмів.

Важливою перевагою повідон-йоду є його швидка антисептична дія: 10% розчин препарату проявляє бактерицидну дію проти *Staphylococcus aureus* через 15-20 с, тоді як інші антисептичні засоби починають діяти через 20-60 с. Що стосується тривалості дії, то розчин повідон-йоду залишається активним упродовж 12-14 год, натомість як розчин хлоргексидину активний лише протягом 1-4 год. Також повідон-йод є найменш чутливим серед антисептиків до інактивації органічними сполуками, такими як кров та гній (Lachapelle J.M., 2013).

Особливості ведення хворих із трофічними виразками

Одна з найважливіших складових у лікуванні трофічних виразок — це знезараження рани. Як уже зазначалося, хронічні виразки є відкритими воротами для інфекції, тому дуже важливо застосовувати для їх обробки засоби широкого протимікробного спектра дії, особливо в умовах стаціонару, де поширені стійкі внутрішньолікарняні штами мікроорганізмів.

Дослідження in vitro продемонстрували широкий спектр дії повідон-йоду проти грампозитивних (включаючи метицилін-стійкий золотистий стафілокок [MRSA]) та грамнегативних бактерій, грибків, вірусів, найпростіших та бактеріальних

спор (Durani P., 2008; Percival S.L., 2016). При цьому слід зазначити, що незважаючи на широке застосування жодного разу не повідомлялося про набуту або перехресну резистентність до повідон-йоду (Leaper D.J., 2008).

Ще одна важлива проблема терапії трофічних виразок полягає у формуванні бактеріальних біоплівок — бактеріальних спільнот, що містяться у захисному позаклітинному матриксі, які часто є стійкими до звичайного лікування антимікробними препаратами й уповільнюють процес загоєння ран (Hoekstra M.J., 2017), особливо за наявності хронічних виразок.

Саме тому великою перевагою препаратів повідон-йоду є їх висока ефективність навіть за наявності біоплівок, що було доведено в ряді досліджень (Percival S.L., 2016; Hoekstra M.J., 2017). Hill et al. у 2010 р. використовували модель біоплівки in vitro, що точно імітувала хронічну біоплівку рани, і продемонстрували повну ерадикацію 7-денної змішаної біоплівки *Pseudomonas* та *Staphylococcus* при застосуванні пов'язок на основі йоду. Крім того, у 2017 р. Hoekstra et al. продемонстрували ефективність повідон-йоду у присутності біоплівки, вирощеної у змішаній культурі MRSA та *Candida albicans*, навіть у розведеному вигляді.

Під час лікування виразок важливо пам'ятати про можливі побічні ефекти терапії рани, такі як пригнічення загоєння, алергічні й токсичні реакції. Дослідження in vivo продемонстрували, що повідон-йод не чинить негативного впливу на загоєння ран (Lachapelle J.M. et al., 2013; Fumal I., 2002). Fumal et al. описав збільшення швидкості загоєння та скорочення часу на загоєння на 2-9 тижнів за допомогою повідон-йоду на противагу хлоргексидину при венозних виразках. Швидше загоєння при використанні повідон-йоду також було продемонстровано у пацієнтів з опіками (Homan N.H., 2007). Повідон-йод рідко спричиняє алергічні реакції, втім при його застосуванні слід дотримуватися інструкції з використання препарату, враховуючи протипоказання до нього й особливі застереження (Bigliardi P. et al., 2017; Lachapelle J.M., 2005).

Повідон-йод ефективний у лікуванні пролежнів та венозних трофічних виразок (Fumal I., 2002) (рис. 2). Дослідження застосування повідон-йоду у пацієнтів із діабетичною виразкою стопи та пацієнтів з опіками також встановили його ефективність. У дослідженні K.Y. Woo (2014) у 29% пацієнтів було досягнуто повного закриття хронічних ран, а у 45% — часткового протягом 6 міс завдяки регулярному місцевому застосуванню повідон-йоду.

Оскільки проблема лікування трофічних виразок є надзвичайно важливою



Рис. 2. Венозна трофічна виразка (Sirwala P., 2014)

й актуальною, до її вирішення залучаються не лише хірурги, а й дерматологи. Так, на думку іспанського дерматолога E. Conde, яка спеціалізується на лікуванні як трофічних виразок, так й інших ран, що з тієї чи іншої причини важко загоюються, повідон-йод слід застосовувати у тих ситуаціях, коли найвищим пріоритетом є захист рани від інфікування. Особливо це стосується артеріальних трофічних виразок у пацієнтів, які очікують ревазуляризації чи ампутації, або тих, кому протипоказані хірургічні втручання через тяжкий загальний стан.

Сьогодні представлений у арсеналі вітчизняних лікарів широко застосовується препарат повідон-йоду — Бетадин (виробництва угорської компанії ЗАТ «Фармацевтичний завод Egis»). Препарат випускається у різних формах, зручний у застосуванні. Бетадин як у формі розчину, так і у формі мазі може застосовуватися для лікування трофічних виразок. Застосування розчину Бетадину для оклюзійних або напівоклюзійних пов'язок при трофічних виразках дозволить підтримувати середовище у рані вологим, що, у свою чергу, сприятиме швидшій міграції кератиноцитів і більш швидкому загоєнню рани (Puri V., 2012). Якщо рана не загоюється через 2 міс лікування (а це трапляється приблизно у 10% випадків), слід переходити до реконструктивного хірургічного втручання (Jones V. et al., 2006).

Розчин повідон-йоду також може застосовуватися при трофічних виразках із наявністю сухого некротичного струпу. У цих випадках, якщо виразка поверхнева з адекватною васкуляризацією, струп може сприяти епітелізації. До того ж повідон-йод покращує мікроциркуляцію, що є важливою особливістю процесу загоєння ран (Langer S. et al., 2006; Peter F.W., 2002). В експериментальних дослідженнях продукти повідон-йоду (ліпосомний гідрогель) сприяли більш швидкому загоєнню ран та відновленню мікроциркуляції у рані (Langer S., 2006). При глибоких і великих виразках застосування повідон-йоду дозволяє забезпечити підтримку захисного струпа й запобігти розвитку суперінфекції.

Зміна пов'язок із ретельним очищенням рани та застосуванням антисептика дають змогу ефективно контролювати інфекцію.

Отже, трофічні виразки являють собою складну проблему, оскільки важко піддаються лікуванню, проте ретельний догляд за раною та використання антисептиків, таких як повідон-йод, дозволяє зменшити ризики інфікування й прискорити загоєння хронічних ран. Бетадин, препарат на основі повідон-йоду, завдяки своїй антимікробній активності та здатності до загоєння ран є надійним помічником у лікуванні трофічних виразок та хронічних ран.

Література

1. Bigliardi P., Langer S., Cruz J.J., Kim S.W., Nair H., Srisawadi G. An Asian Perspective on Povidone Iodine in Wound Healing. *Dermatology* 2017;233:223-233 DOI: 10.1159/000479150.
2. Jones V., Grey J.E., Harding K.G. Wound dressings. *BMJ*. 2006 Apr 1; 332(7544): 777-780. doi: 10.1136/bmj.332.7544.777..
3. Родин А.В., Привольнев В.В., Савкин В.А. Применение пovidone-йода для лечения и профилактики раневых инфекций в практике врача-хирурга // *Амбулаторная хирургия*. — 2017. — № 3-4 (67-68).
4. Puri V., Venkateshwaran N., Khare N. Trophic ulcers- Practical management guidelines. *Indian Journal of Plastic Surgery* May-August. 2012, Vol 45, Issue 2.
5. Conde E. Povidone-iodine and chronic ulcers: a great controversy. <https://www.elenaconde.com/en>.

Підготувала Анастасія Романова

С.О. Дубров, д. мед. н., професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), президент Асоціації анестезіологів України, головний позаштатний спеціаліст МОЗ зі спеціальності «Анестезіологія та інтенсивна терапія»

Рациональна антибактеріальна терапія інтраабдомінальних інфекцій у тяжких пацієнтів

У статті представлено дані останніх європейських та міжнародних рекомендацій щодо антибіотикотерапії інтраабдомінальних інфекцій у тяжких пацієнтів.

Ключові слова: інтраабдомінальні інфекції, антибіотикотерапія, імipенем, циластатин, Тієнам®.

Згідно з міжнародними даними, близько 30% усіх випадків сепсису або септичного шоку зумовлені інтраабдомінальними інфекціями (Bader F.G. et al., 2009; Engel S. et al., 2007). Інтраабдомінальні інфекції — це поняття, що об'єднує велику кількість патологічних станів, більшість з яких виникають внаслідок потрапляння мікроорганізмів із шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у стерильні ділянки черевної порожнини. Це може статися у разі ушкодження стінки ШКТ внаслідок перфорації (апендицит, перфоративна виразка або дивертикуліт), травми або хірургічного втручання (Lowe M.N. et al., 2000). Близько 90% усіх інтраабдомінальних інфекцій у першу чергу потребують хірургічної санації інфекційного вогнища. Проте велике значення для успішного лікування цієї групи патологічних станів має раціональна антибіотикотерапія (Wong P.F. et al., 2005). Неадекватне призначення антибіотиків істотно погіршує прогноз у цієї категорії пацієнтів і, крім того, призводить до значних економічних збитків (Edelsberg J. et al., 2008).

На жаль, не існує чіткого алгоритму дій, що вказував би, який саме антибактеріальний препарат призначати для ліквідації конкретної причини «гострого живота».

При виборі відповідного антибіотика у процесі прийняття рішення слід обов'язково враховувати особливості кожного пацієнта (наприклад, наявність імуносупресії, попереднє лікування антибактеріальними препаратами, супутні захворювання і т.д.), очікуваний спектр патологічних збудників, а також місцеві дані щодо антибіотикорезистентності.

Проблема зростання антибіотикорезистентності є надзвичайно актуальною в сучасній хірургії та інтенсивній терапії. Ще наприкінці ХХ століття 95-97% усіх бактеріальних збудників, виявлених при інтраабдомінальних інфекціях, були чутливими до таких поширених антимікробних препаратів, як пеніциліни та цефалоспорины; у той же час за останні роки суттєво зросла частка резистентних до них патогенів у всьому світі. Особливо це простежується при лікуванні післяопераційного та третинного перитоніту [1]. Неправильний вибір антибіотика в даному випадку призводить до збільшення тривалості лікування у відділеннях інтенсивної терапії, загальної госпіталізації, частоти ускладнень та летальності. Тому надзвичайно важливо якнайповніше охопити очікуваний спектр патогенів емпіричною антибіотикотерапією, особливо у випадку ургентних клінічних ситуацій.

Емпірична антибіотикотерапія інтраабдомінальних інфекцій Гострий інфікований панкреатит та панкреатонекроз

Близько 80% усіх смертей від гострого панкреатиту спричинені септичними ускладненнями. Транслокація збудників із товстої кишки є найпоширенішою причиною інфікування некрозу підшлункової залози (Whitcomb D.C. et al., 2006).

Клінічно запідозрити інфікований панкреатит та панкреатонекроз можна, якщо в пацієнта після гострого панкреатиту раптово виникає погіршення загального стану, лихоманка, у крові визначається лейкоцитоз, підвищення ШОЕ та рівня прокальцитоніну. Крім того, виявлення газових включень у некротизованій тканині підшлункової залози при комп'ютерній томографії вважається свідченням інфікованих некрозів.

За останніми даними європейських та міжнародних гайдлайнів, рутинне призначення антибіотиків для профілактики інфекційних

ускладнень після гострого панкреатиту будь-якого ступеня тяжкості не рекомендовано [1, 2].

Показанням для призначення антибіотиків є доведений інфікований некроз, інфіковані псевдокисти, утворення абсцесів, холангіт та інші позапанкреатичні інфекції.

При виборі антибактеріального препарату слід враховувати спектр мікроорганізмів, які можуть спричинити інфікування некрозів підшлункової залози. Серед найбільш частих виділяють ентеробактерії, ентерококи, стафілококи та анаероби. Крім того, при виборі стартової антибактеріальної терапії важливо звертати увагу на здатність антибактеріального препарату проникати у тканину підшлункової залози. Найбільш раціональним вибором будуть антибіотики із групи карбапенемів (ертапенем, імipенем/циластатин, меропенем), фторхінолонів (ципрофлоксацин, моксифлоксацин), тайгециклін та піперацилін/тазобактам [1, 2].

Перфоративна виразка

Виразкова хвороба, ускладнена перфорацією, майже незмінно призводить до перитоніту внаслідок потрапляння гастродуоденального вмісту у черевну порожнину. Спектр бактерій, які беруть участь у перитонеальному сепсисі, різняться залежно від місця перфорації. Зазвичай вони представлені грампозитивними, грамнегативними, а також анаеробними патогенами (Sartelli M. et al., 2014). Тому автори настанов WSES 2020 року рекомендують тяжким пацієнтам із перфоративною виразкою вводити емпірично антибіотики широкого спектра дії, зокрема карбапенеми (імipенем/циластатин, меропенем, доріпенем), піперацилін/тазобактам [3].

Первинний перитоніт

Первинний (спонтанний бактеріальний) перитоніт становить усього 1% всіх випадків перитоніту. Серед дорослих переважно хворіють пацієнти з асцитом через алкогольний цироз печінки (приблизно 70%) або зі зниженим імунним статусом (приблизно 30%). Найбільш частими збудниками первинного перитоніту є *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.* або *Streptococcus* (Gerbes A.L. et al., 2011).

Рандомізовані клінічні дослідження з лікування первинного перитоніту проводяться рідко, і більшість із них є ретроспективними. Для стартової антибіотикотерапії рекомендують цефалоспорины 3-го покоління (цефтриаксон, цефотаксим, цефтазидим) та захищені амінопеніциліни (ампіцилін/сульбактам та амоксицилін/клавуланова кислота) [1, 2].

Вторинний перитоніт

Розрізняють позагоспітальну (близько 60%) та післяопераційну (приблизно 40%) форми вторинного перитоніту.

При позагоспітальному вторинному перитоніті завжди має місце змішана інфекція. Спектр патогенів походить від флори ШКТ і залежить від патогенезу та місця перфорації або витоку. Ключовими збудниками є *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, *Enterococcus spp.* та *Candida spp.* [1].

Післяопераційний перитоніт є внутрішньолікарняною вторинною формою перитоніту і визначається як інфекційне ускладнення після проведеного хірургічного втручання (наприклад, неспроможність кишкового анастомозу).

Найважливішим етапом лікування будь-якої форми вторинного перитоніту є невідкладне хірургічне втручання для

ліквідації запального вогнища, доповнене адекватною антибіотикотерапією. Можливість інфікування стійкими штамми слід враховувати за наявності у пацієнтів таких факторів ризику, як попередня антибіотикотерапія (протягом попередніх 3 міс) із приводу інших захворювань, післяопераційний перитоніт, тривале перебування пацієнта у стаціонарі, повернення пацієнта з регіонів із визначеним високим рівнем антибіотикорезистентності.

Для лікування місцевого позагоспітального перитоніту за відсутності вищезазначених факторів ризику можуть застосовуватися цефалоспорины 3-го покоління або ципрофлоксацин у поєднанні з метронідазолом, а також захищені амінопеніциліни. Для лікування загального перитоніту, який зберігається понад 2-4 год, слід застосовувати препарати більш широкого спектра дії, наприклад карбапенеми, піперацилін/тазобактам, тайгециклін. Як альтернативу можна використовувати комбінації метронідазолу із цефтриаксоном або цефепімом [1].

При виникненні післяопераційної форми вторинного перитоніту слід враховувати, що більшість пацієнтів вже проходили антимікробну терапію на момент встановлення діагнозу. Таким чином, збільшується ризик інфікування збудниками з високою антибіотикорезистентністю. Карбапенеми, зокрема ертапенем (перекриває весь спектр імовірних збудників вторинних інтраабдомінальних інфекцій), імipенем/циластатин, меропенем, а також тайгециклін та фосфоміцин, є антибіотиками вибору у цьому випадку [1, 2].

Третинний перитоніт

При третинному перитоніті інфекція черевної порожнини зберігається без вогнища, яке можна лікувати хірургічним шляхом. Більшість збудників третинного перитоніту є низько вірулентними патогенами, які призводять до стійкої інфекції через наявність імуносупресії в ураженого пацієнта. Ця форма внутрішньолікарняного перитоніту має подібний спектр збудників із вторинним післяопераційним перитонітом завдяки попередньому антимікробному лікуванню. Часто зустрічаються ентерококи, стафілококи, ентеробактерії, анаероби з підвищеною стійкістю до антибактеріальних препаратів (Eckmann C. et al., 2011; Eckmann C. et al., 2016). Антибіотиками вибору для лікування третинного перитоніту є карбапенеми (імipенем/циластатин, меропенем), тайгециклін, цефтолозан/тазобактам або цефтазидим/авібактам у комбінації з метронідазолом, за умов високого ризику приєднання грампозитивної резистентної флори — у поєднанні з лінезолідом [1, 2].

Рациональний вибір — карбапенеми

Отже, з огляду на представлені у статті дані останніх європейських та міжнародних рекомендацій [1-3], для емпіричної антибіотикотерапії інтраабдомінальних інфекцій у тяжких хворих рекомендовано призначення антибіотиків із групи карбапенемів.

Карбапенеми — клас β-лактамних антибіотиків, механізм дії яких полягає у порушенні синтезу мікробної клітини в момент мітозу. На відміну від інших β-лактамних антибіотиків, карбапенеми для проникнення всередину бактерії використовують не лише F-поринові трансмембранні білки, а й спеціальні D2-білки, що забезпечує їх більш швидку та ефективну дію. Крім того, у них дуже висока спорідненість до пеніцилін-зв'язувальних протеїнів. Ці ознаки зумовлюють широкий спектр антибактеріальної активності карбапенемів, що включає майже всі клінічно значущі патогенні мікроорганізми: більшість аеробних



С.О. Дубров

та анаеробних грампозитивних і грамнегативних бактерій, у тому числі більшу частину видів, що продукують β-лактамази. Вторинна резистентність до карбапенемів розвивається повільно та рідко. Карбапенеми проявляють потужну бактерицидну дію і здатні пригнічувати вироблення та вивільнення ендотоксинів грамнегативною флорою, що запобігає виникненню серйозних гемодинамічних порушень [4].

Карбапенеми мають широкий спектр терапевтичної дії, добре переносяться, є малотоксичними препаратами. Вони добре розподіляються в організмі, створюючи терапевтичні концентрації у багатьох тканинах та секретах. Карбапенеми не метаболізуються, виводяться переважно нирками у незміненому вигляді, тому їх слід з обережністю застосовувати у хворих із нирковою недостатністю, коригуючи дозу препарату залежно від показника кліренсу креатиніну [4].

Перевага комбінації імipенему й циластатину: ефективність та безпечність

Тієнам® — оригінальний препарат, антибіотик групи карбапенемів, який у своєму складі містить імipенем та циластатин. Така комбінація забезпечує високу ефективність і безпечність застосування препарату Тієнам®, адже імipенем інактивується у каналцях нирок ферментом дегідропептидазою-I, внаслідок чого не створюється терапевтичних концентрацій у сечі. Тому він використовується у комбінації з циластатином, який не має власної антибактеріальної активності, а є ферментом — селективним інгібітором дегідропептидази-I. Комбінація імipенему та циластатину зменшує нефротоксичність, гальмує біотрансформацію, тобто збільшує концентрацію незміненого імipенему в нирках і прискорює виведення останнього із сечею [4]. Масове співвідношення імipенему та циластатину натрію у препараті Тієнам® становить 1:1.

Тієнам® виявив свою ефективність при лікуванні багатьох інфекцій, спричинених аеробними й анаеробними грампозитивними та грамнегативними бактеріями, стійкими до цефалоспоринов, аміноглікозидів та пеніцилінів.

Отже, одним із основних принципів успішного лікування інтраабдомінальних інфекцій є ефективна емпірична антибіотикотерапія. Враховуючи зростання рівня антибіотикорезистентності збудників до цефалоспоринов, фторхінолонів, аміноглікозидів, пеніцилінів, карбапенеми є найбільш раціональним вибором, особливо у тяжких пацієнтів із вторинними та третинними інтраабдомінальними інфекціями. Тієнам®, завдяки поєднанню у своєму складі імipенему й циластатину, має меншу нефротоксичність і більш тривалу антимікробну дію, що забезпечує його ефективність та безпечність при застосуванні у цієї категорії хворих.

Література

1. Eckmann C. et al. Calculated parenteral initial treatment of bacterial infections: Intra-abdominal infections / GMS Infection Diseases. 2020 Mar 26.
2. Khilani G.C. et al. Guidelines for Antibiotic Prescription in Intensive Care Unit / Indian Journal of Critical Care Medicine. 2019 Jan; 23 (Suppl 1): S1-S63.
3. Tarasconi A. et al. Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines / World Journal of Emergency Surgery. 2020 Jan 7.
4. Посохова К.А., Вікторов О.П. Антибіотики (властивості, застосування, взаємодія). — Тернопіль, 2005.

З М І С Т

ХІРУРГІЯ

Повідон-йод у лікуванні трофічних виразок	5
Рациональна антибактеріальна терапія	
інтраабдомінальних інфекцій у тяжких пацієнтів	
С.О. Дубров	6
Антибактеріальна терапія у хворих із ішемічною	
і змішаною формами синдрому діабетичної стопи	
Ю.В. Іванова	9
Застосування антибактеріальних препаратів	
у лікуванні ортопедо-травматологічних хворих	
І.В. Шевченко	11
Застосування кліндаміцину у хірургічній стоматології	
та щелепно-лицевій хірургії	
А.В. Копчак	11
Цилостазол: багаторічний досвід та нові дослідження	29

ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ

Конгрес анестезіологів України 2020: фокус на COVID-19	3-4
--	-----

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

Дженерики меропенему:	
порівняльний аналіз основних властивостей in vitro	15
Конгрес анестезіологів України: фокус на антибіотикорезистентність	
М. Басетті, С.О. Дубров	17
Стан антибіотикорезистентності в Україні: результати дослідження АУРА	
І.Г. Березняков	31-34

ФЛЕБОЛОГІЯ

Новітні рекомендації з лікування хронічних захворювань	
вен нижніх кінцівок – 2020	
В.А. Черняк, Л.М. Чернуха	18-19

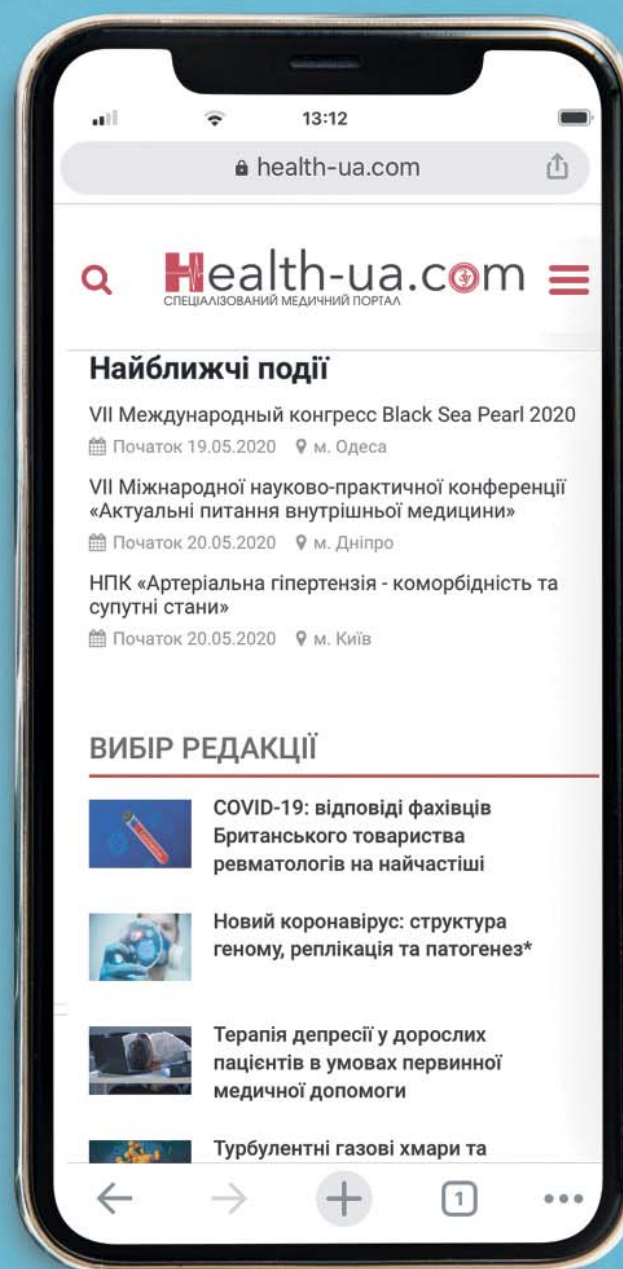
ОРТОПЕДІЯ

Ортопедичне лікування хворих на ревматоїдний артрит	
С.І. Герасименко, М.В. Полулях, А.М. Бабко та ін.	13

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Протокол «Надання медичної допомоги для лікування	
коронавірусної хвороби (COVID-19)»	20-26
Нобелевская неделя – 2020	27, 35

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



Електронні версії усіх
друкованих видань
Видавничого дому «Здоров'я України»
на одному сайті!



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

О.Я. Бабак, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет

Г.М. Бутенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України
і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»

Б.М. Венцківський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри
акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

Ю.В. Вороненко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО
ім. П.Л. Шупика МОЗ України

С.І. Герасименко, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи
ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

Ф.С. Глумчер, д. мед. н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії
НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

І.І. Горпинченко, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології,
головний сексопатолог МОЗ України

Ю.І. Губський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України,
завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

Д.І. Заболотний, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України,
директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»

Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика
МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України

В.М. Коваленко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України,
директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»

В.В. Корпачов, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії
ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка
НАМН України»

В.Г. Майданник, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри педіатрії № 4
НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

Б.М. Маньковський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри
діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України

Ю.М. Мостовой, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб
Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України

В.І. Паньків, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань
Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних
органів і тканин МОЗ України

О.М. Пархоменко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник
відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска»
НАМН України»

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

В.В. Поворознюк, д. мед. н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології
опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАМН України», директор Українського
науково-медичного центру проблем остеопорозу

С.С. Страфун, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України,
заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

І.М. Трахтенберг, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН
України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»

М.Д. Тронько, д. мед. н., професор, академік НАМН, член-кореспондент НАН України,
віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Ю.І. Феценко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний
інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН 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 «МАЗЛ»

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія. Ортопедія. Травматологія. Інтенсивна терапія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР СЕРГІЙ ЧЕРКАСОВ
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ ЛЮДМИЛА ЖДАНОВА

Адреса для листів:

вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.

E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контактні телефони:

Редакція (044) 364-40-22

Відділ маркетингу (044) 364-40-27

Відділ передплати та розповсюдження (044) 364-40-28

Підписано до друку листопад 2020 р.

Газету віддруковано: ТОВ «ПРИНТ МЕДІА»
04053 Київ, Вознесенський узвіз, 14, офіс 16/501

Замовлення № 0700. Наклад 15 000 прим.

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

Редакція має право публікувати матеріали,
не поділяючи точки зору авторів.
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв
та інших відомостей відповідають автори.
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів
несе рекламодавець.

Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу
редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер
«Хірургія. Ортопедія. Травматологія. Інтенсивна терапія»
є спеціалізованим виданням для медичних установ
та лікарів.

Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наші видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку
«Укрпошти» або 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;
- надіслати адресу доставки в зручний для Вас спосіб:
тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28**;
поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України»,
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123,
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 1 місяць – 150 грн
- на 3 місяці – 450 грн
- на 6 місяців – 900 грн
- на 12 місяців – 1800 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

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

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.

e-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 38419790, UA633510050000026004629765000

АТ «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 – 420 грн,
на півріччя – 210 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія,
гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – **37635**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

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

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія,
гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – **37634**

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 525 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – **37638**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

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

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія,
нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – **86683**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

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

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

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

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35.

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

e-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 38419785, UA253510050000026007628853200

в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

НАША АДРЕСА:

«Видавничий дім

«Здоров'я України»,

04123, м. Київ,

вул. Світлицького, 35

Телефон відділу передплати

+38(044) 364-40-28,

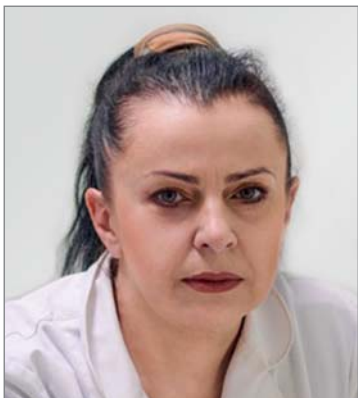
e-mail: podpiska@health-ua.com,

www.health-ua.com

www.health-ua.com

Апріле номері
«Медична газета
«Здоров'я України»
з 2003 року

50 років застосування кліндаміцину у світі: досвід використання у загальній хірургії, ортопедії-травматології та щелепно-лицевій хірургії



Професор Ю.В. Іванова

На відміну від пацієнтів, які хворіють на облітеруючий атеросклероз із ураженням проксимальних відділів артеріального русла, з яскраво вираженою клінікою ішемії гомілки й стопи та явищами переміжної кульгавості, хворим на ЦД зазвичай притаманне оклюзійно-стенотичне ураження дистальних артерій. Це часто викликає розвиток класичної переміжної кульгавості у зв'язку із відсутністю ішемії м'язів гомілки, а поєднання з явищами діабетичної полінейропатії нівелює больовий синдром. Унаслідок цього маніфестацією захворювання часто є розвиток ішемічних і гнійно-некротичних уражень м'язів тканин стопи [2]. На практиці майже не зустрічаються пацієнти із «чистою» ішемічною формою СДС, оскільки нейропатія, як одне з ускладнень ЦД, більшою або меншою мірою завжди наявна в даній категорії хворих.

Загоєння виразково-некротичних уражень стопи, спонтанне або після некректомії, є кінцевою метою лікування на фоні відновлення кровопостачання стопи шляхом ревазуляризуючої операції [3]. Проте спонтанне загоєння ран та виразок після хірургічного втручання з метою відновлення кровообігу в нижній кінцівці не завжди можливе у зв'язку з великою площею ділянки дефекту, наявністю ранової інфекції, порушенням регенерації за наявності діабетичної нейропатії, локалізацією рани у «проблемній» ділянці, яка хронічно травмується під час ходьби, тощо [4].

Неконтрольована або погано контрольована інфекція суттєво погіршує прогноз не лише збереження кінцівки, а й виживаності пацієнта. Навіть непатогенні мікроорганізми можуть спричинити розповсюджений інфекційний процес у хворих із СДС [3, 6]. Тому одним із найважливіших компонентів консервативного лікування гнійно-некротичних ускладнень СДС є антибактеріальна терапія (АБТ). Головними проблемами застосування АБТ є вибір препарату, його дозування, режими і способи введення.

Матеріали та методи

З метою покращення лікування виразково-некротичних уражень м'язів тканин стопи у хворих на ішемічну та змішану форми СДС було проведено дослідження з вивчення видового складу збудників та розробки ефективних схем АБТ. Ними було проаналізовано результати мікробіологічних досліджень 258 хворих із ішемічною та змішаною формами СДС віком від 48 до 72 років на фоні ЦД 2-го типу, які лікувалися у відділенні гострих захворювань магістральних судин ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України» у період з 2014 по 2019 р., у тому числі в 9 пацієнтів (3,5%) з ознаками остеомієліту. Всі вони хворіли на ЦД 2-го типу й мали ішемію нижньої кінцівки IV ступеня за Fontaine з локалізацією виразково-некротичних уражень м'язів тканин у ділянці стопи. Середній вік становив $68 \pm 4,6$ року; тривалість захворювання на діабет — $13 \pm 4,4$ року.

Лікування хворих призначали за наступною схемою: компенсація ЦД, парентеральне або ступінчасте введення антибіотиків, антикоагулянтів, дезагрегантів, антигіпоксантів, метаболічна терапія. Традиційне лікування ран включало: місцеве лікування антисептиками

Антибактеріальна терапія у хворих із ішемічною і змішаною формами синдрому діабетичної стопи



Перебіг ранового процесу у хворих на ішемічну форму синдрому діабетичної стопи (СДС) має певні особливості [1]. У хворих на цукровий діабет (ЦД) може розвиватися артеріосклероз Менкеберга та кальциноз артерій. Зазначені патологічні зміни найчастіше виявляються в артеріях гомілково-стопового сегмента.

(повідон-йод, октенідин + феноксіетанол); хімічну некректомію (трипсин, борна кислота); застосування сорбуючих та гідрогелевих пов'язок.

Аналіз клінічних, лабораторних, неінвазивних та інвазивних методів обстеження хворих у передопераційному періоді дозволив визначити ступінь порушення магістрального кровотоку, характер та ступінь компенсації колатерального кровообігу в нижній кінцівці, видовий склад мікрофлори і ступінь контамінації ран, а також вираженість системної запальної реакції.

Для оцінки ефективності АБТ були використані результати цитологічних досліджень відбитків ран і контамінації тканин запального осередку. Клініко-лабораторними критеріями ефективності АБТ були зниження температури, зменшення лейкоцитозу й нейтрофільного зсуву, регрес інших симптомів системної запальної реакції. Клінічну ефективність оцінювали за наступними критеріями: одужання, покращення, відсутність ефекту, рецидив.

Із 258 обстежуваних пацієнтів 112 було виконано шунтування із формуванням дистального анастомозу на рівні гомілкового або стопового сегмента, проксимального — на рівні стегнового або підколінного сегмента. У 39 пацієнтів було проведено стегново-підколінну реконструкцію, у 4 випадках — ендартеректомію із пластикою артеріотомії аутовенозною заплатою, у 26 спостереженнях — аутовенозне шунтування, у 23 — шунтування синтетичним протезом діаметром 6–7 мм й у 6 — комбінованим шунтом. У 38 хворих було проведено гібридну реконструктивну операцію, яка полягала у виконанні стегново-підколінної реконструкції в поєднанні з балонною ангіопластикою гомілкових артерій.

У всіх пацієнтів дослідної групи мали місце рани після некректомії, малих ампутацій на стопі та розкриття гнояків, у 34 пацієнтів були наявні флегмони стопи та у 17 — інфіковані рани; у 26 пацієнтів рани були локалізовані на підошовній поверхні стопи.

Після виконання ревазуляризуючої операції, стабілізації гемодинаміки та покращення мікроциркуляції у стопі очікували формування зони демаркації виразково-некротичних уражень м'язів тканин стопи у хворих дослідної групи та виконували некректомії, ампутації пальців або малі ампутації в межах переднього відділу стопи. У випадку якщо відкриті ранові поверхні не піддавалися загоєнню за допомогою традиційних методів лікування ран, виставляли показання до їх пластичного закриття.

У разі спалаху інфекції у ранах стопи після ревазуляризації або формування флегмон виконували розкриття гнояків та санацію ран із подальшим монтуванням вакуумної системи терміном на 7–14 діб до очищення рани та появи здорових грануляцій (3 хворих). Наступним етапом при формуванні достатнього шару грануляційної тканини виконували один із варіантів аутодермопластики; за несприятливих умов для виконання останньої застосовували етапну пластику штучним полімерним покриттям.

Результати

При обстеженні пацієнтів групи порівняння після ревазуляризуючих операцій були відзначені задовільні показники регіонарної гемодинаміки.

Аналіз результатів бактеріологічних досліджень виявив, що у гнійно-некротичних осередках на стопі змішана аеробно-анаеробна інфекція наявна у 215 (83,3%) пацієнтів, тільки

аеробна — у 30 (11,7%). У 13 (5%) хворих росту мікрофлори виявлено не було. Асоціації мікроорганізмів у гнійному осередку включали від 2 до 14 видів аеробних, факультативно-анаеробних і облигатно-анаеробних неспортувальних бактерій. Найбільш часто з аеробних збудників в асоціаціях зустрічалися *Pseudomonas aeruginosa* (11,2%), із факультативно-анаеробних — *Staphylococcus aureus* (27,3%), *Staphylococcus epidermidis* (4,6%), *Streptococcus haemolyticus* (4,6%), *Enterococcus spp.* (15,6%), з облигатних анаеробів — *Bacteroides melaninogenicus* (4,6%), *Bacteroides fragilis* (4,6%), *Peptococcus spp.* (2,7%), *Peptostreptococcus spp.* (2,7%). Крім того, в асоціаціях зустрічалися *Proteus mirabilis* і *Proteus vulgaris* (10,7%), *Acinetobacter spp.* (8,4%), *Citrobacter spp.* (2,7%), *Klebsiella spp.* (2,8%).

Найменша резистентність стафілококів була відзначена до тайгекциліну (0%), ванкоміцину (10%), кліндаміцину (15%), меропенему (21%), амікацину (36%). До лінезоліду були чутливі 100% ізолятів. Більш високий рівень резистентності ізолятів виявлено до цефазоліну (43%), цефотаксиму (41%), ципрофлоксацину (45%), нетіліміцину (50%), оксациліну (55%). Найбільшу резистентність стафілококи проявили до цефепіму (80%) і цефтріаксону (88%).

Ізоляти ентробактерій показали найменшу резистентність до тайгекциліну (0%), іміпенему (3%) і меропенему (6,5%), цефепіму (11%), офлоксацину (18,4%), амікацину (18,6%), левофлоксацину (25%), цефтазидиму (26%), цефтріаксону (28%), ципрофлоксацину (31,25%) і гентаміцину (37,5%).

Штами псевдомонад були найменш стійкими до тобраміцину (0%), цефепіму (35,5%), цефоперазону (42%), іміпенему (42%), цефтазидиму (44,4%), меропенему (50%), гентаміцину (50%), амікацину (53%) резистентних штамів. Високу стійкість було відзначено до ципрофлоксацину (80%), офлоксацину (83,3%), цефтріаксону (100%).

Препарат і режим дозування, спосіб і тривалість введення антибіотика обирали на основі клінічних даних і результатів мікробіологічного дослідження (у тяжких випадках — з огляду на дані бактеріоскопії).

У пацієнтів із середньотяжким перебігом гострих форм інфекції оптимальним вважали використання антибіотиків, активних стосовно грампозитивних коків. За відсутності виражених порушень із боку шлунково-кишкового тракту перевагу віддавали ступінчастому призначенню препаратів із високою біодоступністю (Далацин Ц). У середньому тривалість першого етапу ступінчастої терапії становила 3–5 діб (600 мг 3 рази на добу, шлях введення — внутрішньовенно крапельно). У подальшому пацієнтів переводили на оральний прийом препарату (300 мг три рази на добу).

При ймовірній або доведеній грамнегативній етіології доцільним вважали використання фторхінолонів 3-го покоління в комбінації з Далацином Ц.

Розвиток тяжкої інфекції тканин на фоні довготривалої виразки, гнійно-некротичних процесів, які загрожували життєздатності кінцівки у хворих із порушеннями метаболічного статусу, був зумовлений полімікробними аеробно-анаеробними асоціаціями. У таких випадках основою деескалаційної АБТ (після отримання результатів мікробіологічного дослідження) були Далацин Ц + фторхінолони 3-го покоління і карбапенеми. У 23 (8,9%) випадках призначали комбінацію карбапенемів із Далацином Ц, у хворих

із остеомієлітом застосовували комбінацію: Далацин Ц + фторхінолони.

Дослідження чутливості виділених із гнійних осередків збудників показало, що до емпірично призначених антибактеріальних препаратів виявилися чутливими більшість мікроорганізмів.

Після отримання даних мікробіологічних аналізів, за необхідності, проводили корекцію АБТ з урахуванням виділеної мікрофлори та її чутливості до антимікробних препаратів — 14 (2,6%) випадків.

При надходженні до лікувального закладу у 26,7% хворих цитологія ранових відбитків відповідала дегенеративно-запальному типу, у 34,1% — гнійно-некротичному, у 39,2% — гнійно-запальному. На 13–14-ту добу лікування (за адекватно виконаного дебрідменту й відсутності у рані вторинних некротів) цитологія змінювалась: у 37% хворих — на запальний тип і у 39% — на запально-регенераторний.

Продовження введення антибактеріальних препаратів до 23–24-ї доби змінювало тип цитограми на регенераторний у 73% хворих. У ці ж терміни вдавалося досягти зниження мікробної забрудненості тканин гнійного осередку до Ig4-Ig5 мікробних тіл в 1 г тканини у 84% пацієнтів. Комплекс цитологічних, мікробіологічних показників і клінічна картина гранулюючої рани дозволяли виконати її пластичне закриття.

У всіх хворих вдалося запобігти виконанню високих ампутацій.

Відносно необхідності тривалості проведення АБТ у хворих на ЦД у сучасній літературі не знайдено однозначних рекомендацій. У ряді публікацій пропонується тривале введення антибактеріальних препаратів протягом 3–4 міс (до повного клінічного одужання) з метою запобігання розвитку рецидивів гнійно-некротичних уражень стопи [7].

Ми відміняли АБТ за нормалізації температури тіла, ліквідації явищ перифокального запалення, за позитивної динаміки в лабораторних аналізах та негативних результатів посівів до повного загоєння рани з метою попередження рецидивів інфекції на ранніх термінах.

Ефективність АБТ у досліджуваних хворих становила 60–80% при тяжкому перебігу й остеомієліті. Головними факторами ризику несприятливих наслідків ми вважали системні прояви інфекції, тяжкі порушення регіонарного кровотоку кінцівки, остеомієліт, некваліфіковану хірургічну допомогу на попередніх етапах лікування та поширення інфекції на проксимальні сегменти кінцівки. Рецидиви інфекції, частота яких становила 10%, як правило, були характерні для хворих із остеомієлітом.

Висновки

Поряд із визначальною роллю хірургічного втручання в лікуванні хворих із гнійно-некротичними ускладненнями СДС вчасний початок АБТ дозволяє уникнути високих ампутацій. Найкращих результатів лікування можливо досягти тільки при паралельному проведенні оперативного лікування та АБТ. Незважаючи на тривале (50 років) використання у клінічній практиці Далацин Ц зберігає високу активність стосовно грампозитивних збудників, які переважно контамінують рани при СДС. Тому Далацин Ц — препарат вибору для лікування гнійно-некротичних ускладнень СДС. Ступінчасте призначення АБТ у хворих із СДС є сучасним трендом, оскільки дозволяє досягти ранньої активізації пацієнтів і скоротити термін їх перебування у стаціонарі.

Список літератури знаходиться в редакції.



A cross-sectional diagram of a tooth. The crown is white, and the root is white. The pulp chamber is filled with red material, and the root canal is also filled with red material. A red dot is shown at the apex of the root canal, indicating the location of the filling material.

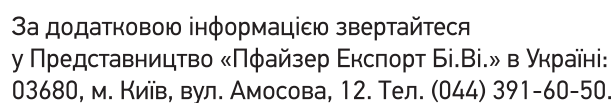


A medical illustration of a shoulder joint, showing the humerus (upper arm bone) and scapula (shoulder blade). A black and white prosthetic implant is visible, replacing the natural joint surface. The illustration is set within a circular frame with a blue border.

An illustration of the human respiratory system, showing the trachea (windpipe) and the two lungs. The lungs are depicted in a reddish-pink color with visible branching bronchial structures. The entire illustration is enclosed within a light blue circular border.

A diagram of the female reproductive system, showing the uterus, fallopian tubes, and ovaries. The uterus is a pear-shaped organ with a central cavity. The fallopian tubes extend from the upper corners of the uterus to the ovaries. The ovaries are small, oval-shaped organs. The diagram is set against a light blue background with a circular border.

Гінекологія

[illegible][illegible]

Література: 1. Brook, M. Lewis, G. Sander et al. Clindamycin in dentistry: More than just effective prophylaxis for endocarditis? Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2005;100:550-8. 2. FDA-Approved Drugs Доступно за посиланням <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=050162> від 15.04.2020

PP-DAL-UKR-0014

50 років застосування кліндаміцину у світі: досвід використання у загальній хірургії, ортопедії-травматології та щелепно-лицевій хірургії

І.В. Шевченко, к. мед. н., завідувач відділення невідкладної травматології та відновної хірургії ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України», м. Харків



Застосування антибактеріальних препаратів у лікуванні ортопедо-травматологічних хворих

Антибактеріальна терапія – один із найбільш важливих компонентів комплексного лікування гнійно-некротичних інфекційних ускладнень у хірургічній практиці, зокрема у сфері ортопедії-травматології.

Здорова, неущождена кісткова тканина є стійкою до інфекції. Схильною до інфекційних захворювань вона стає внаслідок проникнення великої кількості бактерій під час травми, ішемії або за наявності чужорідних тіл [2]. Деякі бактерії створюють навколо себе захисну біоплівку. Цією особливістю бактерій «прилипати» до кістки та хірургічно імплантованих пристроїв, після чого вони проявляють фенотипичну стійкість до терапії антибіотиками та здатність виживати внутрішньоклітинно, можна пояснити стійкість кісткових інфекцій та високу частоту неефективності коротких курсів протимікробної терапії [2].

Загальна захворюваність на остеомієліт у США становить 1 випадок на 675 госпіталізацій, або близько 50 тис. випадків щорічно [3]. При цьому частота ускладнень після оперативних лікувань у таких пацієнтів, у т.ч. після ендопротезувань, становить 0,5-3%. Ці дані також актуальні й для України [4].

Захворюваність є вищою у чоловіків із невизначених причин, і підвищується із віком, в основному за рахунок розвитку супутніх патологій, таких як цукровий діабет та захворювання периферичних судин [4]. Грампозитивні коки, які колонізують шкірні покриви, першими контамінують рану або дефекти шкіри. *S. aureus* і β -гемолітичні стрептококи груп

A, B і C найбільш часто зустрічаються у хворих із інфекційними ускладненнями.

Можливості покращення результатів лікування хворих ортопедо-травматологічного профілю з інфекційними ускладненнями

Ендопротезування суглобів на сьогодні є найбільш поширеною та успішною операцією в ортопедії. Згідно з нашими даними за період з 2005 по 2018 р., інфекційні ускладнення здебільшого відзначалися після ендопротезування колінного та кульшового суглобів. Ускладнення після ревізійного ендопротезування спостерігалися значно частіше, ніж при первинному.

Серед причин розвитку інфекційних ускладнень слід виділити такі:

- безпосереднє проникнення інфекційного агента через рану під час оперативного втручання;
- контамінація рани в ранньому післяопераційному періоді;
- гематогенне проникнення збудника із віддалених осередків хронічної інфекції в організм;
- реактивація «дрімаючої» інфекції в суглобі.

Розподіл інфекційних агентів у відсотковому відношенні виглядає наступним чином: *S. aureus* – 48%, *Pseudomonas aeruginosa* – 14%, *Staphylococcus saprophyticus* – 12%, *Escherichia coli* – 5%, *G+acilus* – 5%, *Streptococcus pyogenes* – 2%.

При виявленні інфекційних ускладнень потрібно дотримуватись активної хірургічної тактики при перших проявах інфекційного процесу з обов'язковим визначенням характеру інфекції та чутливості мікрофлори до антибіотиків, плануванням ревізійного втручання. При цьому слід бути готовим до використання ревізійних систем ендопротезів або спейсер-систем з призначенням належної антибіотикопрофілактики/антибіотикотерапії.

Виходячи з результатів бактеріального посіву матеріалу з уражених ділянок, у нашому відділенні спостерігається досить висока (75%) чутливість *S. aureus* до кліндаміцину. Беручи до уваги можливість асоціації грампозитивних аеробів та анаеробної флори (*Propionibacterium acnes*), здатність кліндаміцину фосфату пригнічувати ріст також і анаеробних грампозитивних бактерій, а також високу тропність до кісткової тканини (проникнення в ділянки з обмеженою васкуляризацією, зокрема у кістки та абсцеси), вважаємо доцільним призначення або монотерапії кліндаміцином, або його комбінації із фторхінолоном та амікацином.

Терапія кліндаміцином у пацієнтів із остеомієлітом проводиться ступінчасто. Перші 7 діб кліндаміцин призначається внутрішньовенно у дозі 600 мг 3-4 рази на добу, залежно від тяжкості стану хворого,



І.В. Шевченко

із подальшим продовженням лікування кліндаміцином перорально 900-1200 мг/добу, розподілених на 3-4 прийоми. Загальна рекомендована тривалість терапії кліндаміцином становить не менше 28 діб.

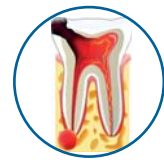
Висновки

На сучасному етапі розвитку ортопедії-травматології використання металевих конструкцій є невід'ємною частиною практичної медицини як при невідкладних станах (переломи кісток), так і при лікуванні хронічних захворювань суглобів. Разом із тим необхідно пам'ятати, що інфекційні ускладнення посідають перше місце за тяжкістю, рівнем загрози життю та здоров'ю пацієнтів, а також за складністю лікування. Вирішальними факторами успішного лікування є своєчасна діагностика та активна рання хірургічна тактика ведення пацієнтів із адекватною, обгрунтованою антибіотикопрофілактикою/антибіотикотерапією.

Список літератури знаходиться в редакції.

А.В. Копчак, д. мед. н., професор кафедри стоматології Інституту післядипломної освіти Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Застосування кліндаміцину у хірургічній стоматології та щелепно-лицевій хірургії



Проблема профілактики та лікування інфекційних, гнійно-запальних процесів (ГЗП) залишається однією із найбільш актуальних у щелепно-лицевій хірургії (ЩЛХ).

Системні огляди та метааналізи, опубліковані за останні роки, демонструють значні варіації рекомендованих режимів та показань до застосування різних груп антибіотиків. Згідно з Chiesa-Estomba et al. (2019), при проведенні операцій на щелепно-лицевій ділянці препаратами вибору для профілактики ГЗП є цефалоспорины 1-го покоління та синтетичні пеніциліни, поєднані з метронідазолом, сульфаксамом та клавулановою кислотою. Водночас застосування β -лактамічних антибіотиків групи пеніцилінів на сьогодні демонструє найвищу частоту медикаментозних алергій 3-поміж усіх типів антибактеріальних препаратів. Цефалоспорины, що також мають β -лактамічне кільце у своїй структурі, викликають перехресні алергічні реакції у 2-18% випадків. Крім того, кількість штамів, резистентних до широко застосовуваних синтетичних пеніцилінів та цефалоспоринов, невпинно зростає і, за нашими даними, досягає 25-40% у стаціонарних хворих.

Кліндаміцин – це лінкозамід із широким спектром анаеробного покриття, який, згідно з більшістю протоколів та клінічних настанов, розглядається у ЩЛХ як альтернатива антибіотикам пеніцилінового ряду, зокрема при їх неефективності або обтяженому алергічному анамнезі. Результати переважної більшості досліджень, які порівнювали ефективність антибіотиків першого ряду і кліндаміцину в післяопераційній антибіотикопрофілактиці у щелепно-лицевих хворих, не виявили вірогідної різниці (Johnson et al., 1997; Phan et al., 1992) або продемонстрували певні переваги кліндаміцину порівняно із цефалоспорином 1-го покоління.

Важливими перевагами кліндаміцину є його здатність легко проникати в кісткову, жирову тканину та шкіру, а також висока активність по відношенню до грампозитивних і грамнегативних анаеробів, стрептококів і стафілококів, які є основними збудниками одонтогенних інфекцій.

Зважаючи на значне розповсюдження анаеробної мікрофлори у структурі гнійно-запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки (>70%), автори наголошують на необхідності застосування антибіотикотерапії з антианаеробним покриттям як при лікуванні ГЗП, так і у схемах післяопераційної профілактики. З цієї точки зору застосування кліндаміцину у ЩЛХ має суттєві переваги над традиційними препаратами, які, на думку Veve et al. (2017) та інших дослідників, слід поєднувати із антианаеробними препаратами, зокрема з метронідазолом. Порівняно з метронідазолом кліндаміцин досягає достовірно вищої концентрації в кістковій тканині, що визначає доцільність його призначення при лікуванні травматичних ушкоджень, інфекцій щелеп, у кістково-реконструктивній хірургії, дентальній імплантації та передімплантаційній підготовці.

Можливість переходу з ін'єкційної на таблетовану форму препарату при цьому створює додаткові переваги для пацієнта, зокрема зменшення тривалості перебування у стаціонарі та введення його на амбулаторне лікування без втрати ефективності антибіотикотерапії.

Лікування тяжких ГЗП щелепно-лицевої ділянки натовмість передбачає застосування вищих доз препарату і тривалих курсів антибіотикотерапії, які при остеомієліті щелеп та медикаментозно-асоційованому остеонекрозу можуть тривати до кількох місяців. При цих нозологіях ми розглядаємо кліндаміцин як препарат вибору, що за ефективністю не поступається іншим остеотропним препаратам (доксидикліном), але має менше побічних ефектів.

За даними нашої клініки, кліндаміцин є другим за частотою призначень антибіотиком як в умовах стаціонару (ін'єкційні форми) після цефтриаксону, так і в умовах амбулаторного прийому (таблетовані форми) після

амоксикліну із клавулановою кислотою. Частота призначень препарату в останні роки збільшується, причому в частині випадків його застосовують як препарат першого ряду на підставі результатів бактеріологічних посівів. Останнє зумовлено тим, що, за нашими даними (624 мікробних ізоляти від пацієнтів, прооперованих із приводу гнійно-запальних процесів щелепно-лицевої ділянки), 86% збудників одонтогенних інфекцій були чутливими до кліндаміцину. За цим показником кліндаміцин випереджав амоксиклін та цефтриаксон і поступався ванкоміцину, лінезоліду та тобраміцину, які є антибіотиками резерву. Отримані нами результати, однак, підтверджували думку V. Vander Poorten (2020), що застосування кліндаміцину у якості монотерапії у пацієнтів із щелепно-лицевою патологією може бути недостатнім через недостатнє перекриття грамнегативної частини спектра. Langerman et al. (2015) для вирішення цієї проблеми пропонує застосування аміноглікозидів або фторхінолонів у поєднанні із кліндаміцином для збільшення грамнегативного перекриття в разі потреби.

Таким чином, кліндаміцин на сьогоднішній день є одним із основних антибактеріальних препаратів, що застосовують у хірургічній стоматології та ЩЛХ. На основі даних доказової медицини він може призначатися при різних захворюваннях завдяки наявним перевагам фармакодинаміки й фармакокінетики, а також широкому спектру дії, що ефективно перекриває штами мікроорганізмів із одонтогенних вогнищ та інфікованих порожнин верхньої частини дихальної та травної систем.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується за підтримки Представництва «Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні.



ТИГАЦИЛ (тайгециклін) по 50мг у скляних флаконах, по10 флаконів в картонній коробці.

Показання до застосування. Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин, за винятком інфікованої діабетичної стопи; ускладнені інтраабдомінальні інфекції. Тигацил слід застосовувати тільки у випадках, коли інші антибіотики неприйнятні до застосування. **Спосіб застосування та дози.** Тривалість лікування слід обирати залежно від тяжкості захворювання, локалізації інфекції та клінічної відповіді пацієнта. Початкова рекомендована доза для дорослих становить 100 мг, надалі слід застосовувати по 50 мг кожні 12 годин впродовж 5-14 днів. Тайгециклін слід застосовувати для лікування дітей віком від 8 років тільки після консультації з лікарем, який має достатній досвід лікування інфекцій. Діти віком від 8 до 12 років: 1,2мг/ кг тайгецикліну кожні 12 годин внутрішньовенно, максимальна доза – 50 мг кожні 12 годин протягом 5-14 днів. Підлітки віком від 12 до 18 років: 50мг кожні 12 годин протягом 5-14 днів. Тайгециклін застосовують лише шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю від 30 до 60 хвилин. Дітям бажано вводити тайгециклін у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю понад 60 хвилин. Приготовлений розчин потрібно використати негайно. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини чи до будь-якої з допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад». Пацієнти з гіперчутливістю до антибіотиків тетрациклінового ряду можуть мати гіперчутливість до тайгецикліну. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями були нудота (21%) та блювання (13%), сепсис/септичний шок, пневмонія, абсцес, інфекції, подовження активованого часткового тромбoplastинового часу, подовження протромбінового часу, гіпоглікемія, гіпопротеїнемія, запаморочення, флебіт, діарея, біль у черевній порожнині, диспепсія, анорексія, підвищення рівня аспартата мінотрансферази (АсАТ) в сироватці крові, підвищення рівня аланінаміно-трансферази (АлАТ) в сироватці крові, гіпербілірубінемія, свербіж, висипання, погіршення загоєння, реакції у місці ін'єкції, головний біль, підвищення рівня амілази в сироватці крові, підвищення рівня азоту сечовини в крові. **Особливості застосування.** Пацієнтам з порушенням функції нирок та пацієнтам, які знаходяться на гемодіалізі, пацієнтам літнього віку, пацієнтам із легким чи помірним ураженням печінки корекція дози не потрібна. Перед початком та під час застосування тайгецикліну необхідно регулярно проводити функціональні печінкові проби, перевіряти параметри коагуляції, показники крові, рівні амілази та ліпази. Безпеку та ефективність застосування препарату Тигацил дітям віком до 8 років небуло встановлено. Тайгециклін не слід застосовувати вагітним, окрім клінічних випадків, коли жінка потребує застосування тайгецикліну. Необхідно прийняти рішення припинити годування груддю або припинити/перервати терапію тайгецикліном з огляду на користь грудного вигодовування для дитини та користь терапії для жінки. При застосуванні тайгецикліну може виникнути запаморочення, що може впливати на здатність керувати автотранспортом та іншими механізмами. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** При одночасному застосуванні тайгецикліну з антикоагулянтами слід ретельно контролювати результати досліджень коагуляції. Варфарин не впливав на фармакокінетичний профіль тайгецикліну. Тайгециклін *in vitro* не проявляє властивостей конкурентного інгібітору або інгібітору необоротної дії щодо ензимів CYP450. При одночасному застосуванні тайгецикліну з игоксином потреби в коригуванні дози немає. При дослідженнях *in vitro* між тайгецикліном та антибіотиками інших класів, які часто застосовують у терапії антагонізму виявлено не було. Супутнє застосування антибіотиків з пероральними протизапальними засобами може знизити ефективність протизапальних засобів. Згідно з результатами дослідження *in vitro*, тайгециклін є субстратом Р-глікопротеїну. Комбіноване застосування з інгібіторами Р-глікопротеїну (наприклад кетоконазолом або циклоспорином) або індукторами Р-глікопротеїну (наприклад рифампіцином) може вплинути на фармакокінетику тайгецикліну. Не можна вводити одночасно з тайгецикліном через один і той самий Y-подібний катетер: амфотерицин В, ліпідний комплекс амфотерицину В, діазепам, езомепразол, омепразол та розчини для внутрішньовенного введення, які можуть призвести до збільшення значення рН понад 7. Не слід змішувати з іншими лікарськими засобами, для яких не була доведена сумісність з тайгецикліном. **Фармакологічні властивості.** Тайгециклін – антибіотик гліцилциклінового ряду, інгібує трансляцію білка у бактеріях шляхом приєднання до рибосомної субодиниці 30S та шляхом блокування входу молекул аміно-ацил-tРНК в сайт А рибосоми. Загалом вважається, що тайгецикліну притаманна бактеріостатична дія. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією для застосування.

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

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/12347/01/01 від 04.07.2017р., Наказ МОЗ України № 760 від 04.07.2017 р.

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



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

Коротка інструкція для медичного застосування препарату

Показання до застосування. Лікування інфекцій, спричинених чутливими штамми визначених мікроорганізмів, при таких станах: нозокоміальна пневмонія; негоспітальна пневмонія; ускладнені інфекції шкіри та її структур, зокрема інфекції на фоні діабетичної стопи без супутнього остеомиєліту, спричинені *Staphylococcus aureus* (метицилінчутливими та метицилінрезистентними ізолятами), *Streptococcus pyogenes* або *Streptococcus agalactiae*. Зивокс не був вивчений у лікуванні виразкових пролежнів; неускладнені інфекції шкіри та її структур, спричинені *Staphylococcus aureus* (тільки метицилін-чутливими ізолятами) або *Streptococcus pyogenes*; резистентні до ванкомицину інфекції, спричинені штамми *Enterococcus faecium*, включаючи інфекції, що супроводжуються бактеріємією.

Зивокс не показаний для лікування інфекцій, спричинених грамнегативними мікроорганізмами. У разі підозри або виявлення грамнегативного збудника потрібно негайно розпочати специфічну грамнегативну терапію. **Спосіб застосування та дози.** Зивокс дорослим та дітям від 12 років призначають по 600 мг кожні 12 годин внутрішньовенно або перорально, при неускладнених інфекціях шкіри та її структур – дорослі: 400 мг перорально кожні 12 годин, діти віком від 12 років: 600 мг перорально кожні 12 годин. Тривалість в/в інфузії – 30-120 хвилин. Максимальна доза для дорослих і дітей не має перевищувати 600 мг 2 рази на добу. Дітям в/в застосовують із перших днів життя. Таблетки застосовують дітям старше 12 років. Дозування дітям вказані в інструкції до застосування. У разі переводу пацієнта з парентеральної форми на пероральну підбір дози не потрібен, оскільки біодоступність лінезоліду при прийомі внутрішньо становить майже 100%. Детальніше див. повну інстр. **Протипоказання.** Гіперчутливість до лінезоліду або будь-якого іншого компонента препарату. Зивокс не слід застосовувати пацієнтам, які приймають будь-які медичні препарати, що пригнічують моноаміноксидазу А та В (наприклад, фенелзин, ізокарбосазид, селегілін, моклобемід), або протягом двох тижнів після прийому таких препаратів. За винятком випадків, коли є можливість ретельного спостереження та моніторингу артеріального тиску, Зивокс не слід призначати пацієнтам з такими супутніми клінічними станами або супутнім прийомом нижчеазначених препаратів: неконтрольована артеріальна гіпертензія, феохромоцитом, карциноїд, тиреотоксикоз, біполярна депресія, шизоафективний розлад, гострі епізоди запаморочення; інгібітори зворотного захоплення серотоніну, трициклічні антидепресанти, агоністи 5-HT₁ рецепторів серотоніну (триптани), прямі та непрямі симпатоміметики (включаючи адренергічні бронходилататори, псевдоефедрин, фенілпропаноламін), вазопресори (епінефрин, норепінефрин), допамінергічні сполуки (допамін, добутамін), петидин або буспірон. **Побічна дія.** Найчастіше повідомлялося про головний біль, діарею, нудоту та блювання. Часто спостерігали: кандидоз або грибкові інфекції, анемію, безсоння, головний біль, перверсії смаку, запаморочення, затумення зору, артеріальну гіпертензію, діарею, нудоту, блювання, локальний або генералізований біль у животі, запор, диспепсію, відхилення від норм показників функціональних печінкових проб, збільшення рівнів АЛТ, АСТ або лужної фосфатази, свербіж, висип, підвищення азоту сечовини крові, зміни в біохімічному, клінічному аналізі крові. Детальніше див. повну інстр. **Особливості застосування.** Повідомлялося про виникнення оборотної мієлосупресії, вираженість якої може бути залежною від дози препарату та тривалості лікування. Про випадки псевдомембранозного коліту повідомлялося при застосуванні майже всіх антибактеріальних препаратів, включаючи лінезолід; ступінь його тяжкості може варіювати від незначного до такого, що становить загрозу для життя. При застосуванні лінезоліду повідомляли про розвиток лактоацидозу. Пацієнти, у яких під час застосування лінезоліду виникають симптоми та прояви метаболічного ацидозу, включаючи рецидивуючу нудоту або блювання, біль у животі, низький рівень бікарбонату або гіпервентиляцію, повинні негайно звернутися за медичною допомогою. Повідомлялося про розвиток периферичної нейропатії, а також нейропатії зорового нерва, яка іноді прогресувала до втрати зору у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Зивокс. Повідомлялося про випадки судом у пацієнтів, які отримували терапію препаратом Зивокс. Застосування антибіотиків іноді може призводити до надмірного росту нечутливих організмів. У разі виникнення суперінфекцій під час лікування слід вживати відповідних заходів. У період вагітності Зивокс слід призначати лише у випадку, коли очікувана перевага від лікування для матері вища за потенційний ризик для плода. Слід припинити годування груддю протягом лікування препаратом. Детальніше див. повну інструкцію з медичного застосування. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Зивокс розчин сумісний з: 5% розчином декстрози, 0,9% розчином хлориду натрію, розчином Рінгер-лактату для ін'єкцій. Лінезолід є неселективним інгібітором моноаміноксидози зворотної дії. Тому застосування лінезоліду не рекомендоване, якщо неможливо проводити пильне спостереження та моніторинг стану пацієнта. У здорових добровольців із нормальним артеріальним тиском лінезолід посилює підвищення артеріального тиску, спричинене псевдоефедріном та фенілпропаноламіду гідрохлоридом. Детальніше див. повну інструкцію з медичного застосування. **Фармакологічні властивості.** Зивокс – це антибактеріальний препарат. **Умови відпуску.** За рецептом.

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

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

Реєстраційне посвідчення № UA/1969/01/01, затверджено наказом МОЗ України № 1925 від 30.08.2019 р., зі змінами, затвердженими наказом МОЗ України № 778 від 06.04.2020 р., та UA/1969/02/01, затвердженням наказом МОЗ України № 1212 від 30.05.2019 р.

За додатковою інформацією звертайтеся до:

Представництва «Пфайзер Експорт Бі. Бі.» в Україні: 03680, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.



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

Показання до застосування. Дорослі та діти віком від 3 місяців: пневмонія, у т.ч. негоспітальна та госпітальна пневмонія; бронхолегеневі інфекції при муковісцидозі; ускладнені інфекції сечовивідних шляхів; ускладнені інтраабдомінальні інфекції; інфекції під час пологів і післяпологові інфекції; ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин; гострий бактеріальний менингіт. Меронем можна застосовувати для лікування пацієнтів із нейтропенією і лихоманкою при підозрі на те, що вона спричинена бактеріальною інфекцією. Лікування пацієнтів із бактеріємією, яка пов'язана або може бути пов'язана з будь-якою із зазначених вище інфекцій. Слід враховувати офіційні рекомендації щодо відповідного застосування антибактеріальних препаратів. **Спосіб застосування та дози.** Доза меропенему і тривалість лікування залежать від виду збудника хвороби, тяжкості захворювання та індивідуальної чутливості пацієнта: для дорослих та дітей з масою тіла більше 50 кг доза становить від 500 мг до 2 г кожні 8 год, для дітей віком від 3 місяців до 11 років і з масою тіла до 50 кг – від 10 до 40 мг/кг кожні 8 год. Меронем зазвичай слід застосовувати у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю від 15 до 30 хвилин. Крім того, дози препарату до 1 г (у дітей – до 20 мг/кг) можна вводити у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції протягом приблизно 5 хвилин. Приготовлений розчин потрібно використати негайно. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Підвищена чутливість до будь-якого іншого антибактеріального засобу групи карбапенемів. Тяжка підвищена чутливість (наприклад анафілактичні реакції, тяжкі реакції з боку шкіри) до будь-якого іншого типу бета-лактамного антибактеріального засобу (наприклад, пеніцилінів або цефалоспоринів). **Побічні реакції.** Тромбоцитемія, головний біль, діарея, блювання, нудота, біль у животі, підвищення рівнів трансаминаз, підвищення рівнів лужної фосфатази у крові, підвищення рівнів лактатдегідрогенази у крові, висип, свербіж, запалення, біль у місці ін'єкції. Більш детально див. інст. **Особливості застосування.** У зв'язку з ризиком розвитку печінкової токсичності (порушення функції печінки з холестазом і цитолізом) під час лікування меропенемом слід ретельно контролювати печінкові функції. Під час лікування меропенемом у пацієнтів з уже існуючими захворюваннями печінки слід ретельно контролювати печінкові функції, при цьому корекція дози не потрібна. У пацієнтів із порушеннями функції нирок коригування дози препарату потрібне, якщо кліренс креатиніну становить менше 51 мл/хв. Лікування меропенемом може спричинити розвиток позитивного прямого або непрямого тесту Кумбса. Одночасне застосування меропенему і вальпроєвої кислоти/вальпроату натрію не рекомендовано. Меронем містить близько 4,0 мЕкв натрію на 1 г дози препарату, що необхідно враховувати при призначенні препарату пацієнтам, які перебувають на дієті з контрольованим вмістом натрію. Препарат застосовувати дітям віком від 3 місяців. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Дослідження щодо взаємодії препарату з окремо взятими лікарськими засобами, крім пробенециду, не проводилися. Пробенецид конкурує з меропенемом щодо активного каналцевого виведення і, таким чином, пригнічує ниркову секрецію меропенему, що призводить до збільшення періоду напіввиведення та підвищення концентрації меропенему у плазмі крові. Слід проявляти обережність у випадку одночасного застосування пробенециду й меропенему. Через швидкий початок дії та ступінь зниження одночасне застосування вальпроєвої кислоти і карбапенемів вважається таким, що не піддається коригуванню, тому слід уникати такої взаємодії. Одночасне застосування з варфарином може збільшити його антикоагулянтний ефект. Рекомендують проводити частий контроль рівнів МНВ під час і незабаром після одночасного застосування антибіотиків із пероральним антикоагулянтном. **Фармакологічні властивості.** Меронем чинить бактеріцидну дію у результаті інгібування синтезу стінок бактеріальних клітин у грампозитивних і грамнегативних бактерій шляхом зв'язування з білками, що зв'язують пеніцилін (PBP). Категорія відпуску. За рецептом. Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах із медичної тематики.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/0186/01/01; № UA/0186/01/02, затверджено наказом МОЗ України № 1979 від 31.10.2018 р.; зі змінами, затвердженими наказом МОЗ України № 2319 від 21.11.2019.

За додатковою інформацією звертайтеся у:

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



С.І. Герасименко, д. мед. н., професор, **М.В. Полулях**, д. мед. н., професор, **А.М. Бабко**, д. мед. н., **А.С. Герасименко**, к. мед. н., **І.В. Гужевський**, к. мед. н., ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ

Ортопедичне лікування хворих на ревматоїдний артрит

Ревматоїдний артрит (РА) на сучасному етапі розвитку медичної науки розглядається як загальне захворювання організму, в основі котрого лежить системна прогресивна дезорганізація сполучної тканини з вираженими місцевими та загальними аутоімунними змінами; при цьому відбувається запально-деструктивне ураження суглобів, яке спричиняє порушення їхньої функції й анкілозування.

За тяжкістю ураження суглобів РА не має собі рівних серед інших захворювань опорно-рухової системи. Слід зазначити, що жінки хворіють у 4 рази частіше, ніж чоловіки; уражаються переважно особи працездатного віку. Поширеність РА серед дорослого населення в різних країнах коливається від 0,6 до 1,5%. У перші 5 років 60% хворих втрачають працездатність, у т. ч. вже під час первинного огляду визнаються інвалідами першої групи 9%, другої — 65% і тільки 20% — обмежено працездатними; причиною цього є ураження опорно-рухового апарату.

Діагностика РА має певні труднощі, зумовлені насамперед відсутністю специфічних лабораторних тестів і багатогранністю клінічних варіантів проявів хвороби (особливо в початкових фазах її розвитку). Часто спостерігаються діагностичні помилки при моноартритному варіанті ураження.

До появи типових клінічних ознак РА у хворих визначається продромальний період, який характеризується погіршенням загального стану здоров'я (слабкість, млявість, утомлюваність, зниження апетиту, порушення сну, тахікардія, анемія). У переважній більшості хворих з'являлася ранкова скутість, яка тривала 1-2 год, а потім зникала. Відчуття скутості пов'язується зі зменшенням утворення вранці ендогенного гідрокортизону, з наявністю дезорганізувального проліферативного процесу в синовіальній тканині, а також із набряком, порушенням мікроциркуляції, що після активних рухів поліпшується, після чого це відчуття зникає.

Частіше РА з'являється як підгострий або первинно-хронічний моно- чи олігоартрит із поступовим залученням у патологічний процес інших суглобів. Значно рідше РА в дорослих з'являється від самого початку як гострий процес з ураженням усіх або більшості суглобів, коли хворий стає буквально прикутим до ліжка.

В уражених суглобах виникають синовіт і біль, який посилюється під час рухів. Суглоб при пальпації болісний, місцева температура зазвичай підвищена. Від наявності ексудату в порожнині та набряку навколосуглобових м'яких тканин суглоб збільшений, його контури дефігуровані, згладжені, капсула напружена, позитивний симптом флюктуації, а в колінному суглобі — позитивний симптом балотування надколінника. Водночас у 75% випадків виявляється симптом гіпералгезії при напруженні чотириголового м'яза й у фіксованому надколіннику. Від набряку та початку проліферації синовіального шару капсула стає потовщеною. Виникає рання гіпотрофія м'язів (особливо розгиначів біля уражених суглобів).

У 75% випадків захворювання на РА розпочинається з ураження п'ястково-фалангових і проксимальних міжфалангових суглобів.

Одночасне ураження симетричних суглобів з обох боків спостерігається в половини хворих, згодом цей відсоток збільшується. У зв'язку із запальним процесом у суглобі кінцівка набуває вимушеного (найчастіше — напівзігнутого) положення, при якому менше турбує біль. У колінному суглобі, наприклад, за наявності ексудату, що розтягує капсулу та зв'язки суглоба, при зниженні сили м'язів виникає нестабільність.

Окрім характерних клінічних проявів та ознак РА спостерігаються рентгенологічні зміни в суглобах:

- рівномірний остеопороз, наявний у 100% хворих;
- порушення архітекτονіки коротких кісток — 100% спостережень;
- зменшення субхондрального склерозу — 56%;
- «стертість» структури — 53%;
- втрата однорідності субхондрального склерозу — 46%;
- локальний остеопороз — 45%;
- розшарування субхондрального склерозу — 26%.

Біомеханічні обстеження хворих виявляють зниження активної функції уражених суглобів, порушення стабільності в них при навантаженні, зниження сили м'язів.

При лабораторному дослідженні на ранніх стадіях РА у 100% хворих спостерігається значне підвищення ШОЕ (від 20 до ≥40 мм/год), у 90% — високий рівень стрептолізину — 0 (>650 МО/мл) у сироватці крові, у 85% — слабопозитивна (1-2+) реакція на С-реактивний білок, у 30% — наявність ревматоїдного фактора.

При біохімічному обстеженні хворих у 100% випадків виявляється підвищення активності катаболічних ферментів (еластази, колагенази, катепсину В) у крові.

При ультразвуковому обстеженні суглобів у всіх хворих спостерігаються потовщення синовіальної оболонки та наявність підвищеного кровообігу в ній.

Підсумовуючи ранні критерії діагностики РА, слід брати за основу насамперед такі дані обстеження хворого:

- 1) анамнез:
 - фактори ризику — інфекція, спадковість;
 - скарги — біль, скутість у суглобах, погіршення загального стану й апетиту, швидка втома, втрата ваги;
- 2) клініка:
 - множинність ураження суглобів;
 - симетричність ураження суглобів;
 - первинність ураження п'ястково-фалангових і проксимальних міжфалангових суглобів кистей;
 - ознаки гострого, підгострого чи хронічного синовіту: біль у суглобах, дефігурація суглобів, обмеження рухів, підвищення місцевої температури, напруження капсули суглоба, флюктуація;

- стадійність патологічного процесу в суглобах;
- хронічний прогресивний характер захворювання;
- симптом гіпералгезії за напруження чотириголового м'яза стегна при фіксованому надколіннику (за наявності синовіту колінного суглоба).

Діагностика пізніх стадій РА особливих ускладнень не спричиняє через наявність характерних деформацій, контрактур і анкілозів у суглобах та характерного анамнезу.

Ортопедичне лікування хворих на РА має свої принципи особливості. По-перше, воно має починатися з перших днів захворювання; по-друге, необхідна його безперервність на всіх стадіях патологічного процесу з огляду на індивідуальності хвороби та характер її перебігу.

Рішення щодо початку хірургічного лікування приймається разом із закріпленим лікарем-ревматологом з урахуванням супутньої медикаментозної терапії. Сучасні методи лікування із застосуванням препаратів, які модифікують захворювання, та біологічних препаратів істотно покращують якість життя пацієнтів і віддаляють терміни хірургічного втручання. Однак проведені дослідження показують, що хірургічні втручання на суглобах під час прийому зазначених лікарських засобів значно погіршують результати операції за рахунок збільшення відсотка гнійних післяопераційних ускладнень. Саме тому необхідно попереджати пацієнта про переривання курсу лікування модифікувальними препаратами за 2 тиж до та після операції та за 3-4 тиж — біологічними препаратами.

Для клінічної оцінки стану хворих на РА ми користуємося клініко-рентгено-морфологічною класифікацією Є.Т. Склярєнка та В.І. Стецули, котра повністю задовольняє ортопедів. Ця класифікація чітко характеризує процес, відображаючи динаміку патологічних змін у суглобах за стадіями та фазами:

- I стадія — синовіт (гострий, підгострий, хронічний);
- II стадія — продуктивно-деструктивний панартрит;
- 1-ша фаза — ексудативно-проліферативна;
- 2-га фаза — проліферативно-деструктивна;
- 3-тя фаза — деструктивно-склеротична;
- III стадія — анкілозування;
- 1-ша фаза — фіброзний анкілоз;
- 2-га фаза — кістковий анкілоз.

Зважаючи на стадію захворювання, активність і характер перебігу патологічного процесу, функціональну недостатність суглобів і кінцівки загалом, а також вольові якості хворого та його психологічний стан, розроблено схеми комплексного ортопедичного лікування РА.

У гострому періоді I стадії та в 1-й фазі II стадії чи в період загострення з високою активністю (3 ступінь) процесу, вираженого больового синдрому, хибних установок у суглобах показано стаціонарне лікування, метою якого є досягнення стійкої ремісії, зняття больового синдрому, усунення хибних установок, запобігання розвитку контрактур при збереженні функції суглобів. У цьому періоді призначають антиревматичну медикаментозну терапію, протибольову та протизапальну фізіотерапію, проводять пункцію суглобів з евакуацією ексудату та введенням медикаментозних препаратів.

У разі гострих і підгострих синовітів із метою усунення хибних установок і створення спокою

в суглобі застосовують іммобілізацію гіпсовими шинами у функціонально вигідному положенні, котру зберігають до зниження больового синдрому, але не більш ніж 5-7 днів, аби не спричинити тугоухомості в суглобі.

При покращенні загального стану, зниженні загальних і місцевих проявів активності процесу гіпсову іммобілізацію знімають, залишаючи її тільки на час сну, й розпочинають активну лікувальну фізкультуру з поступовим наростанням амплітуди та кількості рухів, а для запобігання гіпотрофії м'язів застосовують міостимуляцію, імпульсну гімнастику.

Якщо для хворих з I або II стадією захворювання проведене комплексне лікування було неефективним, а явища гострого чи підгострого артрити не зменшувалися, тоді рекомендували лікувально-профілактичну операцію — артроскопічну сино-вектомію з подальшим раннім відновним лікуванням. У післяопераційному періоді лікувальна фізкультура в оперованому суглобі розпочиналася з 3-5-го дня на фоні протибольової дедистрофічної терапії. Після зняття швів амплітуда активних рухів поступово зростала, і через 3-4 тиж хворі розпочинали ходити за допомогою милиць, частково навантажуючи оперовану кінцівку, а через 2 міс — за допомогою палиці або без неї.

На II стадії, коли були виражені проліферативні процеси в суглобі, з'явилися деструкція хряща, стійкі контрактири (як при 3-й фазі цієї стадії) з вираженою деструкцією кістково-хрящових елементів суглоба, рубцево-склеротичними змінами капсули та параартикулярних тканин; лікувальні заходи проводяться з урахуванням кількості та певних уражень суглобів, тяжкості контрактур і ступеня обмежень рухів, активності й характеру перебігу процесу, вольових якостей хворого. На цій стадії хірургічний метод лікування посідає провідне місце.

У 2-й фазі II стадії здійснюють синовкапсулектомію та синовкапсулхейлектомію, котрі передбачають видалення патологічно зміненої синовіальної оболонки, усунення контрактур, відновлення функції ураженого суглоба. При 3-й фазі II стадії (у зв'язку з руйнуванням суглобового хряща та деструкцією суглобової поверхні) проводять операцію тотального ендопротезування.

Поряд із хірургічними методами лікування на II стадії захворювання за наявності невеликих обмежень амплітуди рухів в уражених суглобах і відсутності високої активності патологічного процесу застосовують метод редресації суглобів під наркозом або за допомогою етапних гіпсових пов'язок. Окрім того, для відновлення функції суглобів, а також із метою зменшення тяжкості чи усунення контрактур у перед- або післяопераційному періоді застосовують функціональні distraкційні апарати типу Волкова — Оганесяна.

На III стадії захворювання при фіброзному чи кістковому анкілозі рекомендували тільки реконструктивно-відновну операцію — тотальне ендопротезування або артродез у функціонально вигідному положенні. Артродезувальні операції застосовують зазвичай у променево-зап'ястковому та гомілковостопному суглобі, а також у разі деформацій стоп.

Послідовність оперативних втручань на суглобах кінцівок залежить від функціональної значущості суглобів і тяжкості деформацій, також слід ураховувати статико-біомеханічний стан кінцівки загалом.

Наприклад, коли є одночасне ураження декількох суглобів нижньої кінцівки (а саме кульшового, колінного й інших), реконструктивно-відновні операції розпочинають із кульшового суглоба, що є ніби біомеханічним «ключем» усієї кінцівки, а вже потім проводять втручання на колінному й інших суглобах. В інших випадках пріоритетним для хірургічного втручання є суглоб, який спричиняє найбільшу інвалідизацію та біль.

Аналогічну тактику використовують при ураженнях суглобів верхньої кінцівки, де «ключовим» є ліктьовий суглоб.

Отже, правильно спланована тактика й ортопедичне лікування хворих на РА з огляду на стадію та характер перебігу захворювання, функціональну недостатність суглобів і кінцівок загалом є надійним засобом профілактики високої інвалідності. Комплексне лікування й реабілітація тяжких інвалідів дають змогу спростити та зробити не таким затратним їх утримання в домашніх умовах або спеціальних закладах, а багатьох із них — повернути до активної суспільно корисної праці.

МЕРОНЕМ

меропенем



Правильна схема лікування. З самого початку ¹

Демонструє гарне проникнення у ²

Легені

Спинномозкову
рідину

Перитонеальну
рідину

Інтерстиціальну
рідину

Рідину алергічних
папул

Внутрішньочеревні
тканини



Література:

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

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

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

Показання до застосування. Дорослі та діти віком від 3 місяців: пневмонія, у тому числі негоспітальна та госпітальна пневмонія; бронхогенні інфекції при муковісцидозі; ускладнені інфекції сечовивідних шляхів; ускладнені інтраабдомінальні інфекції; інфекції під час пологів і післяпологові інфекції; ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин; гострий бактеріальний менингіт. Меронем можна застосовувати для лікування пацієнтів з нейтропенією і лихоманкою при підозрі на те, що вона спричинена бактеріальною інфекцією. Лікування пацієнтів з бактеріємією, яка пов'язана або може бути пов'язана з будь-якою з зазначених вище інфекцій. Слід враховувати офіційні рекомендації щодо відповідного застосування антибактеріальних препаратів. **Спосіб застосування та дози.** Доза меропенему і тривалість лікування залежить від виду збудника хвороби, тяжкості захворювання та індивідуальної чутливості пацієнта: для дорослих та дітей з масою тіла більше 50 кг доза становить 500 мг до 2 г кожні 8 год. Для дітей віком від 3 місяців до 11 років і з масою тіла до 50 кг – від 10 до 40 мг/кг кожні 8 год. Меронем зазвичай слід застосовувати у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю від 15 до 30 хвилин. Крім того, дози препарату до 1 г (у дітей – до 20 мг/кг) можна вводити у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції протягом приблизно 5 хвилин. Приготовлений розчин потрібно використати негайно. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Підвищена чутливість до будь-якого іншого антибактеріального засобу групи карбапенемів. Тяжка підвищена чутливість (наприклад анафілактичні реакції, тяжкі реакції з боку шкіри) до будь-якого іншого типу бета-лактамного антибактеріального засобу (наприклад, пеніцилінів або цефалоспоринів). **Побічні реакції.** Тромбоцитемія, головний біль, діарея, блювання, нудота, біль у животі, підвищення рівнів трансамін, підвищення рівнів лужної фосфатази у крові, підвищення рівнів лактатдегідрогенази у крові, висип, свербіж, запалення, біль у місці ін'єкції. Більш детально – див. інст. **Особливості застосування.** У зв'язку з ризиком розвитку печінкової токсичності (порушення функції печінки з холестазом і цитолізом) під час лікування меропенемом слід ретельно контролювати печінкові функції. Під час лікування меропенемом у пацієнтів з уже існуючими захворюваннями печінки слід ретельно контролювати печінкові функції, при цьому корекція дози не потрібна. Для пацієнтів з порушенням функції нирок коригування дози препарату потрібне, якщо кліренс креатиніну у пацієнтів становить менше 51 мл/хв. Лікування меропенемом може спричинити розвиток позитивного прямого або непрямого тесту Кумбса. Одночасне застосування меропенему і вальпроєвої кислоти/вальпроату натрію не рекомендується. Меронем містить близько 4,0 мЕкв натрію на 1 г дози препарату, що необхідно враховувати при призначенні препарату пацієнтам, які перебувають на дієті з контролем вмісту натрію. Препарат застосовувати дітям віком від 3 місяців. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Дослідження щодо взаємодії препарату з окремо взятими лікарськими засобами, крім пробенециду, не проводилися. Пробенецид конкурує з меропенемом щодо активного канальцевого виведення і, таким чином, пригнічує ниркову секрецію меропенему, що призводить до збільшення періоду напіввиведення та підвищення концентрації меропенему у плазмі крові. Слід проявляти обережність у випадку одночасного застосування пробенециду з меропенемом. Через швидкий початок дії та ступінь зниження одночасне застосування вальпроєвої кислоти і карбапенемів вважається таким, що не піддається коригуванню, тому слід уникати такої взаємодії. Одночасне застосування з варфарином може збільшити його антикоагулянтний ефект. Рекомендується проводити частий контроль рівнів МНВ під час і незабаром після одночасного застосування антибіотиків з пероральним антикоагулянтом. **Фармакологічні властивості.** Меронем чинить бактерицидну дію шляхом інгібування синтезу стінок бактеріальних клітин у грампозитивних і грамнегативних бактерій шляхом зв'язування з білками, що зв'язують пеніцилін (PBP). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією для застосування.**

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

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/0186/01/01; № UA/0186/01/02, затверджено Наказом МОЗ України № 1979 від 31.10.2018 р.; з змінами, затвердженими Наказом МОЗ України № 2319 від 21.11.2019.



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

PP-MRR-UKR-0031

Дженерики меропенему: порівняльний аналіз основних властивостей in vitro

Меропенем часто використовується у відділеннях інтенсивної терапії для лікування тяжких інфекцій, спричинених мікроорганізмами, стійкими до інших антибіотиків, таких як синьогнійна паличка. У даному дослідженні було розглянуто основні властивості дженериків меропенему, доступних у Європі, порівняно з оригінальним препаратом – їхня ефективність, антимікробна активність, стабільність, забарвлення у розчині та час розчинення.

Ключові слова: дженерики, меропенем, антимікробна активність, стабільність.

Меропенем часто використовується для лікування тяжких інфекцій, спричинених організмами, стійкими до інших антибіотиків, таких як синьогнійна паличка. Оскільки цей антибіотик відноситься до групи β -лактамів, його активність залежить від часу, протягом якого концентрація у плазмі залишається вищою за мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) збудника, через що введення препарату проводиться шляхом тривалої інфузії [1]. Однак це не відповідає вимогам збереження стабільності [2], що обмежує офіційно затверджений час інфузії препарату 15–30 хв та зберігання його при температурі 25 °C до 3 год [3]. За використання оригінального продукту (Meropenem) зберігання до 8 год є прийнятним за умови, що температура зберігання буде на рівні ≤ 25 °C [2, 4–7]. Проте ситуація ускладнилася через створення дженериків меропенему, щодо яких часто відсутні детальні дослідження стабільності. Більше того, є опубліковані докази змін деяких властивостей, зокрема швидкості розчинення [8], що можуть стати критичними при використанні концентрованих розчинів.

Це багатоцентрове дослідження спрямоване на перевірку потенційних відмінностей в антимікробній активності, стабільності та тривалості розчинення дженериків меропенему порівняно з оригінальним препаратом.

Методи дослідження

У дослідженні перевіряли основні властивості оригінального меропенему (порошок для внутрішньовенних ін'єкцій) та дженериків компаній Hospira (Бельгія), Sandoz (Бельгія), Fresenius-Kabi (Бельгія, Франція) або Aurovit (Іспанія).

Ізоляти *P. aeruginosa* були отримані від пацієнтів із діагнозом «внутрішньолікарняна пневмонія» [9]. МІК вимірювали шляхом мікророзведення бульйону відповідно до рекомендацій Інституту клінічних та лабораторних стандартів (CLSI) у коригованому катіонами агарі Мюллера – Хінтона.

Розчини меропенему готували в 0,9% розчині NaCl, щоб імітувати їхнє призначення шляхом тривалої або безперервної інфузії, та витримували при певних температурах до 8 год у темряві (щоб уникнути потенційної фотохімічної деградації)

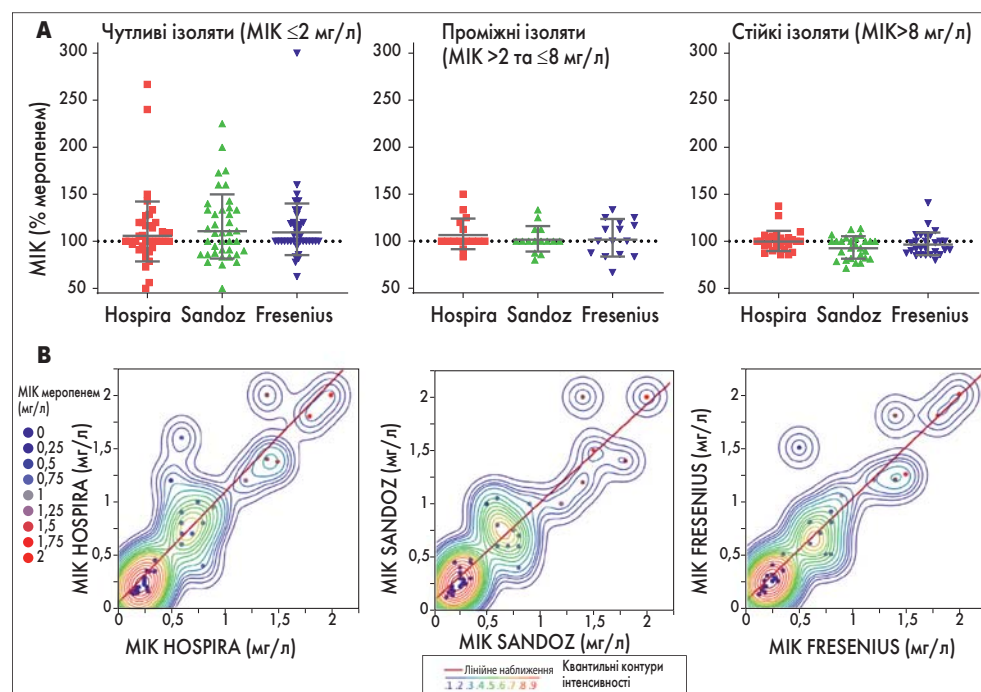


Рис. 1. Порівняльне вимірювання антимікробної активності оригінального препарату меропенему (Meropenem) та трьох дженериків (Hospira, Sandoz та Fresenius) проти клінічних ізолятів синьогнійної палички у пацієнтів із діагнозом внутрішньолікарняної пневмонії (n=80)

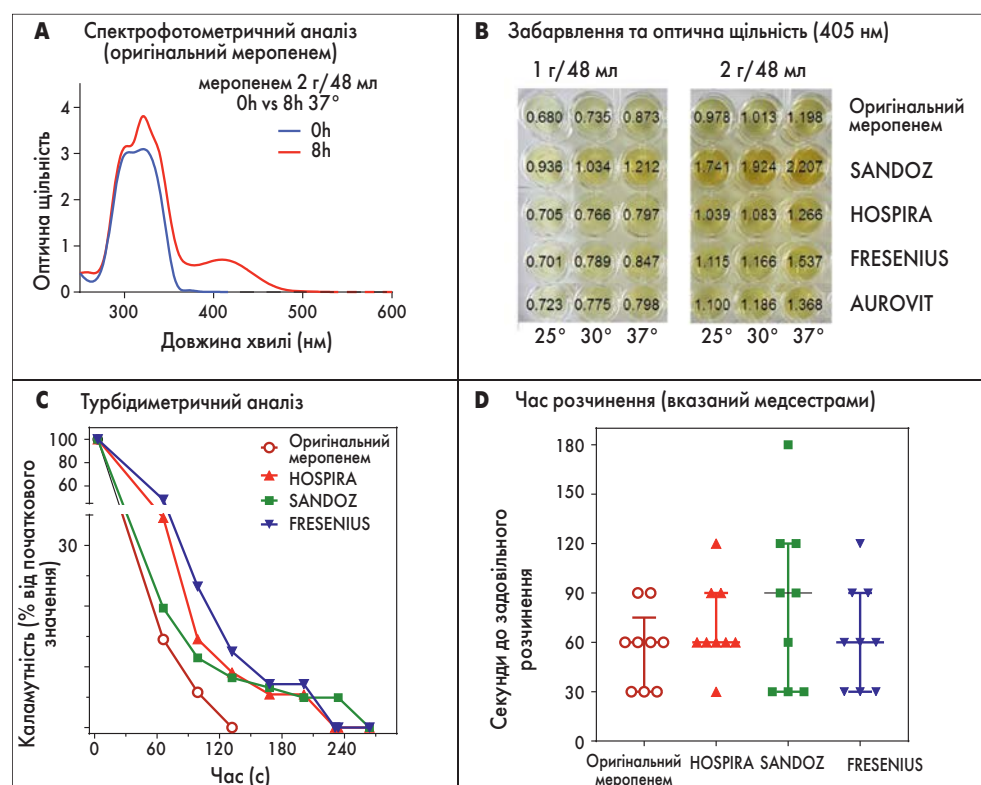


Рис. 2. Забарвлення та розчинення оригінального меропенему або дженериків для розчинів, приготованих у 0,9% NaCl для тривалої або безперервної інфузії (A, B), та розчинів, приготованих у воді для ін'єкцій (50 мг/мл) для болюсного введення (C, D)

Таблиця. Час інкубації, при якому концентрація меропенему знизилася до 90% від початкового значення, для оригінального препарату та чотирьох дженериків

Виробник	Час (год)					
	Меропенем 1 г/48 мл (у 0,9% NaCl)			Меропенем 2 г/48 мл (у 0,9% NaCl)		
	25 °C	30 °C	37 °C	25 °C	30 °C	37 °C
Оригінальний меропенем	21,2 ± 2,2 а	14,9 ± 2,6 а,d	9,7 ± 1,0 а	4,9 ± 0,4 а	4,2 ± 0,3 а	3,1 ± 0,2 а
Hospira	41,1 ± 14,0 b,e	12,7 ± 2,3 a,b	7,7 ± 1,3 b	5,6 ± 0,2 b	3,7 ± 0,1 b	3,0 ± 0,2 a,b
Sandoz	18,7 ± 3,4 а	12,5 ± 1,7 b	4,5 ± 0,2 c	5,1 ± 0,3 а	3,4 ± 0,2 c	2,9 ± 0,1 a,c
Fresenius	8,1 ± 0,8 c,f	5,5 ± 0,3 c	4,5 ± 0,3 c,d	4,9 ± 0,4 а	3,8 ± 0,2 b	3,0 ± 0,2 a,c
Aurovit	31,3 ± 5,5 d	16,1 ± 1,6 d	10,0 ± 0,9 а	6,0 ± 0,3 b	4,2 ± 0,2 а	3,0 ± 0,1 a,c

[10]. Колір розчину оцінювали візуально й фотометрично за допомогою мікропланшетного мультидетектора SpectraMax серії M. Стійкість меропенему перевіряли за допомогою методу рідинної хроматографії й тандемною мас-спектрометрії (LC-MS/MS), а швидкість його розчинення визначали шляхом лінійної регресії даних із розрахунком 95% довірчого інтервалу. Меропенем вважався стабільним до тих пір, поки його вміст залишався $\geq 90\%$ від початкового значення [6, 11–13].

Дослідження розведення, що імітують болюсне введення меропенему, полягали в розчиненні 0,5 г препарату в 10 мл води для ін'єкцій [3]. Через деякий час у лабораторії вимірювали помутніння розчину за допомогою денситометра BioSan. У той самий час після розведення препарату його придатність до внутрішньовенного введення оцінювали медсестри (n=9), які не знали, з яким препаратом працюють.

Результати Активність in vitro щодо синьогнійної палички

МІК, оцінені глобально (80 ізолятів; діапазон МІК 0,125–191 мг/л) або розділені за категоріями сприйнятливості (рис. 1A; 40 сприйнятливих, 13 проміжних та 27 стійких), не суттєво відрізнялися між оригінальним препаратом та трьома дженериками. Однак серед сприйнятливих ізолятів два показали МІК у ≥ 2 рази вищу для Hospira та Sandoz, а один – для Fresenius порівняно з оригінальним меропенемом, що, однак, не вплинуло на їх категоризацію згідно з нормами Eucast (Європейський комітет із тестування антимікробної чутливості).

Лінійна регресія між оригінальним меропенемом та препаратами Sandoz або Fresenius становила лише 0,921 і 0,959 відповідно (рис. 1B), що свідчить про те, що ці дженерики були дещо менш потужними.

Забарвлення та стійкість

Препарати меропенему (1 г або 2 г у 48 мг/л), що вводяться за допомогою шприців, швидко змінюють своє забарвлення. На рис. 2A показана зміна спектра поглинання оригінального препарату після зберігання розчину 2 г/48 мл при 37 °C протягом 8 год. На рис. 2B відображено колір усіх препаратів за будь-яких умов випробування. Зразки Sandoz були більш інтенсивно забарвлені, ніж інші препарати, за будь-яких умов.

Ті самі препарати використовувалися для вимірювання часу зміни концентрації меропенему. Втрата меропенему із часом у всіх препаратів залежала як від концентрації, так і від температури. У таблиці представлено час, необхідний для зниження концентрації меропенему до 90% від її початкового значення, у кожному випробуваному стані для кожного препарату. При концентрації 1 г/48 мл Fresenius був найменш стабільним, при цьому межа 90% була досягнута лише через ~8 год при 25 °C і через 4,5 год при 37 °C. Для концентрації 2 г/48 мл ця межа у 90% була досягнута через ~5–6 год при 25 °C і через ~3 год при 37 °C для всіх препаратів.

Час розчинення

На рис. 2C показано, що каламутність розчинів меропенему, приготованих з оригінального препарату, швидко зменшувалася, досягаючи нульового значення протягом ~130 с. Розчини від Hospira та Fresenius продемонстрували початкову затримку розчинення, і всі три дженерики показали плато з помутнінням (неповне розчинення) до 200 с (Hospira та Fresenius) або 230 с (Sandoz). На рис. 2D зазначено час розчинення, після якого окремі медсестри оголосили розчин придатним для внутрішньовенного введення. Час >90 с був більш характерним для дженериків (особливо Sandoz), ніж для оригінального препарату.

Обговорення

Дженерики активно використовуються у клінічній практиці. Чинні європейські норми [14, 15] передбачають, що в цих препаратів має бути однаковий якісний і кількісний склад діючої речовини та така ж сама фармацевтична форма, що й у референтного лікарського засобу. При цьому дослідження біодоступності препаратів не є обов'язковим, у результаті чого ключові властивості, які можуть впливати на загальну терапевтичну ефективність та безпеку антибіотика, такі як антимікробна активність, стабільність, зовнішній вигляд продуктів розпаду, швидкість та ступінь розчинення, зазвичай не перевіряються.

Дослідження антимікробної активності дженериків меропенему дало обнадійливі результати, оскільки всі випробувані препарати показали подібні до оригінального меропенему МІК на всій панелі використовуваних клінічних ізолятів. Трохи нижча ефективність Sandoz та Fresenius порівняно з оригінальним меропенемом може вважатися майже незначущою.

Однак ситуація є менш оптимістичною щодо інших властивостей препаратів. У дослідженні представлені докази суттєвих відмінностей щодо стабільності, деградації, легкості та швидкості їх розчинення.

На початку дослідження автори зауважили, що меропенем нестабільний у розчині, і лише розчини з низькою концентрацією (1 г/48 мл) можна зберігати до 8 год при температурі ≤ 25 °C [2, 5–7]. Проте при використанні концентрованих розчинів меропенему шляхом безперервної інфузії температура та час зберігання препарату не перевищують під суворим контролем.

Особливо тривожним є те, що один дженерик (Fresenius) був явно менш стабільним, що може призвести до недостатньої терапевтичної ефективності при його використанні в неконтрольованих умовах [16].

Також було задокументовано, що розчини дженериків Sandoz мають більш насичений колір, ніж оригінальний препарат (навіть якщо зберігання проводилось у захищених від світла контейнерах), що збільшує ризик цитотоксичності продуктів деградації меропенему [17].

Ще один висновок дослідження – дженерики потребують більше часу для повного розчинення (можливо, через наявність більш грубих частинок [8]), що є потенційною проблемою безпечного болюсного введення препарату.

Це дослідження має очевидні обмеження. По-перше, препарати меропенему, які були протестовані, отримані лише від п'яти постачальників. Це означає, що висновки не можуть стосуватися інших партій препаратів, інших постачальників і, звичайно, інших антибіотиків. По-друге, не були вивчені причини (хімічні, фізичні тощо) відмінностей, зазначених у контексті цього дослідження, оскільки вони можуть бути досить складними, специфічними для кожного продукту та ситуації. По-третє, у ході дослідження не проводилося тестування на терапевтичну еквівалентність на тваринах [18] або пацієнтах [19].

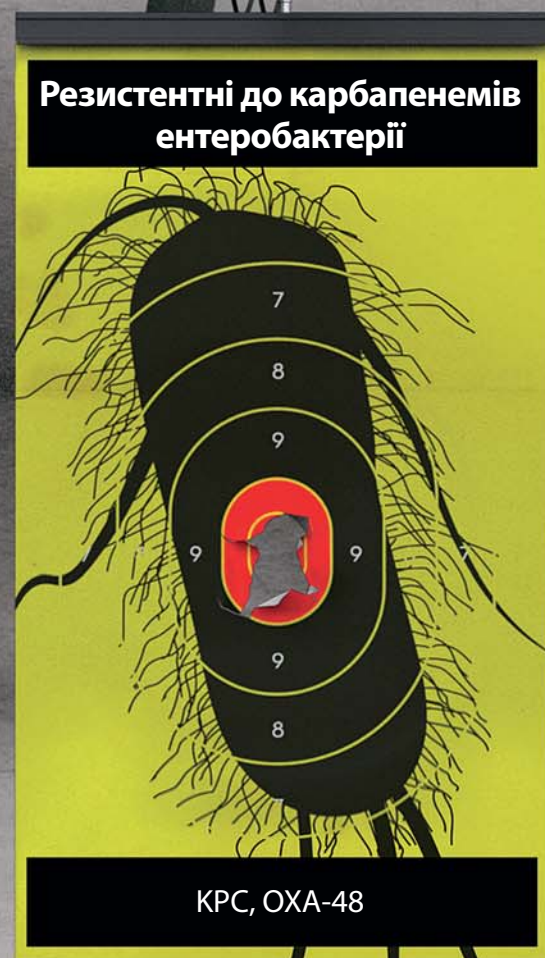
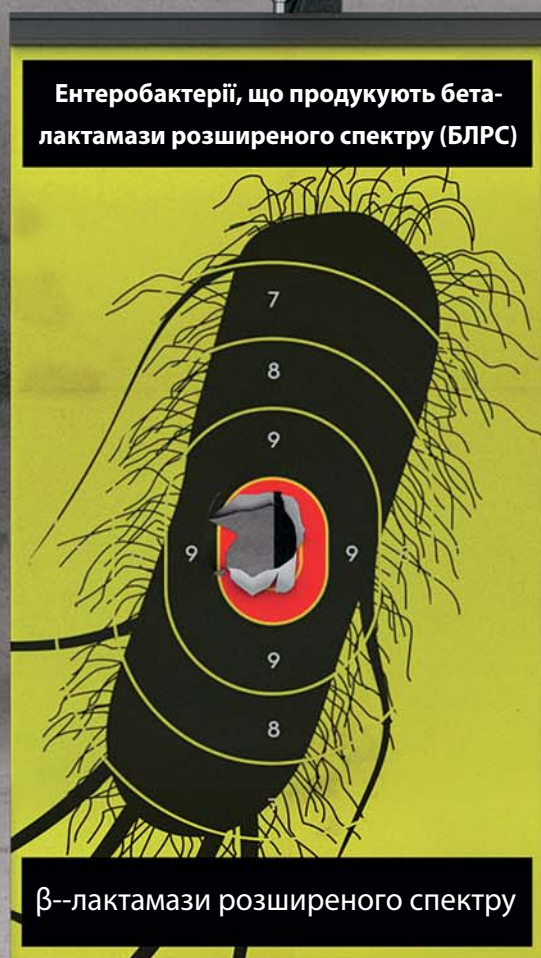
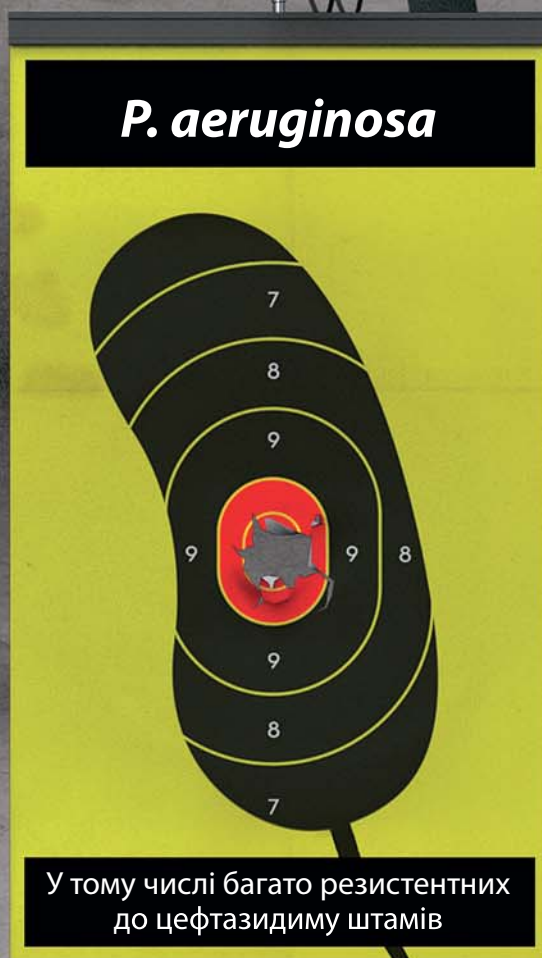
Отже, результати дослідження доводять необхідність визначення фактичної придатності кожного дженерика порівняно з оригінальним препаратом, оскільки основні властивості дженериків можуть суттєво відрізнятися, що буде позначатися на їхній клінічній ефективності.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала **Анастасія Романова**

За матеріалами: Delattre I.K., Briquet C., Wallemacq P., Tulkens P.M., Bambeke F.V. Comparative in vitro antimicrobial potency, stability, colouration and dissolution time of generics versus novator of meropenem in Europe. International Journal of Antimicrobial Agents Volume 55, Issue 1, January 2020, 105825.

Стаття друкується за підтримки
Представництва «Пфайзер Експорт Бі.Бі.» в Україні.
PP-MRR-UKR-0031



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

ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ:

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

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

КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ.

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

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



Конгрес анестезіологів України: фокус на антибіотикорезистентність

25-26 вересня відбувся Конгрес анестезіологів України, в якому взяли участь близько ста найкращих спікерів з України, Великої Британії, Польщі, Ізраїлю, Німеччини, Франції, Італії, Російської Федерації, Білорусі та близько 3 тис. слухачів. У рамках заходу висвітлювалися теми, найбільш актуальні для практикуючих анестезіологів та лікарів суміжних спеціальностей. Утім з огляду на реалії сьогодення фокус обговорення було зосереджено на раціональній антибактеріальній терапії.



Тему «Сучасна концепція раціонального використання антимікробних препаратів у відділенні інтенсивної терапії» розкрив у своєму виступі завідувач відділення інфекційних хвороб Університетського госпіталю Св. Мартіна, професор з інфекційних хвороб в Університеті Генуї (Італія), доктор медичних наук **Маттео Басетті**.

Професор М. Басетті розпочав доповідь з описання клінічного випадку.

Пацієнт, 75 років, був госпіталізований у стаціонар з діагнозом: «Гострий живіт, зумовлений перфорацією порожнистого органа. Вторинний перитоніт». В анамнезі: цукровий діабет та нещодавнє загострення хронічного бронхіту з призначенням антибіотика із групи фторхінолонів. Пацієнт перебував у закладі довготривалого догляду за людьми похилого віку, і при обстеженні в нього була висіяна *Escherichia coli*, яка продукує β-лактамази розширеного спектра (БЛРС). Пацієнт зловживає алкоголем і є злісним курцем. Пацієнту було проведено лапаротомію, колектомію із приводу раку товстої кишки та встановлено зовнішній перитонеальний дренаж.

Перед початком емпіричної антибактеріальної терапії було взято культуру крові. Який же патоген було виявлено? Професор М. Басетті навів декілька можливих варіантів: *E. coli* та інші *Enterobacteriaceae*, чутливі до антибіотиків; *E. coli* та інші *Enterobacteriaceae*, що продукують БЛРС; *Pseudomonas aeruginosa*; полімікробна інфекція; *Enterococcus* або інші збудники. Він зазначив, що із запропонованих варіантів, на його думку, найбільш імовірним буде кишкова паличка, що продукує БЛРС, або полімікробна інфекція.

Наступне питання, яке поставив доповідач: «Які ж антибіотики обрати для емпіричного лікування?» Амоксицилін/клавуланову кислоту, піперацилін/тазобактам, меропенем, тайгециклін чи новий β-лактамний антибіотик у поєднанні з новим інгібітором β-лактамаз — цефтазидим/авібактам?

На думку М. Басетті, більшість лікарів у даній ситуації обирають антибіотики із групи карбапенемів, беручи до уваги ризик інфікування патогенами, що продукують БЛРС. Проте в даному клінічному випадку терапію почали з амоксициліну/клавуланової кислоти, однак позитивного ефекту від лікування не було, і на третій день пацієнту зрештою таки були призначені карбапенеми. На четвертий день отримали результати дослідження гемокультури, де висіялась *E. coli*, що продукує БЛРС. На п'ятий день знову з'явився біль у животі, внаслідок чого була проведена релапаротомія, рана була залишена відкритою для можливості проведення постійного перитонеального лаважу. Тоді ж була повторно взята кров на гемокультуру. З кожним днем стан пацієнта невпинно погіршувався. При отриманні результатів гемокультури було повторно висіяно *E. coli*, що продукує БЛРС, а також *P. aeruginosa*, чутливі лише до колістину та цефтазидиму/авібактаму.

Отже, доповідач поставив наступне питання: «Базуючись на результатах мікробіологічного дослідження, яку б антибактеріальну терапію ви призначили: цефтазидим/авібактам; меропенем + колістин; колістин; цефтазидим/авібактам + колістин?»

Лікарі госпіталю прийняли рішення призначити цефтазидим/авібактам на дев'ятий день лікування. На 10-11-й день стан пацієнта покращився, а через 14 днів після початку лікування настало клінічне одужання.

Цим клінічним прикладом автор доповіді хотів наголосити і привернути увагу колег до проблеми антибіотикорезистентності, яка щорічно зростає у всьому світі. За результатами дослідження (O'Neill J., 2014) станом на 2050 рік від інфекцій, спричинених резистентними патогенами, у світі буде помирати 10 млн осіб на рік, що значно перевищуватиме смертність від будь-яких інших причин.

Зовсім нещодавно було виділено п'ять найбільш небезпечних бактерій з огляду на антибіотикорезистентність, з-поміж яких: *E. coli*, резистентна до 3-го покоління цефалоспоринів, *Klebsiella pneumoniae*, резистентна до 3-го покоління цефалоспоринів, *K. pneumoniae*, резистентна до карбапенемів, мультирезистентна *P. aeruginosa* та *Acinetobacter baumannii*, резистентна до карбапенемів (Timsit J.F. et al., BOO3, 2020). Ці бактерії поширені в усьому світі, проте у різному відсотковому співвідношенні, і щорічно спричиняють багато смертей.

На думку професора М. Басетті, така ситуація склалась у зв'язку з тим, що за останні 15 років усі країни збільшили використання антибіотиків. Найбільше зростає використання карбапенемів — як у країнах із високим доходом, так і в країнах із середнім та низьким доходом.

Чому ж виникла така тенденція? По-перше, через виробництво недорогих генериків і, таким чином, більшої доступності цієї групи препаратів. По-друге, через всесвітню пандемію інфекцій, спричинених патогенами, які продукують БЛРС, що спонукає лікарів починати емпіричну антибіотикотерапію саме з карбапенемів. Тому зараз так важливо піднімати питання антибіотикорезистентності. Адже коли від належного використання антибіотиків переходять до надмірного, збільшується вірогідність селекції резистентних штамів, наголосив доповідач.

Другу частину доповіді було присвячено використанню нових антибіотиків, таких як цефтазидим/авібактам.

Цефтазидим/авібактам — антибіотик, який є активним по відношенню до карбапенем-резистентних бактерій та продуцентів БЛРС. У Європі цей антибактеріальний препарат дозволений для лікування ускладнених внутрішньоабдомінальних інфекцій, ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів, нозокоміальної та вентилятор-асоційованої пневмонії. Цефтазидим/авібактам має сприятливий профіль безпеки, високу й швидку проникність в усі органи та тканини. Призначення цього антибактеріального препарату відповідає принципам карбапенем-зберігаючого підходу у лікуванні, що є надзвичайно актуальним для сьогодення.

У дослідженні REPRISЕ порівняли ефективність використання цефтазидиму/авібактаму та інших доступних антибіотиків для лікування інфекцій, спричинених цефтазидим-резистентними грам-негативними штамми, переважно карбапенемів. Результати дослідження показали, що рівень мікробіологічної відповіді був вищим у випадку цефтазидиму/авібактаму, а клінічна відповідь була однаковою в обох групах терапії (Carmeli Y. et al., 2016).

Пізніше Shields et al. (2017) опублікували дані дослідження, де оцінювали смертність від карбапенем-резистентних штамів *K. pneumoniae*. Цефтазидим/авібактам показав найкращі результати. Його застосування асоціювалось із найнижчим рівнем смертності та найкращими результатами лікування.

Підсумовуючи свою доповідь, професор М. Басетті порадив колегам переходити до нових варіантів лікування, які набагато краще переносяться пацієнтами й мають більшу клінічну ефективність.



Проблему антибіотикорезистентності та раціональної антибактеріальної терапії у своїй доповіді «**Нозокоміальна інфекція у ВІТ. Чи можливо правильно та швидко обрати адекватну емпіричну антибактеріальну терапію?**» висвітлив професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), президент Асоціації анестезіологів України, головний позаштатний спеціаліст МОЗ зі спеціальності «Анестезіологія та інтенсивна терапія», доктор медичних наук **Сергій Олександрович Дубров**.

На початку доповіді професор С.О. Дубров зробив акцент на проблемі використання антибактеріальних препаратів в умовах пандемії COVID-19 на території України. На думку доповідача, у найближчий час після завершення пандемії слід очікувати різкого зростання рівня антибіотикорезистентності, адже в сьогоденнішніх реаліях ми спостерігаємо ситуацію, за якої для лікування вірусної пневмонії призначається два-три антибактеріальних препарати, що є абсолютно необґрунтованим і невідповідним міжнародним та вітчизняним рекомендаціям. Подібна стратегія лікування лише збільшує фінансовий тягар на систему охорони здоров'я, а також сприяє зростанню рівня антибіотикорезистентності.

Повертаючись до теми доповіді, професор С.О. Дубров навів дані щодо основних збудників нозокоміальних інфекційних ускладнень у відділенні реанімації та інтенсивної терапії, що на 62,2% представлені грам-негативними патогенами (Vincen J. et al., 2009), серед яких найчастіше відзначаються *P. aeruginosa* (19,2%), *E. coli* (17,8%) та *K. pneumoniae* (16,7%) (Sader H. et al., 2015).

З 2017 року Україна долучилася до всесвітнього моніторингу антибіотикорезистентності. За даними ВООЗ на 2017 рік, наша країна має одне з найвищих рівнів поширеності метицилін-резистентного золотистого стафілокока, що складає не більше 1%. Якщо йдеться про антибіотикорезистентні штами *E. coli* та інших *Enterobacteriaceae*, то їх рівень істотно не відрізняється від сусідніх країн і становить 20-50%. Що ж стосується *K. pneumoniae* та *Acinetobacter baumannii*, то понад 50% цих збудників мають мультирезистентність.

При виявленні нозокоміальної інфекції у відділенні реанімації та інтенсивної терапії застосовують добре відомий

практикуючим лікарям алгоритм дій. По-перше, необхідно виділити патоген. По-друге — визначити його чутливість до антимікробних препаратів. По-третє — обрати найбільш прийнятний антимікробний препарат. І, по-четверте, — призначити відповідний антибіотик. На сьогоднішній день у більшості лікувальних закладів на цей алгоритм витрачається мінімум 5-7 днів.

У цьому плані цікавою науковою розробкою є швидкісні автоматичні мікробіологічні станції. Їх використання дозволяє точно й швидко (за 6-8 год) ідентифікувати збудника та визначити його чутливість до антибіотиків. Ці станції мають спеціальні панелі, які включають визначення чутливості до цефтазидиму/авібактаму та типування карбапенемаз за Амблером для грам-негативних бактерій, що дозволяє максимально правильно обрати лікарський засіб. Використання таких сучасних методів діагностики значно покращує якість та ефективність лікування пацієнтів.

Далі професор С.О. Дубров продемонстрував алгоритм раціонального призначення антибактеріальних препаратів на прикладі клінічного випадку.

Чоловік, 65 років, перебував у відділенні реанімації та інтенсивної терапії із приводу тяжкої поєднаної травми. У нього розвинулася вентилятор-асоційована пневмонія. При посіві бронхоальвеолярного секрету було виявлено ріст *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* та *A. baumannii*, тобто трьох найбільш небезпечних із точки зору антибіотикорезистентності збудників, а також *Corynebacterium striatum* у діагностично значущих титрах. Що ж робити у такій ситуації?

Алгоритм прийняття рішень:

- З'ясуємо, що тяжкий стан пацієнта зумовлений інфекцією, яка викликана одним або кількома полірезистентними штамми (вентилятор-асоційована пневмонія, катетер-асоційована інфекція, сепсис і т.д.).
- Проводимо мікробіологічне дослідження відповідного біологічного матеріалу з визначенням антибіотикограми.
- Отримуємо результат: наявність збудників зі стійкістю до більшості антибіотиків, окрім одного-двох.
- Проводимо Synergy-тест, за результатами якого вибираємо комбінації антибіотиків з урахуванням клінічної картини, стану пацієнта, а також наукових публікацій та клінічного досвіду.
- Виконуємо контрольні посіви через 2-3 доби.

Повертаючись до клінічного випадку, доповідач зазначив, що лікарі отримали антибіотикограму, де у *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* та *A. baumannii* визначалася чутливість лише до колістину, а у *C. striatum* — до лінезоліду, рифампіцину та тетрацикліну й повна резистентність збудників до всіх інших антибактеріальних препаратів. За допомогою Synergy-тесту було виявлено синергійні ефекти наступних комбінацій: колістин + рифампіцин (парентеральна форма не зареєстрована в Україні) та азтреонам + цефтазидим/авібактам. Отже, адекватно проведена діагностика та призначення найбільш оптимальної комбінації, а саме азтреонам + цефтазидим/авібактам, дозволили врятувати життя пацієнта.

Як бачимо, навіть у такій, здавалося б, безнадійній ситуації збудники зберегли свою чутливість до препарату Завіцефта — інноваційного антибактеріального засобу, який є новою комбінацією цефтазидиму та авібактаму із широким спектром активності щодо грам-негативних патогенів, за винятком *A. baumannii*. Цей антибактеріальний препарат активний проти всіх класів β-лактамаз, крім класу В.

Цефтазидим/авібактам у глобальній програмі спостереження показав ефективність in vitro проти більш ніж 97% ізолятів грам-негативних мікроорганізмів. Було протестовано 36 380 ізолятів мультирезистентних *Enterobacteriaceae* та 7868 ізолятів *P. aeruginosa* у період між 2013 та 2016 рр. (Seder H.S. et al., 2017). А в дослідженні CRACKLE, проведеному у 18 лікарнях США, застосування цефтазидиму/авібактаму було пов'язане з поліпшенням клінічних результатів, з-поміж яких особливо помітним було зниження госпітальної смертності (van Duin D. et al., 2018).

Рекомендації NICE 2019 року включили цефтазидим/авібактам до протоколу лікування тяжкої нозокоміальної пневмонії у дорослих пацієнтів, а ВООЗ у квітні 2019 року — у 22-й перегляд життєво необхідних лікарських засобів.

Наостанок професор С.О. Дубров навів такі ключові факти: по-перше, від 30 до 50% всіх призначень антибіотиків можуть бути недоцільними або невірними (CDC, 2017), і, по-друге, скорочення використання антибіотиків резерву на 30% може знизити смертність від резистентних інфекцій до 26%.

Таким чином, тільки зважений, диференційований підхід у веденні пацієнтів, використання новітніх методів діагностики та нових антибактеріальних препаратів для терапії мультирезистентних інфекцій дозволяє покращити прогноз та знизити рівень смертності тяжко хворих, а також у перспективі й подолати антибіотикорезистентність.

Підготувала **Марія Грицула**

Стаття друкується за підтримки
Представництва «Пфайзер Експорт Бі. Бі.» в Україні.



Новітні рекомендації з лікування хронічних захворювань вен нижніх кінцівок — 2020

На конгресі Асоціації судинних хірургів, флебологів та ангіологів України «Сухаревські читання», який відбувся 15 вересня, на секції фахової школи «Хронічні захворювання вен нижніх кінцівок і таза. Дискусійні питання» було розглянуто рекомендації нового гайдлайну із ХЗВ нижніх кінцівок 2020 року, що присвячений оперативному лікуванню. Експерти порівняли ефективність різних методів терапії варикозної хвороби та виділили найбільш ефективні підходи з точки зору доказової медицини.
Ключові слова: варикозна хвороба, хронічні захворювання вен, термоабляція, венотоніки, склеротерапія.



Директор університетської клініки Київського національного університету ім. Т.Г. Шевченка (м. Київ), доктор медичних наук, професор Віктор Анатолійович Чернях

пів із доповіддю «Новітні рекомендації лікування хронічних захворювань вен нижніх кінцівок — 2020», у якій висвітлив основні положення оновленого гайдлайну (2020) Європейського венозного форуму (EVF) із ведення хронічних захворювань вен нижніх кінцівок на основі наукових доказів, частина II (Nicolaides A., Kakkos S., Baekgaard N. et al., 2020) та дав порівняльний аналіз сучасних методів лікування варикозної хвороби.

Хронічні захворювання вен (ХЗВ) є надзвичайно актуальною проблемою, оскільки через сидячий спосіб життя пацієнтів із цією патологією стає дедалі

більше. На сьогодні існує досить багато методик лікування варикозної хвороби, проте не всі із цих підходів однаково ефективні.

Якщо йдеться про порівняння відкритої хірургії з консервативним лікуванням, то великою перевагою неінтервенційного підходу є його низька вартість, тоді як користь від відкритих хірургічних втручань є досить скромною — незначне косметичне поліпшення та зменшення симптоматики. Проте не можна оцінювати на одному рівні класичну відкриту хірургію із застосуванням спінальної анестезії та сучасну хірургію під місцевим знеболенням, яка дає кращий естетичний ефект.

Радіочастотна абляція (РЧА) та ендовенозна лазерно-теплова абляція (ЕВЛА) порівняно з відкритою хірургією демонструють схожі хороші результати. Тому фактично ці три технології мають однаковий найвищий рівень доказовості — 1А. Клейова абляція порівняно з ЕВЛА та РЧА має

суттєвий мінус, оскільки супроводжується болем під час процедури. Порівняння клейової абляції з іншими методами також виявляє певні недоліки цієї методики.

Довгострокові результати клінічних досліджень показали, що після термічної обробки та пінної склеротерапії виникає більше рецидивів у паховій ділянці, ніж після відкритої хірургії, через неспроможність сафенофеморального співустья (Lawaetz M. et al., 2017). При відкритій хірургії може спостерігатися неоваскуляризація, але рідше, ніж рецидиви у паховій ділянці серед пацієнтів, які лікувались ендоваскулярно (Theivasumar N.S. et al., 2009).

Таким чином, рівень доказовості 1А щодо лікування ХЗВ мають сучасна відкрита хірургія, пінна склеротерапія під контролем ультразвукового дуплексного сканування, термічна абляція — ЕВЛА або РЧА. Відкрита хірургія має рівень доказовості 2А, тоді як парова й клейова абляція, кріострипінг та механо-хімічна облітерація — рівень доказовості 1В.

Консервативні методи також мають важливе значення для лікування ХЗВ. Ведення пацієнтів із варикозною хворобою, відповідно до гайдлайну EVF 2020 р., передбачає використання венотоніків та компресійної білизни як на початкових стадіях хвороби, так і в тяжких випадках (таблиця). При ХЗВ на стадії C₀₋₂ рекомендовано призначення склеротерапії, ендовенозної абляції, хірургії, а при терапії ХЗВ C₃₋₆ у разі неуспішного консервативного лікування — застосування ангіопластики та стентування.

Оцінювання різних венотоніків виявило найвищі показники ефективності у препараті Цикло 3 Форт та мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції, проте розмір ефекту Цикло 3 Форт на більшість симптомів та набряки ХЗВ є вищим (Nicolaides A.N. et al., 2018).

Варто зазначити, що на відміну від венотонічних лікарських засобів дієтичні добавки не довели своєї ефективності, а отже, не отримали дозволу на реєстрацію. Тому в гайдлайні із ХЗВ нижніх кінцівок 2018 року, частина I, дієтичні добавки експертами-укладачами не розглядалися.

Окрім того, у складі лікарського засобу Цикло 3 Форт є екстракт іглиці колючої, отриманий із кореневища рослини, оскільки, згідно з даними Європейського медичного агентства, саме в коренях цієї рослини містяться біофлавоноїди, які впливають на симптоми ХЗВ і геморою. Натомість у дієтичних добавках міститься екстракт іглиці колючої, отриманий з її наземних частин (рисунок).



Професор Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України (м. Київ), доктор медичних наук Лариса Михайлівна Чернуха

у своїй доповіді «Новітні рекомендації з лікування хронічних захворювань вен нижніх кінцівок — 2020. Адаптаційні можливості застосування в Україні» висвітлює особливості вибору стратегії і тактики лікування ХЗВ відповідно до оновлених міжнародних рекомендацій 2020 р.

Професор Л.М. Чернуха зазначила, що класична хірургія вже не є найпоширенішою оперативною процедурою, яка застосовується для лікування пацієнтів із первинним варикозом. Хімічна та термічна абляція, сучасна мініінвазивна хірургія та селективне видалення варикозних вен під місцевою анестезією на сьогодні домінують в лікуванні первинного варикозу.

На сьогодні для діагностики ХЗВ використовується не лише огляд і розмова з пацієнтом. Золотим стандартом діагностики варикозної хвороби є ультразвукове ангіосканування. До його переваг належить висока інформативність, відносна простота та доступність, можливість багаторазово повторювати дослідження. Мінуси цього методу — висока вартість апаратури та суб'єктивність трактування даних.

Комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія можуть застосовуватися у пацієнтів із посттромботичним синдромом (ПТС), при вродженій патології судин та хронічних тазових порушеннях. Внутрішньосудинне ультразвукове дослідження проводиться для оцінки обструкції венозної системи.

Рентгеноконтрастна флебографія дозволяє отримати вичерпну інформацію про анатомічні зміни у венозному руслі нижніх кінцівок і таза й використовується при плануванні реконструктивних операцій у хворих із ПТС, вродженою патологією судин та при хронічних венозних тазових порушеннях.

Сучасна відкрита хірургія може проводитися під місцевою анестезією в амбулаторних умовах, заснована на передопераційній оцінці та картографуванні за допомогою дуплексного ангіосканування. Під час таких операцій традиційна перев'язка сафенофеморального з'єднання завершується інвагінаційним стріпінгом. Видалення дистального сегмента великої підшкірної вени нижче коліна пов'язане з підвищеним ризиком ушкодження підшкірного нерва. Залишені нетрункові варикозні вени можуть бути усунені за допомогою мініфлебектомії або склеротерапії.

Сьогодні існує багато методик, які можна використовувати для лікування первинного варикозу, але тактику

Таблиця. Ведення пацієнтів із ХЗВ (EVF, 2020)				
Клас	Уражені вени	Патофізіологія ураження	Стан венозної м'язової помпи	Лікування
C ₀₋₂	Поверхневі вени	Рефлюкс без обструкції	Норма	Компресія Венотоніки Поверхневий рефлюкс: Склеротерапія Ендовенозна абляція Хірургія
Помірний C ₃₋₅ Тяжкий C ₃₋₅	Глибокі вени Значна обструкція	Обструкція	Норма	Компресія, Венотоніки За неефективності: Ангіопластика та стентування
C ₄₋₆	Глибокі вени Значна обструкція	Обструкція	Норма	Компресія Венотоніки За неефективності: Ангіопластика та стентування
C ₆ Незагоєна або рецидивна виразка	Глибокі вени	Рефлюкс + обструкція	Іноді норма	Компресія Венотоніки Лікування спочатку обструкції, а за потреби — клапана



Рис. Різні екстракти іглиці колючої у складі Цикло 3 Форт та в дієтичних добавках

лікування необхідно обирати виходячи з кожного окремого випадку.

Склеротерапія під контролем ультразвуку (UGFS) є більш ефективною з точки зору облітерації, ніж рідка склеротерапія. Порівняно з іншими оперативними методами лікування при застосуванні UGFS відзначають більш часті рецидиви, але при повторній терапії, як правило, отримані результати бувають задовільними. Згідно з даними наукових досліджень, на теперішній час UGFS є економічно вигідною порівняно з іншими оперативними процедурами лікування первинного варикозу.

Для уникнення й запобігання ускладненням за один сеанс рекомендовано вводити максимум 10 мл піни. Деякі експерти рекомендують завершувати процедуру, наклавши на кінцівку короткий биндаж або вдягнувши компресійні панчохи. Більшість фахівців рекомендують компресію на 1-2 тиж (Shakarchi A.L. et al., 2018).

Наявні результати клінічних випробувань свідчать про те, що UGFS, ЕВЛА та РЧА є принаймні настільки ж ефективними, як хірургія при лікуванні варикозу в системі ВПВ і МПВ (Rasmussen L.H. et al., 2011).

Повернення до нормальної діяльності та роботи може бути швидшим після РЧА порівняно зі звичайним оперативним втручанням. Проте пацієнтів слід попереджати, що ризики як незначних, так і великих ускладнень після звичайної хірургії виявляються більшими, ніж після проведення РЧА та ЕВЛА.

Згідно з Міжнародними рекомендаціями, для лікування рефлюксу у ВПВ у пацієнтів із симптомами ХЗВ (Masuda E. et al., 2020) ендовенозна термальна абляція є кращою за хірургію та пінну склеротерапію (рівень рекомендації 1А).

Не існує єдиної думки щодо лікування некомпетентних перфорантних вен, але у пацієнтів із ХЗВ класу C₂, C₃, C_{4a} більшість флебологів схильні лікувати лише некомпетентність поверхневих вен. При ХЗВ C_{4b}, C₅, C₆ здебільшого спеціалісти лікують лише варикозні вени й резервують перфорантні для абляції у пацієнтів, клінічний статус яких погіршується або у разі рецидиву виразки, тоді як інші поєднують оперативне лікування поверхневих та перфорантних вен.

Настанови щодо лікування венозних виразок зазвичай рекомендують лікування некомпетентних перфорантних вен для поліпшення загоєння та запобігання рецидивам.

Реконструктивні операції на глибокій венозній системі також розглянуті в керівництві, але показання до їх виконання є дискусійними з огляду на малу кількість рандомізованих досліджень. Пацієнти, які потребують таких втручань, як правило, мають виражені симптоми болю, набряку, шкірних змін/або виразки (C₆), що впливають на якість життя, незважаючи на адекватне консервативне лікування і попереднє виконання коригуючих операцій на поверхневій венозній системі. Особливо це стосується пацієнтів молодого віку.

Стратегії для зменшення ризику розвитку ПТС – це застосування коректної антикоагулянтної, компресійної терапії, тромбектомії та стентування.

Неінтервенційна терапія є основним засобом лікування при первинному

зверненні пацієнта, доки не будуть наявні всі дані на користь оперативного втручання або у разі відмови пацієнта від хірургічного лікування. Під час консервативної терапії варикозної хвороби застосовуються пероральні веноактивні препарати.

Консервативне лікування особливо актуальне на ранніх стадіях захворювання, коли у пацієнтів може ще не бути ознак захворювання, але вже наявні такі симптоми, як біль, важкість у ногах, втома, які істотно впливатимуть

на якість життя. Необхідність у консервативному лікуванні може виникати навіть після вдало виконаних оперативних втручань, коли зберігаються симптоми захворювання через їх мультикомпонентну етіологію. У таких ситуаціях необхідно призначати дійсно ефективні препарати з високою доказовою базою, наприклад Цикло 3 Форт, який має рівень доказовості 1А і дозволяє зменшити більшість симптомів та набряки при ХЗВ, оскільки чинить венотонічну, лімфотонічну та капіляропротекторну дію.

Таким чином, пацієнти із ХЗВ потребують, згідно з новітніми рекомендаціями EVF 2020, комплексного лікування, що має включати як консервативну терапію за допомогою венотоніків, так й оперативне лікування, підібране з урахуванням клінічних особливостей перебігу варикозної хвороби в кожного конкретного пацієнта.

Підготувала Анастасія Романова

3v

Цикло 3 Форт

ІГЛИЦЯ КОЛЮЧА
ГЕСПЕРИДИН МЕТИЛХАЛЬКОН
АСКОРБІНОВА КИСЛОТА



СТАРТОВА ТЕРАПІЯ

Найвища сила рекомендацій - 1А
при набряках і більшості симптомів ХЗВ¹



1. Nicolaides AN, et al. Int Angiol. 2018;37(3):232-254. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence.

ЦИКЛО 3® ФОРТ

Склад: діючі речовини: ruscus aculeatus, hesperidin metyl chalcone, ascorbic acid;

1 капсула містить сухий екстракт іглиці (Ruscus aculeatus) з титрованим вмістом стеролових гетерозидів (150 мг), гесперидину метилхалькон (150 мг), кислоту аскорбінову (100 мг). Лікарська форма. Капсули тверді. Фармакологічні властивості. Препарат має венотонічні, лімфотонічні та ангіопротекторні властивості. Побічні реакції. Побічні реакції представлені відповідно до наступної класифікації: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$). З боку нервової системи: нечасто: безсоння; рідко: нервозність. З боку органів слуху та лабіринту: рідко: вертиго. З боку судинної системи: рідко: периферичний холод, венозний біль. Шлунково-кишкові розлади: часто: діарея, інколи тяжка (пов'язана з ризиком зниження маси тіла і порушення водно-електролітного балансу при продовженні лікування), швидко минає після відміни препарату; біль у животі; нечасто: диспепсія, нудота; рідко: шлунково-кишкові розлади, афтозний стоматит. З боку гепатобілярної системи: рідко: підвищений рівень аланінамінотрансферази. З боку шкіри та підшкірних тканин: нечасто: еритема, свербіж. З боку скелетно-м'язової та сполучної тканини: нечасто: м'язові спазми, біль у кінцівках. Побічні реакції з невідомою частотою. Шлунково-кишкові розлади: у деяких випадках (або у деяких пацієнтів) був ідентифікований оборотний, переважно лімфоцитарний, мікроскопічний коліт; біль у шлунку. З боку шкіри та підшкірних тканин: макулопапульозна еритема, кропив'янка. З боку імунної системи: алергічні реакції, включаючи шкірний висип, набряк Квінке; іноді – анафілактичний шок при наявності сенсibilізації. Виробник. П'єр Фабр Медикамент Продакшн. Pierre Fabre Medicament Production. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. виробнича дільниця Прожіфарм, вул. Лісе, 45500 Жієн, Франція /site Progipharм, Rue du Lycee, 45500 Gien, France. РП в Україні № UA/7550/01/01 від 06.03.2018. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування.

Інформація про лікарський засіб. Інформація для використання в професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

Pierre Fabre

EUROMEDDEX

Представництво «Євромедекс Франс», м. Київ, вул. Грушевського, 28/2, НР 43,
тел./факс: (044) 359 0 356

відділ фармаконадгляду: тел./факс 38 044 359 09 56
pharmacovigilance_ub@euromeddex.com



Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»*

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 02 квітня 2020 року № 762
(в редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 20 листопада 2020 року № 2693)

I. Паспортна частина

- Діагноз. Коронавірусна хвороба (COVID-19).
- Коди стану або захворювання (МКХ-10 та інших класифікацій) шифр за МКХ-10:
U07.1 – COVID-19 підтверджений лабораторним тестуванням незалежно від тяжкості клінічних ознак або симптомів (вірус ідентифікований);
U07.2 – COVID-19 діагностовано клінічно або епідеміологічно, але лабораторне тестування непереконливе чи недоступне (вірус не ідентифікований).
- Протокол, призначений для всіх медичних працівників, які надають медичну допомогу пацієнтам з коронавірусною хворобою (COVID-19).
- Мета протоколу: реалізація порядку призначення та застосування лікарських засобів для лікування груп пацієнтів із підтвердженою коронавірусною хворобою (COVID-19).
- Дата складання протоколу: 01.04.2020 р.
- Дата оновлення протоколу: 19.11.2020 р.
- Дата перегляду протоколу: за потреби.

Список осіб, які брали участь в розробці протоколу: Садов'як І.Д., Микичак І.В., Гаврилюк А.О., Ганжа І.М., Комаріда О.О., Лясковський Т.М., Ідоятова Є.Ж., Радкевич Г.С., Руденко І.С., Слонєцький І.І., Голубовська О.А., Дубров С.О., Дудар І.О., Жовнір В.А., Камінський В.В., Крамарев С.О.,

Ліщишина О.М., Матюха Л.Ф., Мацьков О.Г., Мороз Л.В., Пархоменко О.М., Піняжко О.Б., Пришляк О.Я., Ткаченко Р.О., Товкай О.А., Чабан Т.В., Шо-стаківич-Корецька Л.Р., Юрко К.В., Яценко Ю.Б., Машейко А.М.

II. Загальна частина

Протокол оновлюється відповідно до накопичення нових даних. Дотепер продовжуються клінічні дослідження медичних технологій для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19), і на момент актуалізації Протоколу в листопаді 2020 року в світі проводиться понад 2400 клінічних випробувань.

Згідно з Порядком Протокол застосовується після отримання інформованої згоди пацієнта (його законного представника) на медичну допомогу згідно із протоколом «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)», наведеною у додатку 1 до зазначеного Порядку.

Відповідно до накопичених даних у Протоколі наведено окремо для пацієнтів дитячого та дорослого віку інформацію стосовно призначення протівірусної/імуномодуючої та підтримуючої терапії у дорослих та пацієнтів дитячого віку (пункт 1 частини III), антикоагулянтної терапії (пункт 2), ранньої підтримуючої терапії за наявності тяжкої

гострої респіраторної інфекції (пункт 3), протимікробної терапії бактеріальної ко-інфекції у пацієнтів з COVID-19 (пункт 4), гострого респіраторного дистрес-синдрому і гіпоксемічної дихальної недостатності (пункт 5), сепсису та септичного шоку (пункт 6), використання реконвалесцентної плазми, яка містить нейтралізуючі антитіла класу IgG проти SARS-CoV-2 у високих титрах (пункт 7), мультисистемного запального синдрому при COVID-19 у дітей та підлітків (пункт 8).

III. Основна частина

1. Протівірусна/імуномодуюча та підтримуюча терапія у дорослих та пацієнтів дитячого віку із підозрою або підтвердженням COVID-19

При госпіталізації обстеження здійснюються для оцінки клінічного стану пацієнта та визначення можливості застосування зазначених в протоколі лікарських засобів з огляду на наявність протипоказань та взаємодію лікарських засобів.

Перелік обстежень при госпіталізації:

- ЕКГ;
- загальний клінічний аналіз крові з підрахунком формених елементів, гематокриту;
- загальний клінічний аналіз сечі; біохімічний аналіз крові; визначення рівня глюкози крові.

Лікування дорослих пацієнтів

COVID –19: легкий ступінь тяжкості (відсутність утруднень дихання)
Амбулаторне лікування: надати пацієнту інформацію щодо повноцінного харчування та відповідної регідrataції; симптоматичне лікування із застосуванням жарознижуючих засобів (парацетамол, ібупрофен тощо) при лихоманці та болю. <i>Застереження (див. у повній версії протоколу)</i>
Підтверджений COVID-19: середній ступінь тяжкості
Амбулаторне лікування: - надати пацієнту інформацію щодо повноцінного харчування та відповідної регідrataції; - симптоматичне лікування із застосуванням жарознижуючих засобів (парацетамол, ібупрофен тощо) при лихоманці та болю. <i>Застереження (див. вище та у повній версії Протоколу).</i> - не використовуйте кортикостероїди для лікування COVID-19 у пацієнтів, які не потребують кисневої підтримки; - протимікробні засоби протипоказані та призначаються виключно за наявності лабораторно підтвердженої супутньої бактеріальної інфекції або при обґрунтованій підозрі на неї; - при утрудненні дихання рекомендовано перебувати в положенні «лежачи на животі», оскільки це допомагає розкрити альвеоли, що спалися, та підвищити рівень кисню в крові.
Стационарне лікування: Призначення низькомолекулярних гепаринів (НМГ), якщо це не протипоказано (детальніше – див. пункт 2 частини III).
Варіанти додаткової терапії (за клінічними показаннями): - розгляньте фавіпіравір - у перший день – навантажувальна доза по 1600 мг 2 рази/добу, надалі – по 600 мг 2 рази/добу. - Фавіпіравір найкраще призначати у перші 5 днів від появи перших симптомів захворювання. - Тривалість лікування 5-14 днів. <i>Застереження:</i> Фавіпіравір має тератогенну дію на плід, тому він протипоказаний при вагітності. Його не можна використовувати також при лактації та гіперчутливості до компонентів, які входять до складу даного лікарського засобу. Препарат заборонений для застосування жінкам і чоловіками без застосування засобів контрацепції. Рекомендується застосовувати надійні засоби контрацепції мінімум 7 днів після останнього прийому препарату; - розгляньте ремдесивір - для пацієнтів, що належать до груп ризику прогресування до тяжкого або критичного перебігу захворювання та мають ознаки пневмонії. - Ризик прогресування до тяжкого або критичного перебігу захворювання мають пацієнти, що належать до групи ризику: вік >65 років та наявність тяжких супутніх патологій в стадії декомпенсації – декомпенсований цукровий діабет, тяжка хронічна патологія дихальної та серцево-судинної систем, імуносупресивні стани, ниркова недостатність. - Ремдесивір найкраще призначати у перші 5 днів від появи перших симптомів захворювання, але можливо у будь-якій термін за наявності клінічних показань - У перший день – навантажувальна доза 200 мг один раз на добу (в/в протягом 30-120 хв), з другого дня – підтримуюча доза 100 мг один раз/добу (в/в протягом 30-120 хв). - Тривалість лікування 5 днів. <i>Застереження:</i> Рекомендовано ретельний моніторинг токсичності ремдесивіру або зменшеної ефективності супутнього препарату (див. у повній версії Протоколу).

* Публікується із скороченнями. Повна версія – https://moz.gov.ua/uploads/5/27349-dn_2693_20_11_2020_dod.pdf.



Підтверджений COVID-19: тяжкий перебіг захворювання
Критерії: ≥1 з наступного: частота дихання ≥30/хв (дорослі); ≥40/хв (діти <5); насичення крові киснем 93-94%; співвідношення PaO₂/FiO₂ <300; інфільтрати в легенях >50% легеневого поля. Основна терапія - оптимальна підтримуюча терапія в лікарняній палаті (або відділенні/палаті інтенсивної терапії); - киснева підтримка; - системні кортикостероїди перорально або внутрішньовенно. Може застосовуватися дексаметазон або інші кортикостероїди, такі як гідрокортизон, метилпреднізолон. Доза дексаметазону 6 мг один раз/добу є еквівалентною (з точки зору глюкокортикоїдного ефекту) 32 мг метилпреднізолону (8 мг кожні 6 год або 16 мг кожні 12 год) або 150 мг гідрокортизону (50 мг кожні 8 год). Тривалість лікування до 7-10 днів (або до виписки із закладу охорони здоров'я, якщо це відбудеться раніше). Застереження: контролюйте рівень глюкози, незалежно від того, чи відомо, що у пацієнта цукровий діабет; призначення низькомолекулярних гепаринів (НМГ), якщо це не протипоказано (детальніше – див. пункт 2 частини III); за умови приєднання бактеріальної флори ретельно розгляньте застосування протимікробних або протигрибкових засобів відповідно до локальної епідеміології (детальніше – див. пункт 4 частини III). Варіанти додаткової терапії (за клінічними показаннями): - розгляньте ремдесивір Ремдесивір найкраще призначати у перші 5 днів від появи перших симптомів захворювання, але можливо у будь-якій термін за наявності клінічних показань. У перший день – навантажувальна доза 200 мг один раз на добу (в/в протягом 30-120 хв), з другого дня – підтримуюча доза 100 мг один раз на добу (в/в протягом 30-120 хв). Тривалість лікування: 5 днів для пацієнтів, які не потребують штучної вентиляції легень (ШВЛ) або екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО). При відсутності ефекту або якщо пацієнт перебуває на штучній вентиляції легень (ШВЛ) або екстракорпоральній мембранній оксигенації (ЕКМО) – курс лікування складає 10 днів. Застереження (див. у повній версії протоколу). - розгляньте фавіпіравір у перший день – навантажувальна доза по 1600 мг 2 рази на добу, надалі – по 600 мг 2 рази на добу. Тривалість лікування 5-14 днів. Застереження (див. у повній версії протоколу) - розгляньте 10% імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення у складі комплексної терапії дорослих пацієнтів з тяжкою пневмонією, яка викликана коронавірусною інфекцією SARS-CoV-2/COVID-19. У хворих з тяжким перебігом захворювання, що супроводжується наростаючими явищами інтоксикаційного синдрому та дихальної недостатності, негативною лабораторною динамікою, а саме: прогресуючим підвищенням рівня С-реактивного білка понад 50 Од, прогресуючою абсолютною лімфопенією, підвищенням рівня ферритину та ІЛ-6 (якщо доступне визначення) розглянути можливість застосування 10% імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення в дозі 0,8-1,0 г/кг один раз на добу протягом 2 діб від початку погіршення стану (курсова доза 1,6-2,0 г/кг ідеальної маси тіла). Кратність інфузій та швидкість введення визначаються лікарем залежно від стану пацієнта. Добова доза може бути скоригована з міркувань неперевищення максимального добового об'єму інфузійної терапії. Обов'язковим є контроль стану системи згортання крові та діурезу, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла. Застереження: внаслідок лікування препаратами імуноглобуліну може виникнути тромбоз. Слід здійснити загальну оцінку в'язкості крові у пацієнтів з ризиком підвищеної в'язкості, включаючи пов'язану з криоглобулінами, хіломікронемією голодування/помітно високим рівнем тригліцеролів (тригліцеридів) або моноклональною гамопатією. (див. у повній версії протоколу) Для пацієнтів з ризиком виникнення тромбозу практикується введення препаратів імуноглобуліну у мінімальних дозах та з мінімальною швидкістю інфузії. Перед застосуванням препарату слід переконатися у належному рівні гідратації пацієнта. У пацієнтів з ризиком виникнення підвищеної в'язкості слід здійснювати контроль симптомів тромбозу та оцінку в'язкості крові. - розгляньте тоцилізумаб При прогресуванні захворювання тоцилізумаб призначають не раніше 7-го дня від початку клінічних симптомів або з урахуванням рентгенологічних змін (у деяких хворих клінічні ознаки початкового періоду відсутні). Показання до призначення тоцилізумабу: інтерстиціальна пневмонія з гострою дихальною недостатністю, прогресуюча дихальна недостатність, потреба підключення до неінвазивної або інвазивної вентиляції, наявність позалегенових уражень органів. Підвищення рівня С-реактивного білка, D-димеру та феритину корелює з підвищенням рівня ІЛ-6 та поганим результатом у пацієнтів з тяжкою інфекцією COVID-19. Якщо визначити рівні ІЛ-6 неможливо, розглянути введення тоцилізумабу у хворих із прогресуючим тяжким перебігом захворювання та зростаючими показниками С-реактивного білку. Протипоказання до призначення тоцилізумабу: АСТ/АЛТ >5 раз вище норми; кількість нейтрофілів <500 кількість тромбоцитів < 50000; сепсис не спричинений SARS-CoV-2; підвищений рівень прокальцитоніну більш, ніж в 2 рази; наявність коморбідних станів, що можуть призвести до негативного прогнозу, ускладнений дивертикуліт, піодерміт, негативна відповідь на імуносупресивну терапію. Тоцилізумаб 4-8 мг/кг (рекомендована доза 400 мг), введення дози впродовж 1 год на 100 мл 0,9% фізіологічного розчину. У разі відсутності відповіді на терапію повторна доза може бути введена через 12 год. Максимальна курсова доза – 2 введення (800 мг). Тоцилізумаб не рекомендовано вводити більше 2 разів. Протипоказання відповідно до інструкції для медичного застосування тоцилізумабу
Підтверджений COVID-19: критичний перебіг захворювання
Критерії: ≥1 з наступного: гострий респіраторний дистрес синдром; сепсис; змінена свідомість; поліорганна недостатність. Основна терапія - оптимальна підтримуюча терапія у відділенні/палаті інтенсивної терапії; - механічна вентиляція легень; - призначення низькомолекулярних гепаринів (НМГ), якщо це не протипоказано (детальніше – див. пункт 2 частини III); - системні кортикостероїди внутрішньовенно. Може застосовуватися дексаметазон або інші кортикостероїди, такі як гідрокортизон, метилпреднізолон; Доза дексаметазону 6 мг один раз/добу є еквівалентною (з точки зору глюкокортикоїдного ефекту) 32 мг метилпреднізолону (8 мг кожні 6 год або 16 мг кожні 12 год) або 150 мг гідрокортизону (50 мг кожні 8 год). Тривалість лікування до 7-10 днів. Застереження: контролюйте рівень глюкози, незалежно від того, чи відомо, що у пацієнта цукровий діабет; - спеціальна профілактика та лікування гострого респіраторного дистрес-синдрому (детальніше – див. пункт 5 частини III); - запобігання подальшому фіброзу легень; - за умови приєднання бактеріальної флори ретельно розгляньте застосування протимікробних або протигрибкових засобів відповідно до локальної епідеміології (детальніше – див. пункт 4 частини III). Відстеження вторинних бактеріальних та опортуністичних інфекцій (Aspergillus). Варіанти додаткової терапії (за клінічними показаннями): - розгляньте тоцилізумаб При прогресуванні захворювання тоцилізумаб призначають не раніше 7-го дня від початку клінічних симптомів або з урахуванням рентгенологічних змін (у деяких хворих клінічні ознаки початкового періоду відсутні). Показання, протипоказання до призначення тоцилізума (див. вище та у повній версії Протоколу) Тоцилізумаб 4-8 мг/кг (рекомендована доза – 400 мг), введення дози впродовж 1 год на 100 мл 0,9% фізіологічного розчину. У разі відсутності відповіді на терапію повторна доза може бути введена через 12 год. Максимальна курсова доза – 2 введення (800 мг). Тоцилізумаб не рекомендовано вводити більше 2 разів. Протипоказання відповідно до інструкції для медичного застосування тоцилізумабу; - розгляньте 10% імуноглобулін людини нормальний для внутрішньовенного введення у складі комплексної терапії дорослих пацієнтів з тяжкою пневмонією, яка викликана коронавірусною інфекцією SARS-CoV-2/COVID-19. У хворих із критичним перебігом захворювання, що супроводжується наростаючими явищами інтоксикаційного синдрому та дихальної недостатності, негативною лабораторною динамікою, а саме: прогресуючим підвищенням рівня С-реактивного білка понад 50 Од, прогресуючою абсолютною лімфопенією, підвищенням рівня ферритину та ІЛ-6 (якщо доступне визначення) розглянути можливість застосування 10% імуноглобуліну людини нормального для внутрішньовенного введення в дозі 0,8-1,0 г/кг один раз/добу протягом 2 діб від початку погіршення стану (курсова доза – 1,6-2,0 г/кг ідеальної маси тіла). Кратність інфузій та швидкість введення визначаються лікарем залежно від стану пацієнта. Добова доза може бути скоригована з міркувань неперевищення максимального добового об'єму інфузійної терапії. Обов'язковим є контроль стану системи згортання крові та діурезу, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла. Застереження (див. вище та у повній версії Протоколу). Для пацієнтів із ризиком виникнення тромбозу практикується введення препаратів імуноглобуліну у мінімальних дозах та з мінімальною швидкістю інфузії. Перед застосуванням препарату слід переконатися у належному рівні гідратації пацієнта. У пацієнтів із ризиком виникнення підвищеної в'язкості слід здійснювати контроль симптомів тромбозу та оцінку в'язкості крові.

2. Антикоагулянтна терапія у пацієнтів із COVID-19

Низькомолекулярні гепарини (НМГ) є препаратами вибору для фармакологічної тромбoproфілактики у хворих пацієнтів, які мають фактори високого ризику розвитку венозних тромботичних ускладнень, за винятком пацієнтів з вираженою дисфункцією нирок (для яких нефракціонований гепарин може розглядатися на основі ретельної оцінки ризик/користь) та у пацієнтів з гепарин-індукованою

тромбоцитопенією в анамнезі. У таких пацієнтів фонапаринукс (2,5 мг 1 раз підшкірно) розглядається як альтернативне лікування.
Рекомендовано використовувати два різні схематичні алгоритми:
1) антикоагулянтна терапія госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 та після виписки;
2) антикоагулянтна терапія у негоспіталізованих пацієнтів із COVID-19.

1) Антикоагулянтна терапія госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 та після їх виписки
Дане призначення є корисним для більшості пацієнтів, проте у пацієнтів з високим ризиком кровотечі (наприклад, при низькому рівні тромбоцитів, недавніх великих кровотечах, гемодіалізі тощо) ризику та переваги тромбoproфілактики слід зважувати в індивідуальному порядку.

Продовження на стор. 23.

Доведений та передбачуваний захист¹



Наявність
мультидозового
флакона²



Висока ефективність
та безпека, що доведено
клінічними дослідженнями¹



Шприц-доза
з захисною
системою голки³



SANOFI

Інформація про препарат КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл: по 0,2 мл, 0,4 мл, 0,8 мл у шприц-дозі із захисною системою голки, РП № UA/7182/01/01, зміни затверджено Наказом МОЗ України №978 від 26.04.2019; КЛЕКСАН®300, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл: по 3 мл в багатодозовому флаконі, РП № UA/10143/01/01, зміни затверджено Наказом МОЗ України №1655 від 22.07.2019.

Склад. Діюча речовина: еноксапарин; 1 мл розчину містить еноксапарину натрію 10 000 анти-Ха МО, що еквівалентно еноксапарину натрію 100 мг; 1 шприц-доза містить 2000 МО анти-Ха/0,2 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 20 мг, або 4000 МО анти-Ха/0,4 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 40 мг, або 8000 анти-Ха МО/0,8 мл, що еквівалентно 80 мг еноксапарину натрію. Еноксапарин натрію – це біологічна речовина, яку отримують шляхом лужної деполімеризації бензилового ефіру гепарину, який походить зі слизової оболонки кишечника свиней. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Група гепарину. Код АТХ B01A B05. **Показання.** Препарат показаний для застосування дорослим для: профілактики венозних тромбоемболічних (ВТЕ) ускладнень у хірургічних пацієнтів з помірним та високим ризиком, особливо у пацієнтів, які підлягають ортопедичним або загальному хірургічним оперативним втручанням, в тому числі оперативним втручанням з приводу онкологічних захворювань. Профілактики ВТЕ ускладнень у терапевтичних пацієнтів з гострими захворюваннями (такими як гостра серцева недостатність, дихальна недостатність, тяжкі інфекції або ревматичні захворювання) та зниженою рухливістю, які мають підвищений ризик виникнення венозної тромбоемболії. Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), за винятком випадків ТЕЛА, при яких може бути необхідним проведення тромболітичної терапії або хірургічного втручання. Профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу. При гострому коронарному синдромі: для лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI), у комбінації з пероральним прийомом ацетилсаліцилової кислоти; для лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI), в тому числі у пацієнтів, яким планується медикаментозне лікування або подальше черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до еноксапарину натрію, гепарину або його похідних, в тому числі інших низькомолекулярних гепаринів, або до будь-якої з допоміжних речовин. Наявність в анамнезі імунітопосередкованої гепариніндукованої тромбоцитопенії у межах останніх 100 днів за наявності циркулюючих антитіл. Активна клінічно значуща кровотеча і стани з високим ризиком виникнення кровотечі, в тому числі нещодавно перенесений геморагічний інсульт, виразка шлунково-кишкового тракту, присутність зляклого новоутворення з високим ризиком кровотечі, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному мозку, спинному мозку або очях, відоме або підозрюване варикозне розширення вен стравоходу, артеріовенозні мальформації, судинні аневризми або серйозні вади розвитку інтраспінальних або інтрацеребральних судин. Спінальна або епідуральна анестезія або локорегіонарна анестезія, якщо еноксапарин натрію використовувався для лікування у межах попередніх 24 годин. Додатково для КЛЕКСАН®300: підвищена чутливість до бензилового спирту; з огляду на вміст бензилового спирту еноксапарин натрію у формі випуску в багатодозових флаконах не повинен призначатися новонародженим та недоношеним новонародженим. **Спосіб застосування та дози.** Препарат не можна вводити внутрішньов'язово. Для профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень після оперативних втручань, лікування ТГВ і ТЕЛА, лікування нестабільної стенокардії та NSTEMI еноксапарин натрію слід вводити шляхом п/ш ін'єкцій. Для лікування гострого STEMI застосування препарату слід розпочинати з однократної в/в болюсної ін'єкції з подальшим негайним п/ш введенням. Для профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу препарат вводиться у артеріальну лінію діалізного контуру. Див. повну інструкцію для медичного застосування препарату. **Побічні реакції.** Дуже часто: підвищення рівнів печінкових ферментів (головним чином рівнів трансаміназ більш ніж у 3 рази від верхньої межі норми). Часто: геморагічні явища, геморагічна анемія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз; алергічна реакція; головний біль; кропив'янка, свербіння, еритема; гематома у місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції, інша реакція у місці ін'єкції (наприклад набряк, крововилив, гіперчутливість, запалення, об'ємне утворення, біль або інші реакції). **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Еноксапарин слід призначати вагітним лише у разі встановлення лікарем чіткої потреби у такому лікуванні. За вагітними жінками, які отримують еноксапарин, необхідно здійснювати ретельне спостереження щодо виникнення ознак кровотечі або надмірної антикоагулянтної дії, а також потрібно застерегти таких пацієнок про ризик геморагічних явищ. Всмоктування еноксапарину при пероральному прийомі є малоімовірним, тому його можна застосовувати під час годування груддю. **Діти.** Безпека та ефективність застосування еноксапарину наразі не встановлені. КЛЕКСАН®300 містить бензиловий спирт і не повинен застосовуватися у новонароджених та у недоношених новонароджених. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

1. Iqbal Z., Cohen M. Enoxaparin: a pharmacologic and clinical review. Expert Opin Pharmacother. 2011 May;12(7):1157-70.

2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН®, 10 000 анти-Ха МО/мл: по 3 мл в багатодозовому флаконі, РП № UA/10143/01/01, зміни затверджено Наказом МОЗ України №1655 від 22.07.2019

3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл: по 0,8 мл у шприц-дозі із захисною системою голки, РП № UA/7182/01/01; по 0,2 мл, або 0,4 мл у шприц-дозі із захисною системою голки, РП № UA/7182/01/01, зміни затверджено Наказом МОЗ України №978 від 26.04.2019.

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Київ, 01033, вул. Жиланська, 48-50а, тел.: +380 (44) 354 20 00. www.sanofi.ua

SAUA.ENO.18.02.0087(1)а (6 December 2019)



Протокол

«Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»

Продовження. Початок на стор. 20.

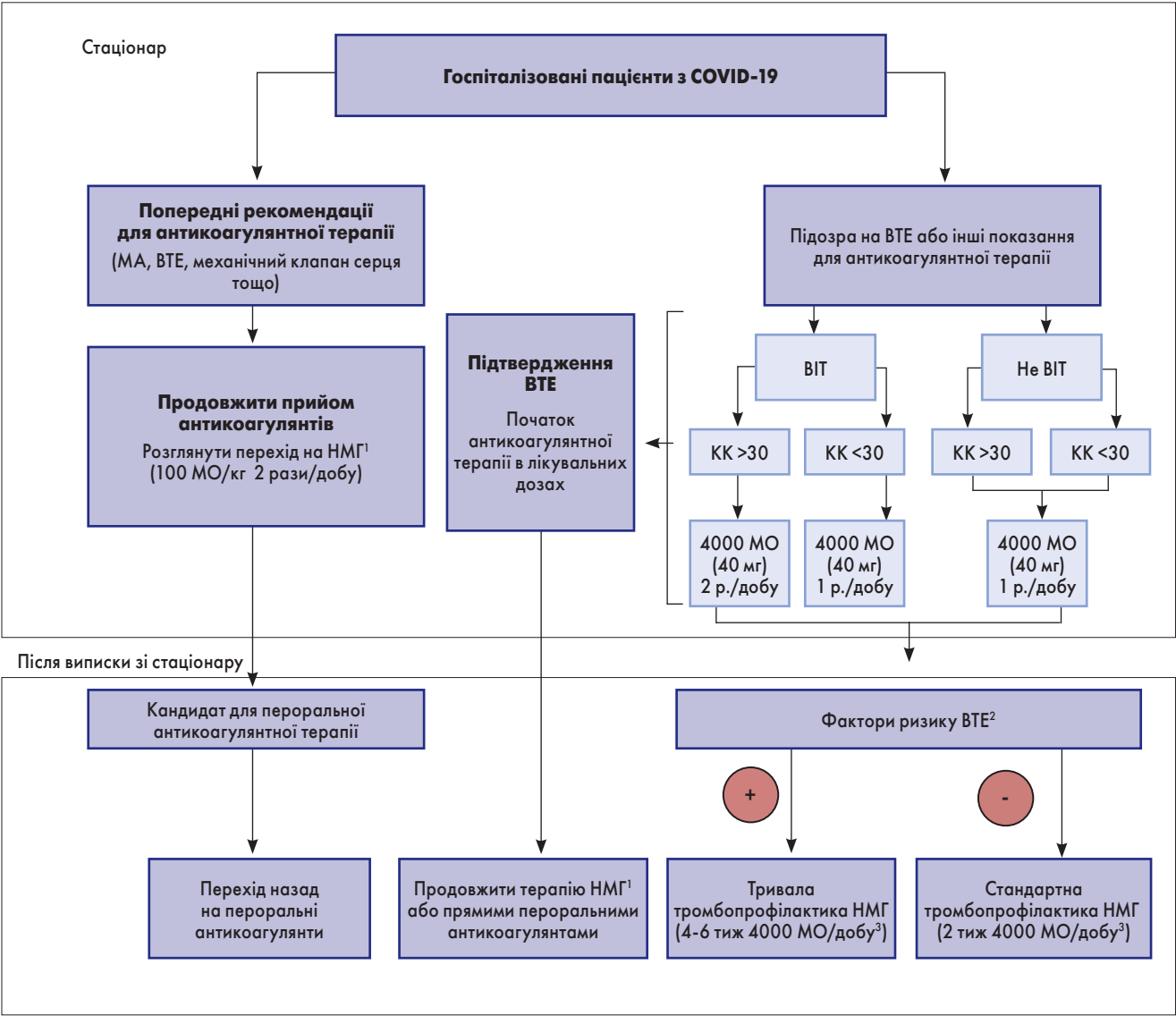


Рис. 1. Антикоагулянтна терапія госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 на період госпіталізації та після виписки зі стаціонару (на прикладі застосування еноксапарину)*

- 1) розгляньте можливість переходу на НМГ при таких умовах: тяжкохворий пацієнт, симптоми зі сторони ШКТ, заплановані інвазивні процедури, нестабільний МНВ та/або наявність взаємодії лікарських препаратів;
- 2) перебування в стаціонарному відділенні, тромбофілія, ожиріння, іммобілізація, серцева недостатність, дихальна недостатність, вік >70 років, особистий або сімейний анамнез венозної тромбоемболії, активний перебіг раку та/або велика хірургічна операція за останні 3 місяці;
- 3) якщо можливо (прихильність, відповідальний прийом пероральних препаратів тощо), розгляньте лікування прямими пероральними антикоагулянтами або самостійне введення низькомолекулярних гепаринів.

Скорочення: МА – миготлива аритмія (фібриляція передсердь); ВТЕ – венозна тромбоемболія; ВІТ – відділення інтенсивної терапії; КК – кліренс креатиніну; НМГ – низькомолекулярні гепарини; ШКТ – шлунково-кишковий тракт; МНВ – міжнародне нормалізоване відношення.

*Примітка: дозування інших НМГ – надропарин, далтепарин та беміпарин, які зареєстровані в Україні, слід визначати відповідно до інструкції для медичного застосування.

Таблиця 3. Оцінка ризику розвитку венозної тромбоемболії за шкалою Падуа	
Фактор ризику	Бали
Активний перебіг онкологічних захворювань (локальні або віддалені метастази та/або хіміотерапія або радіотерапія впродовж останніх 6 міс.)	3
Венозна тромбоемболія в анамнезі (за винятком тромбозу поверхневих вен)	3
Обмежена рухливість (ліжковий режим протягом ≥ 3 дб з можливістю здійснювати гігієнічні процедури в туалетній кімнаті) через наявні у пацієнта обмеження або за приписом лікаря	3
Відома тромбофілія (дефекти антитромбіну, протейну С або S, фактора V Лейден, мутація протромбіну G20210A, антифосфоліпідний синдром)	3
Травма та/або операція ≤1 міс назад	2
Вік ≥70 років	1
Серцева та/або дихальна недостатність	1
Гострий інфаркт міокарда або ішемічний інсульт	1
Гостре інфекційне та/або ревматологічне захворювання	1
Ожиріння (індекс маси тіла ≥30 кг/м)	1
Застосування гормональної терапії	1
Загальна оцінка факторів ризику (сума балів)	
Сума балів >4 вказує на високий ризик венозної тромбоемболії та необхідність призначення фармакологічної тромбoproфілактики.	

При надходженні пацієнта в заклад охорони здоров'я:

– необхідно врахувати можливість венозних тромбоемболій при діагностиці та протягом усього періоду госпіталізації, а для пацієнтів із високим ризиком венозної тромбоемболії – протягом 4-6 тижнів.

Пацієнтам з раніше призначеною терапевтичною антикоагулянтною терапією слід продовжувати отримувати терапевтичну антикоагулянтну терапію. Перехід на терапевтичну дозу низькомолекулярних гепаринів замість пероральної антикоагулянтної терапії (антагоністи вітаміну К або прямі пероральні антикоагулянти) слід розглядати у таких випадках: для тяжкохворих пацієнтів, пацієнтів із шлунково-кишковими захворюваннями, для пацієнтів із запланованими інвазивними процедурами, пацієнтів із нестабільним міжнародним нормалізованим відношенням (МНВ) та/або при наявності взаємодій між лікарськими засобами.

Розгляньте призначення профілактичної антикоагулянтної терапії низькомолекулярними гепаринами пацієнтам, які не мають попередніх показань до антикоагулянтної терапії або мають ризик венозних тромбоемболій при діагностиці за шкалою Падуа ≥4.

Режим антикоагулянтної терапії у пацієнтів із попереднім показанням до терапевтичної антикоагулянтної терапії:

Для пацієнтів з попереднім показанням до терапевтичної антикоагулянтної терапії (наприклад, фібриляція передсердь, венозна тромбоемболія, штучний клапан серця тощо) рекомендовано продовжити антикоагулянтну терапію в терапевтичній дозі. Якщо пероральна антикоагулянтна терапія переходить на парентеральну, рекомендовано терапевтична доза низькомолекулярних гепаринів 100 МО анти-Ха/кг двічі на добу у пацієнтів з високим ризиком тромботичного ускладнення (штучний клапан серця, недавні венозна тромбоемболія або тромбофілія високого ризику, фібриляція передсердь із попереднім інсультом або з високим балом за шкалою CHADS-VASc).

Антикоагулянтна терапія для тромбoproфілактики у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19:

Для пацієнтів, які не перебувають у відділеннях інтенсивної терапії, рекомендується профілактична доза еноксапарину 4000 анти-Ха МО (40 мг; 0,4 мл) один раз на добу за умови кліренсу креатиніну >30 мл/хв. При кліренсі креатиніну від 15 до 30 мл/хв дозу слід НМГ зменшити вдвічі – 2000 анти-Ха (20 мг; 0,2 мл) один раз на добу.

Для пацієнтів, які перебувають у відділеннях інтенсивної терапії, рекомендуються високі профілактичні дози НМГ – еноксапарин 4000 анти-Ха МО (40 мг; 0,4 мл) двічі на добу для пацієнтів із кліренсом креатиніну >30 мл/хв. Для пацієнтів з кліренсом креатиніну від 15 до 30 мл/хв пропонується використовувати зменшену дозу НМГ – еноксапарин 4000 анти-Ха МО (40 мг; 0,4 мл) один раз на добу. У разі вираженої ниркової дисфункції (кліренс креатиніну <15 мл/хв) слід розглянути питання про застосування нефракціонованого гепарину (НФГ) 5000 ОД підшкірно 2-3 рази на добу.

Дозування інших низькомолекулярних гепаринів, які зареєстровані в Україні, а саме надропарину, далтепарину та беміпарину, слід визначати відповідно до інструкції для медичного застосування.

Рекомендується обмежувати терапевтичну антикоагулянтну терапію пацієнтам із попереднім показанням до неї або пацієнтам із венозною тромбоемболією. Терапевтична антикоагулянтна терапія у пацієнтів із COVID-19 може бути пов'язана з покращенням результатів у окремих тяжкохворих пацієнтів, особливо у пацієнтів, що знаходяться на ШВЛ, але ця

Продовження на стор. 24.



Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»

Продовження. Початок на стор. 20.

інформація повинна бути зважена із ризиками кровотечі. Тому рекомендується обмежити використання терапевтичної антикоагулянтної терапії у пацієнтів без чітких показань.

У пацієнтів із високим ризиком кровотечі (наприклад, при низькому рівні тромбоцитів, недавніх великих кровотечах, гемодіалізі тощо) ризики та переваги тромбoproфілактики слід зважувати в індивідуальному порядку.

Протипоказання до медикаментозної профілактики венозної тромбоемболії

У випадку протипоказань до медикаментозної профілактики венозної тромбоемболії слід застосовувати механічні заходи профілактики (переміжна пневматична компресія нижніх кінцівок):

- кількість тромбоцитів $<50 \cdot 10^9/\text{л}$;
- високий ризик кровотечі;
- травма з високим ризиком кровотечі;
- активна кровотеча;
- гепарин-індукована тромбоцитопенія;
- геморагічний інсульт;
- гострий бактеріальний ендокардит;
- нестабільна артеріальна гіпертензія: систолічний тиск >180 або діастолічний тиск >110 мм рт. ст.; печінкова недостатність.

Режим антикоагулянтної терапії для лікування венозної тромбоемболії, пов'язаної з COVID-19:

Пацієнтам, у яких розвивається венозна тромбоемболія під час госпіталізації з діагнозом COVID-19, рекомендується лікування терапевтичними дозами низькомолекулярних гепаринів (100 МО анти-Ха/кг двічі на добу). У пацієнтів із кліренсом креатиніну (КК) <30 мл/хв слід враховувати терапевтичну регульовану дозу низькомолекулярних гепаринів. Пацієнтам із КК <15 мл/хв рекомендується використовувати нефракціонованого гепарину (НФГ), якщо є достатній досвід його застосування.

D-димер

Не рекомендується регулярно адаптувати режим антикоагулянтної терапії на основі рівнів D-димеру, оскільки результати можуть змінюватися залежно від використовуваного аналізу. Однак підвищення рівня D-димеру може вказувати на розвиток венозної тромбоемболії і може коригувати рішення стосовно проведення візуалізації венозної тромбоемболії.

Скринінг на венозну тромбоемболію

Систематичний скринінг на венозні тромбоемболії у пацієнтів із COVID-19 не рекомендується, але слід підвищити рівень обізнаності щодо можливого розвитку венозної тромбоемболії під час госпіталізації (звертайте увагу на такі клінічні ознаки, як припухлість нижньої кінцівки, гіпоксемія, непропорційна дихальному стану, гостра правощуночкова недостатність або розширення правого шлуночка за даними ультразвукового дослідження, проблеми з катетером тощо), судом у нижніх кінцівках (особливо вночі можуть бути внаслідок тромбозу глибоких вен).

Візуалізація має бути виконана у всіх випадках з підозрою на венозну тромбоемболію. У разі клінічно подібного, але непідтвердженого діагнозу антикоагулянтна терапія може розглядатися, особливо у відділенні інтенсивної терапії.

Моніторинг анти-Ха

Не рекомендується проводити систематичний моніторинг антикоагулянтної терапії за допомогою визначення рівнів анти-Ха (крім випадків застосування низькомолекулярних гепаринів в лікувальних дозах). За можливості пропонується провести визначення анти-Ха при підозрі на накопичення низькомолекулярних гепаринів (і, відповідно, при підвищеному ризикі виникнення кровотечі) за таких обставин: у пацієнтів із низькою або надмірною вагою тіла (індекс маси тіла <18 або індекс маси тіла

>30 кг/м) або нирковою недостатністю (зниження КК <60 мл/хв) або у пацієнтів із геморагічним діатезом.

Антикоагулянтна терапія після виписки із закладу охорони здоров'я

Рекомендовано продовжувати антикоагулянтну терапію після виписки із закладу охорони здоров'я:

- у пацієнтів з попередніми показаннями до терапевтичної антикоагулянтної терапії рекомендується повернутися до початкової пероральної антикоагулянтної терапії та режиму її застосування;
 - пацієнтам, у яких розвинулася венозна тромбоемболія в період госпіталізації, рекомендується продовжувати терапію низькомолекулярними гепаринами під амбулаторним контролем. Перехід на оральну терапію, наприклад прямі пероральні антикоагулянти (DOAC), можна розглядати тільки в окремих пацієнтів, які знаходяться в задовільному загальному стані й у яких більше немає симптомів COVID-19. Тривалість терапевтичної антикоагулянтної терапії повинна становити не менше 3 місяців (зазвичай);
 - у пацієнтів без попередніх показань до терапевтичної антикоагулянтної терапії, які отримували тромбoproфілактику під час госпіталізації, пропонується продовжити тромбoproфілактику в дозі (для еноксапарину) 4000 анти-Ха МО один раз на добу протягом 2 тижнів. Якщо присутні додаткові чинники ризику для венозних тромбозів та емболій (тобто перебування у відділенні інтенсивної терапії, тромбoфілія в анамнезі, ожиріння, куріння, використання високих доз естрогену, імобілізація, серцева недостатність, дихальна недостатність, вік >70 років, активний перебіг раку, особистий або сімейний анамнез венозної тромбоемболії та/або серйозна операція за останні 3 місяці), пропонується розширена тромбoproфілактика протягом 4-6 тижнів після виписки. Це продовження тромбoproфілактики слід обговорювати відповідно до балансу «ризик – користь» (ризик кровотечі та інші фактори ризику).
- Щоб обмежити контакт із працівниками охорони здоров'я, коли пацієнти повертаються додому, можна розглянути можливі антикоагулянти (DOAC), якщо пацієнт потребує терапевтичної антикоагулянтної терапії, пероральний прийом можливий і немає порушень функції нирок (ШКФ >15 мл/хв/1,73 м²).

2) Антикоагулянтна терапія у негоспіталізованих пацієнтів з COVID-19

Дане призначення є корисним для більшості пацієнтів, проте у пацієнтів із високим ризиком кровотечі (наприклад, при низькому рівні тромбоцитів, недавні великі кровотечі, діаліз тощо) ризики та переваги тромбoproфілактики слід зважувати в індивідуальному порядку.

Загальні положення

- Якщо стан пацієнта дозволяє, слід стимулювати розширення активності для зниження ризику венозної тромбоемболії;
- знати про ознаки та симптоми венозної тромбоемболії; у разі підозри на венозну тромбоемболію пацієнт повинен бути направлений на відповідне діагностичне тестування. У період очікування результатів діагностичного тестування можна починати терапевтичну антикоагулянтну терапію, якщо клінічна підозра є великою, а ризик кровотечі – низьким;
- якщо низькомолекулярні гепарини потрібно приймати вдома, слід заохочувати самостійне його застосування пацієнтами, щоб уникнути контакту з працівниками охорони здоров'я.

Пацієнти, які отримують постійну антикоагулянтну терапію:

- у всіх випадках антикоагулянтна терапія має бути продовжена (якщо це не протипоказано);
- у пацієнтів, які постійно приймають антагоністи вітаміну К, рекомендовано не змінювати

стандарт медичної допомоги, за умови, що пацієнт може продовжувати пероральний прийом і має стабільне міжнародне нормалізоване відношення (МНВ);

- у пацієнтів, які постійно приймають прямі пероральні антикоагулянти або низькомолекулярні гепарини, слід розглядати контроль функції нирок у пацієнтів із супутньою хронічною хворобою нирок або у пацієнтів із високою температурою, шлунково-кишковими симптомами та/або зменшенням дози препарату.

Пацієнти з невстановленою венозною тромбоемболією або іншими показаннями для профілактичної антикоагулянтної терапії:

- у пацієнтів із підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2, які не мають симптомів або мають незначні симптоми, рекомендовано не проводити профілактичну антикоагулянтну терапію;
- **тривалість профілактики у негоспіталізованих пацієнтів (якщо постійна антикоагулянтна терапія не потребується) рекомендується протягом 14 днів.** Через 14 днів необхідність у пролонгації профілактичного лікування має бути переглянута.

Антикоагулянтна терапія під час вагітності та в післяпологовому періоді у жінок із COVID-19

Підкреслюється, що ці вказівки не змінюють стандартного антикоагулянтного режиму під час вагітності та після пологів. Вагітність не змінює загальних рекомендацій.

Негоспіталізовані жінки:

- у вагітних із підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2/COVID-19 без тяжких симптомів не застосовувати тромбoproфілактику, якщо не призначено інше;
 - вагітним із вираженими симптомами COVID-19 (висока температура, імобілізація тощо) призначається тромбoproфілактика.
- Госпіталізовані жінки:
- для госпіталізованих безсимптомних пацієнтів із COVID-19 проводиться стандартна оцінка ризику для тромбoproфілактики в акушерстві. Таку оцінку повторюють при необхідності;
 - для госпіталізованих, які мають симптоматичний перебіг COVID-19, проводиться тромбoproфілактика (якщо вона не протипоказана);
 - якщо підтверджено венозну тромбоемболію, лікування антикоагулянтами (НМГ під час вагітності) продовжують протягом 6 тижнів після пологів та протягом мінімум 3 місяців;
 - профілактику венозних тромбоемболій розглядають у породіль із COVID-19 на основі індивідуальної оцінки ризику;
 - якщо передпологова медикаментозна профілактика не проводилась, післяпологова профілактика не проводиться за відсутності або помірних симптомів, пологи неускладнені та відсутні акушерські показання для післяпологової профілактики венозних тромбоемболій;
 - якщо проводилась передпологова профілактика у зв'язку із COVID-19, продовжуйте профілактику протягом 14 днів. Через 14 днів потребу в антикоагулянтній терапії слід повторно оцінити відповідно до співвідношення «ризик – користь» (тяжкості зараження COVID-19 та інших факторів ризику).

3. Рання підтримуюча терапія за наявності тяжкої гострої респіраторної інфекції (ТГРІ)

Слід ініціювати кисневу терапію починаючи з 5 л/хв та регулювати швидкість потоку до досягнення цільового рівня $\text{SpO}_2 >93\%$ у невагітних дорослих та $\text{SpO}_2 >92-95\%$ у вагітних пацієнток. Діти з екстремними ознаками (утруднене чи відсутнє дихання, гострий респіраторний дистрес-синдром, центральний ціаноз, шок, кома або судоми) повинні отримувати кисневу терапію під час реанімаційних заходів до досягнення $\text{SpO}_2 >94\%$; в іншому випадку цільовий SpO_2 становить $>90\%$. Необхідно використовувати контактні заходи безпеки при роботі із забрудненими кисневими інтерфейсами пацієнтів із COVID-19.

Пацієнтам у тяжкому стані без ознак шоку слід обережно вводити рідини внутрішньовенно (рестриктивна стратегія інфузійної терапії), оскільки швидке



введення рідини може погіршити оксигенацію, особливо в умовах обмеженого доступу до механічної вентиляції.

4. Протимікробна терапія бактеріальної ко-інфекції у пацієнтів із COVID-19

Протимікробні препарати не діють на вірус, тому протимікробна терапія має застосовуватися у хворих з COVID-19 тільки за наявності підтвердженої бактеріальної ко-інфекції (тобто після отримання результатів позитивного бактеріологічного аналізу крові та/або мокротиння). Але враховуючи те, що результатів аналізу треба чекати кілька днів, антибіотики, за певних показань, можуть призначатися емпірично.

Показанням до емпіричної протимікробної терапії у хворих із COVID-19 є приєднання бактеріальної ко-інфекції (бактеріальна пневмонія, сепсис, септичний шок, інфекція сечовивідних шляхів тощо). Бактеріальна ко-інфекція спостерігається менш ніж у 10% пацієнтів з COVID-19. Пацієнти, які перебувають у палатах інтенсивної терапії, мають вищу ймовірність бактеріальної інфекції порівняно з пацієнтами в інших відділеннях.

Варто зауважити, що недоцільне застосування протимікробних препаратів може призвести до розвитку бактеріальної резистентності та інфекції *Clostridioides difficile*.

- Рекомендовано:
- при підозрі чи підтвердженій інфекції COVID-19 із легким перебігом не призначати антибіотики в лікувальних або профілактичних цілях. У переважній більшості випадків призначення антибактеріальних препаратів амбулаторним пацієнтам є недоцільним;

- при підозрі чи підтвердженій інфекції COVID-19 із середньотяжким перебігом не призначати антибіотики без наявності клінічної підозри на бактеріальну інфекцію;
- при підозрі чи підтвердженій інфекції COVID-19 із тяжким перебігом призначати антибактеріальні препарати в якості емпіричної терапії проти всіх можливих патогенів на підставі клінічного діагнозу (наприклад, негоспітальна або госпітальна пневмонія), епідеміологічних даних та регіональних/місцевих даних щодо бактеріальної резистентності.

Пацієнтам у тяжкому стані слід починати емпіричну протимікробну терапію з урахуванням всіх ймовірних збудників якомога швидше (за можливості протягом 1 год від встановлення сепсису та протягом 4 год від встановлення діагнозу «бактеріальна пневмонія»).

При встановленні діагнозу вторинної бактеріальної пневмонії слід звертати увагу на: погіршення загального стану, лихоманку, появу гнійного мокротиння (може бути запізним симптомом). З лабораторних показників найбільш інформативним є рівень прокальцитоніну у крові; якщо він нормальний, показання до антибіотикотерапії, як правило, відсутні. Менш інформативними є такі показники, як лейкоцитоз та зсув лейкоцитарної формули вліво. Для встановлення діагнозу бактеріальної пневмонії також застосовують бронхоскопію.

Протимікробну терапію слід коригувати на основі результатів мікробіологічних досліджень і клініко-лабораторних даних (наприклад, рівень прокальцитоніну у крові). Ефективність протимікробної терапії слід оцінювати щодня для своєчасного прийняття рішення про деескалацію.

Емпіричну протимікробну терапію слід скорочувати на підставі результатів мікробіологічного

дослідження та клінічної оцінки. Регулярно переглядайте можливість переходу із внутрішньовенного на пероральний шлях введення та забезпечуйте таргетне лікування на основі результатів мікробіологічного аналізу.

Тривалість емпіричної протимікробної терапії повинна бути настільки короткою, наскільки це можливо; як правило — 3-5 діб із наступним призначенням цілеспрямованої антибактеріальної терапії після отримання результатів бактеріологічного дослідження.

Антибіотикопрофілактика у пацієнтів із COVID-19

Антибіотикопрофілактику не слід проводити у хворих із COVID-19, виключенням можуть бути хворі з тяжкими супутніми захворюваннями: декомпенсований цукровий діабет, імуносупресія та імунodefіцит, та хворі, які перебувають на штучній вентиляції легень.

5. Гострий респіраторний дистрес-синдром і гіпоксемічна дихальна недостатність у хворих на COVID-19

У хворого на COVID-19 може продовжуватися порушення дихання або гіпоксемія, навіть коли кисень подається через маску для обличчя з резервуарним мішком (швидкість потоку — 10-15 л/хв, що, як правило, є мінімальним потоком, необхідним для підтримки інфляції мішка; FiO₂ 0,600,95). Гіпоксемічна дихальна недостатність при гострому респіраторному дистрес-синдромі (ГРДС) зазвичай є наслідком невідповідності внутрішньолегеневої вентиляції та перфузії або шунту і зазвичай потребує механічної вентиляції.

Подача кисню через ніс із високим потоком (НКВП) або неінвазивна вентиляція (НІВ) застосовується лише у деяких пацієнтів із гіпоксемічною дихальною недостатністю. Пацієнти, які отримували терапію НІВ, мають високий ризик неефективності лікування. Пацієнтів, які отримували НКВП або НІВ, слід ретельно спостерігати стосовно погіршення клінічного стану.

Системи НКВП можуть подавати 60 л/хв потоку газу і FiO₂ до 1,0; педіатричні схеми зазвичай працюють лише до 15 л/хв, і багатьом дітям потрібен контур для дорослих, щоб забезпечити достатній потік. Порівняно зі стандартною терапією киснем, НКВП зменшує потребу в інтубації. Пацієнти з гіперкапнією (загострення обструктивної хвороби легень, кардіогенний набряк легень), гемодинамічною нестабільністю, поліорганною недостатністю або порушенням психічного стану зазвичай не отримують НКВП, хоча нові дані припускають, що НКВП може бути безпечним для пацієнтів із легкою та помірною гіперкапнією. Пацієнти, які отримують НКВП, повинні знаходитись у контрольованих умовах із досвідченим медичним персоналом, здатним до ендотрахеальної інтубації, якщо стан пацієнта гостро погіршиться або не покращиться після короткого випробування (близько 1 год). При цьому слід враховувати, що доказових рекомендацій щодо НКВП не існує, а повідомлення про НКВП у пацієнтів із близькосхідним коронавірусним респіраторним синдромом обмежені.

Пацієнти, які отримують НТВ, повинні знаходитись у контрольованих умовах та з досвідченим персоналом, здатним до ендотрахеальної інтубації, якщо стан пацієнта гостро погіршиться або не покращиться після короткого випробування (близько 1 год). Пацієнти з гемодинамічною нестабільністю, поліорганною недостатністю або порушенням психічного стану не повинні отримувати НТВ. Останні публікації припускають, що новіші системи НКВП та НТВ з герметичним інтерфейсом не створюють широкої дисперсії повітря, що видихається, і тому вони повинні бути пов'язані з низьким ризиком передавання інфекції повітрям.

Інтубація повинна проводитися навченим та досвідченим лікарем із дотримання повітряних заходів безпеки. Пацієнти із ГРДС, особливо маленькі діти або ті, хто страждає на ожиріння, або вагітні, можуть мати швидкі втрати кислотно-основного балансу під час інтубації.

Продовження на стор. 26.

Таблиця 4. Протимікробні препарати для дорослих пацієнтів
Показання / Емпірична протимікробна терапія
Позаликарняна бактеріальна пневмонія
Легкий перебіг: Монотерапія захищеними пеніцилінами (амоксацилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам) АБО макролідами (азитроміцин, кларитроміцин) АБО цефалоспориною II покоління (цефуроксим) Середньотяжкий перебіг: Амоксицилін/клавуланат ПЛЮС макроліди (азитроміцин або кларитроміцин) Цефалоспорины II-III покоління (цефуроксим, цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) ПЛЮС макроліди (азитроміцин або кларитроміцин) У випадку алергії на бета-лактами: Респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин) Тяжкий перебіг: Цефалоспорины III покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) ПЛЮС макроліди (азитроміцин або кларитроміцин) Респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин) як монотерапія або в комбінації з цефалоспориною III покоління. За необхідності розгляньте захищені цефалоспорины (цефоперазон/сульбактам, цефтріаксон/сульбактам, цефтріаксон/тазобактам, цефотаксим/сульбактам). Застереження при застосуванні Під час терапії фторхінолонами існує підвищений ризик розвитку тендиніту та розриву сухожиль, зокрема, у пацієнтів літнього віку, пацієнтів із порушенням функції нирок, пацієнтів із трансплантацією органів та пацієнтів, які одночасно отримують кортикостероїди. Тому слід уникати одночасного застосування кортикостероїдів. При перших симптомах тендиніту (наприклад, хворобливий набряк, запалення) пацієнтам слід припинити лікування фторхінолонами, забезпечити спокій уражених (-им) кінцівок (-кам) та негайно звернутися до лікаря для отримання відповідного лікування (наприклад накладення шини) ураженого сухожилья. Кортикостероїди не слід застосовувати, якщо з'являються ознаки тендинопатії. У пацієнтів, які отримували пероральні антикоагулянти у поєднанні з антибактеріальними препаратами, в тому числі з фторхінолонами, макролідами та деякими цефалоспориною, відзначалися численні випадки підвищення антикоагулянтної активності. Факторами ризику є інфекційні захворювання (і супутній запальний процес), вік та загальний стан пацієнта. У зв'язку з цими обставинами важко оцінити, чи спричиняє інфікування або лікування відхилення показника міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Як застережний захід можливий частіший моніторинг МНВ. У разі необхідності слід провести належне коригування дози перорального коагулянта.
Нозокоміальна пневмонія
Рання госпітальна пневмонія: Цефалоспорины III покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) ПЛЮС макроліди (азитроміцин або кларитроміцин) Респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин) як монотерапія або в комбінації з цефалоспориною III покоління. Пізня госпітальна пневмонія: При пізній госпітальній пневмонії, якщо антибіотики призначаються емпірично, перш за все необхідно враховувати епідемічну ситуацію у відділенні (яка мікрофлора переважає та до яких антибіотиків вона чутлива). Необхідно враховувати результати бактеріоскопії (Грам+, Грам-). Цефалоспорины III покоління (цефтріаксон, цефотаксим, цефтазидим, цефіксим, цефоперазон, цефподоксим) ПЛЮС макроліди (азитроміцин або кларитроміцин) Респіраторні фторхінолони (левофлоксацин або моксифлоксацин) як монотерапія або в комбінації з цефалоспориною III покоління. За необхідності розгляньте захищені цефалоспорины (цефоперазон/сульбактам, цефтріаксон/сульбактам, цефтріаксон/тазобактам, цефотаксим/сульбактам) АБО піперацилін/тазобактам. За наявності полірезистентної мікрофлори необхідно застосовувати 2 або навіть 3 антибактеріальних препарати, карбапенеми (меропенем) або тайгециклін, особливо за умови тяжкого перебігу хвороби. За умови поширення грампозитивної полірезистентної мікрофлори (MRSA) слід призначати ванкомицин або лінезолід. Карбапенеми слід використовувати емпірично тільки у відділеннях інтенсивної терапії (за рідкісним виключенням – в інших відділеннях, виключно комісійно та з обґрунтуванням) у хворих із тяжким перебігом захворювання. Не слід емпірично застосовувати коломіцин, внутрішньовенний фосфоміцин. Регулярно необхідно оцінювати можливість зменшення інтенсивності протимікробної терапії, тобто переходити на антибіотики менш широкого спектра, а також враховувати можливість переключення з внутрішньовенного на пероральний шлях введення протимікробного засобу.



Протокол «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»

Продовження. Початок на стор. 20.

Критерії для переходу на штучну вентиляцію легень:

— показаннями для інтубації та переведення на ШВЛ є рефрактерна до НТВ або НКВП гіпоксемія SpO_2 менше 85%, порушення свідомості, психомоторне збудження, тахіпноє більше 45 дихань/хвилину із залученням допоміжних м'язів вдиху.

Попередню оксигенацію 100% FiO_2 протягом 5 хв проводять за допомогою маски для обличчя з мішком із резервуаром, клапанною маскою, НКВП або НТВ.

Швидка інтубація є доцільною після оцінки дихальних шляхів, яка не виявляє ознак утрудненої інтубації.

Механічну вентиляцію у дорослих пацієнтів із дихальною недостатністю, слід здійснювати, використовуючи менший об'єм вдиху (4–8 мл/кг ідеальної маси тіла (PBW) та нижчий тиск вдиху (плато тиск <30 см H_2O), ПТКВ 8–12 см вод. ст. Початковий об'єм вдиху становить 6 мл/кг PBW; об'єм вдиху до 8 мл/кг PBW дозволений, якщо виникають небажані побічні ефекти (наприклад, дисинхронія, рН <7,15).

Гіперкапнія дозволена, якщо досягається мета рН 7,30–7,45. Для забезпечення синхронізації з апаратом штучної вентиляції легень і досягнення цільових об'ємних показників може знадобитися застосування глибокої седатії.

Пацієнтам із вираженим ГРДС рекомендується вентиляція легень у положенні на животі протягом >12 год на день зі зміною положення тіла кожні 3–4 год. Застосування вентиляції у положенні на животі рекомендується для дорослих та дітей із тяжким ГРДС, але безпечно її виконання можливе виключно за наявності необхідних людських ресурсів та досвіду.

Для хворих на ГРДС без гіперперфузії тканин використовується поміркована рестриктивна стратегія внутрішньовенних інфузій, головний ефект якої полягає у скороченні тривалості вентиляції.

У пацієнтів із помірним та тяжким ГРДС пропонується вищий РЕЕР замість нижчого. Титрування РЕЕР вимагає врахування переваг (зменшення ателектазів та поліпшення стану альвеол) проти ризиків (кінцеве перенапруження вдиху, що призводить до ураження легень та більш високого опору легеневої судини). Титруванням РЕЕР на основі FiO_2 , необхідного для підтримання SpO_2 , слід проводити за доступними таблицями.

Моніторинг пацієнтів здійснюється з метою виявлення осіб, які реагують на первісне застосування вищого РЕЕР або іншого протоколу рекрутмен-маневру, та пропонується припинити ці втручання в нереагуючих осіб.

У пацієнтів із середньотяжким ГРДС ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$) нервово-м'язову блокаду шляхом безперервної інфузії не слід застосовувати рутинно. Постійна нервово-м'язова блокада може бути розглянута у пацієнтів із ГРДС у певних ситуаціях: виражена десинхронізація з респіратором, незважаючи на седатію, таким чином, що обмеження припливного об'єму не може бути надійно досягнуто; за рефрактерної гіпоксемії або гіперкапнії.

Уникайте відключення пацієнта від ШВЛ, що призводить до втрати РЕЕР та ателектазу. Використовуйте вбудовані катетери для відсмоктування секрету дихальних шляхів і затискання ендотрахеальної трубки, коли потрібно відключення (наприклад, переведення на транспортну вентиляцію).

6. Сепсис та септичний шок у хворих на COVID-19

Клінічні ознаки сепсису

Дорослі: дисфункція органів, що загрожує життю, спричинена некерованою відповіддю організму на підозрювану або доведену інфекцію. До ознак дисфункції органів належать: змінений психічний статус, утруднене або швидке дихання, низька киснева сатурація, знижений діурез, швидка частота серцевих скорочень (ЧСС), слабкий пульс або низький артеріальний тиск, плямистість шкіри або лабораторні свідчення щодо коагулопатії, тромбоцитопенії, ацидозу, високого рівня лактату або гіпербілірубінемії.

Діти: підозрювана або доведена інфекція та критерії синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ)

у віці ≥ 2 років, серед яких має бути аномальна температура або рівень лейкоцитів у крові. Критерії ССЗВ включають у себе: аномальну температуру <36 °C або >38,5 °C, ЧСС >2 пунктів стандартного відхилення вище норми за віком, або брадикардію, якщо <1 року, частоту дихання > 2 пунктів стандартного відхилення вище норми за віком та аномальну кількість лейкоцитів або >10% незрілих нейтрофілів.

Клінічні ознаки септичного шоку

Дорослі: персистуюча гіпотензія, незважаючи на повнення об'єму циркулюючої крові, вимагає використання вазопресорів для підтримки середнього артеріального тиску >65 мм рт. ст. і рівня лактату в сироватці крові >2 ммоль/л.

Діти: будь-який рівень гіпотензії (середній артеріальний тиск <5-го центілю або >2 пунктів стандартного відхилення нижче норми за віком) або дві-три з наступних ознак: змінений психічний стан; тахікардія або брадикардія (ЧСС <90 уд./хв або >160 уд./хв у немовлят та ЧСС <70 уд./хв або >150 уд./хв у дітей); симптом блідої плями (>2 сек) або слабкий пульс; тахіпноє; плямиста чи прохолодна шкіра або петехіальні чи пурпурові висипання; підвищений лактат; олігурія; гіпертермія або гіпотермія.

За відсутності можливості визначення лактату використовуйте середній артеріальний тиск (СерАТ) та клінічні ознаки перфузії для діагностики шоку. Стандартна допомога включає раннє розпізнавання та наступні методи лікування протягом 1 год після розпізнавання: антибактеріальна й інфузійна терапія та вазопресори при рефрактерній гіпотензії. Використання центральних венозних та артеріальних катетерів має ґрунтуватися на наявності ресурсів та індивідуальних потреб пацієнта.

При інтенсивній терапії септичного шоку дорослим рекомендовано ввести не менше 30 мл/кг ізотонічного кристалоїду протягом перших 3 год. При інтенсивній терапії септичного шоку дітям рекомендовано ввести 20 мл/кг у вигляді швидкого болюсу та до 40–60 мл/кг у перші години.

Не використовуйте гіпотонічні кристалоїди, крохмалі або желатини для інтенсивної терапії.

Надмірне введення рідини може призвести до об'ємного перевантаження, включаючи дихальну недостатність. Якщо немає реакції на введення рідини і з'являються ознаки перевантаженості об'ємом (наприклад, здуття яремної вени, крепітація при аускультатії легень, набряк легень на рентгенівських знімках або гепатомегалія у дітей), необхідно зменшити або припинити введення рідини. Цей крок є особливо важливим, коли відсутня механічна вентиляція.

Кристалоїди включають звичайний фізіологічний розчин та розчин Рінгера.

Визначте потребу в додаткових болюсних рідинах (250–1000 мл у дорослих або 10–20 мл/кг у дітей) на основі клінічної реакції та покращення перфузійних цілей. Перфузійні цілі включають середній артеріальний тиск (>65 мм рт. ст. або показники відповідно до віку) у дітей, виділення сечі (>0,5 мл/кг/год у дорослих, 1 мл/кг/год у дітей) та покращення кольору шкіри, заповнення капілярів, рівень свідомості та лактату. Розгляньте динамічні показники реагування на об'єм, щоб розрахувати об'єм рідини після початкової ресусcitaції на основі місцевих ресурсів та досвіду. Ці показники включають пасивне піднімання ніг, оцінку циркулюючого об'єму рідини при серійному вимірюванні або зміни систолічного тиску, пульсового тиску, розміру порожнистої вени або ударного об'єму у відповідь на зміни внутрішньогрудного тиску під час ШВЛ.

Застосування розчинів ГЕК пов'язане з підвищеним ризиком смерті та гострим ураженням нирок порівняно з кристалоїдами. Ефекти желатинів менш чіткі, але вони дорожчі, ніж кристалоїди. Гіпотонічні (проти ізотонічних) розчини менш ефективні для збільшення внутрішньосудинного об'єму. Рекомендовано використовувати альбумін для ресусcitaції, коли пацієнти потребують значної кількості кристалоїдів, але ця умовна рекомендація ґрунтується на доказах низької якості.

Слід використовувати вазопресори, якщо шок зберігається під час або після введення рідини. Початкова ціль для артеріального тиску становить середній артеріальний тиск (СерАТ) > 65 мм рт. ст. у дорослих та віковий рівень у дітей.

Якщо центральні венозні катетери недоступні, вазопресори можна вводити через периферичну вену, але використовувати вену великого діаметра й ретельно стежити за ознаками екстравазації та локального некрозу тканин. Якщо відбувається екстравазація, припинити інфузію. Вазопресори також можна вводити через внутрішньокісткові голки.

Якщо ознаки поганої перфузії та серцевої дисфункції зберігаються, незважаючи на досягнення мети середнього артеріального тиску з рідинами та вазопресорами, розгляньте інотроп, такий як добутамін.

Вазопресори (тобто норадреналін, епінефрин, вазопресин та дофамін) найбезпечніше вводити через центральний венозний катетер із суворо контролюваною швидкістю, але також їх можна безпечно вводити через периферичну вену та внутрішньокісткову голку. Часто контролюйте артеріальний тиск і титруйте вазопресор до мінімальної дози, необхідної для підтримки перфузії та запобігання побічним ефектам. Норепінефрин вважається першою лінією у дорослих пацієнтів; для досягнення мети середнього артеріального тиску можуть бути додані епінефрин або вазопресин. Через ризик виникнення тахіаритмії резервують дофамін для окремих пацієнтів із низьким ризиком розвитку тахіаритмії або пацієнтів із брадикардією.

7. Використання реконвалесцентної плазми, яка містить нейтралізуючі антитіла класу IgG проти SARS-CoV-2 у високих титрах

Оптимальним є введення плазми на початку захворювання (до появи антитіл), найбільш ефективно — у перші 72 год від появи перших клінічних симптомів.

Реконвалесцентна плазма може бути використана для раннього специфічного лікування COVID-19 лише у пацієнтів, які мають:

- лабораторно підтверджений SARS-CoV-2;
- тяжкий чи критичний перебіг захворювання або мають прогностичні фактори прогресування до тяжкого чи критичного стану.

Тяжкий перебіг визначається як один або кілька з наступних факторів:

- задишка;
- частота дихання ≥ 30 /хв;
- насичення крові киснем $\text{SaO}_2 \leq 92\%$;
- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$;
- легеневі інфільтрати >50% із їх прогресуванням протягом 24–48 год. Критичний перебіг визначається як один або кілька з наступних факторів: тяжка дихальна недостатність, септичний шок, поліорганна недостатність.

Дозування:

— разова доза плазми, що підлягає трансфузії, повинна становити 200 мл, але може бути і більшою (до 500 мл), якщо лікар дійде висновку, що трансфузія більшого об'єму є доцільною. Перша доза становить 200 мл, залежно від тяжкості захворювання або толерантності до вливань можливе повторне введення однієї чи двох доз по 200 мл. Трансфузії можуть проводитися у будь-який період госпіталізації, зокрема у вигляді непослідовних багаторазових доз.

Об'єм плазми, що підлягає трансфузії, повинен базуватися на вазі пацієнта та наявності супутніх захворювань (наприклад, пацієнти із порушенням функцій серця та серцевою недостатністю можуть потребувати меншого об'єму або тривалішого часу трансфузії).

Протипоказання до застосування реконвалесцентної плазми:

- перебіг захворювання більше 2 тижнів (14 днів);
- в анамнезі алергічна реакція на кров або продукти плазми; встановлений дефіцит IgA (рівень IgA слід перевіряти перед переливанням, оскільки рівень IgA не повинен бути менше нижньої межі норми);
- клінічні стани, при яких надходження додаткового внутрішньосудинного об'єму може бути шкідливим для пацієнта (наприклад, активно декомпенсована застійна серцева недостатність).

Потенційні побічні ефекти застосування реконвалесцентної плазми *див. у повній версії Протоколу.*

Нобелевская неделя — 2020

Ежегодная Нобелевская неделя завершилась. Нобелевский комитет огласил всех лауреатов премии 2020 года. В этом году ее размер составил 1,2 млн долл. В связи с пандемией коронавируса церемония вручения премий, запланированная на 10 декабря, пройдет в формате телетрансляции.



Слева направо: Харви Дж. Алтер, Майкл Хаутон, Чарльз М. Райс

Нобелевская премия по физиологии и медицине была присуждена американцам Харви Алтеру и Чарльзу Райсу, а также британцу Майклу Хаутону за открытие возбудителя гепатита С.

Об этом стало известно во время специальной онлайн-конференции из шведского Стокгольма. Как было сообщено на церемонии, Нобелевская премия этого года «присуждена трем ученым, которые внесли решающий вклад в борьбе с гепатитом, передающимся через кровь, — одной из самых главных глобальных проблем здравоохранения».



Примерно так выглядит частица вируса, вызывающего гепатит С

В Нобелевском комитете напомнили о существовании нескольких форм гепатита. Так, вирус, вызывающий развитие гепатита А, был впервые описан в 1973 г. Инфицирование происходит через желудочно-кишечный тракт при употреблении зараженной пищи и воды. Вирус гепатита В был открыт в 1965 г. в крови пациента с лейкозом, который несколько раз перенес процедуру переливания крови. Этот вирус попадает в организм больного через кровь и чаще всего вызывает вялотекущее хроническое заболевание. Однако дальнейшие исследования показали, что у пациентов, перенесших переливание крови, развивался хронический гепатит, вызванный неизвестной доныне инфекцией. Несколько позже, в 1975 г. было установлено, что существует еще как минимум одна форма гепатита, которая, хотя и передается, как гепатит В, через кровь, вызывается совсем другим вирусом. Эту форму заболевания сначала так и называли «гепатит не А и не В» (non-A, non-B hepatitis), а теперь это просто вирусный гепатит С. Открытие еще одной формы гепатита стало началом долгой истории обширных биомедицинских исследований, принесших в итоге действительно впечатляющие плоды.

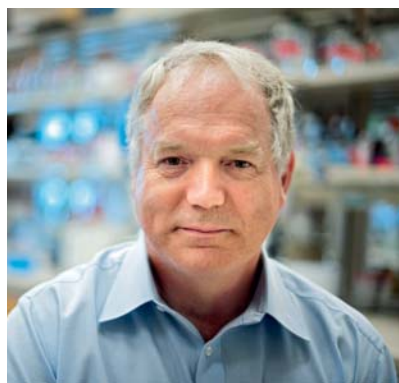
По данным ВОЗ, около 70 млн человек ежегодно заболевают гепатитом

С, а тысячи умирают от этой болезни. Вирусный гепатит С является глобальной проблемой здравоохранения, сопоставимой по масштабам с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом. Инфицирование может происходить при проведении медицинских манипуляций с использованием недостаточно чистых инструментов (например, при лечении зубов, проведении инъекций или заборе крови для анализа), при переливаниях зараженной крови, при внутривенном введении наркотических средств и др.

Лауреаты Алтер, Хаутон и Райс выявили причину хронического гепатита и идентифицировали вирус гепатита С. Их открытие привело к разработке высокочувствительных анализов крови и созданию новых лекарств, которые спасли огромное количество больных. В частности, отмечается, что Алтер первым обнаружил вирусное происхождение гепатита С и его отличия от вирусов гепатита А и В, Хаутон, используя непроверенный на тот момент метод, изолировал геном вируса С, а Райс представил окончательные доказательства того, что вирус гепатита С сам по себе может вызывать гепатит.

Действительно, эти ученые дали нам потенциальную возможность искоренить вирус гепатита С (HCV). «Открытие вируса гепатита С выявило причину оставшихся случаев хронического гепатита и сделало возможными анализы крови и изобретение новых лекарств, которые спасли миллионы жизней», — утверждают в комитете.

В 1989-1990 гг. Майкл Хаутон являлся соавтором публикаций, в ко-



Майкл Хаутон
(Michael Houghton)

Родился в 1949 г. в Великобритании, профессор вирусологии Университета Альберты.

торых были идентифицированы антитела к вирусу гепатита С в крови, а именно среди больных с высоким риском заболевания гепатитом С, включая получавших переливание крови. Эти работы привели к разработке (1990) анализа крови на наличие антител. К 1992 г. широкое применение этого теста с одновременной разработкой более чувствительного теста позволило практически исключить заражение гепатитом С донорской крови в Канаде. В других исследованиях того же времени Хаутон с коллегами доказали связь гепатита С с раком печени.

В 2013 г. в лаборатории Хаутона в Университете Альберты было установлено, что вакцина против одного штамма вируса гепатита С может быть эффективна и против всех других генотипов.



Харви Дж. Алтер
(Harvey James Alter)

Родился 12 сентября 1935 г. в Нью-Йорке, американский врач и ученый.

В середине 1970-х гг. Алтеру и его группе исследователей удалось доказать, что большинство случаев гепатита после переливания крови не связаны с известными видами гепатита А и В. С помощью исследований на шимпанзе коллективу удалось продемонстрировать существование нового для ученых вида гепатита, первоначально названного non-A, non-B hepatitis. Эта работа в конечном итоге привела к открытию вируса гепатита С. В 1988 г. команда, возглавляемая Алтером, смогла обнаружить вирус в образцах крови пациентов. В апреле 1989 г. описание нового вируса, получившего название «вирус гепатита С», было опубликовано в двух статьях журнала Science.

Итак, вирусолог Х. Алтер в 1970-х гг. вместе с коллегами в Национальном институте здравоохранения США доказал, что неизвестный вид гепатита имеет вирусный характер, а болезнь через кровь может передаваться как людям, так и обезьянам.

Майкл Хаутон, работавший в фармацевтической фирме Chiron (в настоящее время работает в канадском Университете Альберты), взялся установить генетическую последовательность вируса. Ему предстояло собрать всю ДНК из крови шимпанзе и узнать, на какие из ее фрагментов реагируют антитела из крови людей, болевших неизвестным гепатитом. Лишь в 1989 г. выпускнику Университета Восточной



Чарльз М. Райс
(Charles Moen Rice)

Родился 25 августа 1952 г. в Сакраменто, профессор вирусологии в Университете Рокфеллера, США.

Англии британцу М. Хаутону удалось выделить геном гепатита С.

Американский вирусолог Чарльз Райс в ходе работ в Вашингтонском университете в Сент-Луисе доказал (1997), что клонированный вирус может размножаться и вызывать гепатит.

В Нобелевском комитете поясняют, что открытие ученых позволило создать «высокочувствительные тесты, устранившие риск передачи гепатита С при переливании крови» и препараты для лечения заболевания.

Харви Алтер, Майкл Хаутон и Чарльз Райс сделали основополагающие открытия, которые привели к идентификации нового вируса — вируса гепатита С. Нобелевский комитет отметил, что до их работ открытие вирусов гепатита А и В было важным шагом вперед, но большинство случаев гепатита, передаваемого через кровь, оставалось необъясненным. Эти нобелиаты, до сих пор продолжающие исследования с вирусом гепатита С, принесли неоценимую пользу современному человечеству, дав возможность разработать эффективные меры по диагностике, предотвращению и лечению этой инфекции.

Комитет особо отметил, что открытие, сделанное нынешними лауреатами, называют вехой в борьбе с вирусными заболеваниями, так как оно позволило создать высокочувствительные анализы крови, устранить риск заражения при переливании крови и дало «старт быстрому созданию эффективных препаратов от гепатита С».

Премия в области физиологии и медицины присуждает Королевский Каролинский медико-хирургический институт Стокгольма, в его Нобелевскую ассамблею входят 50 человек. В общей сложности Нобелевская премия по медицине вручалась уже 110 раз, ее лауреатами до 2019 г. включительно становились 219 человек, из них лишь 12 женщин.

Подготовила **Александра Завидович**

По материалам: <https://tinyurl.com/yydtrmm>; <https://www.bbc.com/russian/news-49957667>; https://elementy.vosti_nauki/433713/Nobelevs_kaya_premiya_po_khimii_2020; https://www.dw.com/ru/v-stokgolme-nazvali-laureatov-nobelevs_koj-premii-po-himii/a-55183247.

Продолжение на стр. 35.

Cilostazol

Лікування симптомів захворювань периферичних артерій

Лікування переміжної
кульгавості*

Профілактика рестенозів
при стентуванні**

Профілактика рецидивів
перенесеного інсульту***



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД

Якість без компромісів!

www.vitamin.com.ua

* TASC II. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A. et al. On behalf of the TASC II Working group. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II) // J Vasc Surg. – 2007. – Suppl.1. – P.5-67
** CREST. Schieinitz MD, Olkin I., Heidenreich PA Cilostazol, clopidogrel or ticlopidine to prevent sub-acute stent thrombosis: a meta-analysis of randomized trials. Am Heart J 2004; 148: 990-997.
*** CSPS 2. Shinohara Yu., Katayama Ya. et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomized non-inferiority trial. The Lancet Neurology, Vol 8, Issue 10, Page 959-968.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України №UA/13437/01/01 та №UA/13438/01/01 з 11.01.2019.

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

Цилостазол: багаторічний досвід та нові дослідження

У статті розглянуто сучасні дослідження ефективності застосування цилостазолу у судинній та загальній хірургії, додаткові переваги препарату у хворих із коморбідною патологією, а також можливості його використання для прискорення загоєння ран та мінімізації ризику ампутації.

Ключові слова: судинна хірургія, переміжна кульгавість, прохідність судин, рестеноз, цилостазол.

Цилостазол у якості медичного препарату вперше отримав ліцензію у Японії 1988 року й відтоді був зареєстрований у 27 країнах світу (European Medicines Agency, 2013).

Цилостазол є похідним хінолонів, що інгібує циклічну аденозинмонофосфат (цАМФ) фосфодіестеразу (Ahmad F., 2012), підвищуючи рівень цАМФ у тромбоцитах та судинах. Це призводить до підвищення концентрації активної форми протейнінази А (РКА), внаслідок чого пригнічується агрегація тромбоцитів (Shattil S.J., 1998), зменшується виділення протромботичних запальних та вазоактивних речовин. Підвищений рівень РКА також зумовлює судинорозширювальний ефект, запобігаючи скороченню клітин гладких м'язів через інактивацію кінази легкого ланцюга міозину (Abdel-Latif A.A., 2001). Цилостазол також продемонстрував здатність знижувати рівень тригліцеридів у плазмі крові та збільшувати концентрацію ліпопротеїнів високої щільності (Motoyashiki T., 2003).

Властивості цилостазолу роблять його надзвичайно цінним препаратом для судинної хірургії, оскільки його використання дозволяє значно покращити ефективність хірургічного лікування судин.

Лікування захворювань периферичних артерій та критичної ішемії кінцівок

Від захворювань периферичних артерій (ЗПА) страждають понад 20% людей старше 70 років та від 4 до 12% — віком 55–70 років (Robless P., 2008). Приблизно 40% хворих на ЗПА зазвичай скаржаться на переміжну кульгавість (Dormandy J., 1999).

Експерти Американського коледжу кардіології (ACC) / Американської асоціації серця (AHA) наголошують, що цилостазол є ефективним препаратом у зменшенні проявів захворювань артерій нижніх кінцівок та збільшенні дистанції безболісної ходьби (клас рекомендацій — АІ).

Останні клінічні дослідження демонструють, що цилостазол суттєво покращує абсолютну та початкову відстані безболісної ходьби у пацієнтів зі стабільною, середньою та тяжкою переміжною кульгавістю (Balinski A.M., 2020).

ЗПА вважається важливою причиною функціональних порушень та втрати кінцівок (McDermott, 2013). При незначних ураженнях може бути достатньо консервативної терапії та модифікації способу життя, а при тяжкому стенозі рекомендується ревазуляризація, яка допомагає полегшити симптоми кульгавості та запобігти ампутації (Aboyans V., 2018). Однак частота рестенозу після ендovasкулярної терапії (ЕВТ) залишається високою, навіть при використанні нітинолових стентів (Brescia A.A., 2015) та балонів із медикаментозним антипроліферативним покриттям (Barkat M., 2016). Рестеноз після ЕВТ зазвичай пов'язаний із гіршими клінічними наслідками, включаючи критичну ішемію кінцівок, ампутацію та смерть.

У дослідженні М. Megaly (2019) у пацієнтів, яким призначали цилостазол після ЕВТ, спостерігалася менша частота рестенозу у стенті, а також значно вищою була вірогідність первинної прохідності.

Крім того, вплив цилостазолу залишався сприятливим навіть при одночасному застосуванні клопідогрелю. Важливо й те, що використання цилостазолу було пов'язане з істотно нижчим ризиком ампутації.

Лікування цилостазолом 200 мг протягом 6 міс знижувало резистентність каротидної, стегнової та плечової артерій і збільшувало поперечний переріз судин та їх розтяжність (Байкара М., 2017). Це свідчить про можливість безпечного та ефективного використання препарату для запобігання атеросклеротичному прогресуванню у пацієнтів із ЗПА.

Ці висновки підтверджують, що цилостазол може ефективно застосовуватися як доповнення до антитромбоцитарної терапії у пацієнтів із ЗПА та критичною ішемією кінцівок, які проходять ЕВТ.

Відновлення після оперативних втручань, пришвидшення загоєння ран і запобігання ампутації

Післяопераційне застосування цилостазолу сприяє швидшому загоєнню ран після відкритих операцій

на судинах, що підтверджує дослідження S. Mii (2018). Автори випробування проаналізували строки загоєння ран після відкритих хірургічних втручань у двох групах пацієнтів: перша група включала 61 особу, яким не застосовували цилостазол, а друга група — 202 пацієнтів, які приймали цей препарат. Група, що приймала цилостазол, показала кращі показники загоєння ран порівняно з іншою групою (середній час загоєння ран: 45 проти 78 днів відповідно, $p=0,002$). Ці результати підтверджують, що цилостазол може ефективно застосовуватися у післяопераційному періоді для покращення результатів хірургічного лікування.

Головною метою ревазуляризації нижніх кінцівок у пацієнтів із ЗПА є запобігання втраті кінцівок. Серед пацієнтів із симптомами переміжної кульгавості рівень ампутації становить від 1 до 3% протягом 5 років (Rosamond W., 2008).

Застосування цилостазолу дозволяє зменшити ризик ампутації у таких хворих як після ендovasкулярної, так і після відкритої ревазуляризації. У дослідженні J.D. Neel (2015) було проаналізовано стан 22954 пацієнтів після ревазуляризації: 8128 (35,4%) — з переміжною кульгавістю, 3056 (13,3%) — із болем у стані спокою та 11770 (51,3%) — із виразкою/гангrenoю. 3-поміж них у 1999 пацієнтів (8,7%) застосовували цилостазол до процедури ревазуляризації.

У пацієнтів, які приймали цилостазол, було менше ампутацій, ніж у тих, хто не вживав препарат, через 30 днів (7,8% проти 13,4%), 90 днів (10,7% проти 18,0%) та 1 рік (14,8% проти 24,0%; $p<0,0001$ для всіх). У пацієнтів із ЗПА, які перенесли ревазуляризацію, застосування цилостазолу асоціювалося з покращенням показника відсутності ампутації впродовж першого року після операції.

Частота ампутацій протягом 1 року після втручання серед пацієнтів, які не отримували цилостазол, була на 15% більша, ніж серед тих, хто отримував цей препарат до втручання. Не було значущої різниці в однорічній відсутності ампутації між пацієнтами, які не приймали цилостазол, та тими, хто отримував його лише після процедури.

Вирішення складних питань судинної хірургії: лікування пацієнтів із коморбідною патологією та тяжкими станами

Рестеноз — одне з основних ускладнень у пацієнтів після процедур ревазуляризації. Реоклюзія просвіту артерії відбувається через надмірну проліферацію її стінки. Рестеноз є головною причиною поганих клінічних результатів після втручань на периферичних артеріях (Bugne R.A., 2014) і довгострокової невдачі процедур ревазуляризації (Setacci C., 2012).

У пацієнтів, які проходять процедури ревазуляризації, механічні ураження стінки артерії спричиняють подразнення ендотелію, що призводить до складної серії запальних реакцій, а саме: активації тромбоцитів, відкладення фібрину, міграції лейкоцитів, а також накопичення позаклітинного матриксу та гіперпроліферації гладком'язових клітин (Guerre E., 2014).

Частота рестенозу після периферичної ревазуляризації коливається від 5 до 70% (Malyar N.M., 2015). Тривалий час не існувало жодних препаратів для запобігання рестенозу після процедур ревазуляризації. Єдиним варіантом було використання стентів із медикаментозним антипроліферативним покриттям (Dake M.D., 2016). Пероральні антиагреганти (наприклад, аспірин, клопідогрель, тиклопідин та тикагрелор), звичайно, корисні для запобігання виникненню реоклюзії внаслідок тромботичних подій, але вони не мають відповідного впливу на вищу рестенозу судин внаслідок гіперпроліферації.

Цилостазол — єдина молекула, яка продемонструвала адекватну ефективність у профілактиці рестенозу в рандомізованих та контрольованих дослідженнях після процедур ревазуляризації.

Ефект цилостазолу у попередженні рестенозу пов'язують із його сприятливим впливом на реендотелізацію, опосередковану фактором росту гепатоцитів та клітинами — попередниками ендотелію (Kawabe-Yako R., 2011), а також впливом цилостазолу на пригнічення

проліферації гладком'язових клітин (Morishita R., 2005), пригнічення адгезії лейкоцитів до ендотелію та протизапальною дією препарату (Takigawa T., 2012). Ці ефекти можуть, принаймні частково, пояснити клінічну ефективність цилостазолу у попередженні рестенозу.

Метааналіз К. Desai (2020) показав, що лікування цилостазолом сприяло виживаності без ампутації (співвідношення ризиків HR=0,79), пришвидшенню відновлення кінцівок (HR=0,42), зменшенню необхідності повторної ревазуляризації (відносний ризик RR=0,44), а також зменшенню рестенозу (RR=0,68).

Крім того, що цилостазол можна використовувати для профілактики рестенозу, цей препарат сприятливо впливає на клінічні результати хірургічної ревазуляризації у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД). Так, у дослідженні I. Kobza та I. Terletskyi (2017) відзначалося надійне збільшення швидкості загоєння ран у пацієнтів із діабетичною виразкою, які приймали цилостазол. Значну різницю було виявлено на 14-й день лікування. Доказом цього була поява вуглеводних детермінант в ендотелії новоутворених судин після двотижневого лікування, тоді як більшість препаратів у пацієнтів контрольної групи не викликали таких очевидних проявів регенерації. Таким чином, цилостазол варто розглядати як перспективний засіб для лікування пацієнтів із діабетичною виразкою.

У дослідженні В. Colak (2020), де порівнювали ефекти лікування ЗПА у пацієнтів із ЦД аспірином та цилостазолом, повна відповідь на терапію спостерігалася у 27 пацієнтів (90%) групи цилостазолу та в 11 пацієнтів (55%) групи аспірину. В інших пацієнтів відповідь була частковою. Середня тривалість лікування становила 1,31 міс (1-2 міс) у групі цилостазолу та 1,82 міс (1-2,5 міс) у групі аспірину. У цьому дослідженні було помічено, що у групі цилостазолу загоєння ран було швидшим, повна реакція на лікування була вищою, а поліпшення симптомів ЗПА було кращим порівняно із групою аспірину.

Під час дослідження використання цилостазолу у пацієнтів із ЦД С.-Y. Lee та співавт. (2020) дійшли висновку, що пацієнти із ЦД, які отримували лікування цилостазолом >3 міс, мали значно кращі клінічні результати й менші ризики ампутації та смертності.

На українському ринку цилостазол представлений препаратом **Плестазол компанії «Київський вітамінний завод»**. Даний препарат має доведену ефективність та безпеку й багато років застосовується у судинній хірургії. Головними перевагами **Плестазолу** є зменшення клінічних проявів ЗПА, можливість запобігання рестенозу після процедур хірургічної ревазуляризації, прискорення загоєння ран після відкритих оперативних втручань на судинах та зменшення ризику подальшої ампутації. Також цей препарат може покращити клінічний прогноз при лікуванні ЗПА у пацієнтів із ЦД.

Таким чином, призначення цилостазолу, відповідно до даних досліджень, покращує клінічні результати процедур хірургічної ревазуляризації при лікуванні ЗПА.

Література

- De Donato G. et al. Restenosis after Coronary and Peripheral Intervention: Efficacy and Clinical Impact of Cilostazol. *Annals of Vascular Surgery*. Volume 41, May 2017. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2016.08.050>.
- Baykara M., Secen . The comparison of the effects of the cilostazol on the stiffness parameters in different arterial systems in the patients with peripheral arterial disease. *KSU T p Fak Der* 2016;11(3). <https://doi.org/10.17517/ksutfd.205501>.
- Kobza I., Terletskyi I. Cilostazol for treatment of patients with diabetic leg ulcers. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука*, (4), P. 78-83. 2018. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2017.4.8134>.
- Neel J.D. et al. Cilostazol and freedom from amputation after lower extremity revascularization. *Clinical research study from the midwestern vascular surgical society*. Volume 61, issue 4. P. 960-964, April 01, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.11.067>.
- Megaly M. et al. Outcomes with cilostazol after endovascular therapy of peripheral artery disease. *Vascular Medicine* 24(4). 2019. <https://doi.org/10.1177/1358863X19838327>.
- Mii S. Bypass for Ischemic Tissue Loss: A Propensity Score Matching Analysis. *Annals of Vascular Surgery*. *Clinical Research*. Volume 49, P. 30-38, May 01, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2017.11.039>.
- Desai K. Literature Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Cilostazol on Limb Salvage Rates after Infrainguinal Endovascular and Open Revascularization. *Journal of Vascular Surgery*. Available online 4 September 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.08.125>.

Підготувала **Анастасія Романова**



**Впевнений шлях подолання
антибіотикорезистентності**

Р.П.: № UA/10752/01/01 необмежений з 30.04.2015 р.



**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 Стивенса-Джонсона та ін.

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

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

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

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

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

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

Інформація про лікарський засіб виключно для медичних, фармацевтичних працівників.

Для використання у професійній діяльності.

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

Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 17.03.2020 р.

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

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.artერიум.ua

Ближче до людей



І.Г. Березняков, д. мед. н., професор, завідувач кафедри терапії Харківської медичної академії післядипломної освіти, президент ГО «Українська асоціація за доцільне використання антибіотиків»

Стан антибіотикорезистентності в Україні: результати дослідження АУРА

У статті представлено результати визначення чутливості до 23 антибактеріальних препаратів на підставі мікробіологічних досліджень патологічного вмісту ран при інфекціях шкіри та м'яких тканин, інтраабдомінальних інфекціях, інфекціях кісток та суглобів.

Ключові слова: антибіотикорезистентність, метицилін-резистентні *S. aureus*, метицилін-чутливі *S. aureus*, антибактеріальні препарати, β -лактамази розширеного спектра дії.



І.Г. Березняков

Відкриття і впровадження у клінічну практику антибіотиків стало найбільшим досягненням медицини ХХ століття. За різними оцінками, воно дозволило збільшити тривалість життя людей приблизно на 10 років [1]. Однак поява й поширення резистентності до антибіотиків у багатьох видів бактерій завдала непоправної шкоди здоров'ю мільйонів людей і суттєво ускладнила клінічну практику. Тільки у країнах Європейського Союзу та Європейського економічного регіону 33 тис. осіб щорічно помирають від інфекцій, викликаних антибіотикорезистентними бактеріями [2].

На даний час Всесвітня організація охорони здоров'я розглядає антибіотикорезистентність як одну з найбільших проблем, що загрожують здоров'ю людей [3]. Відповідний план дій для боротьби з антибіотикорезистентністю прийнятий у Європейському Союзі [4], а для контролю і спостереження за стійкістю бактерій до антибіотиків вже понад 20 років функціонує відповідна мережа – EARS-Net (Європейська мережа зі спостереження за антибіотикорезистентністю) [5].

Надійні дані про стан антибіотикорезистентності в Україні доступні, мабуть, тільки щодо пневмококів і гемофільних паличок, причому результати спостережень в останні роки публікувалися спочатку за кордоном [6, 7]. На жаль, національної програми з нагляду та боротьби з антибіотикорезистентністю в нашій країні немає.

З грудня 2018 р. по травень 2019 р. на базі медичної лабораторії Інституту мікробіологічних досліджень (м. Київ) за підтримки корпорації «Артеріум» проводився моніторинг антибіотикорезистентності в Україні (дослідження АУРА), результати якого представлені нижче.

Матеріал і методи

Матеріалом для мікробіологічних досліджень слугував патологічний вміст ран при інфекціях шкіри та м'яких тканин, інтраабдомінальних інфекціях, інфекціях кісток і суглобів. Матеріал сіяли на ряд поживних середовищ як загального призначення, так і селективні й диференційно-діагностичні виробництва bioMérieux (Франція) і Liofilchem (Італія). Ідентифікацію отриманих культур виконували на автоматичному мікробіологічному аналізаторі Vitek MS (bioMérieux, Франція) з технологією часопротіної матрикс-асоційованої іонізації/десорбції. Чутливість до антибіотиків визначали на автоматичному мікробіологічному аналізаторі Vitek 2 Compact (bioMérieux, Франція) і за допомогою карток із певним набором антибіотиків для різних груп мікроорганізмів: ентерококів, стафілококів, неферментуючих мікроорганізмів, ентерококів і стрептококів.

Загалом тестувалася чутливість до 41 антибактеріального препарату, аналіз отриманих результатів проводився щодо 23 найактуальніших антибактеріальних препаратів. Крім того, через відсутність антибіотиків у картках, для визначення чутливості до цефоперазону/сульбактаму, тейкопланіну, цефтароліну, фосфоміцину використовували MIC Test Strip (градієнтний метод визначення чутливості) (Liofilchem, Італія) і ComASPTM Colistin (Liofilchem, Італія) – комерційний тест для визначення чутливості методом мікророзведень у бульйоні). Для визначення чутливості до антибіотиків використовували методологію EUCAST (Європейського комітету з визначення чутливості до антимікробних засобів). Інтерпретація отриманих результатів проводилася відповідно до критеріїв EUCAST версії 8.1 від 2018 р. і 9.0 від 2019 р. [8]. Інтерпретація чутливості до цефоперазону/сульбактаму проводилася згідно з критеріями NCCLS (документ M100-S13, 2003).

Усього за 6-місячний період для мікробіологічного дослідження було отримано 554 зразки, із них позитивними (тобто такими, із яких були висіяні мікроорганізми) виявилися 439 (79,2%). Кількість виділених із одного зразка видів бактерій коливалася від 1 до 6. Загальна кількість ізолятів становила 800.

Найбільша кількість культур «походила» із Дніпропетровської та Львівської областей (рис. 1).

Результати

З 800 виділених мікроорганізмів більшість виявилися грампозитивними (n=453; 56,6%), за якими слідували грамнегативні (n=344; 43%) бактерії і гриби роду *Candida* (n=3; 0,4%).

Грампозитивні бактерії

Розподіл виділених ізолятів за родами представлено на рис. 2.

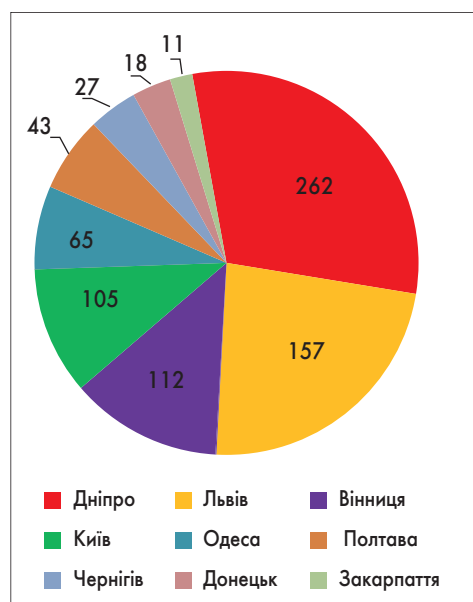


Рис. 1. Кількість виділених культур по регіонах «походження»

Серед стафілококів найчастіше зустрічалися представники виду *Staphylococcus aureus* (n=169), за якими, у порядку спадання, слідували: *Staphylococcus haemolyticus* (n=17), *Staphylococcus epidermidis* (n=9), *Staphylococcus lugdunensis* (n=6), *Staphylococcus simulans* (n=3) і по 1 ізоляту *Staphylococcus pasteurii* та *Staphylococcus sciuri*.

Стафілококи висівали у хворих із різними захворюваннями, серед яких частіше за інші зустрічалися діабетична стопа (28 пацієнтів), флегмона (20), абсцес підшкірно-жирової клітковини (16) і трофічна виразка (11). Понад третину всіх *Staphylococcus spp.* виявилися метицилін-резистентними (n=72; 35%), у тому числі майже всі *S. haemolyticus* (16 із 17) і *S. epidermidis* (8 із 9).

Серед *S. aureus* частка метицилін-резистентних (MRSA) виявилася рівною 27,2% (46 ізолятів). Дані щодо чутливості *S. aureus* представлені окремо для чутливих до метициліну (MSSA) і MRSA (рис. 3-5).

У MSSA встановлено 100%-ву чутливість майже до всіх β -лактамних антибіотиків, глікопептидів (ванкоміцин, тейкопланін), оксазолідинонів (лінезолід) і гліцициклінів (тайгециклін). Дуже висока чутливість (>95%) зберігається

до ліпопептидів (даптоміцин), аміноглікозидів (амікацин > гентаміцин), тетрацикліну, фторхінолонів (левофлоксацин > цiproфлоксацин). Чутливість MSSA до макролідів (еритроміцин > кларитроміцин > азитроміцин), лінкозамідів (кліндаміцин), ко-тримоксазолу коливається в межах 90% або трохи перевищує її (фосфоміцин).

На відміну від MSSA, метицилін-резистентні *S. aureus* стійкі до всіх β -лактамних антибіотиків (за винятком цефалоспоринов 5-го покоління, наприклад цефтароліну). У дослідженні АУРА встановлено дуже високу чутливість MRSA (>95%) до лінезоліду, тайгецикліну, одного із двох протестованих глікопептидів – тейкопланіну та фосфоміцину. Чутливість до іншого глікопептиду – ванкоміцину, а також до ко-тримоксазолу, даптоміцину й цефтароліну виявилася нижчою, хоча й залишалася високою (86-91%).

Серед ентерококів найчастіше виділялися *Enterococcus faecalis* (n=107), за якими, у порядку спадання, слідували *Enterococcus faecium* (n=15), *Enterococcus avium* (n=4), *Enterococcus raffinosus* (n=2).

Продовження на стор. 32.

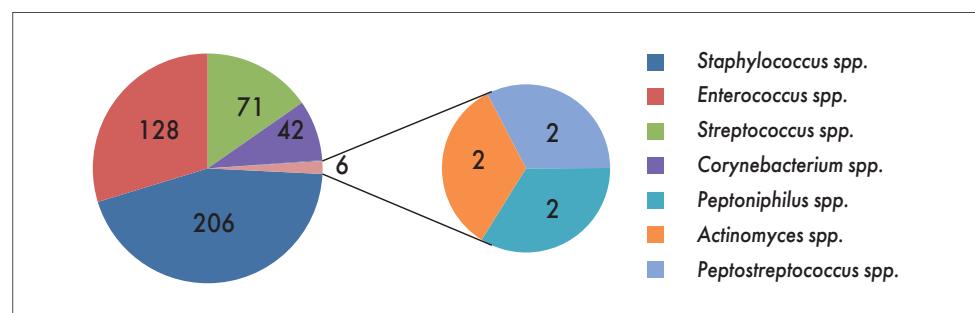


Рис. 2. Грампозитивні мікроорганізми, виділені у хворих у дослідженні АУРА

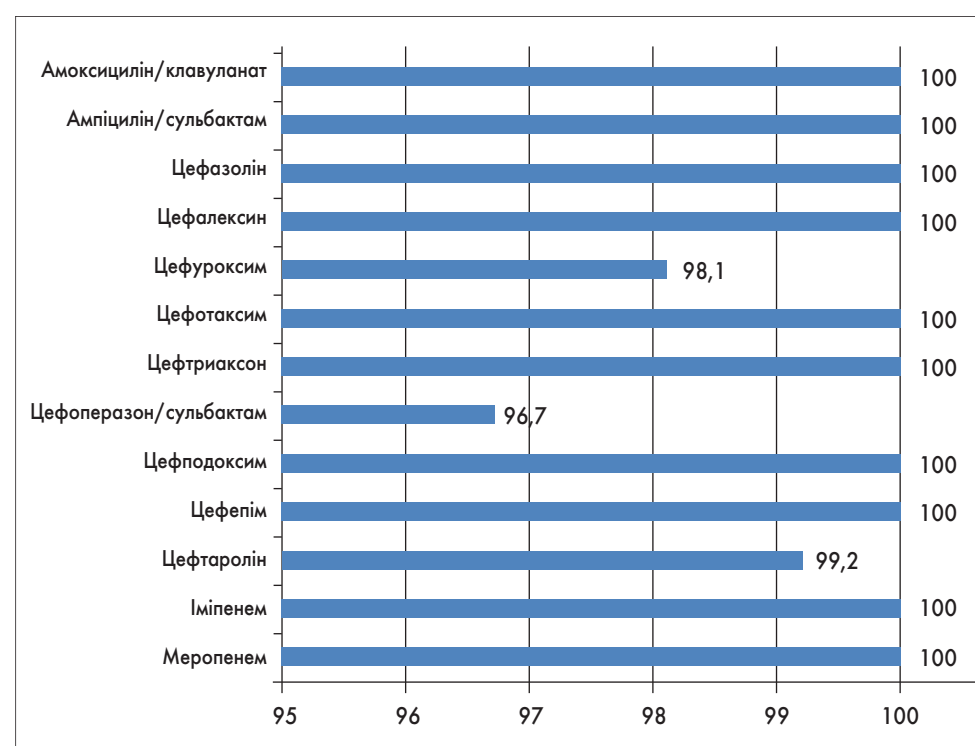


Рис. 3. Чутливість MSSA до β -лактамних антибіотиків, % (n=123)

Стан антибіотикорезистентності в Україні: результати дослідження АУРА

Продовження. Початок на стор. 31.

Дуже висока чутливість у *E. faecalis* встановлена по відношенню до обох глікопептидів, лінезоліду, тайгецикліну, фосфоміцину й нітрофурантоїну (рис. 6). Чутливість до інгібіторозахищених пеніцилінів (піперацилін/тазобактам > амоксицилін/клавуланат) та імipенему була дещо нижчою, у межах 88-92%.

У двох ванкоміцин-резистентних ізолятів *E. faecalis* було встановлено фенотип стійкості, який в обох випадках виявився VanB. Обидва ізоляти, виділені у хворих із діабетичною стопою і гострим холециститом, які проживали на Вінниччині, були чутливими до фосфоміцину і фторхінолонів

(левофлоксацину й ципрофлоксацину), один із двох – до тейкопланіну або нітрофурантоїну, обидва – резистентними до лінезоліду, тайгецикліну, пеніцилінів та амікацину.

У *E. faecium* 100%-ву чутливість встановлено до ванкоміцину, лінезоліду й тайгецикліну (рис. 7). По одному ізоляту були стійкими до тейкопланіну та фосфоміцину.

Із 71 ізолята *Streptococcus spp.* 31 ідентифікований як *Streptococcus agalactiae*, 12 – *Streptococcus pyogenes*, 8 – *Streptococcus anginosus*, 6 – *Streptococcus mitis*, 5 – *Streptococcus salivarius*, 3 – *Streptococcus constellatus*, 2 – *Streptococcus sanguinis*, по одному ізоляту – *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus gallolyticus*, *Streptococcus intermedius* та *Streptococcus parasanguinis*.

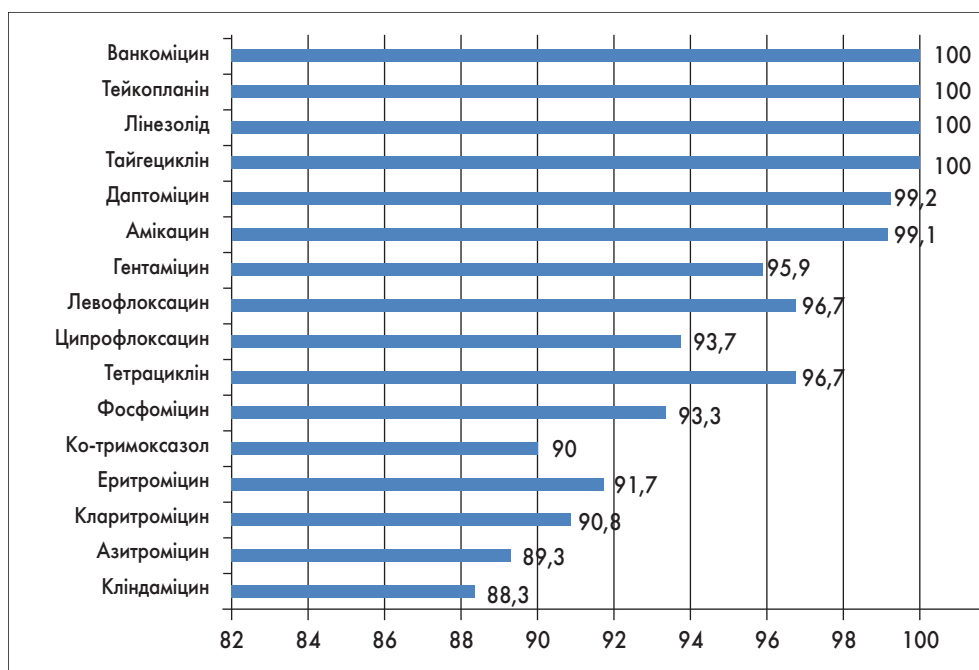


Рис. 4. Чутливість MSSA до не-β-лактамних антибіотиків, % (n=123)

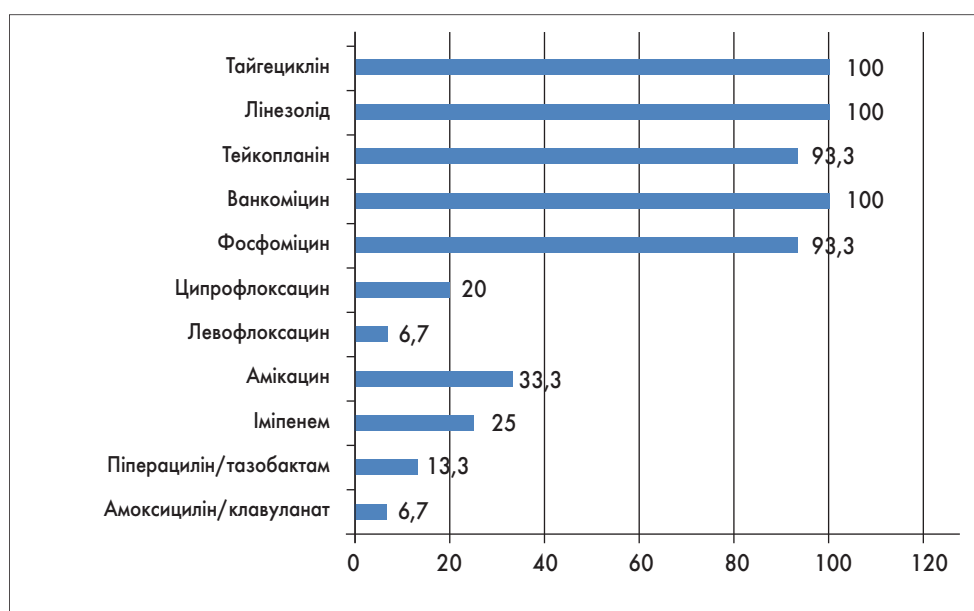


Рис. 7. Чутливість *E. faecium* до антибіотиків, % (n=15)

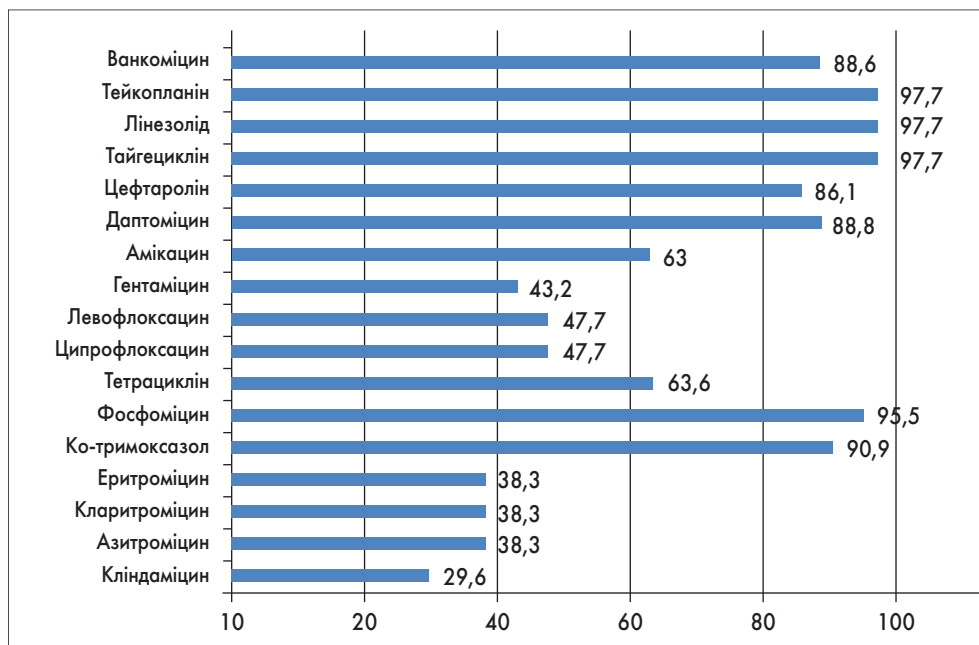


Рис. 5. Чутливість MRSA до антибіотиків, % (n = 46)

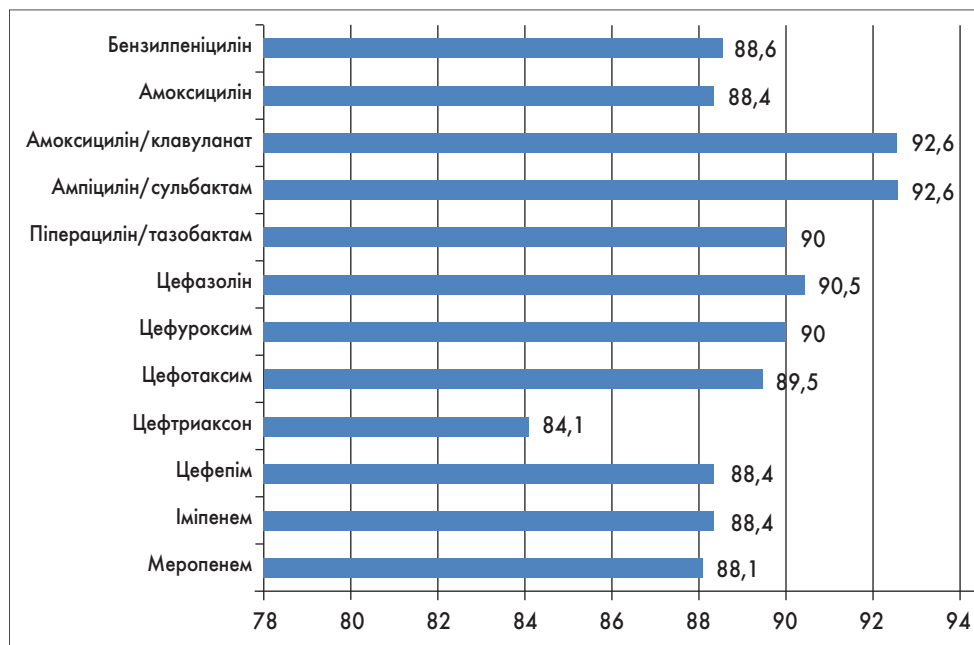


Рис. 8. Чутливість *Streptococcus spp.* до β-лактамів, % (n=71)

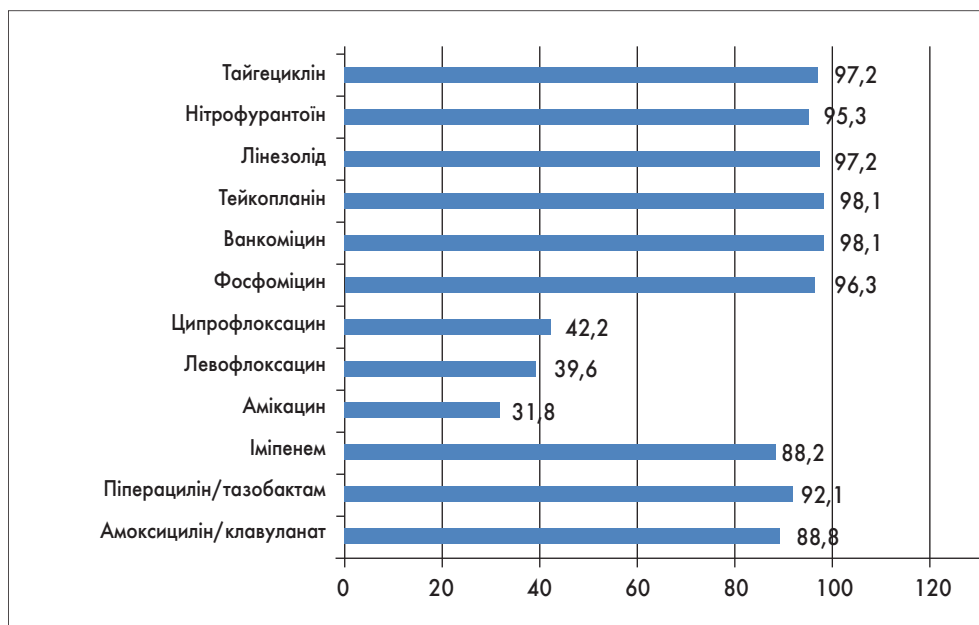


Рис. 6. Чутливість *E. faecalis* до антибіотиків, % (n=107)

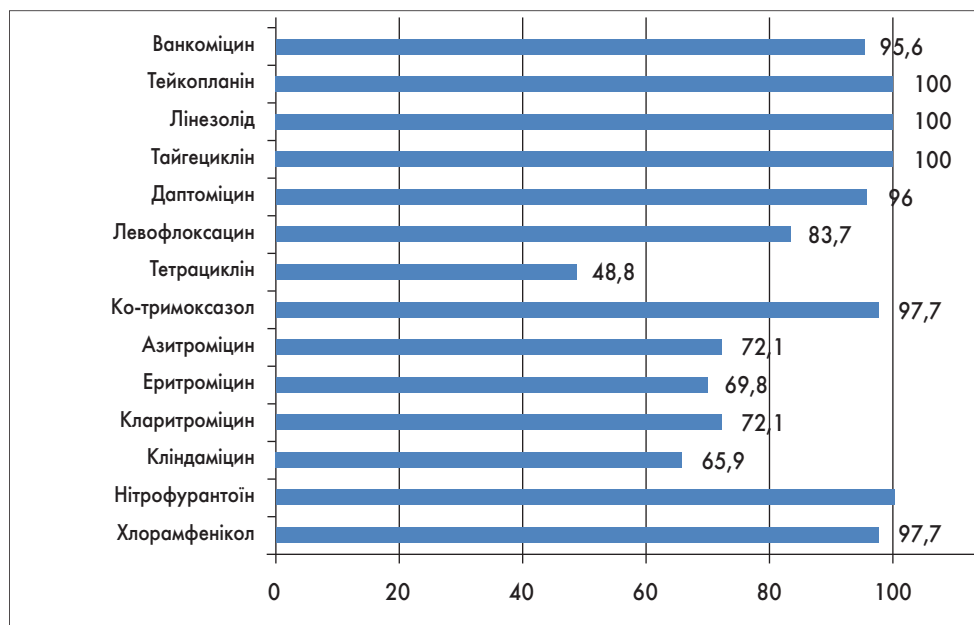
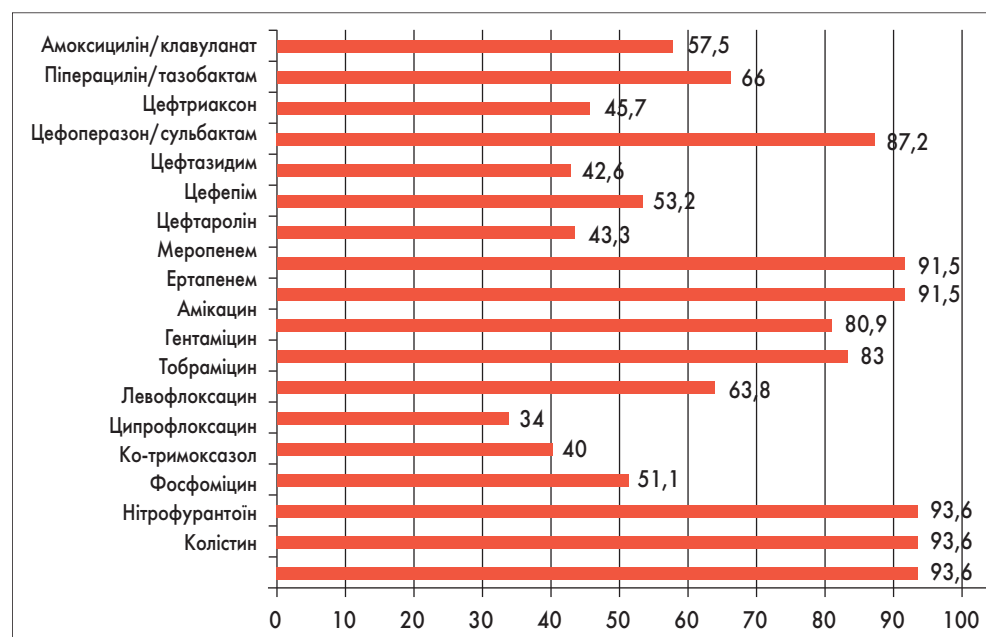
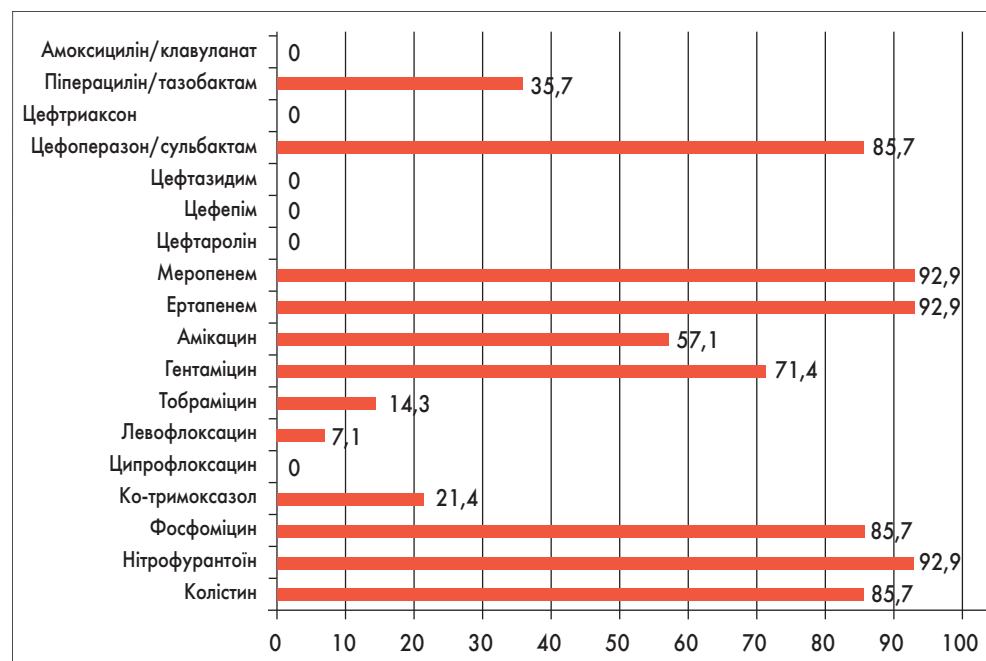


Рис. 9. Чутливість *Streptococcus spp.* до не-β-лактамних антибіотиків, % (n=71)

Рис. 10. Чутливість *E. coli* до антибіотиків, % (n=47)Рис. 11. Чутливість до антибіотиків (%) штамів *E. coli*, які виробляли БЛРС

Чутливість *Streptococcus spp.* щодо протестованих β-лактамів була високою і загалом порівнянною (88-93%) (рис. 8). Дещо меншу чутливість стрептококів виявлено щодо цефтриаксону (84%).

Серед не-β-лактамних антибіотиків 100%-ву чутливість *Streptococcus spp.* встановлено до лінезоліду, тайгецикліну, одного із двох глікопептидів – тейкопланіну, а також нітрофурантоїну. Дуже високу чутливість (>95%) виявлено щодо ко-тримоксазолу, хлорамфеніколу, даптоміцину й ванкоміцину (рис. 9).

Більшість із 42 ізолятів *Corynebacterium spp.* припадало на частку *Corynebacterium striatum* – 37, інші були представлені *Corynebacterium simulans* – 2 і по 1 ізоляту – *Corynebacterium propinquum*, *Corynebacterium xerosis* та *Corynebacterium tuberculostrictum*.

Дані про антибіотикочутливість дифтерій не наводяться, оскільки клінічного значення при інфекціях шкіри та м'яких тканин (за винятком еритразми), інтраабдомінальних інфекціях та інфекціях кісток і суглобів ці бактерії не мають і, ймовірно, потрапляли у тестовані зразки в результаті контамінації. Слід підкреслити, що в дослідженні АУРА не ставилося за мету вивчити титр (кількість колонієутворюючих одиниць бактерій в 1 мл або в 1 г матеріалу) або оцінити етіологічну значущість виділених мікроорганізмів.

У зв'язку з малою кількістю ізолятів інших грампозитивних бактерій (по два штамів *Peptoniphilus spp.*, *Actinomyces spp.* і *Peptostreptococcus spp.*, усього 6 ізолятів) дані про їх чутливість до антибіотиків не наводяться.

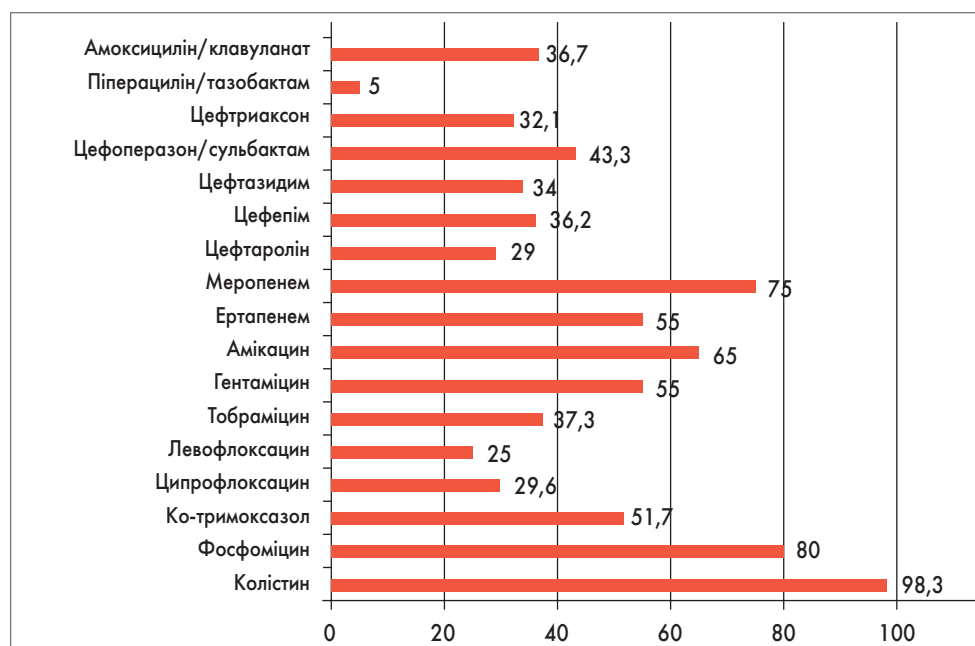
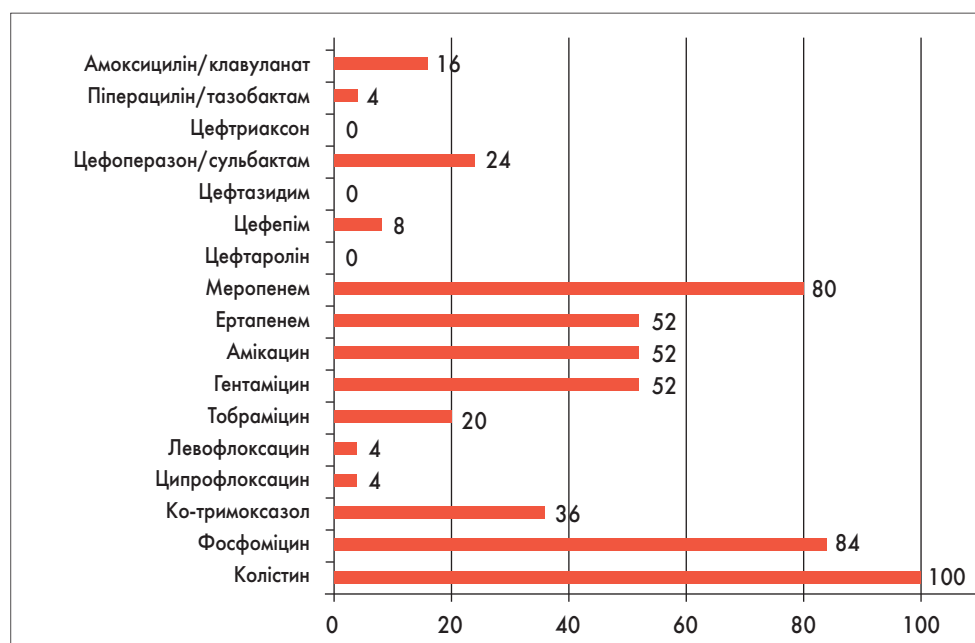
Грамнегативні бактерії

Більшість виділених ізолятів грамнегативних мікроорганізмів належали до сімейства *Enterobacteriaceae* (n=174) і неферментуючих бактерій (n=150). Решта були представлені одиничними ізолятами в кількості не більше двох (*Pantoea agglomerans*, *Achromobacter xylosoxidans*) або максимум трьох (*Alcaligenes faecalis*).

Представники сімейства *Enterobacteriaceae*. *Escherichia coli*. Усього виділено 47 ізолятів. Високу чутливість (92-94%) встановлено до нітрофуранів (нітрофурантоїн), поліміксину (колістин), епоксидів* (фосфоміцин), карбапенемів (меропенем, ертапенем), трохи нижчу (87%) – до інгібіторозахищених цефалоспоринов 3-го покоління (цефоперазон/сульбактам), рис. 10).

Чотирнадцять ізолятів *E. coli* (29,8%) продукували β-лактамази розширеного спектра дії (БЛРС). Вони виявилися абсолютно нечутливими до цефалоспоринов 3-, 4- і 5-го поколінь і захищених амінопеніцилінів. Нульову або близьку до неї чутливість встановлено до фторхінолонів. Висока чутливість у цих ізолятів зберігалася до карбапенемів і нітрофурантоїну (93%), трохи нижча (86%) – до цефоперазону/сульбактаму, фосфоміцину й колістину (рис. 11). Єдиний карбапенем-резистентний ізолят *E. coli*, який виробляв БЛРС, був чутливим до всіх аміноглікозидів і нітрофурантоїну.

В одного хворого із вторинним перитонітом на Львівщині було виділено *E. coli*, що виробляла метало-β-лактамази. Цей ізолят був резистентним до всіх β-лактамних антибіотиків (включаючи карбапенеми), фторхінолонів, аміноглікозидів, ко-тримоксазолу й

Рис. 12. Чутливість *Klebsiella spp.* до антибіотиків, % (n=60)Рис. 13. Чутливість до антибіотиків (%) штамів *Klebsiella spp.*, які виробляли БЛРС (n=25)

нітрофурантоїну і зберігав чутливість тільки до колістину й фосфоміцину.

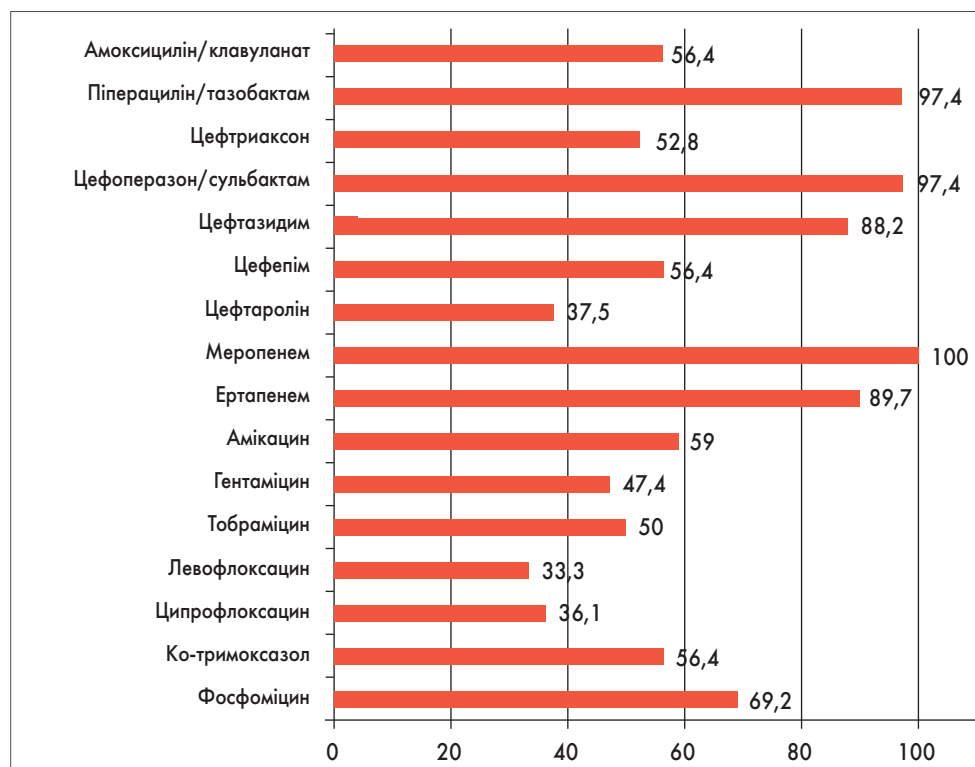
Klebsiella spp. виділялася частіше за інші ентеробактерії: усього отримано 60 штамів (*K. pneumoniae* – 51, *K. oxytoca* – 8, *K. aerogenes* – 1). На жаль, клебсієли зберігають дуже високу чутливість тільки до колістину (98%). Рівень чутливості до фосфоміцину й меропенему не перевищував 75-80%, а до препаратів інших класів – був ще нижчим (рис. 12).

Вироблення БЛРС виявлено у 25 ізолятів (24 – *K. pneumoniae*, 1 – *K. aerogenes*). Усі вони виявилися чутливими до колістину

(рис. 13). Чутливість до фосфоміцину й меропенему коливалася в межах 80-84%.

В одного пацієнта із синдромом діабетичної стопи, який проживає на Вінниччині, виділено штам *K. pneumoniae*, що виробляє метало-β-лактамази. Він виявився чутливим тільки до колістину. До всіх інших тестованих антибіотиків – β-лактамів (включно з карбапенемами), фосфоміцину, фторхінолонів, аміноглікозидів, ко-тримоксазолу – даний штам був резистентним.

Продовження на стор. 34.

Рис. 14. Чутливість *Proteus spp.* до антибіотиків, % (n=39)

* Похідне фосфонової кислоти.

Стан антибіотикорезистентності в Україні: результати дослідження АУРА

Продовження. Початок на стор. 31.

Виділені ізоляти *Proteus spp.* (n=39) розподілилися наступним чином: 36 – *Proteus mirabilis*, 2 – *Proteus vulgaris*, 1 – *Proteus penneri*. Усі вони виявилися чутливими до меропенему (рис. 14). Дуже

високу чутливість зареєстровано щодо цефоперазону/сульбактаму та піперациліну/тазобактаму (97%), високу – до ертапенему і цефтазидиму (близько 90%).

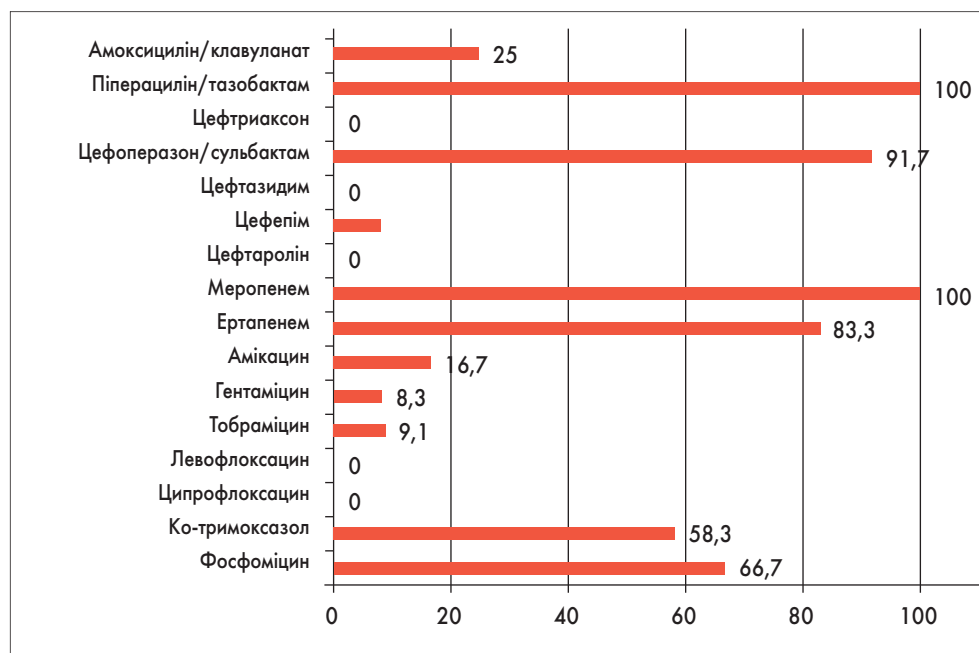


Рис. 15. Чутливість до антибіотиків (%) штамів *Proteus spp.*, які виробляють БЛРС (n=12)



Рис. 16. Чутливість до антибіотиків штамів *Enterobacter spp.*, *C. freundii*, *M. morganii* та *S. marcescens*, % (n=28)



Рис. 17. Чутливість до антибіотиків усіх штамів представників сімейства *Enterobacteriaceae*, які виробляли БЛРС (*E. coli* + *Klebsiella spp.* + *Proteus spp.* + *E. cloacae* + *M. morganii*), % (n=55)

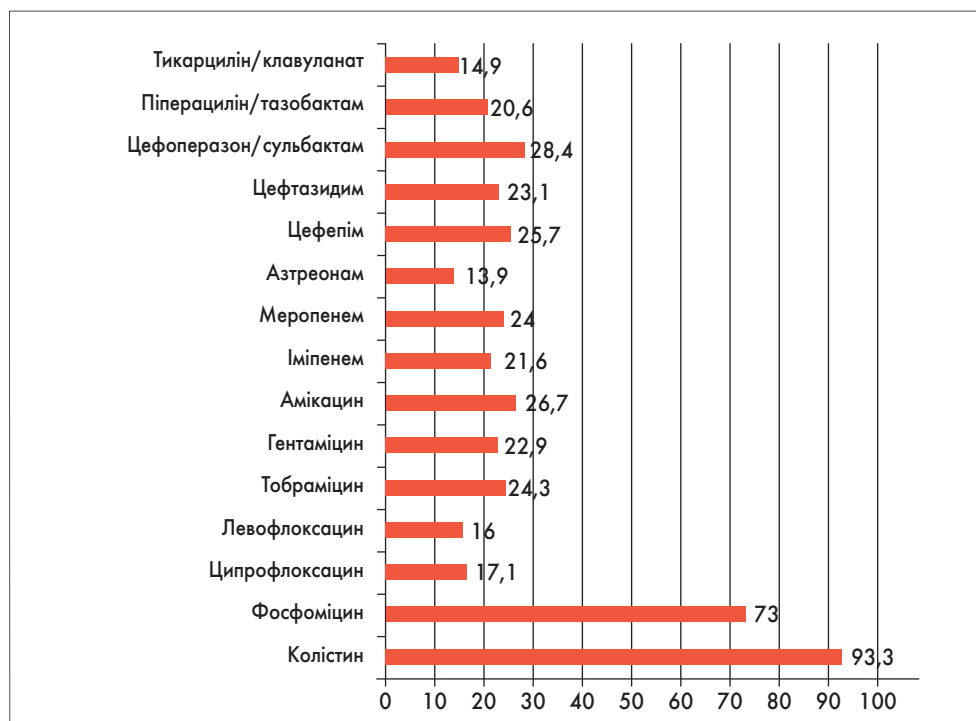


Рис. 18. Чутливість *Pseudomonas spp.* до антибіотиків, % (n=75)



Рис. 19. Чутливість *Acinetobacter spp.* до антибіотиків, % (n=75)

Вироблення БЛРС встановлено у 12 штамів (11 – *P. mirabilis*, 1 – *P. vulgaris*). Усі вони були чутливими до меропенему й піперациліну/тазобактаму (рис. 15). Чутливість до цефоперазону/сульбактаму була нижчою, але залишалася високою (близько 92%).

Інші ентеробактерії. Усього виділено 28 ізолятів: *Enterobacter cloacae* (n=11), *Citrobacter freundii* (n=7), *Morganella morganii* (n=6), *Serratia marcescens* (n=3) і *Enterobacter asburiae* (n=1). Найбільш чутливими вони були до меропенему (близько 90%) і колістину (85%) (рис. 16). Продукцію БЛРС виявлено у 4 ізолятів (3 – *E. cloacae*, 1 – *M. morganii*). З огляду на малу кількість таких штамів дані про антибіотикочутливість не наводяться. Можна лише відзначити, що всі продуценти БЛРС були чутливими до меропенему.

Для загального уявлення про антибіотикочутливість ентеробактерій-продуцентів БЛРС отримані дані зведено на рис. 17. Найактивнішим антибіотиком виявився меропенем (89%), за яким із відривом слідували фосфоміцин (80%) та ертапенем (71%).

Неферментуючі бактерії. Усього було виділено 157 ізолятів: по 75 – *Pseudomonas spp.* і *Acinetobacter spp.*, 7 – *Stenotrophomonas*

maltophilia. *Pseudomonas spp.* були представлені *P. aeruginosa* (n=72), *P. putida* (n=2) і *P. stutzeri* (n=1). Псевдомонади зберігали високу чутливість тільки до колістину (93%), за яким із великим відривом слідував фосфоміцин (73%). На жаль, чутливість *Pseudomonas spp.* до жодного іншого антибіотика, включаючи карбапенеми, не досягала 30% (рис. 18).

Із 75 ізолятів *Acinetobacter spp.* 72 припадало на *Acinetobacter baumannii*. Крім того, було виділено два штам *Acinetobacter johnsonii* й один – *Acinetobacter haemolyticus*. Як і у випадку з *Pseudomonas spp.*, високу чутливість ацетобактер зберігали тільки до колістину (99%). Говорити про значну чутливість *Acinetobacter spp.* до антибіотиків інших класів, на жаль, не доводиться (рис. 19).

Stenotrophomonas maltophilia. Чутливість цього мікроорганізму тестували до 4 антибіотиків. Вона виявилася рівною 85,7% по відношенню до ко-тримоксазолу й левофлоксацину і 71,4% – до цефтазидиму та тикарциліну/клавуланату.

Продовження в наступному номері.

Нобелевская неделя — 2020

Продолжение. Начало на стр. 27

Нобелевская премия по химии была присуждена американке Дженнифер Дудне и французке Эммануэль Шарпантье за разработку метода редактирования генома.



Это первый случай в истории Нобелевской премии по химии, когда ее получили сразу две женщины.

Речь идет об открытии инструмента для переписывания кода жизни — «генетических ножниц CRISPR/Cas9», используя которые ученые могут редактировать ДНК животных, растений и микроорганизмов с очень высокой точностью. Нынешние лауреаты открыли тончайшие грани этих «ножниц» и отладили их.

«Это очень мощный генетический инструмент, который затрагивает всех нас. Он не только произвел революцию в фундаментальной науке, но и благодаря ему удалось получить инновационный урожай, а также станет возможным создать передовые методы лечения», — отметил председатель Нобелевского комитета по химии Клас Густавсон.



Дженнифер Энн Дудна
(Jennifer Anne Doudna)

Родилась 19 февраля 1964 г. в Вашингтоне. Американский биохимик и генетик, исследователь геномики, профессор химии, молекулярной и клеточной биологии в Калифорнийском университете в Беркли.

Французский микробиолог Эммануэль Шарпантье и американский биохимик Дженнифер Дудна поначалу занимались изучением метода, способного редактировать геном, изменять ДНК животных, растений и микроорганизмов, по отдельности, но затем объединили свои усилия. Метод был открыт в 2012 г. В науке он получил известность как «генетические ножницы CRISPR/Cas9» и стал невероятно популярным среди биохимиков и молекулярных биологов по всему миру. С его помощью

ученые смогли с легкостью изменять ДНК животных, растений и микроорганизмов. По мнению Нобелевского комитета, «генетические ножницы» вывели науки о жизни на абсолютно новый этап развития.

В теле человека — триллионы клеток, и в каждой из них свернута в клубок двойная спираль генетического кода. Каждая такая спираль — это цепочка информации длиной в 6 млрд звеньев, накопленная нашими предками за тысячелетия эволюции.

Удаленные звенья можно заменить «заплаткой» (то есть другой последовательностью), а можно просто «сшить» генетический код так, как будто на месте удаленного фрагмента ничего и не было.

Ученые считают, что этот инструмент поможет разработать лечение для тяжелых заболеваний, в т.ч. числе и рака.

Когда Шарпантье и Дудна исследовали иммунную систему бактерии *Streptococcus*, они открыли молекулярный инструмент, с помощью которого можно делать точные разрезы в генетическом материале, что позволяет легко изменять код жизни.

Нынешние нобелиаты сыграли важнейшую роль в изучении CRISPR — природной системы приобретенного иммунитета у микроорганизмов. С ее помощью последние могут находить и избавляться от попавшей в их клетки вирусной РНК или ДНК. Исследуя эту систему, ученым постепенно удалось разобраться, из чего она состоит и как работает. А Дудна и Шарпантье довели это понимание до такой четкости, что смогли создать ее искусственный аналог, работающий точно и эффективно там, где необходимо самому исследователю, в зависимости от поставленных задач.

Сотни экспериментов потребовались для того, чтобы создать рабочую лошадку биоинженера — точные «ножницы» для вырезания и вшивания требуемых фрагментов ДНК или даже единичных нуклеотидов. Эта рабочая лошадка представляет собой «химерную» РНК, соединяющую в себе и crRNA, и tracrRNA. Вместо последней — петля с комплементарной последовательностью, создающая эффект сдвоенной РНК. Дудна и Шарпантье проверили, как работает эта «химера»: сможет ли она из плазмиды вырезать последовательность зеленого светящегося белка. Идея этого эксперимента была простой: если сможет и раствор станет светлым, то, значит, «химера» сработала, а если раствор останется зеленым, то ничего не получилось. Но у них все вышло — не зря педантично и вдумчиво прове-



Эммануэль Шарпантье (слева) и Дженнифер Дудна (справа) разработали способ, позволяющий вырезать из этой цепи нужные фрагменты

рялся каждый шаг этого исследования. Да и само оно было лишь отдельным эпизодом длинной истории размышлений и работы.

И самим авторам работы, и всем их коллегам и критикам было ясно, что у этого изобретения большое будущее: система CRISPR-Cas9 позволяет вырезать из последовательности ДНК любую часть, а также вставить в нее любой фрагмент. При помощи CRISPR-Cas9 ученые могут вносить точечные изменения в ДНК, где хранится генетическая информация любого живого организма — от простейших бактерий до высших млекопитающих, в т.ч. и человека.

Однако масштабы практического применения этого инструмента невозможно предугадать и сегодня, спустя годы после его открытия. Хотя, по мнению новоявленных лауреатов, до использования «молекулярных ножниц» для лечения человеческих генетических недугов потребуется еще очень много работы. Ведь точность относительна, а ошибка в один нуклеотид может оказаться не менее опасной, чем сама болезнь.

В перспективе возможно создание низкоаллергенных сортов культурных растений, безглютеновой пшеницы, тест-полосок на разные мутантные варианты микроорганизмов и т.д. Проектов множество, но в их основе — использование созданного Дудной и Шарпантье инструмента для генетического редактирования.

В сообщении Нобелевского комитета подчеркивается, что открытие данной технологии уже «оказало революционное влияние на науку о жизни, вносит свой вклад в новые методы лечения рака и может воплотить мечту о лечении наследственных болезней». Благодаря открытию Эммануэль Шарпантье и Дженнифер Дудны изменение ДНК, ранее казавшееся невозможным, сегодня занимает несколько недель. Суть метода редактирования генома заключается в том,

что «ножницы» не только распознают ДНК вирусов, но и могут быть управляемыми: ученые могут разрезать любую молекулу ДНК в заранее определенном месте и «переписывать» ее.



Эммануэль Мари Шарпантье
(Emmanuelle Marie Charpentier)

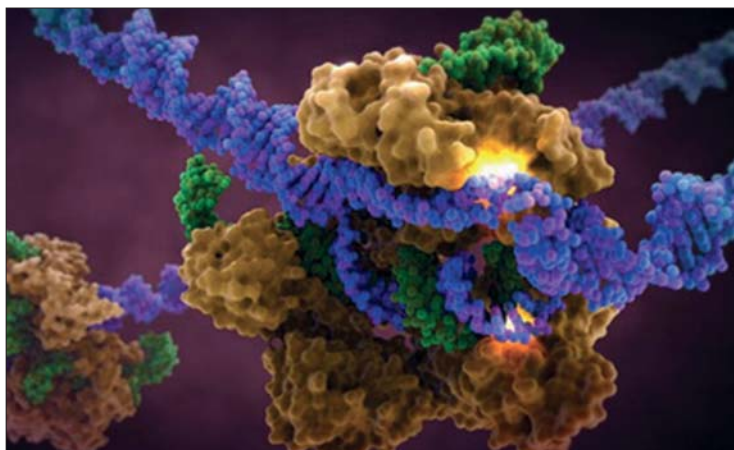
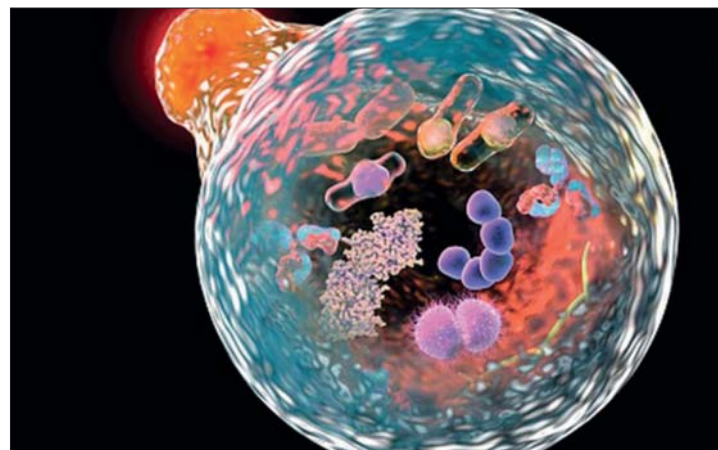
Родилась 11 декабря 1968 г. в Жювизи-сюр-Орж, Франция. Ученый-микробиолог, профессор и директор Института инфекционной биологии Общества Макса Планка, член Французской АН и иностранный член НАН США.

«Эммануэль Шарпантье и Дженнифер Дудна исследовали иммунную систему бактерии стрептококка и обнаружили молекулярный инструмент, с помощью которого можно делать точные разрезы в генетическом материале. В своей естественной форме «генетические ножницы» CRISPR/Cas9 распознают ДНК вирусов, но исследователи доказали, что с их помощью можно разрезать любую молекулу ДНК в заранее определенном месте. Они произвели революцию в молекулярной биологии, открыли новые возможности для селекции растений, внесли свой вклад в инновационные методы лечения рака, а также могут осуществить мечту об излечении наследственных заболеваний», — отметили в Нобелевском комитете.

Данный метод стал прорывом в молекулярной биологии — открыл новые возможности для селекции растений (благодаря ему были открыты виды культур, устойчивые к плесени, вредителям и засухе), внес свой вклад в инновационные способы лечения рака и приблизил реализацию лечения генетических заболеваний.

Подготовила **Александра Завидович**

По материалам:
<https://tinyurl.com/yydtrmmm>;
<https://www.bbc.com/russian/news-49957667>;
https://elementy.vosti_nauki/433713/Nobelevsckaya_premiya_po_khimii_2020
<https://www.dw.com/ru/v-stokgolme-nazvali-laureatov-nobelevsckoj-premii-po-khimii/a-55183247>



Електронні версії усіх друкованих видань
Видавничого дому «Здоров'я України»
на одному сайті!

Ми у соцмережах:



[@MedicnaGazetaZdorovaUkraini](#)



[t.me/HealthUAcom](#)



[@healthUAcom](#)

