



Здоров'я України®
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

www.health-ua.com


Хірургія

Ортопедія. Травматологія

Інтенсивна терапія



2024 р.



**Збірник
клінічних рекомендацій
ХІРУРГІЯ**

ДОСВІД СВІТУ В ОДНОМУ АНТИКОАГУЛЯНТІ

КЛЕКСАН® - референтний антитромботичний препарат

- Більш ніж 30 років клінічного досвіду¹
- Схвалений для широкого спектру пацієнтів і показань²

**Надійне антитромботичне лікування
відповідно до різних потреб Ваших пацієнтів**

sanofi

КЛЕКСАН®
Еноксапарин

ДОВЕДЕНИЙ І ПЕРЕДБАЧУВАНИЙ ЗАХИСТ
ВІД ЛІКАРНІ ДО ДОМУ

Інформація про препарат КЛЕКСАН®. 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 МО анти-Ха МО/0,8 мл, що еквівалентно 80 мг еноксапарину натрію; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій. Еноксапарин натрію – це біологічна речовина, яку отримують шляхом лужної деполімеризації бензиллового ефіру гепарину, який походить з 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 загально 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 комбинації з пероральним прийомом ацетилсалicyлової 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 імуносупресивної гепариндикуваної тромбоцитопенії у межах останніх 100 днів за наявності циркулюючих антитіл. Активна клінічно значуща кровотеча і стан з високим ризиком виникнення кровотеч, в тому числі нещодавно перенесений геморагічний інсульт, виразка шлунково-кишкового тракту, присутність зляксогічного новоутворення з високим ризиком кровотеч, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному мозку, спинному мозку, слинному мозку або очей, відоме або підозрюване варикозне розширення вен стравоходу, артеріовенозні мальформації, судинні аневіризми або серйозні вади розвитку інтраспінальних або інтрацеребральних судин. Спинальна або епідуральна анестезія або локорепоранна анестезія, якщо еноксапарин натрію використовувався для лікування у межах попередніх 24 годин. Спосіб застосування та дози. Препарат не можна вводити внутрішньом'язово. Для профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень після оперативних втручання, лікування ТГВ і ТЕЛА, лікування нестабільної стенокардії та NSTEMI еноксапарин натрію слід вводити шляхом піл ін'єкцій. Для лікування гострого STEMI застосування препарату слід розпочинати з однократної в/в болюсної ін'єкції з подальшим негайним піл 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 трансаминаз більш ніж у 3 рази від верхньої межі норми). Часто: геморагічні явища, геморагічна анемія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, алергічна реакція; головний біль, кропив'янка, свербілячка, 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). Категорія відпуску. За рецептом. Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату. Ознайомитися з інформацією про лікарський засіб КЛЕКСАН® 300 можна в інструкції для медичного застосування на <http://www.drifz.com.ua/> доступ на 16.12.2021.

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. EMA Lovexon (INN: enoxaparin) Assessment Report 15 December 2016 EMA/13417/2017. Committee for Medicinal Products for Human Use. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН® 300, розчин для ін'єкцій по 10 000 анти-Ха МО/мл, РП № UA/10143/01/01. Наказ МОЗ України №527 від 25.02.2020; КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл по 0,8 мл у шприц-дозі із захисною системою голки, РП № UA/1781/01/01. Наказ МОЗ України №2174 від 07.10.2021; КЛЕКСАН®, розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл по 0,2 мл або 0,4 мл у шприц-дозі із захисною системою голки, РП UA/1782/01/01, Наказ МОЗ України №2174 від 07.10.2021.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Україна, 01033, Київ, вул. Жильяńska, 48-50а, тел. 0 (44) 354-20-00, факс +380 (44) 354 20 01. www.sanofiua.com MAT-UA-2101782 (22.12.2021)



Здоров'я® України®

Збірник клінічних рекомендацій: Хірургія

Додаток № 1 до Медичної газети «Здоров'я України»,
Тематичного номера «Хірургія. Ортопедія. Травматологія. Інтенсивна терапія»

Засновник
Ігор Іванченко

Видавець
ТОВ «Медичні аспекти здоров'я людини»

Видання
Збірник клінічних рекомендацій: хірургія
Додаток № 1 до Медичної газети «Здоров'я України»,
Тематичного номера «Хірургія. Ортопедія. Травматологія. Інтенсивна терапія»

Шеф-редактор
Марія Ареф'єва

Редакційний відділ:
arefieva@health-ua.com

Відділ реклами:
a.cherkasov@health-ua.com

Відділ передплати та розповсюдження:
+38 (050) 410 72 62;
podpiska@health-ua.com

Друк: ТОВ «ПРИНТ-ІНК»
вул. Зодчих, 50а, офіс 1,
м. Київ, 03162
Загальний наклад – 12 750* прим.

Адреса редакції:
«Видавничий дім «Здоров'я України»
офіс 23а, вул. Світлицького, 35,
м. Київ, 04123; тел.: +380 (95) 117 34 36.
zu@health-ua.com

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи погляди авторів. За достовірність фактів, цитат, імен та інших відомостей відповідають автори. Редакція залишає за собою право редагувати та скорочувати надані матеріали.

Матеріали з позначкою «Реклама» містять інформацію рекламного характеру про медичні вироби та методи профілактики, діагностики, лікування і реабілітації, медичні лабораторії, послуги медичних клінік, медичну апаратуру, біологічно активні добавки, харчові продукти для спеціального дієтичного споживання, функціональні харчові продукти та дієтичні добавки тощо, а також про лікарські засоби, які відпускаються без рецепта лікаря та не внесені до переліку заборонених до рекламування лікарських засобів.

Публікації з позначкою Ⓢ містять інформацію про лікарські засоби, застосування та випуск яких дозволяється лише за рецептом лікаря, а також про ті, які внесені до переліку заборонених до рекламування лікарських засобів. Публікації з позначкою Ⓢ призначені для медичних установ, лікарів і фармацевтів, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах із медичної тематики.

Правовий режим інформації, викладеної у цьому виданні або наданої для розповсюдження на спеціалізованих заходах із медичної тематики, визначається Законом України № 123/96-ВР «Про лікарські засоби», а також Законом України № 270/96-ВР «Про рекламу».

Відповідальність за зміст рекламних та інформаційних матеріалів, а також за їх відповідність вимогам чинного законодавства несуть особи, які подали їх для розміщення у виданні. Повне або часткове відтворення та тиражування в будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається тільки з письмового дозволу видавця та з посиланням на джерело. 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.

* Загальний наклад з 10.05.2022

ЗМІСТ

Європейські рекомендації з періопераційної профілактики венозної тромбоемболії: перше оновлення	4
Рекомендації Товариства реаніматології та Американського товариства фармацевтів системи охорони здоров'я щодо запобігання стрес-асоційованим шлунково-кишковим кровотечам у критично хворих дорослих пацієнтів Р. Макларен, Дж.С. Діонн, А. Гранхольм та співавт.	14
Невідкладна допомога при періопераційній анафілаксії: алгоритм Ради з реанімації Великої Британії для лікарів-анестезіологів А. Додд, П.Дж. Турнер, Дж. Соар, Л. Савік та співавт.	20
Рекомендації Товариства інтенсивної терапії щодо контролю глікемії у критично хворих дітей та дорослих К. Хонарманд, М. Сіріматурос, Е.Л. Хіршберг та співавт.	26
Інтраабдомінальні інфекції: керівництво з емпіричної антибіотикотерапії Стенфордського медичного центру (SHC) Стенфордська програма з антимікробної безпеки та сталого розвитку (оновлення 2024 року)	31
Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Ускладнення цирозу печінки: гепаторенальний синдром»	40
Практична настанова Європейської асоціації клінічного харчування та метаболізму (ESPEN): клінічне харчування у відділенні інтенсивної терапії П. Сінгер, А. Рейнтам Блазер, М.М. Бергер, Ф.К. Калдер та співавт.	51
Оновлення клінічної практики Американської гастроентерологічної асоціації щодо використання вазоактивних препаратів і внутрішньовенного альбуміну при цирозі печінки: огляд експертів Г. Гарсія-Цао, Й.Г. Абралдес, Н.Е. Річ, В.В.-С. Вонг та співавт.	60
Міжнародні консенсусні рекомендації щодо застосування пролонгованих інфузій β-лактамних антибіотиків Л.Т. Хонг, К.Дж. Даунс, А. Фахрі-Раварі та співавт.	66
Нове глобальне визначення гострого респіраторного дистрес-синдрому М.А. Маттей, Ю. Арабі, А.К. Арроліга, Г. Бернар та співавт.	75
Періопераційне лікування болю в дорослих: міждисциплінарна консенсусна настанова Асоціації анестезіологів і Британського товариства болю К. Ель-Богдадлі, Н.А. Леві, В.Дж. Фосетт та співавт.	81

Європейські рекомендації з періопераційної профілактики венозної тромбоемболії: перше оновлення



European Association
of Cardiothoracic Anaesthesiology
and Intensive Care



EUROPEAN HIP SOCIETY

Госпітальна венозна тромбоемболія (ГТЕ) становить одну з основних проблем, пов'язаних із безпекою пацієнтів під час перебування в лікарні. Без проведення тромбопрофілактики ГТЕ може бути основною причиною інвалідності та смертності внаслідок госпіталізації, якій можна запобігти. За оцінками ВООЗ, у світі щорічно реєструють 10 млн випадків ГТЕ (Jha A.K. et al., 2013). Термін ГТЕ визначає всі прояви венозної тромбоемболії (VTE), які виникають під час госпіталізації та впродовж 90 днів після виписки. Недооціненим є той факт, що на частку ГТЕ припадає понад 50% усіх випадків VTE і що сучасна тромбопрофілактика може запобігти щонайменше половині цих випадків (Heit J.A. et al., 2002).

Термін «тромбопрофілактика» описує всі заходи, що застосовуються для запобігання ГТЕ, а не лише використання малих доз пероральних або ін'єкційних антикоагулянтів. Механічні методи, такі як переривчаста пневматична компресія (ППК), також важливі у пацієнтів із високим ризиком виникнення ГТЕ, але, можливо, найбільш значимою у зниженні хірургічних ГТЕ за останні кілька десятиліть була роль сучасних методів хірургії та анестезіології (Xu K. et al., 2019), а також якомога ранньої активізації після операції (прискорене відновлення). Згідно з настановами 2024 року, хірургічний пацієнт повинен мати найкоротший можливий період іммобілізації і залишатися добре гідратованим протягом усієї процедури.

В оновленні настанови взяли участь 12 товариств: Американська асоціація торакальних хірургів (AATS), Європейська асоціація кардіоторакальної анестезіології та інтенсивної терапії (EACTIC), Європейська асоціація кардіоторакальної хірургії (EACTS), Європейська асоціація пластичних хірургів (EURAPS), Європейська асоціація урології (EAU), Європейська рада та Коледж з акушерства та гінекології (EBCOG), Європейське товариство кульшового суглоба (EHS), Європейське товариство колінного суглоба (EKS), Європейське товариство торакальних хірургів (ESTS), Французьке товариство інтенсивної терапії (SRLF), Міжнародне товариство з тромбозу та гемостазу (ISTH), Мережа покращення менеджменту крові пацієнтів, гемостазу та тромбозу (NATA). У статті представлено основні положення оновлених Європейських рекомендацій із періопераційної венозної тромбоемболії, де відображено еволюцію тромбопрофілактики з моменту першого видання у 2018 році.

Ключові слова: венозна тромбоемболія, періопераційна тромбопрофілактика, ризик кровотечі.

Розділ 1. Серцево-судинна хірургія

1.1. Кардіохірургія

Ми рекомендуємо ранній початок (між 6 та 24 год) післяопераційної фармакологічної профілактики ВТЕ за відсутності значного ризику кровотечі (*сила рекомендацій (CP) – 1C*).

1.2. Судинна хірургія

Ми пропонуємо ранній початок (<24 год) фармакологічної профілактики ВТЕ розглядати у пацієнтів із підвищеним періпроцедурним ризиком при таких втручаннях, як відкрита торакоабдомінальна пластика аорти, пластика аневризми черевного відділу аорти і торакальне ендovasкулярне протезування аорти, а також у пацієнтів із факторами підвищеного ризику ВТЕ (*CP – 2C*).

1.3. Терапевтичні аспекти

Ми пропонуємо розглядати низькомолекулярні гепарини (НМГ) як терапію першої лінії замість нефракціонованих гепаринів (НФГ) з огляду на підвищений ризик гепарин-індукованої тромбоцитопенії в кардіохірургії та судинній хірургії (*CP – 2B*).

Розділ 2. Торакальна онкохірургія

2.1. Лобектомія/сегментектомія

2.1.1. Пацієнтам, яким виконують лобектомію або сегментектомію, рекомендоване парентеральне застосування антикоагулянтів (НМГ або НФГ) для профілактики ВТЕ замість відсутності профілактики (умовна рекомендація, низька достовірність доказів). Серед антикоагулянтів перевага надається НМГ, а не НФГ (умовна рекомендація, помірна достовірність доказів). Для післяопераційної тромбoproфілактики пропонується використовувати непрямі пероральні антикоагулянти (НОАК) замість прямих пероральних антикоагулянтів (ПОАК) (умовна рекомендація, низька достовірність доказів). Застосування ПОАК у цій популяції пацієнтів має відбуватися лише в контексті клінічного дослідження.

2.1.2. *Механічна профілактика.* У пацієнтів, яким виконується лобектомія або сегментектомія, рекомендована комбінована профілактика, а не лише фармакологічна (умовна

рекомендація, дуже низька достовірність доказів). У пацієнтів, яким проводять лобектомію або сегментектомію і які не отримують фармакологічну профілактику, рекомендовано використовувати механічну профілактику (ППК) або компресійні панчохи з градуйованим тиском (КПГТ) замість відсутності профілактики (умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказів). У пацієнтів, яким проводять лобектомію або сегментектомію з помірним або високим ризиком тромбозу, рекомендовано використовувати тривалу профілактику протягом 28–35 днів, а не лише під час перебування в стаціонарі (умовна рекомендація, низька достовірність доказів). Пацієнти з низьким ризиком тромбозу мають отримувати тромбoproфілактику тільки під час перебування у стаціонарі замість тривалої профілактики впродовж 28–35 днів (умовна рекомендація, низька достовірність доказів).

2.1.3. *Передопераційна vs післяопераційна профілактика.* Група експертів не надала рекомендації щодо переваг невідкладної передопераційної профілактики порівняно з післяопераційною фармакологічною профілактикою у пацієнтів, яким виконують лобектомію або сегментектомію, і вважає це пріоритетним напрямком досліджень. Немає достатніх доказів на користь того чи іншого варіанта, існує невизначеність щодо ризику кровотечі при передопераційній профілактиці у цій когорті, а також наявні відмінності серед медичних закладів (наприклад, у засобах, що використовуються для анестезії та під час госпіталізації перед процедурою).

2.1.4. *Рутинний післяопераційний скринінг на ВТЕ.* У пацієнтів, які перенесли лобектомію або сегментектомію, пропонується не проводити рутинний післяопераційний скринінг на ВТЕ (умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказів).

2.2. Пневмонектомія та розширена резекція легень

2.2.1. У пацієнтів, яким виконують пневмонектомію або розширену резекцію легень, пропонується використовувати парентеральні

антикоагулянти (НМГ або НФГ) для профілактики ВТЕ замість відсутності профілактики (умовна рекомендація, низька достовірність доказів). Серед цих антикоагулянтів перевагу слід віддавати використанню НМГ, а не НФГ (умовна рекомендація, помірна достовірність доказів). Застосування ПОАК у цій когорті пацієнтів має відбуватися лише в контексті клінічного дослідження.

2.2.2. У пацієнтів, яким виконують пневмонектомію або розширену резекцію легень, пропонується використовувати комбіновану профілактику, а не лише фармакологічну (умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказів). У пацієнтів, які не отримують фармакологічної профілактики, пропонується використовувати механічну профілактику (ППК або КПГТ) замість відсутності профілактики (умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказів).

2.2.3. У пацієнтів, які перенесли пневмонектомію або розширену резекцію, пропонується використовувати тривалу профілактику протягом 28-35 днів, а не лише профілактику під час перебування у стаціонарі (умовна рекомендація, низька достовірність доказів).

2.2.4. *Передопераційна vs післяопераційна профілактика.* Аналогічно до лобектомії/сегментектомії.

2.2.5. *Рутинний післяопераційний скринінг на ВТЕ.* У пацієнтів, які перенесли пневмонектомію або тривалу резекцію, пропонується проводити рутинний післяопераційний скринінг на ВТЕ замість відсутності скринінгу (умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказів).

2.3. Езофагектомія

2.3.1. У пацієнтів, яким виконують езофагектомію, пропонується використовувати парентеральні антикоагулянти (НМГ або НФГ) для профілактики ВТЕ замість відсутності профілактики (умовна рекомендація, низька достовірність доказів). Серед цих антикоагулянтів пропонується використовувати НМГ, а не НФГ (умовна рекомендація, помірна достовірність доказів).

2.3.2. У пацієнтів, яким виконують езофагектомію, для тромбпрофілактики пропонується

використовувати НОАК замість ПОАК (умовна рекомендація, низька достовірність доказів).

2.3.3. У пацієнтів, які перенесли езофагектомію, пропонується використовувати комбіновану профілактику, а не лише фармакологічну (умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказів).

2.3.4. У пацієнтів, яким виконують езофагектомію і які не отримують фармакологічної профілактики, пропонується використовувати механічну профілактику (ППК або КПГТ) замість відсутності профілактики (умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказів).

2.3.5. *Тривалість профілактики.* У пацієнтів, які перенесли езофагектомію, пропонується використовувати тривалу профілактику протягом 28-35 днів, а не лише профілактику під час перебування у стаціонарі (умовна рекомендація, низька достовірність доказів).

2.3.6. *Передопераційна vs післяопераційна профілактика.* Аналогічно до лобектомії/сегментектомії.

2.3.7. *Рутинний післяопераційний скринінг на ВТЕ.* У пацієнтів, які перенесли езофагектомію, пропонується проводити рутинний післяопераційний скринінг на ВТЕ замість відсутності скринінгу (умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказів).

Розділ 3. Хірургія одного дня та хірургія швидкого відновлення (fast-track surgery)

3.1. Передопераційний період

Ми рекомендуємо всім пацієнтам, які проходять амбулаторне/прискорене хірургічне втручання, оцінювати ризик ВТЕ, пов'язаний із процедурою, а також будь-який особистий/додатковий ризик ВТЕ (*CP – 1B*).

3.2. Інтраопераційний період: усі пацієнти

Ми пропонуємо оцінити користь від застосування специфічних механічних засобів тромбпрофілактики (ППК) (*CP – 2C*).

3.3. Інтраопераційний період: втручання низького ризику

3.3.1. Фактори ризику, пов'язані з пацієнтом, відсутні. Ми рекомендуємо загальні заходи

тромбопрофілактики (наприклад, оптимальну гідратацію), а не механічні або фармакологічні засоби (CP – 1B).

3.3.2. Наявні додаткові фактори ризику, пов'язані з пацієнтом. Ми рекомендуємо загальні заходи тромбопрофілактики (наприклад, оптимальну гідратацію) (CP – 1B).

3.4. Інтраопераційний період: втручання високого ризику

3.4.1. Фактори ризику, пов'язані з пацієнтом, відсутні. Ми рекомендуємо загальні заходи тромбопрофілактики (наприклад, оптимальну гідратацію) (CP – 1B).

3.4.2. Наявні додаткові фактори ризику, пов'язані з пацієнтом. Ми рекомендуємо загальні заходи тромбопрофілактики (наприклад, оптимальну гідратацію) (CP – 1B).

3.5. Післяопераційний період: загальна хірургія низького ризику

3.5.1. Немає додаткових факторів ризику, пов'язаних із пацієнтом. Ми рекомендуємо загальні заходи тромбопрофілактики (наприклад, ранню активізацію та оптимальну гідратацію), а не механічні або фармакологічні засоби (CP – 1B).

3.5.2. Немає додаткових факторів ризику, пов'язаних із пацієнтом. Ми пропонуємо розглядати специфічні механічні засоби (ППК) у пацієнтів із підвищеним ризиком кровотечі (CP – 2C).

3.5.3. Наявні додаткові фактори ризику, пов'язані з пацієнтом. Ми рекомендуємо загальні заходи тромбопрофілактики (наприклад, ранню активізацію та оптимальну гідратацію) у поєднанні з фармакологічною профілактикою НМГ, а не іншими препаратами (CP – 1B) або в поєднанні зі специфічними механічними засобами (ППК) у пацієнтів із підвищеним ризиком кровотечі (CP – 2C).

3.6. Післяопераційний період: загальна хірургія високого ризику, включаючи онкохірургію

Ми рекомендуємо загальні заходи тромбопрофілактики (наприклад, ранню активізацію

та оптимальну гідратацію) у поєднанні з фармакологічною профілактикою з використанням НМГ, а не інших препаратів (CP – 1B) або в поєднанні зі специфічними механічними засобами (ППК) у пацієнтів із підвищеним ризиком кровотечі (CP – 2C).

3.7. Час призначення

3.7.1. Неможливо рекомендувати оптимальний час для призначення першої дози НМГ при проведенні амбулаторних або fast-track хірургічних втручань через відсутність досліджень саме у цих когортах пацієнтів (CP – 2C).

3.7.2. У разі запланованої нейроаксіальної анестезії або глибокої периферичної блокади нервів для проведення процедури ми рекомендуємо розпочинати застосування препарату після втручання, а не перед ним (CP – 2C).

3.8. Тривалість

3.8.1. Ми рекомендуємо мінімальну тривалість лікування 7 днів замість протоколів тривалістю 3 дні або з одноразовим введенням препарату (CP – 1B).

3.8.2. *Втручання з високим ризиком ВТЕ.* Ми пропонуємо подовжити тривалість тромбопрофілактики до 4 тижнів при застосуванні ацетилсаліцилової кислоти (АСК) і в окремих випадках підвищеного ризику ВТЕ або порушеної мобільності хворого (CP – 2B).

3.8.3. *Хірургія fast-track.* При плановому ендпротезуванні кульшового та колінного суглобів ми пропонуємо тромбопрофілактику НМГ або ПОАК тільки під час госпіталізації як варіант, коли тривалість госпіталізації становить ≤ 5 днів і досягнуто функціональних критеріїв для виписки пацієнта (CP – 2B).

Розділ 4. Вигілення інтенсивної терапії (ВІТ)

4.1. Ми рекомендуємо використовувати механічну профілактику замість відсутності профілактики у критично хворих пацієнтів хірургічного профілю з протипоказаннями до фармакологічної тромбопрофілактики (CP – 1C).

4.2. Ми пропонуємо використовувати механічну профілактику замість відсутності профілактики у критично хворих пацієнтів терапевтичного

профілю з протипоказаннями до фармакологічної тромбопрофілактики (CP – 2B).

4.3. Ми рекомендуємо використовувати фармакологічну профілактику замість механічної у пацієнтів ВІТ за відсутності протипоказань до фармакологічної тромбопрофілактики (CP – 1C).

4.4. Ми рекомендуємо віддавати перевагу фармакологічній тромбопрофілактиці із застосуванням НМГ порівняно із НФГ для запобігання ВТЕ у пацієнтів ВІТ (CP – 1B).

4.5. Ми пропонуємо використовувати фармакологічну тромбопрофілактику НФГ або далтепарином замість інших НМГ у пацієнтів ВІТ із тяжкими порушеннями функції нирок (CP – 2C).

4.6. Ми рекомендуємо фармакологічну тромбопрофілактику аргатробаном як засіб першої лінії у пацієнтів ВІТ із гепарин-індукованою тромбоцитопенією (CP – 1C).

4.7. Ми пропонуємо віддавати перевагу ППК замість КПГТ у пацієнтів ВІТ, які отримують механічну тромбопрофілактику (CP – 2B).

4.8. Ми пропонуємо використовувати комбіновану механічну та фармакологічну тромбопрофілактику в окремих пацієнтів із дуже високим ризиком ВТЕ, особливо у критичних хворих хірургічного профілю (CP – 2B).

4.9. Ми пропонуємо віддавати перевагу ППК замість КПГТ на додаток до фармакологічної тромбопрофілактики в окремих тяжкохворих пацієнтів із групи дуже високого ризику (CP – 2B).

4.10. Ми пропонуємо віддавати перевагу проміжній дозі НМГ порівняно з низькою дозою у пацієнтів ВІТ, які отримують фармакологічну тромбопрофілактику, після індивідуальної оцінки ризику/користі (CP – 2B).

4.11. Ми пропонуємо не застосовувати рутинний моніторинг рівня анти-фактора Ха (анти-Ха) у пацієнтів, госпіталізованих до ВІТ, які отримують НМГ як тромбопрофілактику (CP – 2C).

4.12. Ми пропонуємо проводити моніторинг рівнів анти-Ха в окремих випадках у пацієнтів, госпіталізованих до ВІТ, які отримують тромбопрофілактику НМГ і мають ниркову недостатність або морбідне ожиріння (CP – 2C).

4.13. Ми пропонуємо використовувати анти-Ха-залежний протокол корекції дози у пацієнтів ВІТ із нирковою недостатністю або морбідним ожирінням, які отримують фармакологічну тромбопрофілактику (CP – 2C).

Розділ 5. Механічна профілактика

5.1. Ми рекомендуємо загальнолікарняний протокол профілактики ВТЕ, який включає ранню активізацію, фармакологічну тромбопрофілактику й/або механічну тромбопрофілактику, за наявності показань (CP – 1B).

5.2. Ми рекомендуємо в кожного пацієнта перед операцією оцінювати ризик післяопераційної ВТЕ та ризик кровотечі, пов'язаний як із хірургічною процедурою, так і з особливостями стану пацієнта (CP – 1B).

5.3. У пацієнтів із низьким ризиком тромбозу. Хірургія одного дня й/або негайна активізація хворого: ми рекомендуємо загальні заходи тромбопрофілактики (включаючи ранню мобілізацію та оптимальну гідратацію) замість механічної або фармакологічної профілактики (CP – 1B). 5.4. У пацієнтів із низьким ризиком тромбозу. Госпіталізовані пацієнти й/або післяопераційна іммобілізація: рекомендована фармакологічна профілактика замість відсутності профілактики (CP – 1C). ППК є необов'язковим (CP – 2C).

5.5. У пацієнтів із високим ризиком тромбозу та тривалою анестезією ми пропонуємо профілактику за допомогою ППК у разі високого ризику кровотечі або за наявності протипоказань до фармакологічної профілактики (CP – 2C).

5.6. У пацієнтів із високим ризиком тромбозу та низьким ризиком кровотечі ми пропонуємо фармакологічну профілактику в поєднанні з механічною профілактикою опціонально (CP – 2B).

5.7. У пацієнтів із високим ризиком тромбозу та високим ризиком кровотечі ми рекомендуємо ППК замість відсутності профілактики (CP – 1C).

5.8. У пацієнтів із дуже високим ризиком тромбозу ми рекомендуємо ППК у поєднанні з фармакологічною профілактикою (CP – 1C).

Розділ 6. Нейрохірургія

6.1. Ми рекомендуємо періопераційне застосування ППК від самого початку операції у пацієнтів, яким проводять втручання на хребті середньої та високої складності, краніотомію, та у пацієнтів із ризиком ускладнень у вигляді кровотечі (CP – 1C).

6.2. У пацієнтів із високим тромботичним ризиком пропонується комбінація механічної та фармакологічної профілактики починаючи із НМГ або НФГ у перші 24 год після операції і не пізніше ніж через 72 год, за умови виключення ризику кровотечі та нормального стану системи гемостазу (CP – 2B).

6.3. Після внутрішньомозкового крововиливу нетравматичного генезу, за умови що об'єм крововиливу не збільшується і гемостаз є коректним, ми рекомендуємо розпочинати фармакологічну профілактику через 2-4 дні після кровотечі (CP – 2C).

Розділ 7. COVID-19 — скасовано через відсутність даних та літератури

Розділ 8. Пластична хірургія

8.1. Ми рекомендуємо модель оцінки ризику Caprini 2005 року (RAM) як орієнтир для стратифікації ризику тромбозу глибоких вен/емболії легеневої артерії (ТГВ/ТЕЛА) у пластичній хірургії (CP – 1C).

8.2. *Твердження про клінічну практику.* Немає достатніх доказів на підтримку специфічних перед- або післяопераційних показників крові, включаючи рівень гемоглобіну і гематокриту, для зниження тромбозу клаптя та невдач при мікрохірургічних процедурах.

8.3. Ми пропонуємо розглядати контурні операції на черевній порожнині (особливо абдомінопластику в поєднанні з ліпосакцією або герніотомією) як операції з підвищеним ризиком ВТЕ/ТЕЛА (CP – 2B).

8.4. Пацієнти з гіперкоагуляційним патерном мають підвищений ризик неспроможності клаптя, спричиненої тромбозом мікросудин. Ми пропонуємо застосовувати профілактику з використанням селективної антикоагулянтної терапії (CP – 2C).

8.5. Ми пропонуємо тривалість застосування антикоагулянтів від 7 до 30 днів, відповідно до стратифікації ризику ТГВ/ТЕЛА, як описано в Caprini RAM 2005 року (CP – 2C).

8.6a. Ми пропонуємо використовувати НМГ у післяопераційному періоді один раз на добу (CP – 2B).

8.6b. *Твердження про клінічну практику.* Застосування НМГ у дозуванні відповідно до маси тіла (еноксапарин – 0,5 мг (50 МО)/кг) для профілактики тромбоемболії в післяопераційному періоді в пацієнтів із пластичними хірургічними втручаннями потребує подальших досліджень, як багатоцентрових, так і рандомізованих.

8.7. Немає доказів на користь використання ПОАК замість НМГ, оскільки не відомо, чи не поступаються ПОАК НМГ у профілактиці тромбоемболії у пацієнтів після пластичних операцій.

8.8. Ми вважаємо, що при хірургічному втручанні з показанням до профілактики ВТЕ слід розглянути можливість застосування вищої профілактичної дози НМГ (3000-4000 анти-Ха МО кожні 12 год підшкірно) у пацієнтів із морбідним ожирінням з індексом маси тіла (ІМТ) >40 кг/м², яким виконується пластична операція (CP – 2C).

8.9. *Заява про клінічну практику.* Застосування ППК може відігравати певну роль у зниженні ризику ВТЕ у пацієнтів, яким виконується пластична операція, як у поєднанні з фармакологічною профілактикою, так й окремо в пацієнтів, яким НМГ протипоказані; але необхідні додаткові докази.

Розділ 9. Хірургічне втручання під час вагітності та в післяпологовому періоді

9.1. Для зниження материнської смертності внаслідок ВТЕ ми рекомендуємо інформувати всіх пацієнтів про симптоми та ознаки ВТЕ, а також проводити індивідуальну оцінку факторів ризику ВТЕ у всіх вагітних жінок кожного разу перед будь-яким хірургічним втручанням (CP – 1C). Ми рекомендуємо оновлювати дані в післяпологовому періоді незалежно від способу розродження (CP – 1C).

9.2. За необхідності тромбoproфілактики ми рекомендуємо коригувати дозування НМГ

відповідно до маси тіла у жінок з ІМТ >40 кг/м² (CP – 2C).

9.3. У жінок із ВТЕ в анамнезі під час хірургічного втручання під час вагітності та в післяпологовому періоді ми рекомендуємо проводити тромбопрофілактику низькою або проміжною дозою НМГ (CP – 2B).

9.4. Компресійні панчохи можна використовувати під час і після будь-якого хірургічного втручання у вагітних або породіль, принаймні до моменту активізації. Хоча немає доказів того, що компресійні панчохи запобігають післяопераційній ВТЕ, їх використання при хірургічних втручаннях під час вагітності та в післяпологовому періоді може підвищити комфорт пацієнтки та обмежити вазоплегію, спричинену вагітністю.

Розділ 10. Хірургічне втручання у пацієнтів з ожирінням

10.1. Баріатрична хірургія

10.1.1. Ми рекомендуємо профілактику ВТЕ НМГ, НФГ або фондапаринуксом замість відсутності профілактики у пацієнтів із високим ризиком ВТЕ і низьким ризиком кровотечі (CP – 1B).

10.1.2. Ми пропонуємо профілактику ВТЕ НМГ замість НФГ або ПОАК (ривароксабан або апіксабан) (CP – 2C).

10.1.3. Ми пропонуємо проводити профілактику вищими дозами НМГ, НФГ або фондапаринуксу порівняно зі стандартними дозами, особливо у пацієнтів з ІМТ >40 кг/м² або вагою понад 150 кг (CP – 2B). Ми не рекомендуємо проводити рутинний моніторинг рівня анти-Ха у пацієнтів, які отримують НМГ, НФГ або фондапаринукс (CP – 2C).

10.1.4. Ми рекомендуємо механічні методи профілактики замість відсутності такої у пацієнтів із високим ризиком ВТЕ і високим ризиком кровотечі (CP – 2C).

10.1.5. Ми пропонуємо комбіновану профілактику з використанням НМГ і механічних методів (ППК) замість тільки механічних методів (CP – 2A).

10.1.6. Ми рекомендуємо продовжити фармакологічну профілактику НМГ, НФГ або

фондапаринуксом щонайменше на 10 днів порівняно із профілактикою, що обмежується перебуванням у стаціонарі, у пацієнтів із високим ризиком ВТЕ (CP – 1C).

10.2. Небаріатрична хірургія

10.2.1. Ми пропонуємо вищі дози НМГ у пацієнтів з ожирінням (ІМТ >40 кг/м²) із високим ризиком ВТЕ та низьким ризиком кровотечі при проведенні небаріатричних великих хірургічних втручань (CP – 2C).

Розділ 11. Травма

11.1. Політравма без нейротравми

11.1.1. Ми припускаємо, що корекція дози асоціюється зі зниженням ВТЕ у пацієнтів із тяжкою травмою, але докази на перевагу одного методу над іншим, тобто корекція дози з урахуванням маси тіла порівняно з визначенням рівня анти-Ха, є непереконливими. Існує необхідність у подальших дослідженнях (CP – 2B).

11.1.2. Ми не рекомендуємо використовувати тромбоеластографію/ротаційну тромбоеластометрію для стратифікації ризику ВТЕ з метою коригування профілактики (CP – 1C).

11.1.3. Ми пропонуємо ПОАК як альтернативу НМГ для профілактики ВТЕ (CP – 2C).

11.1.4. Ми рекомендуємо використовувати НМГ замість НФГ для тромбопрофілактики після тяжкої травми (CP – 1C).

11.1.5. Ми рекомендуємо ранній початок тромбопрофілактики (<24 год) після тяжкої травми без черепно-мозкової травми (ЧМТ) і за відсутності активної кровотечі (CP – 1C).

11.1.6. *Твердження.* При неоперативному лікуванні тупих травм паренхіматозних органів частота ВТЕ послідовно знижується за ранньої тромбопрофілактики, але, зважаючи на суперечливі результати щодо ризику відстроченої кровотечі, у деяких пацієнтів із високим її ризиком може бути корисною відстрочка профілактики ВТЕ на 48 год.

11.2. Черепно-мозкова/спинномозкова травма

11.2.1. У неоперованих пацієнтів із ЧМТ і відсутністю прогресування внутрішньочерепного

крововиливу на комп'ютерній томограмі через 24 год після травми ми пропонуємо ранню профілактику НМГ протягом 48 год після травми (CP – 2C).

11.2.2. У пацієнтів з ургентними нейрохірургічними втручаннями після ЧМТ або з високим ризиком внутрішньочерепної кровотечі ми рекомендуємо відкласти фармакологічну профілактику на індивідуальній основі, зважуючи ризики крововиливу та ВТЕ (CP – 2C).

11.2.3. У пацієнтів із травмою із ЧМТ і протипоказаннями до фармакологічної профілактики ми рекомендуємо ППК (CP – 1C). Ми пропонуємо призначити НМГ, коли ризик кровотечі зменшується (CP – 2C).

11.2.4. У пацієнтів із спинномозковою травмою ми пропонуємо розпочинати фармакологічну профілактику протягом 48 год після травми або операції (CP – 2B).

11.2.5. Ми пропонуємо загальну тривалість фармакологічної профілактики від 3 до 6 міс після спинномозкової травми з неврологічним дефіцитом (CP – 2C).

11.2.6. Ми пропонуємо поєднувати фармакологічну профілактику та ППК у пацієнтів зі спинномозковою травмою та моторним дефіцитом (CP – 2C).

11.2.7. У пацієнтів із травмою ми не рекомендуємо рутинне використання кава-фільтрів для первинної профілактики ВТЕ (CP – 1C).

Розділ 12. Урологія

12.1. У пацієнтів, яким проводять амбулаторні одноденні хірургічні втручання (наприклад, обрізання, вазектомію, гідроцелектомію та уретероскопію), не рекомендовано застосовувати фармакологічну профілактику (CP – 1B), а також механічну профілактику ВТЕ (CP – 1B).

12.2. У пацієнтів, яким виконується відкрита радикальна цистектомія або відкрита радикальна простатектомія з розширеною лімфаденектомією, рекомендовано використовувати фармакологічну профілактику (CP – 1A або 1B, залежно від групи ризику), а також пропонується використовувати механічну профілактику (CP – 2C).

12.3. У пацієнтів, яким проводять більшість інших урологічних процедур, прогнозування ризику залежить від конкретного втручання та факторів з боку пацієнта, тому перевага надається більш детальному підходу в оцінці ризику.

Розділ 13. Неамбулаторна ортопедична хірургія

Передмова 1. Термін «неамбулаторна ортопедична хірургія» стосується пацієнтів, які залишаються в лікарні щонайменше одну ніч після операції, без визначення загальної тривалості перебування в медичному закладі. Цей термін не визначає тип післяопераційної реабілітації, яка може включати або не включати процедуру швидкого відновлення. Ризик ВТЕ зростає зі збільшенням тривалості перебування у стаціонарі, тоді як вважається, що прискорені процедури зменшують цей ризик. Тому неможливо визначити єдині рекомендації щодо прискореної реабілітації.

Передмова 2. Термін «фармакологічна профілактика ВТЕ» включає застосування АСК, кумарину, ПОАК, НМГ і НФГ у разі ниркової недостатності. Термін «механічна профілактика» включає прискорені процедури відновлення після операції, КППТ і ППК.

Передмова 3. Не існує загальноприйнятої класифікації операцій із низьким або високим ризиком ВТЕ та низьким або високим ризиком кровотечі. Ці фактори слід оцінювати в рамках стратегії, що стосується конкретної операції та конкретного пацієнта.

13.1. Передопераційний період

13.1.1. Ми пропонуємо проводити рутинну оцінку ризику ВТЕ та кровотечі в кожного пацієнта індивідуально, а не на основі загальних популяційних даних, відповідно до типу процедури та запланованого післяопераційного курсу (швидке відновлення або стандартна післяопераційна процедура) (CP – 2B).

13.2. Післяопераційний період

13.2.1. Ми рекомендуємо рутинне застосування процедур швидкого відновлення, включаючи ранню активізацію і мобілізацію суглобів,

замість планування процедур на основі зручності (CP – 1B).

13.2.2. *Операція з низьким ризиком ВТЕ, відсутність факторів ризику, пов'язаних із пацієнтом*: пропонується не проводити фармакологічну профілактику для процедур із низьким ризиком ВТЕ у пацієнтів без високого індивідуального ризику ВТЕ (CP – 2B).

13.2.3. *Додатковий фактор ризику ВТЕ, пов'язаний із пацієнтом, і відсутність високого ризику кровотечі*: пропонується фармакологічна профілактика за допомогою НМГ або ПОАК замість відсутності профілактики для процедур із низьким ризиком ВТЕ у пацієнтів із високим індивідуальним ризиком ВТЕ (CP – 2B). Неможливо надати рекомендацію за або проти використання АСК.

13.2.4. *Додатковий фактор ризику ВТЕ, пов'язаний із пацієнтом, і високий ризик кровотечі*: пропонується механічна профілактика замість відсутності профілактики для процедур із низьким ризиком ВТЕ у пацієнтів із високим індивідуальним ризиком ВТЕ (CP – 2C).

13.2.5. *Операція з високим ризиком ВТЕ за відсутності високого ризику кровотечі*: пропонується профілактика із застосуванням НМГ або ПОАК замість відсутності профілактики для процедур із високим ризиком ВТЕ без високого ризику кровотечі (CP – 2B). Неможливо надати рекомендацію за або проти використання АСК.

13.2.6. *Операція з високим ризиком ВТЕ та високим ризиком кровотечі*: пропонується механічна, а не фармакологічна профілактика для процедур із високим ризиком ВТЕ та високим ризиком кровотечі (CP – 2C).

13.3. Післяопераційний період – специфічні втручання

13.3.1. Рекомендована фармакологічна профілактика ВТЕ, а не відсутність профілактики після тотального ендопротезування кульшового суглоба (ТЕКС), тотального ендопротезування колінного суглоба (ТЕК) і переломів стегна (CP – 1A).

13.3.2. Рекомендована фармакологічна профілактика ВТЕ із застосуванням НМГ або ПОАК, а не відсутність профілактики після прискореної процедури ТЕКС, ТЕК або перелому стегна (CP – 1B).

13.3.3. Рекомендована фармакологічна профілактика ВТЕ АСК, а не відсутність профілактики після прискореної процедури ТЕКС і ТЕК (CP – 1C).

13.3.4. Рекомендована фармакологічна профілактика ВТЕ із застосуванням НМГ або ПОАК, а не її відсутність після ТЕКС, ТЕК і переломів стегна (CP – 1A).

13.3.5. Рекомендована фармакологічна профілактика ВТЕ за допомогою НМГ (CP – 1B), ПОАК (CP – 1B) або АСК (CP – 1C), а не відсутність такої профілактики після прискореної процедури ТЕКС або ТЕК.

Реферативний огляд підготувала **Марія Ареф'єва**

За матеріалами: Samama C.M., Afshari A., Gronlykke L., Madsen M.H., Wiberg S., Romero C.S. European guidelines on peri-operative venous thromboembolism prophylaxis: first update.: Executive summary. *European Journal of Anaesthesiology* 41(8): p 561-569, August 2024.

Клінічні дослідження показали, що забір крові перед операцією на печінці вдвічі знижує необхідність у можливому переливанні

Відповідно до результатів великого клінічного дослідження, опублікованого в The Lancet Gastroenterology & Hepatology, видалення 10% крові пацієнта перед великою операцією на печінці та повернення її після втручання вдвічі зменшило переливання крові. Ця практика, відома як гіповолемічна флеботомія, може позбавити кожного 11-го пацієнта, який потребує операції, необхідності переливання.

«Втрата крові є основною проблемою під час операції на печінці. Забір півлітра крові безпосередньо перед серйозним втручанням – найкраще, що ми винайшли для зменшення крововтрати та необхідності переливання крові, – зазначив Гійом Мартел, хірург і науковець Університету Оттави. – Це діє, оскільки зменшується кров'яний тиск у печінці. Це безпечно, просто, недорого, і такий метод слід розглядати під час будь-якої операції на печінці з високим ризиком кровотечі».

Від чверті до третини людей, які перенесли такі операції, потребуватимуть переливання. Рак є найпоширенішою причиною втручання, і переливання під час або невдовзі після операції, імовірно, пов'язане з вищим ризиком рецидивування. «Тепер, коли ми довели, що видалення крові перед операцією на печінці зменшує кількість переливань, ми поширюємо інформацію та навчаємо наших колег, як це робити», – поділився співавтор Франсуа Мартін Кар'єр, анестезіолог із кафедри трансфузіології в Університеті Монреалю.

До досліджень були залучені 446 осіб, які перенесли серйозні операції на печінці в чотирьох канадських лікарнях у період із 2018 до 2023 року. Після анестезії пацієнтів випадковим чином розподіляли на гіповолемічну флеботомію та стандартне лікування. Пацієнтам у групі експерименту перед операцією анестезіолог здійснював забір крові за об'ємом, еквівалентним приблизно 450 мілілітрів. Якщо під час операції пацієнту потрібно було переливання, насамперед використовувалася його власна кров; в іншому випадку її повторно вливали до того, як пацієнт прокинеться.

Відповідно до медичних записів пацієнтів, 7,6% тих, кому проводили гіповолемічну флеботомію (17 із 223), потребували переливання крові протягом 30 днів після операції порівняно із 16,1% (36 із 223) другої групи. Кількість ускладнень після втручання була однаковою для обох груп. Хірурги також зазначили, що завчасний забір крові полегшив операцію, оскільки менше крові закривало місця

втручання. Середня крововтрата становила 670 мл у пацієнтів першої групи порівняно із 800 мл за звичайного підходу. Сьогодні новий підхід гепатобілярної хірургії успішно використовують у чотирьох лікарнях Канади, й очікується, що метод може увійти до міжнародних рекомендацій.

Джерело: [https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253\(24\)00351-0/abstract](https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253(24)00351-0/abstract)

Біоінженери розробили шлунковий балон для немедикаментозного схуднення

Шлункові балони, силіконові кульки, наповнені повітрям або фізіологічним розчином і поміщені у шлунок, можуть допомогти людям схуднути, оскільки збільшують суб'єктивне відчуття наповненості шлунка і зменшують апетит. Однак такий ефект із часом може зникати, коли шлунок «звикає» до цього. Щоб подолати таке обмеження, інженери Массачусетського технологічного інституту розробили новий тип шлункового балона, який можна надувати та здувати за потреби. Під час дослідження на тваринах виявили, що надування кульки перед їжею призводило до зменшеного на 60% споживання їжі.

«Спочатку шлункові балони справді працюють. Історично було помічено, що балон пов'язаний із втратою ваги. Але потім загалом збільшення ваги повертається за тією самою траєкторією, – зазначає Джованні Траверсо, доцент однієї із кафедр Массачусетського технологічного інституту. – Ми зрозуміли, що якби в нас була система, яка тимчасово імітує повноту, тобто безпосередньо перед їжею, це могло б стати способом схуднення».

Новий балон схожий на традиційний пристрій, але він поміщається у шлунок через розріз у черевній стінці. Повітряна куля підключена до зовнішнього контролера, який кріпиться до шкіри і містить насос для надування та здування за потреби. Введення цього пристрою подібне до процедури, яка використовується для встановлення зонда для годування.

Дослідження проводилися протягом місяця, але зараз учені планують провести довгострокові експерименти, щоб з'ясувати, чи це зменшення призводить до втрати ваги. Якщо новий шлунковий балон буде дозволений для використання людьми, існуватиме важлива альтернатива сучасним методам лікування ожиріння: шунтування шлунка, хірургічна процедура, під час якої зменшується місткість шлунка, і препарати, наприклад агоністи рецепторів GLP-1, такі як семаглутид.

Джерело: [https://www.cell.com/device/fulltext/S2666-9986\(24\)00581-7?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2666998624005817%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/device/fulltext/S2666-9986(24)00581-7?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2666998624005817%3Fshowall%3Dtrue)

Р. Макларен, відділ клінічної фармації, Школа фармації та фармацевтичних наук Skaggs
Університету Колорадо, м. Орора, США

Дж.С. Діонн, відділення гастроентерології та реанімації, Департамент медицини,
Макмастерський університет, м. Гамільтон, Канада

А. Гранхольм, відділення інтенсивної терапії, Університетська лікарня Rigshospitalet, м. Копенгаген, Данія
та співавт.

Рекомендації Товариства реаніматології та Американського товариства фармацевтів системи охорони здоров'я щодо запобігання стрес-асоційованим шлунково-кишковим кровотечам у критично хворих дорослих пацієнтів



У критично хворих пацієнтів може розвинутися стрес-асоційоване ураження слизової оболонки шлунково-кишкового тракту (ШКТ) внаслідок гіперперфузії та реперфузійного ушкодження, що зумовлює схильність до виникнення клінічно значущої стрес-асоційованої кровотечі з верхніх відділів ШКТ.

Багатопрофільна група, до якої увійшли 18 міжнародних експертів із дієтології, реанімації, медсестринства та фармації, а також два методисти, розробила рекомендації, засновані на принципах доказової медицини, згідно з підходом GRADE (Система класифікації, оцінки, розробки та експертизи рекомендацій). Комісія з розробки гайдлайну затвердила рекомендації з метою запобігання розвитку клінічно значущої стрес-асоційованої кровотечі з верхніх відділів ШКТ. Настанови призначені для впровадження з урахуванням клінічного стану пацієнта.

Ключові слова: стрес-асоційована виразка, шлунково-кишкова кровотеча, інгібітори протонної помпи.

З часу впровадження профілактики гострої стресової виразки за допомогою блокаторів H_2 -гістамінових рецепторів та інгібіторів протонної помпи (ІПП) частота стрес-асоційованих кровотеч із верхніх відділів ШКТ значно знизилася, тому

ці препарати широко використовуються у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ) [1-3].

Сфера застосування цієї настанови охоплює всіх дорослих у критичному стані та включає:

1) визначення факторів ризику стрес-асоційованої кровотечі з верхніх відділів ШКТ;

2) оцінку ефективності профілактики стресової виразки у пацієнтів із групи ризику;

3) визначення найбільш дієвої групи препаратів для запобігання виникненню гострої стресової виразки;

4) опис оптимального режиму дозування та шляху введення препаратів;

5) визначення підгруп пацієнтів у критичному стані та оцінка динаміки патології при проведенні фармакологічної профілактики стресової виразки;

6) встановлення ролі фармакологічної профілактики виразки у разі призначення ентерального харчування;

7) визначення показань для припинення проведення профілактики гострої стресової виразки.

Рекомендації цієї настанови охоплюють лікарів, інтернів, медичних працівників і весь персонал, який працює у ВІТ або з дорослими пацієнтами у критичному стані.

Фактори ризику клінічно значущої кровотечі та явної кровотечі з верхніх відділів ШКТ

Рекомендація 1. Ми пропонуємо вважати критично хворих пацієнтів із коагулопатією, шоком або хронічним захворюванням печінки групою ризику щодо виникнення клінічно значущої стрес-асоційованої кровотечі з верхніх відділів ШКТ (умовна рекомендація, достовірність доказів – від низького до помірного ступеня).

Рекомендація 2. Ми пропонуємо клініцистам застосовувати ентеральне харчування для зменшення ризику розвитку стрес-асоційованої кровотечі у критично хворих дорослих (умовна рекомендація, помірна достовірність доказів).

Рекомендація 3. Ми пропонуємо вважати критично хворих дорослих із коагулопатією, шоком або хронічним захворюванням печінки групою ризику щодо виникнення явної стрес-асоційованої кровотечі

з верхніх відділів ШКТ (умовна рекомендація, достовірність доказів – від низького до помірного ступеня).

Фармакологічна профілактика гострої стресової виразки

Рекомендація 4. Ми пропонуємо клініцистам проводити профілактику стресової виразки для запобігання розвитку клінічно значущої стрес-асоційованої кровотечі з верхніх відділів ШКТ у критично хворих дорослих із факторами ризику (умовна рекомендація, достовірність доказів помірного ступеня).

Профілактика стресової виразки у критичних пацієнтів неврологічного профілю

Рекомендація 5. Ми пропонуємо проводити профілактику стресової виразки у критичних пацієнтів неврологічного профілю для зменшення ризику виникнення клінічно значущої стрес-асоційованої кровотечі з верхніх відділів ШКТ (умовна рекомендація, достовірність доказів дуже низького ступеня).

Профілактика стресової виразки та ентеральне харчування

Рекомендація 6. Ми пропонуємо проводити профілактику гострої стресової виразки у критично хворих пацієнтів, які отримують ентеральне харчування та мають ≥ 1 факторів ризику розвитку стрес-асоційованої кровотечі з верхніх відділів ШКТ (умовна рекомендація, достовірність доказів дуже низького ступеня).

Рекомендація 7. Ми не рекомендуємо проводити профілактику гострої стресової виразки у критично хворих пацієнтів, які отримують ентеральне харчування та мають низький ризик розвитку клінічно значущої стрес-асоційованої кровотечі з верхніх відділів ШКТ (умовна рекомендація, достовірність доказів дуже низького ступеня).

Зауваження. Одночасне проведення фармакологічної профілактики гострої стресової

виразки та призначення ентерального харчування може збільшувати ризик пневмонії.

Засоби для профілактики гострої стресової виразки

Рекомендація 8. Ми пропонуємо використовувати ІПП або блокатори H_2 -гістамінових рецепторів як препарати першої лінії для профілактики гострої стресової виразки у критично хворих пацієнтів із факторами ризику розвитку клінічно значущої стрес-асоційованої кровотечі з верхніх відділів ШКТ (умовна рекомендація, достовірність доказів помірного ступеня).

Зауваження. Незважаючи на зниження частоти розвитку клінічно значущої стрес-асоційованої кровотечі з верхніх відділів ШКТ при застосуванні ІПП порівняно з блокаторами H_2 -гістамінових рецепторів, існує невизначеність щодо впливу ІПП на ризик смерті у пацієнтів із тяжким перебігом захворювання у ВІТ. Хоча нещодавні оцінки підгруп у рандомізованих дослідженнях свідчать про зв'язок між ІПП та підвищенням ризику смерті [4, 5], ця рекомендація ґрунтується на сукупному аналізі всіх зібраних даних, а не на сукупному аналізі однієї підгрупи.

Шлях введення препаратів для профілактики стресової виразки

Рекомендація 9. Ми пропонуємо використовувати ентеральний або внутрішньовенний (в/в) шляхи введення препаратів для проведення профілактики гострої стресової виразки у критично хворих дорослих із факторами ризику виникнення клінічно значущої стрес-асоційованої кровотечі з верхніх відділів ШКТ (умовна рекомендація, достовірність доказів низького ступеня).

Режим дозування препаратів для профілактики стресової виразки

Положення про належну практику № 1. Низькі дози препаратів для профілактики стресової виразки у критично хворих

пацієнтів із факторами ризику клінічно значущої стрес-асоційованої кровотечі з верхніх відділів ШКТ є більш оптимальною опцією порівняно з високими дозами.

Зауваження. Терапія «низькими дозами» ІПП визначається як добова доза, що становить ≤ 40 мг езомепразолу, омепразолу або пантопрозолу та ≤ 30 мг лансопрозолу. Терапія «низькими дозами» блокаторів H_2 -гістамінових рецепторів визначається як добова доза, яка становить ≤ 40 мг фамотидину, 150 мг ранітидину в/в, 300 мг ранітидину, уведеного ентерально, і 1200 мг циметидину. «Низька доза» сукральфату визначається як добова доза ≤ 4 г.

Припинення профілактики

Положення про належну практику № 2. У дорослих, які перебувають у критичному стані та мають фактори ризику розвитку клінічно значущої стрес-асоційованої кровотечі з верхніх відділів ШКТ, слід припинити фармакологічну профілактику виразки коли фактор(и) ризику більше не виявляються. Щоб запобігти неналежному призначенню препарату, необхідно припинити його застосування перед переведенням пацієнта із ВІТ.

Фактори, які зумовлюють продовження профілактики гострої стресової виразки після виписки з ВІТ, включають наступні стани: захворювання, які потребують проведення штучної вентиляції легень (ШВЛ) під час госпіталізації, наявність численних травм, печінкова недостатність, травма голови чи хребта або ушкодження спинного мозку на момент госпіталізації, більша тривалість ШВЛ і більш тривале перебування у ВІТ [6, 7].

Використання ІПП для профілактики стресової виразки може сприяти продовженню лікування після переведення з ВІТ [8]. Отже, фармакологічна профілактика має бути припинена, коли критичне захворювання більше не є основним або фактор(и) ризику відсутні, незважаючи на тривале тяжке захворювання.

Діазепам

Диклофенак

Варфарин

Пантасан

Пантопрозол
ін'єкції

Дигоксин

КОЛИ ЕФЕКТИВНІСТЬ ДОВЕДЕНО, В ФОКУСІ – БЕЗПЕКА



Склад: діюча речовина: пантопрозол; 1 флакон містить пантопрозолу натрію сесквігідрату еквівалентно пантопрозолу 40 мг.

Лікарська форма. Порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій. **Основні фізико-хімічні властивості:** ліофілізована маса білого або майже білого кольору.

Фармакофармацевтична група. Засоби для лікування пептичної виразки та гастроезофагіальної рефлюксової хвороби. Інгібітори протонної помпи. Код АТХ A02B C02.

Фармакологічні властивості. Фармакокінетика. Пантопрозол – діюча речовина лікарського засобу – пригнічує секрецію соляної кислоти у шлунку шляхом специфічного впливу на протонний насос парієтальних клітин.

Клінічні характеристики.

Показання.

– Рефлюкс-езофагіт.

– Виразка шлунка та дванадцятипалої кишки.

– Синдром Золлінгера – Еллісона та інші гіперсекреторні патологічні стани.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до активної речовини, а також до похідних бензimidазолу.

Побічні реакції.

Виникнення побічних реакцій може спостерігатися у близько 5 % пацієнтів. Найчастіша побічна реакція – тремороблебіт у місці введення. Діарей і головний біль виникали у близько 1 % пацієнтів. Небажані ефекти за частотою виникнення класифікують за такими категоріями: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ і $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), невідомо (частота не визначена за наявними даними). Для всіх побічних реакцій, про які повідомлялося під час постмаркетингового періоду, неможливо визначити частоту, тому вони зазначаються з частотою «невідомо». В межах кожної категорії частоти побічні реакції зазначені в порядку зменшення серйозності. **З боку крові та лімфатичної системи.** Рідко: агранулоцитоз. Дуже рідко: лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія. **З боку імунної системи.** Рідко: реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичні реакції, анафілактичний шок). **Метаболізм та розлади обміну речовин.** Рідко: гіперліпідемія і підвищення рівня ліпідів (тригліцериди, холестерин), зникли маси тіла. Невідомо: гіпокальціємія, гіпоматемія (див. розділ «Особливості застосування»), гіпокальціємія, гіпокаліємія. **Психічні розлади.** Нечасто: розлади сну. Рідко: депресія (в тому числі загострення). Дуже рідко: дезорієнтація (в тому числі загострення). Невідомо: галюцинації, сплутаність свідомості (особливо у пацієнтів зі свідомістю до таких розладів, а також загострення цих симптомів у разі їх попереднього існування). **З боку нервової системи.** Нечасто: головний біль, запаморочення. Рідко: розлади смаку. Невідомо: парестезія. **З боку органів зору.** Рідко: порушення зору. **Рідко:** порушення зору. **З боку травного тракту.** Часті: поліпії з фундаментальних залоз (доброякісні). Нечасто: діарея, нудота, блювотка, метеоризм, запор, сухість у роті, абдоминальний біль і дискомфорт. Невідомо: мікроскопичний коліт. **З боку гепатобіліарної системи.** Нечасто: підвищення рівня печінкових ферментів (трансаміназ, гамма-глутамілтрансферази). Рідко: підвищення рівня білірубіну. Невідомо: ураження гепатоцитів, жовтяниця, гепатоцелюлярна недостатність. **З боку шкіри та підшкірних тканин.** Нечасто: шкірні висипи, екзантема, свербіж. Рідко: кропив'якка, ангіоневротичний набряк. Невідомо: синдром Стивенса – Джонсона, синдром Лайєлла, мультиформна еритема, фоточутливість, пігментний шкідливий червоний вовчак (див. розділ «Особливості застосування»). **З боку істотно-нізкової системи та сполучної тканини.** Нечасто: переломи стегна, зап'ястка, хребта (див. розділ «Особливості застосування»). Рідко: артралгія, міалгія. Невідомо: спазм м'язів. **З боку нирок та сечовидільної системи.** Невідомо: інтерстиціальний нефрит (з можливим розвитком ниркової недостатності). **З боку репродуктивної системи та молочних залоз.** Рідко: гінекомастія. **Загальні розлади.** Часті: тремороблебіт у місці введення. Нечасто: астенія, підвищена втомлюваність, нездужання. Рідко: підвищення температури тіла, периферичні набрячки.¹ Гіпокальціємія одночасно з гіпомagneмією.¹ Спазм м'язів як наслідок порушення балансу електролітів.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Сан Фармасьютикал Індустріз Лтд.

Місцезаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Барода Хайвек, Халол, Гуджарат, 389350, Індія

Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Пантасан ін'єкції

Література:

1. Trepanier EF. Intravenous pantoprazole: a new tool for acutely ill patients who require acid suppression. Can J Gastroenterol. 2000;(Suppl 14D):11D–20.

2. H. Witzgerl, R. Hofbauer, H. Wortl, M. Frass, K. Kaye4, A. Kaye5. Внутривенное введение пантопрозола (Австрийское многоцентровое исследование).

ConsiliumMedicum. Хирургия. (Прил.) 2008; 2: 60-62.

3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Пантасан, ін'єкції

4. Komer T., Schutze K., van Leender R. J. M., Fumagalli I. et al. Comparable Efficacy of Pantoprazole and Omeprazole in Patients with Moderate to Severe Reflux Esophagitis Results of a Multinational Study // Digestion. 2003; 67: 6–13.

Не є рекламою. Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Рекомендуємо ознайомитися з повною інформацією для медичного застосування препарату!

Дана інформація призначена винятково для дипломованих фахівців медичної сфери та для використання на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Для повідомлення про побічну дію або при виникненні питань щодо якості препарату Ви можете зателефонувати за тел. в Україні: +38 (044) 3717721 (вартість дзвінків – відповідно до тарифів Вашого оператора).

Наказ Міністерства охорони здоров'я України 28.10.2021 № 2374. Реєстраційне посвідчення № UA/3400/01/01.



Довідка від редакції

В Україні одним із препаратів пантопрозолу, представленим у формі для ін'єкцій, є Пантасан (виробництво «Сан Фармасьютикал Індастріз Лтд.», який в Україні реалізує ТОВ «Ранбаксі Фармасьютикалс Україна»), один флакон якого містить пантопрозолу натрію сесквігідрату еквівалентно пантопрозолу 40 мг. Пантопрозол пригнічує секрецію соляної кислоти у шлунку шляхом специфічного впливу на протонну помпу парієтальних клітин. Пригнічення є дозозалежним і впливає на базальну та стимульовану секрецію шлункового соку. Лікування пантопрозолом зменшує рівень кислотності шлунка, що спричиняє пропорційне збільшення виділення гастрину.

Об'єм розподілу становить 0,15 л/кг, кліренс – приблизно 0,1 л/год/кг. Період напіввиведення – 1 год. Через специфічну активацію пантопрозолу у парієтальних клітинах період напіввиведення не корелює з тривалістю дії (пригнічення секреції кислоти).

Фармакокінетика пантопрозолу не змінюється після одноразового або багаторазового введення. У діапазоні доз від 10 до 80 мг фармакокінетика залишається лінійною як після перорального прийому, так і після внутрішньовенного введення.

Показання:

- рефлюкс-езофагіт;
- виразка шлунка та дванадцятипалої кишки;
- синдром Золлінгера – Еллісона та інші гіперсекреторні патологічні стани.

Рекомендована доза – 40 мг пантопрозолу (1 флакон) на добу внутрішньовенно при призначенні хворим із рефлюкс-езофагітом, виразкою дванадцятипалої кишки, виразкою шлунка. Для профілактики стресових виразок у пацієнтів ВІТ, які перебувають на ШВЛ, Пантасан застосовують у дозі 40 мг (1 флакон) на добу внутрішньовенно. Для тривалого лікування синдрому Золлінгера – Еллісона та інших гіперсекреторних патологічних станів рекомендована початкова доза препарату становить 80 мг на добу.

Не є рекламою. Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Рекомендовано ознайомитися з повною інформацією для медичного застосування препарату.

Увага! Є протипоказання.

Дана інформація призначена винятково для дипломованих фахівців медичної сфери та для використання на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Для повідомлення про побічну дію або при виникненні питань щодо якості препарату ви можете зателефонувати в Україні за номером: +38 (044) 3717721 (вартість дзвінків – відповідно до тарифів вашого оператора).

Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28.10.2021 № 2374. Реєстраційне посвідчення № UA/3400/01/01.

Положення про належну практику № 3.

У дорослих у критичному стані, які не мають факторів ризику розвитку клінічно значущої стрес-асоційованої кровотечі з верхніх відділів ШКТ, але приймали препарати для профілактики стресової виразки перед надходженням до ВІТ, слід переглянути показання до застосування цих препаратів і розглянути можливість їх припинення.

Зауваження. Деякі тяжкохворі пацієнти без факторів ризику стресових виразок можуть продовжувати потребувати фармакологічної профілактики стресової виразки, яку вони отримували до надходження до ВІТ.

Найбільш поширені стани, які вимагають активного пригнічення виділення соляної кислоти за допомогою ІПП, включають (але не обмежуються):

- нещодавня клінічно значуща стрес-асоційована кровотеча з верхніх відділів ШКТ;
- гіперсекреторні стани;
- ерозивний езофагіт;
- ерадикаційна терапія інфекцій *Helicobacter pylori*.

Лікування або профілактика анафілаксії, ангіоневротичного набряку або кропив'янки може вимагати продовження підтримуючої терапії блокаторами H_2 -гістамінових рецепторів. Користь від продовження прийому цих препаратів для підтримуючої терапії перед надходженням до ВІТ необхідно оцінити з урахуванням можливих побічних ефектів, лікарських взаємодій та доступності шляху введення.

Положення про належну практику № 4.

У дорослих у критичному стані з факторами ризику розвитку клінічно значущої стрес-асоційованої кровотечі з верхніх відділів ШКТ, які отримували препарати для профілактики стресової виразки перед надходженням до ВІТ, слід розглянути можливість заміни цього препарату на більш доцільний у кожному конкретному випадку.

Зауваження. Специфічні фактори з боку пацієнта, такі як алергія на певний клас препаратів або потенційна серйозна лікарська взаємодія, можуть потребувати вибору конкретного класу препаратів для профілактики гострої стресової виразки.

Дослідження РЕРТІС («ІПП проти блокаторів H_2 -гістамінових рецепторів для профілактики гострої виразки у ВІТ»), що включало пацієнтів, які отримували терапію для профілактики виразки перед надходженням до ВІТ, не виявило доказів впливу попереднього використання ІПП або блокаторів H_2 -гістамінових рецепторів на результати лікування [9]. Когортні дослідження також не виявили доказів впливу такої терапії на клінічні результати при її застосуванні до надходження до ВІТ [10-12].

Реферативний огляд підготувала Дарина Чернікова

За матеріалами: MacLaren R., Dionne J.C., Granholm A., Alhazzani W., Szumita P.M. et al. Society of Critical Care Medicine and American Society of Health-System Pharmacists Guideline for the Prevention of Stress-Related Gastrointestinal Bleeding in Critically Ill Adults. Crit Care Med. 2024 Aug 1;52(8): e421-e430.

А. Додд¹, П. Дж. Турнер², Дж. Соар³, Л. Савік⁴ та співавт.

¹ Відділення анестезії, лікарня Саутмід, Північний Брістольський траст Національної служби охорони здоров'я (NHS), Велика Британія

² Відділення дитячої алергології та клінічної імунології, Національний інститут серця і легень, Імперський коледж, Велика Британія

³ Відділення анестезії та інтенсивної терапії, лікарня Саутмід, Північний Брістольський траст Національної служби охорони здоров'я (NHS), Велика Британія

⁴ Відділення анестезії, Лідська навчальна лікарня Національної служби охорони здоров'я (NHS), Велика Британія

Невідкладна допомога при періопераційній анафілаксії: алгоритм Ради з реанімації Великої Британії для лікарів-анестезіологів



Resuscitation
Council UK

Періопераційна анафілаксія є життєвозагрозливим станом, спричиненим реакцією гіперчутливості негайного типу. Хронологічний зв'язок між введеними препаратами згідно анестезіологічної карти та розвитком анафілактичної реакції є важливим первинним етапом ведення пацієнтів з алергічними реакціями під час загальної анестезії. Лікування анафілаксії включає як негайну стабілізацію стану пацієнта, так й ідентифікацію тригера. Тісна співпраця між провідними науковими та медичними установами має важливе значення для належного ведення пацієнтів із періопераційною анафілаксією як під час розвитку ускладнення, так і при підготовці до наступних хірургічних втручань.

Ключові слова: періопераційна анафілаксія, адреналін, алергічні реакції, реанімація, інфузійна терапія.

Періопераційна анафілаксія є рідкісним, але потенційно небезпечним ускладненням, яке необхідно враховувати під час проведення загальної анестезії, коли виникає різке погіршення показників серцево-легеневої та дихальної систем пацієнта. Настанова Ради з реанімації Великої Британії щодо періопераційної анафілаксії наголошує на важливості раннього внутрішньовенного введення адреналіну та проведення інфузійної терапії, а також окреслює рекомендації щодо лікування рефрактерної анафілаксії та подальшого спостереження за пацієнтом. Розроблений алгоритм схвалений Королівським коледжем анестезіологів, Асоціацією анестезіологів Великої Британії, Британським товариством алергології й клінічної імунології та Професійною спілкою клінічної імунології Британського товариства імунології. Автором ключових рекомендацій оновленого алгоритму є керівний

комітет Спільки з питань періопераційної алергії у співпраці з Радою з реанімації Великої Британії.

Основні положення

1. У випадку різкого погіршення показників серцево-судинної та дихальної систем слід розглянути ймовірність розвитку анафілаксії.

2. Першою лінією лікування періопераційної анафілаксії є внутрішньовенне (в/в) введення адреналіну (епінефрину). Початкова доза адреналіну 50 мкг рекомендована у дорослих і дітей віком >12 років (0,5 мл із розведення 1 мг препарату на 10 мл⁻¹ фізіологічного розчину [титр* 1:10000]). Деякі пацієнти можуть відповісти на менші дози адреналіну (10–50 мкг), які титрують до відповідного клінічного ефекту.

* 1 мл розчину адреналіну 0,18% розводять у 9 мл розчину NaCl 0,9%; отримують 1 мг адреналіну в 10 мл або 0,01 мг (10 мкг) в 0,1 мл.

3. Введення адреналіну має супроводжуватися в/в введенням кристалоїдних розчинів. Рекомендовано вводити швидкі болюси розчинів у великих об'ємах: дорослим і дітям віком >12 років – 500-1000 мл; дітям віком <12 років – до 20 мл/кг). Залежно від клінічного стану може призначатися багаторазове введення рідини.

4. Якщо ознаки анафілаксії зберігаються, незважаючи на болюсне введення адреналіну, розпочніть інфузію адреналіну. Інфузія адреналіну в низьких дозах через периферичний венозний доступ є ефективною альтернативою, якщо центральний венозний доступ відсутній.

5. Розпочніть серцево-легеневу реанімацію (СЛР), якщо систолічний артеріальний тиск (АТ) <50 мм рт. ст., незважаючи на початкове введення адреналіну та в/в інфузійну терапію.

6. Антигістамінні препарати та кортикостероїди не є препаратами вибору для невідкладного лікування анафілаксії. Не слід надавати перевагу даним групам препаратів порівняно з уведенням адреналіну та проведенням інфузійної терапії.

Актуальність проблеми

Періопераційна анафілаксія під час проведення анестезії є потенційно життєзагрозливим ускладненням із частотою виникнення від 1:353 до 1:18 600 та ризиком смерті в межах 1-4% від всієї кількості випадків проведення загального знеболення. Показники смертності внаслідок

розвитку анафілаксії під час анестезії є значно вищими, ніж смертність від анафілаксії з інших причин.

Періопераційна анафілаксія – це клінічний діагноз, встановити який у періопераційному періоді може бути досить складно, оскільки типові ознаки алергічної реакції, такі як кропив'янка та інші шкірні прояви, відсутні приблизно у третині випадків. Диференціальна діагностика періопераційної анафілаксії включає широкий спектр діагнозів, у тому числі надмірні фізіологічні реакції на використання препаратів для індукції загальної анестезії, маніпуляції на дихальних шляхах та хірургічні втручання. Найчастіше періопераційна анафілаксія виникає після індукції анестезії, причому симптоми зазвичай проявляються протягом декількох хвилин після введення препарату, який викликає алергічну реакцію негайного типу. Час до зупинки серця після в/в введення є швидшим, ніж при інших шляхах впливу тригерного препарату, і зазвичай складає 5-10 хвилин. Модифікована шкала Рінга – Мессмера включає фенотипи періопераційних алергічних реакцій та градацію їх тяжкості (таблиця).

За даними 6-го Національного проекту Королівського коледжу анестезіологів (NAP6), гіпоксія була рідкісним симптомом анафілаксії, хоча часто відзначалася впродовж першої години після реанімації. Ангіоневротичний

Таблиця. Оцінка передбачуваних періопераційних алергічних реакцій за модифікованою шкалою Рінга – Мессмера

Ступінь тяжкості	Клінічні ознаки
1	Зміни шкірних покривів та/або слизових оболонок: генералізована еритема та/або кропив'янка з/без ангіоневротичного набряку
2	Ознаки помірного поліорганного ураження: симптоми з боку шкірних покривів та/або слизових оболонок із помірною гіпотензією або без неї; тахікардія; помірний бронхоспазм або шлунково-кишкові симптоми
3	Життєзагрозливе моно- або поліорганне ураження: гіпотензія, що загрожує життю; тахікардія або брадикардія з/без серцевої аритмії; тяжкий бронхоспазм; симптоми з боку шкірних покривів та/або слизових оболонок; шлунково-кишкові симптоми
4	Зупинка серця або дихання

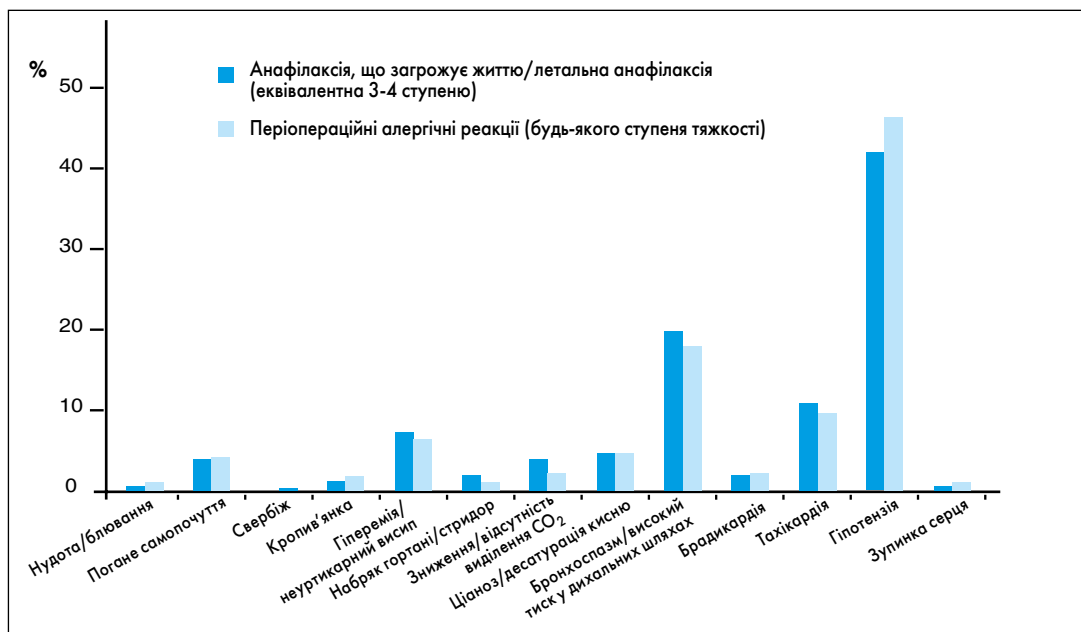


Рис. 1. Частота симптомів періопераційної анафілаксії

набряк дихальних шляхів був вкрай рідкісним при тяжкій періопераційній анафілаксії. Натомість зміни шкірних покривів, такі як генералізована еритема або кропив'янка, трапляються частіше і є основним симптомом у 10–40% випадків періопераційних реакцій (рис. 1). Іноді зміни шкірних покривів можна побачити лише після відновлення адекватної перфузії та/або зняття хірургічної пов'язки.

Лікування періопераційної анафілаксії

Рання діагностика та лікування потенційної анафілаксії має вирішальне значення. «Якщо сумніваєшся – лікуй» – корисна настанова в контексті будь-якої значної, неочікуваної серцево-судинної або респіраторної події. Перегляд настанов щодо лікування анафілаксії нещодавно був проведений Робочою групою з анафілаксії Великої Британії (RCUK) із метою оновлення рекомендацій 2021 року з невідкладного лікування періопераційної алергічної реакції негайного типу. Консенсусні рекомендації Міжнародної групи з підозри на періопераційні алергічні реакції (ISPAR)

щодо лікування анафілаксії також описують лікування даної патології.

Спірними питаннями лікування анафілаксії є:

- раннє введення адреналіну паралельно з підтримкою дихальних шляхів;
- проведення вентиляції легень;
- положення пацієнта лежачи на спині;
- збільшення об'єму циркулюючої крові (ОЦК) шляхом в/в введення ізотонічного кристалоїду.

Лікування будь-якого порушення прохідності дихальних шляхів має включати перевірку правильності розміщення ендотрахеальної трубки для виключення нерозпізаної інтубації стравоходу та оцінку прохідності анестезіологічного контуру й трахеальної трубки.

Міжнародний консенсус визначає, що адреналін є препаратом першої лінії для лікування анафілаксії. Настанова RCUK 2021 року рекомендує внутрішньом'язове (в/м) введення адреналіну, що є найбільш оптимальним способом для більшості медичних працівників завдяки простоті введення та сприятливому профілю безпеки. Однак у періопераційному періоді, коли пацієнти перебувають під ретельним

наглядом анестезіолога, широко поширеною є думка, що в/в введення адреналіну є більш доцільним. Введення адреналіну в/в сприяє більш швидкому покращенню стану пацієнта, ніж в/м введення, і дає змогу більш точно титрувати дозу препарату залежно від клінічного ефекту. У дорослих пацієнтів початкова доза адреналіну для в/в введення складає 50 мкг (0,5 мл від розчину 1 мг адреналіну на 10 мл фізіологічного розчину або розчину для інфузій, розведення 1:10 000) і рекомендована алгоритмом RCUK, хоча деякі пацієнти можуть демонструвати покращення гемодинаміки у відповідь на введення менших доз (10–50 мкг), які титрують для досягнення необхідного ефекту.

Рефрактерна анафілаксія встановлюється у випадку, коли ознаки та симптоми ускладнення не зникають після введення адреналіну. У проведених дослідженнях в/в інфузії низьких доз адреналіну продемонстрували вищу ефективність порівняно з болюсним введенням й асоціювалися з меншою загальною дозою препарату, частотою двофазних реакцій і сприятливим профілем безпеки. З огляду на це й відповідно до міжнародних рекомендацій, періопераційний алгоритм RCUK рекомендує розпочинати в/в інфузію адреналіну в низьких дозах, якщо початкова відповідь на в/в болюсне введення є неоптимальною. Адреналін слід вводити через периферичну венозну канюлю, якщо відсутній центральний венозний доступ. Дозволено використовувати місцеві протоколи для інфузії адреналіну. У якості альтернативи представлений алгоритм дій, які передбачені протоколом, складеним на основі оновлених опублікованих рекомендацій (рис. 2).

Швидкі болюсні введення великих об'ємів інфузійних розчинів рекомендовано призначати у випадку невідкладного лікування анафілаксії для відновлення та підтримання адекватного об'єму ОЦК. Початкові болюси інфузій складають 500–1000 мл (або 20 мл/кг у дітей віком <12 років). Подальші болюси рідини слід титрувати відповідно до реакції організму. Деякі випадки періопераційної анафілаксії можуть вимагати призначення більших об'ємів інфузій: до 3–5 л у дорослих і 60–100 мл/кг у дітей.

Не встановлено чіткої переваги використання колоїдів у якості інфузійної терапії перед кристалоїдами у випадку анафілаксії. Натомість колоїди (особливо на основі желатину) самотійно можуть викликати алергічні реакції. Покращити венозне повернення до серця можна, нахиливши донизу головний край стола або піднявши ноги пацієнта. Якщо клінічна відповідь є неоптимальною незважаючи на інфузію адреналіну та відповідну рідинну реанімацію, слід розпочати застосування вазопресорів другої лінії (на додаток до адреналіну).

Немає чітких доказів, які б надавали перевагу одному вазопресору над іншим. У пацієнтів, які приймають β -блокатори, можна розглянути можливість застосування глюкагону, хоча докази його ефективності обмежені. Сугамадекс не є препаратом вибору у випадку проведення реанімаційних дій при підозрі на анафілаксію. СЛР має бути розпочата у дорослих із систолічним АТ <50 мм рт. ст., особливо на фоні брадикардії. У цьому випадку дози адреналіну слід титрувати на основі реакції серцево-судинної системи на компресії грудної клітки. У разі зупинки серця адреналін слід вводити в/в згідно із протоколами розширеної реанімації. Тривалу СЛР (включаючи екстракорпоральну підтримку, якщо це можливо) слід розглянути при зупинці серця, яка спричинена анафілаксією, оскільки цей стан є потенційно зворотним.

У пацієнтів із тяжким персистуючим бронхоспазмом можна розглянути можливість застосування сальбутамолу та іпратропію у формі небулайзера або парентеральних бронходилататорів. Їх слід використовувати як додаткову терапію, а не як альтернативу інфузії адреналіну. Відсутні докази переваг та/або недоліків в/в застосування β_2 -агоністів або сульфату магнію для лікування анафілаксії. Кетамін та леткі анестетики (наприклад, севофлуран) також мають бронхолітичну дію, проте відсутні докази ефективності їх застосування при анафілаксії. Дані настанови визначені ISPAR.

Основним ефектом кортикостероїдів є зниження пізньої (а не ранньої) запальної відповіді.

Періопераційна анафілаксія Для анестезіологів-реаніматологів

A=дихальні шляхи, B=дихання, C=кровообіг, D=недієздатність, E=огляд

Діагноз-пошук:

- Незрозуміла артеріальна гіпотензія, тахікардія, брадикардія, бронхоспазм (хрипи можуть бути відсутні у тяжких випадках анафілаксії)
- Неочікувана зупинка серця та дихання у випадку, коли інші причини виключені
- У тяжких випадках анафілаксії шкірні прояви можуть бути відсутні

Покличте на допомогу

Викличте реанімаційну бригаду. Зупиніть неургентну операцію

Припиніть вплив тригерів, якщо це можливо

(антибіотики, блокатори нервово-м'язової передачі, барвники, колоїдні розчини, катетери, покриті хлоргексидином, лубриканти, латексні вироби)

Введіть початкову в/в болюсну дозу адреналіну:

- Дорослі та діти >12 років: 50 мкг в/в (0,5 мл із розведення 1 мг/10 мл фізрозчину)
- Діти <12 років: 1 мкг/кг, ретельне розведення та титрування до отримання оптимального ефекту
- Якщо відсутній в/в доступ: 10 мкг/кг в/м (максимально 500 мкг) титрування 1 мг/мл фізрозчину; забезпечте в/в, центральний доступ
- У разі сумнівів застосовуйте адреналін

Призначте швидке в/в болюсне введення розчинів:

- Дорослі та діти >12 років: 500-1000 мл
- Діти <12 років: 20 мл/кг
- Залежно від клінічного стану рекомендовано призначити декілька болюсних введень розчинів: до 3-5 л у дорослих; 60-100 мл/кг у дітей.
- Уникайте використання колоїдних розчинів

Якщо відповідь на болюсні введення адреналіну не є оптимальною, розпочинайте в/в інфузію

Рекомендовано раннє залучення реанімаційної бригади

У випадку показників систолічного АТ <50 мм рт. ст. або зупинки серця рекомендовано розпочинати СЛР

AB=Дихальні шляхи/Дихання

- Подача 100% кисню
- Забезпечте постійну оцінку виділення CO₂
- Перейдіть на інгаляційний анестетик. У разі бронхоспазму:
 - виключіть інтубацію стравоходу
 - перевірте прохідність дихальних шляхів та засобів інтубації
 - використовуйте сальбутамол та іпратропіум за допомогою небулайзера;
 - розгляньте в/в введення бронходилататора

C=Кровообіг

Артеріальна гіпотензія може бути стійкою, вимагаючи тривалої терапії великими об'ємами інфузії:

- Використовуйте додаткові болюси, титруйте до оптимальної відповіді
- Нахиліть головний край стола або підніміть нижні кінцівки
- Якнайшвидше підключіть інвазивний моніторинг

Анафілаксія, рефрактерна до адреналіну:

- Додайте другий вазопресор (норадеранлін, вазопресин)
- Розгляньте призначення глюкагону 1 мг в/в у дорослих, які отримують β-блокатори
- Розгляньте кортикостероїди при рефрактерній анафілаксії
- Розгляньте екстракорпоральну підтримку

Клінічне спостереження:

- Виміряйте рівень сироваткової триптази після стабілізації стану
- Повторюйте дослідження через 1-4 і 24 год після появи симптомів
- Заповніть форму для лікування алергії
- Якщо операція ургентна і стан стабільний, продовжуйте операцію і уникайте можливих тригерів
- Реєструйте летальні випадки
- * Використовуйте місцевий протокол для інфузії адреналіну. Рекомендована периферична інфузія, якщо центральний доступ відсутній:
 - початкова низька доза адреналіну – 50 мкг із титруванням
 - постійний моніторинг і спостереження

Рис. 2. Алгоритм лікування періопераційної анафілаксії Ради з реанімації Великої Британії

Однак метааналізи підтвердили відсутність будь-яких доказів того, що кортикостероїди можуть зменшувати ступінь тяжкості анафілактичної реакції або запобігають двофазним реакціям. Дані свідчать про те, що в багатьох медичних закладах кортикостероїди відтермінують на належне лікування адреналіном. З цієї причини рутинне призначення кортикостероїдів більше не рекомендовано для початкового лікування анафілаксії. Немає доказів, які б підтверджували або спростовували їхню ефективність при рефрактерній анафілаксії, тому доцільно розглядати кортикостероїди як додаткову терапію до адреналіну для лікування рефрактерного шоку або бронхоспазму.

Антигістамінні препарати не рекомендовано застосовувати для початкового невідкладного лікування анафілаксії: вони не ефективні проти серцево-судинних і респіраторних проявів і не покращують виживаність. Блокатори H_1 -рецепторів, введені у вигляді швидкого в/в болюсу, також можуть посилювати гіпотензію. Існують докази того, що введення антигістамінних препаратів затримує у клінічній практиці застосування адреналіну та інших методів лікування в умовах невідкладної допомоги. Антигістамінні препарати можуть бути корисними для лікування ангіоневротичного набряку, кропив'янки та свербіжу після стабілізації стану пацієнта.

Клінічне спостереження за пацієнтом після розвитку періопераційної анафілаксії

При анафілаксії дегрануляція тучних клітин призводить до вивільнення ферменту триптази, внаслідок чого її концентрація в сироватці крові може суттєво збільшуватися

впродовж ≥ 30 хв після появи симптомів і досягати піку лише через 1-2 год після прояву ознак анафілаксії. Період напіввиведення триптази короткий (близько 2 год), і концентрація ферменту може нормалізуватися протягом 6-8 год, тому дуже важливо правильно обрати час для забору зразків крові. В ідеалі мають бути взяті три зразки:

- перший – як тільки стан пацієнта стабілізується (забір крові не має затримувати початкове лікування та реанімаційні заходи);
- другий – протягом 1-4 год після появи симптомів (але бажано – через 1-2 год після появи симптомів);
- третій – щонайменше через 24 год після прояву ознак анафілаксії (базовий зразок).

Міжнародними настановами прийняте консенсусне рівняння щодо оцінки значного підвищення рівня триптази: $1,2 \times$ базовий рівень триптази + 2 мг/л. Це називається динамічним підвищенням рівня триптази, яке може спостерігатися, навіть якщо піковий рівень знаходиться в межах норми. Слід зазначити, що відсутність підвищення рівня триптази не виключає анафілаксії. Усіх пацієнтів із підозрою на періопераційні реакції гіперчутливості слід скеровувати до спеціалізованої алергологічної служби для проведення стандартного алергологічного тестування, незалежно від результатів визначення рівня триптази тучних клітин.

Реферативний огляд підготувала **Катерина Пашинська**

За матеріалами: Dodd A., Turner P.J., Soar J., Savić L.; representing the UK Perioperative Allergy Network. Emergency treatment of peri-operative anaphylaxis: Resuscitation Council UK algorithm for anaesthetists 11 January 2024 <https://doi.org/10.1111/anae.16206>.

К. Хонарманд^{1,2}, д. мед. н., член Королівського коледжу лікарів Канади,

М. Сіріматурос³, д. фарм. н., член Коледжу інтенсивної терапії, керівник служби критичної фармацевтичної допомоги

Е.Л. Хіршберг⁴, д. мед. н., член Коледжу інтенсивної терапії, спеціаліст з інтенсивної терапії для дорослих і дітей, та співавт.

¹ Відділення інтенсивної терапії, кафедра медицини, Mackenzie Health, м. Вон, Канада

² GUIDE Канада, Університет Макмастера, м. Гамільтон, Канада

³ Х'юстонська методистська лікарня, м. Х'юстон, США

⁴ Медична школа Університету Юти, м. Солт-Лейк-Сіті, США

Рекомендації Товариства інтенсивної терапії щодо контролю глікемії у критично хворих дітей та дорослих



Контроль глікемічного профілю у критично хворих пацієнтів може впливати на результати лікування, такі як виживаність, інфекційні ускладнення та нервово-м'язова функція, однак існує невизначеність щодо цільових рівнів глюкози крові, частоти моніторингу та методів контролю глікемії. Мета оновлених настанов 2024 року – перегляд рекомендацій (2012) Товариства інтенсивної терапії (SCCM) та Американського коледжу інтенсивної терапії (ACCM) на основі нового систематичного огляду літератури та надання практичних настанов для клініцистів. Цей документ є оновленою версією рекомендацій із застосування інфузійного введення інсуліну для лікування гіперглікемії у критично хворих пацієнтів. Призначений для лікарів-реаніматологів, які ведуть як дорослих, так і дітей, із метою переоцінки поточних клінічних підходів і спрямування досліджень у сфері, де існує недостатня кількість даних.

Ключові слова: гіперглікемія, гіпоглікемія, контроль глікемії, інсулінотерапія, цукровий діабет.

Гіперглікемія є поширеним явищем у критично хворих пацієнтів, яке може безпосередньо впливати на результати лікування та/або бути маркером підвищеної захворюваності або смертності. Суперечки щодо ступеня глікемічного контролю, необхідного для досягнення оптимальних результатів лікування пацієнтів у критичних станах, тривають вже понад два десятиліття після того, як з'явилось повідомлення про зниження ризику смерті серед пацієнтів хірургічних відділень інтенсивної терапії (ВІТ), які отримували інсулін і декстрозу для підтримання інтенсивного контролю рівня глюкози (ІКГ) у крові (ГК) 4,4-6,1 ммоль/л (80-110 мг/дл), порівняно зі стандартним контролем глікемії (СКГ) 10-11,1 ммоль/л (180-200 мг/дл) [1].

Подальше велике багаточентрове дослідження за участю пацієнтів відділень загальної інтенсивної терапії продемонструвало підвищення

ризиків смерті та гіпоглікемії при застосуванні ІКГ (4,5-6 ммоль/л, 80-108 мг/дл) порівняно із СКГ (8-10 ммоль/л, 144-180 мг/дл) [2].

Підвищений ризик смерті асоційований з екстремальними значеннями рівня глюкози, але немає консенсусу щодо оптимального діапазону ГК у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) і без нього [3].

Сучасні стандарти пропонують уникати дисглікемії (тяжкої гіперглікемії, ГК >10 ммоль/л [>180 мг/дл] або гіпоглікемії, <4,4 ммоль/л [<80 мг/дл]) і використовувати протокол та моніторинг для мінімізації ризику гіпоглікемії [4-6]. Цілеспрямоване застосування ІКГ може бути прийнятним у деяких пацієнтів, якщо рівень гіпоглікемії мінімальний [5].

Постійний контроль глікемії є складним завданням у критично хворих пацієнтів із нестабільною гемодинамікою та різною

медикаментозною й нутритивною підтримкою. Необхідно також враховувати значне навантаження на медперсонал, пов'язане з інсулінотерапією та моніторингом, а також вплив на пацієнта, наприклад порушення сну або дискомфорту, порівняно з бажаними результатами зниження захворюваності та смертності.

Ключовим компонентом будь-якої програми глікемічного контролю є ефективність протоколу, включаючи послідовне використання й дотримання настанов, ефективний моніторинг стану пацієнта та оцінку якості терапії. У цьому документі розглянуто деякі аспекти лікування гіперглікемії, ЦД, способи введення інсуліну, корекції харчування, впливу та лікування гіперглікемії у ВІТ [5, 6].

Рекомендації для тяжкохворих дорослих

1. Який рівень глюкози має стати підставою для початку інсулінотерапії у критично хворих дорослих?

Практичні настанови. Клініцисти повинні впроваджувати протоколи й процедури для контролю глікемії з метою лікування стійкої гіперглікемії ≥ 10 ммоль/л (180 мг/дл) у критично хворих дорослих пацієнтів.

Обґрунтування. Не було виявлено досліджень, які б оцінювали оптимальний рівень ГК як «тригер» початку інфузійної терапії інсуліном у критично хворих дорослих пацієнтів окремо від цільового діапазону лікування глікемії. Однак експертна група вважає доцільним проводити корекцію стійкої гіперглікемії (два послідовні вимірювання ГК ≥ 10 ммоль/л [180 мг/дл]) з оцінкою споживання глюкози, додатковим моніторингом та інсулінотерапією. Поріг початку терапії має бути нижчим за цільове значення лікування, щоб уникнути тривалих періодів, коли рівень глюкози перевищує цільовий діапазон лікування.

Хоча гіперглікемія пов'язана зі стресовою реакцією та є маркером більш тяжкого стану й інсулінорезистентності, вона також пов'язана з ушкодженнями органів-мішеней. Значна гіперглікемія у критично хворих пацієнтів викликає осмотичний діурез і пов'язана з дисфункцією ендотеліального глікокаліксу, запаленням і, можливо, ризиком смерті, особливо в пацієнтів без ЦД [9-11].

Американська асоціація діабету (ADA) та Американська асоціація клінічної ендокринології (AACCE) також рекомендують розпочинати інсулінову інфузійну терапію у критично хворих дорослих зі стійкою тяжкою гіперглікемією (≥ 10 ммоль/л при двох вимірюваннях > 180 мг/дл) [5, 6], хоча жодне дослідження не вказує на конкретне критичне значення. Пацієнти зі стійкою гіперглікемією можуть також потребувати корекції надходження рідини, харчування або медикаментів, що викликають гіперглікемію. Центри медичної допомоги Medicare та Medicaid (США) мають заходи щодо контролю якості для госпітальних подій, які вимірюють та звітують про рівень глюкози в крові у дорослих $\geq 16,7$ ммоль/л (300 мг/дл) або результатом кількох вимірювань $\geq 11,1$ ммоль/л (200 мг/дл), а також для тяжкої гіпоглікемії ($< 2,2$ ммоль/л [40 мг/дл]) [12, 13].

2. Чи слід коригувати інсулінову інфузійну терапію для досягнення цільових показників глікемії ІКГ 4,4-7,7 ммоль/л (80-139 мг/дл) або СКГ 7,8-11,1 ммоль/л (140-200 мг/дл) у критично хворих дорослих будь-яких груп?

Практичні настанови. Клініцисти повинні використовувати протоколи та процедури контролю глікемії, які демонструють низький ризик гіпоглікемії у критично хворих дорослих, і лікувати гіпоглікемію без затримок.

Рекомендація. На основі наявних даних рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), у критично хворих дорослих не рекомендовано коригувати інфузію інсуліну до нижчого цільового рівня глікемії при ІКГ 4,4-7,7 ммоль/л (80-139 мг/дл) порівняно з вищим цільовим діапазоном глікемії, СКГ 7,8-11,1 ммоль/л (140-200 мг/дл), щоб знизити ризик гіпоглікемії (умовна рекомендація; помірна якість доказів).

Коментарі:

- Аналіз даних неврологічних або кардіохірургічних пацієнтів ВІТ дав схожі результати, і цих хворих слід лікувати так само, як і пацієнтів загальної інтенсивної терапії.
- Щодо інших конкретних підгруп критично хворих пацієнтів (наприклад, кардіологічних, загальнотерапевтичних, хірургічних,

травматологічних тощо) даних було недостатньо для виконання підгрупових аналізів, тому пацієнтів слід лікувати так само, як і хворих загальної інтенсивної терапії.

- Щодо підгрупи пацієнтів із наявним ЦД або гіперглікемією до госпіталізації немає достатніх доказів РКД для формулювання рекомендацій щодо цільового рівня контролю глікемії.

Звіт про результати дослідження. Дані спостереження свідчать про потенційну користь персоналізованих цільових показників глікемії, які більш точно відповідають довготривалому контролю глікемії до госпіталізації. Рекомендоване проведення високоякісних інтервенційних досліджень з індивідуалізованими цільовими показниками глікемії у критично хворих дорослих з урахуванням попереднього контролю глікемії (таких, як рівень глікованого гемоглобіну [HbA_{1c}]).

3. У разі невідкладного лікування гіперглікемії у критично хворих дорослих пацієнтів, яким розпочато терапію інсуліном, слід використовувати безперервну внутрішньовенну (в/в) інфузію інсуліну чи переривчасте підшкірне введення?

Рекомендація. Рекомендовано застосовувати безперервну в/в інфузію інсуліну замість переривчастого підшкірного введення для лікування гіперглікемії у критично хворих дорослих пацієнтів (умовна рекомендація, дуже низька якість доказів).

Обґрунтування. Бажаними ефектами інфузії інсуліну можуть бути кращий контроль рівня глюкози, хоча це спостереження обмежене результатами РКД із малою вибіркою, що зумовлює недостатність даних. Крім того, не було виявлено переваг для окремих клінічних результатів (наприклад, щодо інфекційних ускладнень). Група експертів оцінює бажані ефекти інфузії як незначні, а загальну якість доказів — як низьку або дуже низьку. Небажаними ефектами інфузії є більш частий моніторинг, підвищене навантаження на медперсонал і частіші епізоди гіпоглікемії, що було оцінено групою експертів як небажані ефекти середньої важливості. Нічне пробудження через переривчасте дозування було розцінене як небажане представниками пацієнтів та їхніх родин.

Загальна добова доза інсуліну, введена в/в або підшкірно, теоретично може забезпечити належний контроль рівня глюкози. Однак змінні, такі як непостійна абсорбція при одночасному застосуванні вазопресорів, погана перфузія та значний набряк, роблять підшкірне дозування менш бажаним у критично хворих пацієнтів [4, 79]. Нічне пробудження для моніторингу також викликає певні занепокоєння. Різниця в потребах у ресурсах, ефективності витрат та робочому навантаженні, ймовірно, буде незначною між двома шляхами введення. Загалом, доказова база не схиляється на користь якоїсь однієї з процедур. Група експертів визнала інфузію інсуліну доцільною та прийнятною, наголосивши, що цей метод може бути менш інвазивним і зручнішим для пацієнтів порівняно з підшкірним введенням.

4. У критично хворих дорослих пацієнтів, які отримують інфузію інсуліну, слід часто здійснювати моніторинг глікемії (інтервал ≤1 год, безперервно або майже безперервно) чи рідше (інтервал >1 год) за нестабільного рівня глюкози?

Рекомендація. Рекомендований частий (≤1 год, безперервний або майже безперервний) моніторинг рівня глюкози порівняно з моніторингом, що здійснюється з інтервалом >1 год, при лікуванні гіперглікемії у критично хворих дорослих пацієнтів, які отримують в/в інфузію інсуліну при нестабільному рівні глюкози (умовна рекомендація; низька якість доказів).

Обґрунтування. Бажаними ефектами більш частого моніторингу глюкози є покращення контролю глікемії, зниження рівня гіпоглікемії та раннє виявлення порушень. Небажаними ефектами є збільшення навантаження на медперсонал, включаючи додаткове когнітивне навантаження, що може відволікати від інших завдань із нагляду за пацієнтами. Часте взяття проб крові з пальця може бути болісним і шкідливим порівняно з використанням постійного судинного доступу.

Частота моніторингу глюкози, що є прийнятною у клінічно стабільних пацієнтів (стала харчова підтримка, медикаменти та дози, гемодинаміка тощо), може зменшуватися, але це підвищує ризик недиагностованої гіпоглікемії. ADA

та ААСЕ рекомендують моніторинг від кожних 30 хв до 2 год під час інфузій інсуліну [5, 6]. Група експертів визнала, що на основі балансу ефектів більш частий (≤ 1 год) моніторинг глюкози є кращим для забезпечення безпеки у критично хворих пацієнтів.

5. У критично хворих дорослих пацієнтів, які отримують інфузію інсуліну, чи слід використовувати протокол, який включає чітко визначені інструменти підтримки прийняття рішень, порівняно з традиційними протоколами для контролю гіперглікемії?

Рекомендація. Рекомендоване використання протоколу, який включає чітко визначені інструменти підтримки прийняття рішень порівняно з протоколом без таких інструментів у критично хворих дорослих, які отримують в/в інфузії інсуліну для лікування гіперглікемії (умовна рекомендація, помірної якості доказів).

Обґрунтування. Чітко визначені інструменти підтримки клінічних рішень трактуються як такі, що включають усі елементи, зазначені в таблиці, із перевагою комп'ютерної підтримки та можливістю інтегрування з електронною медичною картою.

Рекомендації для тяжкохворих дітей

1. Який рівень глюкози є підставою для початку інфузії інсуліну у критично хворих дітей у відділенні загальної інтенсивної терапії?

Практичні настанови. Лікарі повинні розпочати використання протоколів і процедур глікемічного контролю для лікування стійкої

гіперглікемії, рівень якої становить ≥ 10 ммоль/л (180 мг/дл) у критично хворих дітей.

Обґрунтування. Не знайдено досліджень, які б оцінювали оптимальний рівень глюкози для початку інсулінової терапії окремо у критично хворих пацієнтів віком < 18 років та цільовий рівень глюкози. Проте експертна група вважає доцільним лікувати стійку гіперглікемію, яку зазвичай визначають як два поспіль виміряні рівні глюкози ≥ 10 ммоль/л (180 мг/дл), оскільки це відповідає низькому порозу для виникнення глікозурії [104].

2. Чи слід титрувати інсулінотерапію для досягнення цільового рівня ГГ при використанні ІКГ 4,4-7,7 ммоль/л (80-139 мг/дл) або СКГ 7,8-11,1 ммоль/л (140-200 мг/дл) у критично хворих дітей у відділенні загальної інтенсивної терапії?

Практичні настанови. Лікарі повинні використовувати протоколи та процедури глікемічного контролю, які демонструють низький ризик розвитку гіпоглікемії у критично хворих дітей, і негайно лікувати випадки гіпоглікемії.

Рекомендація. Не рекомендовано застосовувати ІКГ 4,4-7,7 ммоль/л (80-139 мг/дл) порівняно із СКГ 7,8-11,1 ммоль/л (140-200 мг/дл) у критично хворих дітей (визначених педіатричною групою як ≥ 42 тижні скоригованого гестаційного віку) (сильна рекомендація, помірної якості доказів).

3. У разі невідкладного лікування гіперглікемії у критично хворих дітей, яким розпочато інсулінотерапію, слід застосовувати безперервну в/в інфузію інсуліну чи переривчасте підшкірне введення?

Таблиця. Мінімальні вимоги до конкретних інструментів підтримки прийняття рішень щодо глікемічного контролю

Критерії	Опис
Конкретні рекомендації	Лікар біля ліжка пацієнта точно знає, яких заходів слід вжити за будь-якого рівня ГГ
Дії, які повторюються в однакових ситуаціях	Однакова клінічна ситуація буде лікуватися однаково
Наявність ≥ 2 специфічних для пацієнта вхідних параметрів	Вхідні параметри включають: рівень ГГ, зміну або швидкість зміни рівня ГГ, епізоди гіпоглікемії, споживання їжі тощо
Наявність ≥ 2 вихідних параметрів	Вихідні параметри включають: зміну швидкості введення інсуліну, час наступного вимірювання ГГ тощо
Система без зворотного зв'язку	Дозволяє лікарю погодитися або не погодитися з рекомендацією

Практичні рекомендації. Немає рекомендацій щодо використання безперервної в/в інфузії інсуліну порівняно з переривчастим підшкірним введенням для невідкладного лікування гіперглікемії у критично хворих дітей, яким показана інсулінотерапія. Однак члени педіатричної експертної групи рекомендують використовувати безперервну в/в інфузію інсуліну замість переривчастого підшкірного введення у критично хворих дітей із гіперглікемією.

Обґрунтування. Немає порівняльних даних щодо переваги використання безперервного в/в введення інсуліну над переривчастим підшкірним введенням у дітей – пацієнтів ВІТ, які отримують інсулін. Однак педіатрична експертна група віддає перевагу використанню безперервної в/в інфузії інсуліну для лікування гіперглікемії у критично хворих дітей. Цей метод забезпечує більш стабільне введення препарату та зручність коригування дози, що робить його кращим порівняно з підшкірним введенням, яке може характеризуватися нестабільною адсорбцією та більш тривалою дією.

4. У критично хворих дітей, які отримують інфузію інсуліну, слід проводити моніторинг глікемії з частими інтервалами (≤ 1 год, безперервно або майже безперервно) чи рідше (> 1 год) за нестабільного рівня глюкози?

Практичні рекомендації. Немає рекомендацій щодо частого моніторингу рівня глюкози (інтервал ≤ 1 год, безперервно або майже безперервно) чи рідшого (> 1 год) у критично хворих дітей, які отримують інсулінову інфузійну терапію. Однак на практиці майже завжди використовується частий (інтервал ≤ 1 год) або безперервний/майже безперервний моніторинг (якщо доступний) у дітей, які отримують інсулінову інфузійну терапію.

5. У критично хворих дітей, які отримують інсулінову інфузійну терапію, чи слід використовувати чітко визначені інструменти підтримки прийняття рішень порівняно з традиційною допомогою для контролю глікемії?

Рекомендація. Рекомендовано використовувати чітко визначені інструменти підтримки прийняття рішень замість їх відсутності у критично хворих

дітей, які отримують інсулінову інфузійну терапію для лікування гіперглікемії (умовна рекомендація; дуже низька якість доказів).

Звіт про результати дослідження. Настійно рекомендовано проведення високоякісних досліджень щодо використання чітко визначених інструментів підтримки прийняття рішень для титрування інфузії інсуліну в дітей.

Пристрої для моніторингу рівня глюкози в дорослих та дітей у критичному стані **Чи доцільно застосовувати пристрій для моніторингу рівня глюкози замість аналізу глюкози в плазмі крові або газів крові з використанням артеріальних або венозних зразків?**

Рекомендація. Експертна група утримується від надання конкретної рекомендації через варіабельність методологій і звітів у порівняльних дослідженнях, але наголошує на важливості отримання своєчасних результатів у клінічній практиці.

Обґрунтування. Глюкометри широко застосовуються в умовах реанімації завдяки їхній здатності оперативно вимірювати показники, простоті використання та доступності. Різноманітні пристрої для тестування були досліджені та зіставлені з численними лабораторними приладами, що вважаються еталонними, які використовуються у центральних або віддалених лабораторіях. Точність будь-якого результату значною мірою визначається ризиком виникнення похибок.

Висновки

Рекомендації базуються на якості доступних даних РКД, що накладає певні обмеження. Для усунення виявлених прогалин запропоновано низку нових тем для досліджень. Впроваджуючи ці рекомендації у клінічну практику, слід враховувати наявні обмеження даних, доступність місцевих технологій та рівень експертної підготовки. Чинні протоколи інсулінотерапії слід переглянути, орієнтуючись на рекомендації, викладені у цьому документі.

Реферативний огляд підготувала **Дарія Чорна**

За матеріалами: Honarmand K., Sirimaturos M., Hirshberg E.L. Division of Critical Care, Department of Medicine, Mackenzie Health, Vaughan, ON, Canada, Society of Critical Care Medicine Guidelines on Glycemic Control for Critically Ill Children and Adults 2024.

Інтраабдомінальні інфекції: керівництво з емпіричної антибіотикотерапії Стенфордського медичного центру (SHC)



Stanford
HEALTH CARE

Стенфордська програма з антимікробної безпеки та сталого розвитку (оновлення 2024 року)

Інтраабдомінальні інфекції (IAI) є небезпечним ускладненням, яке поєднує наявність запально-го процесу у черевній порожнині та розвиток мікст-інфекції аеробної й анаеробної кишкової флори. Хірургічна ліквідація джерела інфекції досі залишається пріоритетним методом лікування IAI, але тип збудника і його поширеність суттєво впливають на прогноз захворювання та тяжкість стану, незалежно від хірургічного етапу лікування. Провідні медичні центри наголошують на важливості своєчасної діагностики та швидкого початку антибактеріальної терапії, спрямованої на ліквідацію патогена. SHC має безпосередній доступ до провідних баз клінічних досліджень, експериментальних центрів і лабораторій. Клінічні протоколи та рекомендації цієї установи є квінтесенцією практичного та наукового медичного досвіду світових спільнот. У рамках підтримки Стенфордської програми з антимікробної безпеки та сталого розвитку SHC представив оновлені рекомендації з антибіотикотерапії неускладнених і ускладнених форм IAI.

Ключові слова: інтраабдомінальні інфекції, антибіотикотерапія, дивертикуліт, холецистит, холангіт, апендицит, панкреатит, перитоніт.

SHC надає рекомендації з антибіотикотерапії неускладнених і ускладнених форм дивертикуліту, гострих холециститів та холангітів, апендицитів, панкреатитів, вторинного перитоніту та спонтанного бактеріального перитоніту. Неускладнена

форма – інфекція, обмежена стінками органа. Відсутні ознаки абсцесу, перфорації або сепсису/шоку. Ускладнена форма – інфекція виходить за межі стінок органа. Наявні ознаки абсцесу, перфорації або сепсису/шоку.

Загальна тактика для дивертикуліту, гострих холециститів та холангітів, апендицитів, панкреатитів, вторинного та спонтанного бактеріального перитоніту (ускладненого й неускладненого перебігу)	Тактика у випадку MRSA	Тактика у випадку <i>Candida</i>	Тактика у випадку <i>Enterococcus</i>	Тактика у випадку ESBL-продукуючих бактерій
<ul style="list-style-type: none"> Грамнегативні ентеробактерії Грампозитивні стрептококи Облігатні анаероби <p>Антибіотикограма SHC показує хорошу чутливість цих збудників до піперациліну/тазобактаму, тому його обирають як препарат першої лінії у пацієнтів із високим ризиком</p>	<p>Емпіричне лікування MRSA, як правило, не рекомендоване [1]</p> <p>Емпіричне лікування MRSA з додаванням ванкоміцину внутрішньовенно (в/в) може розглядатися у випадку внутрішньолікарняної інфекції</p>	<p>Емпіричне лікування <i>Candida</i> не рекомендоване [1]</p>	<p>Емпіричне лікування <i>E. faecalis</i> рекомендоване лише у пацієнтів групи високого ризику, які мають щонайменше один фактор ризику. Згідно з даними SHC, 100% ізолятів <i>E. faecalis</i> чутливі до піперациліну/тазобактаму. Якщо не використовується піперацилін/тазобактам, за наявності факторів ризику розглянути можливість додавання ванкоміцину в/в.</p> <p>Фактори ризику [1]:</p> <ul style="list-style-type: none"> внутрішньолікарняна інфекція; післяопераційна інфекція; нещодавнє застосування цефалоспоринів; імунодефіцитний стан. <p>Розглянути можливість емпіричного лікування ванкоміцин-резистентних ентерококів (VRE) у септичних або тяжкохворих пацієнтів із попередньо відомою колонізацією або інвазивною інфекцією</p>	<p>Якщо в анамнезі пацієнта є колонізація ESBL-продукуючих бактерій упродовж останнього року, рекомендовано використовувати ертапенем замість піперациліну/тазобактаму</p>

Дивертикуліт

Неускладнений дивертикуліт		
Емпірична терапія	Тривалість	Коментарі
<p>Імунокомпетентний* пацієнт/пацієнтка (невагітна) за відсутності сепсису або запального захворювання кишечника</p> <p>– Тактика спостереження без антибіотикотерапії, підтримуюча в/в інфузійна та протизапальна терапія</p> <p>Примітка: з'являється все більше даних, отриманих у рандомізованих дослідженнях, що антибіотикотерапія не прискорює час одужання і не зменшує частоту ускладнень [1-3, 6].</p>	5-7 днів [4]	<p>* Відсутність онкологічного або гематологічного злоякісного захворювання, ВІЛ-інфекції з низьким рівнем CD4 (<200), супутньої імуносупресивної терапії, трансплантації, спленектомії та генетичного імунодефіциту</p> <p>* Дозування антибіотиків слід коригувати з урахуванням порушень функції нирок</p>
<p>Невідповідність пацієнта вищезазначеним критеріям:</p> <p>Первинна схема лікування:</p> <p>– Цефтріаксон 2 г в/в кожні 24 год + метронідазол 500 мг per os або в/в кожні 8 год.</p> <p>– За умови стабільного стану, амбулаторне лікування: амоксицилін/клавуланат 875/125 мг per os 3 рази на день</p> <p>Альтернативна схема:</p> <p>– Ципрофлоксацин 500 мг per os 2 рази на день або 400 мг в/в кожні 12 год + метронідазол 500 мг per os або в/в кожні 8 год</p>		

Ускладнений дивертикуліт: наявність абсцесу, перфорації, нориці або непрохідності товстої кишки

Негоспітальний без сепсису/шоку	Емпірична терапія	Тривалість
	<p>Первинна схема лікування:</p> <p>– Цефтріаксон 2 г в/в кожні 24 год + метронідазол 500 мг per os або в/в кожні 8 год</p> <p>Альтернативна схема:</p> <p>– Ципрофлоксацин 500 мг per os 2 рази на день або 400 мг в/в кожні 12 год + метронідазол 500 мг per os або в/в кожні 8 год</p>	5-7 днів
<p>Негоспітальний із сепсисом/шоком або наявні фактори ризику, пов'язані з мультирезистентними грамнегативними патогенами:</p> <ol style="list-style-type: none"> Госпіталізація впродовж останніх 90 днів. Застосування антибіотиків широкого спектра дії впродовж останніх 90 днів. Наявність в анамнезі захворювань, спричинених резистентними мікроорганізмами впродовж останнього року. Внутрішньолікарняна інфекція (>48 год після госпіталізації). 	<p>Первинна схема лікування:</p> <p>– Піперацилін/тазобактам 4,5 г в/в кожні 8 год, тривала інфузія</p> <p>Альтернативна схема:</p> <p>– Цефепім 2 г в/в кожні 8 год, тривала інфузія + метронідазол 500 мг per os або в/в кожні 8 год</p> <p>Схема не охоплює спектр ентерококів*.</p> <p>– У разі високого ризику алергії до β-лактамів: ванкоміцин в/в + азтреонам 2 г в/в кожні 8 год + метронідазол 500 мг per os або в/в кожні 8 год</p> <p>Пероральна step-down терапія:</p> <p>– Перша лінія: Ципрофлоксацин 500 мг per os 2 рази на день + метронідазол 500 мг per os кожні 8 год на добу</p> <p>або</p> <p>– Друга лінія: Амоксицилін/клавуланат 875/125 мг per os 3 рази на день**</p>	<p>Досягнуто адекватний контроль джерела інфекції (успішне черезшкірне дренирування абсцесу або хірургічне втручання): 4 дні після процедури [5]</p> <p>Асоційована грамнегативна бактеріємія: 7 днів після вихідного контролю</p> <p>Недостатній контроль джерела або стійкі ознаки інфекції: розглянути питання про ідентифікацію та консультацію хірурга</p>

Примітки:

* Розглянути можливість додавання ванкоміцину в/в для емпіричного лікування ентерококів за наявності хоча б одного з наступних симптомів: внутрішньолікарняна інфекція, післяопераційна інфекція, попереднє застосування цефалоспоринів або імунодефіцитний стан.

** Амоксицилін/клавуланат включати у лікування *E. faecalis*, але не включати у лікування *Enterobacter spp.*, *Klebsiella aerogenes* та *Citrobacter freundii*, з обережністю призначати пацієнтам із високим ризиком розвитку інфекції, спричиненої мультирезистентними грамнегативними патогенами, та пацієнтам з бактеріємією.

– Дозування антибіотиків слід скоригувати з урахуванням порушення функції нирок.

– Емпіричне лікування MRSA ванкоміцином в/в може розглядатися у випадку внутрішньолікарняної інфекції з відомою колонізацією MRSA або інвазивною інфекцією впродовж останнього року. Ванкоміцин в/в слід відмінити через 48 год, якщо MRSA в посівах не виділяється. Якщо ванкоміцин в/в комбінується з піперациліном/тазобактамом в/в більш ніж 72 год, слід розглянути альтернативну схему, щоб уникнути ризику нефротоксичності.

– Алергічні реакції високого ризику включають ангіоневротичний набряк, анафілаксію, свистяче дихання, набряк гортані, артеріальну гіпотензію, синдром Стивенса – Джонсона/токсичний епідермальний некроліз (СДД/ТЕН), DRESS-синдром тощо.

Гострий холецистит/гострий холангіт

Негоспітальний без сепсису/шоку	Емпірична терапія	Тривалість
<p>Негоспітальний із сепсисом/шоком або наявні фактори ризику, пов'язані з мультирезистентними грамнегативними патогенами:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Госпіталізація впродовж останніх 90 днів. 2. Застосування антибіотиків широкого спектра дії впродовж останніх 90 днів. 3. Наявність в анамнезі захворювань, спричинених резистентними мікроорганізмами впродовж останнього року. 4. Внутрішньолікарняна інфекція (>48 год після госпіталізації). 	<p>Первинна схема лікування: – Цефтріаксон 2 г в/в кожні 24 год*</p> <p>Альтернативна схема: – Ципрофлоксацин 500 мг per os 2 рази на день або 400 мг в/в кожні 12 год*</p> <p>Первинна схема лікування: – Піперацилін/тазобактам 4,5 г в/в кожні 8 год, тривала інфузія</p> <p>Альтернативні схеми: – Цефепім 2г в/в кожні 8 год, тривала інфузія*</p> <p>Схема не охоплює спектр ентерококів**.</p> <p>– У разі високого ризику алергії до β-лактамів: ванкоміцин в/в + азтреонам 2 г в/в кожні 8 год*</p> <p>Пероральна step-down терапія: – Перша лінія: Ципрофлоксацин 500 мг per os 2 рази на день* або – Друга лінія: Амоксицилін/клавуланат 875/125 мг per os 3 рази на день***</p>	<p>Проведена холецистектомія. За відсутності інфекційного процесу за межами стінки жовчного міхура припинити прийом антибіотиків впродовж 24 год після операції [2]</p> <p>Наявний інфекційний процес за межами стінки жовчного міхура: антибіотикотерапія впродовж 4 днів після операції</p> <p>Проведена успішна ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія: 3-4 дні після процедури [1]</p> <p>Асоційована грамнегативна бактеріємія: 7 днів після встановленого контролю</p> <p>Контроль джерела інфекції недостатній або пацієнт без клінічного покращення: рекомендувати консультацію фахівця з інфекційного контролю</p>
<p>Примітки:</p> <p>* Додати метронідазол 500 мг per os або в/в кожні 8 год, якщо наявний ентеробіліарний анастомоз [3, 5].</p> <p>** Розглянути можливість додавання ванкоміцину в/в для емпіричного лікування ентерококів за наявності хоча б одного з наступних симптомів: внутрішньолікарняна інфекція, післяопераційна інфекція, попереднє застосування цефалоспоринів або імунodefіцитний стан.</p> <p>*** Амоксицилін/клавуланат слід включати для лікування <i>E. faecalis</i>, але не включати у схеми лікування <i>Enterobacter spp.</i>, <i>Klebsiella aerogenes</i> та <i>Citrobacter freundii</i>, з обережністю призначати пацієнтам із високим ризиком розвитку інфекції, спричиненої мультирезистентними грамнегативними патогенами, та пацієнтам із бактеріємією.</p> <p>– Дозування антибіотиків слід коригувати з урахуванням порушення функції нирок.</p> <p>– Емпіричне лікування MRSA ванкоміцином в/в можна розглянути у випадку внутрішньолікарняної інфекції з відомою колонізацією MRSA або інвазивною інфекцією впродовж останнього року. Ванкоміцин в/в слід відмінити через 48 год, якщо MRSA в посівах не виділяється. Якщо ванкоміцин в/в комбінується з піперациліном/тазобактамом в/в >72 год, слід розглянути альтернативну схему, щоб уникнути ризику нефротоксичності.</p> <p>– Алергічні реакції високого ризику включають ангіоневротичний набряк, анафілаксію, свистяче дихання, набряк гортані, артеріальну гіпотензію, ССД/ТЕН, DRESS-синдром тощо.</p>		

Гострий апендицит

Негоспітальний без сепсису/шоку	Емпірична терапія	Тривалість
	<p>Первинна схема лікування: – Цефтріаксон 2 г в/в кожні 24 год + метронідазол 500 мг per os або в/в кожні 8 год</p> <p>Альтернативна схема: – Ципрофлоксацин 500 мг per os 2 рази на день або 400 мг в/в кожні 12 год + метронідазол 500 мг per os або в/в кожні 8 год</p>	<p>Неперфоративний апендицит</p> <p>Апендектомія проведена: припинити прийом антибіотиків впродовж 24 год після операції</p> <p>Апендектомія не проведена: 10-денний курс [1]</p>

Негоспітальний із сепсисом/ шоком або наявні фактори ризик, пов'язані з мультире- зистентними грамнегативни- ми патогенами:	Емпірична терапія	Тривалість
1. Госпіталізація впродовж остан- ніх 90 днів. 2. Застосування антибіотиків широкого спектра дії впродовж останніх 90 днів. 3. Наявність в анамнезі захворювань, спричинених резистентними мікроорганізмами впродовж останнього року. 4. Внутрішньолікарняна інфекція (>48 год після госпіталізації).	Первинна схема лікування: – Піперацилін/тазобактам 4,5 г в/в кожні 8 год, тривала інфузія Альтернативні схеми: – Цефепім 2 г в/в кожні 8 год, тривала інфузія + метронідазол 500 мг per os або в/в кожні 8 год Схема не охоплює спектр ентерококів*. – У разі високого ризику алергії до β-лактамів: ванкоміцин в/в + азтреонам 2 г в/в кожні 8 год + метронідазол 500 мг per os або в/в кожні 8 год Пероральна step-down терапія: – Перша лінія: Ципрофлоксацин 500 мг per os 2 рази на день + метронідазол 500 мг per os кожні 8 год або – Друга лінія: Амоксицилін/клавуланат 875/125 мг per os 3 рази на день**	Перфоративний апендицит Хірургічний контроль джерела інфекції адекватний: відміна антибіотиків через 4 дні Асоційована грамнегативна бактеріємія: 7 днів після встановленого контролю Контроль джерела інфекції недостатній або пацієнт без клінічного покращення: рекомендувати консульта- цію фахівця з інфекційного контролю
Примітки: * Розглянути можливість додавання ванкоміцину в/в для емпіричного лікування ентерококів за наявності хоча б одного з наступних симптомів: внутрішньолікарняна інфекція, післяопераційна інфекція, попереднє застосування цефалоспоринів або імунодефіцитний стан. ** Амоксицилін/клавуланат включати для лікування <i>E. faecalis</i> , але не включати у схеми лікування <i>Enterobacter</i> spp, <i>Klebsiella aerogenes</i> та <i>Citrobacter freundii</i> , з обережністю призначати пацієнтам з високим ризиком розвитку інфекції, спричиненої мультирезистентними грамнегативними патогенами, та пацієнтам із бактеріємією. – Дозування антибіотиків слід коригувати з урахуванням порушення функції нирок. – Емпіричне лікування MRSA ванкоміцином в/в може розглядатися у випадку внутрішньолікарняної інфекції з відомою колонізацією MRSA або інвазивною інфекцією впродовж останнього року. Ванкоміцин в/в слід відмінити через 48 год, якщо MRSA в посівах не виділяється. Якщо ванкоміцин в/в комбінується з піперациліном/тазобактамом в/в >72 год, слід розглянути альтернативну схему, щоб уникнути ризику нефротоксичності. Алергічні реакції високого ризику включають ангіоневротичний набряк, анафілаксію, свистяче дихання, набряк гортані, артеріальну гіпотензію, ССД/ТЕН, DRESS-синдром тощо.		

Панкреатит

Синдром	Емпірична терапія	Тривалість	Коментарі
Інтерстиціальний набряковий гострий панкреатит	Без антибіотика	Короткий курс антибіотиків до отримання негативного результату посіву, взятого хірургічним шляхом	Профілактика стерильного некрозу не рекомендована [1]
Некротичний панкреатит	Без антибіотика	Тривалість залежить від адекватного контролю джерела інфекції шляхом дренирування та/або некроектомії: розглянути питання консультації фахівця з інфекційного контролю	Інфікований некроз слід запідозрити у пацієнтів з погіршенням клінічного перебігу та/або ознаками інфекції (підвищення лейкоцитозу, лихоманка) або за результатами КТ, що демонструють наявність газу в зоні некрозу. Найвищий ризик, якщо вищезазначене відбувається після 7-10 днів консервативної терапії
Підозра на інфікований панкреонекроз	Первинна схема лікування: – Піперацилін/тазобактам 4,5 г в/в кожні 8 год, тривала інфузія Альтернативні схеми: – Цефепім 2 г в/в, кожні 8 год, тривала інфузія + метронідазол 500 мг per os або в/в кожні 8 год Схема не охоплює спектр ентерококів*. – У разі високого ризику алергії до β-лактамів: ванкоміцин в/в + азтреонам 2 г в/в кожні 8 год + метронідазол 500 мг per os або в/в кожні 8 год	Тривалість залежить від адекватного контролю джерела інфекції шляхом дренирування та/або некроектомії: розглянути питання консультації фахівця з інфекційного контролю	Інфікований некроз слід запідозрити у пацієнтів з погіршенням клінічного перебігу та/або ознаками інфекції (підвищення лейкоцитозу, лихоманка) або за результатами КТ, що демонструють наявність газу в зоні некрозу. Найвищий ризик, якщо вищезазначене відбувається після 7-10 днів консервативної терапії
Підтверджений інфікований панкреонекроз	Первинна схема лікування: – Піперацилін/тазобактам 4,5 г в/в кожні 8 год, тривала інфузія Альтернативні схеми: – Цефепім 2 г в/в, кожні 8 год, тривала інфузія + метронідазол 500 мг per os або в/в кожні 8 год Схема не охоплює спектр ентерококів*. – У разі високого ризику алергії до β-лактамів: ванкоміцин в/в + азтреонам 2 г в/в кожні 8 год + метронідазол 500 мг per os або в/в кожні 8 год	Тривалість залежить від адекватного контролю джерела інфекції шляхом дренирування та/або некроектомії: розглянути питання консультації фахівця з інфекційного контролю	Інфікований некроз слід запідозрити у пацієнтів з погіршенням клінічного перебігу та/або ознаками інфекції (підвищення лейкоцитозу, лихоманка) або за результатами КТ, що демонструють наявність газу в зоні некрозу. Найвищий ризик, якщо вищезазначене відбувається після 7-10 днів консервативної терапії
Примітки: * Розглянути можливість додавання в/в ванкоміцину для емпіричного лікування ентерококової інфекції за наявності хоча б одного з наступних симптомів: внутрішньолікарняна інфекція, післяопераційна інфекція, попереднє застосування цефалоспоринів або імунокомпрометований стан. – Дозування антибіотиків слід коригувати з урахуванням функції нирок. – Алергічні реакції високого ризику включають ангіоневротичний набряк, анафілаксію, свистяче дихання, набряк гортані, гіпотензію, ССД/ТЕН, DRESS-синдром тощо.			

ЦИПРОЛЕТ®

ципрофлоксацин 500 мг №10

**ТЕРАПЕВТИЧНО
ЕКВІВАЛЕНТНИЙ
ОРИГІНАЛЬНОМУ
ЦИПРОФЛОКСАЦИНУ^{*,**}**



*Довідник еквівалентності лікарських засобів. Rx index. За редакцією проф. Зупанця І.А. та проф. Черника В.П. Київ, 2016.

** Мається на увазі що терапевтичну еквівалентність було продемонстровано в дослідженні біоеквівалентності препарату.

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу ЦИПРОЛЕТ®. Склад: діюча речовина: цiprofloxaacin 1 таблетка містить цiprofloxaacinу гідрохлориду еквівалентно 250 або 500 мг цiprofloxaacinу. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолонів. Код АТХ J01M A02. Фармакодинаміка. Цiproлет® є антибіотичним препаратом групи фторхінолонів. Механізм дії цiprofloxaacinу пов'язаний з впливом на ДНК-гіразу (тополомеразу) бактерій, яка відіграє важливу роль у реплікації бактеріальної ДНК. Цiproлет® чинить швидку затримувальну дію на мікроорганізми, які перебувають як у стані спокою, так і розмноження. **Показання.** Дорослі: Інфекції нижніх дихальних шляхів, спричинених грамнегативними бактеріями. Хронічний гнійний отит середнього вуха, загострення хронічного синуситу, особливо якщо він спричинений грамнегативними бактеріями. Інфекції сечового тракту. Гонококовий уретрит і цервіцит. Орхоепідидиміт. Кремь спрочинений Neisseria gonorrhoeae. Запальні захворювання органів малого таза, зокрема спричинені Neisseria gonorrhoeae. **Противопоказання.** Препарат не слід застосовувати при підвищеній чутливості до діючої речовини – цiprofloxaacinу – або до інших препаратів групи фторхінолонів, або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Одночасне застосування цiprofloxaacinу та тизанидину протипоказане (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). **Діти та підлітки:** застосування цiprofloxaacinу дітям та підліткам потрібно проводити згідно з чинними офіційними рекомендаціями. Лікування із застосуванням цiprofloxaacinу проводить лише лікар із досвідом ведення дітей та підлітків хворих на кістозний фіброз та/або тяжкі інфекції. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Вагітність. НЕ СЛІД ЗАСТОСОВУВАТИ. **Побічні реакції.** Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції на препарат, як нудота та діарея. З боку системи кровообігання та лімфатичної системи: Еозинофілія, лейкопенія, анемія, нейтропенія, лейкоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитемія, гемолітична анемія, агранулоцитоз, панцитопенія (небезпечна для життя), пригнічення функції кісткового мозку (небезпечне для життя), та інші. **Категорія відпуску.** За рецептом. РС лікарського засобу: № UA/2034/02/01, № UA/2034/02/02; Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 13.05.2020 р. № 1128. Строк дії необмежений.

Про випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу повідомляти: <https://aisf.dec.gov.ua/>; DrugSafetyUa@drreddys.com.

Перед призначенням ознайомтеся з повною інформацією про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др.Редді'с Лаборауорізі», Столичне шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03026, тел. +380444923173. Інформація про лікарський засіб для медичних і фармацевтичних працівників.

ЦИПРОЛЕТ® А

ципрофлоксацин 500 мг + тинідазол 600 мг



**ВДАЛА
КОМБІНАЦІЯ***



Ципролет® А

комплексна дія на грампозитивну та грамнегативну аеробну мікрофлору, анаеробні бактерії та найпростіших*



Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу ЦИПРОЛЕТ® А

Склад: діючі речовини: ciprofloxacin, tinidazole; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить ципрофлоксацину гідрохлориду у перерахуванні на ципрофлоксацин 500 мг і тинідазолу 600 мг. **Фармакотерапевтична група.** Комбіновані антибактеріальні засоби. Фторхінолони в комбінації з іншими антибактеріальними засобами. Код АТХ J01R A04. **Показання.** Інфекції, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами, включаючи змішані аеробно-анаеробні інфекції, протозойні інфекції: дихальних шляхів – плеврит, емпієма плеври, абсцес легень; ЛОР-органів – хронічний синусит, мастоїдит; шкіри та м'яких тканин – інфіковані виразки, абсцеси, целюліт, інфекції м'яких тканин у хворих на цукровий діабет; шлунково-кишкового тракту – бактеріальна діарея, дизентерія, амебіаз, інші змішані інфекції шлунково-кишкового тракту; інтраабдомінальні інфекції; гінекологічні інфекції; інфекції кісток – хронічний остеомієліт; стоматологічні інфекції. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до ципрофлоксацину або до інших фторхінолонів, підвищена чутливість до тинідазолу або до інших похідних 5-нітроїмідазолу, органічні неврологічні порушення, захворювання крові в анамнезі, період вагітності або годування грудьми, дитячий вік. **Побічні реакції:** інфекції та інвазії; з боку шлунково-кишкового тракту; нервової системи; інші побічні реакції. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** «Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд», Виробнича дільниця ІІ. Реєстраційне посвідчення ЛЗ МОЗ України: UA/11851/01/01; Наказ МОЗ України № 1345 від 15.12.2016. Строк дії необмежений.

Перед призначенням ознайомтеся з повною інформацією про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. Про випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу повідомляйте: <https://aisf.dec.gov.ua>; DrugSafetyUa@drreddys.com. За додатковою інформацією звертайтеся за адресою: ТОВ «Др.Редді'с Лабораторіс», Столичне шосе, 103, оф. 11-А, м. Київ, Україна, 03131, тел. +380444923173. Інформація про лікарський засіб призначена для медичних і фармацевтичних працівників.

* Під вдалою комбінацією мається на увазі поєднання антимікробних препаратів, ципрофлоксацину та тинідазолу, що діють на аеробну та анаеробну флору. Інструкція для медичного застосування Ципролет® А. Доступ за посиланням: [http://www.drz.com.ua/ibp/lz_www.nsf/id/B714DA52D431E2EA42258933003F93D8/\\$file/UA118510101_E2FC.mht](http://www.drz.com.ua/ibp/lz_www.nsf/id/B714DA52D431E2EA42258933003F93D8/$file/UA118510101_E2FC.mht)

Вторинний перитоніт

Негоспітальний без сепсису/шоку	Емпірична терапія	Тривалість
<p>Негоспітальний із сепсисом/шоком або наявні фактори ризику, пов'язані з мультирезистентними грамнегативними патогенами:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Госпіталізація впродовж останніх 90 днів. 2. Застосування антибіотиків широкого спектру дії впродовж останніх 90 днів. 3. Наявність в анамнезі захворювань, спричинених резистентними мікроорганізмами впродовж останнього року. 4. Внутрішньолікарняна інфекція (>48 год після госпіталізації). 	<p>Первинна схема лікування:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Цефтріаксон 2 г в/в кожні 24 год + метронідазол 500 мг per os або в/в кожні 8 год <p>Альтернативна схема:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Ципрофлоксацин 500 мг per os 2 рази на день або 400 мг в/в кожні 12 год + метронідазол 500 мг per os або в/в кожні 8 год <p>Схема не охоплює спектр ентерококів*.</p> <ul style="list-style-type: none"> – У разі високого ризику алергії до β-лактамів: ванкоміцин в/в + азтреонам 2 г в/в кожні 8 год + метронідазол 500 мг per os або в/в кожні 8 год <p>Пероральна step-down терапія:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Перша лінія: Ципрофлоксацин 500 мг per os 2 рази на день + метронідазол 500 мг per os кожні 8 год або – Друга лінія: Амоксицилін/клавуланат 875/125 мг per os 3 рази на день** 	<p>Досягнуто адекватний контроль джерела (успішне черешкірне дренивання абсцесу або хірургічне втручання): 4 дні після процедури [5]</p> <p>Гастродуоденальна перфорація, прооперована впродовж 24 год: припинити прийом антибіотиків впродовж 24 год після операції</p> <p>Травматичні перфорації кишечника, усунені протягом 12 год: відмінити антибіотики впродовж 24 год після операції</p> <p>Ішемічна, неперфорована кишка: відмінити антибіотики впродовж 24 год після операції</p> <p>Супутня грамнегативна бактеріємія: 7 днів</p> <p>У разі недостатнього контролю над джерелом інфекції або наявних стійких ознак інфекції розглянути питання консультації фахівця з інфекційного контролю та хірурга</p>
<p>Примітки:</p> <p>* Розглянути можливість додавання ванкоміцину в/в для емпіричного лікування ентерококів за наявності хоча б одного з наступних симптомів: внутрішньолікарняна інфекція, післяопераційна інфекція, попереднє застосування цефалоспоринів або імунодефіцитний стан.</p> <p>** Амоксицилін/клавуланат включати для лікування <i>E. faecalis</i>, але не включати у схеми лікування <i>Enterobacter spp</i>, <i>Klebsiella aerogenes</i> та <i>Citrobacter freundii</i>, з обережністю призначати пацієнтам з високим ризиком розвитку інфекції, спричиненої мультирезистентними грамнегативними патогенами та пацієнтам з бактеріємією. Дозування антибіотиків має бути скориговане з урахуванням порушення функції нирок. Емпіричне лікування MRSA ванкоміцином в/в може розглядатися у випадку внутрішньолікарняної інфекції з відомою колонізацією MRSA або інвазивною інфекцією впродовж останнього року. Ванкоміцин в/в слід відмінити через 48 год, якщо MRSA не виділяється з посівів. Якщо ванкоміцин в/в комбінується з піперациліном-тазобактамом в/в більш ніж 72 год, слід розглянути альтернативну схему, щоб уникнути ризику нефротоксичності. Алергічні реакції високого ризику включають ангіоневротичний набряк, анафілаксію, свистяче дихання, набряк гортані, артеріальну гіпотензію, ССД/ТЕН, DRESS-синдром тощо.</p>		

Спонтанний бактеріальний перитоніт (СБП) Лікування та профілактика

Синдром	Емпірична терапія	Тривалість	Коментарі
Спонтанний бактеріальний перитоніт	Первинна схема лікування: – Цефтріаксон 2 г в/в кожні 24 год Альтернативні схеми: – У разі високого ризику алергії на β-лактами і відсутності профілактики фторхінолонами: ципрофлоксацин 400 мг в/в кожні 12 год – У разі високого ризику алергії на β-лактами та профілактики фторхінолонами: ванкоміцин в/в + азтреонам 2 г в/в кожні 8 год Пероральна ступінчаста терапія (якщо чутливий ізольот): ципрофлоксацин 500 mg per os 2 рази на день	5-7 днів	СБП, що визначається наявністю ≥ 250 мм ³ нейтрофілів у перитонеальній рідині Лікування має бути призначене за результатами культурального дослідження перитонеальної рідини
Профілактика у пацієнтів із цирозом печінки та шлунково-кишковою кровотечею	Первинна схема лікування: – Цефтріаксон 1 г в/в кожні 24 год Альтернативні схеми: – У разі високого ризику алергії на β-лактами і відсутності профілактики фторхінолонами: ципрофлоксацин 400 мг в/в кожні 12 год – У разі високого ризику алергії на β-лактами та профілактики фторхінолонами: ванкоміцин в/в + азтреонам 2 г в/в кожні 8 год Пероральна step-down терапія: Ципрофлоксацин 500 mg per os 2 рази на день	Максимум 5 днів; можлива менша тривалість за умови зупинки кровотечі [2, 3]	
Довготривала профілактика СБП для пацієнтів з попереднім епізодом СБП або високим ризиком СБП	Первинна схема лікування: – Ципрофлоксацин 500 mg per os кожні 24 год Альтернативна схема: – Бактрим DS (800 мг сульфаметоксазолу та 160 мг триметоприму) по 1 таблетці кожні 24 год	Невизначена	Профілактика СБП у пацієнтів із цирозом печінки та асцитом у випадках: – Попередній епізод СБП – Рівень білка в асцитичній рідині $< 1,5$ г/дл і додатково наявність або порушення функції нирок (креатинін $\geq 1,2$ мг/дл, сечовина ≥ 25 мг/дл, або $\text{Na}^+ \leq 130$ ммоль/л) або печінкової недостатності (оцінка за шкалою Чайлда ≥ 9 і білірубін ≥ 3 мг/дл) [1]
Примітки: – Дозування антибіотиків слід коригувати з урахуванням функції нирок. – Алергічні реакції високого ризику включають ангіоневротичний набряк, анафілаксію, свистяче дихання, набряк гортані, гіпотензію, ССД/ТЕН, DRESS-синдром тощо.			

Висновки

Комплексний підхід у лікуванні ІАІ має основне значення і поєднує хірургічний контроль джерела інфекції, моніторинг стану пацієнта та раціональну антибактеріальну терапію. Неправильно підібране лікування може сприяти розвитку антибіотикорезистентності та погіршенню клінічного результату. Оновлене керівництво SHC з антибіотикотерапії ІАІ спрямоване на профілактику

розвитку стійкості патогенів, проведення ефективної ерадикації збудника, обґрунтування можливостей застосування альтернативних схем антибактеріальних препаратів та доцільності визначених засобів у кожному окремому випадку ІАІ.

Підготувала **Тетяна Нестерова**

В огляді використано керівництва: <https://med.stanford.edu/content/dam/sm/bugsanddrugs/documents/clinicalpathways/SHC-Intra-abdominal-Guidelines.pdf>.

Довідка від редакції

Ципрофлоксацин 500 мг представлений у якості першої лінії пероральної терапії у складі ступінчатої антибіотикотерапії, а також як альтернативна схема при емпіричному призначенні лікування інтраабдомінальних інфекцій. В Україні одним із препаратів ципрофлоксацину є Ципролет® (виробництво фармацевтичної компанії «Д-р Редді'с Лабораторіз»), який є дозозалежним антимікробним лікарським засобом групи фторхінолонів.

Антимікробна дія реалізується завдяки безпосередньому впливу на ДНК бактерій, що унеможливує поділ патогенів і забезпечує швидку бактерицидну активність на мікроорганізми на різних етапах клітинного циклу. Спектр дії препарату Ципролет® охоплює широкий діапазон грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів, що надзвичайно важливо при інтраабдомінальних інфекціях, які характеризуються змішаною бактеріальною флорою.

Ципролет® швидко піддається абсорбції після прийому, а його період напіввиведення становить від 3 до 5 годин. Важливо, що препарат незначно зв'язується з білками плазми крові, що призводить до високої активності та здатності добре проникати в органи і тканини.

Показання для застосування препарату Ципролет® у хірургічній практиці:

- інфекції шлунково-кишкового тракту (наприклад, лікування діареї мандрівників);
- інтраабдомінальні інфекції;
- інфекції шкіри та м'яких тканин, спричинені грамнегативними бактеріями;
- інфекції кісток та суглобів;
- гарячка у пацієнтів із нейтропенією, спричинена бактеріальною інфекцією.

Ципролет® зареєстрований у формі таблеток для перорального прийому дозуванням 250 мг і 500 мг, що дозволяє підібрати ефективну дозу залежно від типу патології, збудника та видільної функції нирок.

Для посилення антимікробної дії проти аеробної флори, включно з *P. aeruginosa* та *S. aureus*, може застосовуватися комбінований препарат Ципролет® А, до складу якого входить ципрофлоксацин 500 мг і тинідазол 600 мг. Останній має широкі антибактеріальні властивості та ефективний проти деяких найпростіших.

Комбінація діючих речовин у складі Ципролет® А доцільна в лікуванні інфекційних ускладнень, спричинених комбінованою мікрофлорою.

①

Статтю підготовлено за підтримки компанії «Д-р Редді'с Лабораторіз» для надання професійної інформації спеціалістам у сфері охорони здоров'я. Містить інформацію про лікарські засоби (інформація про які також наведена в супутніх інфоблоках, див.).
CIPA-27-01-2025-Rx-7.4



МІНІСТЕРСТВО
ОХОРОНИ
ЗДОРОВ'Я
УКРАЇНИ

Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Ускладнення цирозу печінки: гепаторенальний синдром»*

Наказ Міністерства охорони здоров'я України
від 10 жовтня 2024 року № 1734

Склад мультидисциплінарної робочої групи:

Дубров Сергій Олександрович – перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи;

Харченко Наталія В'ячеславівна – завідувач кафедри гастроентерології, дієтології і ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, заступник голови робочої групи з клінічних питань;

Гриненко Олександр Валентинович – завідувач відділом трансплантації та хірургії печінки Національного інституту хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова, к.м.н.;

Квіт Христина Богданівна – доцент кафедри терапії № 1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького;

Колеснікова Олена Вадимівна – заступник директора з наукової роботи державної установи «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої Національної академії медичних наук України» (за згодою);

Кондратюк Вадим Анатолійович – старший науковий співробітник відділу ендovasкулярної хірургії та ангіографії Національного інституту хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова, д.м.н.;

Скрипник Ігор Миколайович – проректор з науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти Полтавського державного медичного університету, президент ГО «Українська гастроентерологічна асоціація»;

Соловійова Галина Анатоліївна – завідувач кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;

Фадєєнко Галина Дмитрівна – директор державної установи «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої Національної академії медичних наук України» (за згодою);

Щербиніна Марина Борисівна – президент ГО «Українська асоціація з вивчення захворювань печінки» (за згодою);

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення:

Гуленко Оксана Іванівна – начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу;

Шилкіна Олена Олександрівна – заступник начальника відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Рецензенти:

Степанов Юрій Миронович – в.о. директора ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор;

Склярів Євген Якович – завідувач кафедри терапії № 1, медичної діагностики та гематології

* Друкується у скороченні. З повною версією документа можна ознайомитися на сайті <https://www.dec.gov.ua/mtd/czyroz-pechinky>.

і трансфузіології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д.м.н., професор.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2029 рік.

Перелік скорочень, що використовуються в протоколі

АТ – артеріальний тиск
 БЗНТ – безперервна замісна ниркова терапія
 ГНН – гостра ниркова недостатність
 ГПН – гостре пошкодження нирок
 ГПС – гепатопульмональний синдром
 ГРС – гепаторенальний синдром
 ГРС-ГПН – порушення функції нирок, яке відповідає критеріям ГРС і ГПН
 ГРС-неГПН – порушення функції нирок, яке відповідає критеріям ГРС, але не ГПН
 ЗНТ – замісна ниркова терапія
 ЗОЗ – заклади охорони здоров'я
 КСК – креатинін сироватки крові
 МНВ – міжнародне нормалізоване відношення
 НН – ниркова недостатність
 НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати
 ОТПН – одночасна трансплантація печінки та нирки
 ОЦК – об'єм циркулюючої крові
 ПЕ – печінкова енцефалопатія
 ППГ – портопупульмональна гіпертензія
 СБП – спонтанний бактеріальний перитоніт
 ТП – трансплантація печінки
 ХХН – хронічна хвороба нирок
 ЦВТ – центральний венозний тиск
 ЦК – циротична кардіоміопатія
 ЦП – цироз печінки
 ШКК – шлунково-кишкова кровотеча
 ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації
 Форма № 025/о – форма первинної облікової документації № 025/о «Медична карта амбулаторного хворого № ____», затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 14 лютого 2012 року № 110, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 28 квітня 2012 року за № 661/20974

I. Коротка епідеміологічна інформація

Гепаторенальний синдром (ГРС) – це тип ниркової недостатності, який може виникнути у пацієнтів із вираженим цирозом печінки (ЦП) та пов'язаним з ним асцитом, дисфункцією кровообігу та гострою печінковою недостатністю. Це єдина відома форма ниркової недостатності, яка спричинена виключно

захворюванням печінки, що відрізняє її від інших захворювань нирок, що асоціюються з печінковою недостатністю.

Частота ГРС у пацієнтів з декомпенсованим захворюванням печінки становить приблизно 4%. Ймовірність розвитку ГРС у пацієнтів із декомпенсованим захворюванням печінки через 1 рік становить 18%, а через 5 років – 39%. Гіпонатріємія та висока активність реніну плазми є факторами підвищеного ризику розвитку ГРС. Крім того, ГРС розвивається у третини пацієнтів зі спонтанним бактеріальним перитонітом (СПБ).

ГРС пов'язаний зі зниженою виживаністю та часто поганим прогнозом, що залежить від зворотності ниркової дисфункції та пов'язаної з ними органної недостатності. Середня тривалість життя із ГРС 1-го типу (відповідно до застарілої класифікації) складає 8-12 тижнів, очікувана виживаність через 30 днів – 25%, а рівень 90-денної смертності – 57% для госпіталізованих пацієнтів. Вирішальну роль у веденні пацієнтів із ГРС мають раннє виявлення цієї патології та вчасне проведення лікувально-профілактичних заходів.

II. Загальна частина

ГРС – мультиорганний стан, що характеризується гострим ураженням нирок (у тому числі на фоні існуючих захворювань нирок) у пацієнтів із гострим або хронічним захворюванням печінки.

Визначають типи ГРС відповідно до наявності гострого пошкодження нирок (ГПН) або хронічного пошкодження нирок (хронічна хвороба нирок, ХХН). Відповідно, ГРС 1-го типу було запропоновано рекласифікувати у ГРС-ГПН, а ГРС 2-го типу – у ГРС-неГПН (порушення функції нирок, яке відповідає критеріям ГРС, але не ГПН).

Основними завданнями лікування пацієнтів з імовірним ГРС є правильна та своєчасна диференціальна діагностика синдрому, визначення його типу, а також подальша корекція цього стану з метою покращення якості життя пацієнтів для сприятливого життєвого та соціального прогнозу.

III. Основна частина

Первинна медична допомога

1) Профілактика

Положення протоколу. Необхідним є виявлення осіб з декомпенсованим ЦП та/або усунення факторів ризику, які сприяють формуванню ГРС.

Обґрунтування. ГРС може бути наслідком призначення надмірної кількості діуретиків або нефротоксичних препаратів при веденні пацієнта з ЦП, а також наслідком прогресування ЦП та асоційованих із ним ускладнень, які не були своєчасно діагностовані та оптимально проліковані. До таких ускладнень, що можуть провокувати розвиток ГРС, належать асцит, СБП, кардіоміопатія, недостатність надниркових залоз.

Необхідні дії

Обов'язкові:

Своєчасно виявляти, лікувати ЦП, здійснювати моніторинг та лікування ускладнень ЦП для запобігання подальшому прогресуванню ЦП та асоційованого із цим ГРС.

Уникати (або скасувати за можливості, якщо було призначено) нефротоксичних препаратів, які підвищують ризик ГПН, у тому числі надмірного використання діуретиків та бета-блокаторів.

Виявляти та лікувати асцит для запобігання епізодам зневоднення або гіповолемії та преренальної азотемії; особливо ретельно слід спостерігати за пацієнтами після парацентезу великого об'єму.

Запобігати (проводити профілактику) виникненню інфекцій та вчасно виявляти і негайно лікувати наявні інфекції.

2) Діагностика

Положення протоколу. Діагностичні заходи спрямовуються на збір та оцінку анамнестичних даних, даних фізикального обстеження, результатів лабораторних та інструментальних досліджень, заключень лікарів різних спеціальностей. Обов'язковим у випадку ГРС є проведення ретельної диференціальної діагностики відповідно до пункту 1 розділу IV цього УКПМД, оскільки ГРС є діагнозом виключення.

Встановлення діагнозу ГРС здійснюється у ЗОЗ, які надають спеціалізовану медичну допомогу.

Обґрунтування. У пацієнтів із ГРС можуть бути неспецифічні ознаки ГРС та симптоми, пов'язані з прогресуючим ЦП. За наявності високого рівня креатиніну в крові важливим є виключення причини ГПН у пацієнтів із прогресуючим захворюванням печінки.

Необхідні дії

Обов'язкові:

Збір анамнезу з оцінкою симптомів, пов'язаних із прогресуючим захворюванням печінки, неспецифічних симптомів, що вказують на можливість розвитку ГРС та факторів ризику розвитку ГРС.

Фізикальний огляд здійснюється відповідно до пункту 1 розділу IV цього УКПМД.

Лабораторні та інструментальні дослідження призначаються відповідно до пункту 1 розділу IV цього УКПМД.

Диференціальна діагностика ГРС необхідна для виключення інших (окрім ГРС) причин виявлених змін, що викликані наступними станами: гломерулонефрити; васкуліти; гострий тубулярний (канальцевий) некроз (ГТН); інші преренальні захворювання.

За необхідності, направити пацієнта на консультацію до лікарів: хірурга-трансплантолога; нефролога; кардіолога; ендокринолога (у випадку виявлення надниркової недостатності); офтальмолога.

3) Лікування

Положення протоколу. Специфічне лікування пацієнтів із ГРС здійснюється безпосередньо на етапі спеціалізованої медичної допомоги, тому ключове завдання лікаря первинної ланки полягає у направленні пацієнта до закладу спеціалізованої медичної допомоги для вибору ефективної тактики лікування при підтвердженні діагнозу ГРС.

Лікар загальної практики – сімейний лікар виявляє та усуває наявні фактори ризику прогресування ГРС, наведені у пункті 1 розділу IV цього УКПМД.

Обґрунтування. Зважаючи на те що прогноз пацієнтів із ГРС є вкрай несприятливим,

оскільки ГРС 1-го типу характеризується швидким розвитком ниркової недостатності, яка асоційована з гострою печінковою недостатністю, а смертність серед пацієнтів із ГРС 2-го типу без трансплантації печінки протягом одного року становить 75%, будь-яка затримка на етапі первинної допомоги при підозрі на ГРС додатково сприяє збільшенню летальності у цієї категорії пацієнтів.

Необхідні дії

Обов'язкові:

Пацієнт із підозрою на ГРС має бути негайно направлений до спеціалізованого ЗОЗ із метою підтвердження діагнозу ГРС та проведення відповідних лікувальних заходів.

Неспецифічне лікування, яке має бути призначено такому пацієнту на етапі первинної медичної допомоги, має відповідати загальній лікувальній стратегії пацієнтів із декомпенсованим ЦП. Крім того, із призначених раніше препаратів мають бути негайно виключені ті, що належать до факторів ризику виникнення та прогресування ГРС.

Медикаментозна профілактика ГРС полягає у призначенні за наявності асцити норфлоксацину 400 мг/добу у якості профілактики СБП для запобігання розвитку ГРС-ГПН курсом не менше ніж 2 тижні.

4) Подальше спостереження

Положення протоколу. Пацієнти із ГРС мають перебувати під постійним наглядом лікаря спеціалізованої медичної допомоги у відповідному ЗОЗ.

Обґрунтування. Незалежно від типу ГРС пацієнти мають несприятливий прогноз та низький рівень виживаності. Середній показник виживаності пацієнтів із ГРС 1-го типу становить від 8 до 12 тижнів, ГРС 2-го типу є менш тяжкою формою, і середня виживаність у пацієнтів із таким діагнозом – приблизно 6 місяців.

Необхідні дії

Обов'язкові:

Надавати пацієнтам інформацію щодо методів спостереження за ГРС із метою підвищення прихильності до лікування.

Забезпечити записи у формі № 025/о щодо стану пацієнта та дотримання плану лікування і спостереження.

Спеціалізована медична допомога

1) Діагностика

Положення протоколу. Діагноз ГРС встановлюється лікарем-гастроентерологом на основі анамнезу, даних фізикального обстеження, інструментальних та біохімічних досліджень.

Обов'язковим у випадку ГРС є проведення ретельної диференціальної діагностики відповідно до пункту 1 розділу IV цього УКПМД, оскільки ГРС є діагнозом виключення.

Обґрунтування. У пацієнтів із ГРС можуть бути неспецифічні для ГРС симптоми та такі, що пов'язані з прогресуючим ЦП.

Оскільки специфічного тесту на ГРС немає, необхідно виключати інші причини ГПН у пацієнтів із прогресуючим захворюванням печінки, такими як захворювання сечовивідних шляхів або нирок; бактеріальна інфекція; шок (раптове падіння кровотоку); нещодавнє або поточне лікування препаратами, що впливають на функцію нирок (нефротоксичні лікарські засоби); надмірне використання діуретиків.

Ключовою ознакою ГРС є аномально високий рівень креатиніну в крові. Проте лабораторно-інструментальна діагностика включає й інші дослідження, направлені на оцінку стану пацієнта, проведення диференціальної діагностики та визначення вираженості ГРС.

Необхідні дії

Обов'язкові:

Збір анамнезу, при цьому слід оцінити: наявність характерних симптомів, пов'язаних із прогресуючим захворюванням печінки; наявність неспецифічних симптомів, що вказують на можливість розвитку ГРС; наявність факторів ризику розвитку ГРС, наведених у пункті 1 розділу IV цього УКПМД.

Фізикальний огляд здійснюється відповідно до пункту 1 розділу IV цього УКПМД.

Лабораторні та інструментальні дослідження призначаються відповідно до пункту 1 розділу IV цього УКПМД.

Диференціальна діагностика ГРС необхідна для виключення інших (окрім ГРС) причин виявлених змін, що викликані наступними станами: гломерулонефрит; васкуліт; гострий тубулярний (канальцевий) некроз (ГТН); інші преренальні захворювання.

За необхідності направити пацієнта на консультацію до лікарів: хірурга-трансплантолога; нефролога; кардіолога; ендокринолога (у випадку виявлення надниркової недостатності); офтальмолога.

2) Лікування

Положення протоколу. Специфічне лікування ГРС складається із застосування медикаментозних і немедикаментозних методів та призначається у ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам із ГРС, на підставі даних діагностики та диференціальної діагностики.

Госпіталізація пацієнтів із ЦП та ГРС необхідна при виявленні ГПС, особливо на фоні сепсису, рецидиву ГРС або його прогресуванні (медикаментозна терапія ГРС першої лінії включає внутрішньовенне (в/в) введення препаратів, що зумовлює перебування пацієнта на стаціонарному лікуванні.

Обгрунтування. Від тактики лікування, своєчасного прийому та правильного вибору і дозування лікарських засобів залежить виживаність пацієнта із ГРС. Усі провокуючі фактори мають бути усунені для запобігання прогресуванню ЦП та ГРС. За можливості рекомендовано проведення трансплантації печінки (ТП), адже вона є найбільш ефективним лікувальним заходом. До проведення ТП або у випадку її неможливості необхідним є призначення вазоконстрикторів та альбуміну.

Необхідні дії

Обов'язкові:

При ГРС усі пацієнти з ГПН-ГРС стадії >1А повинні отримати невідкладне лікування вазоконстрикторами (терліпресин, норепінефрин, мідодрин, октреотид) у поєднанні з альбуміном відповідно до пункту 2 розділу IV цього УКПМД.

ТП незалежно від медикаментозної терапії є найкращим варіантом лікування, а рішення про початок замісної ниркової терапії (ЗНТ) має

базуватися на індивідуальній тяжкості захворювання. Необхідно також проводити корекцію провокуючих факторів (призначення антибіотиків із подвійним шляхом елімінації з мінімальною гепато- і нефротоксичністю).

Неспецифічне (незалежно від типу ГРС) немедикаментозне лікування передбачає:

- незалежно від вираженості дисфункції нирки (наприклад, стадії ГПН) слід припинити застосування діуретиків;
- навіть за наявності суперечливих даних слід припинити застосування бета-блокаторів;
- слід припинити застосування всіх нефротоксичних препаратів, таких як вазодилатори або НПЗП;
- необхідно ідентифікувати інші фактори, що можуть сприяти розвитку ГРС, та лікувати їх, включно зі скринінгом та лікуванням інфекції.

Неспецифічне (незалежно від типу ГРС) медикаментозне лікування передбачає:

- відновлення ОЦК слід застосовувати відповідно до причини та тяжкості втрати рідини: у випадку діареї або надмірного діурезу слід лікувати кристалоїдами, на фоні гострої шлунково-кишкової кровотечі слід вводити еритроцити (для підтримки рівня гемоглобіну в межах 7-9 г/дл), терапевтичний парацентез на фоні напруженого асцити потрібно поєднувати з інфузією альбуміну навіть тоді, коли видаляється невеликий об'єм асцитичної рідини;
- за відсутності очевидних причин ГРС-ГПН стадії ГПН >1А або у випадку ГПН внаслідок інфекції, слід застосовувати 20% розчин альбуміну в дозі 1 г альбуміну/кг маси тіла (максимум 100 г альбуміну) два дні поспіль.

Перед початком лікування пацієнту надається інформація щодо можливих втручань, очікуваних ризиків лікування.

3) Подальше спостереження

Положення протоколу. За умови сприятливого перебігу пацієнти із ГРС мають перебувати під постійним моніторингом лікаря-гастроентеролога.

Обгрунтування. Незалежно від типу ГРС пацієнти мають несприятливий прогноз

Критерії діагностики ГРС	
Метод оцінки	Мета оцінки
1. Ознаки ниркової дисфункції	
Фізикальне обстеження	<ul style="list-style-type: none"> Визначення частоти пульсу, частоти дихальних рухів, артеріального тиску (АТ) та виявлення зниженого середнього показника АТ на фоні динамічного контролю АТ Оцінка діурезу в динаміці: не перевищує 1,0 л на добу і спостерігається тенденція до зниження об'єму
Лабораторне дослідження	<ul style="list-style-type: none"> Розгорнутий клінічний аналіз крові Визначення рівня ШОЕ, СРБ Визначення рівня сироваткової сечовини, креатиніну, електролітів Загальний аналіз сечі; визначення концентрації Na сечі Визначення концентрації креатиніну в сироватці крові та сечі з розрахуванням їх співвідношення Проба Нечипоренко (бажано)
Інструментальні дослідження	<ul style="list-style-type: none"> Трансабдомінальне ультразвукове дослідження нирок (Бажано) ехокардіографія (для виявлення діастолічної дисфункції) разом із доплерографією трансмітрального кровотоку та оцінкою швидкості раннього діастолічного наповнення/мітрального кільця (оцінка показника E/e')¹
2. Ознаки печінкової дисфункції	
Фізикальне обстеження	<ul style="list-style-type: none"> Оцінка загального стану, виявлення клінічних симптомів (виражена жовтяниця, відсутність апетиту, сильна слабкість, нудота, блювання, спрага, загальмованість) Оцінка напруженості живота, пальцеве ректальне дослідження прямої кишки (для виключення ШКК як частоти причини гемодинамічних змін) Підвищений внутрішньочеревний тиск внаслідок наявного асцити Відсутній ефект від збільшення ОЦК Серійне вимірювання центрального венозного тиску або інші заходи оцінки ОЦК з метою оцінки перевантаження кровообігу, балансу рідини
Лабораторне дослідження	Визначення рівнів печінкових ферментів (із протромбіновим часом і міжнародним нормалізованим відношенням, МНВ) та амілази
3. Наявність провокуючих факторів	
Опитування (анамнестичні дані)	<ul style="list-style-type: none"> Збір анамнезу щодо наявних інфекцій, а також наявного спонтанного бактеріального перитоніту Виявлення ознак надмірного діурезу, зумовленого діуретиками Виявлення наявних в анамнезі ШКК або терапевтичного парацентезу без адекватного розширення об'єму Детальний збір анамнезу щодо прийому нефротоксичних препаратів, проведення діагностичної візуалізації з контрастуванням та прийому НПЗП Анамнез надмірного вживання алкоголю
Фізикальне обстеження	<ul style="list-style-type: none"> Пошук клінічних симптомів інфекції (гарячка, озноб тощо) Визначення ваги тіла та розрахунок індексу маси тіла
Лабораторне дослідження	<ul style="list-style-type: none"> Визначення рівня криоглобулінів у пацієнтів із гепатитом В і/або С² Посів крові, асцити, сечі, ректального та назального мазка, якщо інфекція є імовірною причиною розвитку ГПН
<p>¹ Як незалежний предиктор розвитку ГРС 1-го типу та смертності протягом одного року. ² Як одна з причин розвитку ниркової недостатності.</p>	

та низький рівень виживаності, тому необхідно здійснювати регулярний моніторинг стану пацієнта.

Необхідні дії

Обов'язкові:

Для ефективного моніторингу динаміки стану пацієнта необхідними є періодичні огляди/візити на дому лікаря-гастроентеролога.

При погіршенні стану рекомендовано є госпіталізація в спеціалізоване відділення ЗОЗ, що надають медичну допомогу пацієнтам з ГРС.

Медикаментозна профілактика ГРС передбачає:

- призначення альбуміну (1,5 г/кг при встановленні діагнозу та 1 г/кг на третій день) пацієнтам із СБП для запобігання ГПН;
- призначення норфлоксацину (400 мг/день) як профілактику СБП для запобігання розвитку ГРС-ГПН не менш ніж на 2 тижні, в середньому – на 4-6 тижнів;
- з метою зменшення частоти виникнення НН у пацієнтів із ГРС-ГПН можливе призначення пентоксифіліну.

IV. Опис етапів медичної допомоги

1. Діагностика та диференціальна діагностика ГРС

Діагноз ГРС встановлюється лікарем-гастроентерологом на основі даних анамнезу, даних фізикального обстеження, інструментальних та біохімічних досліджень.

Діагностика ГРС передбачає виявлення симптомів ниркової дисфункції та оцінку ниркової недостатності (первинної або на фоні виявлених ХХН, ГПН), пошук можливих провокуючих факторів із метою їх подальшої корекції.

Діагностика ниркової дисфункції базується на рівні креатиніну сироватки крові (КСК), а саме КСК $\geq 1,5$ мг/дл, а також на визначенні наявних ХХН і ГПН.

Діагноз ХХН має ґрунтуватися на ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м², оціненій за формулами на основі КСК, з або без ознак ушкодження ниркової паренхіми (протеїнурія/гематурія/

ультрасонографія) протягом щонайменше 3 місяців.

ГПН є новим терміном, що відповідає застарілому терміну «гостра ниркова недостатність» (ГНН). Відповідно до рекомендацій «Захворювання нирок: покращення глобальних результатів» (KDIGO), ГПН визначається як:

- абсолютне підвищення КСК не менше ніж на 0,3 мг/дл ($\geq 26,4$ мкмоль/л) менш ніж за 48 год;
- або відсоткове підвищення КСК не менше ніж на 50% (в 1,5 раза від вихідного рівня) менш ніж за 7 днів.

2. Лікування

Специфічне медикаментозне лікування ГРС-ГПН:

- вазоконстриктори у поєднанні з альбуміном рекомендовано призначати всім пацієнтам одразу після встановлення діагнозу ГРС-ГПН;
- серед вазоконстрикторів перевагу слід надавати терліпресину (аналог вазопресину) у вигляді в/в болюсів із початковою дозою 0,5-1 мг кожні 4-6 год, поступово збільшуючи до максимальних 2 мг кожні 4-6 год у випадку зниження вихідного КСК $< 25\%$;
- іншою рекомендованою схемою введення терліпресину є безперервна в/в інфузія в початковій дозі 2 мг/день, яка порівняно з болюсним введенням продемонструвала аналогічну ефективність, але меншу кількість побічних ефектів. У разі відсутності відповіді (зниження КСК $< 25\%$ від пікового значення) через два дні дозу терліпресину слід збільшувати покроково до максимальної – 12 мг/день;
- доза альбуміну при лікуванні ГРС точно не встановлена, середня рекомендована доза альбуміну (20%) – 20-40 г/день. Для запобігання циркуляторному перевантаженню рекомендовано адаптувати дозу відповідно до рівня центрального венозного тиску;
- лікування подвійною терапією не рекомендовано припиняти навіть за відсутності відповіді на терапію. Припиняти терапію

слід після досягнення повної відповіді (КСК <1,5 мг/дл) або максимуму у 14 днів як у випадку часткової відповіді (зниження КСК $\geq 50\%$ із кінцевим значенням, усе ще вищим за 1,5 мг/дл). Іншою причиною модифікації або припинення терапії можуть бути тип і тяжкість побічних ефектів лікування;

- норепінефрин у вигляді безперервної в/в інфузії в дозі 0,5-3 мг/год може бути альтернативою терліпресину. Застосування норепінефрину завжди вимагає центрального венозного доступу, що зумовлює переведення пацієнта в реанімаційне відділення ЗОЗ;

- пероральний мідодрин у поєднанні з п/ш або в/в уведенням октреотиду можуть бути обрані як додаткова до альбуміну терапія тільки тоді, коли терліпресин або норепінефрин

недоступні, але їхня ефективність набагато нижча;

- повна відповідь на лікування має бути визначена на основі останнього КСК у межах 0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л) від вихідного значення, тоді як часткова – регресією стадії ГПН до остаточного КСК $\geq 0,3$ мг/дл (26,5 мкмоль/л) від вихідного (базового) значення;

- побічні явища, пов'язані з терліпресином або норепінефрином, включають ішемічні та серцево-судинні події. Тому перед початком лікування рекомендовано проводити ретельний клінічний скринінг, включаючи електрокардіограму. Пацієнтів можна лікувати у звичайному відділенні, але рішення про надання спеціалізованої допомоги має бути індивідуальним.

Визначення Міжнародного клубу асцити (ICA-AKI) для діагностики та лікування гострого пошкодження нирок у пацієнтів з ЦП

Предмет	Визначення		
Вихідний рівень sCr	Значення sCr, отримане протягом трьох останніх місяців, за наявності, може використовуватися як вихідний рівень sCr. У пацієнтів із кількома значеннями протягом останніх трьох місяців слід використовувати значення, найближче до часу госпіталізації. У пацієнтів без попереднього значення sCr у якості вихідного рівня слід використовувати значення sCr під час госпіталізації.		
Визначення ГПН	<ul style="list-style-type: none"> • Підвищення sCr $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) протягом 48 год; або • Відсоткове підвищення sCr $\geq 50\%$, яке, як відомо або припускається, сталося протягом останніх 7 днів 		
Стадійність ГПН	<ul style="list-style-type: none"> • 1 стадія: підвищення sCr $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) або підвищення sCr $\geq 1,5$-2 рази від вихідного • 2 стадія: підвищення sCr >2-3 рази від вихідного • 3 стадія: підвищення sCr >3 рази від вихідного або sCr $\geq 4,0$ мг/дл (353,6 мкмоль/л) із гострим підвищенням $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) або початок замісної ниркової терапії 		
Прогресування ГПН	Прогресування	Регресія	
	Прогресування ГПН до вищої стадії та/або потреба в ЗНТ	Регресія ГПН до нижчої стадії	
Відповідь на лікування	Без відповіді	Часткова відповідь	Повна відповідь
	Відсутність регресії ГПН	Регресія стадії ГПН зі зниженням sCr до $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) вище вихідного значення	Повернення sCr до значення в межах 0,3 мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) вихідного значення
ГПН – гостре пошкодження нирок; sCr – креатинін сироватки крові; ЗНТ– замісна ниркова терапія.			

Специфічне медикаментозне лікування ГРС-неГПН:

- терліпресин разом з альбуміном також ефективний при лікуванні ГРС поза межами критеріїв ГПН (ГПР-неГПН), раніше відомого як ГРС 2-го типу. Проте рецидив після відміни лікування є можливим явищем, й існують суперечливі дані щодо впливу лікування на довгостроковий клінічний результат, особливо у кандидатів на ТП;

- найбільш значущі фактори, які можуть погіршити відповідь на вазоконстриктори:

- а) вихідне значення КСК (чим вищим він є, тим нижча відповідь, що, можливо, відображає наявне ушкодження ниркової паренхіми);
- б) ступінь запалення (за однакового вихідного значення КСК частота відповіді пов'язана з кількістю уражених позаниркових органів);
- в) ступінь холестазу.

Лікування рецидиву ГРС порівняно із щойно діагностованою хворобою

Рецидив ГРС у пацієнтів із ремісією після відміни лікування складає 20%. Початкове лікування рецидиву є аналогічним, оскільки є ефективним під час попереднього загострення захворювання. У деяких випадках виникають постійні рецидиви, тому потрібне тривале лікування терліпресином у поєднанні з альбуміном і довгострокова госпіталізація.

Хірургічне/ендоскопічне лікування

Немедикаментозна терапія ГРС включає ТВПШ, ЗНТ, ТП та одночасну трансплантацію печінки і нирок (ОТПН).

Транс'яремні внутрішньопечінкові портосистемні шунти (ТВПШ)

Використання ТВПШ може покращити функцію нирок у пацієнтів із ГРС-ГПН. Однак більшості таких пацієнтів встановлення ТВПШ протипоказано через тяжкий ступінь печінкової недостатності.

Застосування ТВПШ у пацієнтів із ГРС-неГПН продемонструвало покращення функції нирок.

Замісна ниркова терапія (ЗНТ)

Необхідність проведення ЗНТ у пацієнтів із ГРС-ГПН слід оцінювати у випадку, коли відсутня відповідь на вазоконстриктори. ЗНТ слід також розглянути у пацієнтів із термінальною стадією захворювання нирок.

Показання до початку ЗНТ у пацієнтів із ЦП такі ж, як і в загальній популяції, зокрема: тяжкі та/або рефрактерні електролітні або кислотно-лужні порушення, тяжке або рефрактерне об'ємне перевантаження та/або симптоматична азотемія.

Вплив ЗНТ на виживаність пацієнтів із ЦП суперечливий. Тому рішення щодо призначення ЗНТ має враховувати перспективи ТП: ЗНТ можна розглянути у кандидатів на ТП, тоді як у некандидатів слід уникати. Серед тяжкохворих пацієнтів із ЦП, які потребують ЗНТ, ЗНТ і лікування у ВІТ, не слід обмежуватися кандидатами на ТП, а враховувати індивідуальну тяжкість захворювання. Тому при прийнятті рішення щодо призначення ЗНТ, на додаток до клінічної оцінки та вподобань пацієнтів, необхідно проводити повторну стратифікацію ризику за допомогою прогностичних шкал.

Ідеальний час для початку ЗНТ у пацієнтів із ЦП не визначено. Однак у пацієнтів без ЦП рання ЗНТ покращує виживаність.

У пацієнтів із ЦП застосовували як гемодіаліз, так і безперервну замісну ниркову терапію (БЗНТ). БЗНТ, ймовірно, краще переноситься, забезпечуючи більшу стабільність серцево-судинної системи та дозволяючи повільніше коригувати тяжку або резистентну гіпонатріємію, ніж гемодіаліз.

Системи підтримки печінки

Штучні системи підтримки печінки (система рециркуляції молекулярних адсорбентів) продемонстрували позитивні ефекти у пацієнтів із ГРС-ГПН. Таке лікування має проводитись у ЗОЗ, що мають відповідний досвід.

Альбуміновий діаліз на апараті «Штучна печінка» (MARS-терапія) із наступною ТП є одним із методів лікування ГРС, що значно знижує смертність.

Протипоказаннями для проведення лікування з використанням MARS є:

- низькі показники САД <55 мм рт. ст. (на фоні використання вазопресорів);
- активна кровотеча;
- тяжка коагулопатія, тромбоцитопенія (гіперфібриноліз або дисеміноване внутрішньосудинне згортання може посилюватися екстракорпоральним кровообігом та ініціювати або підтримувати епізоди кровотечі).

Трансплантація печінки та одночасна трансплантація печінки та нирок

ТП є найкращим можливим методом лікування пацієнтів із ГРС незалежно від відповіді на медикаментозну терапію. Проте наявність ГРС під час ТП негативно впливає на виживаність після ТП.

Лікування ГРС-неГПН перед ТП демонструє суперечливі результати стосовно клінічних наслідків після ТП, тому потребує подальшого дослідження.

ОТПН показана пацієнтам із ЦП і стійким ГПН, у тому числі ГРС-ГПН, коли він є рефрактерним до медикаментозної терапії, за хоча б однієї з умов:

- а) ГПН на ЗНТ протягом ≥ 4 тижнів;
- б) приблизна ШКФ ≤ 35 мл/хв або виміряна ШКФ ≤ 25 мл/хв ≥ 4 тижнів.

Крім цих двох умов у кандидата на ТП із високим пріоритетом через високу оцінку за шкалою MELD варіант ОТПН може розглядатися за наявності факторів ризику основної невиявленої ХХН (діабет, гіпертонія, патологічні зміни при ультразвуковому дослідженні нирок і протеїнурія > 2 г/день).

V. Ресурсне забезпечення виконання протоколу

На момент затвердження цього Уніфікованого клінічного протоколу засоби матеріально-технічного забезпечення дозволені до застосування в Україні. При розробці та застосуванні клінічних маршрутів пацієнта (КМП) необхідно перевірити реєстрацію в Україні засобів матеріально-технічного

забезпечення, що включаються до КМП, та відповідність призначення лікарських засобів інструкції для медичного застосування, затвердженій Міністерством охорони здоров'я України. Державний реєстр лікарських засобів України знаходиться за посиланням <http://www.drlz.kiev.ua/>.

Кадрові ресурси

Первинна медична допомога. Лікарі загальної практики – сімейні лікарі, інші медичні працівники, які беруть участь у наданні первинної медичної допомоги пацієнтам із ЦП.

Спеціалізована медична допомога. Лікарі: терапевт, гастроентеролог, лаборант, лікар з ультразвукової діагностики, ендоскопісти; за необхідності – хірург, онколог, ендокринолог, ревматолог, рентгенолог, кардіолог, дієтолог; інші фахівці та середній медичний персонал, які беруть участь у наданні спеціалізованої медичної допомоги пацієнтам із ЦП та його ускладненнями.

Лікарські засоби (послідовність не впливає на порядок призначення): альбумін, мідрин, норепінефрин, октреотид, терліпресин.

VI. Індикатори якості медичної допомоги **Перелік індикаторів якості медичної допомоги**

Наявність у лікаря загальної практики – сімейного лікаря КМП пацієнта із ГРС.

Паспорти індикаторів якості медичної допомоги

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги. Індикатор ґрунтується на положеннях Уніфікованого клінічного протоколу первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Ускладнення цирозу печінки: гепаторенальний синдром».

Зауваження щодо інтерпретації та аналізу індикатора. Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів в регіоні. Якість медичної допомоги пацієнтам, відповідність надання медичної допомоги

вимогам УКПМД даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження КМП у ЗОЗ.

Бажаний рівень значення індикатора:

2024 рік – 90%.

2025 рік та подальший період – 100%.

Інструкція з обчислення індикатора. Організація (ЗОЗ), яка має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються лікарями загальної практики – сімейними лікарями, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів із питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються поштою, у тому числі електронно.

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від всіх лікарів загальної

практики – сімейних лікарів, зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість лікарів загальної практики – сімейних лікарів, зареєстрованих на території обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію про кількість лікарів загальної практики – сімейних лікарів, зареєстрованих на території обслуговування.

Чисельник індикатора складає загальна кількість лікарів загальної практики – сімейних лікарів, зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності КМП ведення пацієнта із ГРС. Джерелом інформації є КМП, наданий лікарем загальної практики – сімейним лікарем.

Значення індикатора наводиться у відсотках.

**Директор Департаменту медичних послуг
Тетяна ОРАБІНА**

П. Сінгер¹, А. Рейнтам Блазер^{2,3}, М.М. Бергер⁴, Ф.К. Калдер⁵ та співавт.

¹ Відділення інтенсивної терапії, медичний центр Герцлія та відділення загальної інтенсивної терапії, Інститут досліджень харчування, медичний центр Рабіна, лікарня Бейлінсона, медична школа Саклера, Тель-Авівський університет, і відділення інтенсивної терапії, медичний центр Герцлія, Ізраїль

² Кафедра анестезіології та інтенсивної терапії Тартуського університету, Естонія

³ Відділення інтенсивної терапії кантональної лікарні Люцерна, Швейцарія

⁴ Факультет біології та медицини, Лозаннська університетська лікарня, Швейцарія

⁵ Школа розвитку і здоров'я людини, медичний факультет, Саутгемптонський університет і Саутгемптонський центр біомедичних досліджень Національного інституту досліджень у галузі охорони здоров'я (NIHR), університетська лікарня Саутгемптона Національної служби охорони здоров'я і Саутгемптонський університет, Велика Британія

Практична настанова Європейської асоціації клінічного харчування та метаболізму (ESPEN): клінічне харчування у відділенні інтенсивної терапії



ESPEN опублікувала рекомендації щодо нутритивної підтримки у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) із приводу ентерального харчування (ЕХ) у 2006 році та положення щодо парентерального харчування (ПХ) у 2009 році (Kreymann K.G. et al., 2006; Singer P. et al., 2009). Відтоді методологія ESPEN була вдосконалена до «рівня рекомендацій S3» (Bischoff S.C. et al., 2015), у результаті чого розроблені суворі, засновані на доказах і консенсусі рекомендації (Singer P. et al., 2019). У цій оновленій настанові 2023 року розглянуті питання часу, способу, дози та складу нутритивної підтримки у ВІТ, а також надані рекомендації, які враховують, що гострі метаболічні порушення, а також тривалий дефіцит енергії та білків відіграють важливу роль у результатах лікування пацієнтів ВІТ.

Мета оновлених настанов ESPEN – досягти оптимальної нутритивної підтримки у пацієнтів ВІТ, висвітлити спірні питання та визначити пріоритети для майбутніх клінічних досліджень. Оновлені практичні рекомендації складаються з 56 положень і розроблені відповідно до стандартної операційної процедури (СОП) для підготовки протоколів і консенсусних документів ESPEN.

Алгоритми щодо призначення нутритивної підтримки у пацієнтів ВІТ представлені на рис. 1-8.

Ключові слова: клінічне харчування, ентеральне харчування, парентеральне харчування.

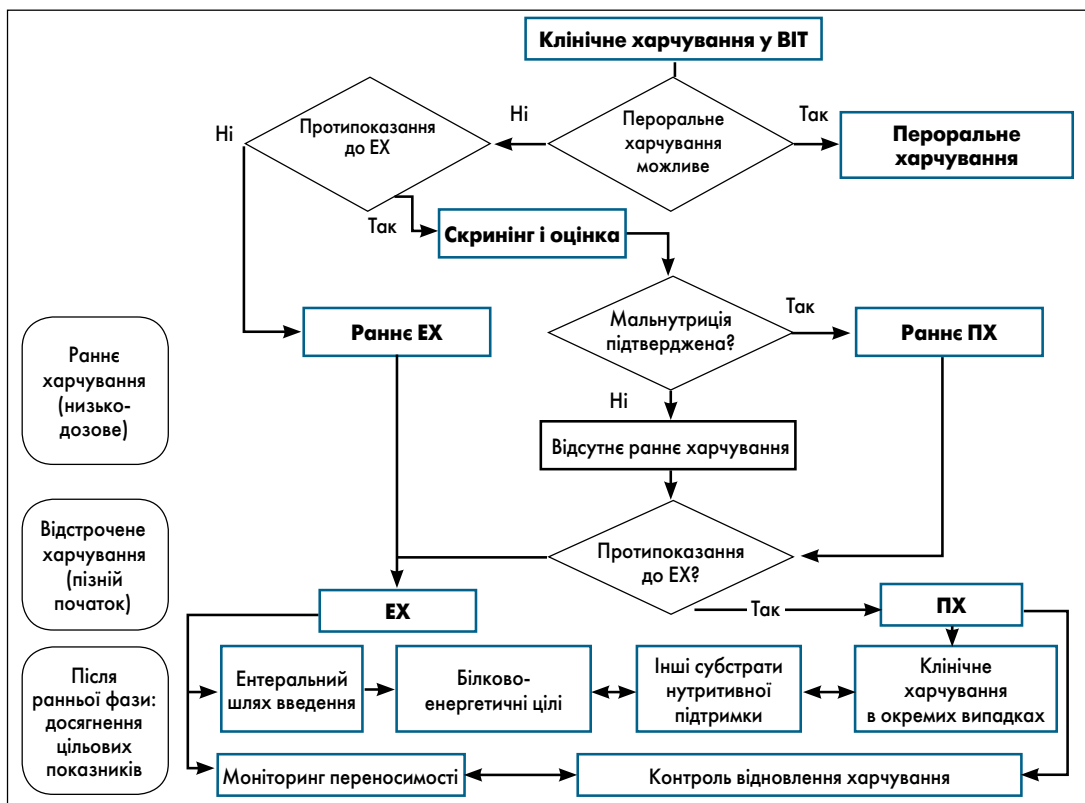


Рис. 1. Практична настанова ESPEN: нутритивна підтримка у пацієнтів ВІТ. Огляд структури настанови

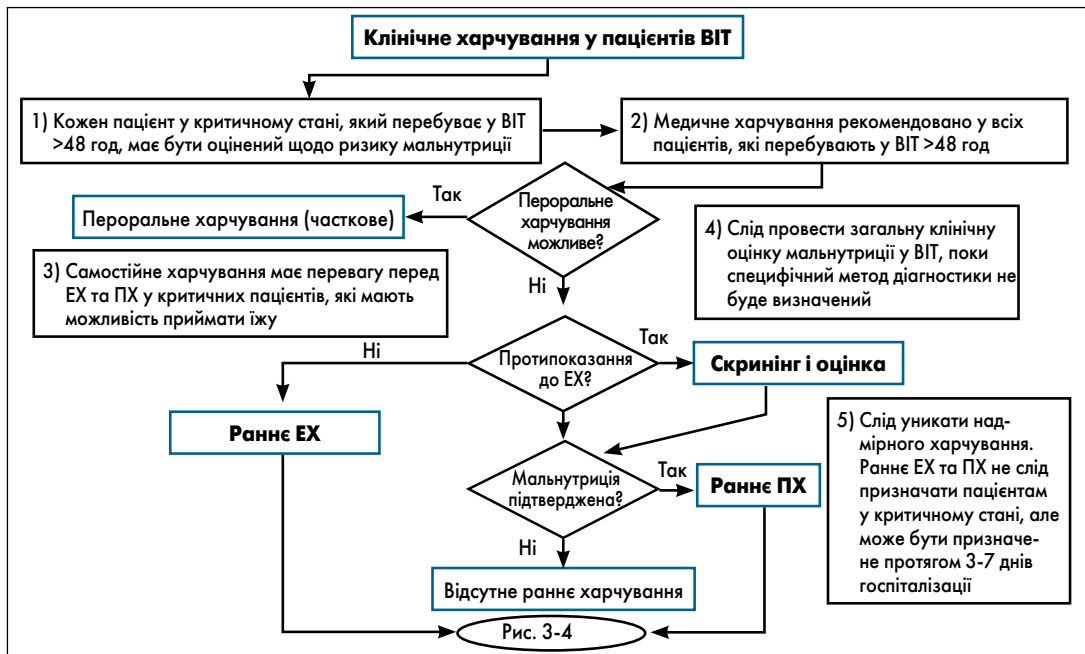


Рис. 2. Загальні положення. Пронумеровані рекомендації представлені в квадратах; посилання на інші схеми – еліпсом.

ЗОНДОВЕ ЕНТЕРАЛЬНЕ ХАРЧУВАННЯ НУТРИКОМП ДЛЯ ПОЛІПШЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ НУТРИТИВНОЇ ТЕРАПІЇ



флакони 500 мл



Нутрікомп
стандарт
нейтральний



Нутрікомп
Енергія НР
нейтральний



Нутрікомп Д
нейтральний



Нутрікомп Гела
шоколад



Нутрікомп
Пептид

ТОВ «Б. Браун Медікал Україна»
Україна, 03124, м. Київ, бул. В. Гавела, 6-3, тел.: (044) 351-11-30
e-mail: info.bbmu@bbraun.com • www.bbmu.ua

Повідомити про побічні дії Ви можете за посиланням:
https://www.bbmu.ua/ru_ua/products-and-therapies/Pharmacovigilance.html

B | BRAUN
SHARING EXPERTISE

Нутрифлекс Омега Спеціальний – сучасне парентеральне харчування

Містить омега-3 жирні кислоти – для зменшення частоти ускладнень
та скорочення терміну госпіталізації пацієнтів



ТОВ «Б. Браун Медікал Україна»

Україна, 03124, м. Київ, бул. В. Гавела, 6-з, тел.: (044) 351-11-30

e-mail: info.bbmu@bbraun.com • www.bbmu.ua

Повідомити про побічні дії Ви можете за посиланням:

https://www.bbmu.ua/ru_ua/products-and-therapies/Pharmacovigilance.html

B | BRAUN
SHARING EXPERTISE

Реклама

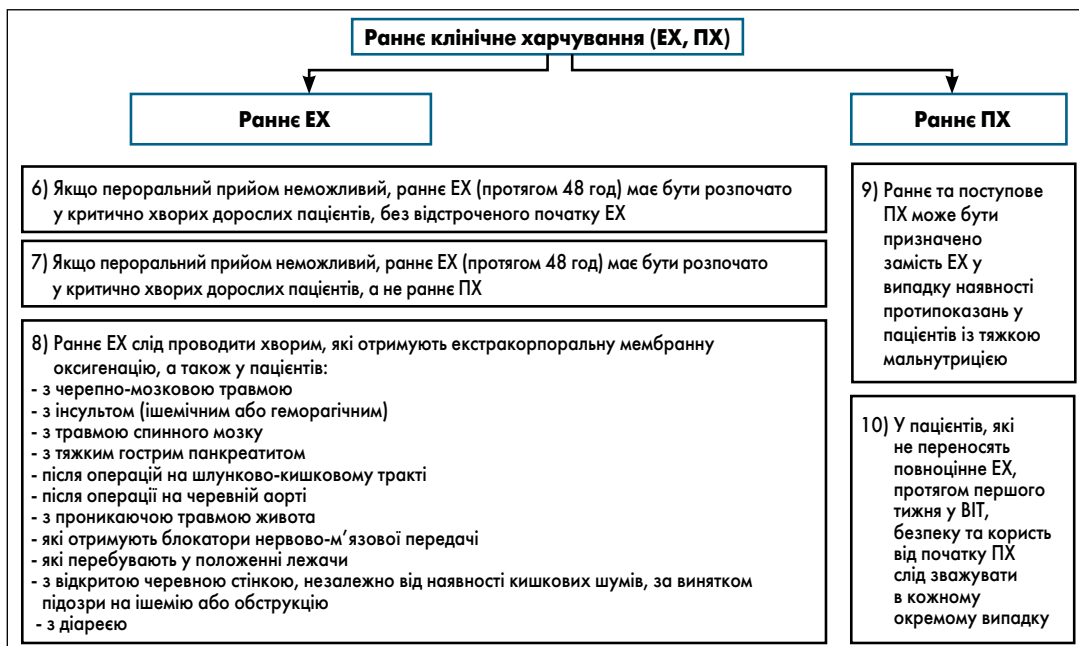


Рис. 3. Раннє клінічне харчування (ЕХ/ПХ) у пацієнтів ВІТ

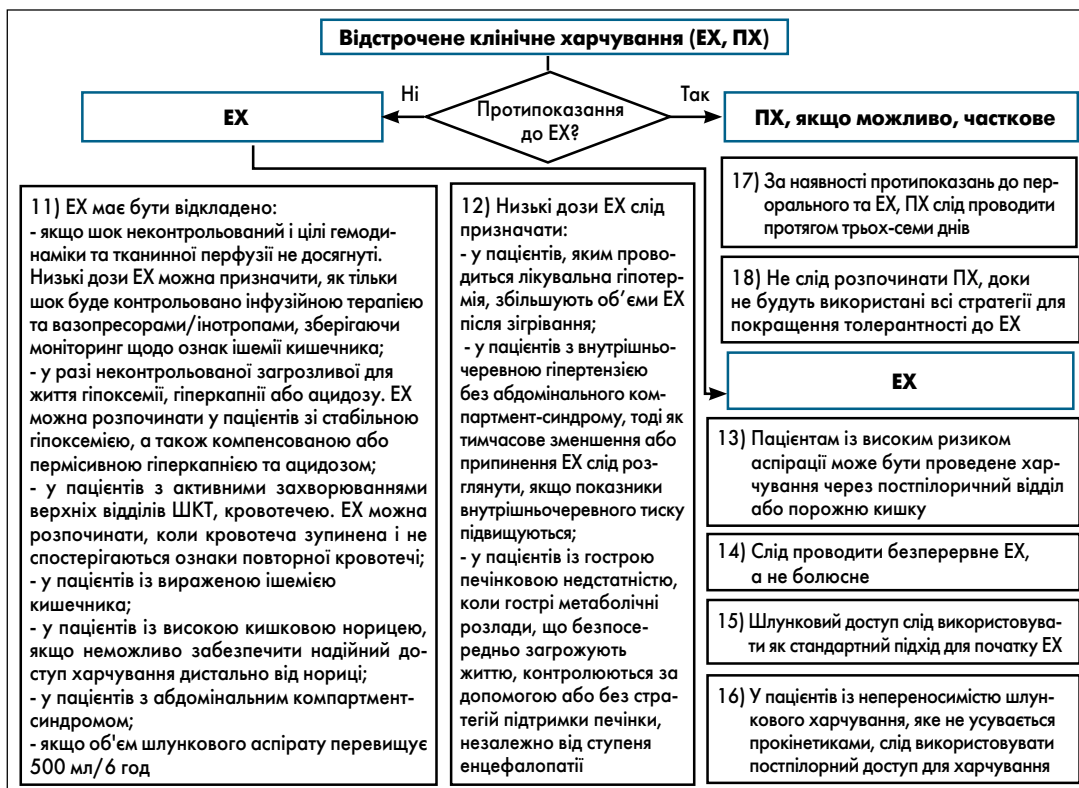


Рис. 4. Відстрочене клінічне харчування (ЕХ/ПХ) у пацієнтів ВІТ

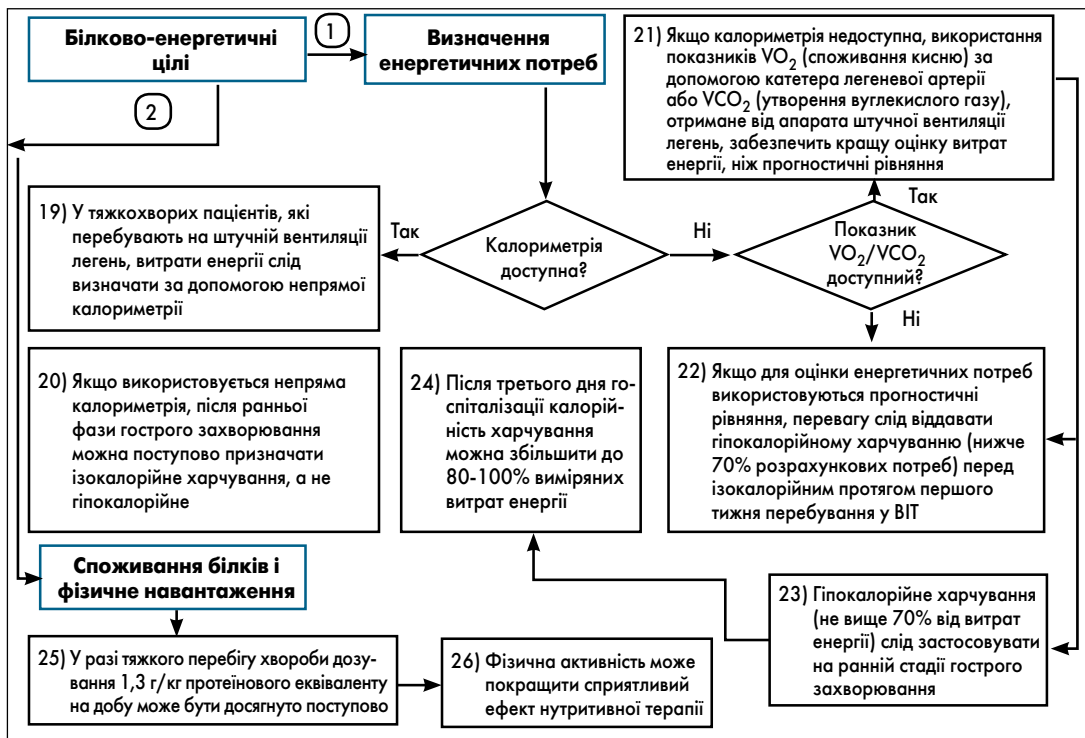


Рис. 5. Енергетичні та білкові цілі у пацієнтів ВІТ

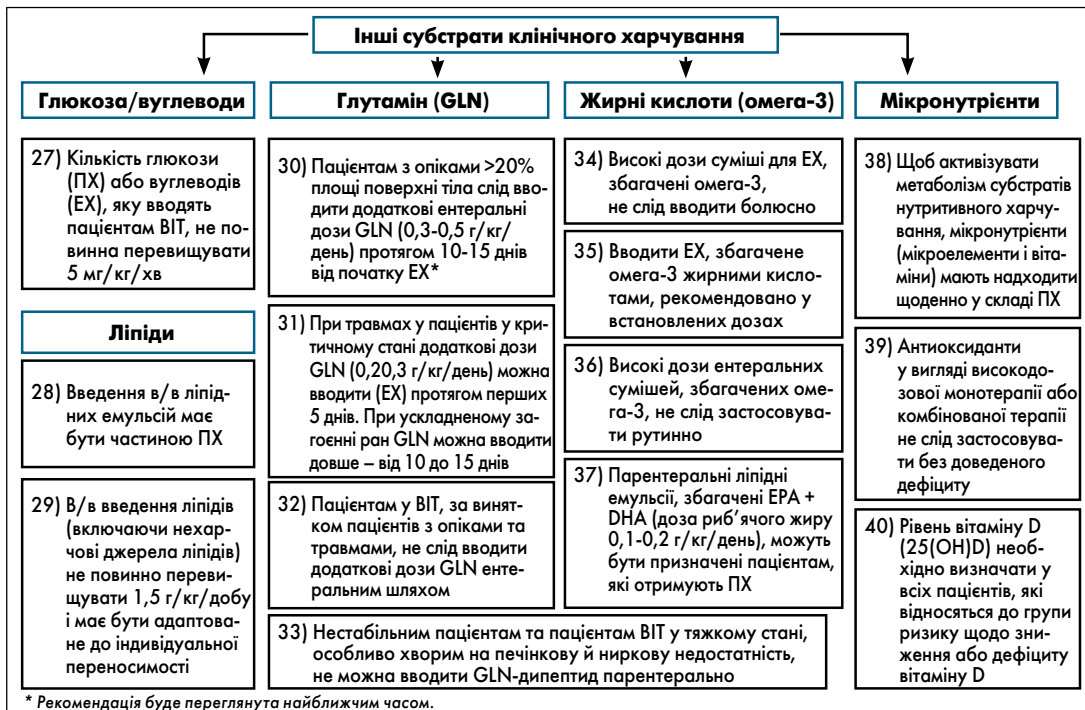


Рис. 6. Харчові субстрати (крім білка), необхідні для лікування пацієнтів ВІТ

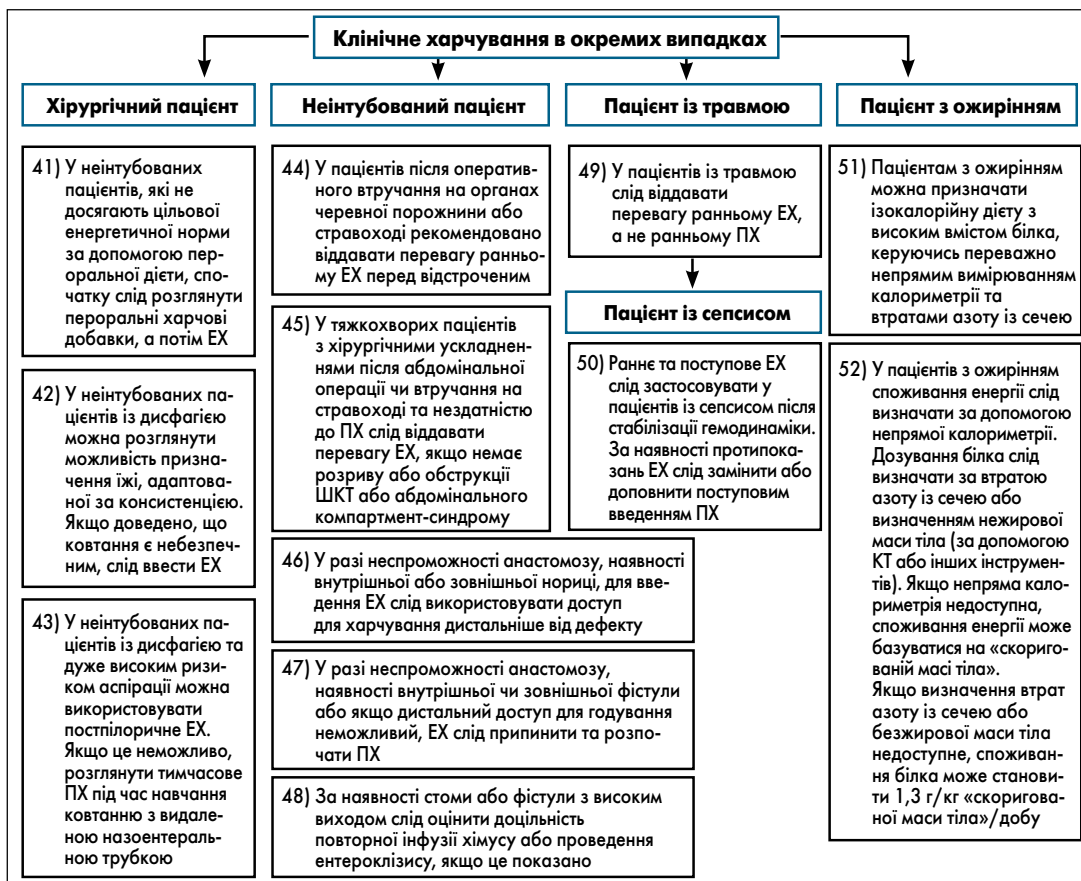


Рис. 7. Клінічне харчування у пацієнтів ВІТ в особливих випадках

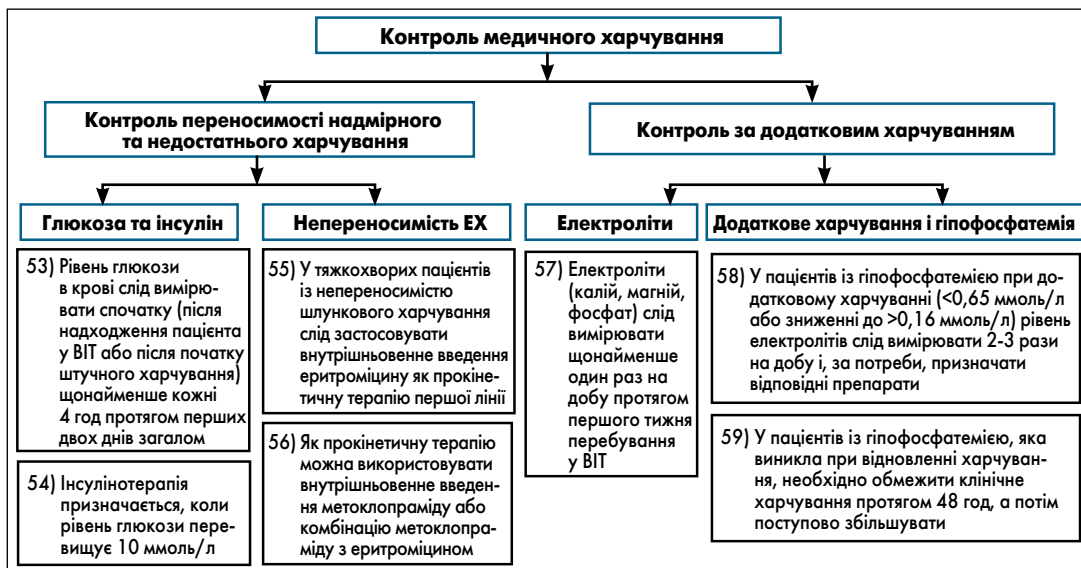


Рис. 8. Моніторинг клінічного харчування у пацієнтів ВІТ

Довідка від редакції

Компанія В. Braun Melsungen AG пропонує широку лінійку дієтичних харчових сумішей, які містять комплекс поживних речовин, адаптованих до індивідуальних потреб пацієнтів за різних клінічних станів. Усі суміші Нутрікомп® мають у своєму складі нутриційно повноцінні дієти. Вони виробляються відповідно до стандартів GMP (належна виробнича практика) і характеризуються високою якістю. Продукти містять збалансовані жирні кислоти, включаючи омега-3 жирні кислоти риб'ячої олії.

Широкий асортимент готових до використання стандартних і спеціалізованих рідких сумішей для зондового харчування представлений наступними продуктами:

- для пацієнтів, які потребують ентерального харчування, – Нутрікомп® Стандарт Нейтральний, Нутрікомп® Енергія НР Нейтральний, Нутрікомп® Д Нейтральний;
- для нутритивної терапії станів із порушенням харчування та ризиком розвитку недостатності харчування, для пацієнтів із високими потребами в енергії й таких, які потребують обмеження рідини, що вводиться, – Нутрікомп® Дрінк Плюс, спеціалізована повноцінна високоенергетична (1,5 ккал/мл) суміш без харчових волокон та глютену, із дуже низьким вмістом лактози.

Компанія В. Braun Melsungen AG також випускає цілий ряд готових розчинів для парентерального харчування, які призначаються з метою забезпечення енергією, незамінними жирними кислотами, амінокислотами, електролітами та рідиною пацієнтам із помірним або помірно-тяжким катаболізмом, якщо пероральне або ентеральне харчування неможливе, недостатнє чи протипоказане. Розчини для парентерального харчування «все в одному» представлені у формі емульсій у трикамерному контейнері для введення у центральні вени:

- Нутрифлекс ліпід пері емульсія для інфузій,
- Нутрифлекс ліпід спеціальний емульсія для інфузій,
- Нутрифлекс Омега спеціальний емульсія для інфузій.

Реклама

У США дозволено здійснювати трансплантацію органів між ВІЛ-позитивними людьми

Особи з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), яким потрібна трансплантація нирки або печінки, зможуть отримати орган від ВІЛ-позитивного донора, згідно з останніми рекомендаціями, оголошеними у листопаді 2024 року представниками охорони здоров'я США. Раніше таку пересадку можна було робити лише в рамках наукових досліджень. Очікується, що нове правило, яке вже набуло чинності, скоротить час очікування органів для всіх, незалежно від ВІЛ-статусу, шляхом збільшення кількості доступних органів.

«Це правило усуває непотрібні перешкоди для трансплантації нирок і печінки, розширюючи пул донорів органів і покращуючи результати для реципієнтів із ВІЛ», – підсумовує міністр охорони здоров'я США Ксав'єр Бесерра. Безпека практики підтверджується ґрунтовною клінічною базою, зокрема дослідженням, нещодавно опублікованим в авторитетному виданні *New England Journal of Medicine*. Під час експериментів спостерігали за 198 реципієнтами органів протягом чотирьох років, порівнюючи тих, хто отримав нирки від ВІЛ-позитивних донорів, із тими, чії нирки надійшли від донорів без ВІЛ. Обидві групи мали однаково високі показники загальної виживаності та низькі показники відторгнення трансплантатів.

У 2010 році хірурги в Південній Африці надали перші докази того, що використання ВІЛ-позитивних донорських органів безпечно для реципієнтів із ВІЛ. Проте ця практика не була дозволена у Сполучених Штатах до 2013 року, коли уряд зняв заборону та дав згоду на дослідження, які спочатку проводилися з померлими донорами. Згодом у 2019 році команда хірургів з Університету Джона Гопкінса в Балтиморі здійснила першу у світі трансплантацію нирки від живого донора з ВІЛ ВІЛ-позитивному реципієнту. Загалом у США виконано 500 трансплантаций нирок і печінки від ВІЛ-позитивних донорів. Очікується, що найближчим часом ці показники почнуть стрімко зростати.

Джерело: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe2411549>

Виконано першу у світі роботизовану трансплантацію двох легень

У Нью-Йорку 57-річній жінці із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) провели першу у світі повністю роботизовану подвійну

трансплантацію легень. Операція була проведена у жовтні 2024 року у провідному медичному центрі трансплантації NYU Langone Health доктором Стефані Чанг. Усього за місяць до цього Чанг здійснила першу в країні повністю роботизовану трансплантацію однієї легені. «Ця остання інновація є переломним моментом у пересадці легень у всьому світі та лише початком нової ери в допомозі пацієнтам», – зазначає Ральф Моска, завідувач кафедри кардіоторакальної хірургії Нью-Йоркського університету.

Доктор Чанг та її команда використовують робота da Vinci для виконання мінімально інвазивних трансплантаций. Учені роблять невеликі надрізи між ребрами, а потім за допомогою робота видаляють і замінюють ушкоджені органи. Новаторська операція була виконана 22 жовтня 2024 року, через чотири дні після того, як пацієнтку Шеріл Меркар було внесено до списку трансплантації після місяців ретельної оцінки. Меркар, волонтерка екстреної медичної допомоги пожежної служби Юніон-Вейл в окрузі Датчесс, штат Нью-Йорк, успадкувала генетичний ризик захворювання легень. Їй було 43 роки, коли у 2010 році їй поставили діагноз ХОЗЛ, і стан жінки значно погіршився через перенесений у 2022 році COVID-19.

Роботизована хірургічна система da Vinci використовує мінімально інвазивний хірургічний підхід. Свою назву вона отримала завдяки анатомічним дослідженням Леонардо да Вінчі. Управління із санітарного контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) дозволило застосовувати da Vinci у 2000 році, й у 2012 році її використовували приблизно для 200 тис. операцій, найчастіше для гістер- і простатектомії.

Доктор Чанг є керівником програми трансплантації легень у NYU Langone Health, у рамках якої їй також допомагали у виконанні подвійної трансплантації доктори Тревіс Джерачі та Юджин Гроссі. «Це один із найбільших привілеїв – мати можливість допомогти пацієнтам повернутися до нормальної якості життя, – зазначає Чанг. – Використовуючи роботизовані системи, ми прагнемо зменшити вплив важкої операції на пацієнтів, обидва післяопераційний біль і забезпечити для них найкращий можливий результат».

Джерело: https://www.nulangone.org/news/nyu-langone-performs-worlds-first-fully-robotic-double-lung-transplant?tags=Area%3A+Transplant%2CTopic%3A+Announcement%2CArea%3A+Pulmonology%2CCreative%3A+Video+-+Patient%2CCreative%3A+Video+-+Physician%2COrganic+Post&utm_campaign=osc&utm_content=1732201021&utm_medium=social&utm_source=twitter

Г. Гарсія-Цао, відділення хвороб органів травлення, Єльський університет, м. Нью-Гейвен, США

Й.Г. Абралдес, відділ патології печінки, відділення гастроентерології, Альбертський університет, м. Едмонтон, Канада

Н.Е. Річ, відділення захворювань органів травлення та печінки, Південно-Західний медичний центр Техаського університету, м. Даллас, США

В.В.-С. Вонг, Центр аналізу медичних даних, Департамент медицини та терапії, Головна державна лабораторія захворювань органів травлення, Інститут захворювань органів травлення, Китайський університет Гонконгу, Гонконг, та співавтор.

Оновлення клінічної практики Американської гастроентерологічної асоціації щодо використання вазоактивних препаратів і внутрішньовенного альбуміну при цирозі печінки: огляд експертів



Цироз є основною причиною захворюваності та смертності у Сполучених Штатах і в усьому світі. Виділяють три стадії цирозу: компенсовану, субкомпенсовану та декомпенсовану, середня виживаність для кожної з яких становить відповідно понад 15 років, 2 роки та 9 місяців. Із кожною стадією спостерігається прогресуюче погіршення портальної гіпертензії та розвиток вазодилатаційного гіпердинамічного стану кровообігу, що призводить до прогресивного зменшення ефективного об'єму артеріальної крові та ниркової перфузії. Цей експертний огляд був проведений на замовлення та схвалення Комітетом з оновлення клінічної практики Інституту Американської гастроентерологічної асоціації (AGA) та Правлінням AGA з метою надання актуального керівництва щодо теми, яка має велике клінічне значення. Ключові слова: цироз, асцит, альбумін, парацентез, кровотеча із варикозно розширених вен, гостре ураження нирок.

На цироз і рак печінки припадає 3,5% усіх смертей у світі; у 2017 році було зареєстровано понад 112 млн і 10,6 млн випадків компенсованого та декомпенсованого цирозу відповідно [1]. Виділяють три прогностичні стадії цирозу: компенсована стадія визначається відсутністю клінічно явних ускладнень і пов'язана з медіаною виживаності, що перевищує 12 років; стадія субкомпенсації характеризується розвитком асциту, печінкової енцефалопатії та/або гастроєзофагеальної варикозної кровотечі й пов'язана із середнім показником виживаності приблизно 2 роки [2]. Нещодавно була визначена третя стадія «подальшої» декомпенсації, яка характеризується додатковим погіршенням певного синдрому чи показника, розвитком рецидивуючого

асциту (вимагає парацентезу великого об'єму [>5 л]), рецидивуючої кровотечі з варикозно розширених вен, рецидивуючої печінкової енцефалопатії, спонтанного бактеріального перитоніту, гострого ураження нирок (ГУН)/гепаторенального синдрому (ГРС) та/або жовтяниці [3]. «Гостра-на-хронічну» печінкова недостатність (acute-on-chronic liver failure, ACLF) – це тяжка форма декомпенсації, що характеризується недостатністю одного або більше органів [4]. За винятком жовтяниці, ці ускладнення є проявами портальної гіпертензії з вазодилатаційним гіпердинамічним станом кровообігу, що призводить до прогресуючого зниження ефективного об'єму артеріальної крові та ниркової перфузії. Вазоактивні препарати, включаючи вазопресин

(аналог – терліпресин), соматостатин (аналог – октреотид), α -адренергічні агоністи (норадреналін і мідодрин) широко використовуються в лікуванні цирозу печінки з метою зниження тиску у ворітній вені через спланхнічну вазоконстрикцію та в поєднанні з внутрішньовенним (в/в) альбуміном – для підвищення ефективного об'єму артеріальної крові та покращення ниркової перфузії.

Терліпресин, який зазвичай використовується за межами США при гострій кровотечі з варикозно розширених вен і при ГРС, лише нещодавно був схвалений Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) [5].

Мета цього огляду – надати вказівки та практичні поради щодо використання вазоактивних препаратів та в/в альбуміну в наступних трьох поширених клінічних сценаріях: кровотеча з варикозно розширених вен, асцит і спонтанний бактеріальний перитоніт, а також ГУН/ГРС. Експерти розробили 12 тверджень з метою вирішення актуальних клінічних проблем, з якими стикаються пацієнти з декомпенсованим цирозом печінки та вищевказаними ускладненнями.

Кровотеча з варикозно розширених вен

Твердження № 1. Прийом вазоактивних препаратів слід розпочинати, як тільки є підозра або підтверджений діагноз кровотечі з варикозно розширених вен, бажано перед діагностичною та/або терапевтичною ендоскопією

Гостра кровотеча з варикозно розширених вен є основним ускладненням цирозу з внутрішньолікарняною летальністю 4–13% і 6-тижневою летальністю 7–43% [6]. На її частку припадає приблизно 70% усіх кровотеч із верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у пацієнтів

із цирозом. Цілі лікування кровотечі з варикозно розширених вен включають первинний гемостаз, запобігання ранній повторній кровотечі та зниження внутрішньолікарняної та 6-тижневої смертності [7]. Вазоактивні препарати, які застосовуються для лікування кровотечі з варикозно розширених вен, можна розділити на соматостатин та його аналоги (октреотид у більшості країн) і вазопресин та його аналоги (терліпресин). Ці вазоактивні препарати діють шляхом звуження судин спланхнічного кровообігу, знижуючи, таким чином, тиск у ворітній вені [8]. Вазоактивні препарати можуть зупинити гостру кровотечу у 80% випадків, полегшуючи подальший ендоскопічний гемостаз.

Вазоактивні препарати застосовують шляхом в/в введення. У табл. 1 наведені типові схеми лікування гострої кровотечі з варикозно розширених вен та профілактики ранніх повторних кровотеч. Європейське товариство шлунково-кишкової ендоскопії (ESGE) підтримує використання терліпресину, октреотиду та соматостатину як початкових методів лікування гострої кровотечі [9].

Твердження № 2. Після первинного ендоскопічного гемостазу слід продовжувати прийом вазоактивних препаратів протягом 2-5 днів, щоб запобігти ранній повторній кровотечі

Актуальні настанови рекомендують використовувати вазоактивні препарати протягом 2-5 днів для запобігання ранній повторній кровотечі [4, 7]. Однак поточних даних недостатньо для підтримки конкретних рекомендацій щодо оптимальної тривалості лікування вазоактивними препаратами. До того, як стануть доступними остаточні результати досліджень, доцільно скоротити лікування вазоактивними препаратами до двох днів лише

Таблиця 1. Стандартні схеми застосування вазоактивних препаратів для лікування гострої кровотечі з варикозно розширених вен та профілактики ранньої повторної кровотечі

Препарат	Стандартний режим	Тривалість, дні
Октреотид (аналог соматостатину)	50 мг в/в болюсно з подальшою безперервною в/в інфузією зі швидкістю 50 мг/год; додаткові в/в болюси можна вводити у разі триваючої кровотечі	2-5
Соматостатин	250 мг в/в болюсно з подальшою безперервною в/в інфузією зі швидкістю 250-500 мг/год; додаткові в/в болюси можна вводити у разі триваючої кровотечі	2-5
Терліпресин (аналог вазопресину)*	Перші 48 год – 2 мг в/в кожні 4 год до зупинки кровотечі Підтримуюча доза – 1 мг в/в кожні 4 год	2-5

* Хоча терліпресин був схвалений для лікування гострої кровотечі з варикозно розширених вен і є одним із стандартних препаратів за межами США, інструкція FDA не включає це показання.

в окремих пацієнтів із цирозом печінки А та В класів за шкалою Чайлда – П'ю, у яких під час ендоскопії не виявлено активної кровотечі.

Твердження № 3. Октреотид є вазоактивним препаратом вибору для лікування кровотечі з варикозно розширених вен на основі його профілю безпеки

Вазопресин більше не рекомендований у пацієнтів із гострою кровотечею з варикозно розширених вен через високий ризик серцево-судинних побічних ефектів. В оновленому систематичному огляді та метааналізі 2021 року, що включав 21 рандомізоване клінічне дослідження (РКД), використання терліпресину або вазопресину порівняно з октреотидом або соматостатином призводило до зіставних показників смертності, гемостазу, ранніх (<5 днів) і пізніх (>5 днів) повторних кровотеч, переливання крові та перебування у стаціонарі [10]. Однак кількість побічних ефектів зросла у 2,39 раза у групі пацієнтів, які

отримували терліпресин або вазопресин. Побічні явища, які значно збільшувалися в групі терліпресину/вазопресину, включали біль у животі, біль у грудях, діарею та гіпонатріємію.

Асцит і спонтанний бактеріальний перитоніт

Твердження № 4. Альбумін слід вводити під час парацентезу великого об'єму (>5 л)

Парацентез рекомендований пацієнтам із цирозом печінки та асцитом, які більше не відповідають на діуретики та/або за наявності напруженого асциту. Хоча одноразове проведення парацентезу >5 л не призводить до тяжких гемодинамічних або ниркових порушень [11], у РКД, що включало 105 пацієнтів із напруженим асцитом, щоденний парацентез великого об'єму без в/в введення альбуміну був асоційований із розвитком ГУН у 21% хворих; натомість у жодного пацієнта, який отримувал альбумін, ГУН зареєстровано не було [12].

Таблиця 2. Побічні явища (ПЯ), пов'язані з вазоактивними препаратами та альбуміном

Препарат	ПЯ, зареєстровані у ≥10% пацієнтів	ПЯ, зареєстровані у <10% пацієнтів
Октреотид	Брадикардія Порушення серцевої провідності Діарея Рідкі випорожнення Нудота Дискомфорт у животі Гіперглікемія	Аритмія Здуття живота Сильний біль в епігастрії Гіпоглікемія Головний біль Запаморочення Втома
Соматостатин	Діарея Біль у животі Нудота	Закреп Метеоризм Блювання Рідкі випорожнення Артралгія Головний біль
Терліпресин	Біль у животі Нудота Дихальна недостатність Діарея Диспноє	Перевантаження рідиною Плевральний випіт Сепсис Брадикардія Зміна кольору шкіри Ціаноз Ішемія міокарда Інсульт Ішемія кишечника
Альбумін	–	Перевантаження рідиною Набряк легень Озноб Артеріальна гіпотензія/тахікардія Гарячка Нудота/блювання Висип/свербіж
Примітка. Загалом, побічні явища є дозозалежними. Однак побічні ефекти все ж можуть розвинути в пацієнтів, які отримують ці препарати в менших дозах.		

Крім того, активність реніну та альдостерону плазми значно підвищувалися через 48 год після парацентезу в контрольній групі на відміну від групи альбуміну.

Поки не буде отримано більше доказів, АГА рекомендує інфузію альбуміну під час парацентезу >5 л для зменшення ризику постпарацентезної циркуляторної дисфункції [4, 13]. На думку експертів, рекомендована доза альбуміну становить 6-8 г/л рідини, видаленої під час парацентезу, однак нижчих доз (4 г/л) може бути достатньо [14]. Пацієнтам із «гострою-на-хронічну» печінковою недостатністю альбумін слід вводити під час парацентезу в дозі 6-8 г/л незалежно від кількості евакуйованої рідини [15].

Твердження № 5. У пацієнтів зі спонтанним бактеріальним перитонітом можна розглянути призначення в/в альбуміну

ГУН є частим ускладненням спонтанного бактеріального перитоніту, який може прогресувати до ГУН-ГРС навіть після вилікування перитоніту, і вважається найсильнішим предиктором смерті у пацієнтів із даним захворюванням [16]. Таким чином, важливо запобігати або лікувати ГУН, як тільки у пацієнта діагностований перитоніт. Механізмом розвитку ГУН при спонтанному бактеріальному перитоніті є системна запальна реакція, що призводить до вазодилатації та зниження ефективності артеріального кровообігу, який можна покращити за допомогою введення альбуміну [17].

Оскільки рекомендації АГА ґрунтуються на доказах, отриманих у ході РКД, експерти зробили висновок, що пацієнти зі спонтанним бактеріальним перитонітом мають отримувати в/в альбумін (1,5 г/кг у перший день та 1 г/кг на третій день) на додаток до антибіотиків з уточненням, що пацієнти з ГУН та/або жовтяницею, швидше за все, отримають додаткові переваги при призначенні альбуміну [4, 13].

Твердження № 6. Альбумін не слід застосовувати у пацієнтів (госпіталізованих або негоспіталізованих) із цирозом печінки та неускладненим асцитом

Стандартною терапією при циротичному асциті є обмеження споживання продуктів з високим вмістом натрію та прийом діуретиків (спіронолактон із фуросемідом або без нього) [4, 13, 18]. Досі не встановлено, чи покращує одночасне застосування альбуміну відповідь на діуретики. Дослідження 1962 року за участю

16 пацієнтів не продемонструвало покращення контролю асциту при використанні альбуміну [19]. Крім того, у перехресному рандомізованому дослідженні призначення альбуміну не призводило до посилення діуретичного ефекту фуросеміду [20]. Натомість у відкритому РКД, що включало 126 пацієнтів, які не відповідали на обмеження вживання солі, застосування альбуміну сприяло швидшим результатам лікування асциту та зменшенню його рецидивів [21]; однак альбумін не впливав на показники виживаності й не зарекомендував себе як економічно ефективна стратегія.

Твердження № 7. Вазоконстриктори не слід застосовувати для лікування неускладненого асциту після парацентезу великого об'єму або у пацієнтів зі спонтанним бактеріальним перитонітом

Оскільки вазодилатація є основним патогенним механізмом, що призводить до затримки натрію, асциту та ГУН при спонтанному бактеріальному перитоніті, патофізіологічно доцільно використовувати вазоконстриктори замість або разом із діуретиками та/або альбуміном для лікування цих ускладнень.

ГУН-ГРС

Твердження № 8. Альбумін в/в є препаратом вибору для збільшення волемії в госпіталізованих пацієнтів із цирозом печінки та асцитом, що супроводжується ГУН

У пацієнтів із цирозом печінки, що супроводжується ГУН та ознаками зменшення внутрішньосудинного об'єму, актуальні рекомендації включають початкове збільшення об'єму волемії за допомогою альбуміну в дозі 1 г/кг маси тіла щодня протягом двох днів поспіль (з обмеженням 100 г/добу) [13, 22]. Ця рекомендація ґрунтується на тому факті, що при цирозі з асцитом альбумін є більш дієвим у відновленні ефективного об'єму артеріальної крові, ніж фізіологічний розчин [23]. Відсутність відповіді на збільшення об'єму за допомогою альбуміну є одним із діагностичних критеріїв ГУН-ГРС [24].

Однак звичайне введення фіксованої дози альбуміну в будь-якого пацієнта з ГУН може бути недостатнім або призводити до перевантаження об'ємом і виникнення ускладнень, таких як набряк легень [25-27]. Корекція об'єму циркулюючої крові альбуміном має бути адаптована до стану пацієнта, однак найкращий метод оцінки об'єму кровотоку при цирозі досі не визначений.

Твердження № 9. Вазоактивні препарати (терліпресин, норадреналін або комбінація октреотиду/мілодрину) слід використовувати лише для лікування ГУН-ГРС, але не для інших форм ГУН при цирозі печінки

Серед пацієнтів із цирозом печінки, госпіталізованих із ГУН, від 15 до 43% осіб мають ГУН-ГРС [28]. Патолофізіологія ГУН-ГРС характеризується розширенням судин спланхнічного кровотоку, що призводить до низького ефективного об'єму артеріальної крові з подальшою активацією вазоактивних систем, нирковою вазоконстрикцією, а також зниженням ниркового кровотоку та швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Лікування вазоконстрикторами запобігає спланхнічній вазодилатації, збільшуючи нирковий кровотік та ШКФ [28], і є ефективним лише тоді, коли зниження ниркової функції зумовлене ГУН-ГРС.

Діагноз ГУН-ГРС наразі ґрунтується на клінічній картині та виключенні інших причин (як детально описано в оновленому документі AGA Clinical Practice Update [22]), хоча допускається співіснування ≥ 1 фенотипу ГУН. Актуальні дані свідчать про те, що біомаркери сечі, такі як ліпокалін, пов'язаний із нейтрофільною желатиназою, можуть допомогти в диференціації ГУН-ГРС та гострого тубулярного некрозу [29-31] й у визначенні доцільності призначення вазоконстрикторів [31], але ця гіпотеза потребує подальшої перевірки [32]. Пацієнти з рівнем креатиніну >5 мг/дл мають низькі показники відповіді на терапію й навряд чи отримують користь від лікування вазоконстрикторами.

Твердження № 10. Терліпресин є вазоактивним препаратом вибору при лікуванні ГУН-ГРС, тому можна розглянути можливість одночасного застосування альбуміну, враховуючи волемічний статус пацієнта

Найвищий рівень доказів щодо використання вазоконстрикторів при ГУН-ГРС отриманий у ході плацебо-контрольованих РДК із застосуванням терліпресину [33-36], які виявили покращення функції нирок і зменшення потреби в замісній нирковій терапії. Натомість зниження рівня смертності не спостерігалось, що було цілком очікуваним, оскільки терліпресин не впливає на основне захворювання печінки.

Твердження № 11. Лікування терліпресином не потребує моніторингу у відділенні інтенсивної

терапії (ВІТ). Препарат може вводитися в/в через периферичну систему

У ключовому дослідженні CONFIRM терліпресин застосовували в початковій дозі 1 мг (1 флакон) в/в кожні 6 год, без необхідності моніторингу центрального венозного доступу у ВІТ [26]. Дозу можна збільшити до 2 мг кожні 6 год на 4-й день у разі недостатньої відповіді ($<30\%$ зниження креатиніну). Цей режим затверджений FDA для застосування у США. Лікування триває до 14 днів і може бути припинено через 24 год після зниження рівня креатиніну до $<1,5$ мг/дл. Дослідження, у якому порівнювали в/в болюсне введення та безперервну інфузію терліпресину (починаючи з 2 мг/добу), виявило нижчу частоту ускладнень у разі безперервної інфузії без різниці в ефективності [37].

Твердження № 12. Застосування терліпресину протипоказано в пацієнтів із гіпоксемією та коронарною, периферичною або мезентеріальною ішемією, і його слід призначати з обережністю пацієнтам із «гострою-на-хронічну» печінковою недостатністю 3-го ступеня. Переваги від застосування терліпресину можуть не переважати ризики у пацієнтів із рівнем сироваткового креатиніну >5 мг/дл і в тих, хто є кандидатом для трансплантації із загальною сумою балів за шкалою моделі термінальної стадії захворювання печінки (MELD) ≥ 35

Терліпресин протипоказаний у пацієнтів із відомим значним захворюванням судин. Пацієнти з рівнем сироваткового креатиніну >5 мг/дл навряд чи отримають користь від застосування препарату, тому у цьому разі лікування терліпресином не рекомендоване. У дослідженні CONFIRM спостерігалось збільшення частоти дихальної недостатності (14% проти 5% у групі плацебо) та смерті, пов'язаної з дихальною недостатністю (11% проти 2% у групі плацебо) [38]. Це могло бути наслідком збільшення серцевого постнавантаження разом зі збільшенням об'єму кровообігу за допомогою альбуміну.

Пацієнти з «гострою-на-хронічну» печінковою недостатністю 3-го ступеня (недостатність щонайменше трьох органів) мають підвищений ризик розвитку дихальної недостатності [26]. Такі хворі мають перебувати у ВІТ під ретельним наглядом. Пацієнтам із ГРС не слід призначати терліпресин, якщо $SpO_2 < 90\%$. FDA рекомендує постійний моніторинг гіпоксії з безперервною пульсоксиметрією під час лікування. Це може бути проблемою для

використання терліпресину поза ВІТ. Пацієнти, у яких терліпресин використовувався для лікування ГРС протягом багатьох років, не потребують постійного моніторингу. Це свідчить про те, що оцінка життєво важливих показників, включаючи пульсоксиметрію, кожні 2–4 год може замінити безперервну пульсоксиметрію в пацієнтів із низьким ризиком дихальної недостатності («гостра-на-хронічну» печінкова недостатність класу <3).

Література

1. Sepanlou S.G., Safiri S., Bisignano C. et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:245–266.
2. Abraldes J.G., Caraceni P., Ghabril M. et al. Update in the treatment of the complications of cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023;21:2100–2109.
3. De Franchis R., Bosch J., Garcia-Tsao G. et al. Baveno VII renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022;76:959–974.
4. European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis*. *J Hepatol* 2018;69:406–460.
5. US Food and Drug Administration. FDA approves treatment to improve kidney function in adults with hepatorenal syndrome. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-treatment-improve-kidney-function-adults-hepatorenal-syndrome>. Accessed October 27, 2023.
6. Bai Z., Wang R., Cheng G. et al. Outcomes of early versus delayed endoscopy in cirrhotic patients with acute variceal bleeding: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021;33:e868–e876.
7. Garcia-Tsao G., Abraldes J.G., Berzigotti A. et al. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2017;65:310–335.
8. Baik S.K., Jeong P.H., Ji S.W. et al. Acute hemodynamic effects of octreotide and terlipressin in patients with cirrhosis: a randomized comparison. *Am J Gastroenterol* 2005;100:631–635.
9. Gralnek I.M., Camus Duboc M., Garcia-Pagan J.C. et al. Endoscopic diagnosis and management of esophagogastric variceal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2022;54:1094–1120.
10. Huaranga-Marcelo J., Huaman M.R., Brañez-Condorena A. et al. Vasoactive agents for the management of acute variceal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis* 2021;30:110–121.
11. Kao H.W., Rakov N.E., Savage E. et al. The effect of large volume paracentesis on plasma volume – a cause of hypovolemia? *Hepatology* 1985;5:403–407.
12. Ginès P., Titó L., Arroyo V. et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;94:1493–1502.
13. Biggins S.W., Angeli P., Garcia-Tsao G. et al. Diagnosis, evaluation, and management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: 2021 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021;74:1014–1048.
14. Alessandria C., Elia C., Mezzabotta L. et al. Prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhosis: standard vs half albumin doses. A prospective, randomized, unblinded pilot study. *Dig Liver Dis* 2011;43:881–886.
15. Arora V., Vijayaraghavan R., Maiwall R. et al. Paracentesis-induced circulatory dysfunction with modest-volume paracentesis is partly ameliorated by albumin infusion in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2020;72:1043–1055.
16. Follo A., Llovet J.M., Navasa M. et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994;20:1495–1501.
17. Fernández J., Navasa M., Garcia-Pagan J.C. et al. Effect of intravenous albumin on systemic and hepatic hemodynamics and vasoactive neurohormonal systems in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 2004;41:384–390.
18. Moore K.P., Wong F., Gines P. et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38:258–266.
19. Wilkinson P., Sherlock S. The effect of repeated albumin infusions in patients with cirrhosis. *Lancet* 1962;2:1125–1129.
20. Chalasani N., Gorski J.C., Horlander J.C. Sr. et al. Effects of albumin/furosemide mixtures on responses to furosemide in hypoalbuminemic patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1010–1016.
21. Gentilini P., Casini-Raggi V., Di Fiore G. et al. Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled trial. *J Hepatol* 1999;30:639–645.
22. Flamm S.L., Wong F., Ahn J. et al. AGA Clinical Practice Update on the evaluation and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: expert review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:2707–2716.
23. Wong P.Y., Carroll R., Lipinski T.L. et al. Studies on the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with cirrhosis and ascites: effect of saline and albumin infusion. *Gastroenterology* 1979;77:1171–1176.
24. Angeli P., Gines P., Wong F. et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut* 2015;64:531–537.
25. China L., Freemantle N., Forrest E. et al. A randomized trial of albumin infusions in hospitalized patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2021;384:808–817.
26. Wong F., Pappas S.C., Reddy K.R. et al. Terlipressin use and respiratory failure in patients with hepatorenal syndrome type 1 and severe acute-on-chronic liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2022;56:1284–1293.
27. Velez J.C.Q., Petkovich B., Karakala N. et al. Point-of-care echocardiography unveils misclassification of acute kidney injury as hepatorenal syndrome. *Am J Nephrol* 2019;50:204–211.
28. Ginès P., Solà E., Angeli P. et al. Hepatorenal syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:23.
29. Allegretti A.S., Parada X.V., Endres P. et al. Urinary NGAL as a diagnostic and prognostic marker for acute kidney injury in cirrhosis: a prospective study. *Clin Transl Gastroenterol* 2021;12:e00359.
30. Huelin P., Solà E., Elia C. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin for assessment of acute kidney injury in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 2019;70:319–333.
31. Gambino C., Piano S., Stenico M. et al. Diagnostic and prognostic performance of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* 2023;77:1630–1638.
32. Allegretti A.S. NGAL in AKI and cirrhosis – Ready for prime time? *Hepatology* 2023;77:1472–1474.
33. Wong F., Pappas S.C., Curry M.P. et al. Terlipressin plus albumin for the treatment of type 1 hepatorenal syndrome. *N Engl J Med* 2021;384:818–828.
34. Boyer T.D., Sanyal A.J., Wong F. et al. Terlipressin plus albumin is more effective than albumin alone in improving renal function in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type 1. *Gastroenterology* 2016;150:1579–1589.e2.
35. Sanyal A.J., Boyer T., Garcia-Tsao G. et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008;134:1360–1368.
36. Martín-Llahí M., Pépin M.N., Guevara M. et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008;134:1352–1359.
37. Cavallin M., Piano S., Romano A. et al. Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized controlled study. *Hepatology* 2016;63:983–992.
38. Wong F., Pappas S.C., Curry M.P. et al. Terlipressin plus albumin for the treatment of type 1 hepatorenal syndrome. *N Engl J Med* 2021;384:818–828.

Реферативний огляд підготувала Дарина Чернікова

За матеріалами: Garcia-Tsao G., Abraldes J.G., Rich N.E., Wong V.W.-S. *AGA Clinical Practice Update on the Use of Vasoactive Drugs and Intravenous Albumin in Cirrhosis: Expert Review*. *Gastroenterology*. 2024 Jan;166(1):202–210. doi: 10.1053/j.gastro.2023.10.016. Epub 2023 Nov 18. PMID: 37978969.

Л.Т. Хонг, К.Дж. Даунс, А. Фахрі-Раварі та співавт.

Міжнародні консенсусні рекомендації щодо застосування пролонгованих інфузій β -лактамних антибіотиків

Схвалено Американським коледжем клінічної фармації, Британським товариством антимікробної хіміотерапії, Фондом муковісцидозу, Європейським товариством клінічної мікробіології та інфекційних хвороб, Американським товариством інфекційних хвороб, Товариством медицини критичних станів і Товариством фармацевтів, які спеціалізуються на інфекційних хворобах



Внутрішньовенні β -лактамні антибіотики залишаються основою лікування бактеріальних інфекцій завдяки їх широкому спектру дії та відмінній переносимості. Відомо, що β -лактами проявляють бактерицидну активність, яка залежить від часу: зниження бактеріального навантаження безпосередньо пов'язане з часом, протягом якого вільна концентрація препарату залишається вищою за мінімальну інгібуючу концентрацію (MIK) патогена протягом дозувального інтервалу. З метою максимального використання цих бактерицидних характеристик можуть застосовуватися пролонговані (тривалі й безперервні) інфузії (ПІ) під час уведення внутрішньовенних β -лактамів для збільшення часу, що забезпечує значення, вище за MIK.

Режими дозування ПІ впроваджуються в усьому світі, але їх застосування залишається нерівномірним. Представлені консенсусні терапевтичні рекомендації щодо використання ПІ β -лактамів розроблені міжнародною групою експертів, до складу якої увійшли представники клінічної фармації та медицини. Цей консенсусний документ містить рекомендації щодо фармакокінетичних і фармакодинамічних цілей, врахування терапевтичного моніторингу препаратів, а також застосування ПІ терапії β -лактамами у таких групах пацієнтів: дорослі пацієнти у тяжкому й нетяжкому стані, діти та пацієнти з ожирінням.

Ці рекомендації є першими консенсусними настановами щодо застосування β -лактамною терапії у вигляді ПІ і були переглянуті й схвалені Американським коледжем клінічної фармації (ACCP), Британським товариством антимікробної хіміотерапії (BSAC), Фондом муковісцидозу (CFF), Європейським товариством клінічної мікробіології та інфекційних захворювань (ESCMID), Американським товариством інфекційних захворювань (IDSA), Товариством медицини критичних станів (SCCM) та Товариством фармацевтів, які спеціалізуються на інфекційних хворобах (SIDP).

Ключові слова: β -лактами, консенсус, інфекційні хвороби, пролонгована інфузія.

Бета-лактамі антибіотики є одними з найбільш часто призначуваних антибіотиків у лікарняних умовах завдяки їх високій ефективності та відносно безпечному профілю [1]. Проте зростання МІК β-лактамів через появу резистентності вказує на необхідність оптимізації фармакокінетичних і фармакодинамічних параметрів дозування для покращення результатів лікування [2-4].

Для β-лактамів зменшення бактеріального навантаження найкраще прогнозувати за часом, протягом якого вільна концентрація препарату залишається вищою за МІК протягом інтервалу дозування ($fT > \text{МІК}$) [2, 3]. Багато досліджень показали, що β-лактамі часто не досягають оптимального рівня $fT > \text{МІК}$ при лікуванні різноманітних захворювань і за різних клінічних умов [5-7].

Рутинне введення більшості внутрішньовенних β-лактамів здійснюється у вигляді короткої інфузії (КІ), що триває 30-60 хвилин. Однак подовження тривалості інфузії до 3-4 год або безперервне введення протягом інтервалу дозування може суттєво збільшити $fT > \text{МІК}$. Режими дозування, де тривалість інфузії дорівнює або перевищує 1 год, включаючи безперервну інфузію, зазвичай визначають як ПІ β-лактамів.

ПІ β-лактамів упроваджено у клінічну практику лікарень у всьому світі та оцінено як стратегію покращення результатів лікування в різних групах пацієнтів [8-10]. Однак ці режими дозування ще не стали стандартною клінічною практикою. Нерівномірне впровадження свідчить про загальну невизначеність щодо ефективності стратегій ПІ, а також про наявність практичних труднощів, зокрема пов'язаних з оптимальним введенням і моніторингом ПІ β-лактамів антибіотиків.

У цьому документі представлено консенсус, заснований на експертних висновках, щодо застосування β-лактамів у вигляді ПІ: у дорослих пацієнтів в тяжкому й нетяжкому стані, дітей та пацієнтів з ожирінням.

Визначення

Для цього документа було визначено інфузію тривалістю не менше 3 год як ПІ, при цьому

ПІ включає як тривалу інфузію (ТІ), так і безперервну інфузію (БІ). Термін «продовжена інфузія» буде використовуватися, коли йдеться як про тривалу, так і про безперервну інфузію. Однак в описі даних в узагальненнях доказів і рекомендаціях все ж таки розрізняють ТІ і БІ, залежно від обставин. Інфузії тривалістю до 60 хвилин визначаються як КІ, за винятком випадків, коли вони проводилися у вигляді внутрішньовенного струминного або болюсного введення, коли це було чітко зазначено. Інфузії тривалістю від 60 хв до 3 год не класифікуються.

Розробка PICO питань і рекомендацій

Проекти питань, що мають клінічне значення, були розроблені кожною робочою групою за допомогою формату PICO (проект питань «Популяція, Втручання, Порівняння, Результат»). Кожна група визначила від трьох до п'яти запитань для подальшого розгляду. Запропоновані PICO запитання та важливі загальні теми (тобто не-PICO запитання, які були визначені як необхідні для розуміння цілей фармакокінетики/фармакодинаміки та для формування клінічних рекомендацій) були представлені всьому комітету з розробки настанов. Для затвердження PICO запитань була необхідна згода більше ніж 70% членів виборчого кворуму. Питання, що не належать до PICO, мали назву «Загальні консенсусні твердження».

Огляд та класифікація доказів

Для оцінки якості доказів і визначення сили рекомендацій, де це було доцільно, використовувалася система розробки та оцінки рекомендацій (GRADE) [12]. Дані з відібраних статей були отримані незалежно, і для кожної статті, що оцінювалася, була необхідна згода двох авторів. Дослідження *in vitro* або на тваринах, а також симуляційні дослідження не підпадали під критерії GRADE і тому не оцінювалися за цими критеріями. Рекомендації, що впливають із некласифікованих даних або галузей недостатньої доказовості, були позначені як «Консенсусні рекомендації».

Резюме питань і консенсусних тверджень/рекомендацій щодо застосування III β-лактамних антибіотиків

Загальні питання та консенсусні заяви/рекомендації

I. Чи існують мікробіологічні цільові рівні β-лактамів щодо елімінації бактерій та пригнічення стійкості у доклінічних моделях фармакокінетики/фармакодинаміки інфекцій?

Доклінічні цільові показники для зменшення кількості колонієутворюючих одиниць становлять 40-70% fT>MİK для коротких інфузій і тривалих інфузій до 4 годин, а також 100% fT>MİK при концентраціях, які перевищують вільну концентрацію на сталому рівні (fC_{ss}) у 4-8 разів для безперервних інфузій. Жодний абсолютний цільовий рівень не гарантує пригнічення резистентності, але перевищення MİK у 4-6 разів може мінімізувати резистентність.

II. Чи забезпечує пролонгована інфузія β-лактамів кращу ерадикацію бактерій порівняно із застосуванням короткої інфузії в доклінічних моделях?

Дані досліджень *in vitro* та на тваринах, переважно із грамнегативними бактеріями, показали однакове або краще знищення бактерій при пролонгованих інфузіях порівняно з короткими інфузіями. Це, ймовірно, пояснюється більшим значенням fT>MİK при пролонгованих інфузіях порівняно з короткими інфузіями.

III. Чи мінімізує пролонгована інфузія β-лактамів виникнення резистентності порівняно з короткою інфузією в доклінічних моделях фармакокінетики/фармакодинаміки інфекцій?

Пролонгована інфузія призначених β-лактамів може зменшувати виникнення резистентності. Бета-лактамний препарат, вид бактерії, MİK і вихідне середовище є важливими факторами, що впливають на виникнення резистентності.

IV. Чи є необхідним терапевтичний лікарський моніторинг пролонгованої інфузії β-лактамів?

Вважається, що терапевтичний лікарський моніторинг β-лактамів та персоналізоване дозування можуть бути розглянуті в індивідуальному порядку для кожного пацієнта, кожного показання та кожного препарату окремо, доки не буде отримано додаткових доказів. Наразі немає рекомендацій за або проти рутинного терапевтичного лікарського моніторингу для пролонгованих інфузій β-лактамів.

V. На яку концентрацію або експозицію β-лактамів слід орієнтуватися при проведенні терапевтичного лікарського моніторингу?

Недостатньо доказів, щоб рекомендувати якусь єдину цільову концентрацію або експозицію для проведення терапевтичного лікарського моніторингу β-лактамів; однак існують докази щодо мінімальної експозиції. При проведенні терапевтичного лікарського моніторингу рекомендована мінімальна експозиція β-лактамів у плазмі на рівні мінімум 50-70% fT>MİK для коротких і тривалих інфузій. Для β-лактамів, що вводяться методом безперервної інфузії, пропонується цільове значення 100% fT>MİK із концентраціями, що принаймні у чотири рази перевищують MİK.

VI. Чи існують проблеми зі стабільністю при проведенні пролонгованих інфузій β-лактамів?

Існують загальні проблеми щодо стабільності, які слід враховувати для кожного препарату окремо при введенні β-лактамів шляхом пролонгованої інфузії.

Питання та рекомендації PICO

VII. Чи слід віддавати перевагу пролонгованим інфузіям замість коротких інфузій β-лактамних антибіотиків у важкохворих дорослих пацієнтів для покращення виживаності або клінічного одужання?

Рекомендовані пролонговані інфузії β-лактамних антибіотиків замість коротких інфузій для зниження смертності або збільшення клінічного одужання серед тяжкохворих дорослих пацієнтів, особливо із грамнегативними інфекціями (умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказів)

VIII. Чи слід віддавати перевагу пролонгованим інфузіям замість коротких інфузій β-лактамних антибіотиків у дорослих пацієнтів, які не перебувають у тяжкому стані, для покращення виживаності та клінічного одужання?

Немає рекомендацій за або проти пролонгованих інфузій β-лактамних антибіотиків замість коротких інфузій для зниження смертності та збільшення клінічного одужання у дорослих пацієнтів, які не перебувають у тяжкому стані (умовна рекомендація; дуже низька достовірність доказів).

IX. Чи є застосування пролонгованих інфузій β-лактамних антибіотиків безпечнішим, ніж коротких інфузій, у дорослих і дітей?

Немає рекомендацій за або проти використання пролонгованих інфузій замість коротких інфузій для зменшення побічних ефектів та підвищення безпеки при застосуванні β-лактамних антибіотиків (умовна рекомендація, дуже низька достовірність доказів)

X. Чи слід застосовувати навантажувальну дозу замість її відсутності при використанні β-лактамних антибіотиків у вигляді пролонгової інфузії в дорослих пацієнтів для покращення виживаності або клінічного одужання?

Рекомендовано застосовувати навантажувальну дозу замість її відсутності на початку терапії β-лактамними антибіотиками у вигляді безперервної інфузії для покращення клінічного успіху, а також не може бути рекомендовано ані за, ані проти застосування навантажувальної дози при використанні тривалих інфузій (умовна рекомендація, дуже низький рівень доказовості).

XI. Чи слід використовувати β-лактамні антибіотики у вигляді пролонгової інфузії замість короткої інфузії в дітей для покращення ефективності?

Немає рекомендацій ані за, ані проти рутинного використання пролонгованих інфузій для конкретних клінічних випадків або певних груп пацієнтів у педіатрії (наприклад, важкохворі, пацієнти з ожирінням, новонароджені) із метою покращення ефективності β-лактамних препаратів (умовна рекомендація, дуже низький рівень доказовості)

XII. Чи слід використовувати β-лактамні антибіотики у вигляді пролонгової інфузії замість короткої інфузії у пацієнтів з ожирінням для покращення ефективності?

Немає рекомендацій ані за, ані проти рутинного використання пролонгованих інфузій для покращення ефективності β-лактамних антибіотиків у пацієнтів з ожирінням (рекомендація за консенсусом)

Примітка: $fT > MIC$ – час, протягом якого вільна концентрація препарату залишається вищою за MIC протягом інтервалу дозування.

Висновки

Отже, β-лактамні антибіотики застосовувалися як у вигляді коротких інфузій, так і пролонгованих у великій кількості клінічних груп і випробувань. Обидва способи введення демонструють свою ефективність при лікуванні багатьох бактеріальних інфекцій завдяки широкому спектру активності та відносно безпечним профілям. Ефективність обох способів максимізується фармакодинамічно за рахунок оптимізації $fT > MIC$. Для визначення чітких цільових показників необхідно більше клінічних випробувань; однак наявні дані свідчать про покращену ефективність і зіставну безпеку при застосуванні пролонгованих інфузій (порівняно з короткими інфузіями).

Використання пролонгованих інфузій стало більш поширеним в останні роки, однак існує можливість для ще більшого впровадження, і їх можна рекомендувати в багатьох випадках, що описані в цих настановах.

Багато питань залишаються невирішеними. Необхідно чіткіше визначити потребу в терапевтичному лікарському моніторингу в пацієнтів

із відомими порушеннями фармакокінетики через гострі й/або супутні захворювання, а також в інфікованих бактеріями з високим MIC до обраного β-лактаму. Потрібні подальші дослідження для оцінки ролі пролонгованих інфузій β-лактамів у спеціальних популяціях, визначення ролі терапевтичного лікарського моніторингу, оцінки потреби в навантажувальній дозі, визначення оптимальних методів пролонгованих інфузій і розробки стратегій та глобального консенсусу для покращення стабільності цих препаратів у стаціонарних й амбулаторних умовах. Подальші дослідження мають також оцінити показники, орієнтовані на пацієнтів та осіб, які за ними наглядають, такі як сумісність із катетерами, тривалість нагляду, показники якості життя тощо.

Реферативний огляд підготувала Дарія Чорна

За матеріалами: Hong L.T., Downes K.J. et al. International consensus recommendations for the use of prolonged-infusion beta-lactam antibiotics: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Cystic Fibrosis Foundation, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Infectious Diseases Society of America, Society of Critical Care Medicine, and Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2023 Aug;43(8):740-777.

Пролонгована інфузія меропенему: від результатів наукових досліджень до їх впровадження в клінічну практику

Враховуючи неоднозначність сучасних даних щодо ПІ β-лактамних антибіотиків на клінічні результати, S.M. Karaba et al. (2024) було проведено ретроспективне когортне дослідження за участю 4861 пацієнта із грамнегативними інфекціями кровотоку, які проходили лікування у 24 лікарнях США у період із 1 січня по 31 грудня 2019 року [1]. Метою дослідження була оцінка впливу ПІ β-лактамів на показники виживаності, побічні ефекти та розвиток антибіотикорезистентності. Для цього порівнювали результати лікування у двох групах хворих: при терапії β-лактамними антибіотиками у вигляді КІ (введення препарату впродовж ≤1 год) і ПІ (введення препарату ≥3 год).

Як показали результати дослідження, ризик смерті був нижчим у хворих, які отримували ПІ β-лактамних антибіотиків (скориговане відношення шансів 0,71 [95% довірчий інтервал 0,52-0,97]) порівняно з переривчастим введенням. У стратифікованому аналізі перевага щодо виживаності була виявлена лише в пацієнтів із тяжким перебігом захворювання або підвищеними мінімальними інгібуючими концентраціями (тобто в проміжному діапазоні для антибіотика, що застосовувався). У групі ПІ спостерігали підвищений ризик катетерних ускладнень і відміни антибіотика через небажані явища. Виникнення резистентності у групі ПІ становило 2,9% проти 7,2% у групі КІ ($p=0,35$). Автори дійшли висновку, що ПІ β-лактамних антибіотиків у хворих із грамнегативними інфекціями кровотоку асоціювалася зі зниженням ризику смерті серед пацієнтів із тяжким перебігом хвороби або інфікованих нечутливими мікроорганізмами.

З появою все більшої кількості досліджень стосовно переваги ПІ β-лактамних антибіотиків, включно з меропенемом, щодо зниження ризику смерті ця стратегія впроваджується і стає стандартом лікування в багатьох

медичних центрах і громадських лікарнях США. Так, у медичному центрі Монтефіоре (м. Бронкс, США) ще з 2017 року впроваджений метод ПІ таких β-лактамів, як цефепім, піперацилін/тазобактам і меропенем, у пацієнтів ВІТ для оптимізації фармакодинамічного профілю та покращення клінічних результатів лікування [2].

У Медичному центрі Університету Міссісіпі (УММС) введення меропенему включає варіанти як ПІ (3 год), так і традиційної (30 хв) інфузії [3]. У протоколі, який регламентує призначення антибіотикотерапії, вказано, що ПІ таких β-лактамних антибіотиків, як піперацилін/тазобактам, цефепім і меропенем, оптимізує їхню фармакокінетику та фармакодинаміку. В УММС перехід на ПІ β-лактамів розпочали з меропенему, оскільки він є антимікробним препаратом з обмеженим доступом. ПІ меропенему застосовується лише в дорослих пацієнтів звичайних відділень і пацієнтів відділення інтенсивної терапії (ВІТ).

За протоколами, яких дотримуються в УММС, ПІ не проводиться в таких випадках:

- пацієнти, госпіталізовані у відділення невідкладної допомоги, операційні, ВІТ та амбулаторні відділення;
- конфлікт щодо призначення ліків і/або сумісності препаратів, які не можуть бути вирішені без встановлення додаткових систем для парентерального введення;
- пацієнти з обмеженим вживанням рідини, що не дозволяє вводити додатковий об'єм (~150 мл/добу).

Якщо вибрано режим ПІ, можливе введення навантажувальної дози або початок лікування без такої. У протоколах УММС щодо пацієнтів із сепсисом або септичним шоком рекомендовано розглядати початкову навантажувальну дозу, через 4 год після якої слід починати вводити підтримуючу дозу. В інших хворих, які вже отримали одноразову



ДІЄ, КОЛИ ІНШІ ЗДАЮТЬСЯ!

МЕПЕНАМ

MEPENAM

Діюча речовина: меропенем; 1 флакон містить меропенему тригідрату, у перерахуванні на меропенем, 0,5 г або 1,0 г.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

ПОКАЗАННЯ.

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

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

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

ПРОТИПОКАЗАННЯ.

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

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ.

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

*Доза і тривалість лікування залежить від виду збудника хвороби, тяжкості захворювання та індивідуальної чутливості пацієнта.

Міжнародне непатентоване найменування: Меропенем.

ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ.

Інформацію наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Мепенам, порошок для розчину для ін'єкцій. Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Виробник: АТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Сахсаганського, 139).

Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 27.12.2024 р.

ВР № ІМ/10759/01/01, необ'єктно з 24.06.2015;
ВР № ІМ/10759/01/02, необ'єктно з 24.06.2015



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

Увага! Нова форма та нові можливості застосування!

Препарат Мепенам у дозуванні 0,5 г доцільно використовувати:

Одноразова доза для дорослих та дітей з масою тіла більше 50 кг* для введення кожні 8 годин

Інфекція

- Пневмонія негоспітальна та госпітальна 0,5–1 г
- Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів 0,5–1 г
- Ускладнені інтраабдомінальні інфекції 0,5–1 г
- Інфекції під час пологів та післяпологові інфекції 0,5–1 г
- Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин 0,5–1 г



Впевнений шлях подолання антибіотикорезистентності

ГЕПАЦЕФ КОМБІ

Geracef comby

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

- Сульбактам інактивує β-лактамази і потенціює бактерицидну активність цефоперазону²
- Розширена активність відносно штамів, резистентних до цефоперазону, враховуючи *Enterobacter spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Serratia marcescens* і *Acinetobacter spp.*³
- Висока активність проти анаеробних бактерій⁴



Р.Л. № ІМ/10752/01/01 неовибачений з 30.04.2015 р.

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; менингіт; інфекції шкіри та м'яких тканин; інфекції кісток та суглобів; запальні захворювання органів малого таза, ендометрити, гонорея та інші інфекції статевих органів.

ПРОТИПОКАЗАННЯ. Протипоказаний пацієнтам з відомою гіперчутливістю до діючих речовин (сульбактам, цефоперазон), до бета-лактамів або до будь-яких допоміжних речовин. **СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ.** Розчин препарату можна вводити внутрішньовеноно та внутрішньом'язово. Дорослим застосовувати у середньодобовій дозі 2–4 г (введення кожні 12 годин). При тяжкому перебігу інфекції 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, тромбоцитопенія; кропив'янка, ексфолюативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз, свербіж, синдром Стівенса-Джонсона; підвищення рівня печінкових ферментів 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. Система дослідження ринку «PharmXplorer» від 8 листопада 2021 року.

2. Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Гепациф комбі порошок для розчину для ін'єкцій.

3. In vitro efficacy of beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations against bacteria involved in mixed infections. S M Finegold. Int J Antimicrob Agents. 1999 Aug;12 Suppl 1:S9-14; discussion S26-7. doi: 10.1016/s0924-6579(99)00086-2. / In vitro ефективність комбінації β-лактамів/інгібітор β-лактамаз проти бактерій, які є збудниками змішаних інфекцій.

4. Ващук В.В., Хоменко Т.В. Застосування цефалоспоринів III-IV покоління у сучасних умовах та засади раціональної антибіотикотерапії: особливості та труднощі у виборі відповідного препарату // Здоров'я України. Т.Н. – 2016. – №2 – С.1-7.

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: 27.12.2024 р.

дозу у відділенні невідкладної допомоги, підтримуючу дозу можна призначати зі звичайним інтервалом дозування (8 год після початкової дози).

У протоколі, що регламентує застосування лікарських засобів у Стенфордському медичному центрі та інших медичних клініках Стенфорда, зазначено, що оптимізація дози антибіотика є важливим компонентом клінічного успіху в лікуванні тяжких інфекцій, а також запобігання виникненню резистентності [4]. ПІ меропенему є доцільною й ефективною щодо патогенів, які продукують β-лактамази розширеного спектра дії та синьогнійної палички (*Pseudomonas aeruginosa*), оскільки подовження часу інфузії є способом максимізувати залежну від часу бактерицидну активність і підвищити ефективність ерадикації. Таким чином, ця політика спрямована на покращення клінічних та економічних переваг шляхом впровадження інфузій меропенему з альтернативним дозуванням. Слід зазначити, що

у Стенфордському медичному центрі практикується як пролонгована (3-4 год), так і стандартна коротка (30-60 хв) інфузія. При цьому перші дози меропенему зазвичай вводять одноразово болюсно впродовж 30 хв, щоб уникнути будь-яких затримок у виконанні призначень для пацієнта, а вже підтримуючі дози – шляхом ПІ.

За матеріалами:

1. Karaba S.M., Cosgrove S.E., Lee J.H., Fawoo S., Heil E.L., Quartuccio K.S., Shihadeh K.C., Tamma P.D. Extended-Infusion β-Lactam Therapy, Mortality, and Subsequent Antibiotic Resistance Among Hospitalized Adults With Gram-Negative Bloodstream Infections. JAMA Netw Open. 2024 Jul 1;7(7): e2418234.
2. https://einsteinmed.edu/uploadedFiles/departments/medicine/Divisions/infectious-diseases/Antimicrobial_Stewardship_Program/Extended%20Infusion%20Zosyn%20Cefepime%20Meropenem.pdf.
3. https://www.umc.edu/DIS-Newsletters/Newsletters/Articles/2018/december/ppts_extended_infusion_meropenem.html.
4. <https://med.stanford.edu/content/dam/sm/bugsanddrugs/documents/antimicrobial-dosing-protocols/SHC-Extended-Infusion-Meropenem.pdf>.

Дозування меропенему при ПІ (3 год) залежно від кліренсу креатиніну, запроваджене в медичних клініках Стенфорда

Кліренс креатиніну

Загальні показання (фебрильна нейтропенія; пневмонія; інфекція <i>Pseudomonas</i>)	>50 мл/хв	26-50 мл/хв	10-25 мл/хв	<10 мл/хв, гемодіаліз	Постійна нирково-замісна терапія
	1 г кожні 8 год	1 г кожні 12 год	500 мг кожні 12 год	500 мг кожні 24 год після гемодіалазу або в день гемодіалазу	
Менінгіт, муковісцидоз	2 г кожні 8 год	2 г кожні 12 год	1 г кожні 12 год	1 г кожні 24 год після гемодіалазу або в день гемодіалазу	2 г кожні 12 год

Довідка від редакції

На вітчизняному фармацевтичному ринку меропенем представлений, зокрема, препарат Мепенам (порошок для розчину для ін'єкцій 0,5 г та 1,0 г, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (фармацевтична корпорація «Артеріум», лідер* роздрібного ринку антибактеріальних препаратів)). В умовах зростаючої резистентності патогенів до карбапенемів одним із шляхів подолання цієї проблеми є використання пролонгованої інфузії (впродовж 3 год або безперервно) меропенему (Мепенам).

Вища активність меропенему (Мепенам) стосовно грамнегативних мікроорганізмів, особливості його фармакодинаміки й фармакокінетики, сприятливий профіль безпеки є безпосередніми перевагами при призначенні антибіотикотерапії у хворих відповідних категорій.

Предметом досліджень інфекційних процесів за сучасних умов все частіше стають випадки, пов'язані з мультирезистентною флорою. Етіологічні чинники, що представлені грамнегативними патогенами групи ESKAPE, у багатьох випадках корелюють із тяжким перебігом та незадовільними клінічними й мікробіологічними результатами лікування інфекційних хірургічних ускладнень, у тому числі при поширених зараз бойових травмах. Відповідно, емпірична антибіотикотерапія в поєднанні з хірургічним лікуванням складає основу менеджменту зазначеної категорії пацієнтів, а підбір схеми протимікробного лікування слід здійснювати з урахуванням складної бактеріальної етіології хірургічної інфекції, активності та доступності компонентів антибіотикотерапії.

Комбінований антибіотик цефоперазон/сульбактам, представлений на фармацевтичному ринку України препаратом Гепацеф Комбі (порошок для розчину для ін'єкцій 1,0 г/1,0 г, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (фармацевтична корпорація «Артеріум», лідер* роздрібного ринку антибактеріальних препаратів)), залишається актуальним препаратом, який характеризується широким спектром протимікробної активності, високою клінічною ефективністю та безпечністю. Це дає підставу рекомендувати цефоперазон/сульбактам як препарат вибору для емпіричної антибіотикотерапії тяжких хірургічних інфекцій, спричинених, у тому числі, мікрофлорою групи ESKAPE, та інфікованих вогнепальних травм.

* Згідно бази даних *PharmExplorer*, 2009-2024. Довідка ТОВ «Проксіма Рісерч Інтернешнл» № 430 від 21.03.2024 р., за підсумками 2023 року.

М.А. Маттей¹, Ю. Арабі², А.К. Арроліга³, Г. Бернар⁴ та співавт.

¹ Відділення медицини, відділ анестезії, Інститут серцево-судинних досліджень, Університет Каліфорнії, м. Сан-Франциско, США

² Університет медичних наук імені короля Saud bin Abdulaziz та Міжнародний медичний дослідницький центр короля Abdullah, м. Ер-Ріяд, Саудівська Аравія

³ Baylor Scott & White Health Бейлорський медичний коледж, м. Темпл, США

⁴ Відділення алергології, пульмонології та інтенсивної терапії, Центр дослідження легень, Університет Вандерbiltа, м. Нашвілл, США

Нове глобальне визначення гострого респіраторного дистрес-синдрому

У результаті консенсусної конференції за участю 32 експертів з інтенсивної терапії гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), а також спільної роботи членів кількох товариств із реаніматології було сформульовано нове глобальне визначення ГРДС, яке включає певні критерії ідентифікації пацієнтів із цим синдромом, методи швидкої діагностики розладу, у тому числі в медичних закладах з обмеженими ресурсами, а також особливості проведення високопотокової назальної оксигенотерапії (HFNO) та неінвазивної вентиляції легень (NIV) у пацієнтів із ГРДС.

Ключові слова: гострий респіраторний дистрес-синдром, гостре ураження легень, набряк легень.

ГРДС – це клінічний синдром гострої гіпоксемічної дихальної недостатності (ДН), який настає внаслідок запалення легень, не спричиненого кардіогенним набряком легень. ГРДС уперше був описаний у 1967 році [1], натомість у 1988 році з'явилося більш чітке клінічне визначення, яке дало можливість кількісної оцінки тяжкості фізіологічного порушення дихання (оцінка травми легень) [2]. Відтоді клінічне визначення ГРДС було переглянуто, спочатку під час Американсько-європейської консенсусної конференції, скликаної в 1992 році Американським торакальним товариством (ATS) і Європейським товариством інтенсивної терапії (ESICM) [3], а пізніше – робочою групою з визначення ГРДС, скликаною ESICM у Берліні в 2012 році [4, 5].

Упродовж десятиліття після публікації Берлінського визначення виникло декілька подій, пов'язаних із лікуванням та вивченням ГРДС, які спонукали експертів до розгляду нового, розширеного, Берлінського визначення синдрому [6]. По-перше, неінвазивні пульсоксиметричні методи для оцінки критеріїв оксигенації при ГРДС були валідовані та застосовані у спостережних дослідженнях і клінічних випробуваннях [7-11]. По-друге, використання HFNO для

лікування тяжкої гіпоксемічної ДН суттєво зросло після публікації дослідження FLORALI (Клінічний ефект асоціації NIV та HFNO під час реанімації пацієнтів із гострим ураженням легень) у 2015 році [12]. Крім того, застосування HFNO набуло значної поширеності під час пандемії COVID-19 [13-15]. Виявилось, що пацієнти із гострою гіпоксемічною ДН, які отримують HFNO, не відповідають Берлінському визначенню ГРДС, яке вимагає інвазивної або неінвазивної штучної вентиляції легень (ШВЛ) із мінімум 5 см H₂O позитивного тиску наприкінці видиху (РЕЕП) [5, 16, 17]. По-третє, використання Берлінського визначення є проблематичним в умовах обмежених ресурсів, оскільки в закладах охорони здоров'я не завжди доступні рентгенографія грудної клітки (ГК), газометрія артеріальної крові та ШВЛ. Це стало причиною створення модифікації Берлінського визначення для медичних закладів з обмеженими ресурсами, запропонованої Кігалі [18]. Однак ця модифікація не була офіційно включена до сучасного визначення ГРДС. Нарешті, ультразвукове дослідження (УЗД) все частіше використовується у тяжкохворих пацієнтів із гострою гіпоксемічною ДН, іноді замінюючи традиційну рентгенографію ГК [19-21].

З метою детального розгляду вищезазначених змін у доказах і практиці у червні 2021 року було скликано глобальну консенсусну конференцію з широким міжнародним представництвом та досвідчених експертів галузі для надання рекомендацій щодо оновлення визначення ГРДС. Як тільки було досягнуто консенсусу щодо розширеного глобального визначення ГРДС, експертна група надала можливість клініцистам, дослідникам і представникам суміжних медичних спеціальностей з усього світу зробити свій

внесок в оновлення дефініції. Цей звіт містить рекомендації, прийняті під час консенсусної конференції, а також визначає пріоритети для подальших досліджень із метою оцінки впровадження оновлених критеріїв ГРДС, їх надійності та прогностичної валідності.

Результати

Глобальна дефініція ГРДС представлена в табл. 1. Резюме оновленого Берлінського визначення наведено в табл. 2. Рисунок ілюструє

Таблиця 1. Діагностичні критерії нового глобального визначення ГРДС			
Критерії, які застосовуються до всіх категорій ГРДС			
Фактори ризику та походження набряку	Спровокований гострим фактором ризику, таким як пневмонія, нелегенева інфекція, травма, гемотрансфузія, аспірація або шок. Набряк легень не пов'язаний виключно або головним чином із кардіогенним набряком легень/перевантаженням рідиною, а гіпоксемія/порушення газообміну не асоційовані головним чином з ателектазом. Однак ГРДС можна діагностувати за наявності цих станів, якщо також присутній фактор ризику ГРДС		
Терміни	Гострий початок або погіршення гіпоксемічної ДН протягом одного тижня після передбачуваної появи фактора ризику або виникнення нових чи погіршення наявних респіраторних симптомів		
Візуалізація ГК	Двосторонні помутніння на рентенограмі ГК та КТ або двосторонні лінії В і/або консолидації на УЗД*, що не повністю визначається випотом, ателектазом чи вузлами (діаметром <3 см)/утвореннями (діаметром >3 см)		
Критерії, які застосовуються до певних категорій ГРДС			
	Неінтубований ГРДС†	Інтубований ГРДС	Модифіковане визначення для медичних закладів з обмеженими ресурсами‡
Оксигенація§	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ мм рт. ст. або $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$ (якщо $\text{SpO}_2 \leq 97\%$) на HFNO з потоком ≥ 30 л/хв або NIV/CPAP із щонайменше 5 см H_2O наприкінці видиху	Легкий¶: $200 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ мм рт. ст. або $235 < \text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$ (якщо $\text{SpO}_2 \leq 97\%$) †Помірний: $100 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ мм рт. ст. або $148 < \text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 235$ (якщо $\text{SpO}_2 \leq 97\%$) Тяжкий: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ мм рт. ст. або $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 148$ (якщо $\text{SpO}_2 \leq 97\%$)	$\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$ (якщо $\text{SpO}_2 \leq 97\%$)†. Діагностика в умовах обмежених ресурсів не потребує ані PEEP, ані мінімальної швидкості потоку кисню
Примітки: CPAP – постійний позитивний тиск у дихальних шляхах; HFNO – високопоточкова назальна оксигенотерапія; NIV – неінвазивна вентиляція легень; PEEP – позитивний тиск наприкінці видиху; SpO_2 – сатурація, виміряна за допомогою пульсоксиметрії. * Оператор УЗД має добре володіти навичками використання ультразвуку для виявлення ознак двосторонньої втрати аерації легень (наприклад, численні лінії В і/або консолидації) та інших ультразвукових ознак, які вказують на некардіогенний набряк легень (наприклад, аномалії плевральної лінії). † Розрахунковий FiO_2 = вміст кисню у видихуваному повітрі (FiO_2) (наприклад, $0,21$) + $0,03 \times$ швидкість потоку O_2 (л/хв). ‡ Модифіковані критерії оксигенації можуть бути застосовані в медичних закладах, де газометрія артеріальної крові й/або HFNO, NIV та ШВЛ недоступні. § Аналіз газового складу крові та оксиметрію слід проводити, коли пацієнт перебуває у стані спокою та щонайменше через 30 хв після зміни положення, FiO_2 або швидкості потоку. Перед проведенням пульсоксиметрії слід переконатися у відповідній формі сигналу та правильному розташуванні оксиметра. Показник $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ недійсний при сатурації >97%. Пульсоксиметрія не рекомендована для діагностики, якщо є підозра на аномалію гемоглобіну (наприклад, метгемоглобінемія або карбоксигемоглобінемія). †† Якщо висота над рівнем моря становить >1000 м, застосуйте наступний коригуючий коефіцієнт: $(\text{PaO}_2 \text{ або } \text{SpO}_2)/\text{FiO}_2 \times$ (барометричний тиск/760). ††† Для всіх категорій тяжкості інтубованого ГРДС необхідний мінімальний PEEP складає 5 см H_2O . Пацієнти можуть переходити з однієї категорії в іншу залежно від перебігу захворювання.			

Таблиця 2. Резюме ключових відмінностей між новим глобальним визначенням ГРДС і Берлінським визначенням, включно з обґрунтуванням оновлених діагностичних критеріїв

Берлінське визначення	Обґрунтування для оновлення критеріїв	Як це розглядається в глобальному визначенні
Гострий початок протягом одного тижня після відомого патологічного стану (фактора ризику) або появи нових чи погіршення респіраторних симптомів	Початок може бути більш млявим у випадку певних захворювань, наприклад COVID-19	Включення пацієнтів із HFNO охоплюватиме пацієнтів із більш млявим перебігом, тому терміни виникнення ГРДС не були змінені
Двосторонній помутніння на рентгенограмі ОГК або КТ, які не повністю пояснюються випотом, колапсом частки/легені або вузлами	Рентгенографія ГК та КТ недоступні в деяких медичних закладах	УЗД можна використовувати для виявлення двосторонньої втрати аерації легеневої тканини (множинні лінії В і/або консолідації), якщо оператор володіє достатніми навичками інтерпретації результатів УЗД
Три категорії тяжкості, визначені за PaO_2/FiO_2	Пульсоксиметричне вимірювання SpO_2/FiO_2 широко використовується та є перевіреною альтернативою PaO_2/FiO_2	SpO_2/FiO_2 може використовуватися для діагностики та оцінки тяжкості, якщо $SpO_2 \leq 97\%$
PEEP ≥ 5 см H_2O є вимогою до інвазивної або неінвазивної ШВЛ, необхідною для всіх категорій тяжкості ГРДС. Цій вимозі також відповідає CPAP ≥ 5 см H_2O	HFNO все частіше використовується у пацієнтів із тяжкою гіпоксемією, які відповідають критеріям ГРДС. Інвазивна та неінвазивна ШВЛ недоступна в медичних закладах з обмеженими ресурсами	Нова категорія неінтубованого ГРДС, створена для пацієнтів на HFNO ≥ 30 л/хв, які відповідають критеріям ГРДС. Модифіковане визначення ГРДС для закладів охорони здоров'я з обмеженими ресурсами не потребує PaO_2/FiO_2 , PEEP або HFNO
Примітки: ГРДС – гострий респіраторний дистрес-синдром; COVID-19 – коронавірусна хвороба; CPAP – постійний позитивний тиск у дихальних шляхах; PEEP – позитивний тиск наприкінці видиху; SpO_2 – сатурація, виміряна за допомогою пульсоксиметрії.		

більшість елементів розширеної глобальної дефініції ГРДС і порівняння його з Берлінським визначенням. Консенсусні рекомендації для кожної категорії разом із обґрунтуванням і коментарями наведені нижче.

Концептуальна модель

Члени комітету дійшли згоди в тому, що концептуальна модель, викладена в Берлінському визначенні, із незначними змінами продовжує відображати сучасне розуміння та патофізіологію ГРДС (табл. 1).

ГРДС – це гостре дифузне запальне ураження легень, спричинене такими факторами ризику, як пневмонія, нелегенева інфекція, травма, трансфузія, опік, аспірація або шок. Отримане ураження призводить до набряку легень

через збільшення проникності легневих судин і альвеолярного епітелію. Крім того, гравітаційний ателектаз сприяє втраті аерованої легеневої тканини. Клінічними ознаками ГРДС є артеріальна гіпоксемія та двостороннє помутніння на рентгенограмі ГК, пов'язане зі збільшенням шунтування, розширенням альвеолярного мертвого простору та зниженням еластичності легень. На клінічну картину ГРДС впливають стратегія лікування, зокрема початковий рівень PEEP [4], режим інфузійної терапії [22], седация та нервово-м'язова блокада [10, 23] і положення пацієнта лежачи [24]. Отримані гістологічні дані при ГРДС включають внутрішньоальвеолярний набряк, запалення, утворення гіалінової мембрани та альвеолярний крововилив, який часто називають дифузним альвеолярним ураженням;

однак ці гістологічні особливості присутні не завжди і не є необхідними для клінічного діагностування ГРДС [25].

Час, фактори ризику та позалегенові фактори

Експерти, які увійшли до складу комітету, погодилися з тим, що чинний термін (часові рамки) для діагностування ГРДС має бути збережений: гострий початок або погіршення гіпоксемічної ДН визначаються як такі, що виникли протягом одного тижня після появи сприятливого фактора ризику або впродовж одного тижня після появи або погіршення респіраторних симптомів. Комітет розглянув можливість подовження часу до виникнення гіпоксемічної ДН, оскільки тривалі симптоми можуть передувати прогресуванню до тяжкої ДН, як у випадку з COVID-19; однак розширення визначення для включення HFNO дозволяє проводити ранню діагностику ГРДС, тому однотижневий термін для гострого початку ДН було збережено. Експерти наголосили, що гострий початок або погіршення гіпоксемічної ДН і набряку легень не слід асоціювати виключно або головним чином із кардіогенним набряком легень або переважанням рідиною, ателектазом або колапсом легень, плевральним випотом або легеневою емболією. ГРДС можна діагностувати за наявності цих станів, за умови що присутній фактор ризику ГРДС і клініцист вважає, що інші стани (наприклад, переважання рідиною, ателектаз) малоімовірні як основні причини гіпоксемії. ГРДС також може бути діагностований за наявності хронічного захворювання легень, наприклад хронічного обструктивного, інтерстиціального захворювання легень або легеневої гіпертензії, у випадку якщо гостра гіпоксемічна ДН не є головною причиною основних захворювань, зазначених вище.

Візуалізація грудної клітки

Комітет погодився, що візуалізація ГК має включати двосторонні рентгенологічні (рентгенографія ГК або комп'ютерна томографія [КТ]) або ультразвукові зображення, на яких виявлені зміни вказують на втрату

аерації легень, що не повністю пояснюється випотом, ателектазом або вузлами (діаметром <3 см)/утвореннями (діаметром >3 см).

Хоча ідентифікація двосторонніх помутнінь за допомогою рентгенографії ГК має низьку надійність [26], цей метод візуалізації все ж є найпоширенішим діагностичним підходом у тяжкохворих пацієнтів. Цей факт сприяв створенню рекомендації щодо збереження рентгенографії ГК у визначенні ГРДС, незважаючи на існуючі обмеження. Крім того, експерти рекомендували визнати УЗД як метод виявлення ознак втрати аерації легень, що відповідає набряку (некардіогенному) легень або консолідації легень, особливо коли рентгенографія ГК або КТ недоступні [27-29]. Є докази того, що УЗД може бути надійним методом, якщо оператор (спеціаліст УЗД) має необхідну компетенцію та навички для виявлення двосторонньої консолідації та некардіогенного набряку легень. Таким чином, УЗД є цінним методом візуалізації, особливо у медичних закладах з обмеженими ресурсами [18-20].

Оксигенація

Із метою розширення чинного визначення експерти запропонували три категорії ГРДС: неінтубований, інтубований та модифікована категорія для закладів з обмеженими ресурсами (табл. 1, рисунок). Були надані рекомендації щодо включення пацієнтів, які потребують мінімального рівня кисневої підтримки або методом NIV (згідно з Берлінськими критеріями), або HFNO, до категорії неінтубованого ГРДС. Проте цей підхід обмежує визначення ГРДС медичними закладами, які мають доступ до апаратів підтримки дихання. Члени комітету дійшли згоди, що обмеження ресурсів не має впливати на потенціал відповідності діагностичним критеріям синдрому. Таким чином, офіційно затверджене клінічне визначення ГРДС у модифікації Kigali [18, 30] є рекомендованим для закладів охорони здоров'я, у яких недоступні сучасні апарати підтримки дихання.

Від моменту публікації результатів дослідження FLORALI [12] використання HFNO


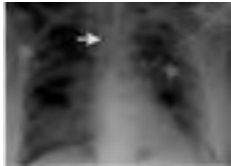



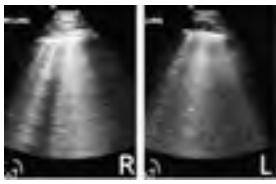
Опис пацієнта	Сатурація/оксигенотерапія	Категорія ГРДС
 <p>Чоловік, 68 років, з абдомінальним сепсисом, септичним шоком та гострою гіпоксемічною ДН</p>	 <p>ШВЛ FiO₂ 0,5 PaO₂ 75 P/F=150 мм рт. ст.</p>	Інтубований ГРДС Тяжкість: помірна Типовий пацієнт, включений до попереднього Берлінського визначення
 <p>Жінка, 54 років, із раком молочної залози в анамнезі, COVID-19, пневмонією та задишкою, яка посилилася впродовж останніх 6 днів</p>	 <p>HFNO 40 л/хв FiO₂ 0,80 SpO₂ 91% S/F=114</p>	Неінтубований ГРДС Нова категорія у глобальному визначенні
 <p>Жінка, 39 років, з абдомінальним сепсисом та грамнегативною бактеріємією, яка перебуває в невеликому медичному закладі з недостатнім обладнанням, без можливості проведення газометрії, радіографії та ШВЛ</p>	 <p>Додатковий кисень через маску 15 л/хв FiO₂ 0,6 SpO₂ 85% S/F=142</p>	ГРДС у медичних закладах з обмеженими ресурсами Нова категорія у глобальному визначенні, відповідно до модифікації Kigali

Рис. Репрезентативні випадки з описами пацієнтів, зображеннями легень і даними щодо сатурації для трьох категорій ГРДС у глобальному визначенні: інтубований (зверху), неінтубований (посередині) та категорія для медичного закладу з обмеженими ресурсами (знизу)

Пацієнта, що перебуває в закладі охорони здоров'я з обмеженими ресурсами, можна ідентифікувати за допомогою або УЗД (знімок знизу демонструє двосторонні дифузні В-лінії в незалежних ділянках легень), або рентгенографії ГК чи КТ.

Крім того, лише пацієнт з інтубованим ГРДС (зверху) відповідає критеріям Берлінського визначення ГРДС. Стрілкою позначено ендотрахеальну трубку. F – жіноча стать; M – чоловіча стать; P/F – PaO₂/FiO₂; S/F – SpO₂/FiO₂; SpO₂ – сатурація, виміряна за допомогою пульсоксиметрії.

значно зросло. Пандемія COVID-19 продемонструвала, що пацієнти, які отримували HFNO, справді можуть мати ГРДС [31]. У дослідженні V.M. Ranieri et al. (2022) 93% пацієнтів із COVID-19, яким було проведено HFNO, продовжували відповідати критеріям оксигенації при ГРДС, включаючи критерії тяжкого ГРДС, після інтубації та лікування за допомогою ШВЛ і РЕЕР [13]. Хоча рівень летальності пацієнтів, які отримували лише HFNO (тобто тих, хто ніколи не прогресував до інвазивної ШВЛ), був нижчим і зіставним із рівнем летальності тих хворих, кому була проведена виключно неінвазивна ШВЛ [13] і які наразі відповідають Берлінським критеріям ГРДС. Важливою перевагою включення пацієнтів, яким проводять HFNO, до категорії ГРДС згідно з переглянутим

визначенням є те, що ГРДС можна розпізнати раніше, що робить доцільним проведення клінічних досліджень, які вивчають наслідки ранніх втручань. Оновлення діючого визначення ГРДС дозволить дослідникам порівняти лікувальні підходи та результати пацієнтів у кожній категорії ГРДС (неінтубовані, інтубовані та категорії для медичних закладів з обмеженими ресурсами). Варіант з обмеженими ресурсами дозволить науковцям у країнах із низьким рівнем доходу ідентифікувати пацієнтів із ГРДС у своїх лікарнях і проводити клінічні дослідження.

Члени комітету схвалили використання сатурації, виміряної за допомогою пульсоксиметрії SpO₂/FiO₂, як альтернативу PaO₂/FiO₂ для діагностики ГРДС. Хоча аналіз газового складу артеріальної крові є золотим стандартом для

оцінки гіпоксемії при ГРДС, альтернативне використання показника SpO_2/FiO_2 було додано з двох причин: 1) неможливість постійного контролю газометрії артеріальної крові у закладах охорони здоров'я з обмеженими ресурсами і 2) зниження частоти моніторингу газового складу крові у країнах із високим доходом. Як лінійне, так і нелінійне обчислення PaO_2/FiO_2 із SpO_2/FiO_2 демонструють хороші показники, якщо SpO_2 становить $\leq 97\%$ (за відсутності аномалії гемоглобіну, про що йдеться у примітці до таблиці) [7, 8, 32, 33]. У нещодавно опублікованих клінічних дослідженнях, метою яких було вивчення ГРДС, показник SpO_2/FiO_2 використовувався як критерій включення пацієнтів [10]. Пацієнти із ГРДС, діагностованим за допомогою співвідношення SpO_2/FiO_2 , мають клінічні результати, зіставні з тими хворими, у яких ГРДС був підтверджений шляхом аналізу газового складу артеріальної крові [34]. Експерти дійшли згоди щодо використання лінійного рівняння Райса для визначення граничних показників SpO_2/FiO_2 [7], оскільки його чутливість і специфічність для гіпоксемії можна порівняти з нелінійними розрахунками і його простіше обчислити [32, 35].

Хоча доступність перевіреного неінвазивного та економічно вигідного методу оцінки оксигенації крові має очевидні переваги, пульсоксиметри можуть бути недостатньо чутливими до гіпоксемії у пацієнтів із темним відтінком шкіри та хворих у шоковому стані [36-41]. Ці обмеження викликають занепокоєння, враховуючи те, що оновлене визначення ГРДС має сприяти рівності в закладах охорони здоров'я та може бути застосоване до більшості груп пацієнтів, з огляду на те що багато пацієнтів із ГРДС мають погану системну перфузію. Тим не менше комітет вважає, що доступність пульсоксиметрії в усіх закладах охорони здоров'я переважає недолік, зумовлений недіагностованою гіпоксемією у деяких пацієнтів при застосуванні цього методу, оскільки загальний ефект полягатиме в підвищенні рівності в медичних закладах, умови яких не забезпечують достатній рівень діагностики ГРДС. Результати деяких досліджень продемонстрували

більш високу прогнозовану летальність, оскільки включали лише пацієнтів із PaO_2/FiO_2 150 мм рт. ст., що не є межею, зазначеною у Берлінських критеріях. Згідно з висновками клінічних досліджень, Берлінські категорії тяжкості ідентифікують зростаючий рівень летальності зі збільшенням ступеня тяжкості, незалежно від того, чи використовуються початкові співвідношення PaO_2/FiO_2 [4], чи умовний розрахунок SpO_2/FiO_2 [42]. Переконливих доказів щодо необхідності зміни категорій тяжкості надано не було. Однак значення SpO_2/FiO_2 мають відповідати критеріям гіпоксемії для кожної категорії.

Висновки

Нове глобальне визначення ГРДС містить рекомендації щодо оновлення Берлінських критеріїв ГРДС у певних ключових пунктах, ґрунтуючись на існуючих доказах і даних клінічної практики. Пацієнти, які отримують HFNO при швидкості потоку $O_2 \geq 30$ л/хв, можуть бути включені до оновлених критеріїв ГРДС, а рівень сатурації, виміряний шляхом пульсоксиметрії, може бути використаний замість газометрії артеріальної крові при діагностиці ГРДС. Пацієнти медичних закладів з обмеженими ресурсами більше не будуть виключені з визначення ГРДС і можуть бути включені до епідеміологічних та клінічних досліджень. УЗД може використовуватися як метод візуалізації, коли рентгенографія ГК і/або КТ недоступні, за умови що оператор має достатню кваліфікацію та володіє необхідними навичками. Нарешті, оновлені рекомендації щодо глобального визначення ГРДС сприятимуть певним важливим напрямкам майбутніх досліджень.

Реферативний огляд підготувала Дарина Чернікова

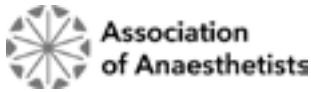
За матеріалами: Matthay M.A., Arabi Y., Arroliga A.C., Bernard G., Bersten A.D., Brochard L.J., Calfee C.S., Combes A., Daniel B.M., Ferguson N.D., Gong M.N., Gotts J.E., Herridge M.S., Laffey J.G., Liu K.D., Machado F.R., Martin T.R., McAuley D.F., Mercat A., Moss M., Mularski R.A., Pesenti A., Qiu H., Ramakrishnan N., Ranieri V.M., Rivello E.D., Rubin E., Slutsky A.S., Thompson B.T., Twagirumugabe T., Ware L.B., Wick K.D. A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024 Jan 1;209(1):37-47. doi: 10.1164/rccm.202303-0558WS. PMID: 37487152.

К. Ель-Богдядлі, відділення анестезії та періопераційної медицини Фонду Національної служби охорони здоров'я (NHS) Гая та Сент-Томаса, Королівський коледж Лондона, Велика Британія

Н.А. Леві, відділення анестезії та періопераційної медицини, Фонд Національної служби охорони здоров'я Західного Саффолку, Велика Британія

В.Дж. Фосетт, відділення анестезії та медицини болю Королівського Фонду Національної служби охорони здоров'я Суррею, Велика Британія, та співавтор.

Періопераційне лікування болю в дорослих: міждисциплінарна консенсусна настанова Асоціації анестезіологів і Британського товариства болю



Майже половина дорослих пацієнтів, які перенесли оперативне втручання, відчувають помірний або сильний післяопераційний біль. Недостатнє знеболення перешкоджає післяопераційному відновленню та функціонуванню пацієнта і може бути пов'язане з несприятливими коротко- та довгостроковими наслідками. Ця міждисциплінарна консенсусна настанова містить принципи, які можуть сприяти одужанню та відновленню функції і яких повинні дотримуватися медичні працівники, лікувальні заклади та пацієнти протягом усього періопераційного періоду. Експерти провели цілеспрямований огляд літератури з подальшим аналізом за чотирьохетапним модифікованим методом Дельфі з метою формулювання рекомендацій для установ й окремих осіб.

Розроблені рекомендації охоплюють увесь періопераційний період, включаючи догоспітальний етап, госпіталізацію, інтраопераційний період, перебування у відділенні інтенсивної терапії, а також виписку зі стаціонару та подальше спостереження. Крім того, автори настанови надали загальні принципи періопераційного лікування болю, які мають бути враховані клініцистами протягом усього періопераційного періоду, у тому числі: оцінка болю для сприяння відновленню; використання мультимодальної аналгезії (ММА), включаючи регіонарну анестезію; нефармакологічні стратегії; безпечне використання опіоїдів; використання протоколів і навчання персоналу нагляду за пацієнтами з післяопераційним болем.

Ключові слова: аналгезія, біль, періопераційний період, мультимодальна аналгезія, хірургія.

Гострий біль виникає внаслідок травмування тканин, пов'язаного з хірургічним втручанням. Хоча профілактика та полегшення післяопераційного болю є головним принципом менеджменту хірургічних втручань, пацієнти продовжують відчувати інтенсивний біль після операцій.

Післяопераційний больовий синдром часто контролюється неналежним чином за допомогою застарілих інструментів, таких як «драбина знеболення» Всесвітньої організації охорони

здоров'я (ВООЗ) [1]; введення опіоїдів відповідно до числових показників болю; і дискредитована кампанія «Біль як 5-й життєво важливий знак» (P5VS) [2, 3]. Ці стратегії ґрунтуються на припущенні, що полегшення болю є єдиною метою лікування післяопераційного больового синдрому, утім насправді існує кілька цілей [4], зокрема сприяння одужанню (рис. 1).

Ця консенсусна настанова розглядає організаційні та знеболювальні підходи, які можуть бути запроваджені на різних етапах

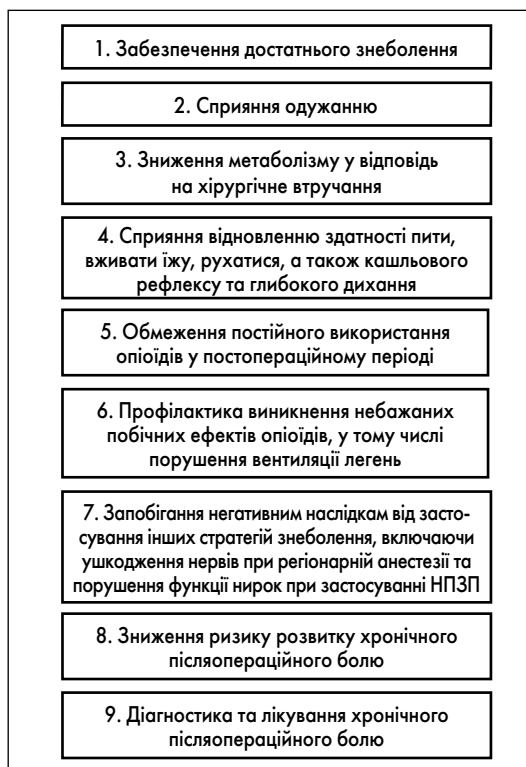


Рис. 1. Цілі післяопераційного знеболення

інтегрованого спільного періопераційного періоду нагляду.

Принципи, описані в настанові, застосовуються до всіх медичних професій на кожному

етапі (у тому числі після виписки зі стаціонару) і спрямовані на допомогу в післяопераційному відновленні дорослих пацієнтів.

Автори настанови посилаються на попередні гайдлайни щодо зменшення несприятливих наслідків застосування опіоїдів, але не надають рекомендацій щодо лікування хронічного післяопераційного болю. Експерти сподіваються, що ця консенсусна настанова покращить якість медичної допомоги дорослим пацієнтам, які перенесли операцію, шляхом оптимізації лікування болю.

Роль внутрішньолікарняного менеджменту

У кожному медичному закладі має бути команда зі знеболення, яка повинна сприяти дотриманню оптимального періопераційного лікування болю, навчати персонал, а також запроваджувати місцеві протоколи та забезпечувати доступність відповідної документації з інформацією про пацієнта.

Загальні принципи лікування післяопераційного болю

Досягнення цілей періопераційного полегшення болю вимагає втручань на різних етапах інтегрованого спільного періопераційного періоду нагляду (рис. 2). Багато з цих втручань і принципів можуть бути застосовані до всієї періопераційної фази. Наразі визнано, що



Рис. 2. Загальні принципи періопераційного знеболення

єдине використання числової оцінки болю для визначення об'єму анальгетичних втручань може нашкодити через надмірне вживання опіоїдів, що тягне за собою такі негативні наслідки, як надмірна седация та збільшення ризику розвитку опіоїдної залежності [5]. Існує невизначеність щодо порівняльної ефективності одновимірних інструментів оцінки болю, натомість все більше визнається, що оцінка болю, яка використовується для вибору анальгетичної стратегії, має базуватися на функціональних ознаках [6].

Щоб досягти оптимального полегшення болю, яке б відповідало всім цілям знеболення, слід розглянути різноманітні знеболювальні підходи протягом інтегрованого періопераційного шляху, охоплюючи ММА (у тому числі безпечне використання опіоїдів) і нефармакологічні стратегії (див. рис. 1). Принцип ММА полягає в тому, що кращого знеболення можна досягти шляхом поєднання анальгетиків із різними механізмами дії, які забезпечують синергійний ефект. Цей підхід дозволяє знизити ефективні дози кожного препарату, потенційно зменшуючи ризик побічних ефектів порівняно з використанням окремих препаратів [7].

Для ММА можна використовувати парацетамол, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), α_2 -агоністи, NMDA-антагоністи, кортикостероїди, лідокаїн, а також регіонарну анестезію (табл. 1) [8-11]. Мультиmodalний підхід також включає нефармакологічні засоби, які мають потенційні переваги у знеболенні, менші ризики та допомагають зменшити як необхідну дозу, так і можливі побічні ефекти використовуваних препаратів. Хоча вчені ще знаходяться в пошуку надійних доказів ролі деяких із цих втручань, на сьогодні нефармакологічні методи включають періопераційне навчання [12, 13]; гуманістичне спілкування [14, 15]; уникнення ноцебо [16]; уважність і медитацію [17]; когнітивно-поведінкову терапію [18, 19]; перед- [20-22] і післяопераційну фізіотерапію, активність і фізичні вправи [23-25]; акупунктуру [26-28]; черезшкірну електричну стимуляцію нервів (TENS) (табл. 2) [29].

• Протягом усього періопераційного періоду має проводитися оцінка болю, яку слід

використовувати для визначення анальгетичного підходу, ґрунтуючись на показниках функції, а не на числових показниках болювого синдрому.

- Слід заохочувати проведення ММА протягом усього періопераційного періоду та за відсутності протипоказань, використовуючи парацетамол, НПЗП, α_2 -агоністи, NMDA-антагоністи, кортикостероїди та регіонарну анестезію.

- Слід заохочувати впровадження нефармакологічних стратегій упродовж усього періопераційного періоду, щоб зменшити ризики, пов'язані з анальгезією, і тяжкість післяопераційного болю.

- Якщо на будь-якій стадії періопераційного періоду використовуються опіоїди, слід також призначати препарати для усунення їх побічних ефектів, такі як проносні, протиблювотні засоби та налоксон.

- За можливості слід використовувати регіонарну анестезію.

- Протоколи та підтримка для проведення регіонарної анестезії мають бути доступними у всій лікарні.

- Персонал має бути навчений виявляти та лікувати ускладнення регіонарної анестезії.

Догоспітальний етап

Пацієнти повинні пройти передопераційний скринінг на наявність модифікованих факторів ризику сильного гострого та хронічного післяопераційного болю. Ці фактори включають вживання великих доз опіоїдів, слабкість, занепокоєння, депресію, а також особливості способу життя (зайва вага, куріння, вживання алкоголю та наркотичних засобів).

- Передопераційний менеджмент має включати спільне прийняття рішень щодо методів знеболення, обговорення ризиків і переваг періопераційних стратегій лікування болю, включаючи методи регіонарної анестезії.

- У пацієнтів, які приймають високі дози опіоїдів, застосування наркотичних анальгетиків має бути зменшено до госпіталізації, якщо це можливо.

- Пацієнтам слід давати вичерпні поради та формувати реалістичні очікування щодо періопераційного болю. Уся інформація має

бути надана як в усній, так і в письмовій формі як нагадування про обговорення.

- Пацієнти, які мають високий ризик сильного післяопераційного болю, постійного післяопераційного вживання опіоїдів або ознаки хронічного больового синдрому, мають бути ідентифіковані до операції з метою розробки міждисциплінарного плану знеболення із залученням команди з лікування гострого болю, хірургічної та анестезіологічної бригади.

Госпітальний етап

Госпіталізація з метою хірургічного лікування все частіше відбувається в день операції. Загалом, є лише небагато втручань, які могли б забезпечити значущі та стійкі зміни результатів знеболення. Однак на цьому етапі нагляду за пацієнтом слід враховувати загальні принципи періопераційного лікування болю.

Інтраопераційний етап

Цілями інтраопераційної аналгезії є:

- зменшити реакції на хірургічний стрес;
- переконатися, що пацієнт відчувається комфортно наприкінці оперативного втручання та після закінчення дії анестезії;
- забезпечити знеболення у ранньому післяопераційному періоді та при переведенні до палати. Загальною метою цього етапу є оптимізація знеболення для забезпечення комфорту пацієнта, що сприятиме одужанню.

- Інтраопераційна аналгезія має бути мультимодальною і поширюватися на післяопераційний період.

- Регіонарну анестезію, пов'язану з хірургічним втручанням, слід вважати важливим елементом ММА, коли це можливо.

- Інтраопераційне лікування болю має ґрунтуватися на персоналізованому підході з використанням доказових рекомендацій, які стосуються конкретної процедури.

Вігдління нагляду після анестезії (РАСУ)

Керівництво Королівського коледжу анестезіологів щодо надання анестезії рекомендує пацієнтам залишатися у РАСУ до тих пір, поки вони не стануть стабільними та, швидше

за все, не потребуватимуть невідкладної допомоги анестезіолога [30].

Персонал РАСУ має бути доступним для зв'язку в денний та позаробочий час, щоб підтримувати надання аналгезії.

Перебування в палаті

Метою нагляду в палаті до та після операції є вирішення як очікуваних, так і непередбачуваних післяопераційних медичних або хірургічних проблем паралельно зі сприянням реабілітації та забезпеченням своєчасного планування виписки. Метою лікування болю при переведенні пацієнта до палати є забезпечення комфорту та полегшення функціональної активності з мінімізацією ризику виникнення марення, декондиціонування, дистресу, пов'язаного з болем, набутого захворювання (наприклад, післяопераційні легеневі ускладнення), довготривалої опіоїдної залежності та відстроченої виписки. Сприяння своєчасній мобілізації та оптимізації функції зовнішнього дихання вимагає особливої уваги з огляду на наявний страх пацієнтів перед початком рухів. Крім того, потрібно керувати очікуваннями пацієнтів і персоналу для усвідомлення того, що мобілізація та фізіотерапія не можуть бути безболісними.

Як і у випадку із загальними принципами, слід призначати ММА із простою аналгезією, включаючи парацетамол і НПЗП, якщо це доцільно.

- Слід призначати опіоїди негайного вивільнення, щоб полегшити функцію, а не зменшити інтенсивність болю.

- Композиції з модифікованим вивільненням і складні опіоїдні препарати не слід використовувати рутинно для лікування гострого післяопераційного болю. При застосуванні анальгетиків, у тому числі опіоїдів, слід обирати найнижчу ефективну дозу та пероральний шлях, коли це можливо, а початкові дози мають відповідати віку.

- Слід уникати одночасного застосування седативних препаратів, якщо це можливо, або, якщо цього уникнути неможливо, використовувати мінімальні можливі дози протягом

найкоротшого періоду часу та ретельно спостережати за пацієнтами щодо ознак порушення дихання, спричиненого опіоїдами.

- Слід контролювати вітальні показники у пацієнтів, які отримують опіоїди, щоб переконатися, що седация контролювана, і запобігти ранньому порушенню вентиляції, спричиненому опіоїдами.

- Необхідно залучати фахівців із команди анальгезії у пацієнтів, у яких больовий синдром виходить за межі очікуваного, або у тих, хто потребує передових методів знеболення.

Підготовка до випуску зі стаціонару

Щоб знизити ризик побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням опіоїдів, після випуски, а також з метою полегшення одужання пацієнти та особи, які за ними доглядають, потребують вказівок щодо використання, зберігання та утилізації знеболювальних препаратів. Тривале післяопераційне застосування опіоїдів продовжує викликати занепокоєння в усьому світі, адже воно пов'язане з гіршими післяопераційними наслідками для здоров'я та підвищенням рівня смертності [31–34].

Рішення щодо припинення анальгезії має бути обґрунтованим. Концепція «зворотної драбини знеболення» може бути корисною для зменшення та припинення прийому опіоїдів, а отже, зменшення ризику постійного післяопераційного застосування опіоїдів. Експерти пропонують регулярне застосовування простого знеболення з обмеженням використання опіоїдів для сприяння мобілізації пацієнта [35], із подальшим припиненням прийому НПЗП і, нарешті, відміною звичайного парацетамолу.

- Перш ніж призначити опіоїди на етапі випуски, слід обговорити з пацієнтом ризики та особливості толерантності, залежності й звикання, а також узгодити разом із ним стратегію лікування та план завершення лікування.

- Мають бути розроблені місцеві протоколи щодо призначення ліків при випусці пацієнта після операції, тривалістю не більше 7 днів, із вказівками щодо того, як задовольнити будь-які поточні потреби у знеболенні по закінченні цього терміну.

- Пацієнтам має бути доступна інформація з порадами щодо самостійного введення препарату, припинення анальгезії, утилізації невикористаних анальгетиків та безпеки водіння/роботи з механізмами під час прийому опіоїдів. Якщо пацієнти отримували блокаду регіонарних нервів, слід видавати їм спеціальні листівки з відповідною інформацією.

- У виписці має бути чітко вказано рекомендований опіоїд, показання, доза та тривалість прийому.

Амбулаторне лікування після випуски

Після випуски пацієнта зі стаціонару післяопераційний біль, що зберігається, як правило, лікується в закладах первинної медичної допомоги.

Клініцисти повинні уникати виписування повторних рецептів і рекомендувати пацієнтам утримуватися від керування автомобілем, перебуваючи під впливом наркотичних анальгетиків, бути обережними з прийомом опіоїдів та використовувати принципи безпечного зберігання та утилізації препаратів.

- Якщо післяопераційний біль не піддається контролю, команда первинної медичної допомоги повинна направити пацієнта для повторного огляду хірургічною бригадою.

Вігдління інтенсивної терапії (ICU)

Існують рекомендації, засновані на принципах доказової медицини, які описують лікування болю в ICU [36]. Оцінку та лікування больового синдрому пропонується розглядати як частину кампанії ICU Liberation (алгоритм ABCDEF), що підтримує міжпрофесійну команду ICU з метою надання високоякісної невідкладної допомоги, яка б забезпечувала найкращі результати для пацієнтів після випуски з ICU [37].

У ICU слід постійно проводити оцінку болю за допомогою спеціалізованих шкал болю, рекомендованих до використання саме в ICU (включно з поведінковою шкалою болю та інструментом спостереження за болем в ICU, коли пацієнти не можуть самостійно повідомити про це).

Таблиця 1. **Короткий огляд системних неопіїдних анальгетиків, які можна використовувати як частину ММА (не включено засоби для регіонарної анестезії)**

Клас препаратів і приклади	Вплив на постопераційний біль	Коментарі
Парацетамол (ацетамінофен)	<ul style="list-style-type: none"> Ефективне знеболення Уникнення опіїдів Зменшення випадків ORADEs 	<ul style="list-style-type: none"> Менше побічних ефектів, ніж у НПЗП Пероральним препаратом надається перевага, оскільки вони настільки ж ефективні, як і внутрішньовенні, дешевші, мають менший вміст вуглецю, не знижують мобільність пацієнта і, таким чином, сприяють функціональній активності
Неселективні НПЗП (ібупрофен, диклофенак)	<ul style="list-style-type: none"> Ефективне знеболення Уникнення опіїдів Зменшення випадків ORADEs 	<ul style="list-style-type: none"> Застосування обмежене лікарською взаємодією, супутніми хворобами та можливими побічними ефектами Перевага надається пероральній формі Синергічний ефект із парацетамолом
Селективні НПЗП (целекоксиб, паракоксиб)	<ul style="list-style-type: none"> Ефективне знеболення Уникнення опіїдів Зменшення випадків ORADEs 	<ul style="list-style-type: none"> Короткотривале застосування (<7 днів) паракоксибу не спричиняє гастропатії у пацієнтів літнього віку Довготривале застосування пов'язане з гастропатією та серцево-судинними ускладненнями Відсутній вплив на функції тромбоцитів
Агоністи α_2 -адренергічних рецепторів (клонідин, дексметомідин)	<ul style="list-style-type: none"> Ефективне знеболення Уникнення опіїдів Зменшення випадків ORADEs 	<ul style="list-style-type: none"> Клонідин не знижує інтенсивність болю, але зменшує застосування опіїдів, тоді як дексметомідин знижує як інтенсивність болю, так і застосування опіїдів Застосування обмежується седативним ефектом та гіпотензією
Антагоністи NMDA-рецепторів (кетамін, магній)	<ul style="list-style-type: none"> Ефективне знеболення Уникнення опіїдів Зменшення випадків ORADEs Зменшення післяопераційних нудоти та блювання 	<ul style="list-style-type: none"> Низькі дози інтраопераційного внутрішньовенного (в/в) введення кетаміну не мають зв'язку з дисоціативними синдромами Низькі дози в/в і перорального прийому кетаміну можна застосовувати після операції у пацієнтів із сильним болем Інтраопераційне в/в введення магнію може призводити до гіпотензії, а також існують дані щодо синергізму магнію із блокаторами нервово-м'язової передачі, що збільшує залишковий параліч Корисно застосовувати магній у пацієнтів із толерантністю до опіїдів для запобігання гострій, індукованій опіїдами гіпералгезії, пов'язаній із застосуванням реміфентанілу Кетамін і магній є синергічними препаратами через множинну дію магнію в різних ланках метаболізму
Кортикостероїди (дексаметазон)	<ul style="list-style-type: none"> Ефективне знеболення Зменшення випадків ORADEs Зниження ризику рецидиву болю після регіонарної аналгезії 	<ul style="list-style-type: none"> Частіше рекомендований і використовується для знеболювального ефекту, а також для профілактики післяопераційних нудоти та блювання Мінімальний вплив на рівень глюкози крові у пацієнтів із добре контрольованим діабетом або без діабету в анамнезі
Альфа-2-дельта-ліганди, габапентиноїди (габапентин, прегабалін)	<ul style="list-style-type: none"> Опіїд-зберігаючий ефект Зменшення випадків ORADEs Зменшення фантомного болю в кінцівках Зниження гіпералгезії/ толерантності до опіїдів у пацієнтів зі стійкістю до опіїдів 	<ul style="list-style-type: none"> Обмеження щодо седації, запаморочення, постуральної гіпотензії та ризику опіїд-індукованих порушень вентиляції легень Не рекомендоване рутинне застосування у пацієнтів, які не приймають габапентиноїди
Лідокаїн	<ul style="list-style-type: none"> Ефективне знеболення Опіїд-зберігаючий ефект 	<ul style="list-style-type: none"> Докази застосування тільки в абдомінальній хірургії Ризик токсичності при місцевому знеболенні Застосування не може бути рекомендоване без відповідного медичного забезпечення та спеціальної згоди пацієнта

Примітки: НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати; ORADEs – пов'язані з опіїдами побічні реакції; NMDA – N-метил-D-аспартат.

Таблиця 2. Короткий огляд нефармакологічних втручань, які можуть бути використані в рамках періопераційної мультимодальної аналгезії

Вид терапії	Тип втручання	Коментарі
Психологічні методи	<ul style="list-style-type: none"> • Передопераційне навчання • Післяопераційне навчання • Гуманістичне, орієнтоване на пацієнта спілкування • Уникнення ефекту ноцебо • Усвідомленість і медитація • Когнітивно-поведінкова терапія 	<ul style="list-style-type: none"> - Передопераційна інформація про процедуру та знеболення може покращити контроль болю та скоротити час відновлення - З'являються нові докази того, що післяопераційне навчання щодо прийому анальгетиків знижує як показники інтенсивності болю, так і застосування опіоїдів - Передопераційне емпатичне спілкування може зменшувати післяопераційний біль, час відновлення та тривалість перебування у стаціонарі - Рекомендовано уникати негативних пропозицій або слів з негативною оцінкою, що призводять до неприємних або небажаних наслідків втручання. Існують докази того, що ноцебо-спілкування може бути пов'язане з гіршими показниками болю - Сучасні дані свідчать про те, що це може призводити до зниження інтенсивності післяопераційного болю та уникнення застосування опіоїдів - Наявні дані свідчать про те, що це може призводити до зниження інтенсивності післяопераційного болю та полегшувати одужання, але не зменшує застосування опіоїдів
Фізична терапія	<ul style="list-style-type: none"> • Передопераційна фізіотерапія • Післяопераційна фізіотерапія, активність і фізичні вправи 	<ul style="list-style-type: none"> - Може зменшувати біль, ризик поведінки уникнення контакту, покращувати якість життя та рівень фізичної активності перед операцією - Ефективні у сприянні відновленню після хірургічного втручання, але надійні докази впливу на показники болю та застосування опіоїдів є обмеженими
Пасивне застосування фізичних методів	<ul style="list-style-type: none"> • Кріотерапія • Акупунктура та акупресура • TENS 	<ul style="list-style-type: none"> - Наявні деякі докази знеболювального ефекту в хірургії колінного суглоба, але не перевершує компресійну терапію при ендопротезуванні - Деякі докази на користь знеболення встановлені в окремих випадках - Зменшує гострий біль порівняно з відсутністю TENS після низки хірургічних процедур

• Біль слід розглядати як причину збудження або марення у критично хворих пацієнтів.

• Пацієнти, які отримують інфузії опіоїдів протягом ≥ 72 год, мають бути обстежені з метою розгляду можливості відміни опіоїдів.

• Процедури, які викликають біль під час перебування в ICU, мають виконуватися із застосуванням превентивної аналгезії.

• Необхідно використовувати найменшу можливу дозу опіоїдів для досягнення адекватного знеболення, постійно проводячи оцінку болю та аналіз побічних ефектів у тих пацієнтів, які отримують інфузії опіоїдів.

Обговорення

Майже половина пацієнтів після перенесеного оперативного втручання відчують помірний або сильний післяопераційний біль. Недостатнє лікування больового синдрому

перешкоджає відновленню післяопераційної функції, що може бути пов'язане з несприятливими наслідками та призводити до довгострокових проблем. Ця консенсусна настанова містить принципи, які мають застосовуватися медичними працівниками, установами та пацієнтами протягом усього періопераційного періоду.

Реферативний огляд підготували **Дарина Чернікова, Катерина Пашинська**

За матеріалами: El-Boghdadly K., Levy N.A., Fawcett W.J., Knaggs R.D., Laycock H., Baird E., Cox F.J., Eardley W., Kemp H., Malpus Z., Partridge A., Partridge J., Patel A., Price C., Robinson J., Russon K., Walumbe J., Lobo D.N. Peri-operative pain management in adults: a multidisciplinary consensus statement from the Association of Anaesthetists and the British Pain Society. Anaesthesia. 2024 Nov;79(11):1220-1236. doi: 10.1111/anae.16391. Epub 2024 Sep 25. PMID: 39319373.

Періопераційне знеболення у пацієнтів хірургічного профілю: від рекомендацій до клінічної практики

Питання періопераційного знеболення та ММА були ключовими темами науково-практичної конференції «Актуальні питання хірургії», яка пройшла в онлайн-форматі 25 жовтня 2024 року. **Завідувач кафедри хірургії № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Ігор Володимирович Колосович** представив сучасний досвід використання НПЗП у складі комплексного знеболення в пацієнтів хірургічного профілю.

Вибір препарату для ефективного менеджменту післяопераційного больового синдрому залежить безпосередньо від його інтенсивності та передбачає застосування ступінчатої терапії (від менш сильних засобів до препаратів із потужним анальгетичним ефектом). Проте, перш ніж переходити до препаратів резерву, намагаючись уникнути розвитку можливих побічних реакцій від їх застосування, слід детально вивчити характеристики більш доступних і безпечних лікарських засобів.

Роль НПЗП у складі ММА

Значне місце у складі ММА відводиться НПЗП, оскільки ця група препаратів має високий терапевтичний потенціал (достатня стабільна концентрація у плазмі) і терапевтичний індекс (оптимальне дозозалежне співвідношення ефективності та несприятливих реакцій). Серед НПЗП досить виражений анальгетичний і протизапальний ефект має кетопрофен. За даними М. Potarius et al. (1993), призначення кетопрофену дозволяє на 40% знизити необхідність прийому опіатів після операції.

Утім не всі енантіомери кетопрофену мають однакові властивості. У ході дослідження, яке вивчало можливості періопераційного знеболення, використовували правообертальний ізомер кетопрофену S-(+) – декс-кетопрофен у складі препарату Дексалгін® ін'єкт (оригінальний декскетопрофен, розроблений у лабораторії Дослідницького центру «Менаріні») для парентерального введення, який забезпечує потужний знеболювальний ефект.

Безпосередньо при лікуванні больового синдрому клініцисти в ході дослідження дотримувалися наступних правил призначення препарату декскетопрофену:

- першу ін'єкцію внутрішньом'язово (2 мл або 50 мг) здійснювали впродовж першої години після закінчення операції під епідуральною анестезією;
- за супутньої патології з боку шлунково-кишкового тракту додатково призначали інгібітори протонної помпи;
- хворим похилого віку та пацієнтам із високим ризиком тромбозу призначали профілактичні дози низькомолекулярних гепаринів (НМГ).

Больовий синдром оцінювали за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ). Було відмічено, що при разовому введенні препарату в переважній більшості хворих больовий синдром починав зникати в середньому через 15 хвилин. Максимальний анальгетичний ефект наставав через 30 хвилин після парентерального введення декс-кетопрофену, а лікувальний ефект зберігався близько 8 годин. Препарат продемонстрував наступні ефекти у хворих після травматичних і тривалих оперативних втручань (венектомія

при варикозному розширенні вен нижніх кінцівок, герніотомія з герніопластиком при великих вентральних грижах живота, тривалість >2 год), що супроводжувалися сильним больовим синдромом – $6,5 \pm 0,7$ бала за ВАШ:

- монотерапія декскетопрофеном у 75% хворих у першу добу після операції потребувала додаткових засобів для знеболення (введення опіатів);

- застосування ММА у цієї категорії пацієнтів дозволило зменшити потребу в опіатах удвічі;

- протягом дослідження клініцисти відслідковували частоту післяопераційних ускладнень при різних режимах ММА: найкращі результати продемонструвала терапія в поєднанні з декскетопрофеном.

Больовий синдром після нетривалих і малотравматичних втручань (операції тривалістю до 1 год, які здійснювалися під місцевою/спінальною анестезією, або лапароскопічні втручання) пацієнти оцінювали у $5,9 \pm 0,7$ бала (помірний, терпимий біль). У цій групі 82% пацієнтів у ранньому післяопераційному періоді при застосуванні декскетопрофену оцінювали больовий синдром впродовж першої доби у $2,1 \pm 0,5$ бала (слабкий біль); у 8% хворих у першу добу застосували опіати у якості ММА (одноразово).

Одним із нових шляхів поліпшення періопераційного знеболення є дослідження властивостей стереоселективних НПЗП у якості місцевих анестетиків. Науковцями на чолі з професором І.В. Колосовичем вперше було розроблено спосіб місцевого застосування декскетопрофену під час виконання лапароскопічних втручань (патент України на винахід № 120816), оскільки в ранньому післяопераційному періоді

Ф

пацієнтів непокоїв саме біль у місці введення троакарів. З огляду на це в основній досліджуваній групі першу дозу препарату (50 мг) пацієнтам вводили підшкірно саме в ці зони перед зашиванням післяопераційних ран, а подальше введення препарату здійснювали парентеральним шляхом (максимально допустима доза – 150 мг).

У групі порівняння пацієнти отримували знеболення кетопрофеном 100 мг внутрішньом'язово (максимально допустима доза – 200 мг). Як результат, в основній групі больовий синдром був повністю купіруваний у 20% хворих впродовж 3 год після операції та у 8% пацієнтів – впродовж 12 год. Фентаніл пацієнтам цієї групи взагалі не призначали: 55% хворих оцінювали біль у 4-5 балів за ВАШ, а 35% – у 2-3 бали. У 25% пацієнтів групи порівняння в першу добу після операції виникла необхідність введення опіатів, причому у двох хворих – двічі, а в одного – тричі (45% хворих оцінювали біль у 6-8 балів за ВАШ). Щодо старшої вікової групи, то кровоточивість післяопераційної рани не була зареєстрована в жодного пацієнта, які отримували декскетопрофен. Поєднане введення препарату із НМГ (тромбопрофілактика) не підвищувало ризик розвитку геморагічних ускладнень.

Загальні ускладнення у 4% досліджуваних включали диспептичні симптоми (нудота) та місцеву реакцію (больовий синдром у місці ін'єкції) при внутрішньом'язовому введенні, зумовлену подразнювальною дією етанолу у складі препарату. Щоб запобігти такій реакції, рекомендовано глибоке внутрішньом'язове введення препарату.

Підготувала Катерина Пашинська

Симптоматичне лікування гострого болю 1, 2, 3, *

Дексалгін®

декскетопрофену трометамол



ШВИДКА^{3, 4, 5} та ЕФЕКТИВНА^{1, 6, 7, 8, 9, 10} знеболювальна дія



Інформація про рецептурні лікарські засоби для спеціалістів охорони здоров'я, медичних і фармацевтичних працівників.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Похідні пропіонової кислоти. Код АТХ M01A E17.

ДЕКСАЛГІН®. Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкрита плівковою оболонкою. **Показання.** Симптоматична терапія болю від легкого до помірного ступеня, наприклад, м'язово-скелетний біль, болісні менструації (дисменорея), зубний біль. **Протипоказання.** Падивана чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). Також порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-Пью). Та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 12,5 мг (1/2 таблетки, вкритої плівковою оболонкою) кожні 4-6 годин або 25 мг (1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою) кожні 8 годин. Добова доза не повинна перевищувати 75 мг. Небажані дії препарату можна звести до мінімуму шляхом застосування мінімально ефективних доз протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. Дексалгін® не передбачений для тривалої терапії; лікування триває, поки є симптоми. Одночасний прийом з іншою спільною всмоктування лікарського засобу, тому при гострому болю рекомендовано приймати препарат не менше ніж за 30 хвилин до їди. **Побічні реакції.** Найчастіше спостерігаються побічні реакції з боку травного тракту. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Дексалгін® від 03.03.2023 р. № 428, РП № UA/9258/01/01. **Виробник.** Laboratorios Menarini S.A. Альфонс XII, 587, Бадальона, Барселона, 08918 Іспанія. А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс сінд Сервісес С.р.Л. В.а. Капіо ді П'єве, 67100 П'авана (АВ), Італія.

ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ. Склад: 1 мл розчину для ін'єкції/інфузії містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг (одна ампула по 2 мл містить декскетопрофену трометамолу 73,8 мг, що еквівалентно декскетопрофену 50 мг). **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкції/інфузії. **Показання.** Симптоматичне лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності в випадках, коли пероральне застосування лікарського засобу Дексалгін® неможливо, наприклад, при післяопераційних болях, ниркових коликах та болю в попереку. **Протипоказання.** Падивана чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Тяжке порушення функції нирок середнього або тяжкого ступеня (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-Пью). Та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі. Рекомендована доза становить 50 мг з інтравенною 0,9% розчином натрію хлориду (фізіологічний розчин) шляхом внутрішньовенного введення через 6 годин. Максимальна добова доза не має перевищувати 150 мг. **ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ** призначений для короточасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2-х діб). Пациєнтів слід переводити на пероральне застосування анальгетиків, якщо це можливо. Побічні реакції можна скоротити за рахунок застосування найменш ефектної дози протягом якомога коротшого часу, необхідного для покращення стану. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту спостерігаються найчастіше. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Дексалгін® від 18.10.2023 р. № 1808, РП № UA/3764/01/01. **Виробник.** Alphadigma S.P.A. вул. Епірко Фермі, 1-65020 Аламо (Пескара), Італія.

ДЕКСАЛГІН® САШЕ. Склад: декскетопрофену трометамолу. 1 однодозовий пакет містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг. **Лікарська форма.** Гранули для орального розчину. **Показання.** Короточасне симптоматичне лікування гострого болю від легкого до середнього ступеня тяжкості, наприклад, м'язово-скелетний біль, дисменорея та зубний біль. **Протипоказання.** Падивана чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). Також порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-Пью). Та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 25 мг кожні 4 години. Добова доза не повинна перевищувати 75 мг. Побічні дії можна звести до мінімуму шляхом застосування мінімально ефективної дози протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. Перед застосуванням розчинити вміст 25 мг кожної таблетки у склянці води та добре перемішати для кращого розчинення. Отриманий розчин слід приймати відразу після приготування. Дексалгін® саше призначений тільки для короточасного застосування, необхідного для усунення симптомів. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту спостерігаються найчастіше. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Дексалгін® саше від 03.03.2023 р. № 428, РП № UA/9258/02/01. **Виробник.** Laboratorios Menarini S.A. Альфонс XII, 587, Бадальона, Барселона, 08918 Іспанія.

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Дексалгін® від 03.03.2023 р. № 428, РП № UA/9258/01/01. ² Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Дексалгін® саше від 03.03.2023 р. № 428, РП № UA/9258/02/01. ³ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Дексалгін® ін'єкт від 18.10.2023 р. № 1808, РП № UA/3764/01/01. ⁴ Sanchez-Carpena J, et al. Comparison of dexketoprofen trometamol and dipyrone in the treatment of renal colic. Clin Drug Invest 2003; 23:139-152. ⁵ Barbanjo MJ, et al. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. Clin Pharmacokinet 2001; 40:245-262. ⁶ Marengo JL, et al. A multicentre, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of dexketoprofen trometamol versus diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis. Clin Drug Invest 2000; 19:247-256. ⁷ Metscher B, et al. Desketoprofen-trometamol and tramadol in acute limb ischaemia. Fortsch Med Orig 2001; 118:147-151. ⁸ Leman P, et al. Randomised controlled trial of the onset of analgesic effect of dexketoprofen and diclofenac in lower limb injury. Emerg Med J 2003; 20:511-513. ⁹ Ay, MO et al. Comparison of the Analgesic Efficacy of Dexketoprofen Trometamol and Meperidine HCl in the Relief of Renal Colic. American Journal of Therapeutics 2013, May 9, 1-8. ¹⁰ Karanay Y, et al. Efficacy of Dexketoprofen trometamol for acute postoperative pain relief after ENT surgery: a comparison with paracetamol and metamizole. Nobel Medicus; 2010, 6(2), 47-52.

*Показання: Симптоматичне лікування гострого болю від легкого до помірного (Дексалгін® І Дексалгін® саше) від помірного до сильного (Дексалгін® ін'єкт) болю. Пациєнтам особливих груп (літнього віку, при порушеннях функцій печінки легкого та помірного ступеня тяжкості, при порушеннях функцій нирок легкого ступеня тяжкості) дозу препарату слід підбирати індивідуально. Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Дексалгін® від 03.03.2023 р. № 428, Дексалгін® ін'єкт від 18.10.2023 р. № 1808, Дексалгін® саше від 03.03.2023 р. № 428, а саме з новим переліком побічних ефектів, особливостей застосування, способом застосування та дозами. Дексалгін® не передбачений для тривалої терапії; лікування триває, поки є симптоми. Дексалгін® ін'єкт призначений для симптоматичного лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності в випадках, коли пероральне застосування препарату неможливо. Дексалгін® ін'єкт призначений для короточасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2-х діб). Пациєнтів слід переводити на пероральне застосування анальгетиків, якщо це можливо. Дексалгін® ін'єкт призначений тільки для короточасного застосування, необхідного для усунення симптомів.