



Інтенсивна терапія



Вогнепальні ушкодження ободової кишки: від поля бою до високоспеціалізованої хірургічної допомоги

A portrait photograph of Dr. Gennadiy V. Krasovskiy, a man with short grey hair and glasses, wearing a dark suit, white shirt, and red tie.

Тяжкий сепсис і септичний шок: основні складові анестезіологічного забезпечення



Як українська медична система відповідає на виклик антибіотикорезистентності: чи стануть синергійні тести рішенням проблеми?



Спадковий ангіоневротичний набряк: аналіз абдомінального больового синдрому

Society of
Critical Care Medicine

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



786177 233434

Інформація для лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
*Загальний наклад з 10.05.2022.

* Загальний наклад з 10.05.2022.

Симптоматичне лікування гострого болю

Дексалгін®



ШВИДКА^{3, 4, 5} та ЕФЕКТИВНА
знеболювальна дія



Інформація про реквізити лікаторської заповіді для спонсорів: включення лікаторської заповіді до державного і фармацевтичного підприємств

Фондотерапевтична група. Напруги груп читали і проголосували за це. Тоді проголосували за це. На ST MIA 17.

[illegible][illegible][illegible]

*Примечание. Соединительные персонажи по мере необходимости являются «Девятами» («Девятками») с одной из следующих доминант «Девяток»: и в себе или.

 **BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Председательство: Сергей Юрьевич Швабуров, Президент Ассоциации «Российская Ассоциация
Тех. и Ин. (РАИТ)» 894 33 35
18.05.2016, 15:16:19. Прислано: 18.05.2016, 15:16:19

Диклоберл®

diclofenac sodium



ДИКЛОФЕНАК №1 В УКРАЇНІ

ЗА ПРИЗНАЧЕННЯМИ ЛІКАРІВ¹



АМПУЛИ СИСТЕМИ ОРС (ONE-POINT



**СУТ) — НАДПИЛЮВАННЯ АМПУЛИ НЕ
ПОТРІБНЕ!²**

В СЕРЕДНЬОМУ МАКСИМАЛЬНА



**КОНЦЕНТРАЦІЯ У ПЛАЗМІ ЧЕРЕЗ
20 ХВИЛИН ПІСЛЯ ІН'ЄКЦІЇ^{2*}**



Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу Диклоберл N75.

Склад: Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг диклофенаку натрію (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію). **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B05.

Показання. Диклоберл® N75

Препарат при внутрішньом'язовому введенні призначений для лікування: запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту, остеоартриту, спондилоартриту, вертебрального болювого синдрому, несуглобового ревматизму; гострих нападів подагри; ниркової та біліарної колік; болю та набряку після травм і операцій; тяжких нападів мігрені.

Протипоказання. Кровотеча або перфорація шлунково-кишкового тракту в анамнезі, пов'язана з попереднім лікуванням не стероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). Активна форма виразкової хвороби/кровотечі або рецидивуюча виразкова хвороба/кровотеча в анамнезі (два або більше окремих епізоди діагностованої виразки або кровотечі). Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. Високий ризик розвитку післяопераційних кровотеч, незгортання крові, порушення гемостазу, гемопоетичних порушень чи цереброваскулярних кровотеч. Печінкова недостатність. Ниркова недостатність. Застійна серцева недостатність (NYHA II–IV).

Ішемічна хвороба серця у пацієнтів, які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда та інше.

Спосіб застосування та дози.

Диклоберл® N 75. Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування мінімальної ефективної дози протягом найменшого можливого терміну, достатнього для контролю симптомів. **Дорослі.** Лікування Диклоберлом® N75 слід здійснювати у вигляді однократної ін'єкції. У разі необхідності лікування можна продовжити, застосовуючи лікарські форми для перорального або ректального введення. Загальна доза не повинна перевищувати 150 мг, навіть у день ін'єкції. **Діти.** Диклоберл® N75 у лікарській формі розчину для ін'єкцій протипоказаний для застосування дітям..

Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, розлад зору та диплопія, дзвін у вухах, нудота, блювання, діарея, також незначні шлунково-кишкові кровотечі, диспепсія, метеоризм, виразки шлунка або кишечника з кровотечею або без неї, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзантема, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаминаз у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні кошмари, безсоння та інше.

За повною детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу, затвердженою наказом МОЗ (Диклоберл® N75 №657 від 07.04.2023. Перед призначенням обов'язково уважно прочитайте повну інструкцію для медичного застосування лікарського

засобу, а саме повний перелік побічних ефектів, особливостей застосування, способів застосування та дози.

Виробник. Диклоберл® N 75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія. РП №UA/9701/01/01.

Для особистого використання для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Матеріал для ознайомлення спеціалістів у галузі охорони здоров'я під час проведення конференцій, семінарів.

За додатковою інформацією про лікарський засіб звертайтеся за адресою:

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ» в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044)494-33-88.

1. За результатами призначення серед лікарів лікарських засобів в АТС-групі M01A B05 «Диклофенак» за період квартал 1 2022 - 1 квартал 2023 рр., за даними аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer»/«Фармстандарт» компанії «Proxima Research». 2. Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® N75 №1562 від 08.07.2020).

* Фармакологічні властивості. Після введення 75 мг диклофенаку шляхом внутрішньом'язової ін'єкції
UA-DIC-02-2024-V1-Print. Затверджено 07/02/2024



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Диклофенак натрію в періопераційній аналгезії з позицій доказової медицини

Післяопераційний біль, який непокоїть майже кожного другого пацієнта, часто стає причиною ранніх ускладнень, що затримує виписку зі стаціонару та призводить до незадоволеності лікуванням. Крім того, нерациональне та несвоєчасне знеболення може спричинити розвиток хронічного нейропатичного больового синдрому. Мультимодальна аналгезія (ММА), яка передбачає застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) у періопераційному періоді, є сучасною стратегією для полегшення больового синдрому, зменшення потреби в опіоїдах та асоційованих із ними побічних ефектів. Уже протягом кількох десятиліть диклофенак натрію успішно застосовується для зменшення гострого болю в оперативній хірургії, гінекології, урології та стоматології, забезпечуючи швидкий і потужний анальгетичний ефект.

Ключові слова: післяопераційний біль, періопераційне знеболення, мультимодальна аналгезія, неопіоїдні анальгетики, опіоїд-зберігаюча стратегія, нестероїдні протизапальні препарати, диклофенак натрію.

Післяопераційний біль: проблема, яка актуальна в усьому світі

Гострий біль виникає внаслідок травми тканин, пов'язаної з хірургічним втручанням. Проблема післяопераційного болю поширена в усьому світі, незважаючи на значний медичний прогрес у цій сфері. Це підтверджується даними Програми покращення якості після операції (Peri-operative Quality Improvement Programme, PQIP), згідно з якими близько 47,2% пацієнтів повідомляють про сильний біль протягом перших 24 год після операції [1]. У перехресному обсерваційному дослідженні Walker et al. (2016) за участю понад 15 тис. пацієнтів у Великій Британії, яким проводили хірургічне втручання, про сильний та помірний біль у перші 24 год після операції повідомили 11% і 37% відповідно [2].

Післяопераційний больовий синдром пов'язаний із негативним досвідом пацієнта, респіраторними й/або серцево-судинними ускладненнями, збільшенням тривалості перебування у стаціонарі, обмеженням або уповільненням повернення до нормальної активності та розвитком хронічного післяопераційного болю [3]. Післяопераційний біль часто контролюється неналежним чином, за допомогою застарілих інструментів, включаючи «анальгетичну драбину» ВООЗ [4], введення опіоїдів відповідно до числових показників болю та дискредитовану кампанію «Біль як п'ята життєво важлива ознака» (P5VS) [5]. Нерациональний вибір методу періопераційної аналгезії може спричинити тяжкі ускладнення з боку серцево-судинної системи, у тому числі гостру ішемію міокарда, центральної нервової системи (ЦНС), органів дихання, шлунково-кишкового тракту (ШКТ), а також системи гемостазу, у тому числі гіперкоагуляцію, тромбоз глибоких вен та тромбоемболію легеневої артерії [6].

Полегшення післяопераційного болю та зниження потреби в опіоїдах: дві цілі — одне рішення

Опіоїди вже давно використовуються для лікування гострого післяопераційного болю; однак численні дослідження продемонстрували значні негативні наслідки такого підходу, зокрема збільшення ризику смерті, подовжену тривалість перебування у стаціонарі, вищі 30-денні показники повторної госпіталізації, а також підвищений ризик хронічного розладу, пов'язаного із вживанням опіоїдів [7].

Оптимальне знеболення має відповідати наступним цілям:

- сприяння одужанню пацієнта та відновленню функцій;
- зменшення метаболічної відповіді на хірургічний стрес;
- уникнення побічних явищ, пов'язаних із застосуванням опіоїдів;
- зниження ризику розвитку хронічного постхірургічного больового синдрому.

Найкращою стратегією досягнення раціонального полегшення болю у післяопераційному періоді є ММА, яка полягає у поєднанні анальгетиків з різними механізмами, які діють синергічно. Компоненти ММА обирають з урахуванням їхньої знеболювальної сили, потенціалу щодо зменшення дози та тривалості застосування опіоїдів, а також можливих

побічних ефектів. Перші дві характеристики взаємопов'язані: чим потужніший знеболювальний ефект, тим краще реалізується опіоїд-зберігаюча стратегія. Як наголошується в рекомендаціях PROSPECT (PROcedure-SPECIfic Postoperative Pain Management), не всі препарати мають однаковий потенціал при різних хірургічних втручаннях. НПЗП з потужною знеболювальною дією є важливим компонентом ММА. При їх призначенні слід враховувати потенційні побічні явища, які можна мінімізувати шляхом вибору найбільш відповідного препарату в конкретній дозі протягом визначеного періоду часу разом із відповідним процесом отримання згоди пацієнта.

Різні механізми дії НПЗП

Гострий післяопераційний біль виникає при uszkodженні тканин, яке стимулює вироблення фосфоліпази A2 та запускає каскад перетворення арахідонової кислоти (рисунк). Циклооксигеназа (ЦОГ) перетворює вільну арахідонову кислоту, яка міститься у клітинній мембрані, на простагландини D2, E2, F2α і I2, а також тромбоксан A2 (TxA2) [8]. Кожен з окремих простагландинів переважно взаємодіє зі своїми специфічними рецепторами, пов'язаними з білком G. Локальні соматосенсорні нейрони містять рецептори простагландинів, які при активації сенсibiliзують нейрони за допомогою різних внутрішньоклітинних механізмів, таких як фосфорилування натрієвих каналів. Як наслідок, відбувається зниження порога, при якому відкриваються ці натрієві канали, і підвищується збудливість нейронів, що сприяє передачі подразників від периферії до ЦНС. Ізоформа ЦОГ-1 головним чином відповідає за утворення TxA2 і простагландинів, які виконують багато фізіологічних функцій, таких як захист слизової оболонки шлунка. Ізоформа ЦОГ-2 індукується в місцях запалення, що призводить до синтезу простагландинів, периферичної сенсibiliзації ноцицепторів і гіпертермії. Неселективні

НПЗП пригнічують як ЦОГ-1, так і ЦОГ-2, тоді як селективні до ЦОГ-2 препарати, такі як коксиби (клас препаратів, які вибірково інгібують ЦОГ-2) і диклофенак, мають вищу спорідненість до ЦОГ-2, ніж до ЦОГ-1. Однак селективність ЦОГ-2 цих препаратів може змінюватися з часом: так, спочатку диклофенак пригнічує обидві ізоформи ЦОГ, але в міру зниження його концентрації в плазмі крові вплив на ЦОГ-1 зменшується, а інгібування ЦОГ-2 продовжується з попередньою силою.

Halvey et al. (2023) порівнювали ефективність різних НПЗП за допомогою оцінки кількості пацієнтів, яку необхідно пролікувати (number needed to treat, NNT) [9]. NNT у даному випадку було визначено як кількість пацієнтів із помірним або сильним післяопераційним болем, яких потрібно пролікувати, щоб один пацієнт відчув принаймні 50% полегшення болю за допомогою анальгетика порівняно з плацебо. Показник NNT для внутрішньом'язового (в/м) морфіну в дозі 10 мг становив 2,9, подібно до диклофенаку (2,4-2,1) та ібупрофену (2,7-2,5).

Martinez et al. (2019) проаналізували 32 дослідження з метою оцінки знеболювальних та опіоїд-зберігаючих властивостей різних НПЗП, зокрема диклофенаку натрію. Згідно з отриманими результатами, при застосуванні диклофенаку вдалося досягти зменшення вживання опіоїдів на 17–50%. Хоча більшість досліджень не виявили різниці в кількості побічних явищ у пацієнтів, які отримували НПЗП, порівняно з контрольною групою (плацебо), кілька авторів відзначили нижчу частоту нудоти, блювання, сонливості та свербіжу шкіри при застосуванні НПЗП. Ускладнень кровотечі, пов'язаних із хірургічним втручанням, не спостерігалось [10]. Експерти NICE (NG180) віддають перевагу пероральному шляху введення НПЗП для періопераційної аналгезії перед внутрішньовенним (в/в), а у разі неможливості перорального прийому експерти рекомендують

зробити вибір на користь в/в неселективних НПЗП, а не коксибів [11].

Превентивна аналгезія: швидке одужання без болю

Хірургічний розріз спричиняє зміни як центральної, так і периферичної нервової системи (сенсibiliзацію), що викликає біохімічні зміни, які проявляються гіпералгезією (той самий больовий подразник, що викликає посилення болю) і алодинією (больові відчуття внаслідок впливу подразників, що зазвичай не викликають болю). Вважається, що проведення превентивної аналгезії сприяє зменшенню як периферичної, так і центральної сенсibiliзації, що призводить до зниження інтраопераційної ноцицепції, а пізніше — до зменшення як гострого, так і хронічного післяопераційного болю.

Кокранівський огляд Doleman et al. (2021) включав 71 рандомізоване контрольоване дослідження, які мали на меті оцінити ефективність превентивної аналгезії з використанням НПЗП [12]. Результати 36 досліджень за участю 2032 пацієнтів продемонстрували, що превентивне застосування НПЗП достовірно зменшувало ранній гострий післяопераційний біль (середнє відхилення (MD) 0,69; 95% довірчий інтервал [ДІ] від 0,97 до 0,41; докази середньої достовірності). У жодному із включених досліджень не повідомлялося про побічні явища, пов'язані із застосуванням НПЗП.

НПЗП продемонстрували ефективність також щодо полегшення пізнього післяопераційного болю за даними 28 досліджень із 1645 учасниками (MD -0,22; 95% ДІ від -0,44 до 0,00). Передопераційне призначення НПЗП дозволило зменшити 24-годинне споживання морфіну (MD -5,62 мг; 95% ДІ від -9,00 мг до -2,24 мг) і збільшити час до запиту додаткового знеболення (MD 17,04 хв; 95% ДІ від 3,77 хв до 30,31 хв).

Метааналіз Ma et al. (2023) показав, що превентивна аналгезія із застосуванням НПЗП забезпечила більш значуще полегшення болю та нижчий рівень післяопераційного споживання морфіну порівняно з групою плацебо [13].

Роль диклофенаку у превентивній аналгезії при оперативних втручаннях

Біль важко характеризувати об'єктивно, оскільки його сприйняття та інтенсивність є багаточисельними й охоплюють сенсорні та афективні чинники. Незважаючи на те, що оцінка болю за допомогою візуально-аналогової шкали (ВАШ) має певні недоліки, все ж таки вона є надійним засобом для встановлення ступеня больових відчуттів. Результати дослідження Rangaswamy et al. (2018) показали, що пацієнти, яким був призначений диклофенак натрію перед втручанням, відчували менший біль за ВАШ протягом першого дня після операції порівняно з групою плацебо [14]. Аналогічні результати отримали Shah et al. (2012): так, превентивна аналгезія із застосуванням 50 мг диклофенаку сприяла покращенню оцінки за ВАШ на 3-й та 5-й дні після хірургічного втручання [15].

Згідно з висновками подвійного сліпого рандомізованого дослідження Campbell et al. (1990), пацієнти, які отримували в/в або в/м диклофенак, відчували значно менший біль через 30 хв та через 24 год після операції, ніж у групах плацебо або опіоїдів (в/в фентаніл) [16].

Потужна знеболювальна дія була доведена, у тому числі, для супозиторіїв із диклофенаком. Так, S. Sahil et al. (2017) повідомили про переваги превентивної аналгезії при застосуванні ректальної форми диклофенаку порівняно з трамadolом [17]. Аналогічних висновків дійшли J.B. Wickramasinghe et al. (2021),

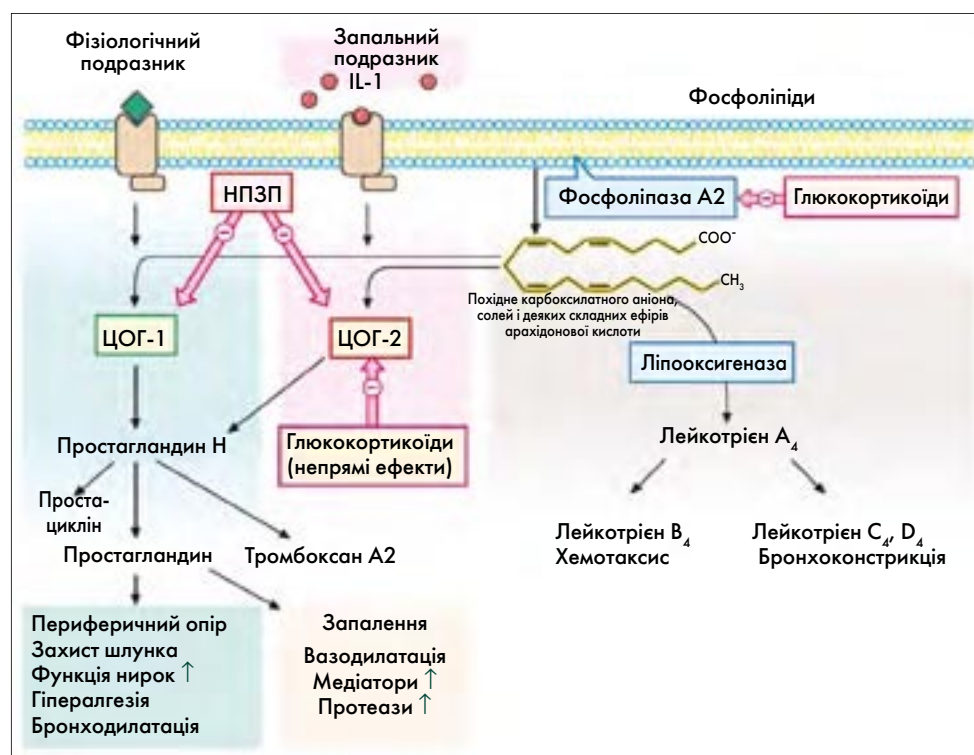


Рис. Механізм дії НПЗП

Продовження на стор. 4.

Диклофенак натрію в періопераційній аналгезії з позицій доказової медицини

Продовження. Початок на стор. 3.

зауваживши, що супозиторії з диклофенаком значно зменшували потребу в додаткових анальгетиках (у тому числі опіоїдах) у післяопераційному періоді [18]. Біль після лапароскопії подовжує час відновлення та затримує виписку пацієнта. Gillberg et al. (1993) встановили, що введення 50 мг диклофенаку перед анестезією сприяло більш ефективному полегшенню болю через 1, 12 та 24 год після операції порівняно з плацебо [19]. Крім того, диклофенак дозволив зменшити потребу в додаткових післяопераційних анальгетиках ($p < 0,05$). Варто зазначити, що різниці в частоті побічних ефектів між групою плацебо та диклофенаку виявлено не було.

За висновками проспективного дослідження за участю 100 пацієнтів, яким була проведена ортопедична операція на верхніх кінцівках, у групі диклофенаку спостерігалася збільшення часу до першого невідкладного введення анальгетика після хірургічного втручання майже вдвічі (середній час між екстубацією та першою необхідною дозою анальгетика становив 75 хв для групи парацетамолу і 137 хв для групи диклофенаку, $p = 0,0001$) і менше загальне споживання опіоїдів (середня кількість в/в доз фентанілу [1 мкг/кг] після екстубації в перші 6 год становила 1,83 у групі парацетамолу і 1,20 для групи диклофенаку, $p = 0,0001$) порівняно із групою парацетамолу [20]. Крім того, пацієнти, які отримували диклофенак, відчували значне зменшення болю в будь-який час протягом усього післяопераційного періоду. Автори підсумували, що диклофенак є безпечним, потужним і економічно ефективним препаратом, який можна впевнено використовувати для полегшення болю при ортопедичних операціях.

Посткраніотомічний головний біль різної інтенсивності є частим періопераційним ускладненням у нейроанестезіології, який непокоїть 50-90% пацієнтів протягом перших п'яти днів після хірургічного втручання. Simon et al. (2012) оцінювали ефективність 100 мг диклофенаку натрію, введенного перорально за годину до операції як превентивного анальгетика разом з інфільтрацією місця хірургічного втручання комбінацією лідокаїну й адреналіну. У контролі використовували лише інфільтрацію місця хірургічного втручання [21]. Передопераційне застосування диклофенаку сприяло суттєвому зниженню частоти тяжкого посткраніотомічного головного болю на п'ятий день після втручання та збільшенню випадків «без болю» у ранньому післяопераційному періоді.

Доведена потужна знеболювальна активність диклофенаку в післяопераційному періоді

Незважаючи на доведену ефективність превентивної аналгезії, диклофенак натрію також успішно застосовується у післяопераційному періоді. Pal et al. (2014) порівнювали дієвість в/м диклофенаку, в/в парацетамолу або їх комбінації в полегшенні болю у пацієнтів, які перенесли планову тотальну абдомінальну гістеректомію [22]. Диклофенак (D) 75 мг, або парацетамол (P) 1 г, або комбінацію (P+D) вводили кожні 8 год протягом 24 год після операції. Результати продемонстрували, що добова потреба в невідкладному анальгетику (трамадолі), оцінена за кількістю введених міліграмів опіоїду, була майже втричі нижчою в групах D і P+D порівняно з групою P (20,00 мг проти 56, 67 мг відповідно). До того ж у групах D і P+D екстреного знеболення потребували 20% пацієнтів, тоді як у групі P — 50% хворих. Оцінка за ВАШ також продемонструвала переваги D і P+D порівняно з групою P між 4-ю та 12-ю годинами після операції.

Пероральний диклофенак є ефективним препаратом «однієї дози» для лікування помірного та сильного післяопераційного

болю [23]. За даними Кокранівського огляду Moore et al. (2004), NNT для щонайменше 50% полегшення болю протягом 4-6 год при застосуванні диклофенаку 25 мг, 50 мг і 100 мг порівняно з плацебо становив 2,8 (95% ДІ 2,1-4,3), 2,3 (2,0-2,7) і 1,9 (1,6-2,2) відповідно. Хоча більш високі дози були пов'язані з нижчими (кращими) показниками NNT, ця різниця не була статистично значущою [23]. Істотної різниці між диклофенаком 50 мг і плацебо щодо частки пацієнтів, у яких відзначалися запаморочення, головний біль, нудота або блювання, зареєстровано не було, що свідчить про високий профіль безпеки препарату.

Інший Кокранівський огляд, проведений McNicol et al. (2018), містив дані восьми досліджень за участю 1756 пацієнтів, яким проводилися різні хірургічні втручання (стоматологічні, змішані малі операції, абдомінальні та ортопедичні). У кожному дослідженні оцінювалася ефективність і безпечність в/в диклофенаку натрію: у трьох дослідженнях (277 учасників) NNT для прийимної 50% полегшення болю становив 2,4 (95% ДІ 1,9-3,1), в інших чотирьох дослідженнях (436 учасників) NNT склав 3,8 (95% ДІ 2,9-5,9) [24].

Дані щодо безпечності застосування диклофенаку натрію: як уникнути небажаних явищ

Селективні інгібітори ЦОГ-2, такі як диклофенак і коксиби, можуть призводити до протромботичного стану через інгібування (здебільшого опосередкованого ЦОГ-2) синтезу простагліну без інгібування (опосередкованого ЦОГ-1) синтезу TxA_2 . Тому пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями ці НПЗП слід застосовувати у найнижчих ефективних дозах протягом якомога коротшого періоду часу, включаючи разові періопераційні дози [25]. Високі дози НПЗП пов'язані зі збільшенням ризику шлунково-кишкових ускладнень удвічі чи навіть утричі, однак не всі НПЗП є однаково ульцерогенними: так, диклофенак асоційований із меншим ризиком гастроінтестинальних подій, ніж індометацин, напроксен або ібупрофен [9]. Тривалість терапії НПЗП також є ключовим чинником виникнення ускладнень з боку ШКТ, однак ці побічні ефекти зазвичай проявляються лише через 2-3 місяці постійного прийому [26]. Отже, періопераційний ризик шлунково-кишкових виразки та кровотечі можна зменшити шляхом [9]:

- використання НПЗП із нижчим профілем виразкового ризику, наприклад диклофенаку натрію;
- уникнення високих доз;
- призначення короткими курсами.

Доведено, що НПЗП не впливають на зниження швидкості клубочкової фільтрації у пацієнтів із хронічною хворобою нирок 1-3 стадій [27]. Однак для запобігання прогресуванню ниркової дисфункції слід уникати високих доз НПЗП [28].

Метааналіз Ma et al. (2023) не виявив статистично значущих побічних ефектів (нудота, блювання, диспепсія, закреп) у пацієнтів, які отримували НПЗП у післяопераційному періоді, порівняно з тими, хто отримував плацебо [13].

За даними Кокранівського огляду McNicol et al. (2018), загальна частота побічних ефектів була зрівняною у в/в диклофенаку й плацебо (два дослідження, 296 учасників) та в/в диклофенаку й інших НПЗП (два дослідження, $n = 265$) [24]. Campbell et al. (1990) теж оцінювали безпечність застосування диклофенаку як складової періопераційної аналгезії: незважаючи на те що час капілярної кровотечі після застосування диклофенаку був подовжений порівняно з плацебо, у жодній групі не було зафіксовано надмірної кровотечі в інтра- та післяопераційному періодах [16].

Jan Muneer et al. (2021), які порівнювали профіль безпеки диклофенаку та парацетамолу в ортопедичній хірургії, не виявили

значущої різниці у частоті нудоти та блювання в обох групах [20]. У жодного з пацієнтів у післяопераційному періоді не було порушення функції нирок. Також не було повідомлено про сильну кровотечу або забруднення пов'язки кров'ю у ранньому післяопераційному періоді серед пацієнтів групи диклофенаку.

На вітчизняному фармацевтичному ринку диклофенак натрію представлений препаратом Диклоберл® («Менаріні Груп», Італія; офіційний представник в Україні — «Берлін Хемі»). «Менаріні Груп» є провідною фармацевтичною компанією, яка існує вже більше 125 років, впроваджуючи інноваційні лікарські рішення та гарантуючи якість препаратів у понад 130 країнах світу. Безперечною перевагою Диклоберлу є наявність різних лікарських форм: Диклоберл® 75 — розчин для ін'єкцій в ампулах по 3 мл (75 мг), Диклоберл® ретард — капсули пролонгованої дії по 100 мг, Диклоберл® 50 та Диклоберл® 100 — супозиторії дозуванням 50 і 100 мг.

Для полегшення болю в періопераційному періоді та мінімізації небажаних явищ застосовується мінімальна ефективна доза Диклоберлу. Диклоберл® 75, як правило, призначають у вигляді разової ін'єкції (75 мг диклофенаку натрію). За потреби лікування можна продовжити, застосовуючи лікарські форми для перорального або ректального введення. Загальна доза не повинна перевищувати 150 мг навіть у день ін'єкції. Диклоберл® у формі капсул та супозиторіїв зазвичай застосовують у дозі 100-150 мг/добу у два-три прийоми. Загальна тривалість лікування для запобігання виникненню побічних ефектів не має перевищувати 7 днів.

Супозиторії з диклофенаком мають певні переваги: по-перше, це зменшення «ефекту першого проходу» й зниження ризику лікарських взаємодій; по-друге, можливість застосування у разі неможливості перорального прийому (при дискомфорті у шлунку, нудоті чи блюванні, у разі порушення свідомості тощо); по-третє, можливість комбінації з іншими формами за потреби (продовження застосування після ін'єкцій тощо). Окрім активної речовини до складу ректальних супозиторіїв Диклоберл® також входить пропілгалат — ефір галової кислоти з доведеними протизапальними, протимікробними та антиоксидантними властивостями [29].

Результати клінічних досліджень показали, що диклофенак натрію (Диклоберл®) є дієвим і безпечним лікарським засобом для періопераційної аналгезії. Препарат ефективно полегшує гострий біль після оперативного втручання, дозволяючи зменшити потребу в опіоїдах та запобігаючи розвитку негативних наслідків, пов'язаних із їх прийомом. Високий профіль безпеки диклофенаку натрію був доведений у численних рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях, що робить його НПЗП вибору при проведенні різних оперативних втручань.

Література

1. Armstrong R.A., Fayaz A., Manning G.L.P., Moonesinghe S.R. Peri-operative Quality Improvement Programme (PQIP) delivery team; Oliver CM; PQIP collaborative. Predicting severe pain after major surgery: a secondary analysis of the Peri-operative Quality Improvement Programme (PQIP) dataset. *Anaesthesia*. 2023 Jul;78(7):840-852. doi: 10.1111/anae.15984. Epub 2023 Mar 2. PMID: 36862937.
2. Walker E.M.K., Bell M., Cook T.M., Grocott M.P.W., Moonesinghe S.R. Patient reported outcome of adult peri-operative anaesthesia in the United Kingdom: a cross-sectional observational study. *Br J Anaesth* 2016; 117: 758-766. <https://doi.org/10.1093/bja/aew381>.
3. Gerbershagen H.J., Aduckathil S., van Wijck A.J.M., Peelen L.M., Kalkman C.J., Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology* 2013; 118: 934-944.
4. Crush J., Levy N., Knaggs R.D., Lobo D.N. Misappropriation of the 1986 WHO analgesic ladder: the pitfalls of labelling opioids as weak or strong. *Br J Anaesth* 2022; 129: 137-142. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2022.03.004>.
5. Mularski R.A., White-Chu F., Overbay D., Miller L., Asch S.M., Ganzini L. Measuring pain as the 5th vital

sign does not improve quality of pain management. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 607-612. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2006.00415.x>.

6. Wu C.L., Raja S.N. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet*. 2011 Jun 25;377(9784):2215-25. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60245-6.
7. TAN, Tee Yong; SCHUG, Stephan A. Safety aspects of postoperative pain management. *Reviews in Analgesia*, 2006, 9,1: 45-53.
8. Varrassi G., Pergolizzi J., Peppin J.F., Paladini A. *Brain and Heart Dynamics*. Cham: Springer International Publishing; 2020. Analgesic drugs and cardiac safety; pp. 649-670.
9. Halvey E.J., Haslam N., Mariano E.R. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the perioperative period. *BJA Educ*. 2023 Nov;23(11):440-447. doi: 10.1016/j.bjae.2023.08.001. Epub 2023 Sep 9. PMID: 37876761; PMCID: PMC10591119.
10. Martinez L., Ekman E., Nakhla N. Perioperative Opioid-sparing Strategies: Utility of Conventional NSAIDs in Adults. *Clinical Therapeutics*, Volume 41, Issue 12, 2019, Pages 2612-2628, ISSN0149-2918, <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.10.002>.
11. Perioperative care in adults. NICE guideline [NG180]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng180> (accessed 12 July 2023).
12. Doleman B., Leonardi-Bee J., Heinink T.P., Boyd-Carson H., Carrick L., Mandalia R., Lund J.N., Williams J.P. Pre-emptive and preventive NSAIDs for postoperative pain in adults undergoing all types of surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Jun 14;6(6): CD012978. doi: 10.1002/14651858.CD012978.pub2. PMID: 34125958; PMCID: PMC8203105.
13. Ma N., Yi P., Xiong Z. et al. Efficacy and safety of perioperative use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for preemptive analgesia in lumbar spine surgery: a systematic review and meta-analysis. *Perioper Med* 12, 61 (2023). <https://doi.org/10.1186/s13741-023-00347-7>.
14. Rangaswamy, Shruthi & N S, Kedarnath & Srikanthan, Rohit. (2018). Preemptive Analgesic Efficacy of Diclofenac Sodium for Surgical Removal of third molars. *Journal of Health Sciences & Research*. 7. 10.5005/jp-journals-10042-1033.
15. Shah R., Mahajan A., Shah N., Dadhania A.P. Preemptive analgesia in third molar impaction surgery. *Natl J Maxillofac Surg* 2012 Jul;3(2):144-147.
16. Campbell W.I., Kendrick R., Patterson C. Intravenous diclofenac sodium. Does its administration before operation suppress postoperative pain? *Anaesthesia*. 1990 Sep;45(9):763-6. doi: 10.1111/j.1365-2044.1990.tb14450.x. PMID: 2240539.
17. Sahil S., Mane M., Paranjape J. Comparison of diclofenac suppository with tramadol suppository for postoperative analgesia in abdominal hysterectomy patients. *Med pulse-International medical J*. 2017;4(5):606-9.
18. Wickramasinghe J.B. Effectiveness of Diclofenac Sodium as a Pre-emptive Analgesic for Gynecological Laparoscopic Surgeries: A Randomized Control Trial. *Pan Asian J Obs Gyn* 2021;4(2):58-65.
19. Gillberg L.E., Harsten A.S., Ståhl L.B. Preoperative diclofenac sodium reduces post-laparoscopy pain. *Can J Anaesth*. 1993 May;40(5 Pt 1):406-8. doi: 10.1007/BF03009507. PMID: 8513518.
20. Muneer J. et al. Pre-emptive Analgesic Efficacy of Intravenous Diclofenac versus Paracetamol in Orthopedic Surgery. *Bahrain Medical Bulletin*, Vol. 43, No. 1, March 2021.
21. Simon E., Bánk J., Gál J., Siró P., Novák L., Fülesdi B., Molnár C. Administration of preemptive analgesia by diclofenac to prevent acute postcraniotomy headache. *Ideggyogy Sz.* 2012 Sep 30;65(9-10):302-6. PMID: 23126214.
22. Pal A., Biswas J., Mukhopadhyay P., Sanyal P., Dasgupta S., Das S. Diclofenac is more effective for postoperative analgesia in patients undergoing lower abdominal gynecological surgeries: A comparative study. *Anesth Essays Res* 2014;8:192-6.
23. Moore R.A., McQuay H.J., Derry P., Derry S. Single dose oral diclofenac for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2. Art. No.: CD004768. doi: 10.1002/14651858.CD004768. Accessed 19 February 2025.
24. McNicol E.D., Ferguson M.C., Schumann R. Single dose intravenous diclofenac for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 8. Art. No.: CD012498. doi: 10.1002/14651858.CD012498.pub2. Accessed 19 February 2025.
25. Aminoshariae A., Kulild J.C., Donaldson M. Short-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and adverse effects: an updated systematic review. *J Am Dent Assoc* 2016; 147:98e110.
26. Richey F., Bruyere O., Ethgen O. et al. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 759e66.
27. Moller B., Pruijm M., Adler S. et al. Chronic NSAID use and long-term decline of renal function in a prospective rheumatoid arthritis cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 718e23.
28. Comparable NSAID dose levels. In: *Analgesics for Osteoarthritis*. NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65641>.
29. Massoni M., Clavijo J.C.T., Colina-Vegas L., Villarreal W., Dias J.S.M., da Silva G.A.F., Ionta M., Soares M., Ellena J., Dorigueto A.C., Barbosa M.I.F., Batista A. A. Propyl gallate metal complexes: Circular dichroism, BSA-binding, antioxidant and cytotoxic activity. *Polyhedron*, Volume 129, 2017, Pages 214-221, ISSN0277-5387, <https://doi.org/10.1016/j.poly.2017.03.055>.

Підготувала Дарина Чернікова



З М І С Т

ХІРУРГІЯ

Роль дезінфекції слизової оболонки порожнини рота повідон-йодом у щелепно-лицевій хірургії

Л. Гу, Х. Йе, Х. Цзен та співавт.
Метою лікування раку голови та шиї є повне видалення пухлини, зменшення проявів захворювання або ризику його повторної появи. Ключовим методом терапії є оперативне втручання, яке має певні ризики не тільки через близькість розташування судинно-нервових пучків, а й через високе бактеріальне навантаження мікробіомом ротової порожнини. Зниження інфекційного забруднення операційного поля безпосередньо визначає успіх оперативного лікування. У даному огляді представлені результати клінічного дослідження щодо оцінки ефективності застосування повідон-йоду у щелепно-лицевій хірургії. 15

Вогнепальні ушкодження ободової кишки: від поля бою до високоспеціалізованої хірургічної допомоги

К.В. Гуменюк
У структурі бойової травми вогнепальні ураження живота, які супроводжуються ушкодженням ободової кишки, мають високий ризик розвитку ускладнень та потребують ретельної хірургічної підготовки медичних бригад на полі бою. Результати лікування поранень живота безпосередньо залежать від організації медичної евакуації та термінів початку хірургічної допомоги. У рамках науково-практичного майстер класу «Вогнепальні поранення живота, таза, прямої кишки та періанальної зони, їх ускладнення і наслідки. Сторонні тіла прямої кишки. Больовий синдром при аноректальній патології», який відбувся в онлайн-режимі наприкінці 2024 року, головний хірург Збройних сил України командування Медичних сил ЗСУ, полковник медичної служби, кандидат медичних наук Костянтин Віталійович Гуменюк представив доповідь «Вогнепальні ушкодження ободової кишки: від поля бою до високоспеціалізованої хірургічної допомоги». 16

Роль пантопразолу в лікуванні ГЕРХ:

нова настанова ASGE та результати систематичних оглядів

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) потребує ретельної та своєчасної діагностики із застосуванням раціональної терапії. Пацієнтам із симптоматичною та підтвердженою ГЕРХ із переважаючими симптомами печії Американське товариство шлунково-кишкової ендоскопії (ASGE) рекомендує фармакологічне лікування інгібіторами протонної помпи (ІПП) у найнижчій можливій дозі протягом найкоротшого можливого періоду часу з одночасним обговоренням довгострокових варіантів терапії. Пантопразол зарекомендував себе як ефективний і безпечний ІПП із мінімальним впливом на цитохром Р450 та найменшим ризиком взаємодії з лікарськими засобами, що особливо важливо в осіб літнього віку та пацієнтів із коморбідністю. 18-19

Цилостазол у терапії захворювання периферичних артерій:

позиція міжнародних настанов і дані сучасних систематичних оглядів

На захворювання периферичних артерій (ЗПА) страждає приблизно 240 млн людей у всьому світі. ЗПА асоціюється з високим ризиком серйозних серцево-судинних подій) і серйозних ішемічних подій на нижніх кінцівках, що визначає його як «орфанну епідемію». Однак незважаючи на це ЗПА досі залишається недооціненою патологією з недостатнім рівнем діагностування та лікування. 24-25

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

Як українська медична система відповідає на виклик антибіотикорезистентності: чи стануть синергідні тести рішенням проблеми?

О. В. Мошинець
Бактеріальні інфекції є причиною 7,7 млн смертей, з яких 1,3 млн пов'язані з антибіотикорезистентністю патогенів. Рівень летальності в Україні, яка асоційована з інфекційними захворюваннями, включаючи госпітальні інфекції, залишається остаточно не встановленим через відсутність спеціального органу мікробіологічного моніторингу закладів охорони здоров'я. Темі причин, механізмів розвитку, шляхів подолання антибіотикорезистентності та актуальним питанням антибіотикотерапії в Україні була присвячена розмова зі старшим науковим співробітником групи дослідження біоплівки ДУ «Інститут молекулярної біології і генетики НАН України», кандидатом біологічних наук Оленою Володимирівною Мошинець. 10-13

Цефоперазон і цефоперазон/сульбактам – комбіновані цефалоспорины

III покоління в епоху антибіотикорезистентності

В.В. Ващук, Т.П. Кирик, Т.В. Хомченко, М.І. Кушнірчук, О.Л. Куляба, Н.О. Куляба
Перебіг інфекційний процесів за сучасних умов потребує виваженої стратегії антибіотикотерапії за участю мультидисциплінарних команд. Високий ступінь поширення резистентної флори, як правило, корелює з тяжчим перебігом інфекційних хірургічних захворювань та ускладнень, особливо при фонових імуносупресивних патологічних станах. Згідно з актуальними стандартами та рекомендаціями, саме емпірична антибіотикотерапія в поєднанні з оперативним лікуванням складає основу менеджменту хірургічної інфекції. Вибір програми протимікробного лікування проводиться з урахуванням домінуючого бактеріального спектра конкретного лікувального закладу, а також активності, доступності та безпечності окремих компонентів антибіотикотерапії. 26-28

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Оформити передплату на наші видання Ви можете

- через редакцію, написавши листа на адресу podpiska@health-ua.com
- через онлайн-сервіс передплати на сайті «Укрпошти» <https://health-ua.com/peredplata>
- у будь-якому поштовому відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я. Медицина»
- через регіональні передплатні агентства

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- надіслати адресу доставки в зручний для Вас спосіб:
 - поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», вул. Світлицького, 35, офіс 23з, м. Київ, 04123
 - електронною поштою: podpiska@health-ua.com

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці
Передплатний індекс – **35272**
Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік
Вартість редакційної передплати:

- на 1 місяць – 432 грн
- на 3 місяці – 1256 грн
- на 6 місяців – 2492 грн
- на 12 місяців – 4964 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Рекламне агентство «Здоров'я України»
04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35, офіс 23з, E-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 39530644, UA633510050000026004629765000
АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія»
Передплатний індекс – **89326**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 1380 грн, на півріччя – 788 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія. Гематологія. Хіміотерапія»
Передплатний індекс – **37634**
Періодичність виходу – 7 разів на рік
Вартість передплати на рік – 1932 грн, на півріччя – 788 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»
Передплатний індекс – **37638**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 1380 грн, на півріччя – 788 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія. Тиреоїдологія. Метаболічні розлади»
Передплатний індекс – **37632**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 1044 грн, на півріччя – 532 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія»
Передплатний індекс – **37639**
Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 1656 грн, на півріччя – 788 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія. Психіатрія. Психотерапія»
Передплатний індекс – **37633**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 1044 грн, на півріччя – 532 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія. Алергологія. Риноларингологія»
Передплатний індекс – **37631**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 1044 грн, на півріччя – 532 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія. Ортопедія. Травматологія. Інтенсивна терапія»
Передплатний індекс – **49561**
Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 1380 грн, на півріччя – 788 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія. Нефрологія. Андрологія»
Передплатний індекс – **86683**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 1044 грн, на півріччя – 532 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія»
Передплатний індекс – **37635**
Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 1044 грн, на півріччя – 532 грн



НАША АДРЕСА:
«Видавничий дім «Здоров'я України»,
04123, м. Київ,
вул. Світлицького, 35, офіс 23з,
E-mail: podpiska@health-ua.com,
www.health-ua.com

www.health-ua.com



Інтенсивна терапія гострого панкреатиту з погляду лікаря-анестезіолога

За матеріалами конференції

Гострий панкреатит є однією з найпоширеніших причин гострого живота, яка потребує невідкладної госпіталізації. Найчастіше початкову медичну допомогу пацієнти з гострим панкреатитом отримують в умовах відділення інтенсивної терапії (ВІТ), де участь анестезіолога спрямована на компенсацію всіх патологічних змін, викликаних передчасною активацією ферментів і запальним процесом. Основні напрямки ведення пацієнтів із гострим панкреатитом у ВІТ у рамках майстер-класу «Хірургічне лікування пухлинних уражень гепато-панкреато-біліарної зони та ШКТ. Сучасний менеджмент пухлинних уражень органів черевної порожнини, менеджмент гострого та хронічного болю представив професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук Ярослав Михайлович Підгірний у доповіді «Інтенсивна терапія гострого панкреатиту з погляду лікаря-анестезіолога».

Ключові слова: больовий синдром, панкреатит, гострий панкреатит, альбумін, Флексбумін.

Гострий панкреатит (ГП) супроводжується вираженим больовим синдромом і може ініціювати розвиток поліорганної дисфункції. Купірування болю є першочерговим компонентом терапії ГП, яка має певні особливості:

- слід уникати нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП);
- рекомендовані методики регіонарної анестезії;
- показана глибока седация для зменшення проявів інтраабдомінальної гіпертензії.

НПЗП мають певні особливості побічної дії на шлунково-кишковий тракт (ШКТ) і нирки, що варто враховувати при лікуванні ГП (Peter J.D. et al., 2017). Інтраабдомінальна гіпертензія призводить до зменшення життєвої ємності легень, порушення моторно-евакуаторної функції ШКТ та створення сприятливих умов для бактеріальної транслокації у систему кровообігу, включаючи бактеріальні токсини. Спірним питанням ведення пацієнтів із ГП є проведення антибіотикотерапії. У більшості клінічних випадків профілактична антибіотикотерапія не знижує летальність, але може призводити до розвитку резистентності мікроорганізмів. Профілактичне призначення антибіотичних препаратів також не показане. Дана позиція не виключає регулярного проведення моніторингу щодо можливої контамінації бактеріальної інфекції. Необхідно контролювати показники С-реактивного протеїну та прокальцитоніну, зміни яких можуть бути маркерами приєднання бактеріальної інфекції. Застосування оксигенотерапії передбачає підтримання показника сатурації кисню на рівні >94%. У пацієнтів, у яких ГП супроводжується гострим респіраторним дистрес-синдромом, важливим є не лише дотримання рівня сатурації, а й швидкості подачі кисню. Тому в клінічній практиці можливе призначення високопоточної оксигенотерапії для контролю швидкості надходження кисню та збільшення життєвої ємності легень. Вважається, що відстрочене оперативне втручання в пацієнтів із ГП має кращі прогнози лікування, зменшує летальність і показане у визначених клінічних станах.

Типи інфузійної терапії в умовах ВІТ

Важливим питанням ведення пацієнтів із гострим перебігом запалення паренхіми підшлункової залози є волемічний статус. На момент госпіталізації у пацієнтів із ГП можуть спостерігатися ознаки гіповолемії та дистрибутивного шоку. Інфузійна терапія в умовах стаціонарної допомоги зводиться до наступних цілей (Sümpelmann R. et al., 2017):

- підтримуюча (базова) терапія;
- регідrataція;
- замісна терапія.

При визначенні об'ємів інфузійної терапії у пацієнтів із панкреатитом слід враховувати, що осмолярність тканин у зоні запалення є на 60-70 мосмоль вищою, ніж осмолярність плазми. Тому більшість рідини при проведенні інфузійної терапії буде методом дифузії мігрувати і збільшувати вогнище запалення. Це призведе до того, що перфузія органа зменшиться та ініціюватиме розвиток деструктивних змін. Цей факт безпосередньо впливає на вибір тактики призначення внутрішньовенного

введення розчинів та їх об'ємів у пацієнтів із ГП. За фізіологічних умов при інфузії 1 л кристалічних розчинів через 30-40 хв у судинному руслі залишається 200-250 мл рідини, тобто більша її частина переходить в інтерстиціальний простір. У випадку ГП, для якого характерний синдром системної запальної відповіді, частка інфузійного розчину, що переходить із судинного русла в тканини, зростає, особливо в зоні запалення.

Виділяють дві ключові складові збалансованої інфузійної терапії:

- **Відновлення рідини.** Цілі: компенсація екстрацелюлярних втрат через шкіру, нирки, кишечник; корекція недостатнього перорального надходження рідини, заповнення інтерстиціального простору і підтримання водно-електролітного балансу. Проводиться кристаллоїдами, які мають наступні властивості: ізотонічність, плазмаадаптованість, наявність буферного компонента.
- **Об'ємне відновлення.** Цілі: компенсація внутрішньосудинних втрат внаслідок відносної або абсолютної гіповолемії; корекція гіповолемії з метою підтримки показників водно-сольового обміну організму на належному рівні. Вимоги до колоїдів: достатній і надійний волемічний ефект, відсутність акумуляції в органах і тканинах, відсутність впливу на органні функції.

Незважаючи на велику кількість кристаллоїдних розчинів, у випадку лікування панкреатиту слід використовувати лише ізосмолярні препарати. Утримати рідину в судинному руслі допомагають інфузії колоїдів, серед яких найпоширенішим є альбумін, схвалений провідними міжнародними настановами та рекомендаціями. Введення колоїдів дозволяє запобігти переходу рідини із судинного русла в зону запалення.

У пацієнтів із ГП гіповолемія призводить до централізації кровообігу та погіршення перфузії периферичних органів і систем. Натомість гіперволемія небезпечна переважанням легень, особливо базальних відділів, і підвищенням інтраабдомінального тиску. Останнє може призводити до порушення перфузії кишечника, що підвищує ризики транслокації бактеріальної флори та виникнення нозокоміальної інфекції.

Рідинне та об'ємне відновлення

Встановлено, що при надходженні пацієнта із ГП до стаціонару початкову інфузійну терапію варто проводити кристаллоїдними розчинами в дозі 10 мл/кг, після чого виконати оцінку гемодинаміки. Якщо гемодинаміка стабільна, слід продовжувати введення розчинів із розрахунку 1,5 мл/кг/год, що співвідноситься з мінімальними темпами сечовиділення. У разі нестабільності гемодинаміки подальші інфузії кристаллоїдів у дозі 10 мл/кг мають супроводжуватися введенням норепінефрину (de-Madaria E. et al., 2022).

Розвиток системної запальної реакції, яка супроводжується синтезом вазоактивних речовин викликає генералізоване порушення мікроциркуляції, підвищену проникливість судинної стінки в парапанкреатичну

клітковину та серозні порожнини. Інфекційні ускладнення у випадку ГП є наслідком переміщення кишкової флори. Інші причини можуть включати контамінацію внаслідок катетер-асоційованої інфекції. Необхідно підтримувати достатній рівень інфузії, оскільки гіповолемія призводить до поліорганної недостатності й характеризується наступними проявами (Wiedermann C.J., 2012):

- дефіцит перфузії з гіпоксичною травмою ендотелію капілярів і, як результат, гострий респіраторний дистрес-синдром;
- печінкова дисфункція;
- порушення спланхнотичної перфузії та розвиток абдомінального компартмент-синдрому;
- розвиток гіпоксичної енцефалопатії;
- зміни системної гемодинаміки (гіпотензія);
- зміна ниркового кровотоку (гостре ураження нирок).

ГП є типовим гіперкатаболічним станом. Протягом доби пацієнт може втрачати 14-17 г азоту, що еквівалентно 90-100 г білка. На фоні втрати білка знижується маса тіла, яка компенсується інфузійною терапією (Weijs P.J.M. et al., 2019). Важливим є питання нутритивної підтримки, однак досі тривають суперечки щодо її проведення, зокрема:

- ентérale харчування: може бути неефективним в умовах порушення моторно-евакуаторної функції ШКТ і розвитку зворотного закиду високопоживних сумішей нутрієнтів за допомогою назогастрального зонда;
- відповідно до міжнародних положень, варто віддавати перевагу лікувальним сумішам;
- внутрішньовенне харчування обмежене щодо призначення жирових емульсій, які є складовою парентерального харчування.

Серед колоїдних розчинів ані желатинові похідні, ані похідні крохмалю або декстрану не показані на етапі лікування ГП. Тому препаратом вибору є альбумін. Препарати розчинів альбуміну доступні з концентрацією діючої речовини 5%, 20% і 25%. Їх використання зумовлене здатністю утримувати рідину у внутрішньосудинному руслі, оскільки циркуляція альбуміну в судинах зберігається протягом 6-8 год, а відносна здатність щодо підвищення ОЦК має співвідношення 1:4 (внутрішньовенне введення 200 мл 20% розчину альбуміну забезпечує підтримку ОЦК на рівні 800 мл). Закриті контейнери альбуміну для проведення інфузійної терапії знижують ризик приєднання інфекції та покращують можливості зберігання препаратів (Maki D.G. et al., 2011).

У клінічній практиці широко використовується препарат для внутрішньовенного введення Флексбумін 20% (виробництво компанії «Такеда»), схвалений Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA), що підтверджує якість і безпеку його застосування (Menger A., 2019).

Показання для призначення Флексбуміну включають (Yasumura S. et al., 2017):

- відновлення і підтримання ОЦК при проявах гіперперфузії та необхідності призначення колоїдів;



Я.М. Підгірний

- знижений синтез альбумінів печінкою;
- підвищений катаболізм;
- збільшення об'єму плазми крові;
- перерозподіл рідини з інтерстицію у внутрішньосудинне русло.

Спікер зазначив, що у випадку ГП важливим є контроль не загального білка крові, а саме альбуміну, оскільки останній відіграє найбільшу роль у створенні онкотичного тиску.

Важливим є те, що контейнери препарату Флексбумін мають спеціальний дизайн із матеріалу, який забезпечує хімічну інертність діючої речовини і герметичність упаковки, слугуючи бар'єром для водяної пари та кисню. Флексбумін у гнучких контейнерах потребує на 48% менше простору для зберігання порівняно з альбуміном у скляних флаконах. Джерелом альбуміну у складі препарату Флексбумін є донорська кров, що гарантує стерильність і контроль якості. Процеси від підготовки сировини до вибору тари суворо контролюються виробником відповідно до затвердженої ступінчастої схеми виготовлення препарату Флексбумін, яка включає три основні етапи:

- Перший етап – вибір надійних здорових донорів (охоплює 40 показників); потенційні донори плазми повинні пройти обстеження і два етапи перевірки на вірус імунодефіциту людини, гепатит В і С. Кратність проведення обстеження для кожного донора складає 6 місяців, що гарантує безпечність препарату Флексбумін.
- Другий етап – контроль відсутності інфекції у препаратах крові за рахунок зберігання зразків при температурі -20 °C протягом 60 днів. Це дозволяє виключити невідповідні препарати у разі отримання негативних даних щодо інфекційного контролю після донорії. Подальшу перевірку проводять на наявність гепатиту А та парвовірусу В19. Для виготовлення препарату Флексбумін відбирають лише ті зразки, які пройшли повний цикл перевірки.
- Третій етап – контроль безпеки фракціонованої плазми шляхом видалення можливих вірусів та їх інактивації (осадження, фільтрація і нагрівання).

Суворий контроль виготовлення, висока якість препарату Флексбумін дозволяють використовувати його у найскладніших випадках лікування пацієнтів у ВІТ, включаючи хворих на ГП. Альбумін, як ідеальний колоїд, ефективно підтримує ОЦК і запобігає збільшенню вогнища запалення при ГП.

Отже, анестезіологічний супровід пацієнтів із ГП спрямований на корекцію поліорганних порушень, які виникають на фоні інтенсивного запального процесу та передчасної активації ферментів. Інфузійна терапія є важливим компонентом лікування ГП, оскільки допомагає підтримувати належні показники ОЦК і запобігає збільшенню набряку у вогнищі запалення. Альбумін, який представлений препаратом Флексбумін, є ефективним колоїдом, який самостійно або в поєднанні з введенням кристаллоїдів дозволяє досягти фізіологічних параметрів ОЦК при невідкладних станах у пацієнтів ВІТ.

Підготувала Катерина Пашинська

З М І С Т

ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ

Диклофенак натрію в періопераційній аналгезії з позицій доказової медицини
Післяопераційний біль, який непокоїть майже кожного другого пацієнта, часто стає причиною ранніх ускладнень, що затримує виписку зі стаціонару та призводить до незадоволеності лікуванням. Крім того, нерациональне та несвоєчасне знеболення може спричиняти розвиток хронічного нейропатичного больового синдрому. Мультимодальна аналгезія, яка передбачає застосування нестероїдних протизапальних препаратів у періопераційному періоді, є сучасною стратегією для полегшення больового синдрому, зменшення потреби в опіоїдах та асоційованих із ними побічних ефектів. Уже протягом кількох десятиліть диклофенак натрію успішно застосовується для зменшення гострого болю в оперативній хірургії, гінекології, урології та стоматології, забезпечуючи швидкий і потужний анальгетичний ефект. 3-4

Інтенсивна терапія гострого панкреатиту з погляду лікаря-анестезіолога
За матеріалами конференції
Я.М. Підгірний
Гострий панкреатит є однією з найпоширеніших причин гострого живота, яка потребує невідкладної госпіталізації. Найчастіше початкову медичну допомогу пацієнти з гострим панкреатитом отримують в умовах відділення інтенсивної терапії (ВІТ), де участь анестезіолога спрямована на компенсацію всіх патологічних змін, викликаних передчасною активацією ферментів і запальним процесом. Основні напрями ведення пацієнтів із гострим панкреатитом у ВІТ у рамках майстер-класу «Хірургічне лікування пухлинних уражень гепато-панкреато-біліарної зони та ШКТ. Сучасний менеджмент пухлинних уражень органів черевної порожнини, менеджмент гострого та хронічного болю представив професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук Ярослав Михайлович Підгірний у доповіді «Інтенсивна терапія гострого панкреатиту з погляду лікаря-анестезіолога». 6

Тяжкий сепсис і септичний шок: основні складові анестезіологічного забезпечення
За матеріалами конференції
О.М. Нестеренко
Сучасні клінічні дослідження допомогли зрозуміти більшість патологічних явищ, які виникають при сепсисі. Із точки зору патофізіології триада сепсису включає системну запальну реакцію на інфекцію (бактеріальну, вірусну, мікотичну), дистрибутивну гіповолемію, порушення коагуляції та фібринолізу. Сепсис є тяжким клінічним станом, при якому у 30% госпіталізованих пацієнтів спостерігають синдром поліорганних дисфункцій – тяжкий сепсис із летальністю 20%, яка при розвитку септичного шоку сягає 60-80%. З огляду на високий рівень летальності, згідно з рекомендаціями «Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021», рання діагностика та ранній початок інтенсивної терапії сепсису та септичного шоку є надзвичайно актуальними. Незважаючи на стандартизацію надання медичної допомоги пацієнтам, які перебувають у відділенні реанімації та інтенсивної терапії, лікування сепсису має враховувати наявність у них супутніх захворювань. 8-9

Ефективність та безпека кеторолаку для післяопераційного знеболення в хірургії поперекового відділу хребта
Ц. Гуань, Н. Фенг, К. Ян та співавт.
Кеторолак широко використовується для післяопераційного знеболення, зокрема для полегшення болю у спині після операцій на поперековому відділі хребта. Численні рандомізовані контрольовані дослідження вивчали застосування кеторолаку окремо або в комбінації з іншими анальгетиками в хірургії хребта, утім їхні результати характеризувалися неоднозначністю щодо зменшення болю, застосування опіоїдів та побічних ефектів. Автори цього систематичного огляду та метааналізу оцінили ефективність і безпеку кеторолаку для лікування післяопераційного болю в дорослих, які перенесли хірургічне втручання на поперековому відділі хребта. 17

Ефективність і безпека безперервної та переривчастої інфузії лінезоліду в тяжкохворих пацієнтів із септичним шоком
А.М. Аль-Бадрі, Х.І. Закарія, М.М. Ель-Хефні та співавт.
Синтетичний антибактеріальний засіб лінезолід характеризується доброю проникністю у цілий ряд тканин і діє проти грампозитивних бактерій, стійких до антибіотиків. Для досягнення ефективної дії рівень препарату в сироватці крові має залишатися вищим за мінімальну інгібуючу концентрацію (MIK) протягом усього інтервалу між уведеннями. Метою проведеного дослідження була оцінка безпеки та ефективності безперервної інфузії лінезоліду порівняно з традиційною схемою лікування у пацієнтів із септичним шоком. Результати показали вищий рівень клінічного одужання та коротший період перебування у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) і стаціонарі пацієнтів у групі безперервних інфузій (p<0,001), а також меншу частоту розвитку тромбоцитопенії у хворих із нирковою недостатністю. Безперервні інфузії виявилися ефективнішими в тяжкохворих пацієнтів із септичним шоком, особливо за наявності ниркової недостатності. 21

Рекомендації Товариства інтенсивної терапії щодо контролю глікемії у критично хворих дітей та дорослих
К. Хонарманд, М. Сіріматурос, Е.Л. Хіршберг
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 та Американського коледжу інтенсивної терапії 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 сфери, де існує недостатня кількість даних. 22-23

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Спадковий ангіоневротичний набряк: аналіз абдомінального больового синдрому
За матеріалами конференції
М.І. Деркач
У багатьох випадках прояви гострого живота можуть бути неспецифічними й потребують міждисциплінарного підходу. Абдомінальний больовий синдром часто є єдиною скаргою у пацієнтів із спадковим ангіоневротичним набряком (САН), що призводить до встановлення хибних діагнозів та необгрунтованого оперативного втручання. Особливості проявів та сучасні підходи до ведення пацієнтів із САН у рамках майстер-класу «Хірургічне лікування пухлинних уражень гепато-панкреато-біліарної зони та ШКТ. Сучасний менеджмент пухлинних уражень органів черевної порожнини, менеджмент гострого та хронічного болю» представила експертка з алергології та імунології Івано-Франківського ДООЗ ОДА, заступник медичного директора зі стаціонарної допомоги КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», кандидат медичних наук Маріанна Іванівна Деркач у доповіді «Спадковий ангіоневротичний набряк: аналіз абдомінального больового синдрому». 29-30

Медична газета «Здоров'я України».

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

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет
- Г.М. Бутенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України
- С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України
- Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор
- В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачов**, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НУОЗУ ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України
- Ю.М. Мостовой**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
- В.І. Паньків**, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасечнікова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- С.С. Страфун**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НУОЗУ ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, президент НАМН України, завідувач кафедри нейрохірургії НМУ ім. О.О. Богомольця, науковий керівник відділу відновлювальної нейрохірургії ДУ Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України
- В.П. Черних**, д. ф. н., д. х. н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

Засновник – Ігор Іванченко

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

Видавець: ТОВ «Медичні аспекти здоров'я людини»

Ідентифікатор медіа R30-05252
Передплатний індекс: 49561
Шеф-редактор **Марія Ареф'єва**

Поштова адреса:

офіс 23а, вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com
Тел.: +380 (95) 117-34-36
Редакція **arefieva@health-ua.com**
Відділ маркетингу **v.koroleva@health-ua.com**
Відділ передплати та розповсюдження **podpiska@health-ua.com**

Газету віддруковано: ТОВ «ПРИНТ-ІНК»
Україна, 03162, м. Київ, вул. Зодчих, буд. 50А, офіс 1.

Підписано до друку: березень 2025 р.
Замовлення № 0094.
Загальний наклад **12 750** прим.

Редакція може публікувати інформаційні матеріали, не поділяючи поглядів авторів. Відповідальність за достовірність фактів, цитат, імен та інших відомостей несуть автори. Редакція залишає за собою право редагувати та скорочувати надані матеріали. Матеріали з позначкою «реклама» публікуються на правах реклами.

Позначка «реклама» використовується для публікацій рекламного характеру, які містять інформацію про медичні лабораторії, послуги медичних закладів, медичну апаратуру тощо, а також рекламу лікарських засобів, які відпускаються без рецепта лікаря та не внесені до переліку заборонених до рекламування лікарських засобів відповідно до ч. 4 ст. 26 Закону України «Про лікарські засоби» та з урахуванням положень ст. 21 Закону України «Про рекламу».

Публікації з позначкою містять інформацію про лікарські засоби, застосування та відпуск яких дозволені лише за рецептом лікаря, а також внесені до переліку заборонених до рекламування лікарських засобів, та призначені для медичних установ і лікарів. Правовий режим інформації, викладеної в цьому виданні або наданій для розповсюдження на спеціалізованих заходах із медичної тематики, визначається Законом України від № 123/96ВР «Про лікарські засоби», а також Законом України № 270/96ВР «Про рекламу». Відповідальність за зміст рекламних та інформаційних матеріалів несуть особи, які надали їх для розміщення у виданні. Повне або часткове відтворення та тиражування у будь-який спосіб матеріалів, опублікованих у цьому виданні, допускається тільки з письмового дозволу редакції 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.

Тяжкий сепсис і септичний шок: основні складові анестезіологічного забезпечення

За матеріалами конференції

Сучасні клінічні дослідження допомогли зрозуміти більшість патологічних явищ, які виникають при сепсисі. Із точки зору патофізіології триада сепсису включає системну запальну реакцію на інфекцію (бактеріальну, вірусну, мікотичну), дистрибутивну гіповолемію, порушення коагуляції та фібринолізу. Сепсис є тяжким клінічним станом, при якому у 30% госпіталізованих пацієнтів спостерігають синдром поліорганних дисфункцій – тяжкий сепсис із летальністю 20%, яка при розвитку септичного шоку сягає 60-80%. З огляду на високий рівень летальності, згідно з рекомендаціями «Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021», рання діагностика та ранній початок інтенсивної терапії сепсису та септичного шоку є надзвичайно актуальними. Незважаючи на стандартизацію надання медичної допомоги пацієнтам, які перебувають у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ), лікування сепсису має враховувати наявність у них супутніх захворювань. У рамках науково-практичної конференції «Другі новорічні хірургічні читання: мультимодальний підхід у лікуванні коморбідних пацієнтів», яка відбулася наприкінці 2024 року, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Донецького національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Олексій Миколайович Нестеренко представив доповідь «Тяжкий сепсис і септичний шок у коморбідних пацієнтів: особливості діагностики та інтенсивної терапії».

Ключові слова: сепсис, септичний шок, мультимодальна анестезія, декскетопрофен, Дексалгін®.

Поширені коморбідні захворювання в пацієнтів із сепсисом

Сепсис входить до десяти найбільш затратних нозологій у сфері надання медичних послуг та є однією з основних причин смерті в багатьох розвинених країнах. Клінічна картина тяжкого сепсису (друга стадія патології, для якої характерні прояви поліорганної недостатності) і септичного шоку (третья стадія сепсису з проявами дистрибутивної артеріальної гіпотонії), особливо в коморбідних пацієнтів, потребує персоналізованого підходу до діагностики та індивідуалізованого плану лікування. Коморбідність – це наявність в одного пацієнта двох або більше соматичних чи психічних захворювань, які пов'язані між собою патогенетичними механізмами розвитку або збігаються у часі. У даному випадку крім основного захворювання спостерігають додаткову клінічну картину супутніх станів, які не властиві провідній патології. Коморбідність має суттєвий вплив на якість і тривалість життя пацієнта.

Цукровий діабет (ЦД) є поширеною коморбідною патологією. Неферментативне глікозилювання білків є ключовим механізмом ушкодження тканин при ЦД, причому кількість модифікацій білків пропорційна концентрації глюкози. Із підвищенням рівня глюкози також зростає кількість модифікованих імуноглобулінів. Зворотний зв'язок спостерігається при зниженні глюкози крові. Сепсис на фоні ЦД – це метаболічна імуносупресія, у тому числі внаслідок глікозилювання білків. Системний червоний вовчак – захворювання сполучної тканини групи колагенозів, причиною яких є пошкодження власними антитілами (імуноглобулінами) ДНК клітин. Наявність у пацієнта системного захворювання суттєво впливає на перебіг і лікування сепсису.

Клінічні синдроми та основні складові терапії сепсису

Сепсис є патологічним процесом, в основі якого лежить реакція організму у вигляді генералізованого (системного) запалення у відповідь на інфекцію різної природи (бактеріальна, вірусна, мікотична). У 1991 році учасниками спільної конференції Американської колегії торакальних хірургів і Товариства медицини критичних станів було сформульовано термінологію патофізіологічних

порушень, які раніше визначили як септицемию, септичний синдром, септичний шок та органну недостатність. Оновлена термінологія знайшла широке застосування в усіх клініках світу і полегшила порівняння результатів лікування у різних медичних установах. Зокрема, були виокремлені наступні стани, характерні для сепсису:

- *синдром системної запальної відповіді (ССЗВ);*
- *сепсис – ССЗВ, зумовлений інфекційним агентом;*
- *септичний шок – сепсис, який характеризується артеріальною гіпотензією;*
- *тяжкий сепсис – сепсис із дисфункцією органів, гіпотензією або гіперперфузійними порушеннями;*
- *синдром поліорганної недостатності.*

Стартова інтенсивна терапія сепсису/септичного шоку передбачає невідкладний початок інфузійної терапії. Згідно з міжнародною настановою (Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock; 2021), протягом перших 3 год рекомендовано розпочати лікування гіперперфузії, що викликана сепсисом, шляхом інфузії кристалічних розчинів у дозуванні 30 мл/кг маси тіла. Після стартової інфузії необхідно визначити подальший об'єм рідини на основі гемодинамічного статусу пацієнта (Evans L. et al., 2021).

У випадку сепсису, який пов'язаний із коронавірусною хворобою, необхідно дотримуватися рестриктивного режиму інфузій. Експерти рекомендують проведення інфузійної терапії доти, доки буде потреба в покращенні гемодинаміки. Агресивна/ліберальна інфузійна терапія призводить до гіпергідратації з розвитком полікомпаратмент-синдрому. Це проявляється підвищенням внутрішньочерепного тиску та тиску у середостінні, перикардії, черевній порожнині й порожнині малого таза.

Кристаліди показані як інфузійний розчин вибору на стартовому етапі терапії з метою заміщення об'єму внутрішньосудинної рідини у пацієнтів із сепсисом/септичним шоком (сильна рекомендація, помірна якість доказів).

Також допускається призначення збалансованих кристалічних розчинів або фізіологічного розчину (слабка рекомендація, низька якість доказів). Збалансовані кристаліди (інфузійні розчини, максимально наближені до складу плазми

крові) мають відповідати наступним критеріям: бути ізотонічними, ізотонічними, ізотонічними та містити носії резервної лужності. Вони містять такі компоненти, як ацетат та малат (яблучна кислота). Ацетат – це інфузійний антигіпоксикс, антиоксидант, оскільки є енергетичним субстратом циклу трикарбонових кислот (циклу Кребса). Малат – субстрат орнітинового циклу сечовини, який безпосередньо бере участь у зв'язуванні аміаку в м'язовій тканині, що значно посилює детоксикаційну функцію печінки. Ацетат і малат перетворюються на бікарбонат, що створює основу для формування резерву лужності.

На додаток до кристалічних експерти пропонують використовувати альбумін на початковому етапі інфузійної інтенсивної терапії та для заміщення об'єму внутрішньосудинної рідини в пацієнтів із сепсисом/септичним шоком (Evans L. et al., 2021). Альбумін також призначають у випадку, коли пацієнти мають потребу в інфузії значної кількості кристалічних розчинів.

Вазопресорна підтримка та антибіотикотерапія в пацієнтах із сепсисом

У випадку розвитку септичного шоку вазопресорним препаратом вибору є норадреналін. Вазопресори є наріжним каменем лікування дистрибутивного шоку у ВРІТ, оскільки підтримують функціонування організму шляхом забезпечення фільтраційного артеріального тиску. Проте вазопресори з α -адренергічною активністю, такі як норадреналін, несуть загрозу розвитку ішемії кінцівок та некрозу пальців. Препарати даної групи слід використовувати у виключних випадках та докладати зусиль, щоб якнайшвидше припинити їх застосування. Їх слід негайно відмінити у разі зміни кольору кінцівок, щоб запобігти розвитку критичної ішемії. Використання вазопресорів є науково обґрунтованим, однак, як й інші препарати для невідкладної терапії, вони пов'язані з певними ризиками (Jesani S. et al., 2021).

У випадку розвитку сепсису необхідно якомога швидше розпочати емпіричну антибіотикотерапію. Показане призначення внутрішньовенних антибіотиків протягом першої години після встановлення діагнозу. У дорослих пацієнтів з ознаками сепсису/септичного шоку необхідно провести негайне



О.М. Нестеренко

виявлення та ліквідацію осередка інфекції, зокрема видалення внутрішньосудинних катетерів як можливого джерела бактеріального ураження. Відповідно до протоколу ведення пацієнтів із сепсисом, потрібен щоденний розгляд питання щодо деескалації протимікробної терапії у дорослих як із ознаками сепсису, так й із септичним шоком. Дорослим зі стартовим діагнозом «сепсис/септичний шок» за умов адекватного контролю осередка інфекції краще призначати короткий курс антибіотикотерапії. У дорослих пацієнтів із вірогідним або встановленим септичним шоком рекомендовано проведення невідкладної антибактеріальної терапії (бажано протягом 1 год) (Evans L. et al., 2021).

В Україні призначення антибактеріальних засобів регулює стандарт медичної допомоги «Рациональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою» (2022). Додатковим регуляторним документом є «Інструкція з впровадження адміністрування антибіотиків препаратів у закладах охорони здоров'я, які надають медичну допомогу в стаціонарних умовах» (далі – Інструкція) (наказ МОЗ України від 03.08.2022 р. № 1614). В Інструкції автори звертають увагу на певні особливості режимів періопераційної протимікробної профілактики та антибактеріальної терапії гнійно-септичних ускладнень і наполягають на проведенні мікробіологічного моніторингу госпітальної мікрофлори, особливо в пацієнтів відділень хірургічного профілю, в умовах глобальної кризи антибіотикорезистентності. Принципово важливим є раціональний вибір режиму введення антибактеріальних препаратів для лікування гнійно-септичних ускладнень з урахуванням особливостей фармакокінетики та фармакодинаміки антибіотиків. Зокрема, кращі показники ефективності має введення антибіотиків 1 раз на добу (аміноглікозиди, фторхінолони).

У дослідженнях було показано доцільність саме однократного введення антибіотиків проти трикратного режиму дозування (Nicolau D.P. et al., 1995). Фторхінолони, зокрема левофлоксацин, слід вводити внутрішньовенно один раз на добу в дозі 750 мг, що забезпечить високу пікову концентрацію антибіотика з вищим бактерицидним ефектом. Це пов'язано з тим, що бактерицидна активність залежить від співвідношення максимальної концентрації препарату до мінімальної інгібувальної концентрації. Однократний режим призначення левофлоксацину в дозі 750 мг перевищує ефективність двократного введення даного препарату в дозі 500 мг (Кулабухов В.В., 2011).

Слід враховувати, що відповідно до наказу МОЗ України від 23.08.2024 р. № 1513, левофлоксацин і цефтріаксон

відносять до категорії препаратів групи резерву. Для їх призначення необхідне погодження на консилиумі лікарів та дозвіл завідувача відділення інфекційного контролю. Це може ускладнити своєчасне призначення антибіотиків та відтерміновує початок протимікробного лікування. Рутинне призначення антибіотиків групи резерву суперечить раціональному підходу до їх використання. На відміну від левофлоксацину моксифлоксацин не входить до групи резерву. Моксифлоксацин, фторхінолон 4-го покоління, має широкий спектр дії, який покриває майже увесь спектр клінічно значущих мікроорганізмів: грампозитивних, грамнегативних, внутрішньоклітинних бактерій та анаеробів. Саме це робить моксифлоксацин препаратом вибору для стартової емпіричної антибіотикотерапії. Моксифлоксацин відноситься до групи В (під наглядом лікаря; стандартні стаціонарні призначення) і не потребує додаткового обґрунтування призначення. Моксифлоксацин є повноцінною заміною левофлоксацину, має широку антианаеробну активність і виключає необхідність його комбінування з іншими антианаеробними засобами (метронідазол/орнідазол).

У схемах антибіотикотерапії також рекомендована продовжена інфузія антибіотиків (пеніциліни, цефалоспорины, карбапенеми, монобактами). У дорослих пацієнтів із сепсисом/септичним шоком експерти пропонують застосувати подовжену інфузію β-лактамів для підтримки інгібуючої концентрації лікарських засобів замість звичайної болюсної терапії. У випадку β-лактамів антибіотиків важливішим за все є час, протягом якого концентрація препарату буде перевищувати мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК), чого можна досягнути шляхом

збільшення часу введення препарату (пролонговані, протягом декількох годин, в/в введення). Причому максимальний бактерицидний ефект настає, коли концентрація антибіотика перевищує МІК протягом 40% інтервалу часу між введеннями (Кулабухов В.В., 2011).

У випадку присутності мікроорганізмів із множинною антибактеріальною резистентністю експерти пропонують призначати два антибактеріальні препарати грамнегативного спектра дії для емпіричного лікування порівняно з одним засобом (слабка рекомендація) (Evans L. et al., 2021).

Анестезіологічне забезпечення пацієнтів із сепсисом

Часто пацієнти із сепсисом/септичним шоком потребують термінового хірургічного втручання з метою контролю та ліквідації осередка інфекції. Таким хворим проводять певну передопераційну підготовку, зосереджену на виявленні та корекції дисфункції органів. У пацієнтів із дистрибутивною гіповолемією може спостерігатися тяжка артеріальна гіпотензія при застосуванні будь-яких препаратів для анестезії через пригнічення компенсаторної симпатичної стимуляції (Carsetti A. et al., 2023). У.А. Zausig et al. (2009) дослідили прямі ефекти впливу на серце препаратів для індукційної анестезії на ізольованій септичній моделі щурів і показали, що серцева дисфункція була найвищою у випадку застосування пропофолу (50%), мідазоламу (38%), етомідату (17%) та кетаміну (6%). Титування доз препаратів для індукційної анестезії є обов'язковим для визначення найнижчої ефективної дози та обмеження несприятливих гемодинамічних ефектів. Тому кетамін і етомідат є препаратами вибору з огляду на їхній

обмежений негативний гемодинамічний ефект порівняно з іншими анестетиками.

Пріоритетною анестезіологічною опцією у пацієнтів, яким показане ургентне хірургічне втручання з приводу усунення осередка інфекції з урахуванням дистрибутивної волемії, є застосування мультимодальної анестезії (ММА). Перший етап ММА передбачає внутрішньовенне введення μ-холінолітиків і блокторів протонної помпи. ММА, як багатокomпонентна складова анестезіологічного забезпечення, включає використання наступних препаратів:

- кетамін;
- парацетамол 1000 мг (внутрішньовенно);
- декскетпрофен (група нестероїдних протизапальних препаратів [НПЗП]).

У рамках анестезіологічного менеджменту сепсису передопераційне застосування неопіоїдних анальгетиків, НПЗП із периферичною та центральною дією, зокрема декскетпрофену, дозволяє досягти наступних цілей:

- знизити інтенсивність ноцицептивної імпульсації;
- зменшити наслідки операційної травми;
- послабити післяопераційний болювий синдром.

Здатність декскетпрофену селективно блокувати NMDA-рецептори, які беруть участь у модуляції болювого імпульсу, та інгібувати синтез кінуренової кислоти, антагоніста NMDA, дозволяє використовувати цю діючу речовину для проведення преаналгезії. Також декскетпрофен можна вважати повноцінною складовою ММА: з цієї метою його необхідно вводити внутрішньовенно як компонент премедикації за 30-40 хв або внутрішньом'язово за 40-60 хв до операції у стандартному дозуванні 50 мг.

На вітчизняному ринку декскетпрофен доступний у складі препарату Дексалгін® (виробник «Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л.») для парентерального введення, який забезпечує потужний знеболювальний ефект. Завдяки високій ліпофільності декскетпрофен проникає через гематоенцефалічний бар'єр і реалізує можливість впливати на болювий синдром на рівні центральної нервової системи, зокрема задніх стовпів спинного мозку. Хемореактомний аналіз дії декскетпрофену вказав на можливі вазодилататорні, антиагрегантні, протидіабетичні та протипухлинні властивості препарату (Tuan J. et al., 2023). Реалізація даних ефектів зумовлена хімічною структурою препарату, зокрема наявністю правообертального ізомеру декскетпрофену. Дексалгін® у складі ММА дозволяє досягнути позитивних результатів хірургічної санації осередка інфекції у пацієнтів із сепсисом за допомогою якісного й тривалого контролю болювого синдрому та пов'язаних із ним наслідків, таких як порушення процесів загоєння та зниження якості життя.

Отже, пацієнти із сепсисом/септичним шоком потребують постійного мікробіологічного моніторингу, який дозволяє виявити домінуючу нозокоміальну мікрофлору та її чутливість до протимікробних препаратів. У разі неможливості усунення осередка інфекції рекомендовано проведення хірургічного втручання. ММА є важливою частиною анестезіологічного забезпечення пацієнтів із сепсисом. Включення декскетпрофену до складу ММА дозволяє зменшити наслідки операційної травми та досягти ефективного контролю болювого синдрому.

Підготувала Катерина Пашинська



ДАЙДЖЕСТ

Догоспітальна реанімаційна торакотомія – новий стандарт допомоги за травматичної зупинки серця?

Дослідники із провідних установ світу виявили, що догоспітальна реанімаційна торакотомія (РТ) є доступною процедурою, що пов'язана з покращеною виживаністю пацієнтів із травматичною зупинкою серця, якщо її виконують під керівництвом спеціаліста. Дані, отримані від лікарів, показують, що РТ є найбільш корисною у пацієнтів, які перенесли тампонаду серця, накопичення крові в порожнині перикарда, що перешкоджає його ефективній насосній функції.

РТ – це радикальний захід для перезапуску серця, який передбачає відкриття грудної клітки та пряме маніпулювання серцем і судинами для відновлення кровообігу, зупинки кровотечі та зменшення тиску на орган. На відміну від операції на відкритому серці, РТ проводять лише в екстрених ситуаціях і часто в неоптимальних умовах з метою стабілізації стану пацієнта для подальшої операції в лікарні. Поточні стратегії догоспітальної допомоги при травмах часто надають перевагу швидкому транспортуванню хворого над втручанням на місці події, проте більшість пацієнтів із травматичною зупинкою серця помирають ще до лікарні.

У новому дослідженні клініцисти провели ретроспективний когортний аналіз, щоб оцінити зв'язок між догоспітальною РТ та показниками виживаності пацієнтів із травматичною зупинкою серця. Було проаналізовано дані про всі догоспітальні випадки РТ, які виконувала лондонська швидка допомога із січня 1999 року до грудня 2019 року. Серед 45 647 випадків травм, які фіксувала бригада екстреного реагування, 3223 стосувалися травматичної зупинки серця, при цьому 601 пацієнту було виконано РТ. Визначено, що найбільш ефективним є проведення РТ у період до 6 хвилин з моменту отримання травми.

Сьогодні кілька товариств рекомендують РТ насамперед у пацієнтів із проникаючими пораненнями через високий рівень смертності від зупинки серця після тупої травми. Поточні рекомендації вказують на важливість раннього втручання, наявності ознак життя та механізму травми, що сприяє виживаності. Головним недоліком для проведення РТ є час втручання – максимально до 6 хвилин після травми. Висновки науковців, опубліковані у JAMA Surgery, представлені для розгляду товариствами, що створюють міжнародні рекомендації та клінічні настанови.

Джерело: <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/2830622>

Носовий хрящ як основа для лікування травм коліна – недосяжна мета чи майбутні можливості?

Ушкодження суглобового хряща в різних суглобах, включно з колінним, є не лише болісними для пацієнтів, а й такими, що значно обмежують рухи. Дослідники Базельського університету (Швейцарія) та університетської лікарні навчилися створювати хрящові імплантати, використовуючи клітини носової перегородки пацієнта. Результати нещодавнього дослідження показують, що дозрівання цих хрящових імплантатів упродовж двох тижнів значно підвищило клінічну ефективність навіть у пацієнтів зі складними ушкодженнями хряща. Здобуті висновки свідчать про те, що такий метод також може бути ефективним при лікуванні дегенерованого хряща при остеоартрозі.

Команда під керівництвом професора Івана Мартіна, доктора Маркуса Мумме та професора Андреа Барберо розробляла цей метод протягом кількох років. Техніка передбачає вилучення клітин із крихітного фрагмента хряща носової перегородки пацієнта з подальшим їх розмноженням на каркасі з м'яких волокон. У підсумку, щойно вирощений хрящ отримує необхідну форму та імплантується в колінний суглоб. Більш ранні дослідження вже показали обнадійливі результати. «Клітини хряща носової перегородки мають особливі характеристики, які ідеально підходять для регенерації хряща суглоба», – пояснює професор Мартін. Наприклад, виявилось, що ці клітини можуть протидіяти запаленню в суглобах.

У клінічному дослідженні за участю 98 пацієнтів у центрах чотирьох країн порівнювали два експериментальних підходи. Одна група отримала хрящові трансплантати, які дозрівали в лабораторії лише за два дні до імплантації, подібно до інших структур для заміни хряща. Для другої групи донорів трансплантатам давали дозріти протягом двох тижнів. За цей час тканина набувала характеристик, схожих на «рідний» хрящ. Упродовж двох років після операції лікарі оцінювали стан кожного пацієнта, використовуючи регулярні огляди, анкетування та магнітно-резонансну томографію (МРТ).

Пацієнти, які отримали більш зрілий хрящ, мали кращі показники функціональності суглоба та самопочуття, ніж у групі, якій імплантували дводенний хрящ. МРТ також показала, що більш зрілі трансплантати сприяли кращому приживленню та стану суміжних із суглобом структур.

На підставі цих і попередніх висновків науковці планують масштабні клінічні дослідження нового методу для лікування остеоартрозу – запального захворювання, яке спричиняє дегенерацію суглобового хряща.

Джерело: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.ads0848>

Як українська медична система відповідає на виклик антибіотикорезистентності: чи стануть синергійні тести рішенням проблеми?

Пам'яті захисника України, військового та пацієнта
Інституту нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України
Геннадія Долголікова («Stern»)



О.В. Мошинець

Згідно зі звітом «Глобальний тягар хвороб» 2019 року, з інфекційними захворюваннями пов'язано 14 млн випадків летальності, що робить дану категорію хвороб другою основною причиною смерті після ішемічної хвороби серця. Бактеріальні інфекції є причиною 7,7 млн смертей, з яких 1,3 млн пов'язані з антибіотикорезистентністю патогенів [1]. Рівень летальності в Україні, яка асоційована з інфекційними захворюваннями, включаючи госпітальні інфекції, залишається остаточно не встановленим через відсутність спеціального органу мікробіологічного моніторингу закладів охорони здоров'я. Із початком повномасштабного вторгнення в західній науковій періодиці обговорюється теза, що причиною високої антибіотикорезистентності в Україні є збройний конфлікт [2]. Темі причин, механізмів розвитку, шляхів подолання антибіотикорезистентності та актуальним питанням антибіотикотерапії (АБТ) в Україні була присвячена розмова зі старшим науковим співробітником групи дослідження біоплівки ДУ «Інститут молекулярної біології і генетики НАН України», кандидатом біологічних наук Оленою Володимирівною Мошинець.

Які ключові причини антибіотикорезистентності у всьому світі й, зокрема, в Україні? Наскільки дана проблема пов'язана з повномасштабним вторгненням?

— Теза про те, що збройний конфлікт є причиною антибіотикорезистентності в Україні, не є правильною. Вона сформувалася внаслідок певного замовчування даної проблеми, некоректності даних, що не відображають дійсний стан справ, і відсутності координації між національними та європейськими закладами щодо моніторингу поширення стійких штамів бактерій. Певну роль у висвітленні проблеми антибіотикорезистентності відіграла залученість європейських госпіталів до лікування українських військових [3–5].

Насправді, проблема антибіотикорезистентності та появи госпітальних полірезистентних ізолятів, тобто штамів, які стійкі до всіх антибіотиків, доступних на фармринку країни, з'явилася не внаслідок військового конфлікту, а існувала задовго до нього. Спираючись на аналітичні дані, можна припустити, що загальними причинами високої антибіотикорезистентності є недостатнє, нераціональне фінансування медичної галузі та невисокий середній рівень доходів населення [6]. За даними Collignon et al. (2018), однофакторний аналіз таких показників, як ВВП на душу населення, рівень освіти, розвиток інфраструктури, державні витрати на охорону здоров'я та споживання антибіотиків, показав обернену кореляцію з індексами резистентності до антимікробних препаратів. Натомість висока температура (негативний екологічний фактор), неефективне державне управління, порушення співвідношення державних і приватних витрат на охорону здоров'я позитивно корелюють із ростом антибіотикорезистентності в країні.

У багатофакторному регресійному аналізі за участю 73 країн, для яких були доступні дані щодо застосування антибіотиків, оцінювали зміни індексів резистентності *Escherichia coli* ($R=0,54$) і сукупної резистентності ($R=0,75$) залежно від рівня розвитку інфраструктури ($p=0,014$, $p=0,0052$) і ретельнішого контролю за призначенням АБТ ($p=0,025$, $p<0,0001$). Як результат, останні показники асоціювалися з нижчими індексами антимікробної резистентності. **Натомість призначення антибіотиків не було суттєво пов'язане з індексом антимікробної резистентності** [7]. Таким чином, залучення держави до вирішення проблеми резистентності, збільшення фінансування й доступності державної

медицини, покращення інфраструктури, а не обмеження застосування найдоступніших антибіотиків, є ефективною стратегією протидії антибіотикорезистентності.

Як відбуваються моніторинг та дослідження антибіотикорезистентності в Україні на даний час?

— Залученість держави щодо протидії поширеності антибіотикорезистентності в Україні наразі є недостатньою. Незважаючи на різноманітні структури в галузі охорони здоров'я, жодного сучасного центру дослідження проблеми антибіотикорезистентності в Україні не створено. Активних дій із запровадження експертного осередку, тобто підготовки власних кадрів, обізнаних у проблемі антибіотикорезистентності в Україні, також не спостерігається. На сьогодні існує Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України (далі — ЦГЗ. — *Ред.*), який мав би перебрати на себе моніторингові функції мікробіологічного контролю. Утім на даний момент дослідження щодо динаміки, механізмів антибіотикорезистентності в країні та клінічні дослідження з вивчення ефективності АБТ державними органами не проводяться.

Така незадовільна ситуація з організацією мікробіологічного контролю не могла не знайти відображення в міжнародних публікаціях. Так, у масштабному аналізі ефективності національних урядів 114 країн щодо протидії розвитку антибіотикорезистентності за 2021–2022 роки, який було оприлюднено у 2023 році, Україна посіла передостаннє місце, розділивши його зі Сьєрра-Леоне. Гіршими за показниками мікробіологічного контролю були тільки Барбадос і Мікронезія, хоча з висновками дослідження не все однозначно. Серед чотирьох аутсайдерів рейтингу урядової ефективності тільки Україна мала безпрецедентно низькі (нульові) бали в категорії «Моніторинг і оцінка» («Monitoring and evaluation»), що складалася з чотирьох підпунктів, кожен з яких оцінювався окремо, а саме: «Звітність» («Reporting»), «Зворотна відповідь» («Feedback mechanism»), «Ефективність» («Effectiveness») і «Дослідження антимікробної резистентності» («Antimicrobial resistance research»). Цікаво, що зі 114 країн не знайшлося більше жодної, яка б отримала чотири оцінки «0» для кожного з підпунктів оцінювання ефективності моніторингу. Тобто в плані моніторингових і наукових досліджень антибіотикорезистентності за ініціативи МОЗ України наша країна є

абсолютним аутсайдером. Лише дві категорії активності щодо питання резистентності принесли Україні бали при визначенні рейтингу: підпункт «Участь» («Participation») у розділі «Дизайн політики» («Policy design») (72 бали зі 100 можливих) і підпункт «Профілактика та контроль інфекцій» («Infection prevention and control») у розділі «Інструменти реалізації» («Implementation tools») (77 балів) [8].

Важко не погодитися з авторами вищезгаданого аналізу, оскільки, на мою думку, в Україні відсутній експертний осередок з питання антибіотикорезистентності, що призводить до ігнорування необхідності окремих дослідницьких прикладних програм, недооцінки важливості даної проблеми і відсутності формування стратегії ефективної протидії резистентності в умовах України, тобто саме з урахуванням української специфіки. Більше того, складається враження неврахування світового досвіду, недостатнього розуміння проблеми та корекції світових стандартів за відсутності розуміння першопричини, концентрації уваги на тих факторах, що на поверхні, й оминування справжньої сутності мікробіологічного контролю з боку спеціалістів ЦГЗ. Наприклад, 17 січня 2025 року Кабінет Міністрів України ухвалив Розпорядження № 38-р «Про затвердження переліку науково-технічних (експериментальних) розробок у рамках виконання державного замовлення на найважливіші науково-технічні (експериментальні) розробки та науково-технічну продукцію у 2025–2026 роках», де в медичній сфері планується «розвиток сучасних медичних технологій — нових методів лікування й діагностики онкологічних захворювань, розвитку первинної, спеціалізованої, реабілітаційної медицини з використанням штучного інтелекту (3 розробки)». Тобто знову жодної уваги до питань з антибіотикорезистентності та методів її подолання.

Як впроваджується в Україні світова практика боротьби з антибіотикорезистентністю?

— Міжнародна класифікація антибіотиків «Access, Watch, Reserve — AWaRe» була розроблена Всесвітньою організацією охорони здоров'я саме для того, щоб систематизувати розуміння залежності ризиків розвитку антибіотикорезистентності від інтенсивності використання антибактеріальних препаратів. Цей підхід базується на розумінні

механізмів резистентності, перехресної дії (коли один антибіотик може стимулювати множинні механізми стійкості) та загальної ефективності/широти спектра активності препарату. Використання цього документа є рекомендованим для всіх країн, водночас український уряд розробив власні стратегії. Основним документом, який регулює проведення АБТ в Україні, є Стандарт медичної допомоги «Рациональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою» (далі — Стандарт. — *Ред.*) [9].

Згідно зі Стандартом, цефтріаксон і левофлоксацин переведені з категорії «Watch» (препарати вибору/альтернативні) до категорії «Reserve» (група резерву), хоча інші цефалоспорины третього покоління і фторхінолони залишилися у категорії «Watch». У якості аргументів щодо внесення змін до Стандарту автори приводять твердження «про розповсюджене надлишкове використання цефтріаксону та левофлоксацину і значне поширення резистентності до цих антибіотиків». Натомість вибіркова чутливість саме до цих препаратів не підтверджена, оскільки індукція цефалоспориною *ampC* відбувається пеніцилінами і цефалоспориною першого покоління (а не третього!), тому фенотип резистентності до цефтріаксону в Україні у грамнегативних збудників пов'язаний із суперекспресією ефлюксів, які індукуються, у тому числі, фторхінолонами. Тобто **заборона використання цефтріаксону та левофлоксацину не призведе до відновлення чутливості до них є перехресною і часто реалізується комплексними механізмами** [10].

Загалом, щодо обмеження застосування даних антибіотиків постає багато запитань. Чому лікарні несуть відповідальність щодо закупівель найдешевших антибіотиків, але з широким спектром із категорії «Watch»? Чи наявна доказова база, що саме ці антибіотики є причиною епідемії антибіотикорезистентності? Який відсоток використання цих двох антибіотиків у державних лікарнях, оскільки відомо, що значна кількість антибактеріальних препаратів під час стаціонарного лікування купується за кошти пацієнтів? Чи не призведуть нововведення до Стандарту, які фактично забороняють використання цефтріаксону й левофлоксацину, до більш інтенсивного використання карбапенемів, адже вони залишилися у групі «Watch»? Чи було враховано, що карбапенемами, попри належність до групи «Watch», є антибіотиками, призначення яких має бути мінімізовано для збереження їхньої ефективності в майбутньому [11]? Чи є можливість оцінити, як заборона цефтріаксону і левофлоксацину вплине на динаміку антибіотикорезистентності? Я впевнена, що ні, механізми зворотного зв'язку відсутні. Утім вже є дані, які підтверджують зростання закупівель меропенему в Україні [12].

Чи існує загроза епідемії антибіотикорезистентності в Україні?

— Незважаючи на численні публікації закордонних експертів щодо важкої ситуації з поширенням антибіотикорезистентності в Україні [13] та про численні факти надзвичайної стійкості госпітальних ізолятів в українських пацієнтів, яких було прийнято на лікування у ЄС [14], в Україні офіційно епідемії антибіотикорезистентності не оголошено. Немає жодних програм із моніторингу, відсутні центри вивчення проблеми та державні програми стимулювання досліджень і пошуку наукових рішень боротьби з резистентністю збудників. Існує єдиний відділ антимікробної резистентності та інфекційного контролю ЦГЗ, який віддає перевагу економічним питанням, зокрема вищезгаданому моніторингу закупівель цефтріаксону або «фінансово-економічному обґрунтуванню впровадження програми адміністрування антимікробних препаратів у закладах охорони здоров'я» [15]. Може скластися враження, що проблеми не існує, а стан мікробіологічного контролю відповідає дійсному положенню країни. І це певною мірою так і є, адже це для світу ми стали епіцентром антибіотикорезистентності. Утім в Україні пацієнти потерпають від інфекцій, що не піддаються АБТ, вже досить давно. Складається враження щодо певної показовості боротьби з епідемією тотальної резистентності, яку хоч і не оголосили в країні, однак усе ж таки доводиться мати її на увазі як існуючу загрозу.

Які питання, на вашу думку, як спеціаліста з вивчення мікробних біоплівки, потребують більш досконалого вивчення перед упровадженням у вітчизняну клінічну практику?

— Наведу один приклад. Згідно з п. 24 Стандарту, із метою лікування пацієнта

з інфекційною хворобою поза сечовими шляхами й за обґрунтованої підозри або підтвердженої наявності грамнегативних MAMP-продуцентів (MAMP — патогени із множинною резистентністю до антимікробних препаратів. — *Ред.*) метало- β -лактамаз (включно з NDM, VIM і IMP) необхідно призначати цефтазидим/авібактам у комбінації з азтреонамом. Проте жодних досліджень ефективності цієї комбінації в когорті українських пацієнтів не проведено. Дійсно, є дані наукових досліджень за участю американських і європейських пацієнтів, у яких комбінація цефтазидиму/авібактаму з азтреонамом була ефективною у випадку карбапенем-резистентних грамнегативних інфекцій, утім при застосуванні даної комбінації необхідно враховувати механізми резистентності [16]. Як зазначалося раніше, оскільки моніторинг механізмів антибіотикорезистентності ЦГЗ не проводить, то немає даних, які саме β -лактамази, які мобільні елементи, які інфекційні лінії присутні й який відсоток гіпервірулентності клебсієл фіксується в країні.

У 2022 році на базі ДУ «Інститут молекулярної біології і генетики НАН України» (м. Київ) було проведено вибіркоче дослідження деяких карбапенемаз у групі 59 полірезистентних і 6 нерезистентних клебсієл. Встановлено, що метало- β -лактамаза NDM є домінуючою в обох групах клебсієл, а її розповсюдженість сягає майже 100%. Це безпосередньо впливає на ефективність комбінації цефтазидиму/авібактаму з азтреонамом [17]. За даними R.A. Sree et al. (2024), ефективність комбінації цефтазидиму/авібактаму з азтреонамом складала 46% у лікуванні інфекцій, викликаних карбапенем-резистентними штамми *Pseudomonas aeruginosa*, з показником носійства NDM 48% [18]. Тому питання дослідження синергійних комбінацій саме на вітчизняному рівні є надзвичайно важливим,

адже молекулярна епідеміологія збудників госпітальних інфекцій є дуже специфічною для різних країн і, як виявилось, карбапенемази українських штамів ближчі до сингапурських, ніж до, наприклад, іспанських (Hernández-García M. et al., 2024) або німецьких (Sandfort M. et al., 2022).

Яке значення для подолання антибіотикорезистентності мають синергійні терапевтичні комбінації?

— Простих терапевтичних рішень для проблеми антибіотикорезистентності не існує, і синергійні тести теж не є таким рішенням. Є повідомлення про клінічну неефективність комбінацій, відібраних за допомогою таких синергійних тестів. Зокрема, було доведено клінічну неефективність колістину з меропенемом та колістину з доріпенемом попри *in vitro* синергію (Nutman A. et al., 2020; Bremmer D.N. et al., 2016). У той час як світ інвестує в розробку нових антибіотиків [19–22], наприклад сулопенему, цефідероколу, комбінацій азтреонаму/авібактаму і цефтолозану/тазобактаму, та в тестування нових лікарських форм, вітчизняна система могла б лобювати доступність нових антибіотиків на національному ринку за доступними для Національної служби здоров'я України (НСЗУ) цінами. Натомість був обраний шлях впровадження синергійних терапевтичних комбінацій, які не відповідають засадам доказової медицини. Вже з 2025 року НСЗУ вимагатиме від лікарень наявності контрактів із лабораторіями, які проводять так званий синергійний тест [23].

Слід зазначити, що жодних стандартів щодо впровадження синергійних тестів у світі не існує, як і не існує діагностичного підходу до їх трактування — у тому розумінні, у якому це намагаються розвинути керівні органи. У 2024 році Н. Harris et al. представили перший валідований протокол для

синергійного тесту комбінації цефтазидиму/авібактаму з азтреонамом для *Enterobacterales*, *P. aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* і *Myroides spp.* [24]. Слід зауважити, що цей тест проводиться виключно на рідких середовищах, куди елюються антибіотики з дисків і вноситься інокулят культури відповідно до протоколу. Якщо тест демонструє пригнічення культури, то режим рекомендованої терапії становить 2000/500 мг цефтазидиму/авібактаму в/в кожні 8 годин інфузією протягом 3 годин і 2000 мг азтреонаму в/в кожні 6 годин інфузією протягом 3 годин.

Чому цей протокол для оцінювання взаємодії двох антибіотиків було розроблено на рідких середовищах, а не на агарі? Саме тому, що фізіологічно біоплівки, які неодмінно утворюються за інфекційного процесу, є більш наближеною моделлю бактеріального росту, який розвивається в пацієнта, на чому ми неодноразово наголошували [25]. Саме рідкі культури та обладнання типу Vitek рекомендоване для визначення чутливості до антибіотиків із складною дифузійною динамікою [26].

У вітчизняному дослідженні синергії азитроміцину та колістину щодо групи госпітальних ізолятів *Klebsiella pneumoniae* ми використовували дві моделі — агар із додаванням азитроміцину + диски з поліміксином і рідке середовище з азитроміцином і колістином. У результаті не було встановлено жодної кореляції між зонами затримки росту на фоні двох антибіотиків і пригніченням біомаси відповідних біоплівок [27] (рисунок).

Тобто агаризований диск-дифузійний тест і тест у рідкій культурі давали різні результати і, відповідно, не давали змоги однозначної інтерпретації наявності синергійної дії. Аналогічна тенденція відзначалася й

Продовження на стор. 12.

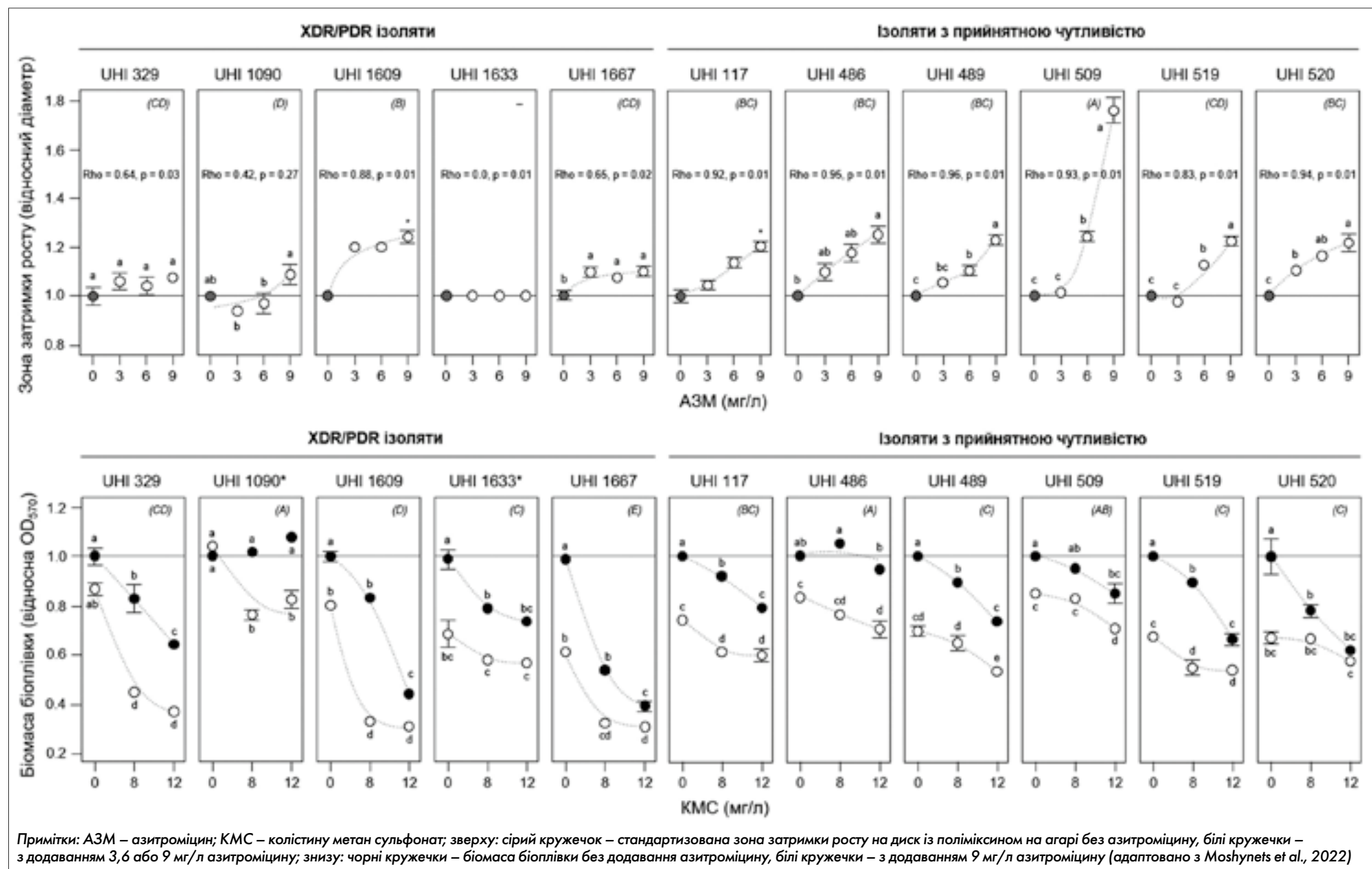


Рис. Порівняльний аналіз взаємодії антибіотиків азитроміцину і колістину у класичному диск-дифузійному тесті за Кірбі – Бауером (верхній ряд) і в біоплівці (нижній ряд) у колекції госпітальних ізолятів *K. pneumoniae*, отриманих від українських пацієнтів, із розширеною резистентністю (XDR), або повною резистентністю (PDR), або полічутливих

Як українська медична система відповідає на виклик антибіотикорезистентності: чи стануть синергійні тести рішенням проблеми?

Продовження. Початок на стор. 10.

у наступних роботах, коли ми знову не спостерігали кореляції між результатами взаємодії азитроміцину та колістину в біоплівках та розроблених нами рановій моделі *in vitro* [28]. Феномен розбіжностей ефектів комбінації антибіотиків, що тестуються на агаризованих культурах і біоплівках в умовах *in vitro* та *in vivo*, можна пояснити відмінностями у фізіологічних станах бактерій, як це було продемонстровано в порівняльному аналізі мета-транскриптомів (рівні експресії всіх генів у геномах) *P. aeruginosa*, отриманих у вигляді колоній та в мокротинні, хронічних ранах, опікових інфекціях та в експериментальних тваринних моделях [29]. Зокрема, методом головних компонентів було встановлено високу різницю в транскриптомах агрегації *P. aeruginosa* в умовах *in vitro* та *in vivo*, що вказує на абсолютну необхідність стандартизації інтерпретації результатів, яка б дала можливість екстраполяції отриманих результатів дослідження зон затримки росту в агаризованих моделях із метою їх ефективного терапевтичного застосування.

Які особливості тестів на виявлення синергії мають бути враховані?

— Вибір антимікробної терапії, який враховує фармакокінетичну/фармакодинамічну модель для кожного антибіотика, є основним принципом раціональної таргетної антимікробної терапії, зокрема й щодо полірезистентних інфекцій. Саме тому складні *in house* емпіричні тести на виявлення синергії антимікробних препаратів мають бути максимально наближеними до умов, що моделюють умови *in vivo*, як у контексті мікробних агрегацій (це мають бути біоплівки, а не агаризовані колонії), так і в контексті концентрацій антибіотиків, вибраних для тестування можливої синергії між ними. Окрім відсутності можливості моделювання актуальної фармакодинаміки, диск-дифузійні (агаризовані) тести відомі своєю низькою чутливістю, що призводить до їх обмеженого використання навіть за умов стандартизованих рекомендацій, які щорічно оприлюднюються Європейським комітетом з тестування чутливості до антимікробних препаратів (EUCAST) [30].

Результати інтерпретації синергічної дії антибактеріальних препаратів залежать не тільки від стандартизації процедури, а й від якості матеріалів. З варіабельністю результатів на фоні різних виробників дисків зіткнулись і розробники першого валидованого CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) синергійного тесту [31]. Протягом мультицентрового оцінювання протоколу проведення синергійного тесту з'ясувалось, що диски з цефтазидимом/авібактамом одного із двох протестованих виробників (Hardy Diagnostic, USA) не відповідають необхідним стандартам за умови використання середовища Мюлера — Хінтона іншого виробника (Becton, Dickinson, USA), що призводить до хибних результатів тестування. Водночас диски з азтреонамом в обох виробників давали очікуваний (коректний) результат при використанні тестової культури і середовища Мюлера — Хінтона різних виробників. Таким чином, для проведення синергійного тесту важлива не тільки стандартизація, а й контроль якості матеріалів. Синергія між цефтазидимом/

авібактамом і азтреонамом має обмежену поширеність у когорті пацієнтів, тому виникає необхідність у пошуку нових взаємодій між препаратами.

Як широко можуть бути використані синергійні тести в умовах стандартизації?

— Розуміння важливості врахування фармакодинаміки антибіотиків і природного типу агрегації бактерій орієнтує клініцистів на розробку домашніх (*in house*), тобто власного виробництва, синергійних тестів на системах із рідкими поживними середовищами і в досяжних фізіологічних концентраціях препаратів. Зокрема, J.W.P. Тео із сингапурської загальної лікарні оприлюднила результати дослідження синергійного тесту iACT (in vitro Antibiotic Combination Test. — Ред.) протягом 2017–2021 років [32]. Дослідник наголосила, що в синергійному тесті використовуються саме фізіологічні концентрації антибіотиків, які відповідають вільній сироватковій концентрації, що є критично важливим у процесі оптимізації комбінованої АБТ високорезистентних грамотрицателів бактерій [33].

На основі досвіду сингапурської лікарні в iACT-тесті використовуються 180 унікальних комбінацій антибіотиків після стаціонарного інкубування в планшетах протягом доби. Матеріал із лунок, які не показали росту бактерій, висівається, і підраховується кількість колонієутворюючих одиниць (КУО) у лунках із «перспективними» комбінаціями антибіотиків. Якщо в «перспективній» лунці КУО знизилася порівняно з первинною культурою у 3 рази і більше, така комбінація вважається синергійною. За результатами iACT-тесту, найбільш синергійними комбінаціями для карбапенем-резистентних штамів *P. aeruginosa* було визнано комбінації з поліміксином (не колістином!) — до 90% усіх штамів виявились чутливими до цієї комбінації, а також фосфоміцину з азтреонамом або цефепімом — 69 і 64% штамів проявили чутливість відповідно. Дане когортне дослідження підтвердило терапевтичну ефективність такого методу пошуку синергій для полірезистентних штамів. Була продемонстрована нульова 7-денна і низька (2%) 30-денна смертність; на 7-й день комбінованої синергійної терапії фіксувався позитивний клінічний відгук у 92% пацієнтів і в 90% хворих — наприкінці терапії. Ерадикація інфекції (бактеріємія) спостерігалась у 100% випадків, а найбільш частим побічним ефектом була нейротоксичність (10% пацієнтів).

Аналогічний підхід було використано в іншій роботі, де досліджувалась можливість пошуку синергійної взаємодії колістину, меропенему і даптоміцину для лікування поліміксин-карбапенем-стійких інфекцій, спричинених *Klebsiella pneumoniae* [34]. Для встановлення можливої синергії використовувалися плашки з рідким середовищем, куди вносили 10^6 КУО/мл та інкубували з періодичним висіванням на агаризоване середовище для підрахунку КУО. Після 24-годинної інкубації синергію в цьому випадку ідентифікували при більш ніж двократному зниженні порядку КУО. Важливим є те, що, як і раніше, у тесті використовувались фізіологічні концентрації: зокрема, для колістину це було 16 мг/л ($0,5 \times \text{МІК}$ [мінімальна інгібуюча концентрація] для обох штамів), 49 мг/л меропенему, що відповідає максимальній

концентрації (C_{max}) меропенему при введенні 1 г та 9,39 мг/л даптоміцину, що є C_{max} даптоміцину при дозуванні 6 мг/кг.

Такий підхід пошуку неканонічних терапевтичних рішень демонструє, що застосування будь-яких потенційно синергійних комбінацій має бути здійснене у фізіологічних концентраціях антибіотиків і перевірене на відповідній когорті пацієнтів. Через високу різноманітність та комбінативність генетичних механізмів, що відповідають одним і тим самим фенотипам резистентності [35], з метою доведення ефективності комбінацій такі дослідження мають бути проведені у національних когортах пацієнтів.

Щодо проблеми стандартизації проведення синергійних тестів — чому не все так просто, як вважалося?

— Вітчизняний регулятор ЦГЗ пропонує власні версії зразків стандартних операційних процедур (СОП) з організації та проведення бактеріологічних досліджень при здійсненні епідеміологічного нагляду за протимікробною резистентністю. Відповідно до «Порядку здійснення дозорного епідеміологічного нагляду за протимікробною резистентністю» (наказ МОЗ України № 1766 від 19.08.2021 р.), серед вимог до лабораторій, що виконують дослідження для потреб дозорного епідеміологічного нагляду за антимікробною резистентністю інвазивних патогенів, зокрема, йдеться про використання в поточній роботі СОП, які базуються на актуальних версіях методології EUCAST (визначення чутливості бактерій до антибіотиків, інтерпретації значень чутливості, визначення механізмів резистентності, поточного та розширеного контролю якості). Тож на яких стандартах міжнародні експерти в галузі антимікробної резистентності створюють свої рекомендації методології синергійних тестів?

У відповідному документі, розробленому спеціалістами ЦГЗ і Представництвом ВООЗ в Україні, на сторінці 143 надається інструкція щодо методології синергійного тесту «методом подвійних дисків» або «градієнтним методом (на основі MIC Test Strip)» та окремо підкреслюється, що «дотримання положень і вимог цієї СОП є обов'язковим для виконання співробітниками лабораторії, на яких покладаються обов'язки визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків» (хоча в наказі МОЗ України № 1766 від 19.08.2021 р. відсутні вимоги до ЦГЗ щодо розробки рекомендацій СОП для медичних закладів).

Ми проаналізували нормативні посилання, на яких базується застосування даних синергійних тестів. У документі декларується, що ця СОП розроблена з урахуванням вимог та рекомендацій ДСТУ EN ISO 15189:2015, ДСП 9.9.5-080-02 і двох документів EUCAST: «Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters» і «Terminology relating to methods for the determination of susceptibility of bacteria to antimicrobial agents» [36, 37]. У згаданих документах синергія антибактеріальних препаратів не обговорюється. Також були включені дві наукові статті низької категорії науковості, опубліковані в нефаховому журналі Investigative Ophthalmology and Visual Science, який за індексом SCImago Journal & Country Rank навіть не має компетенції з мікробіології як тематики, та в Indian Journal of Medical Microbiology, який хоч і спеціалізується на мікробіології,

утім відноситься до 3 квартилю за критеріями SCImago. У цих двох статтях йдеться виключно про градієнтний метод синергії, який в Україні не буде використовуватися через його надмірну собівартість для пакетів медичних послуг НСЗУ. Єдине посилання, де згадується й обговорюється метод на основі подвійних дисків, стосується публікації 2005 року [38]. Той факт, що метод описано майже 20 років тому, а він досі не рекомендований EUCAST, як того вимагає наказ МОЗ України № 1766 від 19.08.2021 р., робить ці рекомендації невалідними, а в терапевтичній практиці — недоказовими.

Таким чином, попри тривалий час обговорення різноманітних методів дослідження синергії *in vitro*, усе ще немає валидованих і стандартизованих методів оцінки синергії між антибіотиками, за винятком МІК-тесту дискового елюювання в бульйон на основі азтреонаму та цефтазидиму/авібактаму [31]. Тому такі методи не є рекомендованими світовими організаціями, а рішення про використання тієї чи іншої методики синергійного тесту у власній інтерпретації має ґрунтуватися на твердих і раціональних принципах доказовості, тобто передбачає проведення власних когортних досліджень та оцінки ефективності тієї чи іншої модифікації синергійного тесту.

За відсутності відповідних досліджень, аналізів, науково-методичної роботи, організованої національними регуляторами в медичній сфері, встановлення вимоги про визначення синергії антибактеріальних препаратів для полірезистентних штамів мікроорганізмів за незрозумілою та невалидованою методикою, без клінічної доказової бази ефективності будь-якого синергійного тесту, випробуваного на національній когорті пацієнтів, постає питання щодо існування можливого конфлікту інтересів та нецільових витрат коштів без будь-якої користі для пацієнтів.

Можна навіть говорити про певну шкоду даних методів, оскільки такими комбінаціями стимулюється подальша селекція полірезистентних штамів [39]. Це сприяє ще більшому поширенню таких патогенів, адже неефективна терапія стимулює генетичну і фенотипову резистентність [40] та підтримує пул мобільних генів антибіотикорезистентності в лікувальному закладі. Як результат, втрачається дорожчий час пацієнта, скорочується терапевтичне вікно можливостей, що невідвратно призводить до фатальних наслідків для хворого [41–43].

Тож МОЗ України та НСЗУ мають визначитися, яку стратегію в боротьбі з антибіотикорезистентністю обрати. Чи це буде поглиблення проблеми — ще більше неогрунтованих заборон економічно доступних антибіотиків та впровадження недоказових «інноваційних» методів пошуку терапевтичних рішень, чи, нарешті, пряма залученість до роботи із ключовими учасниками фармацевтичного ринку для розширення спектра нових для України, але відомих у світі антибіотиків за доступними цінами? Важливим є створення власного дослідно-експертного середовища, розробка програми моніторингу антибіотикорезистентності, проведення молекулярно-епідеміологічних досліджень і пошук сучасних терапевтичних рішень для полірезистентних інфекцій, але з використанням українських госпітальних ізолятів і саме в когорті вітчизняних пацієнтів.

Отже, для застосування синергійних тестів на базі диск-дифузійного тесту відсутня доказова база, а відтак, цей підхід не є методом раціональної антибактеріальної терапії. Його використання у рутинній практиці погіршує епідеміологічний стан у закладі й сприяє підтримці пулу механізмів антибіотикорезистентності, адже неодмінно призводить до субоптимальної терапії. Складність подолання проблеми антибіотикорезистентності базується не на впровадженні одного лабораторного дослідження, а на комплексному вирішенні питання з переглядом фінансування медичної галузі, проведенням відповідних клінічних досліджень і створенням спеціалізованих органів мікробіологічного контролю з чіткими завданнями щодо моніторингу й аналізу антибіотикорезистентності.

Література

1. Brüssow H. The antibiotic resistance crisis and the development of new antibiotics. Microb Biotechnol. 2024 Jul;17(7): e14510.

2. Melwani M. How war is spreading drug resistant superbugs across Ukraine and beyond. BMJ. 2022 Nov 22;379: o2731.

3. Petrosillo N., Petersen E., Antoniak S. Ukraine war and antimicrobial resistance. Lancet Infect Dis. 2023 Jun;23(6):653-654. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00264-5.

4. Sandfort M., Hans J.B., Fischer M.A., Reichert F., Cremanms M., Eisefeld J., Pfeifer Y., Heck A., Eckmanns T., Werner G., Gatermann S., Haller S., Pfennigwerth N. Increase in NDM-1 and NDM-1/OXA-48-producing Klebsiella pneumoniae in Germany associated with the war in Ukraine, 2022. Euro Surveill. 2022 Dec;27(50):2200926.

5. Berger F.K., Schmartz G.P., Fritz T., Veith N., Alhussein F., Roth S., Schneitler S., Gilcher T., Gärtner B.C., Pirpilashvili V., Pohlemann T., Keller A., Rehner J., Becker S.L. Occurrence, resistance patterns, and management of carbapenemase-producing bacteria in war-wounded refugees from Ukraine. Int J Infect Dis. 2023 Jul;132:89-92.

6. Savoldi A., Carrara E., Gladstone B.P., Azzini A.M., Göpel S., Tacconelli E. Gross national income and antibiotic resistance in invasive isolates: analysis of the top-ranked antibiotic-resistant bacteria on the 2017 WHO priority list. J Antimicrob Chemother. 2019 Dec 1;74(12):3619-3625.

7. Collignon P., Beggs J.J., Walsh T.R., Gandra S., Laxminarayan R. Anthropological and socioeconomic factors contributing to global antimicrobial resistance: a univariate and multivariable analysis. Lancet Planet Health. 2018 Sep;2(9): e398-e405.

8. Patel J., Harant A., Fernandes G., Mwamelo A.J., Hein W., Dekker D., Sridhar D. Measuring the global response to antimicrobial resistance, 2020-21: a systematic

governance analysis of 114 countries. Lancet Infect Dis. 2023 Jun;23(6):706-718.

9. <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-23082023-1513-pro-zatverdzhennja-standartu-medichnoi-dopomogi-racionalne-zastosuvanja-antibakterialnih-i-antifungalnih-preparativ-z-likuvalnoju-ta-profilaktichnoju-metoju>

10. Boni S., Marin G.H., Campaña L., Marin L., Risso-Patrón S., Marin G., Gabriel F., Corso A., Garay V., Limeres M. Association between Consumption of Fluoroquinolones and Carbapenems and Their Resistance Rates in Pseudomonas aeruginosa in Argentina. Interdiscip Perspect Infect Dis. 2022.

11. Pakyz A.L., Oinonen M., Polk R.E. Relationship of carbapenem restriction in 22 university teaching hospitals to carbapenem use and carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother. 2009 May;53(5):1983-6.

12. Доповідь Романа Колесника, керівника відділу антимікробної резистентності та інфекційного контролю ІІ Всеукраїнський з'їзд учасників національної мережі дозорного епідеміологічного нагляду за резистентністю до антимікробних препаратів, 1 травня 2024 року, м. Київ.

13. Harris E. Antimicrobial Resistance Is Rising in Ukraine and Neighboring Areas. JAMA. 2024 Jan 9;331(2):101.

14. Berger F.K., Schmartz G.P., Fritz T., Veith N., Alhussein F., Roth S., Schneitler S., Gilcher T., Gärtner B.C., Pirpilashvili V., Pohlemann T., Keller A., Rehner J., Becker S.L. Occurrence, resistance patterns, and management of carbapenemase-producing bacteria in war-wounded refugees from Ukraine. Int J Infect Dis. 2023 Jul;132:89-92.

15. <https://publichealth.com.ua/program/public-health-center>

16. Marco Falcone, George L Daikos, Giusy Tiseo, Dimitrios Bassoulis, Cesira Giordano, Valentina Galfo, Alessandro Leonildi, Enrico Tagliaferri, Simona Barnini, Spartaco Sani, Alessio Farcomeni, Lorenzo Ghiadoni, Francesco Menichetti, Efficacy of Ceftazidime-avibactam Plus Aztreonam in Patients With Bloodstream Infections Caused by Metallo-β-lactamase – Producing Enterobacterales, Clinical Infectious Diseases, Volume 72, Issue 11, 1 June 2021, P. 1871-1878.

17. Moshynets O.V., Baranovskyi T.P., Cameron S., Iungin O.S., Pokholenko I., Jerdan R., Kamyshnyi A., Krikunov A.A., Potochilova V.V., Rudnieva K.L., Spiers A.J. Azithromycin possesses biofilm-inhibitory activity and potentiates non-bactericidal colistin methanesulfonate (CMS) and polymyxin B against Klebsiella pneumonia. PLoS One. 2022 Jul 1;17(7): e0270983.

18. Sree R.A., Gupta A., Gupta N., Veturi S., Reddy L.S.K., Begum M., Shrivani E., Challa H.R., Reddy S.S., Singamsetty A., Arumilli M., Reddy P.N., Tirlangi P.K. Ceftazidime-avibactam alone or in combination with Aztreonam versus Polymyxins in the management of carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae nosocomial Infections (CAPRI study): a retrospective cohort study from South India. Infection. 2024 Apr;52(2):429-437

19. Dunne M.W., Aronin S.I., Das A.F., Akinapelli K., Breen J., Zelasky M.T., Puttagunta S. Sulopenem for the

Treatment of Complicated Urinary Tract Infections Including Pyelonephritis: A Phase 3, Randomized Trial. Clin Infect Dis. 2023 Jan 6;76(1):78-88.

20. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fetcroja>

21. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/emblaveo>

22. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zerbaxa>

23. <https://contracting.nszu.gov.ua/kontraktuvannya/kontraktuvannya-2025/proect-vymogy-pmg-2025>.

24. Harris H., Tao L., Jacobs E.B., Bergman Y., Adebayo A., Tekle T., Lewis S., Dahlquist A., Abbey T.C., Wenzler E., Humphries R., Simner P.J. Multicenter Evaluation of an MIC-Based Aztreonam and Ceftazidime-Avibactam Broth Disk Elution Test. J Clin Microbiol. 2023 May 23;61(5): e0164722.

25. Moshynets O.V., Spiers A.J. Viewing Biofilms within the Larger Context of Bacterial Aggregations [Internet]. Microbial Biofilms – Importance and Applications. InTech; 2016.

26. Brice Daragon, Damien Fournier, Patrick Plésiat, Katy Jeannot, Performance of disc diffusion, MIC gradient tests and Vitek 2 for ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam susceptibility testing of Pseudomonas aeruginosa, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Volume 76, Issue 10, October 2021, Pages 2586-2592

27. Moshynets O.V., Baranovskyi T.P., Cameron S., Iungin O.S., Pokholenko I., Jerdan R., Kamyshnyi A., Krikunov A.A., Potochilova V.V., Rudnieva K.L., Spiers A.J. Azithromycin possesses biofilm-inhibitory activity and potentiates non-bactericidal colistin methanesulfonate (CMS) and polymyxin B against Klebsiella pneumonia. PLoS One. 2022 Jul 1;17(7): e0270983.

28. Moshynets O.V.; Baranovskyi T.P.; Iungin O.S.; Krikunov A.A.; Potochilova V.V.; Rudnieva K.L.; Potters G.; Pokholenko I. Therapeutic Potential of an Azithromycin-Colistin Combination against XDR K. pneumoniae in a 3D Collagen-Based In Vitro Wound Model of a Biofilm Infection. Antibiotics 2023, 12, 293.

29. Cornforth D.M., Dees J.L., Ibberson C.B., Huse H.K., Mathiesen I.H., Kirketerp-Møller K., Wolcott R.D., Rumbaugh K.P., Bjarnsholt T., Whiteley M. Pseudomonas aeruginosa transcriptome during human infection. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018 May 29;115(22): E5125-E5134.

30. Daragon B., Fournier D., Plésiat P., Jeannot K. Performance of disc diffusion, MIC gradient tests and Vitek 2 for ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam susceptibility testing of Pseudomonas aeruginosa. J Antimicrob Chemother. 2021 Sep 15;76(10):2586-2592.

31. Harris H., Tao L., Jacobs E.B., Bergman Y., Adebayo A., Tekle T., Lewis S., Dahlquist A., Abbey T.C., Wenzler E., Humphries R., Simner P.J. Multicenter Evaluation of an MIC-Based Aztreonam and Ceftazidime-Avibactam Broth Disk Elution Test. J Clin Microbiol. 2023 May 23;61(5): e0164722.

32. J.Q.M. Teo, J.H. Toh, T.P. Lim, W. Lee, J.J.Y. Ho, H.Y. Chang, S.H. Tan, Z.W. Ong, T.H. Koh, P. Chlebicki, S.J. Chung, B.H. Tan, T.T. Tan, A.L. Kwa. Bactericidal combination regimens against carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa: treatment and outcomes. – O1175, ESCMID Global 2024, 27-30 April 2024 in Barcelona, Spain

33. Cai Y., Chua N.G., Lim T.P., Teo J.Q., Lee W., Kurup A., Koh T.H., Tan T.T., Kwa A.L. From Bench-Top to Bedside: A Prospective In Vitro Antibiotic Combination Testing (iACT) Service to Guide the Selection of Rationally Optimized Antimicrobial Combinations against Extensively Drug Resistant (XDR) Gram Negative Bacteria (GNB). PLoS One. 2016 Jul 21;11(7): e0158740.

34. Gomes M.Z.R., de Lima E.M., Martins Aires C.A., Pereira P.S., Yim J., Silva F.H., Rodrigues C.A.S., Oliveira T.R.T.E., da Silva P.P., Eller C.M., de Souza C.M.R., Rybak M.J., Albano R.M., de Miranda A.B., Machado E., Catanho M.; Nucleus of Hospital Research (NPH) study collaborators. Outbreak report of polymyxin-carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae causing untreatable infections evidenced by synergy tests and bacterial genomes. Sci Rep. 2023 Apr 17;13(1):6238.

35. Singh-Moodley A., Perovic O. Phenotypic and genotypic correlation of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae and problems experienced in routine screening. S Afr Med J. 2018 May 25;108(6):495-501.

36. <https://www.eucast.org/>

37. European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). EUCAST Definitive Document E.Def 1.2, May 2000: Terminology relating to methods for the determination of susceptibility of bacteria to antimicrobial agents. Clin Microbiol Infect. 2000 Sep;6(9):503-8.

38. Lorian V., 2005. Antibiotics in laboratory medicine. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.

39. Pena-Miller R., Laehnemann D., Jansen G., Fuentes-Hernandez A., Rosenstiel P., Schulenburg H., Beardmore R. When the most potent combination of antibiotics selects for the greatest bacterial load: the smile-frown transition. PLoS Biol. 2013;11(4): e1001540.

40. He L., Lv H., Wang Y., Jiang F., Liu Q., Zhang F., Wang H., Shen H., Otto M., Li M. Antibiotic treatment can exacerbate biofilm-associated infection by promoting quorum cheater development. NPJ Biofilms Microbiomes. 2023 May 18;9(1):26.

41. Shenkutie A.M., Zhang J., Yao M., Asrat D., Chow F.W.N., Leung P.H.M. Effects of Sub-Minimum Inhibitory Concentrations of Imipenem and Colistin on Expression of Biofilm-Specific Antibiotic Resistance and Virulence Genes in Acinetobacter baumannii Sequence Type 1894. Int J Mol Sci. 2022 Oct 21;23(20):12705.

42. Moshynets O.V.; Baranovskyi T.P.; Iungin O.S.; Krikunov A.A.; Potochilova V.V.; Rudnieva K.L.; Potters G.; Pokholenko I. Therapeutic Potential of an Azithromycin-Colistin Combination against XDR K. pneumoniae in a 3D Collagen-Based In Vitro Wound Model of a Biofilm Infection. Antibiotics 2023, 12, 293.

43. Kumar A., Saha S.K., Banerjee P., Prasad K., Sengupta T.K. Antibiotic-Induced Biofilm Formations in Pseudomonas aeruginosa Strains KPW.1-S1 and HRW.1-S3 are Associated with Increased Production of eDNA and Exoproteins, Increased ROS Generation, and Increased Cell Surface Hydrophobicity. Curr Microbiol. 2023 Nov 17;81(1):11.



Анкета



Здоров'я України

Анкету також можна заповнити онлайн, скопіювавши QR-код:



Для нас важливо знати вашу думку!

Чи сподобався вам тематичний номер «Хірургія. Ортопедія. Травматологія. Інтенсивна терапія»?

Назвіть три найкращі матеріали номера.
1.
2.
3.

Які теми, на ваш погляд, варто розглянути у наступних номерах?
.
.

Публікації яких авторів вас цікавлять?
.
.

Чи маєте ви бажання стати автором статті для тематичного номера «Хірургія. Ортопедія. Травматологія. Інтенсивна терапія»?

На яку тему?
.

Чи є наше видання корисним для підвищення вашої кваліфікації?

Заповніть анкету та надішліть за адресою:

ТОВ «Медичні аспекти здоров'я людини»
офіс 23а, вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.

Вкажіть відомості, необхідні для отримання тематичного номера «Хірургія. Ортопедія. Травматологія. Інтенсивна терапія»

Прізвище, ім'я, по батькові.

Спеціальність, місце роботи

Індекс

місто

село

район область

вулиця будинок

корпус квартира

Телефон контактний:

E-mail:

* Я добровільно надаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Видавничий дім «Здоров'я України. Медичні видання», даю згоду на їх використання для отримання від компанії (її пов'язаних осіб, комерційних партнерів) видань, інформаційних матеріалів, рекламних пропозицій, а також на включення моїх персональних даних у базу даних компанії, необмежене в часі зберігання даних.

Підпис _____



Бетадин®

ПОВІДОН-ЙОД

ЗУПИНЯТИСЬ НЕМАЄ ПРИЧИН!

БАКТЕРІЇ

ВІРУСИ

- ШИРОКИЙ СПЕКТР ПРОТИМІКРОБНОЇ ДІЇ
- БЕЗ РОЗВИТКУ РЕЗИСТЕНТНОСТІ

ГРИБКИ



Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Бетадин. Лікарська форма. Розчин для зовнішнього та місцевого застосування. Основні фізико-хімічні властивості: розчин темно-коричневого кольору із запахом йоду. 1 мл розчину містить: 100 мг повідон-йоду. Зберігається при кімнатній температурі. Показання. Дезінфекція рук та антисептична обробка слизових оболонок. Антисептична обробка ран та опіків. Гігієнічна та хірургічна дезінфекція рук. Побічні ефекти. Місцеві шкірні реакції гіперчутливості, алергічні реакції, свербіж, почервоніння, висипання, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції та інші. Особливі застереження. У новонароджених і дітей до 1 року повідон-йод слід використовувати тільки за суворими показаннями. Умови відпуску. Без рецепта. Виробник. ЗАТ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС. Бетадин розчин Р.П. № UA/6807/03/01.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Бетадин. Лікарська форма. Мазь. Показання. Профілактика інфекцій при дрібних порізах та саднах, невеликих опіках і незначних хірургічних процедурах. Лікування грибкових та бактеріальних інфекцій шкіри, а також інфекцій пролежнів і трофічних виразок. Протипоказання: підвищена чутливість до йоду, або підозра на неї, вузловий колоїдний зоб, ендемічний зоб, тиреоїдит Хашимото, ниркова недостатність та інші. Побічні реакції: Місцеві шкірні реакції гіперчутливості, алергічні реакції, свербіж, почервоніння, висипання та інші. Особливі застереження. У новонароджених і дітей до 1 року повідон-йод слід використовувати тільки за суворими показаннями. Умови відпуску. Без рецепта. Виробник. ЗАТ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС. Р.П. № UA/6807/02/01.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Бетадин супозиторіїв. Склад: діюча речовина: повідон-йод; 1 вагінальний супозиторій містить 200 мг повідон-йоду (відповідає 18-24 мг активного йоду); допоміжні речовини: макрогол 1000. Показання. Гострі та хронічні вагінальні інфекції (кольпіт): змішані інфекції; неспецифічні інфекції (бактеріальний вагіноз, спричинений Gardnerella vaginalis); грибкові інфекції (Candida albicans); вагінальні інфекції внаслідок лікування антибіотиками та стероїдними препаратами; трихомоніаз (при необхідності слід проводити комбіноване системне лікування). Передопераційна профілактика при хірургічних операціях у піхві або діагностичних процедурах. Протипоказання: підвищена чутливість до йоду, або підозра на неї, вузловий колоїдний зоб, ендемічний зоб, тиреоїдит Хашимото, ниркова недостатність та інші. Побічні реакції: місцеві шкірні реакції гіперчутливості, алергічні реакції, свербіж, почервоніння, висипання та інші. Умови відпуску. Без рецепта. Виробник. ЗАТ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС. Р.П. № UA/6807/01/01.

Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.



Л. Гу¹, Х. Йе², Х. Цзен² та співавт.¹ Державна опорна установа з захворювань порожнини рота, Національний центр стоматології і Національний клінічний науково-дослідний центр захворювань порожнини рота, Західнокитайська лікарня стоматології, Сичуанський університет, КНР² Західнокитайська школа медсестринства, Сичуанський університет, Ченду, КНР

Роль дезінфекції слизової оболонки порожнини рота повідон-йодом у щелепно-лицевій хірургії

Рак голови та шиї (РГШ) є загальним терміном для опису різних видів онкопатології в даній анатомічній ділянці. Найбільш поширеним типом пухлин голови та шиї є плоскоклітинний рак. Особливості анатомії створюють необхідність залучення мультидисциплінарної команди до менеджменту цих пухлин. Метою лікування РГШ є повне видалення пухлини, зменшення проявів захворювання або ризику його повторної появи. Ключовим методом терапії РГШ є оперативне втручання, яке має певні ризики не тільки через близькість розташування судинно-нервових пучків, а й через високе бактеріальне навантаження мікробіомом ротової порожнини. Зниження інфекційного забруднення операційного поля безпосередньо визначає успіх оперативного лікування. У даному огляді представлені результати клінічного дослідження щодо оцінки ефективності застосування повідон-йоду у щелепно-лицевій хірургії.

Ключові слова: рак голови та шиї, пухлини голови та шиї, повідон-йод, післяопераційна інфекція.

Інфекційні ускладнення у щелепно-лицевій хірургії

РГШ, включаючи пухлини ротової порожнини, глотки та гортані, залишається однією з основних причин смертності, пов'язаної з онкопатологією. Хірургічне лікування РГШ потребує проведення васкуляризованої реконструкції тканин. Оперативна тактика ведення пацієнтів із РГШ є центральним компонентом лікування деяких видів первинних і рецидивуючих пухлин. Однак основним ускладненням після оперативного лікування є інфекція ділянки хірургічного втручання (ІДХВ), частота якої коливається від 10 до 45% випадків. Післяопераційна ІДХВ призводить до значного фізичного, психосоціального та фінансового тягаря для пацієнтів, лікарів та медичних установ. ІДХВ також може бути причиною відстрочення проведення післяопераційного опромінення, що безпосередньо пов'язано з підвищенням ризику рецидиву раку та зниженням виживаності пацієнтів (Zuzanna B. et al., 2021).

ІДХВ встановлюється у випадку виділення збудника в операційній рані протягом 30 днів після операції і є поширеним післяопераційним ускладненням хірургічного лікування РГШ, частота якого у щелепно-лицевій хірургії значно вища порівняно з іншими видами хірургічних втручань. Цьому сприяють нестерильність операційного поля, склад мікрофлори ротової порожнини, а також необхідність реконструкції слизової оболонки ротової порожнини, глотки та гортані, особливо коли процес поширюється на шию (Haque M. et al., 2019).

Інфекції в місці оперативного втручання часто спричинені витіканням слини та забрудненням ранового ложа. У даній анатомічній ділянці стандартне бактеріальне навантаження становить від 50 до 100 млн мікроорганізмів на мілілітр секрету (Liljemark W.F. et al., 1996). У свою чергу, секрет ротової порожнини складається з великої кількості різновидів мікроорганізмів, включаючи понад 750 різних штамів бактерій (Jenkinson H.F. et al., 2005). Рани при хірургічних втручаннях у щелепно-лицевій ділянці та ротовій порожнині вважаються чисто контамінованими і безпосередньо

сполучаються з дихальними шляхами та травним трактом. Наявність вивідних отворів слинних залоз та вразлива слизова оболонка ротової порожнини не дозволяють так само ретельно провести дезінфекцію, як при обробці шкірних покривів. З огляду на поширеність і наслідки ІДХВ при оперативному лікуванні РГШ, профілактика інфекційних ускладнень потребує більшої уваги у клінічній практиці.

Це особливо важливо при радикальній резекції деяких пухлин щелепно-лицевої ділянки, у випадках довготривалих операцій, під час яких збільшується ризик контамінації операційного поля, а дані щодо часового проміжку для повторної обробки антисептиком задля підтримки дезінфікуючого ефекту передопераційної обробки відсутні.

У клінічній практиці для запобігання інфікуванню місця хірургічного втручання широко використовується розчин повідон-йоду, який володіє широким спектром антимікробної активності. При цьому важливим є визначення тривалості такого ефекту, що дозволить визначити оптимальний режим його застосування при довготривалих операціях.

Для оцінки тривалості дезінфікуючого ефекту повідон-йоду було проведено дослідження за участю пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями ротової порожнини, яким виконували радикальну хірургічну операцію тривалістю понад 3 години. Результати оцінки базувалися на зміні кількості бактеріальних колонієутворюючих одиниць (КЮО) у ділянці хірургічного втручання до та в різні проміжки часу після обробки розчином повідон-йоду.

Методика дослідження

Усім пацієнтам за 7 днів до операції виконували тотальний під'ясенний кюретаж верхньої частини ясен. Критеріями виключення були пацієнти з рецидивуючою пухлиною та ті, які отримували променеву терапію. Розташування пухлин було визначено в кожному конкретному випадку, серед яких найчастіше зустрічалися пухлини язика (таблиця).

Забір зразків проводили після знеболення пацієнта шляхом протирання стерильним ватним тампоном слизової оболонки в межах одного квадратного сантиметра: через 10 хвилин та 1, 2, 3 і 4 години після зрошення розчином 5% повідон-йоду.

Усім пацієнтам перед операцією проводили обробку 5% розчином повідон-йоду всієї поверхні верхнього (початкового) відділу шлунково-кишкового тракту та дихальної системи, включаючи ротову порожнину та глотку. Внутрішньовенну антибіотикотерапію проводили перед операцією, під час та протягом 24 годин після операції відповідно до національних рекомендацій.

Кількість життєздатних бактерій вимірювали культуральним методом, для чого відібрані за допомогою тампона зразки поміщали у фізіологічний розчин і перемішували на максимальній швидкості протягом 30 секунд. Після виділення патогенів і дотримання всіх етапів обробки зразків отриманий матеріал серійно наносили на агарове середовище. У якості поживного середовища для оцінки загальної кількості мікроорганізмів використовували агар із серцево-мозковим екстрактом. Після культивування мікробів при температурі 37 °C протягом 24 годин в аеробних умовах колонії підраховували в КЮО.

Для оцінки бактеріального навантаження в отриманому матеріалі через 10 хвилин та 1, 2, 3 та 4 години після зрошення повідон-йодом був проведений t-тест парних зразків, який використовується для визначення статистично значущої різниці між середніми значеннями двох змінних. Рандомізацію зразків проводили за часовими проміжками. Статистична похибка для всіх зразків становила 5%.

Результати дослідження та обговорення

Кількість КЮО бактерій у зразках з ротової порожнини через 10 хвилин після проведення зрошення повідон-йодом суттєво знизилася порівняно з початковим рівнем (із 92,3 до 2,1 КЮО). Аналіз кількості КЮО через 1 та 2 години після обробки повідон-йодом не виявив значущих змін у показниках бактеріального навантаження порівняно з такими через 10 хвилин після дезінфекції. Натомість підрахунок кількості КЮО через 3 години після зрошення показав статистично значущу різницю в бік зростання КЮО порівняно з показниками через 10 хвилин, 1 та 2 години після обробки повідон-йодом. Аналіз значень КЮО через 4 години показав статистично значуще зниження бактеріального навантаження порівняно з кількістю КЮО через 3 години після дезінфекції і відсутність різниці при порівнянні зі зразками через 10 хвилин та 1 і 2 години (рисунок).

Таким чином, у ході дослідження не було виявлено статистично значущих показників кількості КЮО у зразках, відібраних через 10 хвилин після обробки повідон-йодом, порівняно з проміжком

часу через 1 та 2 години. Це підтверджує ефективність використання повідон-йоду як дезінфікуючого засобу для слизових оболонок ротової порожнини під час хірургічного втручання і свідчить про те, що протягом певного періоду часу даний ефект повідон-йоду може стійко підтримуватися. Через 3 години кількість КЮО бактерій зі слизової оболонки мала суттєві відхилення порівняно з таким показником через 10 хвилин після дезінфекції, що може бути пов'язане з накопиченням секрету слинних залоз. Проте після 4 годин бактеріальне навантаження на слизову оболонку ротової порожнини зменшилося порівняно з показником через 3 години після обробки повідон-йодом. Зафіксоване зменшення автори пояснюють особливостями хірургічного втручання, коли через 3 години була остаточно завершена резекція пухлини і проведено промивання операційного поля. Дана маніпуляція могла додатково зменшити кількість бактерій у ділянці хірургічного втручання. Зважаючи на все вищезазначене, автори дослідження вважають за доцільне проведення повторної обробки ділянки хірургічного втручання через 3 години після початку операції з метою досягнення кращих показників знезараження.

Повідон-йод, водорозчинний комплекс йоду та молекули-носія полівінілпіролідону (PVP, також відомий як повідон), підтримує збалансований стан у водному розчині та виявляє свою антимікробну дію після того, як вільний йод дисоціює з молекули-носія. Повідон-йод безпосередньо взаємодіє з бактеріальними та грибовими клітинними стінками, спричиняє утворення пор на межі між твердою та рідкою фазами ліпідної мембрани, що призводить до виходу вмісту клітин та денатурації ферментів у клітинних стінках.

У клінічній практиці повідон-йод широко використовується для запобігання інфікуванню операційного поля, а також для лікування опіків, ран та інфекцій очей. Результати дослідження демонструють, що значне зниження кількості патогенів у ротовій порожнині шляхом проведення ефективної антисептичної обробки призвело до зменшення забруднення рани та показників КЮО.

Висновки

Представлене дослідження було спрямоване на вивчення дезінфекційної дії повідон-йоду при виконанні хірургічних втручань на щелепно-лицевій ділянці. У випадку хірургічного лікування РГШ анатомічні особливості операційного поля, сполучення його із травною та дихальною системами, вихід устя слинних залоз зумовлюють нестерильність хірургічної рани. У ході аналізу результатів було встановлено, що повідон-йод є високоефективним засобом для передопераційної антисептичної обробки ротової порожнини з тривалістю дії протягом певного часу, оскільки зростання показника КЮО спостерігалось лише через 3 години після первинної обробки ділянки хірургічного втручання.

Підготувала Катерина Пашинська

За матеріалами: Hu L., Ye X., Zeng X., Duan X., Xiu Q., Ding Z., Liu F. The Effect of Oral Mucosal Disinfection with Povidone-Iodine in Oral and Maxillofacial Surgery. J Craniofac Surg. 2024 Aug 29;35(8): e730-3.

Реклама

Таблиця. Розташування пухлин у пацієнтів, включених у дослідження	
Локалізація пухлини	Кількість учасників (n)
Язик	28
Ясна	13
Букальна частина ротової порожнини	11
Піднебіння	8

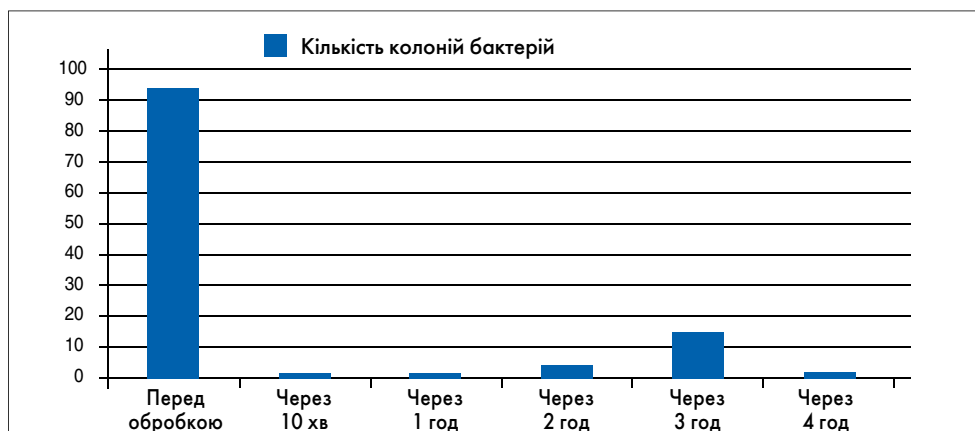


Рис. Кількість колоній бактерій у ділянці хірургічного втручання в різні часові проміжки

Довідка від редакції

Повідон-йод на вітчизняному ринку представлений, зокрема, препаратом Бетадин (виробництво компанії «Егіс»). Елементарний йод у складі Бетадину виділяється поступово і проявляє сильну бактерицидну дію, пригнічуючи функціонування вірусів, грибів і найпростіших мікроорганізмів шляхом руйнування клітинних стінок. Більшість мікроорганізмів при обробці Бетадином in vitro гинуть менш ніж за хвилину, а основна знезаражувальна дія проявляється у перші 15-30 секунд. Як відомо, при контамінації рани патогенами середовище має кислий показник pH, який може впливати на ефективність антисептиків. Бетадин має широкий діапазон дії з pH у межах від 2 до 7. Препарат розчиняється у воді та легко змивається водою, що забезпечує зручність використання, а різні лікарські форми Бетадину дозволяють підібрати засіб, який є найбільш ефективним для обробки в кожному конкретному клінічному випадку.

Вогнепальні ушкодження ободової кишки: від поля бою до високоспеціалізованої хірургічної допомоги

У структурі бойової травми вогнепальні ураження живота, які супроводжуються ушкодженням ободової кишки, мають високий ризик розвитку ускладнень та потребують ретельної хірургічної підготовки медичних бригад на полі бою. Результати лікування поранень живота безпосередньо залежать від організації медичної евакуації та термінів початку хірургічної допомоги. У рамках науково-практичного майстер класу «Вогнепальні поранення живота, таза, прямої кишки та періанальної зони, їх ускладнення і наслідки. Сторонні тіла прямої кишки. Больовий синдром при аноректальній патології», який відбувся в онлайн-режимі наприкінці 2024 року, головний хірург Збройних сил України командування Медичних сил ЗСУ, полковник медичної служби, кандидат медичних наук Костянтин Віталійович Гуменюк представив доповідь «Вогнепальні ушкодження ободової кишки: від поля бою до високоспеціалізованої хірургічної допомоги». Ключові слова: поранення черевної порожнини, ушкодження ободової кишки, вогнепальні рани.



К.В. Гуменюк

Особливості вогнепальних травм живота

Ушкодження ободової кишки в загальній структурі проникаючих поранень живота становлять 15-23,2% (Saghafinia M. et al., 2018). Аналіз поранень під час проведення АТО-ООС показав, що ушкодження ободової кишки зустрічаються у 19-21% поранених (Заруцький Я.Л., 2018). Спікер зазначив, що на сьогодні цей показник перевищує 30%.

Анатомічно найбільш часто травмуються висхідна та попереково-ободова кишки (Gheong J.K. et al., 2017), а показники летальності за цих поранень варіюють у межах 12-31% (Jinescu G. et al., 2014). При аналітичному дослідженні даних щодо зіставлення загальної смертності в пацієнтів із вогнепальною бойовою проникаючою травмою живота та вогнепальними ушкодженнями ободової кишки у військових конфліктах ХХ-ХХІ ст. було показано, що смертність при ушкодженні ободової кишки значно перевищує відповідні показники при пораненні в живіт. Тільки у двох збройних конфліктах (війна в Північній Ірландії і Друга Світова війна) смертність від поранень у живіт була вищою. Ці показники відображають актуальність теми ушкодження ободової кишки як частішої причини смерті.

Слід зазначити, що ізолювані поранення черевної порожнини зустрічаються вкрай рідко. В умовах воєнних дій, які тривають сьогодні на території України, велика кількість поранених надходять до закладів охорони здоров'я із множинними, комбінованими та поєднаними пораненнями як черевної, так і грудної порожнини, травматичними ампутаціями кінцівок, тяжким геморагічним шоком, великими дефектами тканин, що є безумовною ознакою використання сучасних видів озброєння.

Вогнепальні ушкодження ободової кишки характеризуються особливою складністю патологічного процесу. Ці травми призводять до високої летальності, калового перитоніту, мультипатогенної контамінації рани і всіх наслідків, які обтяжують перебіг захворювання. До основних причин смерті в пацієнтів з ураженням ободової кишки відносять перитоніт, сепсис та поліорганну недостатність.

Первинний етап надання допомоги пораненим

Одним із ключових завдань медичної допомоги пацієнтам з ушкодженням ободової кишки є зниження летальності. Для цього варто провести аналіз ведення пацієнта від поля бою до етапу надання високоспеціалізованої хірургічної допомоги.

Поле бою, як перший етап контакту медика з пораненим, є надзвичайно складним місцем для реалізації невідкладної медичної допомоги. З причини технічних складнощів медичної евакуації принцип «золотої години», який є критично важливим для збереження життя і здоров'я пацієнта, не завжди може бути дотриманий при організації допомоги, що безпосередньо призводить до погіршення перебігу захворювання.

Згідно з міжнародними нормами, з поля бою пацієнта необхідно швидко евакуювати до передової хірургічної групи або військового мобільного госпіталю, що дає можливість протягом першої години розпочати діагностичні та лікувальні заходи з порятунку пораненого. Утім сьогодні на багатьох ділянках фронту проводити медичну евакуацію поранених надзвичайно важко. При цьому якісна діагностика вогнепальних поранень ободової кишки на полі бою технічно та практично неможлива. Як правило, при вогнепальному пораненні черевної порожнини бойовий медик може діагностувати лише наявність ознак ураження певних анатомічних

частин без детального обстеження. У випадку ободової кишки виявити на первинному етапі специфічні симптоми її вогнепального ураження практично неможливо.

Основними завданнями медичної допомоги таким пацієнтам на полі бою є:

- локалізація поранення;
- зупинення кровотечі;
- евакуація пораненого.

Певні наслідки вогнепальних поранень спричиняють життєзагрозливі для пацієнта стани, які потребують першочергового вирішення медиком. Це призводить до того, що процеси, які потребують детального обстеження та діагностики, відбуваються на наступних етапах медичної евакуації.

Найпоширенішим та найнебезпечнішим наслідком поранення, який впливає на загальну оцінку стану пацієнта, є кровотеча. При ушкодженні черевної порожнини цілісність великих судин, таких як черевний відділ аорти, нижня порожниста вена та гілки, що кровопостачають ободову кишку (верхня й нижня мезентеріальні судини), може бути порушена, що зумовлює надзвичайно високу летальність у перші години у разі неможливостічасного проведення евакуації. Дана невідкладна ситуація при пораненнях живота є першочерговим завданням, що відстрочує виконання другорядних діагностичних і лікувальних заходів.

Доповідач зазначив, що при отриманні вогнепальних ушкоджень черевної порожнини велике значення має анатомо-топографічна характеристика пораненого, оскільки особливості тілобудови визначають захищеність бронежилетом тих чи інших анатомічних ділянок.

Вторинний етап надання допомоги пораненим

Наступним етапом надання медичної допомоги пораненим є стабілізаційний пункт бригади/медичної роти. На даному етапі доступна спеціалізована лікарська допомога, коли хірург може оцінити і встановити наявність вогнепального ушкодження черевної порожнини.

Пацієнти з ознаками евітрації або калового вмісту в рані мають безпосередні прояви вогнепального поранення ободової кишки. Клінічна картина при ушкодженні живота може не мати типових проявів перитоніту. На цьому етапі варто пам'ятати про «сумнівне благополуччя», коли пацієнт не відзначає типовий виражений больовий синдром і не має скарг, характерних для такого ушкодження, а також коли відсутні клінічні прояви при об'єктивному огляді. На етапі стабілізаційного пункту є можливість провести певний набір лабораторних та інструментальних досліджень, зокрема рентгенологічного дослідження органів черевної порожнини та FAST-протоколу (Focused Assessment with Sonography in Trauma – фокусована сонографічна оцінка при травмі). На сьогодні майже всі стабілізаційні пункти мають можливість проведення FAST-протоколу з метою виявлення вільної рідини, що може свідчити про розвиток кровотечі або ушкодження порожнистих органів.

Третинний і четвертинний етапи надання допомоги пораненим

На наступному етапі пацієнта доправляють до передової хірургічної групи/відділення, де хірург проводить ретельний огляд ділянки поранення та оцінку його локалізації. Крім рентгенологічного обстеження та FAST-протоколу на цьому етапі є можливість проведення детальної оцінки стану пораненого. Під час діагностично-лікувальної лапаротомії застосовується принцип «damage control surgery» («хірургія контролю ушкодження»).

У подальшому пацієнта переводять на наступний етап евакуації. На вищому рівні надання медичної допомоги йому проводяться реконструктивно-відновлювальні оперативні втручання на ободовій кишці.

Рентгенологічне обстеження є ключовим на первинних етапах надання медичної допомоги пораненим з ушкодженням черевної порожнини: в одних випадках воно дозволяє візуалізувати цільні сторонні тіла, притаманні кульовому пораненню, в інших – виявити множинні металеві елементи, що свідчить про фрагментацію кулі. Так, кулі з експансивними властивостями при потрапінні у черевну порожнину піддаються фрагментації, утворюючи множинні сторонні елементи, які несуть додаткову загрозу і призводять до руйнування та ушкодження суміжних анатомічних структур.

Ускладнення вогнепальних поранень черевної порожнини

У клінічній практиці виділяють певні особливості розвитку патологічного процесу при ушкодженні черевної порожнини. Для другого рівня надання медичної допомоги пораненим, який представлений військовими мобільними госпіталами, характерним є надходження пацієнтів із недиагностованими ушкодженнями суміжних анатомічних ділянок. До найпоширеніших таких ушкоджень відносять заочеревинні флегмони та екстраабдомінальні ураження. Останні найчастіше включають поєднані торако-абдомінальні поранення. У цьому випадку ушкоджуючі елементи проходять крізь діафрагму і спричиняють ураження ободової кишки без явного ушкодження черевної порожнини. Також ушкоджуючі елементи можуть потрапляти у черевну порожнину через рановий канал нижніх кінцівок і сідниць. На це слід звертати увагу при огляді й обстеженні пацієнта, щоб не допустити недиагностованих уражень черевної порожнини. Варто пам'ятати й про відділи ободової кишки, які мають мезоперитонеальне розташування: при їх ушкодженні спостерігається нечітка клінічна картина травми черевної порожнини, що часто призводить до розвитку ускладнень та заочеревинних флегмон і, як наслідок, до підвищення летальності.

Підходи до лікування вогнепальних поранень живота

Запобігти ускладненням і знизити летальність у пацієнтів із пораненням черевної порожнини дозволяють рання сучасна діагностика та прогресивні методи лікування. Одним із пріоритетних напрямків є ендовідеохірургія, яка використовується в багатьох клінічних центрах як найбільш ефективний інструмент ведення пацієнтів із вогнепальними травмами. Цей метод успішно впроваджується у провідних медичних госпіталах і мобільних групах, що наближає високоспеціалізовану медичну допомогу безпосередньо до поля бою і пришвидшує надання хірургічної допомоги.

Крім того, для діагностування ушкоджень ободової кишки використовується інтраопераційна фіброколоноскопія. Аналіз використання даного методу діагностики за участю 189 пацієнтів показав, що у 91 (48%) випадку були виявлені ушкодження ободової кишки. При незначних ушкодженнях різних відділів ободової кишки показано проведення ендоскопічного кліпування. Вогнепальне ушкодження кишечника в таких випадках має бути ізолюваним і складати <1 см.

У клінічній практиці візуалізацію різних ступенів ушкодження ободової кишки проводять відповідно до класифікації Американської асоціації хірургічної травми (AAST). Використання методів відеохірургічного дослідження показано при І-ІІ ступенях ушкодження, які включають

дотичні, сліпі, наскрізні поранення ободової кишки мезоперитонеально розташованої частини. Натомість проведення хірургічного втручання у вигляді лапаротомії проводиться при III-V ступенях ушкодження товстого кишечника. Ендовідеохірургічні методи обстеження пацієнта поділяються на діагностичні та лікувальні. Так, візуалізація повітря під великим чепцем за допомогою відеохірургічного втручання дозволяє запідозрити ушкодження ободової кишки.

Під час виконання лапароскопії широко використовуються різні види магнітів, що дозволяє ефективно виявляти сторонні тіла. У військових конфліктах може застосовуватися зброя з флешетами, які додатково травмують навколишні тканини, але можуть бути оперативним виявлені та видалені під час лапароскопії й лапаротомії. Пошук і видалення сторонніх тіл за допомогою магнітів відбувається дуже оперативним, що скорочує тривалість хірургічного втручання. Дотичні вогнепальні ушкодження ободової кишки можуть бути ушиті лапароскопічно за допомогою інтракорпорального шва. У таких поранених також лапароскопічно проводять формування колостом, що має кращі клінічні та косметичні результати, ніж при відкритому хірургічному втручанні, оскільки наявність стоми суттєво знижує якість життя.

Використання ендовідеохірургічних діагностичних досліджень та оперативних втручань підвищує якість надання медичної допомоги при пораненнях черевної порожнини. Ендовідеохірургічні методи дозволяють провести мобілізацію висхідного відділу ободової кишки, який має мезоперитонеальне розташування. Це дає змогу візуалізувати рановий канал і характер ушкодження кишечника. При наскрізному вогнепальному ушкодженні ободової кишки та за відсутності ознак калової контамінації або гемоперитонеуму можливе проведення крайової степлерної резекції вхідного й вихідного відділів вогнепального ушкодження кишечника.

На вищих (III-IV) рівнях надання медичної допомоги, до яких відносять військово-медичні клінічні центри, проводиться діагностика та лікування ускладнень сучасної бойової травми ободової кишки, які включають:

- перитоніт;
- неспроможність анастомозів;
- ерозивні кровотечі;
- травматична хвороба;
- антибіотикорезистентність;
- поліорганна недостатність;
- сепсис.

Крім зазначених станів у пацієнтів можуть розвиватися абсцедуючі пневмонії, емпієма плеври, множинні абсцеси черевної порожнини. Впровадження сучасних малоінвазивних оперативних втручань, зокрема використання інтраопераційної фіброколоноскопії, діагностичної та лікувальної лапароскопії, сприяє зменшенню показника летальності при пораненнях черевної порожнини з 26 до 19,4%.

Вогнепальні ушкодження ободової кишки – це тяжкі поранення, які потребують своєчасної діагностики та виваженої хірургічної тактики на всіх рівнях надання допомоги починаючи від поля бою. На другому етапі надання медичної допомоги (військові мобільні госпіталі) використання ендовідеохірургії має чіткі показання та протипоказання. Порівняно з відкритими лапаротомними методами мініінвазивні втручання демонструють менш тривале перебування пацієнтів у стаціонарі та покращення якості життя. Професійно підготовлена медична команда і відповідне обладнання є ключовими факторами, які визначають результати лікування у пацієнтів із вогнепальними пораненнями.

Підготувала Катерина Пашинська



Ц. Гуань¹, Н. Фенг², К. Янг³ та співавт.
¹ Лікарня Хонгхуї, Університет Цзютун, м. Сіань, КНР
² Відділ реабілітації, Лікарня Хонгхуї, Університет Цзютун, м. Сіань, КНР
³ Лікарня Дунчжимен при Пекінському університеті китайської медицини, м. Пекін, КНР

Ефективність та безпека кеторолаку для післяопераційного знеболення в хірургії поперекового відділу хребта

Метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень

Кеторолак широко використовується для післяопераційного знеболення, зокрема для полегшення болю у спині після операцій на поперековому відділі хребта. Численні рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) вивчали застосування кеторолаку окремо або в комбінації з іншими анальгетиками в хірургії хребта, утім їхні результати характеризувалися неоднозначністю щодо зменшення болю, застосування опіоїдів та побічних ефектів. Автори цього систематичного огляду та метааналізу оцінили ефективність і безпеку кеторолаку для лікування післяопераційного болю в дорослих, які перенесли хірургічне втручання на поперековому відділі хребта.

Ключові слова: операція на поперековому відділі хребта, післяопераційний біль, аналгезія, опіоїд-зберігаюча стратегія, кеторолак.

Дегенеративні захворювання поперекового відділу хребта, такі як грижа міжхребцевого диска та стеноз хребетного каналу, часто призводять до стиснення та ушкодження корінців спинномозкових нервів, викликаючи інтенсивний радікулярний біль.

У випадку вираженої компресії спинного мозку та корінцевого синдрому постає необхідність у хірургічних втручаннях, таких як фіксація хребців та мінімально інвазивна декомпресія. Поточні стратегії знеболення пацієнтів у післяопераційному періоді часто включають опіоїди, використання яких, незважаючи на ефективність, пов'язано зі значними побічними ефектами, такими як нудота, блювання та розвиток звикання. Дослідження показують, що використання опіоїдів для післяопераційного знеболення може призводити до тривалої залежності. Тому оптимізація анагезії за мінімального використання опіоїдів є критично важливою для покращення післяопераційних результатів.

Кеторолак, нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП), який дозволяє знизити потребу в опіоїдах, широко застосовується для післяопераційного знеболення. Численні РКД вивчали ефективність кеторолаку як окремо, так і в комбінації з іншими знеболювальними засобами, такими як бупівакаїн, морфін та паретамол, для післяопераційного знеболення при хірургічних втручаннях на поперековому відділі хребта [13-17]. Ці дослідження характеризувалися неоднорідністю результатів щодо зменшення болю, споживання опіоїдів та побічних ефектів. Різниця в дизайні досліджень, групах пацієнтів та схемах дозування призводили до непослідовних результатів, що ускладнює розробку стандартизованих протоколів знеболення. Це вказує на необхідність комплексного узагальнення існуючих доказів та визначення місця кеторолаку в післяопераційних схемах знеболення.

Цей систематичний огляд і метааналіз мав на меті оцінити ефективність та безпеку кеторолаку для менеджменту післяопераційного болю в дорослих пацієнтів, які отримували хірургічне лікування захворювань поперекового відділу хребта. Порівнюючи кеторолак як окремо, так і в комбінації з іншими анальгетиками, зі стандартними протоколами післяопераційного знеболення, автори ставили за мету з'ясувати його роль та ефективність.

Результати

Для фінального аналізу було відібрано 13 досліджень, загальний розмір вибірки становив 938 пацієнтів. У включених РКД кеторолак застосовували в дозах 15 мг, 20 мг та 30 мг. Додаткові препарати включали бупівакаїн, морфін, епінефрин, парацетамол і прегабалін. Знеболення призначали на кожному етапі періопераційного періоду.

Рівень болю в спині за ВАШ

Через різницю в расі, методах та часі введення препаратів між дослідженнями для аналізу післяопераційного болю було використано модель випадкових ефектів. У поточному систематичному огляді всі дослідження використовували візуально-аналогову шкалу (ВАШ) для оцінки больового синдрому, що підтверджує універсальність середніх значень для аналізу клінічних результатів.

Рівень болю у спині через 0-6 год після операції

Результати показали, що порівняно з контрольною групою призначення кеторолаку асоціюється з істотно нижчими післяопераційними рівнями болю в перші 6 год після хірургічного втручання. Це продемонстровано середньою різницею (СР) -1,42 за ВАШ (95% довірчий інтервал [ДІ]: від 2,03 до 0,80). Дані результати вказують на статистично значуще зниження болю ($p < 0,0001$) у групах застосування кеторолаку.

Рівень болю у спині через 6-12 год після операції

Порівняно з контрольною групою щодо зменшення післяопераційного болю при хірургії поперекового відділу хребта кеторолак також асоціюється з істотно нижчими рівнями болю через 6-12 год (СР -0,58; 95% ДІ: від -0,80 до -0,35; $p < 0.0001$)

Рівень болю у спині через 12-24 год після операції

Зіставні результати були отримані при порівнянні групи контролю та кеторолаку через 12-24 год після операції: препарат продемонстрував істотно нижчі показники болю (CP -0,48; 95% ДІ: від 0,68 до 0,28; $p < 0,0001$).

Потреба в опіюїдах після оперативного втручання

Результати вказували на те, що кеторолас асоціюється з нижчою потребою в морфіні після операції порівняно з контрольною групою (стандартизована середня різниця [CCP] -0,89; 95% ДІ: від -1,37 до -0,40).

Розподіл за дозами та аналіз підгруп показали, що кеторолак у дозуванні 30 мг (ССР -0,98; 95% ДІ: від -1,65 до -0,31; $p < 0,0001$), 15 мг і 20 мг значно знижував потребу в морфії після хірургічного втручання. Аналогічні результати були отримані при застосуванні кеторолаку на будь-якому етапі періопераційного періоду ведення пацієнтів.

Тривалість перебування у стаціонарі

Результати вказують на те, що порівняно з контрольною групою кеторолас асоціювався зі зменшенням тривалості перебування в лікарні після оперативного втручання на поперековому відділі хребта (СР -0,45 днів; 95% ДІ: від -0,74 до -0,16; $p=0,0001$).

Побічні ефекти

Порівняно з контрольною групою призначення кеторолаку не впливало на частоту нудоти (ВР 0,69; 95% ДІ: від 0,33 до 1,45; $p=0,33$), блювання (ВР 0,85; 95% ДІ: від 0,55 до 1,30; $p=0,45$), свербіжу (ВР 1,16; 95% ДІ: від 0,33 до 4,13; $p=0,82$) або закрепу (ВР 1,13; 95% ДІ: від 0,61 до 2,10; $p=0,71$).

Обговорення

Метааналіз свідчить, що кеторолак є ефективним анальгетиком для контролю больового синдрому в перші 12 год після операції. Зокрема, встановлено, що препарат значно знижує рівень болю в період 0-6 год (СР -1,42; 95% ДІ: від 2,03 до 0,80; $p < 0,0001$), що перевищує мінімальну клінічно значущу різницю (МКЗР) у 1,2-2,0 бала за ВАШ. Це свідчить про те, що зниження болю є не лише статистично значущим, а й клінічно важливим, забезпечуючи суттєве покращення стану пацієнтів групи втручання порівняно з контрольною групою. Також

у період 6-24 год після операції кеторолак продовжував забезпечувати статистично значуще зниження болю, проте ефект на досягав МКЗР. Незважаючи на статистичну значущість клінічне полегшення болю зменшувалося з часом.

Результати метааналізу показали, що кеторолак є одним із найбільш ефективних препаратів у забезпеченні клінічно значущого знеболення протягом перших 6 год після операції на поперековому відділі хребта. Анальгезуючий ефект зберігався до 24 год, хоча у більш пізні періоди він не досягав порогового значення МКЗР.

Метааналіз показав, що кеторолак сприяє зниженню потреби в післяопераційному застосуванні опіоїдів. Здатність зменшувати використання опіоїдів і пов'язані з ними ризики робить кеторолак перспективним компонентом мультимодальної аналгезії.

Тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі має значний вплив на витрати в системі охорони здоров'я [44, 45]. У цьому дослідженні проаналізовано шість робіт, у яких вивчався вплив кеторолаку як при монотерапії, так і в комбінації з іншими препаратами у періопераційному періоді. Отримані результати свідчать, що застосування кеторолаку достовірно асоціюється зі скороченням термінів госпіталізації пацієнтів на 0,45 днів.

після оперативного втручання на поперековому відділі хребта.

Зокрема, ефективно контролюючи біль і зменшуючи потребу в додаткових опіоїдних анальгетиках, кеторолак не тільки мінімізує витрати, пов'язані з побічними ефектами, що виникають через застосування опіоїдів, а й покращує ефективність відновлення пацієнтів, що призводить до швидшої виписки та зменшення загального використання ресурсів лікарні. Звісно, ці результати демонструють потенційні економічні переваги кеторолаку в післяопераційному періоді, проте для отримання більш детальних відомостей і підтвердження цих спостережень необхідні подальші РКД. Аналіз побічних ефектів показав, що кеторолак не призводить до значного збільшення частоти післяопераційної нудоти та блювання порівняно з іншими анальгетиками або плацебо.

Висновки

Зважаючи на отримані результати, кеторолак може бути рекомендований для використання у клінічній практиці після операцій на поперековому відділі хребта, однак необхідні подальші дослідження для оцінки ефективності та безпеки його застосування в різних дозуваннях і режимах.

Реферативний огляд підготувала **Дарія Чорна**

За матеріалами: Guan J., Feng N., Yang K. et al.
The efficacy and safety of ketorolac for postoperative pain
management in lumbar spine surgery:
a meta-analysis of randomized controlled trials.
Syst Rev 13, 275 (2024).

[illegible]

Роль пантопразолу в лікуванні ГЕРХ: нова настанова ASGE та результати систематичних оглядів

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) не без підстав вважається «захворюванням ХХІ століття»: враховуючи високу поширеність, наявність тяжких, часом резистентних до лікування форм, розвиток ускладнень, таких як стриктури, виразки стравоходу, кровотеча та аденокарцинома, ГЕРХ потребує ретельної та своєчасної діагностики із застосуванням раціональної терапії. Пацієнтам із симптоматичною та підтвердженою ГЕРХ із переважними симптомами печії Американське товариство шлунково-кишкової ендоскопії (ASGE) рекомендує фармакологічне лікування інгібіторами протонної помпи (ІПП) у найнижчій можливій дозі протягом найкоротшого можливого періоду часу з одночасним обговоренням довгострокових варіантів терапії. Пантопразол зарекомендував себе як ефективний і безпечний ІПП із мінімальним впливом на цитохром Р450 та найменшим ризиком взаємодії з лікарськими засобами, що особливо важливо в осіб літнього віку та пацієнтів із коморбідністю. Ключові слова: гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, інгібітори протонної помпи, стравохід Барретта, печія, регургітація, пантопразол.

Поширеність ГЕРХ: сучасний стан проблеми

ГЕРХ є найпоширенішим розладом шлунково-кишкового тракту, на який страждає третина дорослого населення США [1]. Поширеність ГЕРХ у країнах Європи становить від 8,8 до 25,9% [2]. Як правило, ГЕРХ проявляється симптомами печії та регургітацією, однак пацієнти також можуть скаржитися на утруднене ковтання, відчуття грудки в горлі, біль в епігастрії, часту відрижку, нудоту, дискомфорт у грудях і здуття живота [3]. Крім того, для ГЕРХ характерні позастравохідні симптоми, такі як кашель, ларингіт, біль або печіння в горлі, хрипота, порушення сну та ерозії зубної емалі. Хронічний неконтрольований кислотний рефлюкс може призводити до негативних наслідків, включаючи ерозивний езофагіт, пептичну стриктуру, стравохід Барретта і аденокарциному стравоходу. Вчені припускають, що захворюваність на ГЕРХ та асоційовані з нею ускладнення зростають паралельно із глобальною поширеністю ожиріння [4]. Крім того, симптоми ГЕРХ пов'язані зі зниженням якості життя та збільшенням витрат як для окремих осіб, так і для системи охорони здоров'я в цілому через часті візити до лікаря, ендоскопії та лікування негативних наслідків [5].

Основні позиції оновленої настанови Американського товариства шлунково-кишкової ендоскопії (ASGE, 2025)

З моменту публікації попередніх рекомендацій ASGE щодо ГЕРХ [6] було введено кілька нових настанов, які можуть вплинути на діагностику та лікування патології. Серед іншого — зміна показань до ендоскопії в пацієнтів після рукавної гастректомії (sleeve gastrectomy, SG) і пероральної ендоскопічної міотомії (peroral endoscopic myotomy, ПОЕМ) на додачу до оновлених рекомендацій щодо ендоскопічної антирефлюксної терапії. З огляду на це в лютому 2025 року була опублікована нова настанова ASGE з діагностики та лікування ГЕРХ з метою надання рекомендацій для кращої практики, що може допомогти стандартизувати лікування пацієнтів і покращити клінічні результати [5]. Цей документ був підготовлений Комітетом стандартів практики ASGE з урахуванням найкращих доступних наукових доказів, включаючи побічні явища, цінність для пацієнтів і витрати системи охорони здоров'я.

Принципи діагностики ГЕРХ

- Клінічний діагноз ГЕРХ можна поставити на основі симптомів і підтвердити позитивною симптоматичною відповіддю на антисекреторну медикаментозну терапію.
- Якщо симптоми відповідають типовій або неускладненій ГЕРХ, у більшості пацієнтів без тривожних симптомів доцільно провести початкову пробну емпіричну терапію ІПП тривалістю 8-12 тижнів (сильна рекомендація, помірна якість доказів). Якщо після пробного курсу ІПП симптоми ГЕРХ не зменшилися, рекомендовано провести діагностичну ендоскопію (сильна рекомендація, низька якість доказів).
- У пацієнтів із рефрактерними симптомами ГЕРХ, незважаючи на застосування ІПП, але без тривожних симптомів, у першу

чергу слід звернути увагу на комплаєнс і правильний вибір часу прийому ІПП (за 30-60 хв до прийому їжі) [7].

Попередні рекомендації ASGE пропонують проведення скринінгової ендоскопії у пацієнтів групи ризику, тобто в осіб із сімейним анамнезом стравоходу Барретта чи аденокарциноми стравоходу або у хворих на ГЕРХ із принаймні одним іншим фактором ризику [6]. У нових настановах Комітет пропонує скринінг в осіб із декількома факторами ризику (необов'язково за наявності ГЕРХ як передумови), оскільки багато пацієнтів із ГЕРХ і стравоходом Барретта є безсимптомними [8, 9]. Крім того, фіброезофагогастроуденоскопію слід розглядати як частину передопераційного обстеження пацієнтів, яким планується провести антирефлюксну операцію (фундоплікація) або втручання з метою встановлення пристрою для моніторингу рН стравоходу.

- Ендоскопія верхніх відділів шлунково-кишкового тракту показана пацієнтам із тривожними симптомами (дисфагія, одиофагія, втрата ваги, шлунково-кишкова кровотеча, постійне блювання або залізодефіцитна анемія нез'ясованого генезу), особам із проявами ГЕРХ без тривожних симптомів, але за наявності факторів ризику стравоходу Барретта, а також немовлятам і дітям із поганим набором ваги, регургітацією й/або блюванням, анемією нез'ясованого генезу та рецидивуючою пневмонією.
- ASGE наполягає на проведенні ретельної ендоскопічної оцінки та складанні звіту за її результатами, який має включати опис об'єктивних ознак ГЕРХ (за наявності), зокрема ерозивного езофагіту (за Лос-Анджелескою класифікацією рефлюкс-езофагіту), стравоходу Барретта (за Празькою класифікацією), пептичної стриктури, а також орієнтири та цілісність шлунково-стравохідного переходу (сильна рекомендація, дуже низька якість доказів).

Фармакологічні стратегії лікування ГЕРХ

- Пацієнтам із симптомами ГЕРХ експерти ASGE рекомендують почати лікування зі зміни способу життя, що включає (сильна рекомендація, низька якість доказів):
 - зниження ваги у хворих із надмірною вагою або ожирінням;
 - відмову від куріння;
 - підняття узголів'я ліжка;
 - уникнення їжі впродовж трьох годин перед сном.
- Пацієнтам із симптоматичною та підтвердженою ГЕРХ із переважними симптомами печії рекомендовано проводити фармакологічне лікування із застосуванням ІПП у найнижчій можливій дозі протягом найкоротшого періоду часу, ініціюючи обговорення щодо можливості довгострокової терапії (сильна рекомендація, помірна якість доказів).
- Експерти зазначають, що у пацієнтів, які постійно приймали ІПП (>6 міс), слід розглянути варіанти оптимізації та деескалації терапії ІПП. Крім того, при призначенні ІПП лікар має враховувати існуючі ризики та переваги їх використання в пацієнтів із ГЕРХ.

- У пацієнтів із неадекватною клінічною відповіддю на терапію ІПП ASGE пропонує провести тестування на поліморфізм CYP2C19 і відповідно відкоригувати дозу ІПП (умовна рекомендація, дуже низька якість доказів).

Рекомендація щодо застосування ІПП при ГЕРХ ґрунтується на даних систематичного огляду, який довів переваги цих препаратів над плацебо щодо ремісії симптомів ГЕРХ, загоснення езофагіту та наявності ІПП-асоційованих побічних ефектів. Експерти ASGE вивчили дані 22 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) й одного метааналізу, згідно з якими пацієнти з ГЕРХ, що приймали ІПП, мали більшу ймовірність полегшення симптомів і загоснення ерозивного езофагіту порівняно з тими, хто приймав плацебо [10].

Щодо профілю безпеки ІПП найкращі докази були отримані з великого РКД, яке не виявило суттєвої різниці в кількості побічних явищ протягом трирічного періоду спостереження серед тих пацієнтів, які приймали ІПП (n=8791), і тих, хто отримували плацебо (n=8807) [11]. Зокрема, не було виявлено істотної різниці в показнику смерті від усіх причин, частоті серцево-судинних подій (включаючи інфаркт міокарда, інсульт і смерть), хронічної хвороби нирок, інфекції *Clostridium difficile*, пневмонії, переломів і деменції. Однак, за висновками цього РКД, пацієнти, які приймали ІПП, мали вищий ризик розвитку інших кишкових інфекцій порівняно з групою плацебо.

Jamshed et al. (2020) з'ясували, що ІПП були більш ефективними в полегшенні симптомів ГЕРХ порівняно з ранітидином. Зникнення печії вдалося досягнути у 49% пацієнтів через 2 тижні прийому ІПП й у 58,6% пацієнтів через 4 тижні порівняно з 33,3% та 35% пацієнтів, які приймали ранітин впродовж 2 і 4 тижнів відповідно [12].

Хоча ефективність ІПП у терапії ГЕРХ була добре підтверджена висokoякісними випробуваннями, дані деяких ретроспективних досліджень щодо ІПП-асоційованих побічних явищ вимагають завжди враховувати можливі довгострокові наслідки в кожного конкретного пацієнта.

Докази, вивчені ASGE, продемонстрували перевагу ІПП над блокаторами H₂-рецепторів для терапії ГЕРХ, тому експерти віддають перевагу ІПП за наявності ерозивного езофагіту і неконтрольованої ГЕРХ із рефлюксом, підтвердженим об'єктивним дослідженням.

Хірургічні методи лікування

- У пацієнтів із підтвердженою ГЕРХ і невеликою (< 2 см) грижею стравохідного отвору діафрагми та ступенем I-II за Хіллом, які відповідають будь-якому з наведених нижче критеріїв, ASGE пропонує розглянути трансоральну безопераційну фундоплікацію (transoral incisionless fundoplication, TIF) як альтернативу фармакологічній терапії:
 - хронічний ГЕРХ (< 6 міс);
 - тривалий (> 6 міс) прийом ІПП для лікування симптомів ГЕРХ;
 - рефрактерна ГЕРХ;
 - ГЕРХ із переважанням регургітації;
 - пацієнти віддають перевагу хірургічному втручання замість тривалого використання

ІПП (умовна рекомендація, низька якість доказів).

- У пацієнтів із підтвердженою ГЕРХ, невеликою (<2 см) хітальною грижею і ступенем I-II за Хіллом радіочастотна терапія стравохідно-шлункового з'єднання (Stretta) може бути розглянута як альтернатива у разі неможливості проведення ендоскопічної/хірургічної фундоплікації.

Порівняно з терапією ІПП, пацієнти, яким проводилося лікування Stretta, мали змогу частіше припинити терапію ІПП (28,7% проти 12,7%), але ця різниця не була статистично значущою [13-16].

За даними Fass et al. (2017), частота побічних ефектів була вищою в групі Stretta порівняно з групою ІПП (42% проти 11,1% відповідно). Натомість кількість серйозних або тяжких побічних явищ суттєво не відрізнялася після Stretta та при прийомі ІПП (3,7% проти 1,4%) [17].

Терапія ІПП: чому слід віддавати перевагу саме пантопразолу?

ІПП є найефективнішими препаратами як для початкового лікування, так і для підтримуючої терапії ГЕРХ. Пантопразол, ІПП другого покоління, має певні переваги щодо ефективності, профілю безпеки та фармакокінетики порівняно із представниками попереднього покоління ІПП [18]. Пантопразол був схвалений Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів (FDA) у 2000 році для лікування ерозивного езофагіту, пов'язаного з ГЕРХ. Протягом десятиліть цей препарат використовують у більш ніж у 100 країнах світу. Пантопразол є одним із небагатьох ІПП, доступних у кількох формах: пероральна (таблетки, вкриті оболонкою, та суспензія) та внутрішньовенна (в/в, порошок для приготування розчину для ін'єкції).

Ефективність і профіль безпеки пантопразолу були оцінені в більш ніж 120 клінічних випробуваннях. Доведено, що препарат має переваги над блокаторами H₂-гістамінових рецепторів щодо покращення симптомів, пов'язаних із кислотним рефлюксом, зменшення проявів езофагіту й підвищення якості життя. Результати досліджень продемонстрували, що пантопразол має низьку частоту взаємодії з іншими лікарськими засобами і є безпечним для особливих груп пацієнтів, зокрема людей похилого віку та осіб із нирковою недостатністю або легкою й помірною дисфункцією печінки.

Спочатку пантопразол був схвалений для лікування ерозивного езофагіту (40 мг/добу протягом 8-16 тижнів) [19]. Пізніше, у 2001 році, його в/в форма була схвалена для короткострокового лікування (7-10 днів) у пацієнтів із ГЕРХ та ерозивним езофагітом в анамнезі (40 мг/добу) за непереносимості пероральної форми [20]. Було встановлено, що в/в форма має здатність пригнічувати вироблення шлункової кислоти, еквівалентну пероральній [21]. У 2007 році FDA також затвердило випуск пантопразолу у формі пероральної суспензії для лікування ерозивного езофагіту в пацієнтів, які не можуть ковтати капсули. Відтоді показання до застосування пантопразолу розширилися й охоплюють різноманітні порушення, пов'язані зі шлунковою кислотністю, включаючи пептичну виразкову хворобу, профілактику виразки, спричиненої прийомом нестероїдних протизапальних препаратів, синдром Золлінгера — Еллісона, та як додаткова терапія для ерадикації *Helicobacter pylori*.

Пантопразол — це заміщене похідне бензімідазолу, що знижує секрецію шлункової кислоти шляхом незворотного інгібування H⁺/K⁺-АТФази, розташованої в парієтальних клітинах шлунка. Він має високу тканинну селективність до каналцевого

просвіту парієтальних клітин, що має рН 1 [18]. Порівняно з іншими ІПП пантопразол менш активний у нейтральному або помірно кислому середовищі (рН 3-5). Вузьке вікно рН запобігає дії пантопразолу на нецільові ділянки організму, таким чином зменшуючи можливі небажані явища [22, 23].

Дослідження *in vitro* показали, що пантопрозол має більшу тривалість дії, ніж інші ІПП, оскільки він єдиний представник цього класу, який зв'язує як цистеїн 813, так і цистеїн 882, більш дистальний залишок протонної помпи [23]. На відміну від інших ІПП сироваткова концентрація пантопрозолу не залежить від дози: після однієї дози вона збігається з такою після багатократних доз [24]. Пантопрозол повністю метаболізується через печінкову систему цитохрому P450 CYP2C19 і CYP3A4, при цьому до 80% неактивних метаболітів виводяться через нирки.

Клінічна ефективність пантопризолу: доведені переваги над іншими антисекреторними препаратами

Пантопразол 40 мг/добу протягом 8 тижнів є оптимальною схемою для лікування помірної та тяжкої ГЕРХ [25]. Пацієнти, які приймали пантопразол перорально в дозі 40 мг/добу, мали статистично значущо кращі показники загоєння, підтверджені ендоскопічно, через 4 та 8 тижнів відповідно порівняно з пацієнтами, які приймали ранітидин у дозі 150 мг двічі на добу (54,0% до 95,1% проти 20,0% до 66,7% та 75,0% до 98,8% проти 41,0% до 77,4%) [24, 26, 27]. Аналогічно пацієнти, які отримували підтримуючу терапію пантопразолом протягом 12 міс, мали кращі показники ендоскопічної ремісії порівняно із групою ранітидину (33% проти 82% відповідно) [28]. Симптоми печії вдень та вночі турбували пацієнтів із групи пантопразолу лише 10% часу впродовж усього періоду спостереження.

Пантопрозол також продемонстрував переваги над блокаторами H_2 -гістамінових рецепторів та іншими ІПП щодо покращення якості життя у пацієнтів із симптомами ГЕРХ [29, 30]. Richter et al. (2004) з'ясували, що пацієнти, які приймали пантопрозол 40 мг/добу, мали на 25% більше днів без симптомів через 12 міс застосування препарату порівняно з пацієнтами, які приймали ранітидин 150 мг двічі на добу [23]. Деякі дані вказують на те, що пантопрозол має швидший початок полегшення симптомів у пацієнтів із легким ГЕРХ порівняно з іншими ІПП [31]. Так, за повідомленням Thomson et al. (2008), при прийомі пантопрозолу спостерігалось менше рецидивів симптомів, таких як печія, одинокі епізоди дисфагії та відрижка кислотою (51% проти 61%) і менше симптоматичних епізодів (56% проти 71%) через тиждень після лікування, ніж у групі езомепразолу [32]. Крім того, пантопрозол більш ефективно контролював нічні симптоми ГЕРХ порівняно з езомепразолом та сприяв більшій задоволеності лікуванням і кращому показнику якості життя, оціненому за допомогою таких опитувальників, як ReQuest, GERDyzzer та GSFG [30, 33].

Метааналіз Dabrowski et al. (2018) включав результати трьох багатоцентрових відкритих проспективних досліджень IV фази PAN-STAR (n=252, 34 медичних заклади), метою яких була оцінка ефективності та безпеки пантопразолу в лікуванні та полегшенні симптомів GERX, а також впливу тривалості лікування на контроль симптомів та покращення якості життя [34]. Пацієнти приймали 1 таблетку (40 мг) 1 раз на добу за 60 хв до прийому їжі протягом 4-8 тижнів. Наприкінці лікування повної ремісії (відсутність симптомів печії або регургітації впродовж останнього тижня) досягли 70% пацієнтів, що відповідає результатам інших клінічних досліджень із застосуванням різних ІПП, де повне зникнення клінічних симптомів через 8 тижнів лікування було зареєстровано у 65-67% пацієнтів, а ендоскопічне одужання – у 85-90% осіб.

Поліпшення загальної оцінки тяжкості основних симптомів було достовірним протягом усього дослідження, що вказує на те, що пантопразол мав безперервний позитивний вплив на їх вираженість протягом 8 тижнів лікування. Середній бал якості життя збільшився майже в два рази протягом курсу лікування і склав 8,41 наприкінці 8-го тижня.

Було встановлено, що пантопризол ефективно полегшує позастравохідні симптоми ГЕРХ, зокрема ларингіт і фарингіт [35–37].

Підтверджені дані щодо безпеки та переносимості пантопразолу

Короткострокові та довгострокові клінічні випробування продемонстрували високий профіль безпеки пантопрозолу в дозі від 40 до 120 мг/добу: так, за даними випробування тривалістю від 8 тижнів до 4 років, частота побічних ефектів, асоційованих із пантопрозолом, становила лише 1-3% [38]. До небажаних явищ, про які найчастіше повідомляють при прийомі перорального пантопрозолу, належать діарея (2%), головний біль (2%), нудота (1%) та закреп (1%), натомість при застосуванні в/в форми пацієнти інколи скаржаться також на біль у місці ін'єкції. Встановлено, що профіль переносимості пантопрозолу порівнянний з таким інших представників цього класу, таких як омепразол і лансопрозол.

У метааналізі Dabrowski et al. (2018), який вивчав дані досліджень PAN-STAR, небажані явища, пов'язані з прийомом пантопрозолу, виникли у 7,1% пацієнтів [34]. Найчастішими побічними реакціями були закреп (2%), нудота (1,6%), метеоризм (1,2%), гіперчутливість (1,2%) і головний біль (1,2%). Лише 1,5% пацієнтів були змушені припинити лікування через побічні реакції після першого візиту. Результати цього метааналізу узгоджуються з висновками британського постреєстраційного дослідження за участю 11 541 пацієнта, у якому було продемонстровано сприятливий профіль переносимості пантопрозолу з частотою побічних реакцій 1,07% [39]. Крім того, щоденна підтримуюча терапія пантопрозолом тривалістю до 15 років при тяжкій кислотнопептичній хворобі була ефективною й добре переносилася, демонструючи високий профіль безпеки. Помірна гіпергастринемія, спричинена пантопрозолом, не була пов'язана з жодною клінічно значущою трансформацією слизової оболонки шлунка [40].

Фармакокінетичні властивості, які зменшують ризик лікарської взаємодії

Важливою проблемою є взаємодія ІПП з іншими препаратами через системи цитохрому Р450 (СYP450). Встановлено, що пантопрозол має менше взаємодій із лікарськими засобами, ніж представники першого покоління ІПП, через нижчу спорідненість до СYP450 (Stupnicki et al., 2004). Основний шлях метаболізму пантопрозолу – деметилювання за допомогою СYP2C19 та інших метаболічних шляхів, у тому числі окиснення ферментом СYP3A4 [41].

Результати щодо можливих взаємодій вказують, що пантопрозол не впливає на метаболізм активних речовин, які метаболізуються за допомогою CYP1A2 (таких, як кофеїн, теofilін), CYP2C9 (наприклад, піроксикам, диклофенак, напроксен), CYP2D6 (таких, як метопролол), CYP2E1 (таких, як етанол), не впливає на Р-глікопротеїн, який забезпечує всмоктування дигоксину [18]. На відміну від омепразолу, який також метаболізується CYP450, пантопрозол не знижує антиагрегантну активність клопидогрелю [42].

Враховуючи нижчу частоту лікарських взаємодій пантопризолу порівняно з іншими ППП, він є безпечним й ефективним для тривалого лікування ГЕРХ у пацієнтів із коморбідністю та людей похилого віку, у яких частіше розвивається тяжкий езофагіт та пов'язані з ним ускладнення [18]. Пантопризол також добре переноситься пацієнтами з нирковою недостатністю

та легкою або помірною дисфункцією печінки (клас А/В за Чайлдом – П'ю).

На фармацевтичному ринку України пантопразол, зокрема, представлений препаратом Пантасан (виробництво «Сан Фармасьютікал Індастріз Лтд»). Пантасан доступний у двох лікарських формах: таблетки для перорального прийому та порошок для приготування розчину для ін'єкцій. Внутрішньовенне застосування препарату рекомендоване тільки в разі неможливості перорального прийому. За клінічної можливості необхідно якомога швидше здійснити перехід від в/в форми до пероральної. У пацієнтів із рефлюкс-езофагітом рекомендована доза становить 40 мг пантопразолу (1 флакон) на добу. Пацієнти літнього віку та особи з нирковою недостатністю не потребують коригування дози. Пацієнтам із тяжкими порушеннями функцій печінки не слід перевищувати добову дозу 20 мг.

Враховуючи широке застосування пантопрозолу в клінічній практиці вже більш ніж 20 років у понад 100 країнах світу, надійні докази щодо його ефективності та високого профілю безпеки, а також дані оновленої настанови ASGE, цей препарат можна розглядати як раціональну терапевтичну стратегію в пацієнтів із ГЕРХ. Пантопрозол ефективно сприяє загосненню езофагіту та полегшенню симптомів ГЕРХ, включаючи печію, регургітацію та позастравохідні прояви, такі як фарингіт і ларингіт. Мінімальний ризик лікарських взаємодій дозволяє безпечно застосовувати пантопрозол у літніх людей та пацієнтів із коморбідністю.

Література

1. Delshad S.D., Almario C.V., Chey W.D., Spiegel B.M.R. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease and Proton Pump Inhibitor-Refractory Symptoms. *Gastroenterology*. 2020 Apr;158(5):1250-1261.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2019.12.014. Epub 2019 Dec 19. PMID: 31866243; PMCID: PMC7103516.
2. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63:871-880.

3. Jamshed S., Bhagavathula A.S., Zeeshan Qadar S.M., Alauddin U., Shamim S., Hasan S. Cost-effective Analysis of Proton Pump Inhibitors in Long-term Management of Gastroesophageal Reflux Disease: A Narrative Review. *Hospital Pharmacy*. 2020;55(5):292-305. doi: 10.1177/0018578719893378.
4. Hampel H., Abraham N.S., El-Serag H.B. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med*. 2005 Aug 2;143(3):199-211. doi: 10.7326/0003-4819-143-3-200508020-00006. PMID: 16061918.
5. ASGE guideline on the diagnosis and management of GERD: summary and recommendations Desai, Madhav et al. *Gastrointestinal Endoscopy*, Volume 101, Issue 2, 267-284.
6. ASGE Standards of Practice Committee; Muthusamy V.R., Lightdale J.R., Acosta R.D., Chandrasekhara V., Chathadi K.V., Eloubeidi M.A., Fanelli R.D., Fonkalsrud L., Faulx A.L., Khashab M.A., Saltzman J.R., Shaikat A., Wang A., Cash B., DeWitt J.M. The role of endoscopy in the management of GERD. *Gastrointest Endosc*. 2015;81(6):1305-10. doi: 10.1016/j.gie.2015.02.021.
7. Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., Greer K.B., Yadlapati R., Spechler S.J. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2022 Jan 1;117(1):27-56. doi: 10.14309/ajg.0000000000001538. PMID: 34807707; PMCID: PMC8754510.
8. ASGE STANDARDS OF PRACTICE COMMITTEE; Qumseya B., Sultan S., Bain P., Jamil L., Jacobson B., Anandasabapathy S., Agrawal D., Buxbaum J.L., Fishman D.S., Gurudu S.R., Jue T.L., Kripalani S., Lee J.K., Khashab M.A., Naveed M., Thosani N.C., Yang J., DeWitt J., Wani S.; ASGE Standards of Practice Committee Chair. ASGE guideline on screening and surveillance of Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*. 2019 Sep;90(3):335-359.e2. doi: 10.1016/j.gie.2019.05.012.
9. Gerson L.B., Shetler K., Triadafilopoulos G. Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals. *Gastroenterology*. 2002 Aug;123(2):461-7. doi: 10.1053/gast.2002.34748. PMID: 12145799.
-
41. An Evidence-Based Framework for Evaluating Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2021. Whirl-Carrillo M., Huddart R., Gong L., Sangkuhl K., Thorn C.F., Whaley R. and Klein T.E.
42. Siller-Matula J.M., Spiel A.O., Lang I.M., Kreiner G., Christ G., Jilma B. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. *Am Heart J*. 2009;157:148e1-e5. doi: 10.1016/j.ahj.2008.09.017.

Підготувала **Дарина Чернікова**





Сучасна зброя проти резистентної грампозитивної флори

- Висока ефективність при інфекціях MRSA, VRSA і VRE¹
- Високий профіль тканинної пенетрації²
- Високий профіль безпеки³



Діюча речовина: linezolid; 1 мл розчину містить лінезолід 2 мг; 1 таблетка містить лінезоліду в перерахуванні на 100 % речовину 600 мг.
Лікарські форми. Розчин для інфузій; таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Код АТС J01X X08. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування інфекцій, спричинених чутливими штамми анаеробних або аеробних грампозитивних мікроорганізмів, включаючи інфекції, що супроводжуються бактеріємією, такі як: нозокоміальна (госпітальна) пневмонія; негоспітальна пневмонія; ускладнені та неускладнені інфекції шкіри та її структур: інфекції, спричинені ентерококами, включаючи резистентні до ванкоміцину штами *Enterococcus faecium* та *faecalis*. **Протипоказання.** Відома гіперчутливість до лінезоліду або до будь-якого іншого компонента препарату. Лінезолідин не повинен застосовуватися у пацієнтів, які приймають препарати, що пригнічують моноаміноксидазу А та В (наприклад фенелзин, ізокарбоксамід, селегілін, моклобемід) або протягом двох тижнів після прийому таких препаратів. **Побічні реакції.** Кандидоз або грибові інфекції; головний біль, перверсія смаку; діарея, нудота, блювання та ін.

¹ Wunderink RG et al. Clin Ther. 2003; 25: 980–992 Рандомізоване, подвійне сліпе, мультицентрове, мультинаціональне дослідження (нозокоміальна пневмонія, 623 пацієнта, включно ВАП). Weigelt J, Kaafarani HMA, Itani KMF, Swanson RN. Linezolid eradicates MRSA better than vancomycin from surgical-site infections. Am J Surg. 2004; 188: 760–766. Клінічна ефективність лінезоліду vs ванкоміцину при інфекції шкіри і м'яких тканин нижніх кінцівок.

² Gee T et al. AAC 2001; 45:1843–6; Gopal Rao G et al. JAC 2001; 48:931–2; Perry CM & Jarvis B. Drugs 2001; 61:525–51; Conte J. e.a. AAC 2002; 46(5):1475–80; Lamer C. e.a. AAC 1993; 37(2):281–6.

³ Див. Інструкції для мед. застосування лікарських засобів Лінезолідин, розчин для інфузій та Лінезолідин, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкціях для медичного застосування лікарських засобів Лінезолідин, розчин для інфузій та Лінезолідин, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ.** Випуск лікарських засобів відбувається в умовах GMP на сучасному обладнанні на АТ «Київмедпрепарат», Україна, 01032, м. Київ, вул. Сакаганського 139 та АТ «Галичфарм», Україна, 79024, м. Львів, вул. Опришківська 6/8. Р.П.: № UA/11948/01/01 необмежений з 15.12.2016 р.; № UA/14297/01/01 необмежений з 11.12.2019 р. Інформація виключно для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 31.03.2025 р.

А.М. Аль-Бадрі¹, Х.Й. Закарія¹, М.М. Ель-Хефні² та співавт.¹ Відділення невідкладної допомоги та інтенсивної терапії, Університет Хелвану, м. Хелван, Єгипет² Відділення анестезіології та реанімації, Університет Айн-Шамс, м. Каїр, Єгипет

Ефективність і безпека безперервної та переривчастої інфузії лінезоліду в тяжкохворих пацієнтів із септичним шоком

Синтетичний антибактеріальний засіб лінезолід характеризується доброю проникністю у цілий ряд тканин і діє проти грампозитивних бактерій, стійких до антибіотиків. Для досягнення ефективної дії рівень препарату в сироватці крові має залишатися вищим за мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) протягом усього інтервалу між введеннями. Метою проведеного дослідження була оцінка безпеки та ефективності безперервної інфузії лінезоліду порівняно з традиційною схемою лікування у пацієнтів із септичним шоком. Результати показали вищий рівень клінічного одужання та короткий період перебування у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) і стаціонарі пацієнтів у групі безперервних інфузій ($p < 0,001$), а також меншу частоту розвитку тромбоцитопенії у хворих із нирковою недостатністю. Безперервні інфузії виявилися ефективнішими в тяжкохворих пацієнтів із септичним шоком, особливо за наявності ниркової недостатності.

Ключові слова: септичний шок, клінічна відповідь, безперервна інфузія, переривчаста інфузія, лінезолід.

Вазодилататорний, або дистрибутивний, шок включає септичний шок. Він характеризується розвитком циркуляторної дисфункції, порушеннями метаболізму та клітинного гомеостазу, що призводить до більш високого ризику смерті порівняно із сепсисом без ускладнень (Singer M. et al., 2016). Спочатку вважалося, що основними збудниками бактеріального сепсису є грамнегативні бактерії. Однак протягом останніх 25 років було доведено, що грампозитивні бактерії є найпоширенішим джерелом сепсису, що становить майже 50% усіх випадків (Martin G.S. et al., 2003). У класі оксазолідинонів, нової категорії синтетичних антимікробних засобів, що діють проти більшості мікобактерій і грампозитивних бактерій, єдиним ліцензованим представником є лінезолід. Оксазолідинони є бактерицидними щодо більшості штамів стрептококів, тоді як стосовно стафілококів й ентерококів вони бактеріостатичні. В умовах стійкості до глікопептидів оксазолідинони стали важливим замінником терапії ванкоміцином, яка часто пов'язана з нефротоксичністю (Juneja D. et al., 2024; Singh V. et al., 2024).

Лінезолід відносять до антибактеріальних препаратів із часозалежною ефективністю дії. Найбільш відповідними фармакокінетичними/фармакодинамічними (ФК/ФД) показниками для ілюстрації його активності є час, протягом якого рівні препарату в крові перевищують МІК, і відношення площі під кривою «концентрація – час» до МІК [5]. У пацієнтів із тяжким сепсисом ФК/ФД деяких препаратів можуть бути значно зміненими: антибіотикотерапія супроводжується ризиком недостатнього впливу або потенційно шкідливих побічних ефектів (Rayner C.R. et al., 2003). Так, дослідження, що порівнюють ФК/ФД лінезоліду при його переривчастому та безперервному введенні в тяжких випадках, вказують на перевагу останнього, особливо коли йдеться про досягнення високих концентрацій антибіотиків в інфікованих тканинах (Dryden M.S. et al., 2011).

Матеріали та методи Пацієнти

У дослідженні взяли участь 140 дорослих пацієнтів віком >18 років із септичним шоком (діагностований відсутністю гіповолемії та необхідністю призначення вазопресорів для підтримки середнього артеріального тиску

65 мм рт. ст. і рівнем сироваткового лактату >2 ммоль/л (>18 мг/дл). Крім того, учасники мали підтверджений культуральний посів на грампозитивні збудники, чутливі до лінезоліду.

Критерії виключення:

- ДВЗ-синдром;
- алергія до лінезоліду;
- гематологічні захворювання;
- одночасне застосування інших лікарських засобів (наприклад, модуляторів серотоніну, макролідів), що можуть взаємодіяти з лінезолідом або викликати тромбоцитопенію;
- вагітність і лактація;
- відмова пацієнта;
- тяжка печінкова недостатність;
- концентрація тромбоцитів у крові $<80\,000/\text{мм}^3$.

Рандомізація пацієнтів і протокол дослідження

Залежно від клінічних критеріїв кожен пацієнт спочатку оцінювався на наявність септичного шоку. Мікробіологічне дослідження, включаючи посів крові, проводилось у всіх пацієнтів. Крім того, проводилось взяття посівів із ймовірного джерела інфекції (культура мокротиння у випадках підозри на пневмонію та аспірат або мазок при інфекціях м'яких тканин). До отримання результатів посівів емпірично призначали цефалоспорины третього покоління. У дослідження включали тільки випадки з підтвердженими культурами грампозитивних бактерій, чутливих до лінезоліду, і рандомізували пацієнтів на дві групи у співвідношенні 1:1.

Група А (безперервна інфузія): 70 пацієнтів, які отримували внутрішньовенно початкову навантажувальну дозу 300 мг лінезоліду протягом 60 хвилин, а потім безперервну інфузію 900 мг/добу в перший день, а в подальші дні – 1200 мг/добу (50 мг/год).

Група В (переривчаста інфузія): 70 пацієнтів, які отримували 600 мг лінезоліду внутрішньовенно впродовж 1 години кожні 12 годин.

Лінезолід застосовувався в обох групах протягом 8–10 днів, тривалість лікування залежала від клінічної відповіді пацієнта. Основним результатом вважалось клінічне одужання на 7-й день після початку лікування лінезолідом. Показниками клінічного одужання були гемодинамічна стабільність, загальна

кількість лейкоцитів $<10\,000/\text{мл}$ і нормальна температура тіла.

Тривалість перебування в лікарні та ВІТ, використання лінезоліду й смертність протягом 30 днів вивчалися як вторинні результати. Крім того, кожні два дні терапії лінезолідом визначали кількість тромбоцитів і порівнювали між двома групами для визначення частоти їх зниження на фоні лікування. Зниження кількості тромбоцитів на 50% від початкового рівня або зменшення до $<100 \times 10^3/\text{мм}^3$ вважалося тромбоцитопенією. Оцінювали також взаємозв'язок між нирковою недостатністю та ризиком тромбоцитопенії. Ниркову недостатність визначали як кліренс креатиніну <60 мл/хв, обчислений за формулою Кокрофта – Голта.

Результати

Порівняння клінічних результатів досліджуваних пацієнтів виявило значно вищий рівень клінічного одужання у групі безперервної інфузії лінезоліду. Крім того, час до клінічного одужання, тривалість перебування у ВІТ і загальний термін госпіталізації були суттєво коротшими у групі пацієнтів, які отримували безперервну інфузію лінезоліду ($p < 0,001$). Водночас загальна частота тромбоцитопенії між групами не відрізнялася ($p = 0,232$). Також різниця у загальній 30-денній смертності не була статистично значущою.

Для додаткового аналізу пацієнтів розподілили на дві групи залежно від наявності порушення функції нирок. У групі переривчастої інфузії ниркова недостатність (кліренс креатиніну <60 мл/хв) була значно пов'язана з підвищеним ризиком тромбоцитопенії, індукованої лінезолідом. Водночас у групі безперервної інфузії така залежність не мала статистичної значущості.

Обговорення

Дослідження показало, що безперервне введення лінезоліду значно підвищує рівень клінічного одужання, скорочує тривалість лікування та перебування у стаціонарі порівняно з переривчастою інфузією в пацієнтів із септичним шоком, спричиненим інфекцією органів грудної клітки або м'яких тканин. Оскільки лінезолід є антибіотиком із часозалежною активністю, його безперервне введення дозволяє підтримувати стабільну концентрацію в плазмі крові вище МІК, що особливо важливо у септичних пацієнтів.

Ці результати узгоджуються з даними попередніх досліджень, які підтвердили ефективність такого режиму терапії. Зокрема, дослідження El-Gaml et al. (2022) продемонструвало, що безперервне введення лінезоліду зменшує коливання концентрації препарату в плазмі, що сприяє кращому клінічному результату. Дослідження De Pascale et al. (2015) показало переваги безперервної інфузії у тяжкохворих пацієнтів з ожирінням та вентилятор-асоційованою пневмонією. Abou-Warda et al. (2022) також відзначили кращий клінічний ефект у пацієнтів із госпітальною та вентилятор-асоційованою пневмонією.

Хоча у групі безперервного введення спостерігалася тенденція до кращого клінічного одужання, рівень летальності між групами не мав статистично значущих відмінностей. Це може бути пов'язано з тяжкістю стану пацієнтів, наявністю імунної супресії, хронічного запалення та гіперкатаболічного синдрому (Mira J.C. et al., 2017).

У цьому дослідженні також порівнювали частоту тромбоцитопенії між групами, яка становила 18,6% у групі безперервної інфузії та 28,6% у групі переривчастого введення, проте різниця не була статистично значущою. Розвиток тромбоцитопенії, ймовірно, був зумовлений біологічними ефектами препарату, а не методом введення, оскільки лінезолід може впливати на метаболізм через інгібування синтезу білка в мітохондріях, що збільшує ймовірність незначних токсичних ефектів (Di Paolo A. et al., 2010). За нормальної функції нирок близько 30% лінезоліду виводиться незмінним через нирки, а близько 65% – через ниркові шляхи. Екскреція препарату значно знижується при порушенні функції нирок, і головний метаболіт лінезоліду накопичується. Це може підвищувати ймовірність побічних ефектів, таких як тромбоцитопенія (Slatter J.G. et al., 2001; Kurihara C. et al., 2023). У поточному дослідженні було показано, що ниркова недостатність значно пов'язана з більшим ризиком розвитку тромбоцитопенії, спричиненої лінезолідом, у групі переривчастого введення.

Висновки

Лінезолід (ред.: на прикладі препарату Лінезолідин виробництва АТ «Київмедпрепарат» і АТ «Галичфарм», фармацевтична корпорація «Артеріум» – лідер* на фармацевтичному ринку України серед виробників протимікробних засобів для системного застосування) залишається важливим антибіотиком для лікування інфекцій, спричинених стійкими грампозитивними мікроорганізмами, але його використання потребує заваженого підходу. Переривчасте введення лінезоліду пов'язане з високим ризиком неефективного лікування та тривалого перебування у стаціонарі й, зокрема, у ВІТ. Крім того, пацієнти з нирковою недостатністю, які отримують переривчасте введення, мають більший ризик розвитку тромбоцитопенії. Тим не менше ці обмеження можуть бути подолані шляхом безперервного введення препарату, що показав перевагу щодо підвищення клінічної ефективності в тяжкохворих пацієнтів із септичним шоком, спричиненим грампозитивною бактеріальною інфекцією.

Реферативний огляд підготувала **Дарія Чорна**

За матеріалами: Albadry A.M., Zakaria H.Y., Elhefny M.M., Elsherif I.M. Efficacy and Safety of Continuous vs Intermittent Linezolid Infusion in Critically Ill Patients with Septic Shock. Indian J Crit Care Med 2024;28(12):1118-1121.

Довідка від редакції

Відповідно до переліку «Заходи, що спрямовані на обмеження використання окремих класів антибактеріальних препаратів у ЗОЗ, що надають спеціалізовану (стаціонарну) медичну допомогу» Стандарту медичної допомоги «Рациональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою» (Наказ МОЗ України від 23.08.2023 р. № 1513), лінезолід (представлений на фармацевтичному ринку України препаратом Лінезолідин розчин для інфузій, 2 мг/мл по 300 мл у флаконі, виробництва АТ «Галичфарм», та Лінезолідин таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 600 мг, по 10 таблеток у блистері, виробництва АТ «Київмедпрепарат») показаний при цілому ряді нозологій, спричинених грампозитивними збудниками, у тому числі метицилін-резистентними ізолятами *Staphylococcus aureus* (MRSA), такими як нозокоміальні пневмонії (включно з вентилятор-асоційованою пневмонією), некротизуючі пневмонії, неускладнена бактеріємія, внутрішньочерепні або спінальні абсцеси. Призначення лінезоліду слід розглядати за неможливості призначення глікопептидів у пацієнтів із тяжкими ураженнями шкіри й/або м'яких тканин, що спричинені MRSA; з інфекційними хворобами кісток і/або суглобів (наприклад, остеомієліт, септичний артрит), що викликані MRSA. Пацієнти, лікування яких було розпочато з призначення Лінезолідину як розчину для в/в інфузій, можуть бути переведені на Лінезолідин у формі для перорального застосування. У цьому разі підбір дози не потрібний, оскільки біодоступність лінезоліду при прийомі всередину становить майже 100% (Інструкція для застосування лікарського засобу Лінезолідин).

Як свідчать результати дослідження (Albadry A.M. et al., 2024), вищий рівень клінічного одужання та короткий період перебування у ВІТ і стаціонарі серед тяжкохворих пацієнтів із септичним шоком були отримані на фоні введення лінезоліду в режимі безперервних інфузій.

* База даних Pharmxplore Plus Sale Out TOB «Проксіма Рісерч Інтернешнл», 2024-2025, довідка № 75 від 25.02.2025 р., за підсумками 2024 року.

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 співавтор.
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'явилася 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 багатоцентрове 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 із цукровим діабетом (ЦД) і без нього [3].

Сучасні стандарти пропонують уникати дисглікемії (тяжкої гіперглікемії, ГК >10 ммоль/л [>180 мг/дл] або гіпоглікемії, ГК <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 дискомфорт, 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 асоційована зі стресовою реакцією та є маркером більш тяжкого стану й інсуліно-резистентності, 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 (AACE) 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) контролюють госпітальні випадки та звіти про рівень глюкози в крові у дорослих 16,7 ммоль/л (300 мг/дл) або результати кількох вимірювань 11,1 ммоль/л (200 мг/дл), а також 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 значимості. 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 недіагностованої гіпоглікемії. ADA та AACE рекомендують моніторинг від кожних 30 хв до 2 год під час інфузії 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 інфузію інсуліну для лікування гіперглікемії (умовна рекомендація, помірна якість 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 нирковому порогу для виникнення глюкозурії [104].

2. Чи слід титрувати інсулінотерапію для досягнення цільового рівня ГК 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, помірна якість 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?

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.

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 ГК
Дії, які повторюються в однакових ситуаціях	Однакова клінічна ситуація буде лікуватися однаково
Наявність 2 специфічних для пацієнта вхідних параметрів	Вхідні параметри включають: рівень ГК, зміну або швидкість зміни рівня ГК, епізоди гіпоглікемії, споживання їжі тощо
Наявність 2 вихідних параметрів	Вихідні параметри включають: зміну швидкості введення інсуліну, час наступного вимірювання ГК тощо
Система без зворотного зв'язку	Дозволяє лікарю погодитися або не погодитися з рекомендацією

Цилостазол у терапії захворювання периферичних артерій: позиція міжнародних настанов і дані сучасних систематичних оглядів

На захворювання периферичних артерій (ЗПА) страждають приблизно 240 млн людей у всьому світі [1]. ЗПА асоціюється з високим ризиком серйозних серцево-судинних подій (MACE) і серйозних ішемічних подій на нижніх кінцівках (MALE), що визначає його як «орфанну епідемію». Однак незважаючи на це ЗПА досі залишається недооціненою патологією з недостатнім рівнем діагностування та лікування.

Ключові слова: захворювання периферичних артерій, переміжна кульгавість, ендovasкулярна терапія, реваскуляризація, цилостазол.

Лікувальні стратегії ЗПА та роль цилостазолу

Оптимальна медикаментозна терапія ЗПА спрямована на зменшення ризику MACE і MALE та покращення симптомів у пацієнтів із переміжною кульгавістю (ПК) [2]. Серед терапевтичних опцій, які рекомендовані для всіх пацієнтів, виділяють такі [3]:

- модифікація способу життя та фізичні вправи;
- відмова від тютюнопаління (поведінкові та фармакологічні стратегії);
- досягнення цільових значень артеріального тиску з переважним застосуванням інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту;
- зниження рівня ліпопротеїнів низької щільності за допомогою статинів ± езетімібу та/або інгібіторів пропротеїнової конвертази субтилізин-кексинового типу 9 (PCSK9);
- антитромбоцитарна монотерапія (симптоматична) із переважним застосуванням інгібіторів P2Y₁₂-рецепторів.

Для симптоматичних пацієнтів із ПК рекомендованою лікувальною стратегією є виконання фізичних вправ під наглядом медичних працівників, а в разі неможливості або неефективності тренування ходьбою доцільно призначати цилостазол.

Цилостазол специфічно пригнічує фермент фосфодіестеразу 3-го типу (ФДЕ-3), завдяки чому реалізується його інгібує дія на активність тромбоцитів, судинорозширювальний, гіполіпідемічний і нейропротективний ефекти, антипроліферативна активність, а також захист від ішемічно-реперфузійного ушкодження [4] (рисунк). На відміну від ацетилсаліцилової кислоти (АСК) антитромбоцитарна активність цилостазолу здійснюється внутрішньоклітинним шляхом, тоді як підвищене ендотеліальне продукування оксиду азоту діє як міорелаксант на гладком'язові клітини судинної стінки [5].

Окрім вищезазначених властивостей цилостазол чинить плейотропну біохімічну дію, демонструючи сприятливі клінічні результати при інших атеросклеротичних судинних захворюваннях, зокрема коронарних і церебральних артерій [4]. Цилостазол був схвалений для лікування пацієнтів із ЗПА та ПК спочатку в Японії у 1980 році, пізніше — у США та Великій Британії у 1999 та 2001 роках відповідно й, нарешті, в Італії у 2008 році. Наразі цилостазол, як правило, призначають у дозі 50–100 мг двічі на день пацієнтам із ЗПА і ПК [6–8].

Цилостазол у лікуванні пацієнтів із ЗПА та ПК: огляд міжнародних настанов

Цилостазол рекомендований європейськими та американськими настановами для полегшення симптомів ЗПА, зокрема для збільшення дистанції безболісної ходьби у пацієнтів із ПК (клас рекомендацій I, рівень доказовості B). У 2005 році вперше був опублікований гайдлайн Американської асоціації серця (АНА) та Американської колегії кардіологів (ACC) із вказівкою про те, що цилостазол показаний як ефективна терапія для полегшення симптомів і збільшення дистанції ходьби у пацієнтів із ЗПА та ПК [9]. Двома роками пізніше Трансатлантичний консенсус (TransAtlantic Inter-Society Consensus — TASC) заключив, що курс цилостазолу тривалістю від 3 до 6 міс має бути стратегією першої лінії для полегшення симптомів ПК, оскільки препарат достовірно покращує ефективність виконання вправ на біговій доріжці та якість життя [10]. Експерти Європейського товариства кардіологів (ESC, 2012) дійшли висновку, що

цилостазол є найбільш доказовим препаратом з точки зору збільшення дистанції ходьби при ПК [11]. Оновлена настанова ACC/АНА (2016) також містила дані щодо ефективності цилостазолу в полегшенні симптомів ПК [12]. Нарешті, у гайдлайні Європейського товариства судинної медицини (ESVM, 2019) зазначено, що цилостазол може бути корисним для покращення дистанції ходьби у пацієнтів із ПК та має бути розглянутий при лікуванні ЗПА [13]. Настанова ESVM передбачає, що цилостазол слід призначати пацієнтам із суттєво зниженою якістю життя та обмеженим, неможливим або неефективним тренуванням ходьбою (клас рекомендацій I, рівень доказовості B). Лікування цилостазолом слід припинити, якщо симптоми не покращуються через 3 міс [13]. За висновками авторів рекомендацій та міжнародних експертів, цилостазол покращує дистанцію ходьби в пацієнтів із ПК середнього й важкого ступенів, які не відповідають на лікувальну фізкультуру та не є кандидатами для проведення судинних хірургічних або ендovasкулярних втручань.

Як покращити результати ендovasкулярної терапії при ЗПА та зменшити ризик рестенозу?

Удосконалення технології ендovasкулярного стентування дозволило усунути обмеження, пов'язані зі звичайною черезшкірною транслюмінальною балонною ангіопластикою (ЧТБА) у пацієнтів із ЗПА нижніх кінцівок, такі як еластична віддача, залишковий стеноз і дисекція, що обмежує кровотік [14]. Проте значна частина пацієнтів із ЗПА, яким проводиться стентування, потребують повторних втручань через рестеноз у стенті (in-stent restenosis), який особливо часто зустрічається при тривалих і складних ураженнях [15]. Так, протягом першого року лікування рестеноз виникає у 18–40% пацієнтів, яким проводили стентування у стегново-підколінному сегменті [16]. За повідомленнями Mwipatayi et al. (2008) і Krankenberg et al. (2007), первинна прохідність стента після ЧТБА становила 45% протягом першого року при використанні нітінолових металевих стентів (BNS), а щорічна частота рестенозу складала від 20 до 50% [17, 18]. Хоча використання стентів із медикаментозним покриттям (DES) допомагало покращити результати ендovasкулярної терапії (ЕВТ), пов'язані з артеріальною прохідністю, рестеноз залишається значною проблемою. Тому пошук оптимальної стратегії запобігання негативних наслідків ЕВТ є провідним напрямом роботи вчених і практикуючих лікарів в усьому світі.

Чимало клінічних досліджень оцінювали фармакологічні ефекти цилостазолу для профілактики рестенозів, вказуючи на потенційний вплив діючої речовини на повторну ендотелізацію, опосередковану фактором росту

гепатоцитів і клітинами-попередниками ендотелію, а також на пригнічення проліферації гладком'язових клітин й адгезії лейкоцитів до ендотелію, що зумовлює протизапальну дію препарату [19]. Це свідчить про потенційну ефективність цилостазолу в запобіганні рестенозу та сприянні позитивним довгостроковим результатам реваскуляризаційних втручань.

У рандомізованому клінічному дослідженні (РКД) Iida et al. (2008) пацієнти після перенесеного ЕВТ із приводу ураження стегново-підколінного сегмента отримували цилостазол (200 мг/добу) або тиклопідин (200 мг/добу) на додаток до АСК (100 мг/добу). Було встановлено, що у групі цилостазолу частота рестенозу, ампутації та смерті була значно нижчою порівняно з групою похідного тієнопіридинів (p=0,013) [20].

Пізніше автори виявили (Iida et al., 2013), що цилостазол зменшував рестеноз після ЧТБА у пацієнтів із ураженнями стегново-підколінного сегмента: частота рестенозу становила 20% у групі цилостазолу порівняно із 49% у групі АСК через 12 міс лікування (p=0,0001) [21]. Крім того, у групі цилостазолу була зареєстрована значно вища 12-місячна виживаність (83% проти 71%, p=0,02), хоча частота серцево-судинних подій була зівставною в обох групах. Результати дослідження свідчать, що цилостазол як перша лінія антиагрегантної терапії є ефективною стратегією для зниження частоти рестенозу в пацієнтів, які перенесли ЕВТ із приводу ураження стегново-підколінного сегмента. Крім того, цилостазол має додатковий сприятливий вплив на еластичність артерій, симптоматику ЗПА та якість життя.

За даними Robertson et al. (2012), лікування цилостазолом призводило до статистично меншої кількості повторних оклюзій через рік після ЕВТ порівняно з тиклопідиним [22]. У 2014 році Warner et al. проаналізували 6 досліджень за участю майже 1,5 тис. пацієнтів, які отримували цилостазол та антитромбоцитарну терапію (АТТ) порівняно зі стандартною АТТ після ЕВТ [23]. Результати аналізу показали, що додавання цилостазолу суттєво зменшувало частоту рестенозу під час спостереження протягом 18–37 міс та необхідність реваскуляризації цільового ураження (РЦУ), покращувало показник виживаності без ампутації, а також сприяло збереженню кінцівки.

Ретроспективне дослідження Neel et al., проведене у Сполучених Штатах за участю майже 23 тис. пацієнтів із ЗПА, яким було виконано ЕВТ, довело переваги цилостазолу щодо зменшення випадків ампутацій [24]: їх частота впродовж одного року становила 14,8% у групі цилостазолу проти 24% у контрольній групі. Ці результати були підтверджені також у пацієнтів із супутніми захворюваннями, зокрема з цукровим діабетом та нирковою недостатністю.

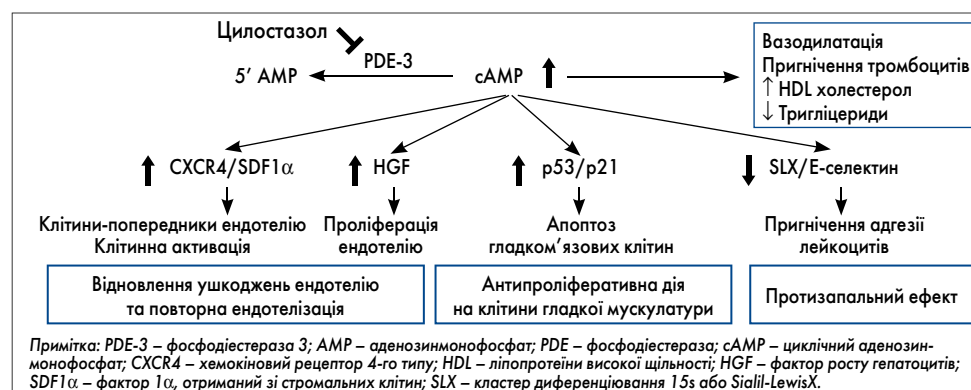


Рис. Механізм дії та фармакологічні ефекти цилостазолу [1]

Нещодавній метааналіз Ifthikhar et al. (2016), який включав 24 дослідження, встановив, що пацієнти у групі цилостазолу мали кращі показники прохідності стента та нижчу частоту пострестенозу [25].

Аналогічних висновків щодо ефективності цилостазолу в запобіганні рестенозу при ЕВТ із приводу ураження стегново-підколінного сегмента дійшли Tomoi et al. (2017): через 2 роки показник рестенозу був значно нижчим у групі цилостазолу порівняно з контрольною групою (48,6% проти 32,4%, p=0,047) [26]. Цього ж року були опубліковані дані річного спостереження 399 пацієнтів, які отримували терапію АСК і похідним тієнопіридину із цилостазолом або без нього [27]. У даному випадку рестеноз визначався як рецидив стенозу діаметром 50% або за коефіцієнтом пікової систолічної швидкості кровотоку >2,4, оцінених за допомогою ангіографії або ультразвукового дослідження відповідно. Автори з'ясували, що випадки рестенозу реєструвалися у 1,54 рази рідше при додаванні цилостазолу до комбінації АСК і похідного тієнопіридину.

У 2019 році були опубліковані дані метааналізу Megaly et al., який включав три РКД та п'ять обсерваційних досліджень за участю 3846 пацієнтів. Висновки 12-місячного спостереження показали, що цилостазол був пов'язаний із вищою первинною прохідністю стента, нижчим ризиком РЦУ та ампутації [28].

У 2021 році Desai et al. встановили роль цилостазолу в терапії, призначеній у 3136 пацієнтів із критичною ішемією нижніх кінцівок. Цей метааналіз порівнював ефекти цилостазолу та стандартної АТТ щодо показників виживаності без ампутації та шансів збереження кінцівок, а також результати, пов'язані з артеріальною прохідністю (рестеноз, відсутність необхідності у РЦУ та повторна реваскуляризація) [29]. Автори дійшли висновку, що додавання цилостазолу сприяло зменшенню частоти всіх негативних наслідків, пов'язаних з артеріальною прохідністю, і покращенню показника збереження кінцівок. Цилостазол зменшував необхідність у РЦУ (відносний ризик [ВР] 1,35; 95% довірчий інтервал [ДІ] 1,21–1,53) без різниці у показнику смерті від усіх причин протягом дворічного періоду спостереження.

Ефективність цилостазолу в пацієнтів із прогресуючою ЗПА (критичною ішемією нижніх кінцівок) була доведена також в умовах реальної клінічної практики [30]. Результати багатопрофільного дослідження RIVALUTANDO (De Donato et al., 2021) за участю пацієнтів, яким проводилася відкрита, ендovasкулярна або гібридна реваскуляризація нижніх кінцівок, показали, що включення цилостазолу до терапії є значним фактором зменшення випадків рестенозу та ампутації. Частота MACE і MALE, оцінена через 30 днів після операції, при застосуванні цилостазолу становила 3,1% і 2,1% відповідно; показник загальної виживаності, оціненої через один рік, становив 88,8%, виживаності без ампутації – 86,6%, первинної прохідності стента – 70,5%, а відсутності MALE – 62,5%. Багатофакторний аналіз показав, що куріння, ниркова недостатність, V стадія гострої та хронічної ішемії нижніх кінцівок за Рутерфордом і термінальна стадія ЗПА є значущими факторами ампутації, тому включення цилостазолу до терапії ЗПА може врятувати пацієнтів від втрати кінцівок та покращити якість життя.

Сучасні дані щодо ефективності цилостазолу: систематичні огляди вчених із Японії, США, Китаю та Греції

Оскільки рестеноз і пізня оклюзія залишаються значною проблемою ЕВТ при ЗПА, учені продовжують спрямовувати зусилля на пошук дієвих засобів для зменшення ризиків цих наслідків. Так, результати ZERO study (Miura et al., 2022) довели високу ефективність цилостазолу щодо покращення

прохідності як DES, так і BNS через 12 міс у пацієнтів з ураженням поверхневої стегнової артерії, ПК та болем у спокої, яким було проведено ЕВТ [31]. У цьому проспективному дослідженні були зібрані дані з восьми серцево-судинних центрів, які порівнювали з даними дослідження DEBATE SFA, де пацієнтів випадковим чином розподіляли на групи BNS, BNS із цилостазолом або DES. Дванадцятимісячні показники прохідності стента у групах BNS, BNS із цилостазолом, DES і DES із цилостазолом становили 77,6%, 93,1%, 82,8% і 94,2% відповідно ($p=0,007$). У групі DES із цилостазолом показник прохідності стента у дрібних судинах був статистично вищим порівняно з групою DES без цилостазолу (100,0% проти 83,4%, $p=0,023$).

Одnocześnie застосування DES при ураженнях стегново-підколінного сегмента в поєднанні з цілостазолем потенційно призводить до синергічного ефекту, знижуючи ризик рестенозу. За даними Tan et al. (2024), цей терапевтичний підхід не пов'язаний із підвищеним ризиком великих кровотеч або смерті від усіх причин, що робить цілостазол препаратом вибору для покращення пізніх результатів EVT при ЗПА [32].

Грунтуючись на отриманих доказах, експерти підсумували, що додавання цілостазолу до АТТ може значно покращувати первинну прохідність стента, зменшуючи частоту рестенозу, повторної ревааскуляризації, повторної оклюзії судини та серйозних несприятливих подій на нижніх кінцівках [32].

У 2024 році були представлені дані систематичного огляду, до якого увійшли 26 наукових робіт (5 РКД та 21 обсерваційне дослідження) [33]. У проаналізованих РКД імовірність ретеннозу та РЦУ була нижчою в пацієнтів, які отримували цилостазол (відношення шансів [ВШ] 0,28; 95% ДІ 0,18–0,43 та ВШ 0,35; 95% ДІ 0,22–0,65 відповідно). За висновками авторів, періопераційне застосування цилостазолу зменшувало ймовірність ретеннозу та РЦУ (рівень 1А за даними РКД). Подібним чином, за даними обсерваційних досліджень, цилостазол був асоційований із нижчими показниками частоти ретеннозу, РЦУ та ампутації (рівень 2А).

Аналогічні результати були отримані Galyfos et al. (2024), які проаналізували дані клінічних досліджень, проведених у Японії [34]. Оцінка пізніх наслідків ЕВТ показала, що цілостазол асоціювався з нижчим ризиком рестенозу та кращим показником прохідності стента впродовж 12- та 36-місячного періоду. Однак позитивний вплив на РЦУ та ризик ампутації у цьому огляді підтверджено не було.

Цікаві висновки були отримані при аналізі бази даних Ініціативи з якості судин (Vascular Quality Initiative, VQI) щодо хірургічних втручань на периферичних артеріях. Alameddine et al. (2024) порівняли коротко- та довгострокові результати у двох групах пацієнтів (із та без передопераційного застосування цилостазолу) [35]. ЕВТ було проведене 245 309 пацієнтам, із яких цилостазол до втручання приймали 16 366 (6,6%) осіб. За повідомленнями авторів, пацієнти, які приймали цилостазол, мали меншу ймовірність розвитку ниркових ускладнень, значно нижчі показники довгострокової смертності (11,5% проти 13,4% без цилостазолу) і великих ампутацій (4,0% проти 4,7% без цилостазолу). Через 4 роки спостереження виживаність без ампутації була значно вищою у пацієнтів із групи цилостазолу (89% проти 87% без цилостазолу, $p=0,03$). Однак суттєвих відмінностей у частоті повторних втручань, MALE або прохідності стента у цьому дослідженні виявлено не було.

на фармацевтичному ринку України ціло-стазол представлений препаратом Плестазол (виробництво АТ «Київський вітамінний завод»). Плестазол покращує здатність переносити фізичні навантаження, оцінені за початковою й абсолютною дистанцією при ПК, тому показаний для збільшення максимальної безболісної дистанції ходьби у пацієнтів із ПК, які не мають больових відчуттів у стані спокою та ознак некрозу периферичних тканин (ЗПА, II стадія за Фонтейном). Препарат може призначатися як терапія другої лінії у пацієнтів, у яких зміна способу життя (включаючи відмову від куріння) та контролювані програми занять спортом не призвели до значного полегшення симптомів ПК.

Плестазол також чинить вазодилататорну дію, яка була підтверджена при вимірюванні кровотоку нижніх кінцівок за допомогою

тензометричної плетизмографії. Рекомендована доза Плестазолу становить 100 мг двічі на добу. Таблетки слід приймати за 30 хв до або через 2 год після прийому їжі зранку та ввечері.

Отже, цилостазол є селективним інгібітором фосфодіестерази, похідним хінолінону, інгібітором агрегації тромбоцитів і артеріальним вазодилататором для симптоматичного лікування ПК. Ці властивості свідчать про потенційну ефективність цилостазолу в запобіганні рестенозу та підтримці довгострокового результату після ревазуляризаційних втручань. Доведено, що цилостазол збільшує дистанцію ходьби в пацієнтів із ПК середнього та тяжкого ступенів, які не відповідають на ЛФК і не є кандидатами для проведення ендоскулярних або хірургічних втручань. Цилостазол є препаратом із плейотропним механізмом дії та багатьма корисними ефектами завдяки поєднанню антитромбоцитарних, антипроліферативних і гіполіпідемічних властивостей.

Література

1. Martini R., Ageno W., Amato C., Favaretto E., Porfidia A., Visonà A. Cilostazol for peripheral arterial disease – a position paper from the Italian Society for Angiology and Vascular Medicine. *Vasa*. 2024 Apr;53(2):109-119. doi: 10.1024/0301-1526/a001114. Epub 2024 Mar 1. PMID: 38426372.
2. Golledge J., Fernando M.E., Armstrong D.G. Current management of peripheral artery disease: focus on pharmacotherapy. *Drugs*. 2022;82(11):1165-77.
3. Bonaca M.P., Hamburg N.M., Creager M.A. Contemporary medical management of peripheral artery disease. *Circ Res*. 2021;128(12):1868-84.
4. Kherallah R.Y., Khawaja M., Olson M., Angiolillo D., Birnbaum Y. Cilostazol: a review of basic mechanisms and clinical uses. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2022;36(4):777-792.
5. Ikeda U., Ikeda M., Kano S., Kanbe T., Shimada K. Effect of cilostazol, a cAMP phosphodiesterase inhibitor, on nitric oxide production by vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol*. 1996;314(1-2):197-202.
6. Chapman T.M., Goa K.L. Cilostazol: a review of its use in intermittent claudication. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2003;3(2): 117-38.

7. Sallustio F, Rotondo F, Di Legge S., Stanzione P. Cilostazol in the management of atherosclerosis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2010;8(3):363-72.
8. Rizzo M., Corrado E., Patti A.M., Rini G.B., Mikhailidis D.P. Cilostazol and atherogenic dyslipidemia: a clinically relevant effect? *Expert Opin Pharmacother* 2011;12(4):647-55.
-
34. Galyfos G., Chamzin A., Saliaris K., Theodorou P., Konstantinou K., Sigala F., Filis K. The effect of cilostazol on late outcomes after endovascular treatment for occlusive femoropopliteal disease. *J Vasc Surg*. 2024 Jul;80(1):279-287. doi: 10.1016/j.jvs.2024.01.010. Epub 2024 Jan 11. PMID: 38215952.
35. Alameddine D., Damara F.A., Pinto Rodriguez P., Huttler J., Slade M.D., Arhuidese I., Aboian E., Ochoa Chaar C.I. The Use and Impact of Cilostazol on Patients Undergoing Endovascular Peripheral Interventions. *Ann Vasc Surg*. 2024 Jun;103:47-57. doi: 10.1016/j.avsg.2023.12.071. Epub 2024 Feb 20. PMID: 38387798.

Підготувала **Дарина Чернікова**



Cilostazol **Плестазол**

Лікування перемірної кульгавості

Профілактика рестенозів при стентуванні

Профілактика рецидивів перенесеного інсульту

Регистраційне посвідчення № UA/7348/18/01 та № UA/7348/18/01 з 11.01.2018
Виробник: Київський Вітамінний Завод, м. Київ, Україна. Адреса: вул. Ломоносова, 10.
Телефон: +380 (0) 44 520 00 00. Електронна пошта: info@kivskiyvitaminnyi.com.ua

КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

В.В. Ващук¹, к. мед. н., доцент кафедри загальної хірургії, Т.П. Кирик¹, к. мед. н., доцент кафедри загальної хірургії, Т.В. Хомченко²,М.І. Кушнірчук³, О.Л. Куляба³, Н.О. Куляба³¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького² Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Центр легеневого здоров'я»³ Університетська лікарня – філія Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Цефоперазон і цефоперазон/сульбактам – комбіновані цефалоспорины III покоління в епоху антибіотикорезистентності

Перебіг інфекційних процесів за сучасних умов потребує виваженої стратегії антибіотикотерапії за участю мультидисциплінарних команд. Високий ступінь поширення резистентної флори, як правило, корелює з тяжчим перебігом інфекційних хірургічних захворювань та ускладнень, особливо при фонових імуносупресивних патологічних станах. Згідно з актуальними стандартами та рекомендаціями, саме емпірична антибіотикотерапія в поєднанні з оперативним лікуванням складає основу менеджменту хірургічної інфекції. Вибір програми протимікробного лікування проводиться з урахуванням домінуючого бактеріального спектра конкретного лікувального закладу, а також активності, доступності та безпечності окремих компонентів антибіотикотерапії.

Ключові слова: хірургічна інфекція, нейтропенія, антибіотикотерапія, цефалоспорины, цефоперазон, цефоперазон/сульбактам.

Цефалоспорины – це β-лактамі антибіотики, в основі хімічної структури яких лежить 7-аміноцефалоспоринова кислота. Уперше виділені в 1948 році з гриба *Cephalosporium acremonium*, розчинні у воді, відносно стійкі до зміни рН і коливань температури, хімічно і фармакологічно подібні до пеніцилінів. Їхня структура включає β-лактаміне й дигідротіазинове кільця, з'єднані між собою, та бічні ланцюги. У 1944 році італійський дослідник Дж. Брот припустив, що періодичне самоочищення стічних вод у Сардинії зумовлене інгібуючою активністю особливих мікроорганізмів. У 1945 році був виділений гриб *Cephalosporium acremonium*, який володіє вираженою антибактеріальною активністю щодо грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. У подальшому, із 1955 по 1962 рік, робоча група під керівництвом Н. Florey та Е. Abraham провела активне вивчення гриба і продуктів його життєдіяльності, у результаті чого було виділено бактеріцидну субстанцію – цефалоспорин С, яка стала вихідною речовиною для отримання 7-аміноцефалоспоринової кислоти, структурної основи цефалоспоринових.

Другу половину минулого століття по праву можна назвати «цефалоспориновим періодом антибактеріальної ери», оскільки такої кількості молекул, які представляють один клас антибіотиків, раніше не створювалося ніколи і, як показує нинішній час, не створено згодом. У хронологічному порядку слід зупинитися лише на ключових ліках, отриманих на основі гриба *Cephalosporium acremonium*. У 1970 році лікарська спільнота отримує цефалексин, а в 1971 році з'являється цефазолін – препарат, який мало не на ціле десятиліття стає «антибіотиком номер один», оскільки приходить на допомогу пеніциліну в боротьбі з резистентним стафілококом. У 1977 році світ дізнається про цефуроксим, який стає представником так званого II покоління цефалоспоринових.

Цефоперазон уперше був синтезований у 1978 році в Японії, а серійний випуск його розпочала американська корпорація Pfizer під торговельною маркою Цефобід. В Україні цефоперазон представлений препаратом Гепацеф (виробництво ПАТ «Київмедпрепарат»), фармацевтична корпорація «Артеріум»), а в комбінації із сульбактамом – препаратом Гепацеф комбі. У 1980 році, а ще через два роки, тобто у 1982-му, послідовно один за одним з'являються цефотаксим і цефтріаксон, а ще через рік – цефтазидим, який характеризується високою антисиньогнійною активністю [1].

Однією з найефективніших молекул цефалоспоринових III покоління є цефоперазон – антибіотик, який не втратив своєї актуальності на сучасному етапі зростаючої резистентності бактерій, особливо при додаванні до складу інгібітора β-лактамаз

або дериватів металів (залізо, кобальт), що значно підвищує його клінічну та мікробіологічну активність [11, 16].

Цефоперазон має широкий спектр антимікробної дії проти грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, включаючи *Enterobacterales*, *Pseudomonas aeruginosa* і *Acinetobacter spp.* Він характеризується тривалим періодом напіввиведення (приблизно 2 год), що дозволяє застосовувати препарат двічі на день. Починаючи з кінця минулого століття цефоперазон рутинно використовується для лікування пацієнтів з інфекційними процесами на фоні імуносупресії та нейтропенії. Через його лабільність до β-лактамаз цефоперазон доцільно поєднувати з інгібіторами β-лактамаз (сульбактамом). Отримана комбінація знайшла широке застосування в багатьох географічних регіонах при різних типах інфекційних процесів, включаючи нозокоміальну пневмонію, інтраабдомінальну та гінекологічну інфекції, сепсис та інфекції у пацієнтів із фебрильною нейтропенією [4].

Препарат активний in vitro відносно великої кількості клінічно значущих мікроорганізмів. Водночас він проявляє резистентність до дії багатьох β-лактамаз. Нижче наведені мікроорганізми є чутливими до цефоперазону:

- грампозитивні мікроорганізми: *Staphylococcus aureus* (штами, що продукують і не продукують пеніциліназу), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae* (попередня назва – *Diplococcus pneumoniae*), *Streptococcus pyogenes* (β-гемолітичний стрептокок групи А), *Streptococcus agalactiae* (β-гемолітичний стрептокок групи В), *Streptococcus faecalis* (ентерокок), β-гемолітичний стрептокок;

- грамнегативні бактерії: *Escherichia coli*, рід *Klebsiella*, рід *Enterobacter*, рід *Citrobacter*, *Haemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii* (раніше *Proteus morganii*), *Providencia rettgeri* (раніше *Proteus rettgeri*), рід *Providencia*, рід *Serratia* (включаючи *Serratia marcescens*), роди *Salmonella* та *Shigella*, *P. aeruginosa* та деякі інші *Pseudomonas*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Neisseria gonorrhoeae* (штами, що продукують і не продукують β-лактамази), *Neisseria meningitidis*, *Bordetella pertussis*, *Yersinia enterocolitica*;

- анаеробні мікроорганізми: грампозитивні та грамнегативні коки (включаючи роди *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* і *Velionella*); грампозитивні палички (включаючи роди *Clostridium*, *Eubacterium* і *Lactobacillus*); грамнегативні палички (включаючи рід *Fusobacterium*, багато штамів *Bacteroides fragilis* та інших представників роду *Bacteroides*).

Одними з найпоширеніших форм інфекційного ураження організму людини є прояви інфекції дихальних шляхів. Найбільш серйозним захворюванням цієї групи

є пневмонія (запалення легень), на яку щороку хворіє 2-3% населення світу. Смертність від пневмонії в Україні складає 10,5 випадку на 100 тис. дорослого населення. Інфекції ЛОР-органів (вуха, горла та носа) уражають до 75% населення, їх поширеність складає від 7 до 30 випадків на 100 пацієнтів. Частота розвитку ускладнень при захворюваннях ЛОР-органів становить до 8,4%.

Інфекції сечовивідних шляхів займають друге місце за поширеністю серед усіх інфекційних хвороб людини. Особливо часто хворіють жінки та діти; частота захворюваності серед дітей становить 20-22 на тисячу осіб. Поширеність гострого циститу (запалення сечового міхура) серед населення України становить 506,3 на 100 тис. осіб.

На жовчокам'яну хворобу (утворення каменів у жовчному міхурі), що є основною причиною запалень міхура та жовчовивідних шляхів, страждає до 20% дорослого населення. Операцію з видалення жовчного міхура щорічно виконують 350-500 тис. осіб, смертність при цьому становить 1,5%.

Частота виникнення перитоніту (запалення очеревини – оболонки, що вистилає черевну порожнину) складає 3-4,5% від кількості хворих із хірургічними захворюваннями. Найпоширенішою (80%) його причиною є гострі захворювання органів черевної порожнини (прорив виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, апендицит, ураження тонкого та товстого кишечника). Смертність при перитоніті сягає 33%.

Сепсис (нааявність інфекції у крові) є тяжким інфекційним захворюванням з високими показниками інвалідизації та смертності пацієнтів. Поширеність сепсису становить 200-275 випадків на 100 тис. населення на рік. Кожен випадок сепсису несе для пацієнта загрозу смерті, показник якої залежно від тяжкості процесу сягає 50-80% і більше.

Запальні захворювання шкіри, м'яких тканин, кісток і суглобів є розповсюдженими та часто призводять до розвитку інвалідизуючих ускладнень. В Україні частота захворювання на інфекції шкіри та м'яких тканин складає 480-700 тис. пацієнтів на рік. Щороку в Україні до медичних установ звертаються близько 1,5 млн хворих із трофічними виразками (ураження



В.В. Ващук

шкіри та м'яких тканин гомілки внаслідок порушення кровообігу), близько 500 тис. хворих – із синдромом діабетичної стопи (ураження стопи при цукровому діабеті). Поширеність гнійного запалення суглобів складає 2-10 випадків на 100 тис. населення, а серед хворих на ревматоїдний артрит і пацієнтів, яким встановлено суглобові протези, ці показники досягають 30-40 та 40-68 на 100 тис. осіб відповідно. Смертність дітей від остеомієліту (гнійне запалення кістки) коливається в межах 2,7-3,2%. Застосування антибіотиків з метою профілактики розвитку інфекційних ускладнень після хірургічних втручань дозволяє знизити частоту післяопераційної інфекції у середньому з 10 до 1-2%.

Наведена статистика вказує на необхідність лікування шляхом комплексного застосування антибіотиків, зокрема цефалоспоринових різних поколінь, у тому числі захищених інгібіторами β-лактамаз [1].

Післяопераційні ранові хірургічні інфекції (ПРХІ) створюють значні проблеми для хірургічної допомоги, впливаючи на відновлення пацієнтів і витрати на медичне обслуговування. Зростаюча поширеність бактерій, стійких до антибіотиків, вимагає ефективних антимікробних стратегій. У дослідженнях оцінювали терапевтичну ефективність і безпеку цефоперазону натрію та сульбактаму натрію в лікуванні ПРХІ й порівнювали їхню ефективність зі стандартним лікуванням. Так, було проведено ретроспективний аналіз 110 пацієнтів із клінічно та мікробіологічно підтвердженими ПРХІ з грудня 2020 року по грудень 2023 року. Пацієнти були розподілені на дві групи: 55 хворих отримували цефоперазон натрію та сульбактам натрію, тоді як інші 55 досліджуваних отримували цефутоксим. Ефективність оцінювали на основі мікробіологічної ерадикації та клінічного покращення через 3 дні лікування. Група спостереження (цефоперазону/сульбактаму) продемонструвала рівень вилікування 58,18% і загальний рівень ефективності 94,55%. Натомість контрольна група (цефутоксиму) продемонструвала рівень вилікування 32,73% і загальний рівень ефективності 70,91%. Таким чином, комбінація цефоперазону натрію та сульбактаму натрію може бути більш ефективним варіантом для лікування ПРХІ, потенційно покращуючи показники вилікування та загальні результати лікування порівняно з цефутоксиму (табл. 1) [15, 16].

Додавання сульбактаму відновлює повний спектр дії цефоперазону проти бактерій і розширює його антимікробне охоплення, включаючи види *Acinetobacter*.

Таблиця 1. Порівняльний аналіз ефективності лікування в групах спостереження та контролю (адаптовано за Zhai L. et al., 2024) [16]

Групи	Вилікування, n (%)	Ефективність, n (%)	Без ефекту, n (%)	Загальний рівень ефективності, n (%)
Основна	32 (58,18)	20 (36,36)	3 (5,45)	52 (94,55)
Контрольна	18 (32,73)	21 (38,18)	16 (29,09)	39 (70,91)
X ²				9,16
P (value)				<0,05

В.В. Вашук¹, к. мед. н., доцент кафедри загальної хірургії, **Т.П. Кирик¹**, к. мед. н., доцент кафедри загальної хірургії, **Т.В. Хомченко²**, **М.І. Кушнірчук³**, **О.Л. Куляба³**, **Н.О. Куляба³**
¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
² Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Центр легеневого здоров'я»
³ Університетська лікарня – філія Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Цефоперазон і цефоперазон/сульбактам — комбіновані цефалоспорины III покоління в епоху антибіотикорезистентності

Продовження. Початок на стор. 26.

різниці в побічних реакціях. На думку вчених, комбінація поліміксин/тайгесиклін/цефоперазон має хорошу клінічну ефективність у лікуванні пневмонії, спричиненої MDR-збудниками. Це не тільки покращує швидкість бактеріальної ерадикації та ефективно знижує рівень лейкоцитів, сироваткового С-реактивного білка і прокальцитоніну, а й також не підвищує ризик побічних реакцій. Тому зазначена комбінація має перспективу широкого клінічного застосування [5].

R. Wu et al. (2024) порівнювали клінічну ефективність та безпеку генерика цефоперазону/сульбактаму з брендованим препаратом у лікуванні бактеріальних інфекцій на основі метааналізу. Пошуки проводилися в PubMed, Embase, Кокранівській бібліотеці, CNKI, WanFang. До аналізу було включено 11 досліджень: 7 рандомізованих контрольованих і 4 ретроспективних когортних. Метааналіз довів відсутність відмінностей у показниках клінічної ефективності, вилікування, ерадикації збудника та частоти побічних реакцій між генериком та брендованим препаратом. Результати метааналізу показали, що генеричні версії цефоперазону/сульбактаму еквівалентні за ефективністю та безпекою брендовим аналогам у лікуванні бактеріальних інфекцій [15].

R.Z. Chen et al. (2024) вивчали ефективність цефоперазону/сульбактаму при лікуванні бактеріємії *Enterobacterales*, яка продукує ESBL. Первинним результатом був клінічний успіх, тоді як вторинним результатом — 30-денна смертність. Клінічний успіх визначався як повне зникнення ознак і симптомів інфекції *K. pneumoniae* або *E. coli* без стійкої або рецидивуючої бактеріємії. Доведено, що рівень клінічної ефективності становив 82,7% з 30-денним рівнем смертності 9,1%. Серед 110 ізолятів, що продукують ESBL, високий рівень клінічного успіху спостерігався при МІК 32/32 мг/л. Багатофакторний аналіз показав, що індекс коморбідності Чарлсона 6 балів асоціювався з нижчим клінічним успіхом, а високі показники поліорганної недостатності (б) пов'язані зі збільшенням 30-денної смертності. Згідно з результатами, цефоперазон/сульбактам продемонстрував високий рівень клінічного успіху за умови відсутності високих балів стосовно коморбідності й поліорганної недостатності [3].

У настанові Американського торакального товариства (American Thoracic Society — ATS) і Товариства з інфекційних захворювань Америки (Infectious Diseases Society of America — IDSA)

наголошується, що, незважаючи на значне зростання антибіотикорезистентності збудників, більшість пацієнтів із нейтропенією можна адекватно лікувати за допомогою схем, які використовуються протягом багатьох десятиліть. У цьому документі також наголошується на необхідності збільшення частки пацієнтів, яким має бути призначено мікробіологічне дослідження зразків із дихальних шляхів, насамперед — пацієнтів із факторами ризику інфікування метицилін-резистентним стафілококом (*MRSA*) та синьогнійною паличкою (*P. aeruginosa*). Оскільки неможливо створити універсальну схему емпіричної терапії нейтропенії, клініцисти мають критично оцінювати будь-який запропонований підхід — з урахуванням локальних даних щодо спектра збудників та частоти виявлення резистентних бактеріальних патогенів [1, 10].

Отже, які передумови українських та зарубіжних клінічних рекомендацій? Згідно з вітчизняним протоколом, діагноз нейтропенії є абсолютним показанням до призначення антибіотиків, які мають бути основою лікування таких хворих. Антибактеріальну терапію необхідно починати одразу після встановлення діагнозу, особливо в пацієнтів із нейтропенією, які потребують госпіталізації. Початкова етіотропна антибіотикотерапія у таких пацієнтів практично завжди є емпіричною на основі β-лактамів — амінопеніцилінів (амоксацилін — *per os*, ампіцилін — парентерально) і цефалоспоринів II-III покоління (цефуроксим, аксетил, цефотаксим, цефоперазон, цефтріаксон). Крім того, оскільки більше половини всіх типів пневмонії не мають підтвердженої мікробіологічної етіології, емпіричним часто залишається увесь курс антибіотикотерапії [6, 12].

Хворим із тяжким перебігом нейтропенії слід невідкладно призначати антибактеріальну терапію, оскільки відстрочення призначення антибіотика більш ніж на 4 год достовірно підвищує ризик смерті. Для лікування пацієнтів із тяжким перебігом, які не мають факторів ризику інфікування *P. aeruginosa*, рекомендовано внутрішньовенно вводити захищений амінопеніцилін (амоксацилін/клавуланова кислота, ампіцилін/сульбактам), або цефалоспорин III покоління (цефотаксим, цефтріаксон), або карбапенем (ертапенем), або цефалоспорин V покоління (цефтаролін) у поєднанні з макролідом. За наявності факторів ризику інфікування *P. aeruginosa* необхідно призначати внутрішньовенно антипсевдомонадний цефалоспорин III-IV покоління (цефтазидим, цефоперазон/сульбактам,

цефепім) у поєднанні з аміноглікозидом чи ципрофлоксацином або левофлоксацином (табл. 4). Як альтернатива в пацієнтів групи високого ризику пропонується карбапенем (іміпенем, меропенем, доріпенем) у поєднанні з аміноглікозидом або ципрофлоксацином (левофлоксацином) [18].

Враховуючи відомі недоліки мікробіологічних досліджень (недостатня чутливість або специфічність, технічні труднощі, відсутність стандартизації), сформувався міжнародний консенсус щодо терапії нейтропенії середнього та тяжкого ступеня в умовах стаціонару. Так, у цих пацієнтів слід застосовувати комбіновану терапію з емпіричним покриттям атипичних збудників. З огляду на ризики, пов'язані зі стаціонарним перебуванням цієї категорії хворих, дотримання чинних рекомендацій із лікування нейтропенії має першочергове значення.

Модифікація інфекційних захворювань в умовах сучасної клініки полягає у зростанні інцидентності процесів, спричинених мультирезистентними патогенами (*Acinetobacter spp.*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.*). Це потребує вдосконалення схем антибіотикотерапії з урахуванням чутливості етіотропної флори та рекомендацій щодо суттєвого обмеження рутинного використання антибактеріальних препаратів групи резерву (C) (відповідно до класифікації антибактеріальних препаратів WHO AWaRe) і підвищення рівнів адміністрування антибіотиків групи спостереження (B). Цефоперазон (у тому числі в комбінації з інгібітором β-лактамаз сульбактамом) є препаратом із широким спектром протимікробної активності й може розглядатися як антибіотик вибору для емпіричної антибіотикотерапії при різних інфекційних процесах у стаціонарних хворих.

Література

1. Державний експертний центр МОЗ України <https://www.dec.gov.ua/materials/cefoperazon-poroshok-dlya-prygotuvannya-rozchynu-dlya-inyektzij-1000-mg-dzhenofarm-ltd-velyk-brytaniya/?role=patient>.

2. Chao C.M., Lai C.C., Lee C.H. Tang H.J. Optimal Dose of Cefoperazone-Sulbactam for Acute Bacterial Infection in Patients with Chronic Kidney Disease. *Antibiotics* (Basel). 2022 Apr 30;11(5):610. doi: 10.3390/antibiotics11050610. PMID: 35625254; PMCID: PMC9137919.

3. Chen R.Z., Lu P.L., Yang T.Y., Lin S.Y., Tang H.J., Chang F.Y., Yang Y.S., Chiang T.T., Wang F.D., Wu T.S., Shie S.S., Ho M.W., Liu J.W., Shi Z.Y., Chou C.H., Chuang Y.C. Efficacy of cefoperazone/sulbactam for ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia and the factors associated with poor outcomes. *J Antimicrob Chemother*. 2024 Mar 1;79(3):648-655. doi: 10.1093/jac/dkac022. PMID: 38319833.

4. Helio S. Sader, Cecilia G. Carvalhaes, Jennifer M. Streit, Mariana Castanheira, Robert K. Flamm. Antimicrobial activity of cefoperazone-sulbactam tested against Gram-Negative organisms from Europe, Asia-Pacific, and Latin America// 2020, Vol/91:32-37, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.11.006>.

5. Hu G., Liu W., Wang M. Polymyxin B, Cefoperazone Sodium-Sulbactam Sodium, and Tigecycline against Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Pneumonia. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022 May 31;2022:1968020. doi: 10.1155/2022/1968020. Retraction in: *Evid Based Complement Alternat Med*. 2023 Dec 13;2023:9821412. doi: 10.1155/2023/9821412. PMID: 35685727; PMCID: PMC9173994.

6. Garin N., Marti C., Skali Lami A., Prendki V. Atypical Pathogens in Adult Community-Acquired Pneumonia and Implications for Empiric Antibiotic Treatment: A Narrative Review. *Microorganisms*. 2022 Nov 24;10(12):2326. doi: 10.3390/microorganisms10122326. PMID: 36557579; PMCID: PMC9783917.

7. Huang C., Lin L., Kuo S. Comparing the Outcomes of Cefoperazone/Sulbactam-Based and Non-Cefoperazone/Sulbactam-Based Therapeutic Regimens in Patients with Multiresistant *Acinetobacter baumannii* Infections-A Meta-Analysis. *Antibiotics* (Basel). 2024 Sep 23;13(9):907. doi: 10.3390/antibiotics13090907. PMID: 39335080; PMCID: PMC11428705.

8. Kogilathota Jagirdhar G.S., Rama K., Reddy S.T., Pattnaik H., Qasba R.K., Elmati P.R., Kashyap R., Schito M., Gupta N. Efficacy of Cefoperazone Sulbactam in Patients with *Acinetobacter* Infections: A Systematic Review of the Literature. *Antibiotics* (Basel). 2023 Mar 15;12(3):582. doi: 10.3390/antibiotics12030582. PMID: 36978449; PMCID: PMC10044834.

9. Li N., Zhang H. Effects of Tigecycline combined with Cefoperazone on bacterial clearance and serum biochemical indexes in patients with pulmonary infections in ICU. *Pak J Med Sci*. 2022 Jul-Aug;38(6):1622-1626. doi: 10.12669/pjms.38.6.5872. PMID: 35991266; PMCID: PMC9378418.

10. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C. et al. (2019) Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 200(7): e45-e67.

11. Naga N.G., El-Badan D.E., Rateb H.S., Ghanem K.M., Shaaban M.I. Quorum Sensing Inhibiting Activity of Cefoperazone and Its Metallic Derivatives on *Pseudomonas aeruginosa*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021 Sep 30;11:716789. doi: 10.3389/fcimb.2021.716789. PMID: 34660340; PMCID: PMC8515130.

12. Torres A., Blasi F., Peetermans W.E., Viegi G., Welte T. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Jul;33(7):1065-79. doi: 10.1007/s10096-014-2067-1. Epub 2014 Feb 15. PMID: 24532008; PMCID: PMC4042014.

13. Tsung-Ta Chiang, Hung-Jen Tang, Cheng-Hsun Chiu, Te-Li Chen, Mao-Wang Ho, Chen-Hsiang Lee, Wang-Huei Sheng, Ya-Sung Yang. Antimicrobial activities of cefoperazone-sulbactam in comparison to cefoperazone against clinical organisms from medical centers in Taiwan//JMS,2016, Vol: 36(6): 229-233, doi: 10.4103/1011-4564.196365.

14. Wang Q., Huang M., Zhou S. Observation of clinical efficacy of the cefoperazone/sulbactam anti-infective regimen in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* lung infection. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2022, 47, 1020-1027.

15. Wu R., Wang X., Cui P., Chen W., Yang W., Lai Y. Efficacy and safety of generic cefoperazone/sulbactam versus branded cefoperazone/sulbactam in the treatment of bacterial infections: a systematic review and meta-analysis. *J Chemother*. 2024 Dec;36(8):698-708. doi: 10.1080/1120009X.2024.2343961. Epub 2024 Apr 21. PMID: 38644652.

16. Zhai L., Wang P. Assessing the therapeutic efficacy of Cefoperazone Sodium and Sulbactam Sodium in managing surgical site infections: a retrospective analysis. *Sci Rep*. 2024 Nov 8;14(1):27164. doi: 10.1038/s41598-024-77906-5. PMID: 39511284; PMCID: PMC11544157.

17. Kalil A.C., Metersky M.L., Klompas M. et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical Infectious Diseases*, Vol. 63, Issue 5, 1 September 2016. P. e61-e111, <https://doi.org/10.1093/cid/ciw353>.

18. Martin-Loeches I., Torres A., Nagavci B. et al. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2023; 61: 2200735. doi: 10.1183/13993003.00735-2022.

Таблиця 4. Антибактеріальна терапія пацієнтів із нейтропенією в умовах стаціонару (адаптовано за Martin-Loeches I., Torres A., Nagavci B. et al.) [18]			
Група хворих	Можливий збудник	Препарати вибору	Альтернативні препарати
III група (госпіталізовані у терапевтичне відділення із середньотяжким перебігом нейтропенії)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , атипові збудники, грамнегативні ентеробактерії, респіраторні віруси	Парентеральне застосування (в/м, в/в): амінопеніцилін (переважно захищений) + макролід (<i>per os</i>) або цефалоспорин III покоління + макролід (<i>per os</i>)	В/в застосування: фторхінолон III-IV покоління, або карбапенем (неактивний щодо синьогнійної палички ертапенем) + макролід (<i>per os</i>), або цефалоспорин V покоління (цефтаролін) + макролід (<i>per os</i>)
IV група (госпіталізовані у БІТ із тяжким перебігом нейтропенії)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>M. pneumoniae</i> , грамнегативні ентеробактерії, <i>Pseudomonas spp.</i> , респіраторні віруси, полімікробні асоціації	За відсутності факторів ризику інфікування <i>P. aeruginosa</i> – в/в застосування: захищений амінопеніцилін + макролід або цефалоспорин III покоління + макролід, або ертапенем + макролід, або цефалоспорин V покоління (цефтаролін) + макролід	В/в застосування: фторхінолон III-IV покоління + β-лактам
		При підозрі на <i>P. aeruginosa</i> – в/в застосування: цефалоспорин III-IV покоління (активний щодо синьогнійної палички, у т. ч. цефоперазон/сульбактам) + аміноглікозид або ципрофлоксацин (левофлоксацин)	В/в застосування: карбапенем (іміпенем, або меропенем, або доріпенем) + аміноглікозид або ципрофлоксацин (левофлоксацин)

Спадковий ангіоневротичний набряк: аналіз абдомінального больового синдрому

За матеріалами конференції

Гострий живіт є доволі поширеним явищем у хірургічній практиці, яке являє собою симптомокомплекс, характерний для невідкладної хірургічної патології. Для діагностики гострого живота лікар керується алгоритмом дій, спрямованих на виявлення специфічних симптомів. Однак у багатьох випадках прояви гострого живота можуть бути неспецифічними й потребують міждисциплінарного підходу. Абдомінальний больовий синдром часто є єдиною скаргою у пацієнтів із спадковим ангіоневротичним набряком (САН), що призводить до встановлення хибних діагнозів та необґрунтованого оперативного втручання. Особливості проявів та сучасні підходи до ведення пацієнтів із САН у рамках майстер-класу «Хірургічне лікування пухлинних уражень гепато-панкреато-біліарної зони та ШКТ. Сучасний менеджмент пухлинних уражень органів черевної порожнини, менеджмент гострого та хронічного болю» представила експерт з алергології та імунології Івано-Франківського ДЗО ОДА, заступник медичного директора зі стаціонарної допомоги КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», кандидат медичних наук Маріанна Іванівна Деркач у доповіді «Спадковий ангіоневротичний набряк: аналіз абдомінального больового синдрому».

Ключові слова: больовий синдром, ангіоневротичний набряк, C₁-інгібітор, Сінрайз.

У сучасній клінічній практиці САН зустрічається з поширеністю один випадок на 50-150 тис. населення у світі з однаковою частотою як серед чоловіків, так і серед жінок. Це генетичне захворювання викликане дефіцитом C₁-інгібітора активатора плазміногену (C1-INH), основними симптомами якого є несподівані набряки, що можуть виникати в різних частинах тіла.

Виділяють три типи САН:

- тип 1 – дефіцит C1-INH (85% випадків),
- тип 2 – дисфункція C1-INH (15% випадків),
- тип 3 – генетичні мутації (дуже рідко).

Клінічні прояви САН

САН, який спричинений дефіцитом або дисфункцією C₁-інгібітора (типи 1, 2), є рідкісною аутосомно-домінантною генетичною хворобою, особливістю якої є епізоди брадикінін-опосередкованих набряків підшкірних або підслизових тканин. Актуальність САН для хірургів зумовлена тим, що 90% пацієнтів мають скарги на напади болю у животі, і даний симптом може бути єдиною маніфестацією захворювання. Патологія може дебютувати в будь-якому віці, найчастіше – у дитинстві. Епізод захворювання часто маскується під гостру хірургічну патологію (апендицит, панкреатит) через інтенсивний больовий синдром, що

також може супроводжуватися блюванням і діареєю. При фізичному впливі на кшталт удару в живіт у пацієнтів із САН спостерігається картина гострого живота без ушкодження внутрішніх органів. Захворювання призводить до зниження якості життя, а летальність у пацієнтів із недіагностованим САН досягає 29% і 3% – у пацієнтів із встановленим діагнозом (Rubinstein E. et al., 2014).

Найчастіше набряк, зумовлений САН, спостерігається на наступних ділянках (Maurer M. et al., 2022):

- обличчя;
- губи;
- кисті рук;
- стопи;
- геніталії;
- шлунок, кишечник, сечовий міхур (розвивається інтенсивний біль із нудотою, блюванням без гарячки і триває >24 год);
- верхні дихальні шляхи, у тому числі ротоглотки, гортані та язика.

Абдомінальний больовий синдром є поширеним явищем у пацієнтів із САН і розвивається внаслідок набряку стінки кишечника, може супроводжуватися нудотою, блюванням і діареєю. Пацієнти із САН часто звертаються до відділення невідкладної допомоги: у >90% осіб з епізодами шкірного ангіонабряку виникають рецидивуючі набряки слизової оболонки травного тракту, які викликають гострий абдомінальний больовий

синдром (Cicardi M. et al., 2014). Ангіонабряк слизової оболонки та стінок кишечника сприяє їх потовщенню та зменшенню просвіту, імітуючи клінічну картину кишкової непрохідності. Екстравазація рідини до серозних оболонок проявляється асцитом, який реорбується самостійно. Набряки органів травного тракту викликають настільки виражений біль і супутні симптоми, що стають причиною необґрунтованих лапаротомій. САН має входити до рутинного плану диференціальної діагностики рецидивуючого нетипового абдомінального болю. Діагностичні критерії САН представлені в таблиці (Rubinstein E. et al., 2014).

Важливим діагностичним критерієм є те, що на відміну від набряків, які провокуються алергеном, при САН розвиток набрякового синдрому запускають інші тригери, а саме:

- стрес;
- травми;
- хірургічні або стоматологічні втручання;
- інтенсивне фізичне навантаження;
- гормональні зміни (під час вагітності, менопаузи, у дівчат-підлітків – менструації або овуляція);
- хвороби (гостра респіраторна вірусна інфекція, грип);
- прийом деяких медикаментів (інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту, естроген-вмісні оральні контрацептиви);
- непереносимість деякої їжі (горіхи, молочні продукти).

При фізикальному огляді пацієнтів із САН типовими проявами є набряк язика та губ, абдомінальний больовий синдром дифузного характеру, нетипові симптоми подразнення очеревини, гіпер- і/або гіперперистальтика, ослаблення перкуторного тону при асциті, який відзначається у 80% пацієнтів. Напади САН у ділянці обличчя та горла можуть бути фатальними, якщо набряк перешкоджає диханню. Слід проводити ретельний огляд шкірних покривів (Patel N. et al., 2015). Набряк, як провідний симптом САН, має певні особливості:

- обмеженість площі ураження;
- щільна консистенція;
- біле забарвлення;
- болісність із відчуттям «розпирання»;



М.І. Деркач

- відсутність свербіж;
- відсутність зв'язку із кропив'яною;
- наявність передвісників (тремтіння, поколювання, слабкість, «розбитість», мармуровість шкіри);
- повільне збільшення набряків;
- відсутність регресу при введенні антигістамінних препаратів, глюкокортикоїдів, адреналіну.

Інструментальна та лабораторна діагностика САН

За результатами загальноклінічних лабораторних обстежень може спостерігатися лейкоцитоз у поєднанні з нейтрофілією у 64% пацієнтів із тяжким нападом та у 34% – із помірним. Проте нормальні показники загального аналізу крові не заперечують САН. На фоні блювання та діареї може спостерігатися підвищення гемато- і тромбоцитів. Варіативні зміни С-реактивного протеїну з можливим підвищенням рівня глюкози крові фіксуються в деяких пацієнтів. Суттєве підвищення рівня D-димеру асоціюється з початковою фазою гострого абдомінального нападу, яке поступово нормалізується зі зникненням симптомів. Серед показників згортання крові можливе скорочення активованого часткового тромбопластинового часу, що відповідає активації калікреїн-кінінової системи та системи згортання крові за внутрішнім механізмом. Допускається відсутність змін таких показників, як загальний аналіз сечі, прокальцитонін, рівні ліпази та амілази, перинуклеарні анти-нейтрофільні антитіла (p-ANCA), антитіла anti-*Saccharomyces cerevisiae*, рівні альбуміну, заліза, фолатів і кальцію.

При проведенні рентгенографії органів черевної порожнини у пацієнтів із САН візуалізуються розширені петлі тонкого кишечника, потовщені складки слизової оболонки, рівні повітря та рідини. Колоноскопія дозволяє підтвердити масивний сегментарний набряк слизової оболонки товстого кишечника. Комп'ютерна томографія (КТ) має низьку специфічність, але високу чутливість у випадку САН, що дозволяє підтвердити набряк стінок та розширені петлі кишечника. Асцит супроводжує до 80% випадків САН. Характерною ознакою є інтактна підшлункова залоза та помітні мезентеріальні судини при проведенні КТ (Patel N. et al., 2015).

Згідно із Клінічною настановою, заснованою на доказах «Спадковий ангіоневротичний набряк» (2022), підтвердження САН базується на наступних показниках:

Продовження на стор. 30.

Таблиця. Характеристика клінічних проявів САН	
Показник	Характеристика
Частота проявів	Від щотижневих нападів до одного епізоду протягом життя
Початок	Гострий; може бути продромальний період у вигляді нудоти, болю у животі, втоми, болю у м'язах, дратівливості, відчуття голоду, агресивності та маргінальної еритеми
Інтенсивність	Сильний або дуже сильний (87% випадків), нертерпний
Динаміка	Прогресування протягом годин
Характер	Спастичний (73%), колючий, стріляючий, пульсуючий, пекучий, розриваючий, давлячий, ниючий
Тривалість	1-5 днів
Локалізація	Будь-яка, часто дифузного характеру
Супутні симптоми	Збільшення живота (70%), нудота (67%), блювання (13-83%), діарея (7-41%), слабкість при гіпотонії
Тригер	Стрес, травма, менструація, вагітність, інфекції
Відповідь на лікування	Самолімітовані напади. Адреналін, антигістамінні препарати, кортикостероїди неефективні

Спадковий ангіоневротичний набряк: аналіз абдомінального больового синдрому

Продовження. Початок на стор. 29.

- САН типу 1 — одночасно низькі концентрація і функція C1-INH (<50% від норми);

- САН типу 2 — знижена функція C1-INH (<50% норми) при нормальній або підвищеній його концентрації.

У пацієнтів із попередньо позитивними результатами лабораторного обстеження з метою верифікації діагнозу САН 1 або 2 типу необхідне проведення повторного тестування для визначення рівнів і функції C1-INH та C4-компонента комплексу плазми крові. Отримання двох показників, які вказують на знижену концентрацію або функцію C1-INH, є достатнім для підтвердження діагнозу.

Спікер зазначила, що в діагностуванні САН мають брати участь не лише імунологи/алергологи, а й будь-які інші спеціалісти, до яких звертається пацієнт із типовими рецидивуючими набряками. У випадку вагітності C1-INH може бути фізіологічно знижений і після народження дитини, тому слід проводити додаткове обстеження.

Підходи до лікування САН

При кожному епізоді ангіонабряку C1-INH, отриманий із плазми, має бути введений якнайшвидше («на вимогу»). Короткострокова профілактика проводиться у разі дії провокуючих факторів. Введення C1-INH рекомендоване

якомога ближче до початку хірургічного, стоматологічного втручання або будь-яких заходів, які можуть спровокувати розвиток набряку (бажано до 24 год).

Встановлені наступні схеми короткострокової профілактики САН:

- дорослі та діти старше 12 років, молодші діти вагою >25 кг — 1000 МО протягом 24 год перед медичною, стоматологічною або хірургічною процедурою;

- діти віком 2-12 років або з масою тіла <25 кг — 500 МО протягом 24 год перед медичною, стоматологічною або хірургічною процедурою.

Показаннями для довгострокової профілактики загострень САН є наявність в анамнезі набряку гортані й/або госпіталізація у відділення інтенсивної терапії та частота набряків щонайменше 1 раз на місяць або частіше. Препаратом першої лінії для довгострокової профілактики є C1-INH, отриманий із плазми крові, який вводять внутрішньовенно 2 рази на тиждень у такому режимі:

- дорослі, діти >12 років — 1000 МО кожні 3-4 дні;

- діти віком від 6 до 12 років — 500 МО кожні 3-4 дні.

У якості позитивної замісної терапії рекомендовано введення концентрату C1-INH 1000 Од внутрішньовенно тривалістю 10 хвилин двічі на тиждень.

В Україні C1-INH плазми крові представлений під торговою назвою Сінрайз (фармацевтична компанія «Такеда») і схвалений для лікування набрядів та планової профілактики САН у дорослих і дітей. Сінрайз включений до програми державного фінансування для громадян, хворих на первинні (вроджені) імунодефіцити. Лікування препаратом Сінрайз забезпечує більш ніж двократне зменшення часу до повного усунення нападу САН порівняно з плацебо. Протягом 4 год після прийому у 87% випадків набрядів досягають усунення найтяжчого симптому.

Введення лікарського засобу Сінрайз сприяє збільшенню рівня C1-INH після інфузії як у дітей, так і в дорослих. Після внутрішньовенного введення однократної дози Сінрайз у пацієнтів із САН концентрація функціонального C1-INH у сироватці крові подвоюється протягом 1-2 годин. Також розроблені практичні рекомендації для пацієнтів щодо правильності введення препарату в домашніх умовах та основи самопомогі.

Необхідно, щоб метою лікування САН було досягнення повного контролю захворювання та нормалізації якості життя. Пацієнти мають дотримуватися наступних правил:

- бути обізнаними про свою хворобу та її прояви;

- уникати травмуючих ситуацій;

- не займатися контактними видами спорту;

- носити браслет з основними даними про себе;

- не виїжджати в місця, де важко отримати кваліфіковану медичну допомогу;

- мати при собі ліки та вміти вводити їх самостійно;

- дотримуватися графіків вакцинації проти гепатиту А, В і грипу.

Необхідно включати САН у диференціальну діагностику рецидивуючих абдомінальних больових синдромів, а в план обстеження — визначення концентрації та функції C4 і C1-INH, що є доступною опцією практично в усіх регіонах України. Слід дотримуватися рекомендованого проведення короткострокової профілактики нападу у всіх пацієнтів із САН протягом 24 год перед будь-якою медичною маніпуляцією.

Отже, рецидивувальні епізоди набряку, що виникають у пацієнтів із САН, відзначаються дуже варіабельною тяжкістю і частотою. Напади тривалістю 3-5 днів носять спонтанний характер і виникають у відповідь на дію тригерних факторів. Абдомінальний больовий синдром є поширеним проявом САН і причиною необґрунтованих оперативних втручань. Лабораторна діагностика концентрації та функції C1-INH дозволяє підтвердити діагноз. Замісна терапія препаратом Сінрайз, який включено до державної програми фінансування, може застосовуватися як для короткострокової, так і для довготривалої профілактики набрядів САН.

Підготувала Катерина Пашинська

37

ДАЙДЖЕСТ

Створено мініатюрних магнітних роботів, які можуть революціонізувати нейрохірургію

Роботизовані хірургічні інструменти (діаметром приблизно 8 мм) десятиліттями використовувалися в хірургії. Новий проєкт під керівництвом Університету Торонто в Канаді було розпочато для розробки ще менших (близько 3 мм у діаметрі) нейрохірургічних інструментів. Оскільки більшість операцій на головному мозку вимагають від лікарів видалення частини черепа для доступу до пухлин або уражених структур нервової системи, це є ризикованим для пацієнтів і, крім того, сповільнює процес реабілітації.

У статті, опублікованій у Science Robotics, інженери продемонстрували нові хірургічні інструменти, які можуть захоплювати, тягнути та розрізати тканини мозку. Завдяки живленню від зовнішніх магнітних полів ці роботизовані механізми мають вкрай малий розмір.

Нова роботизована система складається із двох частин. Перша — це маленькі інструменти: захват, скальпель і набір щипців. Друга частина — так званий «котушковий стіл», який є хірургічним столом із кількома вбудованими електромагнітними котушками. Згідно з уявленнями науковців, пацієнта слід розміщувати головою впритул до котушок, а роботизовані інструменти вставлятимуться в мозок через невеликий розріз. Змінюючи електричний струм, що надходить до котушок, можна маніпулювати магнітними полями, змушуючи інструменти захоплювати та розрізати тканину. Дослідники порівнюють свій винахід із лапароскопією в абдомінальній хірургії, яка є малоінвазивним методом.

Учені вже протестували нові інструменти в доклінічних випробуваннях, моделюючи механічні властивості мозкової тканини. Для експериментів використовували шматочки сиру тофу та ягід малини, поміщені всередину моделі мозку. Інженери порівняли продуктивність магнітних інструментів зі стандартними підходами, якими користуються хірурги. Виявили, що розрізи, зроблені магнітним скальпелем, були рівномірними та вузькими із середньою шириною 0,3-0,4 мм проти традиційних ручних інструментів, які створювали отвір від 0,6 до 2,1 мм. Крім того, експериментальні захвати могли точно захопити ціль у 76% випадків.

Хоча висновки були позитивними, техніка стане доступною через певний час, оскільки на розроблення медичних пристроїв, особливо хірургічних роботів, потрібні роки і навіть десятиліття. Тепер команда вчених хоче переконатися, що магнітна система може зручно розміститися в операційній. До того ж метод має бути сумісним із системами візуалізації, і тільки після цього автори винаходу отримають дозвіл на проведення клінічних випробувань.

Джерело: <https://theconversation.com/tiny-robot-tools-powered-by-magnets-could-one-day-do-brain-surgery-without-cutting-open-the-skull-253042>

У Японії використовують стовбурові клітини для реабілітації пацієнтів із травмою хребта

Лікування стовбуровими клітинами допомогло покращити рухову функцію двох із чотирьох пацієнтів із травмою спинного мозку в першому клінічному дослідженні такого роду, заявили японські вчені. Сьогодні не існує ефективного лікування паралічу, спричиненого серйозними травмами спинного мозку, які отримали понад 150 тис. пацієнтів тільки в Японії, із 5 тис. нових випадків щороку. Зараз учені продовжують спостереження за всіма учасниками та планують майбутні випробування.

Співробітники Університету Кейо (Токіо, Японія) проводять своє дослідження з використанням індукованих плюрипотентних стовбурових клітин (iPS). За результатами випробування вчені повідомили, що оцінка рухової функції у двох пацієнтів покращилася після операції з імплантації понад двох мільйонів клітин, отриманих з iPS, у спинний мозок. Двоє досліджуваних не продемонстрували покращень у здатності відчувати або рухатися. Для оцінки використовували міжнародний стандарт неврологічної класифікації травми спинного мозку American Spinal Injury Association (ASIA), за якого рівень E відповідає нормі, а рівень A означає повне ураження та відсутність як чутливої, так і моторної функції. Один пацієнт у період після операції здобув рівень C і може рухати деякими м'язами рук і ніг, але не може стояти самостійно. Інший досяг рівня D і може самостійно стояти; зараз цей учасник вчиться ходити. Жодних серйозних побічних ефектів у всіх чотирьох випадках після року моніторингу не спостерігалось.

Перепрограмовані або індуковані iPS створюються шляхом повернення дорослих клітин до ембріонально-подібного стану, з якого їх можна спонукати розвиватися в інші типи клітин. У цьому дослідженні iPS, отримані від донора, використовували для створення нервових клітин-попередників. Два мільйони таких клітин були введені в місце травми кожного пацієнта, де вони розвивалися в нейрони та гліальні клітини. Реципієнти отримували імуносупресивні препарати протягом шести місяців після операції, щоб запобігти реакції відторгнення.

Початкове дослідження університету було схвалено урядом у 2019 році, а першу операцію проведено у 2021 році. Дані про пацієнтів залишаються конфіденційними, проте науковці зосереджуються на особах, які отримали травми за 14-28 днів до втручання.

Джерело: <https://www.nature.com/articles/d41586-025-00863-0#:~:text=A%20paralysed%20man%20can%20stand,people%20who%20are%20fully%20paralysed>

За матеріалами <https://health-ua.com/news>

Ще більше новин — на спеціалізованому медичному порталі



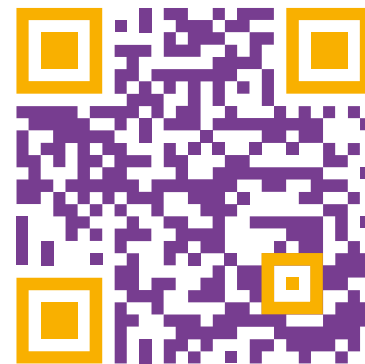


Health-ua.com

Спеціалізований
медичний
портал



С1-ІНГІБІТОР ДЛЯ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ ІЗ СПАДКОВИМ АНГІОНЕВРОТИЧНИМ НАБРЯКОМ (САН)



↓ С1-ІНГ, схвалений для профілактики та невідкладного лікування нападів у пацієнтів дитячого віку, підлітків та дорослих¹

15+ С1-ІНГ, понад 15 років досвіду застосування в клінічній практиці²

💉 1 фіксована доза для рутинної профілактики для різних вікових груп²

☰ можливість покращити якість життя³

✓ лікування, яке добре переноситься²



Посилання: 1. Maurer M, et al. Allergy. 2022 <https://doi.org/10.1111/all.15214>. 2. Lunn M. et al. Journal of Blood Medicine. 2010;1:163-170. 3. Lumry WR, et al. Allergy Asthma Proc. 2014;35:371-376.

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу СІНРАЙЗ
Склад: Діюча речовина: C1 esterase inhibitor (human); 1 флакон з порошком містить 500 МО інгібітора С1-естерази людини, що після відновлення відповідає концентрації 100 МО/мл; загальний вміст білка у відновленому розчині становить 15 ± 5 мг/мл. **Лікарська форма.** Порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби, що застосовуються при спадковому ангіоневротичному набряку. Інгібітор С1, отриманий з плазми. Код АТХ В06А С01. **Показання.** Лікування і профілактика нападів ангіоневротичного набряку перед проведенням процедур у дорослих і дітей (віком від 2 років) зі спадковим ангіоневротичним набряком (САН). Рутинна профілактика нападів ангіоневротичного набряку у дорослих та дітей (віком від 6 років) з важкими і рецидивуючими нападами спадкового ангіоневротичного набряку (САН), які не переносять або недостатньо захищені пероральним профілактичним лікуванням, або у пацієнтів, які неадекватно реагують на повторне невідкладне лікування. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** Найбільш поширеними побічними реакціями, що спостерігалися після інфузії препарату Сінрайз в клінічних дослідженнях, були головний біль і нудота. Побічні реакції, що спостерігалися при застосуванні препарату Сінрайз, класифікуються за системно-органими класами MedDRA та абсолютною частотою. Частота визначається як дуже часто (≥1/10), часто (від ≥1/100 до <1/10), нечасто (від ≥1/1 000 до <1/100), рідко (від ≥1/10 000 до <1/1 000), дуже рідко (<1/10 000) і невідомо (не можна оцінити за наявними даними). Побічні реакції, про які повідомлялося у клінічних дослідженнях та післяреєстраційних звітах: реакція підвищеної чутливості, головний біль, запаморочення, нудота, блювання, висип, еритема, свербіж, висип/еритема у місці ін'єкції, біль у місці інфузії, гіпертермія. Загалом безпека та

переносимість препарату Сінрайз однакові у дітей, підлітків і дорослих. **Фармакологічні властивості.** **Фармакодинаміка.** Механізм дії. Інгібітор С1 входить до складу надродина білків інгібітора серинової протеази, або серпіну. Основна функція серпінів полягає в регуляції активності серинових протеаз. Інгібітор С1 являє собою одноланцюговий глікопротеїн, виявлений в плазмі, який в зрілому стані складається з 478 амінокислот із середньою молекулярною масою 105 кД. Інгібітор С1 інгібує систему комплементу шляхом зв'язування з C1r і C1s, двома активними ферментними субодинами першого компонента системи комплементу (C1) в класичному шляху, а також з манозозв'язуючими лектинасоційованими сериновими протеазами в лектиновому шляху. Основним субстратом активованого ферменту С1 є С4; відсутність інгібування С1 призводить до зниження рівня С4. С1 є найбільш важливим інгібітором активації контакту і регулює контактну систему і внутрішній шлях коагуляції шляхом зв'язування та інактивації калікреїну і фактора XIIa. Оскільки ці шляхи є частиною посиленних ферментних каскадів, без інгібітора С1 спонтанна або тригерна активація цих шляхів може призвести до безперешкодної активації та набряку. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла. Зберігати в недоступному для дітей місці! За рецептом. **Виробник.** Такеда Мануфактурінг Австрія АГ, Австрія. **Р. П. МОЗ України** № UA/18748/01/01 від 11.05.2021 року. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість лікарського засобу Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел. (044) 390-09-09 Email: AE.Ukraine@takeda.com. ТОВ «Такеда Україна», вул. Солом'янська, 11, БЦ Eleven, 11-й поверх, 03110, Київ, Україна. Тел.: +380 44 390 09 09. Факс: +380 44 390 29 29. E-mail: ua-office@takeda.com

Містить рекламу. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації у виданнях, що призначені для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

© ТОВ «Такеда Україна» 2025. Всі права захищені. «ТАКЕДА» та є зареєстрованими торговельними марками компанії «Takeda Pharmaceutical Company Limited».

ТОВ «Такеда Україна», вул. Солом'янська, 11, БЦ Eleven, 11-й поверх, 03110, Київ, Україна. Тел.: +380 44 390 09 09. Факс: +380 44 390 29 29. E-mail: ua-office@takeda.com