Nestab_stenokardia.qxd 19.11.2007 10:55 Page 3

содержание

КАРДИОЛОГИЯ

Ранняя госпитальная помощь при нестабильной стенокардии, инфаркте миокарда без элевации сегмента ST 5

Коррекция углеводного обмена у больных инфарктом миокарда
В.И. Паньків 14

Гипертонические кризы: современные принципы терапии
М.Н. Долженко 19

НЕВРОЛОГИЯ

Догоспитальная помощь при ишемическом инсульте 22

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Инфекционно-токсический шок
Ж.И. Возианова, А.В. Шкурба 27

Лечение злокачественной гипертермии
Н.А. Шнайдер 34

ТОКСИКОЛОГИЯ

Інтоксикація фосфорорганічними сполуками
В.С. Ткачишин 46

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Узелковый полиартериит: абдоминально-кардиальная форма, острое течение
Е.А. Якименко, Л.В. Закатова, В.В. Тбилели, Н.Н. Антипова 50

СТАНДАРТЫ

Пароксизмальна тахікардія з вузькими комплексами (I47) 54

Пароксизмальна тахікардія з широкими комплексами (I47) 54

Гостре порушення мозкового кровообігу (I60-I66) 55

Енцефалопатія (I67.4) 55

Післяреанімаційна підтримка 55

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нестероидные противовоспалительные препараты на догоспитальном этапе 56

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ СПРАВОЧНИК

Кетолонг-Дарниця 60

ДАЙДЖЕСТ

Интенсивная терапия при полиорганной недостаточности, сепсисе и шоке (2006) 42

Новые стратегии антитромбоцитарной терапии при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST: акцент на бивалирудин 45

Десять фактов о безопасности пациентов 52

Раннее обнаружение повреждения миокарда при использовании новой высокочувствительной пробы на тропонин I 52

Тромбин человека для местного использования в хирургии 59

Издательский дом «Здоровье Украины»
периодические издания для врачей

Здоров'я України
Медична газета
Подписной индекс 35272

Практична ангіологія
Подписной индекс 94976

Клінічна імунологія
Алергологія
Інфектологія
Подписной индекс 94977

Медицинские аспекты здоровья женщины
Подписной индекс 95404

Рациональная фармакотерапия
Научно-практический журнал для врачей
Подписной индекс 96488

Бібліотека «Здоров'я України»

НЕЙРО NEWS
Подписной индекс 96489

Острые и неотложные состояния в практике врача
Подписной индекс 95403

www.health-ua.org

Здоров'я України
Видавничий дім

редакционная коллегия

НАУЧНЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ

Зозуля Иван Саввич
Д. м. н., профессор, проректор по научной работе и заведующий кафедрой медицины неотложных состояний НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Викторов Алексей Павлович
Д. м. н., профессор, заведующий отделом фармакологического надзора Государственного фармакологического центра МЗ Украины, заведующий курсом клинической фармакологии с лабораторной диагностикой НМУ имени А.А. Богомольца, г. Киев

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бабак О.Я.
Д. м. н., профессор, директор Института терапии АМН Украины имени Л.Т. Малой, г. Харьков

Березняков И.Г.
Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии ХМАПО, г. Харьков

Боброва В.И.
Д. м. н., профессор кафедры медицины неотложных состояний НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Бутылин В.Ю.
К. м. н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и медицины катастроф НМУ имени А.А. Богомольца, г. Киев

Верткин А.М.
Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и внутренних болезней Российского государственного медицинского стоматологического университета, г. Москва

Вершигора А.В.
Главный врач Киевской городской станции скорой медицинской помощи и медицины катастроф, главный внештатный специалист МЗ Украины, г. Киев

Денисюк В.И.
Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова

Дзяк Г.В.
Академик АМН Украины, д. м. н., профессор, ректор Днепропетровской государственной медицинской академии

Заболотный Д.И.
Д. м. н., профессор, член-корреспондент АМН Украины, директор Института отоларингологии имени А.И. Коломийченко АМН Украины, главный оториноларинголог МЗ Украины, г. Киев

Иванов Д.Д.
Д. м. н., профессор кафедры нефрологии НМАПО имени П.Л. Шупика, главный детский нефролог МЗ Украины, г. Киев

Евтушенко С.К.
Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой неврологии Донецкого медицинского университета

Калюжная Л.Д.
Д. м. н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Кузнецов В.Н.
Профессор, заведующий кафедрой психиатрии НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Мальцев В.И.
Д. м. н., профессор, заведующий сектором организации и координации клинических испытаний Государственного фармакологического центра МЗ Украины, г. Киев

Маньковский Б.Н.
Д. м. н., профессор, заместитель директора и руководитель отдела профилактики и лечения сахарного диабета Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

Мищенко Т.С.
Д. м. н., профессор, руководитель отдела сосудистой патологии головного мозга Института неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, главный невролог МЗ Украины, г. Харьков

Мостовой Ю.М.
Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Винницкого медицинского университета имени Н.И. Пирогова

Пархоменко А.Н.
Д. м. н., профессор, заведующий отделом реанимации и интенсивной терапии Национального научного центра «Институт кардиологии имени Н.Д. Стражеско», г. Киев

Перцева Т.А.
Д. м. н., профессор, член-корреспондент АМН Украины, заведующая кафедрой терапии № 2 Днепропетровской государственной медицинской академии

Поворознюк В.В.
Д. м. н., профессор, руководитель отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата Института геронтологии АМН Украины, директор Украинского научно-медицинского центра проблем остеопороза, г. Киев

Радченко В.А.
Д. м. н., профессор, заместитель директора по научной работе Института патологии позвоночника и суставов имени М.И. Ситенко АМН Украины, г. Харьков

Рощин Г.Г.
Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой медицины катастроф НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Снисарь В.И.
Д. м. н., профессор кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний факультета последипломного образования Днепропетровской государственной медицинской академии

Тронько Н.Д.
Д. м. н., профессор, член-корреспондент АМН Украины, директор Института эндокринологии и обмена веществ имени В.П. Комисаренко АМН Украины, г. Киев

Хилобок-Яковенко Е.В.
Заведующая отделением реанимации новорожденных Негосударственной акушерско-гинекологической клиники ISIDA, член правления Ассоциации неонатологов Украины, г. Киев

Шлапак И.П.
Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Шуба Н.М.
Д. м. н., профессор кафедры ревматологии НМАПО имени П.Л. Шупика, главный ревматолог МЗ Украины, г. Киев

Шунько Е.Е.
Д. м. н., профессор, заведующая кафедрой неонатологии НМАПО имени П.Л. Шупика, главный неонатолог МЗ Украины, г. Киев

Яворская В.А.
Д. м. н., профессор кафедры невропатологии и нейрохирургии ХМАПО, г. Харьков

Учредитель
ООО «Видавничий дім «Здоров'я України»

Генеральный директор
Игорь Иванченко

Медицинский консультант
Валерий Кидонь

Издатель
ТОВ «ГІРА «Здоров'я України»

Директор
Наталья Воронина
n.voronina@health-ua.com

Координатор проекта
Галина Липелис
lipelis@health-ua.com

Медицинский редактор
Александр Корцыгин
a.kortcigin@health-ua.com

Начальник редакционного отдела
Наталья Атрохина
natrokhina@health-ua.com

Литературный редактор/корректор
Алла Горбань
Елена Коробка
Галина Яковенко

Дизайн/верстка
Александр Воробьев

Менеджер по рекламе
Виктория Черникова
chernikova@health-ua.com

Начальник производственного отдела
Ивалин Крайчев

Отдел распространения
(044) 223-31-96, 223-31-98
podpiska@health-ua.com

Регистрационное свидетельство
КВ № 10775 от 22.12.2005

Подписной индекс
95403

Подписано в печать 19. 11. 2007
Печать – ООО «Издательский дом «Аванпост-Прим».
03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3

Тираж 10 000 экз.

Редакция может публиковать материалы, не разделяя точки зрения авторов.
За достоверность фактов, цитат, имен, географических названий и иных сведений отвечают авторы.
Статьи с пометкой *** публикуются на правах рекламы. Ответственность за содержание рекламных материалов несет рекламодатель. Перепечатка материалов допускается только с разрешения редакции.
Рукописи не возвращаются и не рецензируются.

Адрес редакции:
03049, г. Киев, ул. Богдановская, 10, офис 6
Тел./факс: (044) 587-50-41, 587-50-42

Nestab_stenokardia.qxd 19.11.2007 10:55 Page 5

Ранняя госпитальная помощь при нестабильной стенокардии, инфаркте миокарда без элевации сегмента ST

Рекомендации по ведению нестабильной стенокардии/инфаркта миокарда без элевации сегмента ST Американского кардиологического колледжа и Американской ассоциации сердца (2007)

Выбор первичной тактики лечения

Пациенты с нестабильной стенокардией (НС) или инфарктом миокарда (ИМ) без элевации сегмента ST, подозрением на острый коронарный синдром (ОКС), расщеплениями сегмента ST или положительными сердечными биомаркерами (стабильной гемодинамикой) должны соблюдать постельный режим, проводить мониторирование сердечного ритма (предупреждение повторной ишемии) до определения тактики дальнейшего лечения (инвазивного или консервативного) (табл. 1). В отделении проводится контроль основных жизненных функций, состояния сознания. Все должно быть приготовлено для проведения дефибрилляции при желудочковой фибрилляции. При отсутствии основных осложнений – устойчивой желудочковой тахикардии или фибриляции, синусовой тахикардии, высокой блокады атриовентрикулярного узла, устойчивой гипотензии, повторной ишемии, которая проявляется симптоматически или изменениями сегмента ST, механического дефекта (дефекта межжелудочковой перегородки или митральной регургитации), сердечной недостаточности (СН) – пациенты должны наблюдаться в отделении около 24 часов. Мониторирование проводится на протяжении более короткого промежутка времени больным с нормальной функцией левого желудочка (ЛЖ), отсутствием некроза или его минимальным проявлением, после успешно проведенной реперфузии.

Пациентам с высоким риском развития ОКС назначают лечение, указанное выше. При наличии противопоказаний таким больным следует назначать β-блокаторы, антикоагулянты, ингибиторы гликопротеинов IIb/IIIa, тиенопиридин (начало лечения клопидогрелем может быть отложено до принятия решения о проведении реваскуляризации). С помощью обычного ангиографического доступа при отсутствии противопоказаний проводится коронарная ангиография и реваскуляризация. Благодаря этому приему данный вид лечения назван стабилизирующим. В настоящее время все чаще прибегают к методам более агрессивного ведения – коронарной ангиографии и реваскуляризации, которые проводятся в течение первых 24 часов после поступления. При данном виде терапии наиболее рационально назначение антикоагулянтов и антитромботических препаратов. Альтернативный вид лечения – начальная консервативная терапия, которую проводят у пациентов с повторной ишемией или при высоком уровне риска. При ишемии необходимо оценивать функции ЛЖ, поскольку при их ослаблении обязательно назначают ингибиторы АПФ, β-блокаторы; при наличии СН и сахарного диабета – ангтагонисты альдостерона; при наличии патологии коронарных сосудов – проведение аортокоронарного шунтирования (АКШ). При проведении коронарной ангиографии возможна одновременная запись вентрикулограммы ЛЖ. Для оценивания функции ЛЖ можно также использовать эхокардиографию (ЭхоКГ), ядерную вентрикулографию, магнитно-резонансную томографию (МРТ), митральную регургитацию или компьютерную томографию (КТ).

Таблица 1. Выбор первичной тактики лечения (инвазивного или консервативного)

Предпочтительная тактика	Характеристика пациента (симптомы, проявления)
Инвазивное лечение	Повторный приступ стенокардии, ишемия покоя или низкий уровень эффективности проводимой терапии Повышение сердечных биомаркеров (тропонин I, тропонин T) Недавняя либо новоявленная депрессия сегмента ST Признаки и симптомы СН, появившаяся либо осложнившаяся митральная регургитация Факторы риска при неинвазивном обследовании Нестабильность гемодинамики Устойчивая желудочковая тахикардия Чрескожное коронарное вмешательство в течение последних 6 месяцев Предыдущее аортокоронарное шунтирование Высокий уровень риска (тромболизис при ИМ) Сниженная функция ЛЖ (менее 40%)
Консервативное лечение	Низкий уровень риска, высокий уровень риска (при желании пациента, при отсутствии каких-либо противопоказаний, осложнений)

Nestab_stenokardia.qxd 19.11.2007 10:55 Page 6

Антиишемическая и анальгезирующая терапия

Класс I

1. Всем пациентам с НС или ИМ без элевации сегмента ST назначают постельный режим в течение всего периода ранней госпитализации (уровень доказательности С).

2. Подачу кислородной смеси назначают пациентам с ИМ без элевации сегмента ST и НС, у которых наблюдается сатурация артериальной крови менее 90%, дистресс-синдром или высокий риск развития гипоксемии (для длительного измерения сатурации используется пульсоксиметр) (уровень доказательности В).

3. Всем пациентам с НС или ИМ без элевации сегмента ST и продолжающимся сердечным дискомфортом назначают нитроглицерин (0,4 мг) сублингвально каждые 5 минут (3 дозы), после чего оценивают ситуацию и, если потребуется, назначают нитроглицерин внутривенно (уровень доказательности С).

4. Пациентам с нестабильной НС или ИМ без элевации сегмента ST для лечения устойчивой ишемии, СН, гипертензии назначают нитроглицерин внутривенно, что не должно препятствовать основному лечению β-блокаторами или ингибиторами рецепторов АПФ (уровень доказательности В).

5. Пероральный прием β-блокаторов следует назначать в течение первых 24 часов пациентам без таких признаков: СН, возможности снижения сердечного выброса, повышенного риска кардиогенного шока и других противопоказаний (интервала PR более 0,24 с, блокады 2-3-й степени, бронхиальной астмы [БА], аллергических реакций дыхательных путей) (уровень доказательности В).

6. Пациентам с НС или ИМ без элевации сегмента ST, с продолжающейся повторной ишемией и противопоказаниями к применению β-блокаторов назначают недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (верапамил или дилтиазем), при отсутствии клинически существенной дисфункции ЛЖ или других противопоказаний (уровень доказательности В).

7. Ингибиторы рецепторов АПФ назначают в первые 24 часа всем пациентам с НС или ИМ без элевации сегмента ST, с застойными процессами в легких, снижением фракции выброса ЛЖ до 0,40, при отсутствии гипотонии (систолическое артериальное давление [САД] ниже 100 мм рт. ст.) или других известных противопоказаний (уровень доказательности А).

8. Блокаторы рецепторов ангиотензина назначают пациентам с НС и ИМ без элевации сегмента ST, толерантным к ингибиторам рецепторов АПФ или с клиническими и инструментальными (радиологическими) признаками СН, а также сердечным выбросом ЛЖ менее 0,4 (уровень доказательности А).

9. В связи с повышенным риском смерти, повторного инфаркта, гипертонии, СН, разрыва миокарда следует прекратить применение нестероидных противовоспалительных средств (неселективных препаратов или блокаторов циклооксигеназы) (уровень доказательности С).

Класс IIa

1. Всем пациентам с НС или ИМ без элевации сегмента ST следует назначать подачу кислородной смеси в течение первых 6 часов (уровень доказательности С).

2. При отсутствии противопоказаний всем пациентам с постоянным дискомфортом за грудиной (когда нет эффекта от приема нитроглицерина) следует назначать морфина сульфат внутривенно (уровень доказательности В).

3. β-блокаторы следует назначать внутривенно пациентам с гипертонией (НС или ИМ без элевации сегмента ST) при отсутствии следующих признаков: СН, возможности снижения сердечного выброса, повышенного риска кардиогенного шока и других противопоказаний к назначению β-блокаторов (интервал PR более 0,24 с, блокада 2-3-й степени, БА, аллергические реакции дыхательных путей) (уровень доказательности В).

4. После проведения полноценного лечения β-блокаторами и нитратами пациентам с повторной ишемией назначают недигидропиридиновые антагонисты кальциевых каналов длительного действия (уровень доказательности С).

5. Пероральное назначение ингибиторов рецепторов АПФ проводится в первые 24 часа всем пациентам с НС или ИМ без элевации сегмента ST, при отсутствии застоя в легких, снижения фракции выброса ЛЖ до 0,40, гипотонии (САД ниже 100 мм рт. ст.) или других известных противопоказаний (уровень доказательности В).

6. Внутриаортальная баллонная контрапульсация проводится пациентам с НС или ИМ без элевации сегмента ST при острой ишемии или частых приступах даже на фоне проводимой интенсивной терапии; после проведения коронарной ангиографии пациентам с гемодинамической нестабильностью или механическими осложнениями ИМ (уровень доказательности С).

Класс IIb

1. Пациентам с НС или ИМ без элевации сегмента ST можно назначить недигидропиридиновые антагонисты кальциевых каналов длительного действия вместо β-блокаторов (уровень доказательности В).

2. Если у пациентов с НС или ИМ без элевации сегмента ST продолжаются симптомы ишемии или гипертонии при адекватной терапии β-блокаторами, следует назначать дигидропиридиновые антагонисты кальция немедленного действия (уровень доказательности В).

Класс III

1. Нитраты не следует назначать пациентам с САД ниже 90 или на 30 мм рт. ст. выше среднего значения, острой брадикардией (менее 50 уд./мин), тахикардией (более 100 уд./мин), при отсутствии симптоматической СН или инфаркта правого желудочка (уровень доказательности С).

2. Пациентам с НС или ИМ без элевации сегмента ST и при отсутствии β-блокады не следует назначать дигидропиридиновые антагонисты кальция (уровень доказательности А).

3. Не следует назначать нитроглицерин или нитраты пациентам, которые за 24 часа принимали ингибиторы фосфодиэстеразы для улучшения эректильной функции (силденафил) или за 48 часов принимали тадафил. К сожалению, неизвестной остается возможность назначения нитратов после приема варденафила (уровень доказательности С).

4. Не следует назначать ингибиторы рецепторов АПФ внутривенно в течение первых 24 часов после случая НС или ИМ без элевации сегмента ST в связи с риском развития гипотонии (исключением могут быть пациенты с рефрактерной гипертонией) (уровень доказательности В).

5. Нежелательно назначать β-блокаторы внутривенно пациентам с противопоказаниями (признаки СН, низкий уровень фракции сердечного выброса, высокий риск развития кардиогенного шока) (уровень доказательности А).

Nestab_stenokardia.qxd 19.11.2007 10:55 Page 7

6. Не следует назначать нестероидные противовоспалительные препараты (неселективные или селективные) из-за повышенного риска смерти, повторного инфаркта, гипертонии, СН, разрыва миокарда (уровень доказательности С).

Оптимальное лечение при НС или ИМ без элевации сегмента ST преследует две цели: немедленное уменьшение степени ишемии и предотвращение смерти или повторного ИМ. Это достигается с помощью проведения антиишемической и антитромбоцитарной терапии (табл. 2), анализа риска, использования инвазивных методов. Пациенты со средним или высоким уровнем риска развития серьезных осложнений (рефрактерной ишемии, гемодинамической нестабильности) должны находится в специализированном кардиологическом отделении, где им смогут провести диагностические и лечебные процедуры. Катетеризацию сердца проводит персонал, который имеет необходимые разрешения на проведение инвазивных коронарных процедур – неотложной сердечной хирургии и сердечной анестезии.

Рекомендации по проведению антиишемической терапии на фоне длительной ишемии или других факторов риска (класс I)*

• Постельный режим с постоянным мониторированием сердечного ритма. Назначение кислородной смеси при сатурации артериальной крови менее 90%, при респираторном дистрессе и других признаках гипоксемии. Постоянное мониторирование сатурации артериальной крови с помощью пульсоксиметра.

• Назначение нитроглицерина (0,4 мг) каждые 5 минут (3 дозы) с возможным последующим внутривенным назначением. Назначение нитроглицерина внутривенно в первые 48 часов после приступа НС или ИМ без элевации сегмента ST для лечения стойкой ишемии, СН или гипертонии. Назначение нитроглицерина внутривенно не должно препятствовать приему других препаратов снижающих уровень смертности, β-блокаторов и ингибиторов рецепторов АПФ.

• Назначение β-блокаторов перорально в первые 24 часа при отсутствии противопоказаний (СН) независимо от сопутствующего проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). При наличии противопоказаний к назначению β-блокаторов проводят лечение недигидропиридиновыми антагонистами кальция (верапамилом, дилтиаземом) (при отсутствии острой дисфункции ЛЖ).

• Ингибиторы рецепторов АПФ перорально назначают в первые 24 часа при застое в легких, фракции выброса ЛЖ менее 0,40, отсутствии гипотонии (САД менее 100 или на 30 мм рт. ст. меньше, чем исходное АД) и противопоказаний. Ингибиторы рецепторов ангиотензина назначают пациентам с НС или ИМ без элевации сегмента ST, при отсутствии чувствительности к ингибиторам рецепторов АПФ и наличии клинических и радиологических признаков СН или фракции выброса ЛЖ менее 0,4.

Примечание: * – повторный приступ ишемии или связанные с ней изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) (0,05 мВ или сильная депрессия сегмента ST, блокада ножки пучка Гиса) в покое или при малой активности, ишемия с признаками СН, ритм галопа, появление новой или ухудшение старой митральной регургитации, нестабильность гемодинамики или снижение функции ЛЖ (фракция выброса ЛЖ менее 0,4 при проведении неинвазивного исследования), серьезная желудочковая аритмия.

Для достижения этих двух целей также проводят первичную медикаментозную помощь и планирование лечения первичного процесса, который привел к данному проявлению. Большинству пациентов при поступлении или спустя определенный короткий период после проведенного лечения назначают его дальнейшие этапы. Некоторые больные будут нуждаться в неотложной сердечной катетеризации, а также проведении внутриаортальной баллонной контрапульсации.

Для пациентов, которым проводится первичное консервативное лечение, подкожное введение эноксапарина и фондапаринукса по сравнению с внутривенной инфузией нефракционированного гепарина (НГ) показало лучшие результаты. Также снизился уровень риска развития гепарин-инициированной тромбоцитопении. При приеме фондапаринукса наблюдается гораздо меньшее количество случаев кровотечения, чем при приеме эноксапарина. Следует отметить, что никаких рандомизированных исследований с этими данными не проводилось (OASIS 5).

Дополнительные рекомендации

Если у пациента, который проходил консервативное лечение, появилась потребность в проведении ЧКВ, то при первоначальном приеме фондапаринукса ему назначают НГ в дозе 50-60 Ед/кг внутривенно болюсно (комбинация этих препаратов еще не достаточно изучена). Для пациентов, которые первоначально принимали эноксапарин, возможно его дополнительное внутривенное введение (табл. 2).

Рекомендации по проведению антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии пациентам с установленной НС или ИМ без элевации сегмента ST

Рекомендации написаны в виде алгоритмов (требований для проведения антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии, показаний к проведению ангиографии) (схемы 1, 2, 3). Дозировка указана в таблице 2.

Рекомендации по проведению антитромбоцитарной терапии
Класс I

1. Аспирин назначается всем пациентам с НС или ИМ без элевации сегмента ST при поступлении в отделение и при отсутствии у них непереносимости данного препарата (уровень доказательности А) (схема 1, 2).

2. Клопидогрель (ударная доза, затем поддерживающая) назначается всем пациентам с НС или ИМ без элевации сегмента ST, которым противопоказан аспирин из-за гиперчувствительности или гастроинтестинальной непереносимости (уровень доказательности А).

3. Пациентам с НС или ИМ без элевации сегмента ST с зафиксированными в анамнезе случаями гастроинтестинального кровотечения при назначении аспирина и клопидогреля следует также назначать препараты, снижающие риск развития гастроинтестинального кровотечения (ингибиторы протонной помпы) (уровень доказательности В).

4. Пациентам с НС или ИМ без элевации сегмента ST после первоначального инвазивного лечения назначают антитромбоцитарную терапию как дополнение к аспирину перед проведением диагностической ангиографии совместно с клопидогрелем (ударная доза, затем поддерживающая), либо внутривенное введение ингибиторов гликопротеинов IIb/IIIa (уровень доказательности А); абциксимаб (ингибитор гликопротеинов IIb/IIIa) – при отсутствии

Nestab_stenokardia.qxd 19.11.2007 10:55 Page 8

Таблица 2. Дозировка антитромботических препаратов и антикоагулянтов у пациентов с НС или ИМ без элевации сегмента ST[1]

Препарат	Первичное лечение	Лечение во время проведения ЧКВ		Лечение после проведения ЧКВ	Лечение после выписки из клиники
		Пациент получал первичную терапию	Пациент не получал первичную терапию		
Пероральная антитромбоцитарная терапия					
Аспирин[2]	Препарат в дозе 162 или 325 мг в неэнтерической форме, перорально или для разжевывания	Никакого дополнительного лечения	Препарат в дозе 162 или 325 мг в неэнтерической форме, перорально или для разжевывания	Назначение препарата в дозе 162 или 325 мг в течение 1 мес после установки непокрытого стента; в течение 3 мес после установки стента с выделением сиролимуса; в течение 6 мес после установки стента с выделением паклитаксела, в дальнейшем ежедневно в дозе 75 или 162 мг	Назначение препарата в дозе 162 или 325 мг в течение 1 мес после установки непокрытого стента; в течение 3 мес после установки стента с выделением сиролимуса; в течение 6 мес после установки стента с выделением паклитаксела, в дальнейшем ежедневно в дозе 75 или 162 мг
Клопидогрель	Ударная доза 300-600 мг перорально; поддерживающая доза 75 мг перорально ежедневно	Возможно назначение 2-й ударной дозы 300 мг, если предыдущая составила 300 мг	Ударная доза 300-600 мг перорально	При установке непокрытых стентов – препарат в дозе 75 мг ежедневно в течение 1 года; для стентов с выделением сиролимуса – 75 мг ежедневно в течение 1 года (если пациенты с невысоким риском кровотечения)	При установке непокрытых стентов – препарат в дозе 75 мг ежедневно в течение 1 года; для стентов с выделением сиролимуса – 75 мг ежедневно в течение 1 года (если пациенты с невысоким риском кровотечения)
Тиклопидин	Ударная доза 500 мг перорально; поддерживающая доза 250 мг перорально 2 раза в день	Нет дополнительного лечения	Ударная доза 500 мг перорально	Поддерживающая доза 250 мг перорально 2 раза в день (длительность лечения такая же, как и при приеме клопидогреля)	Поддерживающая доза 250 мг перорально 2 раза в день (длительность лечения такая же, как и при приеме клопидогреля)
Антикоагулянты					
Бивалирудин	0,1 мг/кг болюсно или 0,25 мг/кг/ч в виде инфузии	0,5 мг/кг болюсно, повышение инфузии до 1,75 мг/кг/ч	0,75 мг/кг болюсно, повышение инфузии до 1,75 мг/кг/ч	Нет дополнительного лечения или продолжение инфузии только в течение 4 часов	–
Дальтепарин[3]	120 МЕ/кг подкожно каждые 12 часов (максимум 10 тыс. МЕ дважды в день)	В/в введение гликопротеинов IIb/IIIa, время активного свертывания – 200 с. Не назначать гликопротеины IIb/IIIa в/в при времени активного свертывания 250-300 с по HemoTec, 300-350 с по Hemochron	В/в введение гликопротеинов IIb/IIIa в дозе 60-70 ед/кг. Не назначать в/в введение гликопротеинов IIb/IIIa в дозе 100-140 ед/кг	Нет дополнительного лечения	–
Эноксапарин	Ударная доза 30 мг в/в болюсно; поддерживающая доза 1 мг/кг подкожно каждые 12 часов, повышать дозу на 1 мг/кг каждые 24 часа при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин	Последнее подкожное введение перед ЧКВ за 8 часов, никакого дополнительного лечения; при подкожном введении последней дозы более 8 часов назад – 0,3 мг/кг в/в болюсно	0,5-0,75 мг/кг в/в болюсно	Никакого дополнительного лечения	–
Фондапаринукс	2,5 мг подкожно ежедневно (при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин вводить не следует)	50-60 ед/кг в/в болюсно (рекомендовано исследователями OASIS 5)	50-60 ед/кг в/в болюсно (рекомендовано исследователями OASIS 5)	Никакого дополнительного лечения	–
Нефракционированный гепарин[4]	Ударная доза 60 ед/кг (максимально 4 тыс. ед) в/в болюсно; поддерживающая доза для в/в инфузии 12 ед/кг/ч (максимально 1 тыс. ед/ч) для поддержания активированного частичного тромбопластинового времени (приблизительно 50-70 с)	В/в введение гликопротеинов IIb/IIIa при времени активного свертывания 200 с. Не следует вводить гликопротеины IIb/IIIa при времени активного свертывания 250-300 с по HemoTec, 300-350 с по Hemochron	В/в введение гликопротеинов IIb/IIIa в дозе 60-70 ед/кг. Не следует вводить в/в гликопротеины IIb/IIIa 100-140 ед/кг	Никакого дополнительного лечения	–

Nestab_stenokardia.qxd 19.11.2007 10:55 Page 9

Продолжение таблицы 2. Дозировка антитромботических препаратов и антикоагулянтов у пациентов с НС или ИМ без элевации сегмента ST[1]

Препарат	Первичное лечение	Лечение во время проведения ЧКВ		Лечение после проведения ЧКВ	Лечение после выписки из клиники
Абциксимаб	Не требуется	Не требуется	Ударная доза 0,25 мг/кг в/в болюсно; поддерживающая доза 0,125 мкг/кг/мин (максимально 10 мкг/мин	Продолжать введение поддерживающей дозы в течение 12 часов	–
Эптифибатид	Ударная доза 180 мкг/кг в/в болюсно; поддерживающая доза 2,0 мкг/кг/мин в виде в/в инфузии, которую следует снизить на 50% при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин	Продолжение инфузии	Ударная доза 180 мкг/кг в/в болюсно, через 10 мин снова 180 мкг/кг; поддерживающая доза 2,0 мкг/кг/мин в виде в/в инфузии, которую следует снизить на 50% при клиренсе креатинина менее 50 мл/мин	Продолжать введение поддерживающей дозы в течение 18-24 часов	–
Тирофибан	Ударная доза 0,4 мкг/кг/мин в течение 30 минут в виде в/в инфузии; поддерживающая доза 0,1 мкг/кг/мин в виде в/в инфузии, которую следует снизить на 50% у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин	Продолжать инфузию	Ударная доза 0,4 мкг/кг/мин в течение 30 минут в виде в/в инфузии; поддерживающая доза 0,1 мкг/кг/мин в виде в/в инфузии, которую следует снизить на 50% у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин	Продолжать введение поддерживающей дозы в течение 18-24 часов	–

Примечание: [1] – препараты указаны в алфавитном порядке;
[2] – пациентам с риском развития кровотечения самая низкая начальная доза аспирина после проведения ЧКВ составляет 75-162 мг/день (класс IIa, уровень доказательности С);
[3] – у пациентов с НС или ИМ без элевации сегмента ST дальтепарин использовался ранее (до широкого распространения стентов, клопидогреля, ингибиторов гликопротеинов IIb/IIIa); в настоящее время эффективность и безопасность этого препарата не доказана;
[4] – некоторые врачи используют НГ в дозе 60 Ед/кг совместно с ингибиторами гликопротеинов IIb/IIIa, хотя клинических данных об эффективности препаратов именно в этой дозировке нет.

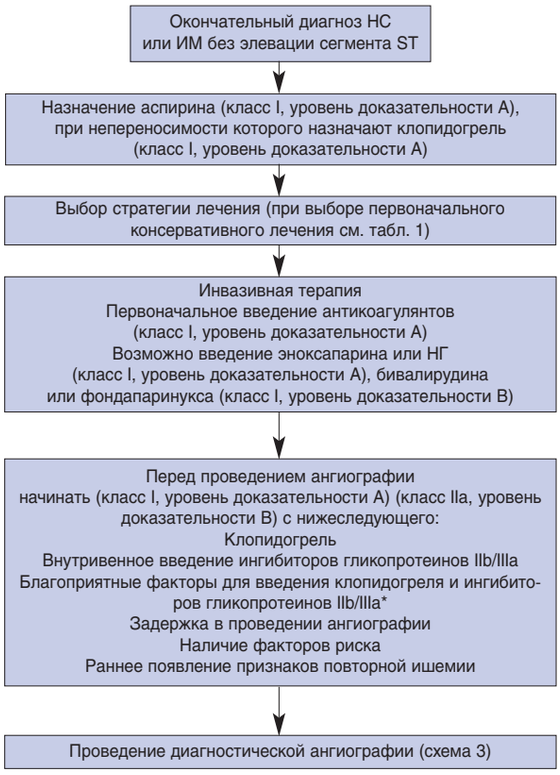


Схема 1. Алгоритм ведения пациентов с НС или ИМ без элевации сегмента ST и первоначально назначенной инвазивной терапией (Anderson J.L. J Am Coll Cardiol, 2007; 50: 157)

Примечание: * – допускается вероятность того, что введение ингибиторов гликопротеинов IIb/IIIa может не понадобиться, если за 6 часов до этого был введен клопидогрель в дозе 300 мг (класс I, уровень доказательности В для назначения клопидогреля) или бивалирудин как антикоагулянт (класс I, уровень доказательности В).

сложностей с проведением ангиографии и ЧКВ, в другом случае используют эптифибатид или тирофибан внутривенно (уровень доказательности В).

5. У пациентов с НС или ИМ без элевации сегмента ST, которым было назначено консервативное лечение вместе с аспирином, следует назначать клопидогрель (ударная доза, затем поддерживающая) в течение 1 месяца (уровень доказательности А), а идеально – в течение 1 года (уровень доказательности В).

6. При появлении признаков повторной ишемии, СН, серьезной аритмии пациентам с НС или ИМ без элевации сегмента ST следует провести диагностическую ангиографию (уровень доказательности А). Перед ее проведением допускается внутривенное введение ингибиторов гликопротеинов IIb/IIIa (ежедневная поддерживающая доза эптифибатида или тирофибана) (уровень доказательности А) вместе с аспирином и антикоагулянтами (уровень доказательности С).

Класс IIa

1. Пациентам с НС или ИМ без элевации сегмента ST, при наличии признаков повторной ишемии на фоне приема аспирина и клопидогреля, которым первоначально проведено консервативное лечение, следует назначить ингибиторы гликопротеинов IIb/IIIa и провести диагностическую ангиографию (уровень доказательности С).

2. Пациентам с НС или ИМ без элевации сегмента ST, которым первоначально было назначено инвазивное лечение, антитромбоцитарную терапию следует начинать с назначения клопидогреля (ударная, затем поддерживающая доза) и внутривенного введения гликопротеинов IIb/IIIa (уровень доказательности В); абциксимаба как ингибитора гликопротеинов IIb/IIIa – при отсутствии задержек с проведением ангиографии и ЧКВ, в другом случае используют эптифибатид или тирофибан внутривенно (уровень доказательности В).

Nestab_stenokardia.qxd 19.11.2007 10:55 Page 10

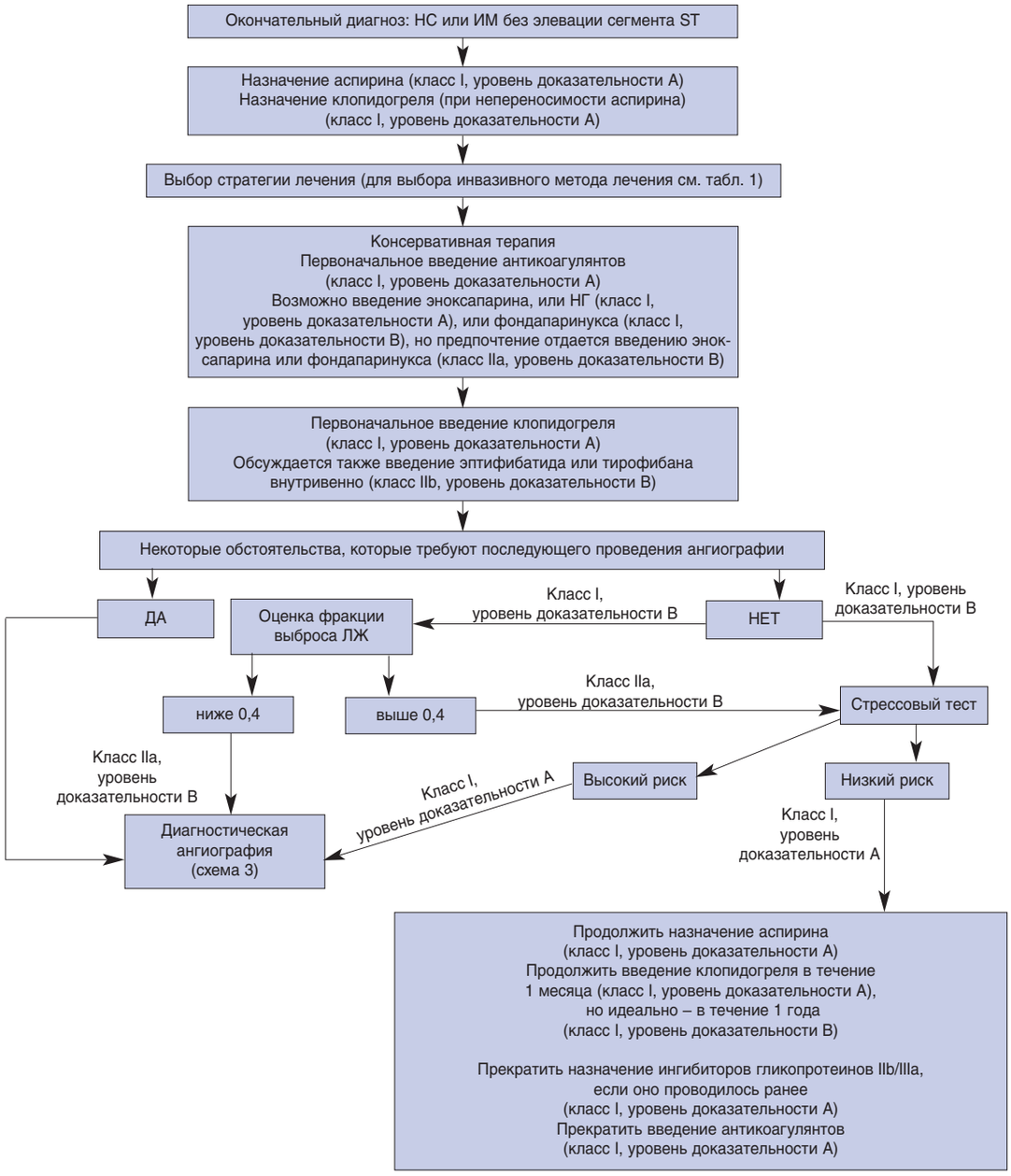


Схема 2. Алгоритм для пациентов с НС или ИМ без элевации сегмента ST и первоначально назначенным консервативным лечением (Anderson J.L. J Am Coll Cardiol, 2007; 50: 157)

3. Пациентам с НС или ИМ без элевации сегмента ST, которым перед проведением диагностической ангиографии был назначен бивалирудин как коагулянт, или за 6 часов до проведения катетеризации/ЧКВ было введено 300 мг клопидогреля не следует назначать ингибиторы гликопротеинов IIb/IIIa внутривенно (уровень доказательности В).

Класс IIb

Пациентам с НС или ИМ без элевации сегмента ST, которым первоначально было назначено консервативное лечение, к антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии следует добавить эптифибатид или тирофибан (уровень доказательности В).

Класс III

Абциксимаб назначают всем пациентам, которым не проводится ЧКВ (уровень доказательности А).

Рекомендации по проведению антикоагулянтной терапии

Класс I

Антикоагулянтная терапия должна проводиться одновременно с антитромбоцитарной всем пациентам с НС или ИМ без элевации сегмента ST при поступлении:

• всем пациентам, которым первоначально проводили инвазивное лечение, назначают эноксапарин и НГ, или бивалирудин и фондапаринукс;

• пациентам, которым первоначально проводили консервативное лечение, назначают эноксапарин, или НГ, или фондапаринукс;

• пациентам, которым первоначально назначали консервативное лечение, но у которых есть риск развития кровотечения, предпочтительнее назначать фондапаринукс (уровень доказательности В).

Nestab_stenokardia.qxd 19.11.2007 10:55 Page 11

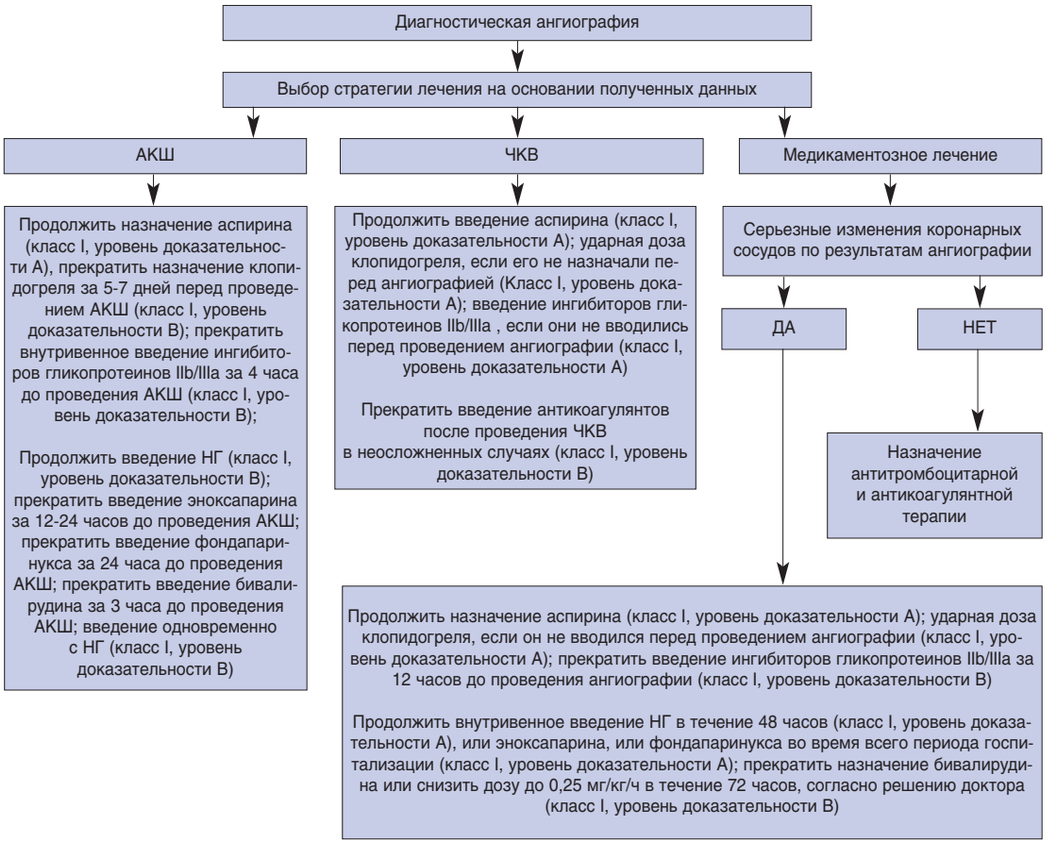


Схема 3. Ведение больных после проведения диагностической ангиографии (Anderson J.L. J Am Coll Cardiol, 2007; 50: 157)

Класс II

Пациентам с НС или ИМ без элевации сегмента ST, которым первоначально проводили консервативное лечение, предпочтительнее назначать эноксапарин или фондапаринукс, чем НГ, если только не планируется проведение АКШ в течение 24 часов (уровень доказательности B).

Дополнительные рекомендации
Класс I

1. Пациентам с НС или ИМ без элевации сегмента ST, которым первоначально было назначено консервативное лечение, при отсутствии показаний для проведения диагностической ангиографии (признаков повторной ишемии, СН, серьезной аритмии) следует проводить стрессовый тест (СТ) (уровень доказательности B):

• если при проведении СТ уровень риска оказался высоким, следует провести диагностическую ангиографию (уровень доказательности A);

• если при проведении СТ уровень риска оказался низким, такого пациента следует готовить к выписке (уровень доказательности A):

- продолжить назначение аспирина (уровень доказательности A);
- продолжать назначение клопидогреля в течение 1 месяца (уровень доказательности A), лучше – в течение 1 года (уровень доказательности B);
- прекратить внутривенное введение ингибиторов гликопротеинов IIb/IIIa (уровень доказательности A);
- продолжить назначение НГ в течение 48 часов или эноксапарина или фондапаринукса на протяжении всего периода госпитализации (8 дней), затем прекратить антикоагулянтную терапию (уровень доказательности A).

2. Пациентам с НС или ИМ без элевации сегмента ST, которым после проведения диагностической ангиографии было назначено проведение АКШ, следует:

• продолжить назначение аспирина (уровень доказательности A);

• прекратить введение клопидогреля за 5-7 дней до проведения АКШ (уровень доказательности B); при неотложных состояниях с увеличивающимся кровотечением следует проводить определенные мероприятия опытными хирургами (уровень доказательности C);

• прекратить внутривенное введение ингибиторов гликопротеинов IIb/IIIa (эптифибатида или тирофибана) за 4 часа до проведения АКШ (уровень доказательности B);

• антикоагулянтную терапию следует проводить таким образом:

- продолжить введение НГ (уровень доказательности B);
- прекратить назначение эноксапарина за 12-24 часа до проведения АКШ, дозировать вместе с НГ (уровень доказательности B);
- прекратить введение фондапаринукса за 24 часа до проведения АКШ, дозировать вместе с НГ (уровень доказательности B);
- прекратить назначение бивалирудина за 3 часа до проведения АКШ, дозировать вместе с НГ (уровень доказательности B).

3. Пациентам с НС или ИМ без элевации сегмента ST, которым после проведения диагностической ангиографии было назначено проведение ЧКВ, следует:

Nestab_stenokardia.qxd 19.11.2007 10:55 Page 12

• продолжить введение аспирина (уровень доказательности А);

• назначить введение ударной дозы клопидогреля, если пациент не принимал его до проведения диагностической ангиографии (уровень доказательности А);

• пациентам с высоким уровнем риска или тропонин-позитивным больным назначить внутривенное введение ингибиторов гликопротеинов IIb/IIIa (абциксимаба, эптифибатида или тирофибана), если их не назначали до проведения диагностической ангиографии (при выборе бивалирудина как антикоагулянта см. рекомендации класса IIa) (уровень доказательности А);

• прекратить проведение антикоагулянтной терапии после проведения ЧКВ в неосложненных случаях (уровень доказательности В).

4. Пациентам с НС или ИМ без элевации сегмента ST, у которых после проведения диагностической ангиографии было обнаружено значительное обструктивное заболевание коронарных сосудов, стоит начать проведение антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии (уровень доказательности С). Пациентам с атеросклерозом без значительного стеноза коронарных сосудов следует назначить длительный прием аспирина и другие меры вторичной профилактики (уровень доказательности С).

5. Пациентам с НС или ИМ без элевации сегмента ST, у которых после проведения диагностической ангиографии было обнаружено заболевание коронарных сосудов, следует проводить такое лечение:

• продолжить назначение аспирина (уровень доказательности А);

• назначить ударную дозу клопидогреля, если его не вводили до проведения диагностической ангиографии (уровень доказательности А);

• прекратить внутривенное введение ингибиторов гликопротеинов IIb/IIIa (уровень доказательности В);

• начать проведение антикоагулянтной терапии:
  - продолжить внутривенное введение НГ в течение 48 часов или до выписки из госпиталя, если его назначали перед проведением диагностической ангиографии (уровень доказательности А);
  - продолжить введение эноксапарина на протяжении всего периода госпитализации (8 дней), если его вводили до проведения диагностической ангиографии (уровень доказательности А);
  - продолжить введение фондапаринукса на протяжении всего периода госпитализации (8 дней), если его вводили до проведения диагностической ангиографии (уровень доказательности В);
  - прекратить введение бивалирудина или снизить дозу до 0,25 мг/кг/ч в течение 72 часов, если его вводили до проведения диагностической ангиографии (уровень доказательности В).

6. Пациентам с НС или ИМ без элевации сегмента ST, которым первоначально было назначено консервативное лечение, но не проводились диагностическая ангиография или СТ, следует:

• продолжить назначение аспирина (уровень доказательности А);

• продолжить введение клопидогреля в течение 1 месяца (уровень доказательности А), идеально – в течение 1 года (уровень доказательности В);

• прекратить внутривенное введение ингибиторов гликопротеинов IIb/IIIa (уровень доказательности А);

• продолжить введение НГ в течение 48 часов или назначить эноксапарин/фондапаринукс на протяжении всего периода госпитализации (8 дней); затем прекратить антикоагулянтную терапию (уровень доказательности А).

7. Пациентам с НС или ИМ без элевации сегмента ST, которым первоначально было назначено консервативное лечение, но не возникло обстоятельств для проведения диагностической ангиографии (признаков повторной ишемии, СН или серьезных аритмий), следует оценить фракцию выброса ЛЖ (уровень доказательности В).

Класс IIa

1. Пациентам с НС или ИМ без элевации сегмента ST, которым после проведения диагностической ангиографии было назначено проведение ЧКВ, не следует назначать внутривенное введение ингибиторов гликопротеинов IIb/IIIa, если за 6 часов до этого был введен бивалирудин как антикоагулянт или 300 мг клопидогреля (уровень доказательности В).

2. Если фракция выброса ЛЖ менее 0,4 – следует провести диагностическую ангиографию (уровень доказательности В).

3. Если фракция выброса ЛЖ более 0,4 – следует провести СТ (уровень доказательности В).

Класс IIb

Пациентам с НС или ИМ без элевации сегмента ST, которым после проведения диагностической ангиографии было назначено ЧКВ, следует избегать назначения ингибиторов гликопротеинов IIb/IIIa, если их не вводили перед проведением диагностической ангиографии (у тропонин-негативных пациентов без клинических или ангиографических признаков высокого риска) (уровень доказательности С).

Класс III

Внутривенную фибринолитическую терапию не назначают пациентам без элевации сегмента ST, истинного ИМ задней стенки или новой блокады ножки пучка Гиса (уровень доказательности А).

Проведение антитромбоцитарной терапии очень важно, поскольку можно регулировать процесс заболевания и его прогрессирования (смерть, ИМ, повторный ИМ) у пациентов с ОКС (из-за тромбоза бляшки). Наиболее эффективной терапией считается сочетание аспирина как антикоагулянта с дополнительной антитромбоцитарной терапией. Интенсивность лечения индивидуальна; возможно назначение трех антитромботических препаратов пациентам, которым было ранее назначено инвазивное лечение, с продолжающейся ишемией или другими факторами риска (табл. 1, схема 1, 2, 3). В таблице 2 указаны дозировки разнообразных препаратов. К проблематичной группе относятся пациенты с НС или ИМ без элевации сегмента ST, которым назначали варфарин. Следует обсудить дальнейшее лечение таких пациентов для проведения антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии. При международном стандартизованном уровне менее 2,0 антикоагулянтную терапию начинать не следует. Антитромбоцитарную терапию проводят всем пациентам (даже тем, которые получали варфарин как антикоагулянт), которым планируется проводить установку стента. При завышенной терапевтической дозе, согласно международному стандартизованному уровню, существует высокий уровень развития кровотечения, при котором необходимо проводить неотложное вмешательство. Для снижения антикоагулянтного эффекта варфарина следует ввести витамин К или свежезамороженную плазму.

Nestab_stenokardia.qxd 19.11.2007 10:55 Page 13

Рекомендации по проведению первичного консервативного или первичного инвазивного лечения

Класс I

1. Раннее инвазивное лечение назначают пациентам с НС или ИМ без элевации сегмента ST, у которых наблюдается рефрактерная стенокардия, гемодинамическая или электрическая нестабильность (без серьезных сопутствующих заболеваний или противопоказаний к таким процедурам) (уровень доказательности B).

2. Раннее инвазивное лечение назначают пациентам с НС или ИМ без элевации сегмента ST (без серьезных сопутствующих заболеваний или противопоказаний к таким процедурам), у которых наблюдается высокий риск развития клинических проявлений (табл. 1) (уровень доказательности A).

Класс IIb

1. Первоначальное консервативное лечение назначают пациентам с НС или ИМ (с отсутствием серьезных сопутствующих заболеваний или противопоказаний к таким процедурам), у которых существует повышенный риск развития клинических проявлений (табл. 1), в том числе и тропонин-позитивных (уровень доказательности B). Решение по проведению консервативного лечения должно приниматься лечащим доктором совместно с пациентом (уровень доказательности C).

2. Инвазивное лечение следует проводить пациентам с хронической почечной недостаточностью (уровень доказательности C).

Класс III

1. Раннее инвазивное лечение не стоит проводить пациентам с серьезными сопутствующими заболеваниями (печеночной и легочной недостаточностью, раком), поскольку преимущества проведения реваскуляризации могут нивелироваться (уровень доказательности C).

2. Раннее инвазивное лечение не проводится пациентам с острой загрудинной болью и низкой вероятностью развития ОКС (уровень доказательности C).

3. Раннее инвазивное лечение не проводится пациентам, которые отказываются от проведения реваскуляризации (уровень доказательности C).

Анализ риска перед выпиской

Класс I

1. Прохождение СТ рекомендуется пациентам с низким уровнем риска и активности, СН от 12 до 24 часов и отсутствием ишемии покоя (уровень доказательности C).

2. Проведение СТ рекомендуется пациентам со средней степенью риска, СН от 12 до 24 часов, отсутствием ишемии покоя и низкого уровня активности (схема 1) (уровень доказательности C).

3. Проведение СТ состоит из ЭКГ в покое, выполнения упражнений, местной экспертизы и других доступных технологий. Эти упражнения очень полезны пациентам при отсутствии изменений сегмента ST, блокады ножки пучка Гиса, гипертрофии ЛЖ, дефекта межжелудочковой перегородки, учащения ритма, экстрасистолии, передозировки дигоксином (уровень доказательности C).

4. Для прохождения обыкновенного СТ с физическими упражнениями при наличии у пациента ограничений (артрита, ампутации конечности, заболевания периферических сосудов, хронического обструктивного заболевания легких, выраженных психических отклонений) возможен прием соответствующего препарата (уровень доказательности B).

5. Срочная ангиография без определения уровня риска проводится в случаях отсутствия возможности стабилизировать состояние больного даже при проведении интенсивного лечения (уровень доказательности B).

6. Неинвазивное исследование (ЭхоКГ или радионуклидная ангиограмма) следует проводить пациентам с ОКС для оценивания функции ЛЖ, которые не нуждаются в проведении коронарной ангиографии или левой вентрикулографии (уровень доказательности B).

У пациентов с ОКС следует проводить продолжительный анализ риска. Важную прогностическую информацию можно получить при первичном осмотре пациента, при анализе состояния больного в течение первых дней, реакции больного на проводимую антитромбоцитарную и антиишемическую терапию. После проведенного анализа представлен перечень необходимых инструментов (исследований) для прогнозирования исхода (классификация Браунвальда). Стенокардия покоя в течение 48 часов при отсутствии экстракардиальной патологии (первичная НС по Браунвальду, класс III) и НС в постинфарктный период (Браунвальд, уровень доказательности C), наравне с такими факторами, как возраст, мужской пол, гипертония, долгая внутривенная антиангинальная и антиишемическая терапия, являются независимыми предвестниками смерти или нефатального инфаркта. Проведение ЭКГ при поступлении в госпиталь также является важным фактором при оценивании уровня риска (регистр TIMI), как рассматривалось в исследовании RISC (исследование нестабильности при заболевании коронарных сосудов). Согласно данным последних исследований, проведение ЭКГ при поступлении помогло выявить признаки ишемии у пациентов в течение 12 часов и провести индивидуальный анализ риска. Во многих случаях проведение неинвазивных СТ предоставляет очень полезную информацию для проведения анализа риска. У некоторых пациентов уровень риска развития неблагоприятных проявлений настолько высок, что им нежелательно проводить неинвазивные методы исследования с целью формирования подгруппы для проведения ангиографии и возможности проведения реваскуляризации. К таким пациентам относятся больные, у которых, несмотря на проводимую интенсивную терапию, есть признаки повторной ишемии покоя, риск гемодинамической нестабильности, острая дисфункция ЛЖ. Таким пациентам следует сразу же назначать раннюю коронарную ангиографию без проведения неинвазивных СТ. Пациентам при нежелании проводить реваскуляризацию, наличии серьезных сопутствующих заболеваний, препятствующих ее проведению, раннюю коронарную ангиографию не проводят. Некоторым пациентам с низкой вероятностью обнаружить заболевание коронарных сосудов при первичном клиническом осмотре не нужно проводить тесты, а следует назначить лечение, которое в дальнейшем снизит риск развития осложнений. Таким пациентам не проводят коронарную ангиографию или реваскуляризацию до определения диагноза НС или ИМ без элевации сегмента ST. Большинство пациентов с НС или ИМ без элевации сегмента ST не попадают в эти категории, поэтому данные тесты им проводить необходимо.

Полный текст рекомендаций читайте на сайте http://www.my.americanheart.org

Ugl_obmen.qxd 19.11.2007 10:55 Page 14

В.И. Паньків, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

Коррекция углеводного обмена у больных инфарктом миокарда

На 40-м ежегодном заседании Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) в Мюнхене (сентябрь 2004 г.) были впервые представлены результаты исследования DIGAMI-2, посвященного изучению роли сахароснижающей терапии в прогнозе острого инфаркта миокарда (ИМ) у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Интерес к результатам исследования был огромен, ожидалось, что это большое и хорошо спланированное исследование окончательно подтвердит необходимость интенсивной инсулинотерапии в остром периоде ИМ и таким образом оправдает энтузиазм и надежды врачей, возникшие после проведения исследования DIGAMI-1 в 1990-1995 гг. Результаты DIGAMI-2 оказались настолько неожиданны, что потребовалось более двух лет, чтобы их осмыслить. Они нашли свое отражение в совместных рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета, которые опубликованы в январе 2007 г. [2]. В настоящее время подведены итоги исследования, согласован официальный взгляд на решение проблемы сахароснижающей терапии в остром периоде ИМ у больных СД.

Для создания четко сформулированных рекомендаций потребовалось почти 20 лет напряженных усилий большого многонационального коллектива кардиологов и эндокринологов, исследования помогли понять причину возникновения проблемы сахароснижающей терапии в остром периоде ИМ и оценить их реальную значимость.

По данным международных регистров, опубликованных в 2000-2004 гг., больные с ранее диагностированным СД составляют 19-23% от всех пациентов, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома (ОКС), включающего нестабильную стенокардию и ИМ [1, 31, 47, 48]. Однако у значительной части лиц нарушения толерантности к глюкозе при ОКС достигают диагностического уровня СД, и этот диагноз ставится впервые при обследовании в палате интенсивной терапии кардиологической клиники.

Среди больных острым ИМ, не имеющих в анамнезе СД, нарушений толерантности к глюкозе, по данным перорального глюкозотолерантного теста (ГТТ), отмечаются в 65% случаев. При этом у 25% больных подобные нарушения достигают уровня впервые выявленного СД. В то же время среди здоровых людей того же возраста и пола в 65% случаев толерантность к глюкозе сохраняется [49, 50].

Наиболее крупное исследование нарушений толерантности к глюкозе у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) – The Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart – проведено с 10 февраля 2003 г. по 16 января 2004 г. в 110 центрах 25 стран мира, оно включало 4 196 больных, обратившихся к кардиологам по поводу ИБС. У 31% пациентов ранее был диагностирован СД 1-го или 2-го типа. Для оценки углеводного обмена у больных без СД в анамнезе использовали пероральный ГТТ. В кардиологические отделения с ОКС поступили 2 107 больных с подозрением на острый ИМ. Среди 923 больных, не имевших ранее нарушений углеводного обмена, у 36% зарегистрированы нарушения толерантности к глюкозе, у 22% – впервые выявлен СД, у 42% – толерантность к глюкозе была нормальной. Таким образом, доля больных с ранее и впервые выявленным СД среди лиц с ОКС составила 45-53% [51, 52].

Известно, что риск смерти в результате острого ИМ у больных с СД значительно выше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена [37]. По данным регистра GRACE (The Global Registry of Acute Coronary Events), у больных с установленным диагнозом СД внутригоспитальная смертность от ИМ с подъемом сегмента ST, ИМ без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардии отмечается в 11,7; 6,3 и 3,9% случаев соответственно. Эти показатели значительно выше у больных без СД – 6,4; 5,1 и 2,9% соответственно.

Повышенный риск смерти у больных СД в острый период ИМ сохраняется в течение нескольких лет [4-12]. Смертность в течение первого года после ИМ у больных СД составляет 15-34% и достигает 45% в течение пяти последующих лет. Относительный риск общей смертности при учете основных клинических показателей, сопутствующих заболеваний и терапии при СД находится на уровне 1,3-5,4 условных единиц, он несколько выше у женщин, чем у мужчин [10, 13-17].

Неблагоприятный прогноз у таких больных связывают с рецидивирующей миокардиальной ишемией, дисфункцией левого желудочка, тяжелой сердечной недостаточностью, электрической нестабильностью миокарда, повторными ИМ и инсультами. Многие факторы при СД способствуют развитию неблагоприятного прогноза. Больные СД часто имеют серьезное диффузное поражение коронарной системы сердца, сниженный вазодилатационный резерв, низкую фибринолитическую активность крови, повышенную агрегацию тромбоцитов, автономную дисфункцию и часто признаки диабетической кардиомиопатии.

Ugl_obmen.qxd 19.11.2007 10:55 Page 15

Нарушения углеводного обмена, даже впервые обнаруженные во время острого ИМ, существенно влияют на прогноз больных [18]. В таблице 1 представлена частота сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с различным уровнем нарушений углеводного обмена, выявленных в исследовании The Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. Очевидно, что чем выше степень имеющихся нарушений толерантности к глюкозе в остром периоде ИМ, тем больше сердечно-сосудистых осложнений. Однако при сравнении прогноза у больных с впервые выявленным и ранее диагностированным СД худший сердечно-сосудистый прогноз отмечается у лиц с длительно существующим заболеванием. Это подчеркивает особую значимость степени сопутствующей инсулиновой недостаточности для сердечно-сосудистого прогноза ИМ, которая, безусловно, более выражена у лиц с длительно существующим СД.

Острый интерес к попыткам изменить прогноз острого ИМ у больных СД с помощью коррекции показателей углеводного обмена объясняется в первую очередь благодаря быстрой ликвидации инсулиновой недостаточности путем перехода в остром периоде ИМ с пероральной сахароснижающей терапии на инсулинотерапию независимо от реальных возможностей добиться компенсации углеводного обмена без применения интенсивного введения инсулина [20].

Многоцентровое рандомизированное исследование DIGAMI-1 (Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction Study) проводилось с 1990 по 1995 г. в 16 больницах Швеции [19]. Его практическая цель – оценка интенсивной терапии инсулином для снижения смертности и инвалидизации больных с острым ИМ, страдающих СД. Потенциал исследования был высок, поэтому имелись все основания ожидать, что результаты работы помогут решить, принципиален ли способ коррекции нарушений углеводного обмена в остром периоде ИМ, обладает ли инсулин специфическими защитными свойствами при использовании его в остром периоде ИМ у больных с нарушениями углеводного обмена. В случае утвердительного ответа могли быть серьезные изменения в тактике лечения острого ИМ у большинства больных ИБС.

В исследование DIGAMI-1 включали больных, поступавших в коронарные отделения госпиталей с признаками острого ИМ, развившегося не позднее 24 часов. Критериям включения отвечали больные с установленным СД, а также пациенты, имевшие при поступлении в больницу уровень глюкозы в крови выше 11 ммоль/л. Лиц, относящихся к последней группе, расценивали как больных с впервые выявленным СД. Сахарный диабет классифицировали как инсулиннезависимый (СД 2-го типа) или инсулинозависимый (СД 1-го типа) в соответствии с критериями National Diabetes Date Group. К больным СД 2-го типа относили пациентов, которые были старше 40 лет, не нуждались в инъекциях инсулина в течение более двух лет с начала сахароснижающей терапии, не склонных к развитию кетоацидоза.

Таблица 1. Сердечно-сосудистые осложнения в течение первого года заболевания у больных с различным состоянием углеводного обмена (по данным перорального ГТТ), %

Пациенты	Смерть	ИМ	Смерть/ИМ	Смерть/ИМ/ инсульт
Здоровые	2,0	2,2	4,2	4,9
Нарушенная толерантность к глюкозе	1,8	2,4	3,9	5,5
Впервые выявленный СД	4,7	2,8	6,3	7,0
Длительно существующий СД	7,5	5,3	11,3	14,3
Всего (n = 3 219)	4,7	3,7	7,5	9,4

Первично обследовали 1 240 больных СД с подозрением на острый ИМ, окончательно в исследование были включены 620 пациентов, которых в дальнейшем разделили на две группы в соответствии с проводимым лечением: 306 лиц отобрали для интенсивного лечения инсулином, 314 – вошли в группу контроля.

До рандомизации пациентов оценивали по степени сердечно-сосудистого риска и использования инсулина в прошлом. К больным высокого риска отнесли пациентов, у которых было больше двух из следующих признаков: возраст старше 70 лет, перенесенный в прошлом ИМ, наличие недостаточности кровообращения или прием сердечных гликозидов. В результате больных разделили на четыре группы: 1-я – без инсулина с низким риском, 2-я – без инсулина с высоким риском, 3-я – с инсулином и низким риском; 4-я – с инсулином и высоким риском.

Больным, случайно отобранным для интенсивной терапии инсулином, инфузию инсулиноглюкозной смесью начинали как можно раньше после их поступления в коронарный блок, в среднем через 13 ± 7 часов после появления первых симптомов ИМ и продолжали более 24 часов.

Схема введения инсулина в остром периоде ИМ

1. 500 мл 5% декстрозы с 80 ед растворимого инсулина
2. Начальная скорость инфузии – 30 мл/ч
3. Контроль гликемии – каждый час

Правила проведения инфузии*

При концентрации глюкозы крови:

- больше 15 ммоль/л – ввести 8 ед инсулина внутривенно болюсно с увеличением скорости на 5 мл/ч;
- 11-14,9 ммоль/л – увеличить скорость введения на 3 мл/ч;
- 7-10,9 ммоль/л – поддерживать начальную скорость;
- 4-6,9 ммоль/л – снизить скорость введения на 6 мл/ч;
- меньше 4 ммоль/л – прекратить инфузию до подъема уровня глюкозы > 7 ммоль/л; при симптомах гипогликемии ввести 20 мл 30% глюкозы внутривенно, возобновить инфузию со скоростью, сниженной на 6 мл/ч.

* Ahmad A.M., Vora J.P. Management of Diabetes during Surgery, Myocardial Infarction and Labour. Emergencies in diabetes. Krentz A.J., 2004.

После прекращения инфузии инсулиноглюкозной смеси больные использовали подкожно инъекции инсулина в течение трех месяцев. Больные контрольной группы получали стандартную сахароснижающую терапию, назначаемую дежурным врачом. Проводимая кардиальная терапия отвечала жестким современным критериям и была достаточно унифицированной для обеих групп больных. Тромболизис, β-блокаторы и аспирин применяли как можно раньше при отсутствии противопоказаний. Больные находились под наблюдением в течение года, через 3 и 12 месяцев после рандомизации всех пациентов осмотрели повторно,

Ugl_obmen.qxd 19.11.2007 10:55 Page 16

в дальнейшем за ними наблюдали их семейные врачи. Последняя информация о состоянии больных представлена сотрудниками каждого участвующего в DIGAMI-1 медицинского центра 31 июля 1995 г. Время наблюдения за пациентами составило от 1,6 до 5,6 года, среднее время участия больного в исследовании – 3,4 года, этот показатель не различался по подгруппам больных с разной степенью сердечно-сосудистого риска [21]. Результаты сравнительного анализа исходных клинических показателей групп интенсивного вмешательства и контроля (табл. 2) свидетельствуют о практической идентичности пациентов. Исключая различия в сахароснижающей терапии, больные этих двух групп, с точки зрения получаемого лечения в стационаре и после выписки, значительно не отличались.

При выписке из госпиталя инсулинотерапию продолжали получать 86% больных группы интенсивного вмешательства, 44% – контрольной ($p < 0,0001$). Аналогичное соотношение (80 и 45%) сохранялось через 3 месяца после выписки ($p < 0,0001$) и через год (72 и 49%) после перенесенного ИМ ($p < 0,0001$). Интенсивная инсулинотерапия, проводимая в группе вмешательства, обеспечила достоверно более низкие показатели глюкозы в крови больных (табл. 3) в период госпитализации и привела к более выраженному снижению концентрации гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) в течение всего наблюдения (табл. 4).

Через год после перенесенного ИМ концентрация глюкозы в крови натощак в группе интенсивной инсулинотерапии и в группе контроля достоверно не различалась. За период госпитализации смертность в группе интенсивного вмешательства достоверно не отличалась от соответствующего показателя в контрольной группе. Через год после ИМ в группе вмешательства умерли 102 (33%) больных, в группе контроля – 138 (44%) ($p = 0,011$), относительное снижение смертности составило 28%. Наиболее выраженно снижение смертности отмечалось у больных подгруппы интенсивного вмешательства, которые до поступления в коронарный блок ранее не получали инсулин и имели наименьший риск развития сердечно-сосудистых осложнений (наиболее прогностически благоприятная группа). Снижение уровня HbA_{1c} у них составило 1,4%. Среди этой группы в подгруппе интенсивного вмешательства умерли 25 (18%) человек, в подгруппе конроля – 44 (33%), относительное снижение смертности составило 51% ($p = 0,004$). Различие в показателях смертности в данных подгруппах обнаружилось уже при выписке из стационара.

Заключение, сделанное исследователями, содержало утверждение, что инфузия инсулиноглюкозной смеси в сочетании с последующим интенсивным применением подкожных инъекций инсулина при остром ИМ у больных СД улучшает их выживаемость в течение первого года после возникновения очаговых поражений сердца. Абсолютное снижение смертности на 11% означает, что на девять больных, подвергнутых подобной терапии, приходится одна спасенная жизнь.

Однако в целом результаты исследования трудно считать исчерпывающими. В ходе исследования не удалось ответить на вопрос о причинах снижения смертности. Общий уровень смертности оказался значительно ниже ожидаемого, и это не позволило проанализировать, какой из компонентов интенсивного сахароснижающего лечения (внутривенная инфузия, подкожные инъекции инсулина или их сочетанное воздействие) обусловливает полученный эффект. Непросто было объяснить и то, почему снижение смертности наиболее выражено у больных с низким риском смерти и наименьшими признаками инсулиновой недостаточности. Медицинский опыт известных терапевтических вмешательств, нацеленных на снижение сердечно-сосудистой смертности при других нозологических формах, свидетельствует о существовании обратной зависимости. Так, коррекция артериального давления (АД) с помощью гипотензивных препаратов достоверно снижает сердечно-сосудистую смертность у лиц с наиболее высоким уровнем АД и оказывает менее выраженное воздействие на смертность больных с «мягкой» артериальной гипертензией.

Кроме того, оставались сомнения в том, можно ли рассматривать всех включенных в исследование как больных СД. У ряда больных впервые зафиксированный подъем глюкозы в крови в острый период ИМ происходил на фоне нормального уровня HbA_{1c}. Скорее всего, это были больные без СД, но с обширным ИМ, приведшим

Таблица 2. Клиническая характеристика больных (M ± SD) в исследовании DIGAMI-1

Показатель	Группа контроля		Группа вмешательства		p
	абс.	%	абс.	%	
Возраст, годы	68 ± 9		68 ± 9		0,4
Мужчины	197	63	191	62	0,9
Женщины	117	37	115	38	
Индекс массы тела, кг/м^2	27 ± 4		27 ± 4		0,5
В анамнезе:					
ИМ	17	37	121	40	0,6
Стенокардия	164	52	176	58	0,2
Гипертония	154	49	143	47	0,6
Недостаточность кровообращения	70	22	69	23	0,9
Тип диабета:					
Инсулиннезависимый	265	84	251	82	0,5
Инсулинозависимый	49	16	55	18	0,5
Неизвестно	47	15	31	10	0,2
Длительность диабета, годы	8 (0-67)		8 (0-68)		0,9
Антидиабетическое лечение:					
Нет	47	15	31	10	0,1
Диета	39	12	33	11	0,1
Пероральные препараты	115	37	140	46	0,1
Инсулин	113	36	102	33	0,1

Таблица 3. Показатели углеводного обмена (M ± SD) в исследовании DIGAMI-1

Уровень концентрации в крови	Группа контроля	Группа вмешательства	p
Глюкоза при рандомизации, ммоль/л	15,7 ± 4,2	15,4 ± 4,1	0,4
HbA_{1c} при рандомизации, %	8,0 ± 2,0	8,2 ± 1,9	0,2
Глюкоза через 24 часа после рандомизации, ммоль/л	11,7 ± 4,1	9,6 ± 3,3	< 0,0001
Глюкоза при выписке, ммоль/л	9,0 ± 3,0	8,2 ± 3,1	< 0,01

Таблица 4. Отдаленные результаты исследования DIGAMI-1

Показатель	Группа контроля	Группа вмешательства	p
Дельта снижения HbA_{1c} через 3 мес, %	0,4	1,1	< 0,0001
Дельта снижения HbA_{1c} через 12 мес, %	0,4	0,9	< 0,01

Примечание: через год уровни глюкозы натощак в группах контроля и вмешательства не различались ($p > 0,1$).

Ugl_obmen.qxd 19.11.2007 10:55 Page 17

к резкому нарушению периферической гемодинамики и выраженным транзиторным метаболическим нарушением. Наиболее вероятно, что именно лица, пережившие острый период ИМ, составляли группу больных, у которых в постгоспитальном периоде нормализовался уровень глюкозы крови на фоне нормального HbA_{1c}. Конечно, у этих пациентов прогноз острого ИМ не был осложнен сопутствующей диабетической кардиомиопатией и скрытым снижением коронарного резерва, свойственного больным СД.

Совсем другими с прогностической точки зрения были больные с впервые обнаруженным в острый период ИМ СД, у которых диагноз подтверждался повышенным уровнем HbA_{1c}. Высокая вероятность наличия у них разной степени выраженности диабетической кардиомиопатии, снижения коронарного резерва способствовали более тяжелому сердечно-сосудистому прогнозу. Кроме того, в исследование включали больных СД как 1-го, так и 2-го типа разной степени тяжести и компенсации. О высоком риске развития у них сердечно-сосудистых осложнений уже было сказано. Кроме того, следует отметить, что ИМ у больных СД 1-го типа с точки зрения сердечно-сосудистого прогноза значительно менее благоприятен, чем у больных СД 2-го типа.

Естественно, попытка унитарного воздействия на метаболизм миокарда у больных, существенно различающихся по исходному сердечно-сосудистому прогнозу, принципиально не может привести к одинаковым результатам. Возможно, разнородность больных, включенных в исследования, не позволила однозначно ответить на поставленные вопросы. Однако еще в 1979 г. Rogers at al. обнаружили, что использование в остром периоде ИМ глюкозоинсулинокалиевой смеси обеспечивает наибольший терапевтический эффект именно у больных, не имеющих СД без выраженных кардиологических осложнений и с низкой смертностью [22]. Авторы высказали ряд предположений о возможных причинах такого эффекта. Трудно не согласиться, что подобные результаты вряд ли можно рассматривать как непререкаемое доказательство применения инсулина у всех больных ИМ, тем более как бесспорное доказательство необходимости обязательного перевода на инсулинотерапию в остром периоде ИМ всех пациентов с СД независимо от степени, реально возникающей у них в этот период декомпенсации углеводного обмена.

Еще одной особенностью исследования DIGAMI-1, нуждающейся в пояснении, было достоверное увеличение смертности среди больных, получавших ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) по поводу клинически выраженной недостаточности кровообращения. Эта статистически достоверная взаимосвязь была подтверждена как при однофакторном, так и при многофакторном анализе [2].

Данные, противоречащие всем ранее известным фактам, еще раз подтверждают трудность распространения выводов, полученных в DIGAMI-1, на всю популяцию больных СД с острым ИМ.

Результаты нового исследования DIGAMI-2, начатого в 1998 г., должны были прояснить сложившуюся ситуацию. Многоцентровое проспективное рандомизированное открытое исследование DIGAMI-2 было направлено на сравнение трех стратегий лечения острого ИМ у больных СД 2-го типа. Исследование проводилось в 44 центрах Швеции, Норвегии, Дании, Финляндии и Великобритании, и включало 1 263 больных [23].

В отличие от DIGAMI-1, в исследование вошли только больные СД 2-го типа с острым ИМ. Уровень глюкозы плазмы крови при поступлении не имел принципиального значения для участия больных в исследовании, такие пациенты составили 77-79% от всех включенных в него. Кроме того, в исследование вошли больные без СД в анамнезе, с уровнем глюкозы в крови выше 11 ммоль/л (впервые выявленный диабет) при поступлении в клинику с острым ИМ.

Основными целями DIGAMI-2 были оценка общей смертности у лиц с различной тактикой сахароснижающей терапии в остром периоде ИМ и сравнение причин смертности среди них.

Все больные, включенные в исследование, были рандомизированы на три группы. Больным 1-й и 2-й групп сразу после рандомизации внутривенно вводили инсулиноглюкозную смесь по представленной выше методике. При этом перед врачом ставилась задача как можно быстрее снизить уровень глюкозы крови до 7-10 ммоль/л и удерживать его с помощью внутривенной инфузии не менее 24 часов. Затем внутривенную инфузию прекращали, далее тактика контроля углеводного обмена в этих двух группах больных была различной. В 1-й группе в течение последующих трех месяцев для контроля уровня глюкозы в крови использовали только подкожные многократные инъекции инсулина: короткого действия – перед едой и средней продолжительности действия – в вечернее время. Целевой уровень глюкозы в крови при этом был определен как 5-7 ммоль/л натощак и не более 10 ммоль/л после еды. Во 2-й группе больных после прекращения в/в инфузии инсулина никакая унифицированная тактика контроля уровня глюкозы крови не предусматривалась, ее определял лечащий врач, интенсивность тактики контроля могла варьировать в достаточно широких пределах, как и выбор применяемых лекарственных средств. При этом специальные целевые уровни глюкозы в крови заранее не оговаривались. В 3-й группе больных обязательного внутривенного введения инсулина не применяли. С момента поступления пациента в клинику сахароснижающая терапия строилась исключительно на представлениях лечащих врачей о необходимости приема тех или

Таблица 5. Сахароснижающая терапия при поступлении и выписке из стационара (исследование DIGAMI-2), %

Гипогликемическая терапия	Рандомизация			Выписка		
	группа 1 (n = 474)	группа 2 (n = 473)	группа 3 (n = 450)	группа 1 (n = 450)	группа 2 (n = 441)	группа 3 (n = 290)
Глибенкламид	25,1	19,7	20,3	4,2	17,7	20,3
Глипизид	6,8	7,6	5,9	1,6	7,0	7,2
Глиперид	4,6	5,3	2,9	1,6	6,8	5,9
Метформин	24,5	24,9	24,5	5,8	24,9	22,1
Акарбоза	0,4	1,1	1,6	0	1,1	1,4
Без *per os* терапии	47,9	50,3	53,3	88,2	47,8	47,2
Инсулин:						
1 раз в сутки	6,8	6,8	5,6	8,9	8,2	7,6
2 раза в сутки	13,5	16,3	14,7	33,6	21,1	17,9
Многократно	9,5	9,5	10,8	42,4	15,2	13,1
Без лечения	27,6	29,2	35,0	9,3	16,6	21,0

Ugl_obmen.qxd 19.11.2007 10:55 Page 18

иных препаратов и интенсивности снижения уровня глюкозы в крови. В результате в 3-й группе внутривенная инсулинотерапия в остром периоде ИМ была проведена у 14% больных, в то время как и в 1-й, и во 2-й группах у 94%. Более подробно сахароснижающая терапия при рандомизации и выписке представлена в таблице 5.

Характер сахароснижающей терапии у больных 3-й группы при поступлении и выписке изменился незначительно, в 1-й группе частота применения инсулина за период госпитализации увеличилась. Учитывая то, что в сравниваемых группах больных показатели клинического состояния, углеводного обмена и сердечно-сосудистая терапия были практически идентичны (табл. 6), различия сердечно-сосудистого прогноза могли быть обусловлены только тактикой сахароснижающей терапии в остром периоде ИМ.

Полученные результаты оказались неожиданными для исследователей. Статистически достоверных отличий в показателях общей годовой смертности в группах больных с разной тактикой сахароснижающей терапии обнаружено не было. Причины сердечно-сосудистой смертности среди больных этих групп оказались также практически одинаковыми (табл. 7).

Таким образом, исследование DIGAMI-2 не подтвердило предположение о том, что начатое в остром периоде ИМ длительное интенсивное лечение инсулином улучшает выживаемость больных СД 2-го типа по сравнению с традиционным общепринятым лечением и достигается тот же уровень контроля глюкозы в крови. Кроме того, исследование DIGAMI-2 не показало, что интенсивная инсулинотерапия в остром периоде ИМ способствует снижению количества повторных ИМ, уменьшает частоту возникновения нарушений мозгового кровообращения.

Таблица 6. Клиническая характеристика больных в исследовании DIGAMI-2 (M ± SD)

Показатель	Группа 1 (n = 474)		Группа 2 (n = 473)		Группа 3 (n = 306)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Возраст, годы	68,1 ± 11,4		68,6 ± 10,4		68,4 ± 11,2		0,7247
Мужчины	318	67,1	310	65,5	209	68,3	0,7162
Индекс массы тела, кг/м^2	28,3 ± 4,9		28,4 ± 4,7		28,4 ± 4,4		0,8772
Длительность диабета, годы	7,9 ± 8,2		7,7 ± 8,3		8,3 ± 8,3		0,6313
В анамнезе							
ИМ	173	36,5	166	35,1	84	27,5	0,0246
Стенокардия	221	46,6	220	46,5	122	39,9	0,1227
Гипертензия	244	51,5	225	47,7	138	45,1	0,1989
Недостаточность кровообращения	89	18,8	83	17,5	48	15,7	0,5415
Аортокоронарное шунтирование	50	10,5	57	12,1	29	9,5	0,5103
Внутрикоронарные вмешательства	42	8,9	37	7,8	21	6,9	0,5955
Лечение:							
Инсулин	141	29,7	154	32,6	95	31,0	0,6460
β-блокаторы	194	40,9	201	42,5	117	38,2	0,4975
Аспирин	247	52,1	224	47,4	153	50,0	0,3421
ИАПФ	148	31,2	146	30,9	96	31,4	0,9873
Нитраты	127	26,8	107	22,6	57	18,6	0,0286
Липидоснижающие препараты	134	28,3	138	29,2	77	25,2	0,4597
Антагонисты кальция	115	24,3	119	25,2	65	21,2	0,4414
Диуретики	141	29,7	159	33,6	96	31,4	0,4384

Таблица 7. Причины смерти больных в исследовании DIGAMI-2

Причины смерти	Группа 1		Группа 2		Группа 3	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Повторный ИМ	87	18,4	93	19,7	53	17,3
Инсульт	6	1,3	6	1,3	2	0,7
Несердечные причины	24	5,4	14	3,0	6	2,0
Онкология	16	3,4	5	1,1	2,0	7

Убедительно доказано, что уровень глюкозы крови в остром периоде ИМ является значительным и независимым предиктором отсроченной смертности у больных ИМ. Очень важно, что не осталось сомнений в том, что тщательный контроль глюкозы крови – принципиально значимая составная часть лечения острого ИМ. Наиболее важный практический вывод DIGAMI-2 связан с оптимистическим утверждением, что при хорошем контроле показателей углеводного обмена прогноз острого ИМ у больных СД 2-го типа может быть улучшен до уровня прогноза больных без нарушений толерантности к глюкозе.

Основываясь на полученных результатах, можно считать достоверно доказанным, что при поступлении в клинику больных СД с острым ИМ необходимо как можно быстрее снизить у них концентрацию глюкозы в крови до нормогликемии. При резко повышенном уровне глюкозы это может быть проведено с помощью инфузии инсулина, при умеренном увеличении – пероральными сахароснижающими препаратами.

Совместные рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (2007)

Больные СД с острым ИМ получают пользу от тщательного глюкометаболического контроля. Это может быть выполнено с помощью разных лечебных подходов (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B).*

Примечания: * IIa – уровень доказательности/выбор в пользу полезности/мнение специалистов; B – данные, полученные в одном рандомизированном клиническом исследовании или в больших нерандомизированных исследованиях.

Таким образом, в результате исследований исчезла неопределенность в подходах к оказанию помощи больных ИМ и СД. Все эти годы многие кардиологи и эндокринологи в специальных периодических изданиях, справочниках, выступлениях на медицинских конференциях и симпозиумах весьма настойчиво призывали к тотальной инсулинотерапии при остром ИМ. В то же время ни одно из национальных или международных медицинских обществ не включало обязательную инсулинотерапию в официальные рекомендации. Благодаря совместным рекомендациям 2007 г. сделан реальный шаг вперед. Конечно, вопрос о сахароснижающей терапии в остром периоде ИМ не исчерпан. Доказательством этого является активный интерес ведущих клиник мира к применению в этот период пероральных сахароснижающих препаратов сульфонилмочевины [24-29, 53, 54]. Пока выбор наиболее адекватного препарата этой группы для применения в остром периоде ИМ не сделан, но результаты консенсуса позволяют уже сейчас широко использовать их при лечении больных СД в остром периоде ИМ.

Список литературы находится в редакции.

Dolgenko.qxd 19.11.2007 10:56 Page 19

М.Н. Долженко, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

Гипертонические кризы: современные принципы терапии

Известно, что гипертонический криз (ГК) как проявление (или осложнение) артериальной гипертензии (АГ) отмечается примерно у 1% людей, страдающих гипертонической болезнью [1]. Практика показывает, что очень часто любое повышение артериального давления (АД) врачи рассматривают как ГК, что не всегда оправдано. В то же время ГК, являясь неотложным состоянием, может стать источником осложнений, превосходящим их по своей значимости и ургентности.

Под ГК понимают широкий спектр клинических ситуаций, проявляющихся повышением АД и поражением органов-мишеней, хотя чаще всего они возникают у гипертензивных пациентов, а развитие ГК не коррелирует с уровнем исходного АД.

Действительно ли проблема развития осложнений и поражения органов-мишеней при ГК имеет угрожающий характер для украинской популяции?

В развитых странах уменьшается частота развития кризовых состояний, которую связывают с улучшением лекарственной терапии АГ в течение последних 20 лет. К сожалению, снижение количества регистрируемых ГК и их осложнений в Украине может свидетельствовать только об ухудшении диагностики. По данным зарубежных авторов, количество ГК у лиц, страдающих АГ, снизилось с 7 до 1%. В Украине в 2006 г. распространенность АГ на 100 тыс. населения составила 29 660 человек, заболеваемость – 2 580,3 [13]. По данным многих исследований, распространенность АГ с возрастом увеличивается, достигая 50-65% у пациентов старше 65 лет. Причем в пожилом возрасте более распространенной является изолированная систолическая АГ, которая у лиц моложе 50 лет встречается менее чем в 5% случаев. До 50-летнего возраста АГ чаще отмечается у мужчин, после 50 лет – у женщин, с возрастом также увеличивается число больных, принимающих гипотензивные препараты.

В последние 5-10 лет с ростом частоты осложнений, в первую очередь цереброваскулярных (инсультов), прослеживается тенденция к более тяжелому течению АГ. Так, распространенность цереброваскулярных заболеваний в Украине на 100 тыс. населения увеличилась с 7 873,8 (2004) до 8 113,7 (2006), заболеваемость – до 1000,1 [13]. Повышение АД считается независимым фактором риска развития различных сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, таких как нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда, тем самым являясь одной из причин частой инвалидизации и смерти больных.

Увеличение распространенности АГ, естественно, приводит к росту количества ГК.

Причин увеличения количества ГК несколько: нерегулярное лечение АГ, самостоятельная коррекция лечения и отмена пациентами лекарственных средств.

Что такое ГК?

В литературе встречаются различные определения понятия «гипертонический криз». В большинстве случаев его определяют как быстрое повышение диастолического АД (> 120 мм рт. ст.), иногда и систолического АД (> 220 мм рт. ст.). В некоторых случаях к ГК относят быстрое повышение АД до необычных для данного пациента высоких цифр, хотя они и не достигают указанных значений. Это, по-видимому, обусловлено тем, что ГК могут развиваться по различным сценариям. Скорость подъема АД может определять тяжесть ГК в большей степени, чем цифры АД, поскольку при быстром повышении АД не успевают включиться механизмы ауторегуляции [3].

По определению JNC VI (1997), JNC VII (2003), ГК – это состояние с выраженным повышением АД, сопровождающееся появлением или усугублением клинических симптомов и требующее быстрого контролируемого снижения АД для предупреждения повреждения органов-мишеней [4, 5].

Рабочая группа по АГ Украинского общества кардиологов определяет ГК как внезапное значительное повышение АД от нормального или повышенного уровня, которое почти всегда сопровождается появлением или усилением расстройства со стороны органов-мишеней или вегетативной нервной системы [13].

Критериями ГК являются:

- внезапное начало;
- значительное повышение АД;
- появление или усиление симптомов со стороны органов-мишеней.

В международных и отечественных рекомендациях предпочтение отдают классификации, основанной на выраженности клинической симптоматики и опасности развития тяжелых (вплоть до фатальных) жизнеугрожающих осложнений. Эти состояния подразделяют на осложненный и неосложненный ГК [4, 5, 7, 8].

Dolgenko.qxd 19.11.2007 10:56 Page 20

Как избежать отдаленного кардиоваскулярного риска у больного с АГ и сочетанной патологией?

Определяющее значение в снижении сердечно-сосудистого риска принадлежит достижению целевого уровня АД [15]. В рекомендациях по лечению АГ (2007), созданных совместно Европейским обществом по изучению артериальной гипертензии (ESH) и Европейским обществом кардиологов (ESC), основной концепцией является максимальное снижение отдаленного риска кардиоваскулярных заболеваний, что требует контроля АД и модификации ассоциированных факторов риска [16].

Целевой уровень АД у больных с АГ должен достигать 140/90 мм рт. ст. и ниже при хорошей его переносимости. Для пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа с высоким и очень высоким риском (инсульт, ИМ, почечная дисфункция, протеинурия) целевой уровень АД должен быть < 130/80 мм рт. ст. [16-19]. Следует отметить, что у больных с АГ на фоне СД 2-го типа с протеинурией ≥ 1 г/сут в 2006 г. Американская диабетическая ассоциация (ADA) предложила более жесткий контроль АД (целевой уровень АД у таких больных < 120/70) [18].

Клиническая картина ГК

Осложненный ГК

Осложненный ГК (критический, экстренный, жизнеугрожающий) сопровождается развитием острого клинически значимого и потенциально фатального повреждения органов-мишеней, что требует экстренной госпитализации (обычно в блок интенсивной терапии) и немедленного снижения уровня АД с применением парентеральных антигипертензивных средств.

Об осложненном ГК говорят при диагностировании следующих состояний, ассоциированных с повышенным АД, то есть с поражением органов-мишеней: острой гипертонической энцефалопатии, острого нарушения мозгового кровообращения, острой левожелудочковой недостаточности (сердечной астмы, отека легких), острого коронарного синдрома (ИМ, нестабильной стенокардии), расслаивающейся аневризмы аорты, тяжелого артериального кровотечения, эклампсии.

Неосложненный ГК

Неосложненный ГК (некритический, неотложный) протекает с минимальными субъективными и объективными симптомами на фоне имеющегося существенного повышения АД. Он не сопровождается острым развитием поражений органов-мишеней, требует снижения АД в течение нескольких часов без необходимости в экстренной госпитализации.

Неосложненный ГК характеризуется малосимптомной АГ при следующих состояниях, ассоциированных с повышенным АД [2]:

- тяжелой и злокачественной АГ без острых осложнений, обширных ожогах;
- лекарственно-индуцированной АГ;
- периоперационной АГ;
- остром гломерулонефрите с тяжелой АГ;
- кризе при склеродермии.

Лечение ГК

Какова тактика лечения осложненного ГК?

В вопросе о тактике лечения нет единого мнения, украинские рекомендации значительно отличаются от зарубежных. За границей для купирования ГК не используют такие лекарственные средства, как дибазол, папаверин, нифедипин и др. В нашей стране, к сожалению, эти препараты являются одними из самых распространенных лекарственных средств на догоспитальном и госпитальном этапах лечения ГК.

Неотложные мероприятия должны быть направлены на снижение повышенной работы левого желудочка, устранение периферической вазоконстрикции и гиперволемии, ишемии головного мозга (в особенности при судорожном варианте), острой коронарной или сердечной недостаточности.

Осложненный ГК считается прямым показанием для госпитализации и быстрого начала антигипертензивной терапии с использованием внутривенного способа введения лекарственных средств [1, 2, 10, 11].

Скорость снижения АД при осложненном ГК:

- в течение 30-120 мин на 15-25%;

Таблица 1. Применение лекарственных средств в лечении осложненных ГК

Препарат	Доза	Начало действия, мин	Продолжительность	Показания
Нитропруссид	0,25-10 мкг/кг/мин в/в капельно	Мгновенно	1-2 мин	Повышенное внутримозговое давление, азотемия
Никардипин	5-15 мг/ч в/в капельно	5-15	1-4 ч	Кроме острой сердечной недостаточности
Нимодипин	15 мкг/кг/ч, в/в капельно затем 30 мкг/кг/ч	10-20	2-4 ч	При субарахноидальных кровоизлияниях
Верапамил	5-10 мг в/в затем 3-25 мг/ч капельно	1-5	10-30 мин	Кроме больных с сердечной недостаточностью и пациентов, получающих β-блокаторы
Нитроглицерин	50-200 мкг/мин	2-5	5-10 мин	Острый коронарный синдром, сердечная недостаточность
Эналаприлат	1,25-5 мг в/в	15-30	6-12 ч	Острая левожелудочковая недостаточность, кроме ИМ
Гидралазин	10-20 мг в/в болюсно на 20 мл физраствора	10-20	2-6 ч	Эклампсия
Лабеталол	20-80 мг в/в со скоростью 2 мг/мин или 50-300 мг в/в капельно	5-10	3-6 ч	Кроме острой левожелудочковой недостаточности
Метопролол	2-5 мг в/в болюсно со скоростью 1-2 мг/мин до 20 мг	5-10	2-4 ч	При расслаивании аорты и остром коронарном синдроме, нарушении ритма сердца
Триметафан	1-4 мг/мин в/в капельно	Немедленно	1-3 мин	При ГК с отеком мозга или расслаивающей аневризме аорты
Клонидин	0,5-1 мл в/в или 0,5-2,0 мл 0,01% раствора в/м	5-15	2-6 ч	Осторожно при инсульте
Фентоламин	50-100 мкг/кг/мин	1-2	10-30 мин	Феохромоцитома

Dolgenko.qxd 19.11.2007 10:56 Page 21

• в течение 2-6 ч уровень АД 160/100 – 150/90 мм рт. ст.;
• далее – применение пероральных препаратов.

Резкое снижение АД до нормальных значений противопоказано, оно может привести к гиперперфузии и ишемии, вплоть до некроза. При остром нарушении мозгового кровообращения скорость снижения АД должна быть медленной. Наличие расслоения аневризмы аорты требует быстрого снижения АД на 25% в течение 5-10 минут, целевое АД при расслаивающей аневризме аорты – 110-100 мм рт. ст.

В рекомендациях Украинской ассоциации кардиологов по профилактике и лечению АГ (2004) представлены лекарственные средства в лечении ГК (табл. 1,2) [13].

Лечение ГК, как и АГ, должно быть сугубо индивидуальным. При осложненных ГК терапия, как правило, зависит от поражения тех или иных органов-мишеней. Как уже было сказано выше, при таком типе ГК используют внутривенное введение препаратов, действие которых начинается в течение нескольких минут.

При внутривенном введении гипотензивных препаратов необходимо тщательно контролировать состояние больного, при ухудшении которого на фоне снижения АД инфузионную терапию следует прекратить. Наиболее часто при чрезмерном снижении АД может наблюдаться усиление болевых ощущений в грудной клетке, появление/увеличение выраженности ишемических изменений на электрокардиограмме, ухудшение мозговой симптоматики, нарушение сознания.

Каковы особенности ведения больных с неосложненными ГК?

В лечении неосложненных ГК рекомендуется использовать преимущественно пероральные лекарственные средства, которые обеспечивают постепенное снижение АД в течение 24-48 часов (табл. 2).

Таблица 2. Применение лекарственных средств в лечении неосложненных ГК

Препарат	Доза	Начало действия, мин	Побочные эффекты
Клонидин	0,075-0,3 мг, таблетки 0,01% раствора в/м	30-60	Сухость во рту, противопоказан больным с AV-блокадой
Нифедипин	10-20 мг, таблетки	15-30	Головная боль, покраснение лица, тахикардия
Каптоприл	12,5-50 мг	30 *(per os)*	Возможно чрезмерное снижение АД при гиповолемии, развитие почечной недостаточности при двустороннем стенозе почечных артерий
Празозин	0,5-5 мг	15-30	Ортостатическая гипотензия
Лабеталол	200-400 мг *per os*	30-60	Ортостатическая гипотензия, бронхообструкция
Метопролол	100-200 мг *per os*	30-60	Бронхообструкция, брадикардия
Дибазол	3,0-5,0 мл 1% раствора в/в или 4,0-8,0 мл в/м	10-30	Рекомендована комбинация с другими антигипертензивнымии препаратами
Пироксан	2,0-3,0 мл 1% раствора в/м	15-30	Ортостатическая гипотензия
Диазепам	1,0-2,0 мл 0,5% раствора в/м	15-30	Сонливость, головокружение

Перечисленные в таблицах препараты не вызывают резкого снижения АД, при неэффективности монотерапии возможна комбинация лекарственных средств. Лечение неосложненного ГК проводится амбулаторно, экстренной госпитализации не требуется. В некоторых случаях больных с неосложненным ГК госпитализируют.

Показаниями для госпитализации данной категории пациентов могут быть следующие факторы:

• неясность диагноза, необходимость проведения специальных (чаще инвазивных) исследований для уточнения природы АГ;

• трудность в подборе медикаментозной терапии на догоспитальном этапе (частые ГК, резистентная к проводимой терапии АГ).

После купирования ГК проводится коррекция плановой терапии АГ. Выбор тактики лечебных мероприятий (препарат, пути введения, предполагаемая скорость, величина снижения АД) напрямую зависит от степени тяжести ГК и наличия осложнений. Решающее значение при лечении ГК имеет как достижение абсолютного уровня АД, так и правильная интерпретация жалоб и симптомов больного.

Литература

1. Laragh's L. Lesson XXV: How to Mechanistically Diagnose and Correctly Treat a Hypertensive Crisis AJH-September. – 2001. – Vol. 14, NO. 9, PART 1.
2. Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. // Сердце. – 2003. – № 2 (3). – С. 116-127.
3. Задионченко В.С., Горбачева Е.В. // Гипертонические кризы РМЖ. – 2001. – № 9. – С. 628-630.
4. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Sixth Report // Arch Intern Med. – 1997. – Vol. 157. – P. 2413-2446.
5. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute. National High Blood Pressure Education Program. NIH Publication No. 03-5233. May 2003.
6. Mansoor A.F., Keefer H. // Pharm Ther. – 2002. – Vol. 27 (7).
7. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure // Arch Intern Med. – 1993. – Vol. 153. – P. 154-183.
8. World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension // Guidelines subcommittee; Hypertens. – 1999. – 17. – P. 151-183.
9. Blumenfeld J.D., Laragh J.H // Am J Hypertens. – 2001. – Vol. 14. – P. 1154-1167.
10. Vaughan C.J., Delanty N. Lancet. – 2000; 356: 411-7.
11. Varon J. // Chest 2000. – Vol. 118. – P. 214-227.
12. Ghandi S., Powers F., Nomeir A. et al // N Engl J. Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 17-22.
13. Кобалава Ж.Д., Терещенко С.Н., Ктовская Ю.В., Александрия Л.Г. // Клиническая фармакология и терапия. – 1998. – № 3. – С. 35-37.
14. Стан здоров'я населення України та забезпечення надання медичної допомоги // Посібник під ред. Гайдаєва Ю.А., Коваленка В.М., Корнацького В.М. – 2005. – 97 с.
15. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та артеріальної гіпертензії. Посібник по Національній програмі профілактики та артеріальної гіпертензії. – 2004. – С. 43-52.
16. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension // J Hypertens. – 2003. – Vol. 21. – P. 1983-1992.
17. Guidelines Committee. 2007 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J Hypertens. – 2007. – Vol. 25. – P. 1101-1187.
18. American Diabetes Association Clinical practice recommendations 2006 // Diabets Care. – 2006. – Vol. 29. – Supp l. 1 – P. 1-85.
19. American College of Endocrinology. American College of Endocrinology Consensus Statement on Guidelines for Glycemic Control // Endocr Pract. – 2002. – Vol. 8. – Supp l. 1. – P. 1-82.
20. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The task force on diabetes and cardiovascular diseases of European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Eur Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 88-136.

Ishemich_insult.qxd 19.11.2007 10:56 Page 22

Догоспитальная помощь при ишемическом инсульте

Рекомендации Американской ассоциации сердца и Американской ассоциации инсульта (2007)

По последним статистическим данным, 29-65% пациентов с симптомами острого инсульта получают первую медицинскую помощь от местных служб спасения, что демонстрирует важную роль службы скорой помощи на этапах оказания медицинской помощи (табл. 1). Около 19-60% пациентов с инсультом поступают в больницу через три часа после появления симптомов и только 14-32% – в течение первых двух часов от начала заболевания.

Чаще всего обращение в скорую помощь поступает не от самого пациента, а от оказавшихся рядом людей; звонки от членов семьи, сиделок, сотрудников составляют 62-95% от всех звонков в службу спасения. Также служба спасения получает информацию о тяжести инсульта, наличии внутричерепных кровоизлияний, возрасте, месте работы и расе пострадавшего.

Преимущества обращения в службу спасения ощущаются как на догоспитальном, так и на госпитальном этапе оказания медицинской помощи. Пациенты, которые обратились в службу спасения 911, прибывают в больницу гораздо раньше больных, обратившихся к врачу, в госпиталь или пункт первой помощи. Неудивительно, что обращение в службу спасения значительно укорачивает время от начала симптомов до прибытия в больницу, однако это происходит не только вследствие более короткого времени транспортировки, но и оперативности действий пациентов и окружающих их людей, при этом не тратится время на первичный врачебный осмотр, компьютерную томографию (КТ) и оценку неврологической симптоматики.

Исходя из вышеизложенного, следует обратить внимание общественности на актуальность обращения в службу спасения при первых симптомах острого инсульта.

Согласно данным контролируемого исследования Temple Foundation Stroke Project, использование тромболитической терапии (в госпиталях, при оказании первой медицинской помощи) у пациентов с ишемическим инсультом возросло с 2,21 до 8,65%, в отличие от других учреждений, где этот показатель увеличился всего на 0,06%. У пациентов с ишемическим инсультом, которым была показана тромболитическая терапия, назначение тканевого плазминогенного активатора возросло с 14 до 52%.

Работа службы спасения

Работа службы спасения начинается с первичного обращения в 911 (табл. 1). Роль этой системы – сортировка вызовов, направление бригады с квалифицированными специалистами к пациенту с предполагаемым инсультом (по предположению диспетчера либо звонящего) [23]. В 52% случаев диспетчеры службы спасения правильно идентифицируют случаи острого инсульта при первичном вызове. Это свидетельствует об актуальности разработки и внедрения программ обучения диспетчеров. Обращение с подозрением на острый инсульт должно иметь такие же преимущества, как и обращения с подозрением на острый инфаркт миокарда и травму.

После прибытия бригаде службы спасения необходимо получить информацию об истории заболевания пациента, оценить его состояние, провести необходимую стабилизацию и лечение, транспортировать пациента в ближайшее специализированное медицинское учреждение (табл. 2). Термин «специализированный» означает, что бригада службы спасения не заезжает в госпиталь, который не обладает необходимыми ресурсами или возможностями лечения пациентов с инсультом, при условии, что необходимое медицинское учреждение находится недалеко. Предоставление сопроводительной информации при поступлении пациента в приемное отделение с предполагаемым инсультом, которая содержит данные о сопутствующих заболеваниях, приблизительном времени начала симптомов, облегчает работу врачей.

Таблица 1. Последовательность событий при инсульте

Определение	Распознание первичных признаков и симптомов инсульта
Обращение	Звонок в службу спасения 911
Доставка	Срочная транспортировка и извещение в госпиталь о случае
Отделение	Немедленная сортировка в приемном отделении
Данные	Осмотр в приемном отделении, срочные лабораторные анализы и КТ
Решение	Диагноз и решение о дальнейшем лечении
Медикаменты	Назначение необходимых препаратов и/или манипуляций

Ishemich_insult.qxd 19.11.2007 10:56 Page 23

История заболевания должна содержать информацию о текущем состоянии больного и обстоятельствах на момент проявления симптомов, поэтому может потребоваться транспортировка свидетелей вместе с пациентом. Одновременно с ним в госпиталь должны, по возможности, транспортироваться ближайшие родственники для предоставления подробной информации. Номера телефонов родственников или свидетелей могут помочь врачам приемного отделения уточнить историю заболевания или согласовать лечение (табл. 3). Нужно внимательно ознакомиться с листом предыдущих назначений пациента, в первую очередь антикоагулянтов (пероральных и инъекционных), антитромботических и антигипертензивных препаратов.

Объективный осмотр пациента можно считать завершенным, если обнаружены симптомы, характерные для инсульта, и больному проведены реанимационные мероприятия. С помощью шкал, которые используются на догоспитальном этапе, можно определить инсульт на месте происшествия. Согласно данным исследования Los Angeles Prehospital Stroke Screen, в службе спасения для идентификации инсульта используют изучение истории заболевания, физикальное обследование и определение уровня глюкозы в крови. В исследовании Cincinnati Prehospital Stroke Scale (г. Цинциннати) используется альтернативная шкала (табл. 4), на проведение которой требуется от 30 до 60 секунд. Существуют и другие шкалы для проведения анализов на догоспитальном этапе.

После первичной стабилизации пациента транспортируют в госпиталь, при этом необходимо постоянно мониторировать работу сердца и обеспечить внутривенный доступ, если для реанимационных целей потребуется введение изотонических растворов. Следует избегать введения жидкостей, содержащих декстрозу, или ограничить при наличии гипогликемии, поскольку чрезмерное количество глюкозы в крови может быть травмирующим фактором. Никаких рекомендаций по догоспитальному лечению артериальной гипертензии у пациентов с подозрением на инсульт не предусмотрено, но лучше всего, если все вмешательства будут проведены по прибытию в госпиталь.

Известно, что клиническая картина гипогликемии схожа с таковой при остром инсульте: очаговые симптомы, несвязная речь, изменения восприятия. В связи с этим определение уровня глюкозы в крови стало обязательным для бригад службы спасения. Ранее для проведения данного анализа требовались или данные истории болезни о возможности гипогликемии, или невозможность получить какую-либо адекватную информацию от больного. Это было отменено, поскольку в 2,4% случаев гипогликемия не определялась. В настоящее время определение уровня глюкозы у пациентов с подозрением на инсульт проводится даже больным без информации о наличии сахарного диабета или данных об использовании инсулина.

Таблица 2. Правила ведения пациентов с предполагаемым инсультом для работников службы спасения

Рекомендуется	Не рекомендуется
Проведение реанимационных мероприятий	Введение жидкостей, содержащих декстрозу, без наличия гипогликемии
Мониторирование работы сердца	Введение препаратов, снижающих кровяное давление, чрезмерное снижение кровяного давления
Внутривенный доступ	Назначение чрезмерного количества жидкостей
Подача кислородной смеси (сатурация кислорода должна составлять менее 92%)	–
Определение гипогликемии	–
Не назначают пероральные формы препаратов	–
Предупреждение приемного отделения о доставке больного	–
Быстрая транспортировка пациента в ближайшее медучреждение, которое способно оказать требуемую помощь при остром инсульте	–

Таблица 3. Ключевые моменты истории заболевания

Начало появления симптомов
Заболевания, перенесенные ранее
Инсульт
Инфаркт миокарда
Травма
Хирургические вмешательства
Кровотечения
Сопутствующие заболевания
Артериальная гипертензия (повышение артериального давления)
Сахарный диабет
Прием лекарств
Антикоагулянты
Инсулин
Антигипертензивные препараты

Таблица 4. Шкалы для определения инсульта на догоспитальном этапе

Наличие данных об эпилептических припадках или эпилепсии	Да	Неизвестно	Нет
Наличие симптомов менее 24 часов	Да	Неизвестно	Нет
Наличие заболеваний, когда больной прикован к постели или к инвалидной коляске	Да	Неизвестно	Нет
Уровень глюкозы в крови 60-400 мг/дл	Да	Нет	–
Обследование			
Опущение уголков рта	Нормальная мимика	Опущение с правой стороны	Опущение с левой стороны
Пожимание руки	Нормальное	Слабее с правой стороны	Слабее с левой стороны
		Нет пожатия	Нет пожатия
Сила рук	Нормальная	Снижение с правой стороны	Снижение с левой стороны
		Правая рука падает	Левая рука падает
Шкала Цинциннати			
Опущение складок лица	В норме – обе стороны лица двигаются одинаково	При патологии – одна половина лица двигается не так хорошо, как вторая	–
Движения рук	Нормально – движение обеих рук одинаково	При патологии – одна рука или не двигается или двигается в меньшем объеме	–
Речь	В норме – больной произносит все слова правильно и отчетливо	При патологии – пациент смазывает слова, говорит неправильно либо просто молчит	–

Ishemich_insult.qxd 19.11.2007 10:56 Page 24

Согласно рекомендациям Национального института здоровья, следует определить госпитали, которые в состоянии оказать помощь пациентам с инсультом, а также разработать систему транспортировки в эти центры. Такая система нуждается в улучшенном планировании, постоянном обновлении и должна быть составлена совместно с представителями службы спасения, главами общин, руководством госпиталей и докторами, чтобы уточнить маршрут для работников службы спасения.

Определение эффективности нейропротекторной терапии может в дальнейшем повысить роль службы спасения в лечении острого инсульта. Также на догоспитальном этапе у некоторых пациентов обнаруживают гипотермию. Важность будущих исследований состоит в возможности сотрудничать со службой спасения, что облегчит работу врачей в получении полной информации об истории заболевания, а также в экспериментальном лечении инсульта.

Воздушный медицинский транспорт

Перевозка пациентов с острым инсультом с помощью воздушного медицинского транспорта имеет свои преимущества, хотя эти данные еще не достаточно изучены. Использование вертолетов расширяет диапазон оказания медицинской помощи (тромболитической терапии) в сельской местности. С помощью вертолетов можно доставлять бригады скорой помощи для введения тканевого активатора плазминогена, дальнейшей транспортировки пациентов, расширить подготовку к исследованиям лечения и течения острого инсульта, для облегчения постановки окончательного диагноза и проведения оперативного вмешательства при нетравматических внутричерепных кровотечениях. Важным фактом является то, что транспортировка пациентов с острым инсультом с помощью вертолета для проведения тромболизиса экономически выгодна. Также необходимо разработать протоколы по транспортировке с помощью вертолетов пациентов с острым инсультом из медицинских учреждений, которые не способны оказать таким больным адекватную помощь. Этот вид транспорта должен использоваться в тех случаях, когда пациенту не могут оказать помощь в местных учреждениях и когда на транспортировку больного может понадобиться много времени.

Для облегчения диагностики острого инсульта в сельской местности и небольших стационарах можно использовать телемедицину.

Рекомендации

Такие общеобразовательные программы будут способствовать увеличению числа пациентов с острым инсультом, которые будут обращатся именно в службу спасения для оказания первой медицинской помощи, и такая тенденция должна поощряться. В то же время служба спасения должна иметь протоколы для быстрого оказания помощи, лечения и транспортировки данных пациентов.

Главные цели оказания скорой медицинской помощи:

• быстрое определение острого инсульта (на основании жалоб больного);

• исключение сопутствующих заболеваний, которые могут напоминать течение инсульта;

• стабилизация состояния;

• быстрая транспортировка пациента в ближайшее медицинское учреждение, где ему окажут необходимую помощь;

• оповещение учреждения о прибытии данного больного (с предпологаемым инсультом).

Эти шаги очень важны при использовании терапии, эффективность которой зависит от времени. Общественные и медицинские программы по лечению острого инсульта настаивают на применении рекомбинантного тканевого активатора плазминогена, и это должно поощряться. Использование вертолетов и телемедицины может помочь в оказании скорой медицинской помощи в специализированных медицинских учреждениях, если это невозможно сделать на месте. Такие возможности могут увеличить количество пациентов, которым была оказана помощь в сельской местности или в других необслуживаемых районах.

Должны разрабатываться протоколы по транспортировке, рекомендации по лечению и условия для более качественного оказания помощи на догоспитальном этапе и перехода на госпитальный этап.

Рекомендации, не включенные в предыдущие руководства

Класс I

1. Обращение в службу спасения пациентов или их окружающих должно приветствоваться, поскольку это может сделать лечение инсульта более эффективным (уровень доказательности B). Сообщения о предполагаемом инсульте должны быть приоритетны для диспетчеров скорой помощи.

2. Для повышения возможности оказания помощи пострадавшим в течение первых часов после появления первых симптомов следует проводить просветительную работу с населением (уровень доказательности B).

3. Следует разработать специальные образовательные программы для врачей, медицинского персонала и работников службы спасения по оказанию адекватной медицинской помощи (уровень доказательности B).

4. Быстрая постановка предварительного диагноза персоналом скорой помощи, как указано в таблицах 3, 4 (уровень доказательности B).

5. Использование алгоритма для диагностики острого инсульта (Лос-Анджелес, Цинциннати) (уровень доказательности B).

6. Экспертная группа советует начинать лечение острого инсульта работниками службы спасения уже на месте события, как указано в таблице 3 (уровень доказательности B). Рекомендуется разработать специальные протоколы для персонала скорой помощи.

7. Как можно быстрее транспортировать пациента в ближайшее медицинское учреждение, где ему могут провести адекватное обследование и оказать помощь (уровень доказательности B); в некоторых случаях можно использовать воздушную транспортировку. Служба спасения должна обязательно уведомить медицинское учреждение о поступлении больного, чтобы они могли мобилизировать необходимые ресурсы.

Класс II

Эффективным методом для диагностики острого инсульта в сельской местности может стать телемедицина (уровень доказательности B). В настоящее время проводятся дополнительные исследования о пользе данного метода.

Полный текст рекомендаций читайте на сайте http://www.my.americanheart.org

Ishemich_insult.qxd 19.11.2007 10:56 Page 25

ПІД ПАТРОНАТОМ КАБІНЕТУ МІНІСТРІВ УКРАЇНИ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

Ліки та Життя

V МІЖНАРОДНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ КОНГРЕС

Спеціалізована виставка
АПТЕКА 2008

5-8 лютого 2008

Палац мистецтв "Український дім"
Київ, вул.Хрещатик, 2

В рамках Конгресу та виставки діятимуть:

- дискусійні клуби
- навчальні школи
- майстер-класи

визначатиметься:

- кращий рекламний макет
- ексклюзивний стенд
- презентація

ЦЕЙ КОНГРЕС ВАМ НЕОБХІДНИЙ!

Реєстраційна карта делегата

П.І.Б. _____
Сфера практичної діяльності _____
Місце роботи _____
Посада _____
Домашня адреса _____

Для участі в
МІЖНАРОДНОМУ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ КОНГРЕСІ "ЛІКИ ТА ЖИТТЯ"
заповніть реєстраційну карту та надішліть її організатору поштою, факсом чи E-mail

Адреса організаторів:
пров. Шевченка, 13/21, оф.9, Київ, Україна, 01001
Тел.: 461 90 20, тел./факс: 278 08 38,
e-mail: vision@expo-msi.com.ua

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР

Генеральний інформаційний спонсор
«Здоров'я України»

Генеральний науково-інформаційний спонсор
Мистецтво лікування

Генеральний інформаційний спонсор в співпраці з лікарями
Заславский Издательский дом

Генеральний партнер в галузі ліків
Еженедельник Аптека

Головний науковий медіа-партнер
Український медичний часопис

Ексклюзивний медіа-партнер
Українська Медична Газета

Інформаційний спонсор
Therapia

Головний інформаційний спонсор з фармації
Провизор

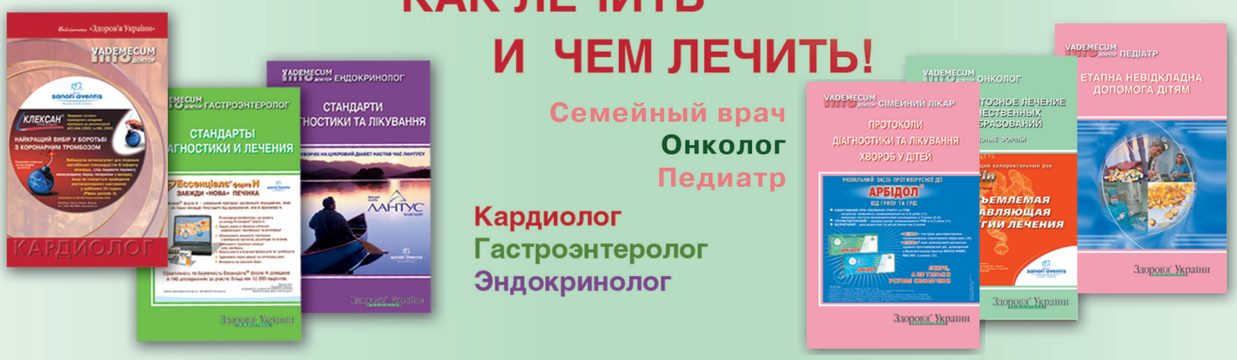
Почесний інформаційний спонсор
Ваше здоров'я

Інформаційний спонсор
Медицинский вестник Украины

Медицинские справочники

Бібліотека «Здоров'я України»

читайте **КОМПЕТЕНТНО: КАК ЛЕЧИТЬ И ЧЕМ ЛЕЧИТЬ!**



Семейный врач
Онколог
Педиатр
Кардиолог
Гастроэнтеролог
Эндокринолог

030449, Київ, вул. Богданівська, 10, оф. 12/2, ТОВ «Доктор-Медіа».
Довідки щодо придбання довідників за тел. (044) 587-50-46.

медицинский портал «Здоровье Украины»

www.health-ua.org

новости медицины
медицинские консультации
медицинская литература
работа для медработников
медицинское видео
и многое другое...

мир медицины доступный каждому

IT_shok.qxd 19.11.2007 10:57 Page 27

Ж.И. Возианова, А.В. Шкурба, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

Инфекционно-токсический шок

До сих пор не существует общепринятого определения состояния, называемого шоком, что констатирует недостаточность изучения всех аспектов этой проблемы на современном этапе развития медицины. R. Raven еще в 1952 г. отметил: «Сложность явлений при состоянии шока нельзя ограничивать и вынуждать подчиняться одному лишь определению, возможно, что никакой набор их не в состоянии определить шок». L. Deloyers в 1964 г. подчеркивал: «Шок легче распознать, чем описать, и легче описать, чем дать ему определение».

Шок – собирательное понятие, которым пользуются клиницисты для характеристики особых состояний жизненно важных функций организма, возникших вследствие экстремального воздействия на него и проявляющихся комплексом патологических процессов в виде синдрома полиорганной недостаточности [2]. Уже сам термин «шок» (англ. shock – удар) подчеркивает как внезапность возникновения патологического состояния, неоднозначность факторов, вызывающих его, так и общность многих патогенетических механизмов, принимающих участие в формировании этого состояния.

Инфекционно-токсический шок (ИТШ) – неотложное состояние, возникающее вследствие бактериемии, обусловленное действием бактерий и их биологически активных веществ (прежде всего токсинов), которое проявляется каскадным комплексом патологических сдвигов деятельности всех физиологических систем вследствие чрезмерных или неадекватных компенсаторных реакций и нарушения жизненно важных функций организма – системного кровообращения, дыхания, деятельности центральной нервной системы (ЦНС), свертывания крови, эндокринной регуляции.

Около трети больных, попадающих в отделения реанимационного профиля, составляют пациенты с ИТШ. Своевременное распознавание и лечение ИТШ по-прежнему остаются глобальными задачами медицины: в 1909 г. уровень летальности при данном состоянии составил 41%, в 1985 г. – 40%, то есть существенного прогресса в решении этой важной проблемы не произошло.

ИТШ может осложнять течение различных болезней. Довольно часто он развивается при пневмококковой (крупозной) пневмонии, нередко возникает на фоне инфекционных заболеваний, и может быть обусловлен особенностями лечебной тактики, связанной с неоправданным назначением больших доз бактерицидных антибиотиков. Чаще всего ИТШ встречается при менингококцемии, чуме, болезни легионеров, шигеллезе, вызванным типом 1 (Григорьева-Шига), сальмонеллезах, гипертоксической форме дифтерии. Особую значимость имеет этот вид шока при таком полиэтиологическом заболевании, как сепсис, выделяют даже особое понятие – «септический шок» [1]. Такой шок чаще наблюдают в своей практике акушеры-гинекологи (при септических осложнениях беременности, родов, абортов), хирурги (при различных гнойных заболеваниях), урологи (при обструктивных воспалительных заболеваниях мочевыводящих путей). Необходимо отметить, что практически при любом заболевании, сопровождающимся стабильной бактериемией, возможно развитие ИТШ [3].

Классификация

Вне зависимости от этиологического фактора ИТШ принято делить на определенные стадии развития. Наиболее удачной считается классификация по Hardaway:

1. Обратимый шок, имеющий три стадии развития:
1.1 Ранний обратимый шок.
1.2 Поздний обратимый шок.
1.3 Устойчивый обратимый шок.
2. Необратимый шок.

Стадия 1.1 характеризуется спазмом в микроциркуляторном русле и начальными явлениями гипоксии в тканях.

Стадия 1.2 отличается дилатацией микроциркуляторного русла и депонированием в нем крови, нарастанием гипоксии клеток, началом ферментативного метаболизма в клетках тканей наиболее чувствительных и уязвимых органов.

При *стадии 1.3* развивается ДВС-синдром (до уровня не менее его 2-й стадии). Вследствие выраженной гипоксии клетки становятся поставщиками недоокисленных метаболитов, распространяющихся по всему организму, грубо изменяющих кислотно-основное состояние (КОС). Появляются признаки нарушения функции отдельных органов (полиорганная недостаточность).

На *стадии 2* прогрессирует ДВС-синдром до глубокого уровня с грубыми расстройствами микроциркуляции и свертывания крови. Выраженный внутриклеточный ацидоз приводит к дезорганизации и гибели клеток. Эти изменения обусловливают появление тяжелой необратимой системной полиорганной недостаточности. Расширение зон некроза и плазматическая генерализация предваряют наступающую гибель организма.

Патогенез

Механизм поражающего действия у каждого вида бактерий довольно индивидуален и определяется специфическими факторами патогенности возбудителя, которые активно воздействуют на организм человека. Так, если течение чумы в 40-70% случаев осложняется ИТШ,

IT_shok.qxd 19.11.2007 10:57 Page 28

что связано с наличием у этого возбудителя более чем 20 мощных факторов агрессии, то при сальмонеллезах ИТШ возникает лишь в 3-6% случаев, поскольку у сальмонелл значительно меньше агрессивных факторов и их шокогенные свойства слабее.

Вероятность развития и течение ИТШ определяют не только свойства возбудителя, но и в значительной степени состояние организма человека, в котором развиваются эти патологические процессы (в частности, его генотип, состояние иммунной системы и т. д.). Взаимодействие между внешними и внутренними факторами происходит в основном в микроциркуляторном русле, изменения которого в дальнейшем и предопределяют развитие ИТШ. Последнее обусловлено проникновением в кровь большого количества бактерий и их токсинов. Самым важным классом бактериальных антигенов считаются липополисахариды (ЛПС) грамнегативных бактерий, которые составляют основу так называемого эндотоксина – основного пускового фактора возникновения ИТШ. Эндотоксин мало диффундирует из бактериальной клетки в окружающую среду и высвобождается только после ее гибели. ЛПС являются соматическими антигенами и проявляют необыкновенно мощную биологическую активность. Токсический эффект ЛПС вызывает массивная стимуляция клеток лимфоретикулярной системы, что приводит к высвобождению большого количества цитокинов и других медиаторов системного воспалительного ответа и шока. Им принадлежит основное значение в появлении лихорадки, артериальной гипотензии, повреждении тканей при ИТШ. Кроме того, ЛПС оказывают прямое цитотоксическое, а также кардиодепрессивное действие.

Грампозитивные бактерии в подавляющем большинстве не содержат эндотоксина в мембранах, у них чаще всего имеются липосахаридная капсула и специфические антигены, в том числе экзотоксины. Эти компоненты микробной клетки способны стимулировать продукцию цитокинов, активировать альтернативные пути комплемента, изменять активность макрофагов и лимфоцитов, поэтому их действие в значительной мере связывают с гуморальными факторами. Существует много видов грампозитивных бактерий и наборов компонентов клеточной мембраны. ЛПС и факторы агрессии грампозитивных бактерий одновременно стимулируют активность группы регуляторных белков противовоспалительного эффекта. Дисбаланс между уровнем продукции этих двух групп в сторону значительного преобладания провоспалительных факторов приводит к развитию синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) – патогенетической основы ИТШ. Таким образом, комплекс ответных реакций на инвазию грампозитивной микрофлоры значительно более сложен в сравнении с грамнегативной флорой.

В результате активизации различных повреждающих факторов развивается вазодилатация, повышается сосудистая проницаемость, активизируется агрегация клеток крови и поступление в кровь дериватов арахидоновой кислоты, активных кислородных радикалов, лизосомальных ферментов, то есть запускается каскад патологических реакций, следствием чего являются нарушения микроциркуляции, метаболизма, повреждение элементов крови, клеток эндотелия сосудов, повышение проницаемости капилляров.

На фоне этих процессов в микроциркуляторном русле происходит снижение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и значительное уменьшение объема перфузии. Возникает спазм пре- и посткапилляров, открываются короткие артериовенозные шунты, посредством которых кровь устремляется мимо капиллярной сети из артериального русла в венозное. Уменьшается преднагрузка и, соответственно, постнагрузка, угнетается сократительная способность миокарда. Как компенсаторная реакция, на этом фоне происходит увеличение продукции адренокортикотропного гормона, кортизола и альдостерона. Высвобождение катехоламинов с развитием тахикардии, воздействие антидиуретического гормона, кортизола и альдостерона, приводящее к задержке Na^+ и воды, обеспечивают некоторую оптимизацию гемодинамики – временно несколько увеличиваются пред- и постнагрузка, минутный объем сердца (МОС), ОПСС, что расценивается как гипердинамическая реакция циркуляции.

Через мембраны капилляров в сосудистую систему поступает интерстициальная жидкость. Ухудшение микроциркуляции форсирует формирование гипоксии тканей. Именно нарушения микроциркуляции и связанная с ней прогрессирующая гипоксия ткани органов являются основными факторами, способствующими прогрессированию ИТШ.

На фоне прогрессирующего процесса продолжается перераспределение системного кровотока, увеличение работы миокарда, задержка воды и солей почками, повышение уровня глюкозы в крови, переход интерстициальной жидкости из тканей в сосуды. Если на этом этапе патологического процесса принять меры к устранению причины ИТШ, восстановить объем циркулирующей крови (ОЦК) и микроциркуляцию, то дальнейшее его развитие прекращается.

В том случае, когда бактериальная стимуляция доминирует над восстановительными процессами, а лечебные мероприятия недостаточны, развитие ИТШ продолжается. При этом усугубляются начавшиеся реологические расстройства, развиваются сладж-синдром и ДВС-синдром, а локальные гипоксические нарушения приводят к существенному увеличению ацидоза в тканях, накоплению тканевых метаболитов, которые вызывают расширение прекапилляров, в то время как посткапилляры остаются спазмированными. Происходит своеобразное закачивание крови в микроциркуляторное русло с повышенной проницаемостью стенок и выпотевание плазмы крови в интерстициальное пространство, что приводит к дополнительным потерям ОЦК. Капиллярное русло расширяется и депонирует до 10% ОЦК.

Характер и быстрота нарушений, возникающих при ИТШ в различных органах и тканях, существенно различаются, что обусловлено особенностями их функции и наличия α-адренорецепторов. При ИТШ происходит перераспределение крови с тем, чтобы в первую очередь ее получили жизненно важные органы – сердце, мозг, печень. Такое изменение кровоснабжения называется централизацией кровообращения. Чувствительность различных клеток к гипоксии разная, она зависит от функциональной активности их и некоторых других причин. Точно также различна и восприимчивость к повреждающему действию гипоксии различных органов. Наиболее страдает при этом ЦНС (астроциты переносят гипоксию без серьезных последствий не более 15 с), наименее – кожа, мышцы (последние имеют некоторый запас O_2 в виде соединения с миоглобином). Печень может нормально функционировать в условиях гипоксии более часа. В целом устойчивость к гипоксии зависит от уровня снабжения органа O_2 и содержания гликогена.

IT_shok.qxd 19.11.2007 10:57 Page 29

В процессе симпатоадреналовой реакции повышается тонус не только периферических сосудов, но и крупных – происходит равномерное распределение крови венозного русла на фоне уменьшения ОЦК.

Так, вследствие централизации кровообращения сохраняется максимальность поступления крови *в сердце*, поэтому в течение определенного времени сохраняются минимально необходимый сердечный выброс и МОС. Однако метаболический фон, на котором миокард в условиях шока испытывает высокую нагрузку, неблагоприятный и при отсутствии эффективного лечения постепенно ухудшается (уменьшается ОЦК, снижается PaO_2 , повышается $PaCO_2$, нарастают токсическое воздействие и ацидоз). Минимально необходимый ОЦК удается сохранить за счет тахикардии. Обычно в этот период снижается артериальное давление (АД), но оно еще способно обеспечить необходимый уровень почечной фильтрации.

Достаточное кровоснабжение *мозга* имеет значение не только для его нормальной жизнедеятельности, но и для последующего течения шоковых реакций. Так, на начальной стадии ИТШ распространенное возбуждение ЦНС обусловливает усиление функции сердечно-сосудистой системы, возникновение одышки, интенсификацию обмена веществ, усиление деятельности эндокринных желез (гипофиз, надпочечники). В последующем наступает так называемая торпидная фаза – торможение различных отделов ЦНС. Торможение сосудодвигательного центра сопровождается подавлением рефлекторной регуляции сосудистой системы.

Печень имеет высокий уровень метаболической активности и играет важнейшую роль в процессе очищения организма. В нормальных условиях печеночный кровоток составляет 25-30% сердечного выброса, а значит, находится в большой зависимости от системного кровотока. При уменьшении ОЦК открываются прямые внутрипеченочные шунты через печеночные синусоиды. Вследствие уменьшения поступления кислорода в печени истощаются запасы гликогена, снижается синтез альбумина, факторов свертывающей и противосвертывающей системы крови, уменьшается уровень энергетических фосфатов, угнетаются образование мочевины и дезактивация других токсических метаболитов.

Легкие – наиболее уязвимый орган при ИТШ, поскольку они являются естественным фильтром для находящихся при шоке в плазме крови токсичных субстанций, которые вызывают воспалительную инфильтрацию и повышенную проницаемость. Развивающиеся при этом интерстициальный отек легких и микроэмболии существенно снижают перфузию O_2 и CO_2, усиливая таким образом гипоксию. Существенно ухудшают функцию легких ДВС-синдром, легочно-артериальная гипертензия. На фоне прогрессирующей гипоксии увеличиваются частота и глубина дыхания, нарастает цианоз.

В ткани *почек* возникают дистрофические нарушения. Существует определенная зависимость: чем более выражен ацидоз, тем меньше почечный кровоток. С уменьшением ОЦК и спазмированием почечных сосудов развивается своеобразная почечная ишемия – уменьшается фильтрационное давление, возникает олигурия, нарушается концентрационная функция.

В *начальном периоде* ИТШ гиперинсулинемия – нормальная реакция, направленная на поддержание анаболической направленности метаболизма. Однако она не в состоянии противостоять в условиях гипоксии катаболическим реакциям, вызванным гиперпродукцией катехоламинов, кортизола и глюкагона. В результате формируется гипергликемия, которая в таком состоянии имеет положительное значение, так как поддерживает возможность компенсации высокого метаболизма в миокарде и мозге. Таким образом, перестройка метаболизма углеводов при ИТШ осуществляется в ущерб периферическим тканям, но в пользу метаболизма жизненно важных органов.

Прогрессирование ИТШ сопровождается каскадом новых патологических реакций. Так, продолжающееся снижение ОЦК приводит к открытию все новых артериовенозных шунтов, дальнейшему замедлению периферического кровотока и нарастанию гипоксии тканей и клеток. Аэробный, наиболее эффективный путь образования АТФ и других фосфатергических соединений в условиях дефицита кислорода частично или полностью переключается на значительно менее эффективный – анаэробный.

При прогрессировании ИТШ компенсация гипоксии становится невозможной, поэтому постепенно прекращаются высокоэнергетические реакции в связи с дефицитом АТФ, нарушается внутриклеточный калиево-натриевый насос. Вследствие этого возникает внутриклеточный отек, поражающий лизосомы и митохондрии, что способствует механическому повреждению лизосомальных мембран, высвобождению ферментов. Недостаточная протективная функция мембран в конечном итоге приводит к гибели клетки. Особенно быстро эти процессы развиваются и прогрессируют в ЦНС.

Следует подчеркнуть, что все нарушения, возникающие при ИТШ на уровне клетки, являются вторичными по отношению к расстройствам микроциркуляции и находятся в пропорциональной зависимости от них. На этом фоне в тканях, а затем и в крови нарастает уровень кислых метаболитов и особенно лактата, что приводит к системному ацидозу. Если ишемическая гипоксия в микроциркуляторном русле обратима, но следующий этап (застойная гипоксия/аноксия) необратим, так как появляются грубые клеточные морфологические поражения, образуются очаги некроза, которые в дальнейшем сливаются и становятся генерализованными. Глубокий ацидоз существенно меняет все сосудистые реакции организма, ухудшает кровообращение и может привести к необратимости ИТШ.

При *глубоком* ИТШ кровоток в печени по воротной системе может снижаться до 40-50% от необходимого, что блокирует фильтрационную и детоксикационную функцию органа, способствует переходу ИТШ в *необратимую фазу*.

В *легких* значительно уменьшается количество функционирующих капилляров, сокращается дыхательная поверхность, что приводит к гипоксемии и гиперкарбоксемии. Внешнее дыхание становится малоэффективным, резко возрастает одышка. Достаточно часто при ИТШ развивается респираторный дистресс-синдром взрослых, который значительно ухудшает газообмен в легких, быстро приводит больного к критическому состоянию.

Вследствие нарастающего дефицита почечного кровотока возникает *шоковая почка* с развитием олигурии или анурии на фоне ишемии, прогрессирующего некроза канальцев. В крови увеличивается уровень мочевины и креатинина. При низком уровне АД в почечной артерии прекращает действовать механизм компенсации ацидоза. Следует помнить, что даже после выведения больного из состояния ИТШ еще достаточно длительное время сохраняются спазм почечных сосудов и выраженность проявления ОПН.

Под постоянным действием ацидоза, различных биологически активных веществ быстро прогрессирует ДВС-синдром, который в сочетании с тотальной тканевой гипоксией обусловливает неблагоприятный прогноз.

IT_shok.qxd 19.11.2007 10:57 Page 30

Несмотря на максимально измененный объем кровоснабжения, *сердце* еще продолжает функционировать в таких тяжелых условиях. Однако и в нем на фоне прогрессирующих нарушений, накопления метаболитов и токсинов формируются крайне неблагоприятные условия для функционирования миокарда, токсически и гипоксически обусловленная дистрофия. Постепенно угнетаются сердечный и дыхательный рефлексы, тормозится сосудодвигательный центр. При снижении АД до 40-50 мм рт. ст. исчезают условные рефлексы.

Клинические проявления

Широко распространено мнение, что клиническая диагностика ИТШ чрезвычайно проста и доступна практически каждому врачу. Это действительно так, если речь идет о поздних стадиях ИТШ или о его наличии вообще. Когда необходимо определить тактику лечения, установить причину развития ИТШ, оценить синдромы, которые его выражают, диагностика становится значительно сложнее. Полноценность такой диагностики определяется уровнем подготовленности врача, его собственным клиническим опытом, а также качеством объективной информации, которую можно получить при клиническом, лабораторном и инструментальном обследовании больного. В современных условиях именно это часто становится решающим фактором. Большое значение приобрели сегодня инвазивные методы диагностики, поскольку другие менее точны. Даже банальное измерение АД может давать значительную ошибку в сравнении с истинным во многих случаях, а при наличии нестабильной гемодинамики – практически у всех больных. При артериальной гипотензии истинные значения систолического АД снижены в среднем на 20-35 мм рт. ст., у больных с сердечной недостаточностью – на 40-60 мм рт. ст. Это связано с тем, что тоны Короткова при снижении АД теряют звучность, и первые слабые звуки могут быть не услышаны, поэтому у больных с низким АД манжеточный метод определения желательно не применять.

Стадия 1.1 ИТШ достаточно кратковременна и клинически не всегда обнаруживается. Под действием эндотоксина и факторов ССВО развиваются гипердинамическое состояние и периферическая вазодилатация. Обычно эта стадия проявляется выраженным речевым и двигательным возбуждением, беспокойством, может появиться умеренно выраженная жажда. Сосудистый тонус сохранен, чаще всего отмечается генерализованный артериолоспазм, в связи с чем кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледнеют. Кожа на ощупь теплая, иногда слегка влажная, изредка розовая. Пульс учащен, напряжен, частота пульса несколько превышает таковую при повышении температуры тела. Наполнение шейных вен удовлетворительное. Зрачки сужены, дыхание достаточно глубокое, ритмичное, несколько учащенное на фоне лихорадки. Чаще всего на этой стадии ИТШ уровень АД не снижается или даже немного повышается. Тоны сердца становятся громкими. Дефицит ОЦК компенсируется поступлением крови из депо, тахикардией, за счет чего возрастает сердечный выброс. Систолическая и диастолическая функции желудочков при шоке часто угнетены, несмотря на высокий сердечный выброс. Диурез снижается, однако часовой дебит мочи еще не менее 40 мл/ч. Центральное венозное давление (ЦВД) в пределах нормы или снижено незначительно. В крови наблюдаются незначительный метаболический ацидоз, гиперкоагуляция, гипергликемия.

В большинстве случаев у врача складывается впечатление полного благополучия и состояние больного не вызывает опасений. Это находит свое отражение и в диагностических рассуждениях – *стадия 1.1* практически никогда не присутствует в диагнозах.

Начиная со *стадии 1.2,* ИТШ характеризуется постепенным уменьшением сердечного выброса и МОС, развитием спазма периферических сосудов и функционированием артериовенозных шунтов. Постепенно снижается АД и увеличивается тахикардия. Критическим становится снижение систолического АД (ниже 70-60 мм рт. ст.), при котором почти прекращается почечная фильтрация и существенно нарастает гипоксия почек. С этого момента начинается отсчет времени, длительность которого определяет в дальнейшем возможность выведения пациента из шока. Тоны сердца глухие или несколько ослаблены, пульс частый и слабый, шейные вены постепенно спадают. Измерение АД в этих стадиях ИТШ представляется все более затруднительным, ЦВД существенно снижается. Психомоторное возбуждение постепенно меняется на угнетение сознания. Увеличивается бледность кожи, она приобретает мраморный оттенок, становится холодной и влажной, с выраженным периферическим цианозом – отмечается акроцианоз, лицо приобретает серо-цианотическую окраску.

Резкое снижение PaO_2 (ниже 50 мм рт. ст.) обусловливает возникновение гипоксии/гиперкапнии. Развивается явная, постепенно увеличивающаяся одышка, дыхание в легких жесткое. Легочная вентиляция может превышать 20 л/мин. Подобная вентиляционная компенсация недостаточна для устранения ацидоза тканей. Уменьшается диурез, становится ниже 20 мл/ч.

Вследствие прогрессирования ДВС-синдрома может появиться различная, чаще всего геморрагическая сыпь. Особенно она выражена при менингококковом сепсисе – менингококкемии. Снижается температура тела до субфебрильной или нормальной, состояние больного продолжает прогрессивно ухудшаться. Нарастает тахикардия, АД может не определяться. Пульс настолько мягкий и частый, что подсчет его представляется практически невозможным. Тоны сердца глухие, резко ослаблены. Частота дыханий превышает 30/мин, дыхание становится поверхностным и неэффективным. В терминальном периоде ИТШ, когда pH снижается до 7,25 и ниже, может наблюдаться дыхание по типу Чейн-Стокса. Появляются признаки начинающегося отека легких – жесткое дыхание, единичные влажные хрипы в нижних отделах легких. Постепенно влажных хрипов становится все больше, они распространяются на остальные участки легких. Цианоз распространяется на все участки тела, часто приобретает тотальный характер. Температура тела достигает уровня субнормальной. Углубляются симптомы гипоксии мозга, у больного развивается сопорозное состояние, постепенно переходящее в мозговую кому. Наступает остановка сердечной деятельности и дыхания.

Диагностика

Общеклинические методы для диагностики ИТШ и его стадий имеют второстепенное значение. Общий анализ крови отражает бактериальный характер повреждения – отмечается лейкоцитоз, нейтрофилез, ускорение СОЭ. В случаях глубокого шока возможна лейкопения. Достаточно остро при ИТШ стоит проблема вязкости крови, так как усиливаются агрегационная способность не только тромбоцитов, но и эритроцитов. С другой стороны, со снижением гематокрита уменьшается и кислородотранспортное

IT_shok.qxd 19.11.2007 10:57 Page 31

свойство крови, поэтому принято расценивать наиболее благоприятным уровень гематокрита около 0,33-0,35 (с колебаниями 0,30-0,40). В общем анализе мочи возможна цилиндрурия, эритроцитурия.

Наиболее распространена диагностика метаболических расстройств по изменению КОС и обмена глюкозы. Глубина, характер и форма расстройств КОС зависят от стадии развития шока. На начальной стадии может отмечаться респираторный алкалоз, который достаточно быстро сменяется на метаболический ацидоз.

Закономерно развивается ДВС-синдром; на ранних стадиях ИТШ количество тромбоцитов, уровень протромбина, фибриногена, время свертывания нестабилизированной крови может быть в пределах нормы. При дальнейшем прогрессировании ИТШ эти показатели снижаются, время свертывания удлиняется, становятся положительными этаноловый и β-нафтоловый тесты.

На *2-й стадии* уменьшается уровень калия, повышается – натрия, в артериальной крови снижается концентрация углекислоты, бикарбонатов плазмы.

При проведении специализированной терапии ИТШ в условиях современной реанимационной клиники необходимо иметь объективную информацию о сердечном выбросе. Наиболее информативным считается термодилюционный метод с применением плавающего катетера Свена-Ганса. Кроме получения информации о сердечном выбросе, эта методика позволяет определять так называемое давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА), то есть уровень давления в левом предсердии, что характеризует преднагрузку. Гемодинамический профиль определяют следующие показатели:

• систолический индекс (СИ) – отношение величины сердечного выброса (СВ), определенного методом термодилюции, к площади поверхности тела (ППТ):

СИ = СВ/ППТ л/(мин x м^2);

• доставку кислорода (ДО$_2$) вычисляют умножением полученного значения СИ на содержание кислорода в артериальной крови (СаО$_2$):

ДО$_2$ = СИ x СаО$_2$ мл/(мин x м^2);

• потребление кислорода (VO$_2$) – количество поглощаемого тканями из капилляров в течение 1 мин; показатель получают умножением значения СИ на артериовенозный градиент по кислороду (СаО$_2$ – СVO$_2$):

VO$_2$ = СИ x (СаО$_2$ – СVO$_2$) мл/(мин x м^2).

Одна из важнейших проблем диагностики ИТШ – оценка транспорта кислорода и уровня гипоксии. Гипердинамическое состояние сердечно-сосудистой системы на начальном этапе ИТШ обусловливает как повышение доставки кислорода, так и увеличение его потребления. Расход кислорода снижается, так как уменьшается экстракция его на периферии из-за раскрытия артериовенозных шунтов. В период *1-й стадии* тканям временно удается извлекать до 60% O$_2$ и даже больше. Увеличение элиминации кислорода в тканях может свидетельствовать как о повышении его потребления, так и об уменьшении его доставки. Высокое поглощение кислорода тканями в сочетании с низким кислородным потоком свидетельствует о возможности неблагоприятного исхода. При ИТШ существенно нарушен периферический кровоток и шунтирование. Поэтому даже при высоких показателях кислородного снабжения имеет место гипоксия с высоким кислородным дефицитом. Резкое падение потребления кислорода, которое ранее было чрезвычайно высоким, может быть неблагоприятным признаком, свидетельством скорого летального исхода.

Дифференциальная диагностика

ИТШ необходимо отличать от дегидратационного, геморрагического, анафилактического, кардиогенного шока, от тяжелых форм брюшного и сыпного тифа. Для всех этих состояний характерно прогрессирующее ухудшение гемодинамики.

Дегидратационный шок имеет такие отличия:

• начальными и ведущими проявлениями выступают рвота и диарея;

• потеря воды и солей носит прогрессирующий и доминирующий характер;

• уменьшена скорость расправления кожной складки, сухость слизистых, снижена фонация;

• нехарактерна лихорадка;

• быстро развиваются судороги мышц, имеющие восходящий характер;

• сознание практически не теряется;

• нет явлений токсикоза (головной боли, ломоты в теле, миалгии);

• прогрессирующе увеличивается количество эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, удельного веса плазмы;

• рано появляются нарушения сердечного ритма;

• нехарактерен нейтрофилез.

Геморрагический шок при внутреннем кровотечении приобретает следующие особенности:

• как правило, особенно в начальном периоде, отсутствуют лихорадка и токсикоз;

• часто появляется влажность ладоней;

• нарастает бледность кожи;

• внутренние кровотечения развиваются в результате закрытых травм брюшной полости;

• прогрессирующе уменьшается количество эритроцитов, гемоглобина, гематокрита.

Анафилактический шок характеризуется:

• очень быстрым наступлением катастрофических нарушений АД и пульса вслед за введением лекарственного вещества или укусов насекомых;

• отсутствием лихорадки и токсикоза в начальном периоде;

• жалобами больного на затруднение дыхания и связанную с этим одышку;

• более быстрым прогрессированием процесса, чем при развитии ИТШ;

• отсутствием выраженного лейкоцитоза и нейтрофилеза.

При *кардиогенном шоке* наблюдаются:

• частое развитие в пожилом возрасте, при инфаркте миокарда, на фоне длительно существовавшей ИБС;

• физическое перенапряжение, наличие психоэмоциональных перегрузок в ближнем анамнезе;

• ведущий характер болевого синдрома, ощущение перебоев в работе сердца, дискомфорт в области сердца;

• быстрое появление выраженного цианоза;

• отсутствие лихорадки, токсикоза, выраженного лейкоцитоза и нейтрофилеза;

• на ЭКГ появляются признаки ишемии миокарда, разнообразные нарушения ритма.

При *брюшном тифе* возможно тяжелое течение с выраженным угнетением сознания и гипотензией, что может симулировать позднюю стадию ИТШ. Однако при этом:

• нет предшествующей фазы психомоторного возбуждения;

• повышение температуры имеет длительную тенденцию с развитием лихорадочной кривой постоянного типа;

• характерна брадикардия, в том числе абсолютная;

IT_shok.qxd 19.11.2007 10:57 Page 32

• максимально развивается лихорадка, угнетение сознания и гипотензии наблюдается поздно, на 2-3-й неделе болезни;

• отсутствует тахипноэ;

• в крови наблюдается лейкопения и лимфоцитоз.

Необходимо заметить, что в редких случаях при брюшном тифе может развиться истинный ИТШ.

При *сыпном тифе:*

• у больного педикулез или был в контакте с подобными лицами;

• не выражено тахипноэ;

• частота пульса не соответствует степени снижения АД;

• психомоторное возбуждение явно преобладает над процессами угнетения ЦНС, сопровождаясь выраженным галлюцинозом, делириозным состоянием;

• на 3-4-й день появляется сыпь, которая имеет розеолезно-петехиальный характер, напоминая звездное небо;

• нарушение отделения мочи чаще обусловлено парадоксальной ишурией;

• в крови не обнаруживается нейтрофилез.

Лечение

Поскольку в настоящее время не определены убедительные критерии, позволяющие в каждом конкретном случае прогнозировать возможность развития ИТШ, то основное значение принадлежит выявлению конкретных болезней, часто осложняющихся этим видом шока. Врачу следует быть готовым к развитию ИТШ у больных с крупозной пневмонией, менингококцемией, сальмонеллезами, шигеллезом, вызванным типом 1, чумой, болезнью легионеров, гипертоксической формой дифтерии, сепсисом, при осложнениях беременности, родов, внебольничных абортах, различных гнойных заболеваниях, обструктивных бактериальных заболеваниях мочевыводящих путей. При прочих равных условиях ИТШ развивается чаще у молодых женщин.

Лечение ИТШ – чрезвычайно сложная проблема даже для специализированных стационаров. Объем помощи зависит от стадии, на которой начинается терапия, громадное значение имеет срок оказания врачебной помощи. Определенные ограничения существуют в лечении основного заболевания, приведшего к развитию ИТШ. Следует учитывать так называемый эндотоксиновый потенциал бактерицидных антибиотиков, которые нельзя применять при грамнегативной флоре, ибо они, действуя разрушительно на бактерии в крови, увеличивают образование эндотоксина, что существенно утяжеляет течение ИТШ. Целесообразно применение бактериостатических препаратов, с осторожностью использование бактерицидных, но с низким эндотоксинообразованием. К последним относятся имипенем, фторхинолоны, амикацин. Определенную осторожность следует соблюдать с грампозитивной флорой, тем более, если не уточнена этиология поражения.

При выявлении ИТШ у больного на догоспитальном этапе следует проводить терапию до стабилизации гемодинамики, только после этого решать вопрос о месте дальнейшей терапии. Транспортировка больных сразу допустима лишь на ранних стадиях ИТШ, при условии устойчивой гемодинамики с помощью специализированных бригад службы скорой помощи. При этом терапия ИТШ продолжается весь период транспортировки.

При подозрении на развитие ИТШ больного следует уложить в постель, приподнять нижние конечности, согреть грелками.

Медикаментозная терапия включает *глюкокортикостероиды* в больших дозах в течение относительно короткого периода времени – 24-48 часов (пульс-терапия). Наиболее эффективен преднизолон, суточная доза которого может достигать 30 мг/кг/сут, возможно применение дексаметазона в дозе до 3 мг/кг/сут. Препараты вводят внутривенно капельно и струйно. Несмотря на более быструю элиминацию при внутривенном введении, чем при внутримышечном, первое предпочтительнее вследствие нарушения всасывания из мышечного депо при ИТШ. После выведения пациента из ИТШ ГКС быстро отменяют.

Восстановление ОЦК на ранних стадиях ИТШ достигается парентеральным введением кристаллоидов в различных сочетаниях: 5 и 10% раствора глюкозы, раствора Рингера, раствора Гартмана, лактосоль, хлосоль и других средств. В этот период введение коллоидных растворов проблематично и не всегда целесообразно, на поздних стадиях ИТШ имеет смысл применение комбинации вышеназванных кристаллоидов в сочетании с 20-25% раствором сывороточного альбумина и раствором желатины, плазмой, реополиглюкином, полиглюкином в соотношении 3 : 1, 2 : 1. При наличии гипотензии олигурия не является противопоказанием для введения жидкости. Критерием длительности инфузионной терапии может служить стабилизация систолического АД на уровне 90-100 мм рт. ст. (при рабочем АД – 120-130 мм рт. ст.). При проведении лечения в условиях реанимационного отделения дополнительным критерием служит ЦВД. Его показатель – 8-10 см водн. ст., достижение скорости мочеотделения – свыше 20 мл/ч являются также мерилами успешности терапии.

Поддержание дыхательной функции требует обеспечения свободного дыхания и поступления O_2 через носовой катетер, маску или трахеостому.

При лечении ДВС-синдрома или его профилактике обязательно применяют ингибиторы протеаз в дозе 0,5-1,5 тыс. МЕ/кг/сут в пересчете на контрикал.

Коррекция КОС осуществляется 3% раствором гидрокарбоната натрия, в большинстве случаев его вводят до достижения уровня pH крови в 7,3.

Дегидратирующий эффект достигается назначением салуретиков. Основным препаратом этой группы, применяемым в неотложной терапии ИТШ, является фуросемид. В настоящее время используется и торасемид. Начинать введение фуросемида необходимо с дозы 40 мг, при отсутствии эффекта в течение часа препарат вводят повторно. Эффект возникает через 5 минут после введения препарата и продолжается около 30 минут.

С целью устранения проблем микроциркуляции на 2-й стадии можно применять гиперосмотический (7,5%) раствор хлорида натрия. Механизм его положительного действия заключается в снижении выраженности интерстициального отека миокарда, уменьшении субэндокардиальной ишемии и повышении сократительной способности миокарда.

Дофамин используют для расширения почечных, мозговых и мезентериальных сосудов и, вместе с тем, для сужения диаметра легочных вен, что приводит к повышению давления в легочных капиллярах. При сохранении СВ дофамин назначают в малых дозах – 1-2 мкг/кг/мин, при снижении его – в средних дозах (3-10 мкг/кг/мин), что также увеличивает СВ. Следует помнить, что дофамин несовместим с гидрокарбонатом натрия и другими щелочными растворами.

IT_shok.qxd 19.11.2007 10:57 Page 33

Добутамин применяют при сниженном СВ и высоком уровне ОПСС. Обычная доза составляет 5-15 мкг/кг/мин внутривенно медленно капельно. Добутамин также несовместим с растворами щелочной реакции.

Налоксон применяют в случае неэффективности вышеназванных сосудосуживающих препаратов. Он повышает АД при назначении малых доз препарата: начальная доза налоксона при внутривенном струйном введении – 2 мг, эффект наступает в течение 3-5 минут. Дозу можно удваивать каждые 15 минут до достижения 10 мг. Получив эффект при подобном введении препарата, можно продолжить его нагнетание путем капельной инфузии (при этом ежечасная доза составляет 2/3 струйной дозы).

Крайне спорно назначение катехоламинов в этой ситуации. При ИТШ *2-й стадии* вазоконстрикция может быть опасной по следующим причинам:

• вазопрессорные средства могут вызывать лактацидемию из-за неимоверного спазма артериол на периферии;

• чрезмерный спазм на периферии усугубляет нарушения микроциркуляции, гипоксии тканей и нарушений метаболизма, что может оказаться губительным;

• катехоламины стимулируют метаболизм и тем самым сводят к минимуму свой благоприятный эффект, обусловленный увеличением СВ;

• адреналин способен повышать содержание лактата в крови вследствие гликогенолитического действия.

Применение сердечных гликозидов с целью увеличения СИ малоэффективно, так как они требуют увеличения количества O_2, доставляемого в миокард, что практически осуществить при ИТШ невозможно.

По современным медицинским воззрениям считается нецелесообразным прекращать лечебные мероприятия, даже если необратимость ИТШ у больного достаточно очевидна. Для принятия решения об окончании лечения необходимо поставить диагноз смерти мозга. Подобное заключение следует принимать исключительно во время консилиума, после проведения электроэнцефалограммы.

Вместе с тем в клинической практике часто встречаются состояния, в которых скрытые причины могут симулировать необратимость шока. Наиболее частые причины подобных ситуаций следующие:

1. Недостаточный объем вводимой жидкости.
2. Гипоксия в связи с недостаточной ИВЛ.
3. Токсичность лекарственных препаратов и их усиление в случае полипрагмазии.
4. Неадекватная коррекция КОС.
5. Недиагностированный ДВС-синдром.
6. Необоснованное лечение белковыми препаратами (альбумином, плазмой) в условиях поражения капиллярных мембран легких, усиления интерстициального отека легких и гипоксии.

Период, следующий за восстановлением системного АД, может сопровождаться сохраняющейся ишемией и прогрессирующим повреждением органов. При ИТШ могут развиваться три основных синдрома постреанимационного повреждения: невосстановленный органный кровоток, реперфузионное повреждение и кислородная задолженность.

Невосстановленный органный кровоток характеризуется устойчиво низким обеспечением кровью внутренних органов, в частности желудочно-кишечного тракта, что может привести к нарушению барьерной функции слизистой кишечника и попаданию кишечной микрофлоры в системный кровоток. В отдаленные сроки невосстановление кровотока клинически проявляется как синдром полиорганной недостаточности, который нередко способствует летальному исходу. Инфузионную терапию проводят до тех пор, пока ДЗЛА не возрастет до уровня (> 18 мм рт. ст.), при котором высока опасность развития отека легких. Для восстановления периферического кровообращения она предпочтительнее, чем лекарственные средства, влияющие на гемодинамику.

Реперфузионное повреждение возникает при адекватном восстановлении кровоснабжения органов, но во время ишемии накапливаются токсические вещества, которые после возобновления кровотока разносятся по всему организму, поэтому в этой ситуации следует проводить активную детоксикационную терапию.

Кислородная задолженность – дефицит O_2, возникающий во время ишемии тканей. Он должен быть компенсирован в постишемическом периоде. Даже после стабилизации гемодинамики необходимо проводить лечебные мероприятия, направленные на существенное увеличение содержания O_2.

Во время терапии ИТШ и после выведения больного из шока проводят лечение по борьбе с теми бактериальными инфекциями, которые привели к его появлению.

Важные положения, которые необходимо помнить реаниматологу

На поздних стадиях ИТШ протекает со сниженным СВ и нарушенной общей периферической тканевой перфузией или с нормальным (повышенным) СВ и нарушенным распределением периферического кровотока.

Рекомендуется достижение сверхнормальных показателей $ДО_2$ и VO_2, учитывая значительное ускорение метаболических процессов. Поддерживать высокий уровень VO_2 позволяет усиление СВ (насколько это возможно), величина СИ при этом должна на 50% превышать нормальные значения. Важным критерием является уровень лактата, которым определяется должное количество O_2. Его необходимо поддерживать в сыворотке крови ниже 2 ммоль/л.

Гемодинамический статус при ИТШ постоянно меняется, поэтому терапию необходимо постоянно контролировать и оценивать.

Систолическое АД следует удерживать на уровне 80-85% от рабочего.

Стабилизацией гемодинамики не заканчивается лечение ИТШ. Вследствие наличия постреанимационных повреждений необходимо продолжить лечение, направленное на повышение оксигенации тканей.

Литература

1. Глумчер Ф.С. Септический шок: новые концепции патогенеза и лечения // Мистецтво лікування. – 2004. – № 8 (14). – С. 3-8.

2. Лауэр Х. Шок: возникновение, распознавание, контроль, лечение. – М., 1981. – 390 с.

3. Deitch E.A., Vinsent J.L., Sounders W.B. Sepsis and multiple organ disfunction. – London, 2002. – 435 p.

Z_gipertermia.qxd 19.11.2007 10:58 Page 34

Н.А. Шнайдер, Институт последипломного образования,
ГОУ ВПО «Красноярская государственная медицинская академия
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Красноярск

Лечение злокачественной гипертермии

Злокачественная гипертермия (ЗГ) является состоянием острого гиперметаболизма скелетной мускулатуры, которое возникает при проведении общей анестезии или сразу же после нее (вызывается летучими ингаляционными анестетиками, сукцинилхолином и, вероятно, стрессом) и проявляется повышенным потреблением кислорода, накоплением лактата и продукцией большого количества CO_2 и тепла. ЗГ является потенциально опасным фатальным осложнением общей анестезии [1, 2, 19, 25, 34, 36, 42]. Данная патология впервые была описана Denborough и Lovell в 1960 г. у в письме редактору журнала *Lancet* как случай интраоперационной гипертермии у молодого человека, десять из двадцати четырех родственников которого умерли во время или после проведения общей анестезии. За более чем сорокалетнюю историю изучения ЗГ представления анестезиологов преодолели путь от «священного ужаса» перед этим грозным и некогда загадочным заболеванием до вполне ясного понимания его механизма и принципов терапии. Однако те научные исследования (в области патофизиологии, нейрофизиологии, генетики) и организационные мероприятия, которые были проведены за прошедшие десятилетия, заставляют по-новому взглянуть на проблему ЗГ и тактику ее терапии [3, 5, 7, 12, 20, 21].

Пусковым механизмом манифестации ЗГ являются определенного рода летучие анестетики (фторотан, изофлюран, севофлюран, десфлюран, энфлюран) по отдельности или в комбинации с деполяризующими миорелаксантами (сукцинилхолином, дитилином/листеноном). Триггерные вещества высвобождают кальциевый запас из саркоплазматического ретикулума, вызывая контрактуру скелетных мышц и гликогенолиз и повышая клеточный метаболизм, результатом которого является избыточная продукция тепла и накопление лактата. У пораженных пациентов развиваются ацидоз, гиперкапния, тахикардия, гипоксемия, рабдомиолиз с последующим повышением в сыворотке крови креатинфосфокиназы (КФК), а также ионов калия (гиперкалиемия) с риском развития сердечной аритмии или остановки сердца и миоглобинурия с риском развития почечной недостаточности. В большинстве случаев признаки ЗГ, тахикардия и тахипноэ, возникают в операционной, хотя они могут также появиться и в раннем послеоперационном периоде. Смертельных исходов у пациентов до сих пор не удается предотвратить [36, 40, 43, 46-48, 52].

Средняя частота ЗГ составляет примерно 1 на 60 тыс. случаев общей анестезии с применением сукцинилхолина и 1 на 220 тыс. – без его использования. Абортивные, умеренно выраженные формы ЗГ встречаются с частотой 1 на 4 500 случаев общей анестезии без использования сукцинилхолина, причем у детей чаще, чем у взрослых.

В 1981 г. небольшой группой заинтересованных клиницистов и исследователей была создана Ассоциация злокачественной гипертермии США (MHAUS). Только за 1990-1994 гг. по телефону «горячей линии» MHAUS поступило 2 874 запроса, и в 985 случаях был подтвержден диагноз ЗГ. В 191 случае ЗГ манифестировала у детей в возрасте до 10 лет. В 66% наблюдений симптомы ЗГ были обнаружены на этапе индукции и в 13% – при поддержании анестезии. Летальность при молниеносной форме этого синдрома без использования дантролена, являющегося специфическим антидотом ЗГ, достигает по разным оценкам 65-80%. Применение данного препарата в сочетании с рациональной и интенсивной симптоматической терапией позволило в последние десятилетия сократить летальность в экономически развитых странах до 20% и ниже [1, 2, 52].

Терапия ЗГ

Необходимо всегда иметь под рукой план действий на случай возникновения эпизода ЗГ, а персонал, работающий в операционной, должен быть несколько раз

Таблица 1. Лекарственные препараты и оборудование, необходимые для терапии ЗГ*

Препарат	Оборудование	Прочее
Дантролен – 36 флаконов (2,6 л, 720 мг) Стерильная вода для инъекций для растворения дантролена (2 л) Декстроза 50%	Температурные датчики (центральные и периферические)	Катетеры различных размеров
Маннитол 20% (500 мл) Фуросемид – 4 ампулы (40 мг в 1 амп.)	Средства для постоянного мониторинга $EtCO_2$, SaO_2	Системы для переливания крови Катетер Фолея
Бикарбонат натрия 8,4% (12 амп., 50 мл) Глюкоза 50% (50 мл) Флакон с обычным инсулином 100 Ед/мл Хлорид кальция 10%	Назогастральные зонды Инфузионные насосы (2 шт.) Набор для смешивания дантролена с водой Запасной дыхательный контур	Шприцы, иголки Наборы для взятия анализов крови Охлажденный физиологический раствор (6 л) Набор для измерения ЦВД (2 шт.) Уретральные катетеры (разных размеров) Мочеприемник
Стандартный набор антиаритмических средств Лидокаин 2% (5 амп.)	Шприц 60 мл для растворения дантролена (5 шт.)	Большие пластиковые пакеты со льдом (гипотермические пакеты) Ведро для льда

Примечание: * – сумка с лекарственными средствами и оборудованием, необходимыми для терапии ЗГ, должна быть немедленно доставлена в операционную.

Z_gipertermia.qxd 19.11.2007 10:58 Page 35

Лечение злокачественной гипертермии (MHAUS, 1993)

Терапия острого состояния ЗГ

Немедленно прекратить введение всех триггерных препаратов.

Провести гипервентиляцию 100-процентным кислородом со скоростью 10 л/мин и более (менять систему циркуляции и адсорбент нет необходимости).

Катетеризировать центральную вену для проведения адекватной инфузионной терапии и измерения центрального венозного давления (ЦВД).

Немедленно ввести дантролен в дозе 2-3 мг/кг (общая доза вместе с повторными введениями может составлять до 10 мг/кг и более).

Провести коррекцию метаболического ацидоза (бикарбонат натрия 1-2 мэкв/кг).

Охладить пациента (ввести охлажденный физиологический раствор по 15 мл/кг в течение 15 минут 3 раза внутривенно, провести лаваж полостей тела холодными растворами, использовать охлаждающие одеяла).

Провести измерение температуры тела в течение всего периода лечения.

Аритмии сердечной деятельности обычно исчезают по мере уменьшения ацидоза и гиперкалиемии (если они сохраняются, необходимо воспользоваться стандартными антиаритмическими препаратами, за исключением блокаторов кальциевых каналов).

Провести мониторинг $EtCO_2$.

Мониторировать кислотно-основной статус организма, газы артериальной крови, концентрацию сывороточных электролитов (Na, K, Ca, Cl, P) каждые 10 минут, уровень КФК, состояние гемостаза (коагуляционные тесты).

Фиксировать скорость мочеотделения: установить уретральный катетер, поддерживать диурез на уровне > 2 мл/кг/ч, ввести при необходимости маннитол, фуросемид и др.

Провести коррекцию гиперкалиемии: гипервентиляция, введение бикарбоната натрия, растворов глюкозы с инсулином (0,5 г/кг D50 + регулярное назначение инсулина в дозе 0,15 Ед/кг), хлорида кальция в дозе 2-5 мг/кг.

Остановка сердца, встречающаяся иногда у мальчиков в возрастной группе до 9 лет после введения сукцинилхолина, может возникнуть на фоне субклинически текущей мышечной дистрофии по причине остро возникающей гиперкалиемии: ввести раствор хлорида кальция вместе с другими препаратами, снижающими уровень калия.

Терапия подострого состояния (на выходе из острой фазы ЗГ)

Провести динамическое наблюдение в блоке интенсивной терапии по меньшей мере в течение 24 часов.

Продолжать вводить дантролен по 1 мг/кг каждые 6 часов в течение 24-48 часов (препарат может вводиться перорально в дозе 1 мг/кг в течение 24 часов).

Продолжать мониторинг газов артериальной крови, уровня КФК, K^+, Ca^{++}, миоглобина в сыворотке крови и моче.

Коагуляционные тесты необходимо проводить каждые 6 часов до их нормализации.

Контроль температуры тела до ее стабилизации.

проинструктирован по этому поводу. Все необходимое оборудование, мониторы, интубационные трубки, лед и лекарства также должны быть всегда наготове (табл. 1).

Хотя в настоящее время есть возможность диагностировать и эффективно лечить ЗГ, смертельные исходы все-таки бывают, несмотря на оптимально проведенную терапию. Время является главным союзником врача, и важно его не потерять. Если нет возможности сразу остановить хирургическое вмешательство, то анестезиологу следует перейти к использованию нетриггерных медикаментозных препаратов [40]. MHAUS больше не рекомендует менять наркозный аппарат, систему циркуляции или адсорбент. На это уходит очень много времени и не приводит к сколько-нибудь значимому ускорению элиминации ингаляционных анестетиков из организма пациента. При ЗГ не рекомендуется также использовать контур Мейплсона D (или Бейна), поскольку гиперпродукция углекислого газа во время гипертермии может привести к феномену повторного вдыхания отработавших газов, даже если поток свежего газа достаточно велик.

Дантролен (синонимы: dantrolene sodium, dantrium) – мягкий некурареподобный мышечный релаксант, применяемый преимущественно для предупреждения и лечения ЗГ. Препарат содержит молекулу гидантоина, которая блокирует специфический участок на RyR1-типа кальциевых каналов. Это останавливает неконтролируемый рост внутриклеточной концентрации кальция. Таким образом, уменьшаются освобождение кальция из саркоплазматического ретикулума и концентрация кальция в цитоплазме. В результате этого угнетается сократимость мышечных волокон, снижается гиперметаболизм мышечной клетки и быстро купируется эпизод ЗГ. Дантролен подавляет полисинаптические и моносинаптические рефлексы, обладает антиаритмическим действием, удлиняя рефрактерный период: препарат снижает сократимость миокарда и, как следствие, сердечный индекс. Дантролен может повышать общее сосудистое сопротивление, не влияя на среднее артериальное давление. Это незаменимый препарат при ЗГ.

Дантролен – 2,4-имидазолидиндион,1-[[5-(4-нитрофенил)-2-фуранил]-метилен]-амино – выпускается в виде натриевой соли. Формы выпуска: сухая субстанция по 0,02 г во флаконах с приложением 60 мл растворителя (1 мл раствора содержит 0,33 мг (333 мкг) препарата; нельзя растворять в изотоническом растворе натрия хлорида и 5% растворе глюкозы); капсулы содержат 25, 50 и 100 мг дантролена [4]. Поскольку препарат выпускается в виде порошка, для его растворения и образования щелочного раствора требуется время: при использовании раствора комнатной температуры (около 20 °С) – 3 минуты, теплого раствора (около 40 °С), согретого в автоклаве или микроволновой печи, – 30-60 секунд в зависимости от pH раствора (рис. 1) [28]. Несмотря на то что эпизод ЗГ характеризуется молниеносным повышением температуры тела, следует помнить, что эта реакция является следствием гиперметаболизма скелетной мускулатуры. Поскольку дантролен подавляет гиперметаболизм мышц, – а для оказания неотложной помощи при ЗГ порой важны не только минуты, но и секунды, – следует отдать предпочтение использованию теплого раствора (39,5-40 °С) для растворения кристаллов

Z_gipertermia.qxd 19.11.2007 10:58 Page 36

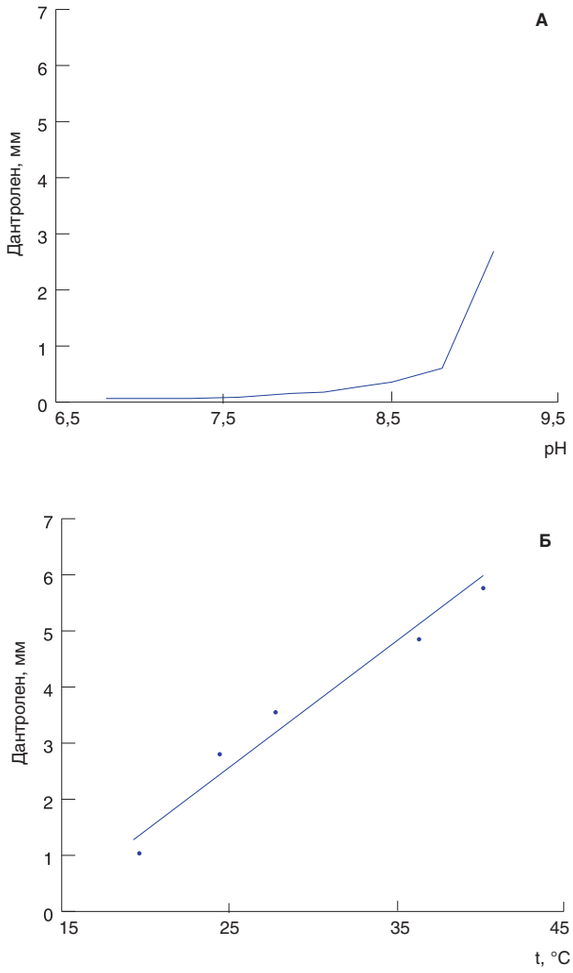


Рис. 1. Растворимость дантролена (по данным спектрофотометрии) [28]
А. В зависимости от pH растворителя: максимальные концентрации дантролена в 0,1 М фосфатном буфере (pH 6,8 и 7,2) и 0,1 М ТНАМ (pH 7,1-9,1)
Б. В зависимости от температуры растворителя (стерильной воды для инъекций)

препарата, что позволяет снизить число летальных исходов ЗГ (табл. 2) [5, 9, 28]. Дантролен вместе со стандартным набором препаратов для лечения ЗГ (табл. 1) должен находиться как можно ближе к операционной.

После внутривенного введения дантролена эффект наступает спустя 6-20 минут. Достаточная концентрация в плазме крови сохраняется в течение 5-6 часов (табл. 3). Длительность периода полуэлиминации у детей составляет 7-10 часов, у взрослых – около 12 часов. Препарат подвержен метаболизму в печени и выводится из организма почками. По протоколу MHAUS, никакой общий анестетик не может быть использован, если в больнице не найдется 36 флаконов дантролена. Однако в России и Украине, как правило, больницы или хирургические центры не располагают достаточным количеством данного препарата.

Следует помнить, что те пациенты, которые никак не отреагировали на введение 10 мг/кг дантролена, могут отреагировать на дозу 20 мг/кг. Если после введения 20 мг/кг никакого клинического улучшения не наступило, то у пациента скорее всего не ЗГ. Дантролен необходимо назначать в достаточных количествах для того, чтобы купировать все клинические проявления ЗГ [6, 8]. Несоблюдение этого правила может вызвать рецидив приступа ЗГ.

К числу побочных эффектов препарата можно отнести головокружение, головную боль, тошноту, рвоту, выраженную сонливость. Дантролен может вызывать мышечную слабость в послеоперационном периоде, которая делает необходимым проведение продленной искусственной вентиляции легких. Кроме того, при внутривенном введении это лекарственное средство может вызывать тошноту, рвоту, сонливость и флебиты.

В последние годы, наряду с дантроленом, изучается эффективность применения при ЗГ липидных эмульсий [24, 31].

При гипертермии парентерально вводят охлажденные растворы, прикладывают пакеты со льдом к паховой области, подмышечным впадинам, шее. Рекомендуется назогастральный лаваж (промывание желудка через зонд) холодными растворами. По мере необходимости используют более агрессивные мероприятия. Заканчивать охлаждение необходимо, когда температура тела достигнет 38,5 °С.

Остановка сердца и аритмии на фоне ЗГ почти всегда вызваны гиперкалиемией и ацидозом, поскольку сердечная мышца напрямую не вовлечена в патологические процессы, происходящие при ЗГ. Активная терапия гиперкалиемии и ацидоза уменьшает выраженность аритмий. Если аритмии сохраняются, назначают стандартные антиаритмические препараты. Новокаинамид больше не считается препаратом выбора, как это было раньше. Во время острой фазы ЗГ для лечения аритмий может быть использован лидокаин. Если другие меры неэффективны, то для купирования аритмий гиперкалиемического генеза можно воспользоваться хлоридом кальция. Следует избегать введения блокаторов кальциевых каналов, поскольку у пациентов, принимающих дантролен, они могут вызвать сердечно-сосудистый коллапс и гиперкалиемию [17].

Существенную помощь в проведении терапии при острой фазе ЗГ оказывает повторный газовый анализ образцов крови из центральных вен или из бедренной вены, по крайней мере эта методика не уступает по своей чувствительности другим, например исследованию содержания CO_2 в артериальной крови и измерению pH.

Статистика такова, что среди мальчиков младшей возрастной группы остановка сердца после применения сукцинилхолина приводит к смертельному исходу с частотой 6 случаев в год. Остановка сердца происходит по причине гиперкалиемии, возникающей вслед за введением сукцинилхолина у пациентов с субклинически

Таблица 2. Время разведения дантролена в 60 мл стерильной воды для инъекций в зависимости от температуры воды (от 15 до 40 °С) [28]

Время до получения, с	Температура, °С					
	15	20	25	30	37	40
Микрокристаллической суспензии	70	90	60	50	60	–
Чистого раствора	> 180	> 180	100	60	70	30

Таблица 3. Модифицированные рекомендации MHAUS [32]

Номер инъекции (болюса) дантролена в дозе 2,5 мг/кг каждые 5 минут	Доза через 5 часов, мг/кг	Финальный уровень в плазме крови, мг/л
1	2,74	4,5
2	5,48	9,0
3	8,22	13,5
4	10,96	18,0

Z_gipertermia.qxd 19.11.2007 10:58 Page 37

протекающей мышечной дистрофией. У таких пациентов все усилия должны быть направлены на снижение концентрации K^+. Неясно, связаны ли вышеописанные реакции каким-либо образом с ЗГ. Тем не менее, поскольку пациенты с наследственной нейромышечной патологией могут быть склонны к развитию ЗГ, им благоразумнее всего также назначать дантролен. Например, при прогрессирующей дистрофии Дюшенна выраженность мышечной дистрофии хорошо коррелирует с количеством дистрофина, поэтому такой группе пациентов, помимо проведения галотан-кофеинового теста на определение контрактильности, показано проведение биопсии мышц для оценки количества дистрофина.

После окончания терапевтических мероприятий необходимо проинформировать пациента и его родственников о данном заболевании, мерах профилактики ЗГ и настоятельно рекомендовать пройти тщательное медико-генетическое и нейрофизиологическое (электронейромиографическое) и гистологическое (биопсия мышц, галотан-кофеиновый тест, тест с применением эноксимона – ингибитора фосфодиэстеразы III) обследования как пациенту, так и его ближайшим родственникам, поскольку известно, что предрасположенность к злокачественной гипертермии (ПЗГ) наследуется по аутосомно-доминантному типу с вариабельной пенетрантностью [14, 15].

Вышеприведенный протокол не является совершенным и исчерпывающим и может быть изменен при лечении каждого конкретного пациента. Безусловно, по разным причинам не все пункты предложенного протокола могут быть выполнены повсеместно, но это не должно означать, что данные рекомендации избыточны, так как при их составлении авторы исходили из принципов максимально эффективной терапии.

Протокол ведения больного с острым эпизодом ЗГ (Г.Г. Прокопьев и соавт., 2005)

Острая фаза

1. Немедленно прекратить введение всех триггерных препаратов. Вызвать помощь!
2. Гипервентиляция легких 100-процентным кислородом с высоким потоком газа (> 10 л/мин).
3. Ввести дантролен внутривенно болюсно в дозе 2,5 мг/кг. Продолжать болюсное введение препарата до полной регрессии симптоматики. Общая доза вместе с повторными введениями может составить 10 мг/кг и более.
4. Коррекция метаболического ацидоза внутривенным введением 1-2 мэкв/кг бикарбоната с обязательным контролем газов крови.
5. Активное охлаждение пациента. Вводить внутривенно охлажденный физиологический раствор по 15 мл/кг каждые 15 минут троекратно, выполнять лаваж полостей тела холодными растворами, лед на голову, шею, в область паха. Проводить мониторинг внутренней температуры тела.
6. Коррекция гиперкалиемии введением концентрированных растворов глюкозы с инсулином (0,5 г/кг глюкозы и 0,15 Ед/кг инсулина) под контролем сывороточной концентрации глюкозы, затем $CaCl_2$ в дозе 2-5 мг/кг.
7. Если продолжается аритмия, вводить новокаинамид (1 мг/кг/мин до 15 мг/кг) или лидокаин (1 мг/кг) внутривенно. Блокаторы кальциевых каналов в сочетании с дантроленом противопоказаны, поскольку усугубляют гиперкалиемию.
8. Поддерживать адекватный диурез (не менее 1 мл/кг/ч) внутривенным введением маннитола 0,5 г/кг (во флаконе с дантроленом содержится 150 мг маннитола на каждый миллиграмм препарата) или фуросемида (0,5-1,0 мг/кг). Установить уретральный катетер.
9. Катетеризировать центральную вену для проведения адекватной инфузионной терапии и измерения ЦВД.
10. Катетеризировать артерию для проведения инвазивного гемодинамического мониторинга и анализа артериальной крови.
11. Мониторировать кислотно-основной статус организма, газы крови, концентрацию сывороточных электролитов – Na, K, Ca, Cl, P (каждые 10 минут), уровень КФК, состояние гемостаза (коагуляционные тесты).
12. Коррекция вероятной коагулопатии.

После того как миновала острая фаза, показан перевод пациента в отделение интенсивной терапии, где необходимо:

1. Проводить наблюдение не менее 24 часов.
2. Продолжать вводить дантролен по 1,0 мг/кг каждые 6 часов в течение 24-48 часов.
3. Продолжать мониторинг газов крови, уровня КФК, электролитов, миоглобина в сыворотке и моче.
4. Коагуляционные тесты необходимо проводить каждые 6 часов до их нормализации.
5. Постоянно следить за температурой тела.

Ведение больных с ПЗГ при плановых хирургических вмешательствах

Во многих случаях у самих пациентов или у членов их семей в анамнезе есть указания на определенные «проблемы» при проведении анестезии. Подробностей они обычно не знают. Некоторые иногда даже могут упомянуть термин «злокачественная гипертермия». Анестезиолог же сталкивается с проблемой возможной ПЗГ. Такие пациенты встречаются настолько часто, что на деле оказывается непрактичным откладывать выполнение хирургического вмешательства до получения результатов биопсии мышц.

Анестезиологу следует выполнить следующие предупредительные меры:

- получить консультацию специалистов по ЗГ (по «горячей линии»), если необходима какая-либо дополнительная информация по ведению пациента;
- проинструктировать персонал в операционной;
- проследить за тем, чтобы в операционной был заранее приготовлен «чистый» наркозный аппарат и под рукой имелся протокол ведения больных с ЗГ;
- использовать только безопасные средства анестезии;
- наладить мониторинг;
- обеспечить безопасное пребывание пациента в палате пробуждения;
- приготовить запасное оборудование, если это необходимо.

Задачей ведения пациентов с ПЗГ является предотвращение контакта с ингаляционными анестетиками и суксаметонием. Одни специалисты по ЗГ считают, что «чистый» наркозный аппарат должен быть подготовлен путем его продувания в течение ночи 100-процентным кислородом и при использовании нового дыхательного контура. Другие рекомендуют заменить шланг подачи свежего газа, трубки циркуляционной системы и испарители.

Z_gipertermia.qxd 19.11.2007 10:58 Page 38

Через системы вентиляции и циркуляции необходимо пропустить чистый кислород со скоростью 10 л/мин в течение, как минимум, 10 минут. Если шланг подачи свежего газа не может быть заменен, то кислород необходимо пропускать в течение не менее 20 минут. Используя масс-спектрографический газоанализ, необходимо убедиться в отсутствии в контуре аппарата определяемых концентраций ингаляционных анестетиков. В качестве возможной альтернативы можно воспользоваться одноразовой системой циркуляции газов, однако не все считают это удобным. В подобной ситуации можно использовать контур Мейплсона D (Бейна), хотя и не в период острой фазы ЗГ.

Не рекомендуется премедикация антихолинергическими препаратами, поскольку их действие связано с терморегуляцией. Для этой цели наиболее уместны бензодиазепины и барбитураты. Полный набор реанимационного оборудования и дантролен должны быть доступны для немедленного применения. При возможности осуществляется регионарная анестезия. У детей предпочтителен оральный, интраназальный или ректальный путь введения препаратов.

Триггерными препаратами при ЗГ являются сукцинилхолин, изофлюран, галотан, энфлюран, дезфлюран и севофлюран. Как показали исследования, барбитураты (например, тиопентал) препятствуют возникновению эпизодов ЗГ у животных и считаются наиболее безопасными препаратами у пациентов с ПЗГ [1, 2]. Другие средства для внутривенной индукции (дроперидол, диазепам, мидазолам, этомидат, кетамин), опиоиды, миорелаксанты (панкуроний, векуроний, атракуриум, пипекуроний, мивакуриум и доксакуриум), местные анестетики-эстеры и оксид азота признаны безопасными. Для снятия остаточных явлений нервно-мышечного блока без всякого опасения можно применять антихолинэстеразные препараты, атропин и гликопирролат. Амидные местные анестетики не относятся к категории триггерных препаратов при ЗГ и безопасны при использовании у пациентов с ПЗГ. Их можно без опасений назначать для купирования аритмий во время острой фазы ЗГ. Среди других безопасных средств при ЗГ отметим катехоламины, препараты дигиталиса и кальций.

Целесообразность назначения дантролена всем пациентам с ПЗГ с целью рутинной профилактики ЗГ сейчас ставится под сомнение. Профилактическое назначение препарата является разумной предупредительной мерой, поскольку он достаточно эффективен у людей, а умеренные проявления ЗГ возникают иногда даже при применении нетриггерных анестезиологических препаратов. Тем не менее дантролен может вызвать флебиты, сонливость, тошноту, рвоту и значительную слабость мышц у некоторых пациентов с поражением мышечной ткани. Его назначение может привести к послеродовой атонии матки; препарат потенцирует действие недеполяризующих миорелаксантов, проходит через плацентарный барьер и может вызвать депрессию плода. Совместное применение дантролена с верапамилом может вызвать гиперкалиемию и сердечно-сосудистый коллапс. Гиперкалиемия отмечается при одновременном назначении дантролена с дилтиаземом и метопрололом, что приводит к асистолии у свиней. Если анестезиолог не пользуется триггерными препаратами, то острая форма ЗГ никогда не развивается вне зависимости от того, был назначен дантролен или нет. Поэтому профилактическое применение дантролена показано только тем пациентам с ПЗГ, которые в анамнезе имеют указания на обусловленную стрессом форму ЗГ, а также пациентам с ПЗГ, имеющим другие сопутствующие заболевания, по причине которых они не смогут перенести даже умеренного гиперметаболического стресса (например, при поражении коронарных или церебральных сосудов) или незначительной миоглобинурии (например, при почечной недостаточности). Достаточная доза дантролена составляет 2,5 мг/кг, вводят ее внутривенно перед началом анестезии. Равнозначные концентрации в сыворотке крови достигаются при пероральном назначении препарата в дозе 5 мг/кг/сут за 4 введения через 6 часов. Пероральный путь введения дантролена менее выгоден, поскольку вызывает тошноту и сонливость.

В последние годы начали изучать роль серотонинергической системы в патогенезе ЗГ. Были предприняты попытки применения агонистов серотониновых рецепторов (5-HT) ритансерина и кетансерина для профилактики галотан-индуцированной ЗГ у животных (свиней) с ПЗГ, поскольку предполагается, что агонисты 5-HT-рецепторов, стимулирующие 5-HT_{2A}-субрецепторы, как и галотан могут повышать уровень активности вторичных мессенджеров, таких как фосфоинозитиды (инозитола полифосфаты), которые участвуют в нарушении высвобождения кальция в скелетных мышцах при ЗГ. Если так, то селективные агонисты серотониновых рецепторов можно было бы применять с профилактической целью перед проведением ингаляционной анестезии галотаном и другими фторсодержащими летучими анестетиками. Однако большинство исследователей пришли к выводу, что профилактическое назначение ритансерина и кетансерина неэффективно для предупреждения ЗГ у чувствительных животных, также как и профилактическое назначение дантролена [26, 35]. Однако поиски других лекарственных препаратов, участвующих в синтезе инозитол-полифосфатов, которые могли бы предупреждать развитие ЗГ у чувствительных пациентов, продолжаются [35, 50-52]. Так, активно изучается эффективность селективного агониста 5-HT_{2A}-рецепторов – DOI (1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane) – у людей [50].

Мониторинг пациентов с ПЗГ подразумевает использование применяемых в рутинной практике мониторов, рекомендованных Американским обществом анестезиологов, а также измерение центральной температуры. MHAUS рекомендует проводить измерение температуры всем пациентам, операцию которым проводят под общей анестезией. Вазоконстрикция сосудов кожи на начальных стадиях ЗГ может привести к погрешностям в измерении кожной температуры. Более инвазивные методы мониторинга используют с учетом сопутствующих заболеваний пациента. Некоторые авторы предлагают проводить общую анестезию пациентам с ПЗГ в условиях гипотермии [22].

До сегодняшнего дня все пациенты с ПЗГ, у которых применялись нетриггерные препараты, вне зависимости от того, вводили им дантролен или нет, благополучно переносили все манипуляции в стационаре и выздоравливали при условии, если у них не возникало симптомов ЗГ во время операции и в течение первых 4 часов послеоперационного периода. Наша концепция состоит в проведении тщательного наблюдения за пациентом в палате пробуждения в течение первых 4 часов после наркоза, лишь после этого его можно перевести в общую

Z_gipertermia.qxd 19.11.2007 10:58 Page 39

палату или выписать домой. Наблюдение за пациентами с ПЗГ может осуществляться на базе специальных амбулаторных центров. Персонал в подобных амбулаторных центрах должен придерживаться вышеизложенных протоколов лечения ЗГ и иметь быстрый доступ к дантролену, необходимому лабораторному инструментарию и запасному реанимационному оборудованию.

Ведение беременных с ПЗГ

Хотя случаи смерти от ЗГ во время родов достаточно редки, они все же имеют место. Комбинация акушерской патологии с ПЗГ таит в себе потенциальные проблемы как для матери, так и для ребенка. Более драматическую ситуацию при родах представить себе трудно. Если эпизод ЗГ возник на почве стресса, значит риск для пациента несомненно велик. Более того, большое количество операций кесарева сечения в экстренном порядке проводится с использованием триггерных препаратов. Профилактика дантроленом таит в себе определенные опасности для матери: она может привести к атонии матки, что повлечет за собой потерю большого количества крови. Назначение матери данного препарата с профилактической целью представляет угрозу и для плода, поскольку дантролен проникает через плаценту в системе мать/плод с коэффициентом 1 : 0,7. Препарат может вызвать депрессию новорожденного, в том числе за счет высокой концентрации в грудном молоке. Однако на сегодняшний день ни одного отчетливого случая ЗГ у новорожденных не зафиксировано.

Наиболее приемлемый протокол ведения пациенток с ПЗГ при родах

Выполнение эпидуральной блокады с использованием местных анестетиков амидного или эстерного ряда в возможно более ранние сроки.

Мониторинг температуры и частоты сердечных сокращений.

Отказ от профилактики дантроленом.

Повторный газовый анализ артериальной и венозной крови из пупочных сосудов ребенка и центральных сосудистых стволов матери, измерение уровня КФК во время родоразрешения.

После родов мать и ребенок по показаниям могут быть переведены в обычные послеоперационные палаты. Анестезиолог должен быть готов выполнить в модифицированном виде быструю последовательную индукцию с использованием нетриггерных препаратов и большой дозы векурониума (0,25 мг/кг) пациентке, которой предстоит перенести операцию кесарева сечения в экстренном порядке. Используемые во время родоразрешения препараты (питоцин, тербуталин и простагландины) признаны нетриггерными и безопасными у пациенток с ПЗГ.

Ведение пациентов с ПЗГ в стоматологии

Пациент с ПЗГ, особенно ребенок, в стоматологии также представляет большие проблемы для врача. В стоматологических кабинетах еще не было зафиксировано ни одного случая фульминантной формы ЗГ или смерти при проведении местной анестезии (с использованием адреналина или без него). Случаи смерти от ЗГ имели место при проведении общей анестезии с использованием триггерных препаратов. В стоматологических учреждениях также зафиксированы случаи смертельного исхода при применении некорректных доз седативных препаратов и местных анестетиков или по причине недостаточного мониторинга. Поскольку большинство анестезиологов осуществляет седацию и мониторинг в стоматологических кабинетах достаточно корректно, то теоретически степень риска для пациентов с ПЗГ, получающих нетриггерные препараты, никак не отличается от степени риска для пациентов без ПЗГ.

Терапия больных с ригидностью жевательных мышц

Ригидность жевательных мышц (РЖМ) представляет собой контрактуру жевательных мышц в ответ на введение сукцинилхолина и является, по-видимому, самым дискутабельным клиническим симптомом ЗГ. РЖМ может быть первым симптомом ЗГ. На самом деле, пациенты с РЖМ чаще умирают от фульминантной формы ЗГ. Ригидность жевательных мышц чаще встречается у детей, причем в основном у тех, индукцию которым осуществляют путем подачи галотана через лицевую маску с последующим введением сукцинилхолина, чем у тех, индукцию которым проводят внутривенно. РЖМ достигает максимума спустя несколько секунд после полной периферической релаксации мышц и окончания мышечных фасцикуляций. Обычно это совпадает по времени с моментом, когда анестезиолог приступает к проведению интубации. Тем не менее РЖМ обычно позволяет осуществлять ручную вентиляцию через лицевую маску. Часто возникает тахикардия и умеренный метаболический ацидоз. Аритмии сердечной деятельности встречаются редко. Вопрос о наиболее приемлемых методах диагностики и лечения РЖМ вызывает много дискуссий. Споры эти возникают по причине отсутствия ясных диагностических приемов, позволяющих четко отличить РЖМ от недостаточного расслабления жевательных мышц при введении сукцинилхолина. Первый тип недостаточного расслабления жевательных мышц при введении сукцинилхолина состоит в том, что челюсть становится «одеревеневшей», что может быть зафиксировано специальным тракционным прибором. Подобная «одеревенелость» челюстей является вариантом нормы.

Второй тип недостаточного расслабления жевательных мышц в ответ на введение сукцинилхолина – «неподатливость» туго сжатых челюстей, мешающая выполнить интубацию. В ходе ретроспективных исследований установлено, что такая «неподатливость» челюстей встречалась у 1,02% детей, получавших галотан и сукцинилхолин. У 11 детей ингаляция галотана была продолжена. Одного ребенка наблюдали с подозрением на ЗГ, которую легко и успешно вылечили дантроленом.

Третий тип недостаточного расслабления жевательных мышц после введения сукцинилхолина – «невозможность» открыть рот. Пациентов с подобным признаком в дальнейшем направляли в специальный центр по проведению биопсии мышц на предмет ПЗГ, и более чем у половины из них была выявлена предрасположенность к ЗГ.

Как следует вести пациента с недостаточной релаксацией жевательной мускулатуры в ответ на введение сукцинилхолина? Rosenberg рекомендует подумать о риске возникновения ЗГ и прекратить проведение анестезии, ввести дантролен, провести тесты на предмет миолиза поперечнополосатой мускулатуры и выполнить биопсию мышц. В противоположность этому Gronert советует продолжать введение нетриггерных препаратов на фоне тщательного мониторинга за состоянием пациента с обязательной биопсией мышц. Littleford предлагает не отказываться от использования триггерных препаратов, если только не наступит

Z_gipertermia.qxd 19.11.2007 10:58 Page 40

ригидность в других группах мышц, причем тщательный мониторинг и биопсия мышечной ткани проводятся в обязательном порядке. Тактика, которая предусматривает продолжение введения триггерных препаратов, вызывает наибольшее количество споров. Представляется небезопасным вводить триггерные препараты при истинной РЖМ, поскольку она может быстро перерасти в ярко выраженный эпизод ЗГ [2].

Протокол ведения пациентов с неполной релаксацией жевательных мышц после введения сукцинилхолина (R.F. Kaplan, 1999)

Во-первых, если достаточная физическая сила рук анестезиолога позволяет полностью открыть рот пациента и ничто не мешает проведению интубации, то введение триггерных препаратов можно продолжить (скорее всего, это один из типов «нормального» ответа на введение сукцинилхолина).

Во-вторых, если применение достаточной физической силы не позволяет полностью открыть рот пациенту, а интубацию провести затруднительно, то анестезиолог должен насторожиться и подумать о вероятности ПЗГ (в этом случае введение триггерных препаратов прекращают, налаживают тщательный мониторинг и только потом продолжают проведение анестезии).

В-третьих, если рот пациента открыть не удается («стальные челюсти»), то это может свидетельствовать о начинающемся приступе ЗГ (необходимо немедленно прекратить проведение общей анестезии).

Во втором и третьем случаях в послеоперационном периоде следует проводить повторные измерения уровня КФК каждые 6 часов (4 раза), исследовать мочу на наличие миоглобина, форсировать проведение инфузионной терапии; в палате пробуждения пациент должен находиться не менее 4 часов. Если состояние пациентов из этих двух групп остается стабильным, наблюдение в специальных палатах продолжают еще 24 часа, врачи же дают своим больным и их родственникам разнообразные рекомендации и просят согласия на проведение биопсии мышц. Если уровень КФК в послеоперационном периоде превышает 20 тыс. Ед, то в более чем 80% случаев считают, что пациент предрасположен к ЗГ. К назначению дантролена приступают только тогда, когда становятся очевидными другие симптомы гиперметаболического криза, или в случае, когда состояние пациента продолжает оставаться нестабильным, поскольку введение дантролена может исказить истинные значения КФК в послеоперационном периоде в сторону уменьшения.

Случаи ЗГ у бодрствующих пациентов (вне общей анестезии)

Пациенты с ПЗГ и члены их семей часто задают вопрос, может ли ЗГ возникнуть в состоянии бодрствования. Какие рекомендации должен давать врач по поводу влияния факторов стресса, физической нагрузки и возможных последствий теплового удара? Следует ли пациенту с недавно обнаруженной ПЗГ отказаться от своего энергичного образа жизни, который был так привычен для него до того, как ему не был поставлен диагноз? Могут ли дети с ПЗГ поехать на лето в лагерь? Могут ли пациенты с ПЗГ служить в армии? Все эти вопросы вызывают большую озабоченность по причине потенциальной возможности возникновения ЗГ в состоянии бодрствования.

Хотя случаи ЗГ в состоянии бодрствования у пациентов с ПЗГ достаточно редки, тем не менее, они иногда встречаются. Подобные случаи ЗГ у бодрствующих пациентов обычно возникают на фоне клинической картины теплового удара и могут привести к смертельному исходу. Клинические симптомы теплового удара подчас невозможно отличить от симптомов ЗГ. Нет никаких оснований полагать, что тепловой удар чаще поражает лиц с ПЗГ, чем людей, у которых нет предрасположенности к ЗГ. В связи с этим просто невозможно определить, возник ли приступ во время бодрствования по причине ЗГ или он никак не связан с ПЗГ, а является классическим проявлением теплового удара.

В организме пациентов с ПЗГ, которые испытывают действие такого стессорного фактора, как усиленная физическая нагрузка, вырабатывается такое же количество тепла, молочной кислоты и катехоламинов, как и у лиц без ПЗГ. Поэтому пациентам с ПЗГ необходимо давать следующие рекомендации:

- вести полноценный, активный образ жизни без каких-либо ограничений физической активности и трудовой деятельности на протяжении всего перида, пока нет никаких симптомов;
- ограничивать активность следует лишь в случае возникновения симптомов гиперметаболизма во время бодрствования, причем таких, которые в корне отличаются от симптомов, появляющихся у людей без ПЗГ;
- предпринять все возможные меры идентификации, которые бы позволили медицинским работникам сразу понять, с какой патологией они имеют дело (ношение специальных опознавательных браслетов или ярлыков).

Генетическое консультирование

Предрасположенность к ЗГ наследуется по аутосомно-доминантному типу. У большинства пациентов с диагностированной ПЗГ родители также с ПЗГ, однако последние не всегда имели в анамнезе эпизод ЗГ. Процент больных с ПЗГ, возникшей вследствие мутации *de novo*, неизвестен. Каждый ребенок, родитель которого имеет ПЗГ, будет иметь 50% вероятности наследования причинной мутации (рис. 2).

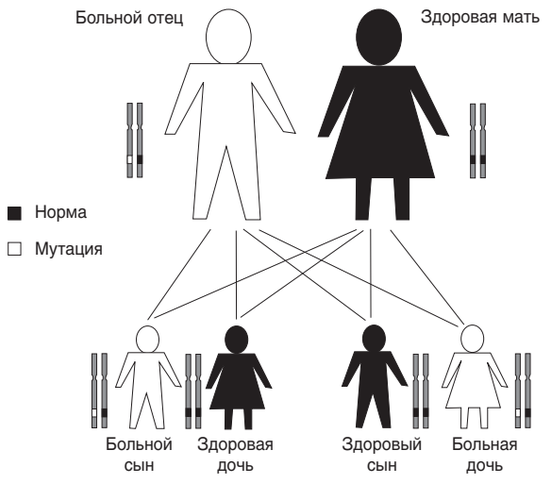


Рис. 2. Пример аутосомно-доминантного типа наследования (US National Library of Medicine)*

Примечание: * – семья, в которой отец страдает ПЗГ, а мать здорова, из четырех детей ПЗГ наследуют двое (гетерозиготы).

Z_gipertermia.qxd 19.11.2007 10:58 Page 41

Имеют смысл определенные рекомендации для родителей, ребенок (пробанд) которых имеет мутацию *de novo*, включая клинически доступное проведение контрактурного теста мышечного биоптата, а также новые методы диагностики ПЗГ с применением эноксимона [14, 15] или 4-хлоро-м-крезола [51] и молекулярно-генетическое исследование, если у пробанда установлена и идентифицирована мутация. Риск для сибсов пробанда зависит от генетического статуса его родителей. Если у них была ЗГ (ПЗГ) в анамнезе, риск составит 50%. Если родители клинически здоровы, то есть был отрицательный контрактурный тест или мутация при ДНК-диагностике не обнаружена, то риск для сибсов пробанда будет низкий. Если причинная мутация не была выявлена при ДНК-диагностике у одного из родителей, то вероятное объяснение заключается в половом мозаицизме у родителей или мутации *de novo* у пробанда [1, 13, 38, 39, 42, 43].

Выводы

Следует отметить, что, несмотря на реальность лечения и выживания, пациенты во время эпизода ЗГ подвержены риску развития жизнеугрожающей почечной недостаточности из-за миоглобинурии, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и рецидива симптомов ЗГ в первые 24-36 часов после ее начальных проявлений. Ранняя диагностика и быстрота лечения являются главными в спасении жизни пациентов и исчезновении клинической симптоматики.

Хотя точная этиология ПЗГ все еще остается невыясненной, достоверно известно, что это полиэтиологическое генетическое заболевание. Поэтому выявить случаи ПЗГ методом быстрого генетического скрининг-тестирования представляется нереальным. На сегодняшний день достигнут значительный прогресс в улучшении качества и достоверности галотан-кофеинового теста на разрыв мышечного волокна (метода, который позволяет диагностировать ПЗГ), а также появление новых методов диагностики ПЗГ: теста с внутривенным болюсным введением 4-хлоро-м-крезола [51], теста с применением эноксимона – ингибитора фосфодиэстеразы III [14, 15].

Можно надеяться, что в ближайшее время будут окончательно установлены механизм (-ы) ПЗГ и связанные с этой патологией заболевания. Общая анестезия у пациентов группы риска должна планироваться как процедура с госпитализацией пациента и проведением расширенного послеоперационного мониторинга [2, 29, 33, 36]. Ранняя диагностика ЗГ, прекращение подачи (не использование) потенциально опасных ингаляционных агентов и сукцинилхолина, устранение метаболических нарушений и применение дантролена внутривенно существенно влияет на успешность лечения при остро возникшем эпизоде ЗГ [36, 39, 40, 43-46]. Использование данного препарата существенно снижает заболеваемость и уровень смертности [23, 24, 27, 28, 32, 53]. Профилактические мероприятия для пациентов с ПЗГ включают избегание использования триггерных летучих анестетиков и сукцинилхолина. Пациентов с ПЗГ необходимо осведомлять о том, что им следует избегать высокой температуры тела, чтобы не развился явный рабдомиолиз, но ограничивать себя в физической нагрузке нецелесообразно.

Литература

1. Шнайдер Н.А. Злокачественная гипертермия: генетика, диагностика, профилактика // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2007. – № 4. – С. 25-30.
2. Шнайдер Н.А. Неврологические осложнения общей анестезии. – Красноярск: Оперативная полиграфия, 2004. – 389 с.
3. Ali S.Z., Taguchi A., Rosenberg H. Malignant hyperthermia // Best Pract Res Clin Anaesthesiol. – Vol. 17. – P. 519-533.
4. Allen G.C. Oral dantrolene // Anaesth. – 2004. – Vol. 59 (11). – P. 1139.
5. Baker K.R., Landriscina D., Kartchner H., Mirkes D.M. The Icarus effect: the influence of diluent warming on dantrolene sodium mixing time // AANA J. – 2007. – Vol. 75 (2). – P. 101-106.
6. Blank J.W., Boggs S.D. Successful treatment of an episode of malignant hyperthermia using a large dose of dantrolene // J Clin Anesth. – 1993. – Vol. 5 (1). – P. 69-72.
7. Brandom B.W. The genetics of malignant hyperthermia // Anesthesiol Clin North America. – 2005. – Vol. 23 (4). – P. 615-619.
8. Chang K.Y., Ting C.K., Chan K.H., Tsai S.K. Malignant hyperthermia with excellent response to small dose of dantrolene // Acta Anaesthesiol Taiwan. – 2004. – Vol. 42 (4). – P. 241-245.
9. Chartrand D. Intervention rapide lors d'une crise d'hyperthermie maligne. Rapid intervention for an episode of malignant hyperthermia // Can J Anesth. – 2003. – Vol. 50. – P. 104-107.
10. Derkay C.S., Grundfast K.M. Management of otolaryngic patients susceptible to malignant hyperthermia without dantrolene // Otolaryngol Head Neck Surg. – 1991. – Vol. 105 (5). – P. 680-686.
11. DeRuyter M.L., Wedel D.J., Berge K.H. Hyperthermia requiring prolonged administration of high-dose dantrolene in the postoperative period // Anesth Analg. – 1995. – Vol. 80 (4). – P. 834-836.
12. Dinman S. Malignant hyperthermia // Plast Surg Nurs. – 2006. – Vol. 26 (4). – P. 206-207.
13. Dixon B.A., O'Donnell J.M. Is your patient susceptible to malignant hyperthermia? // Nursing. – 2006. – Vol. 36. – P. 26-27.
14. Fiege M., Wappler F., Scholz J. et al. Effects of the phosphodiesterase-III inhibitor enoximone on skeletal muscle specimens from malignant hyperthermia susceptible patients // J Clin Anesth. – 2000. – Vol. 12 (2). – P. 123-128.
15. Fiege M., Wappler F., Weisshorn R. et al. In vitro and in vivo effects of the phosphodiesterase-III inhibitor enoximone on malignant hyperthermia-susceptible swine // Anesthesiol. – 2003. – Vol. 98 (4). – P. 944-949.
16. Fruen B.R., Mickelson J.R., Louis C.F. Dantrolene inhibition of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} release by direct and specific action at skeletal muscle ryanodine receptors // J Biol Chem. – 1997. – Vol. 272 (43). – P. 26965-26971.
17. Gallant E.M., Foldes F.F., Rempel W.E., Gronert G.A. Verapamil is not a therapeutic adjunct to dantrolene in porcine malignant hyperthermia // Anesth Analg. – 1985. – Vol. 64 (6). – P. 601-606.
18. Guis S., Figarella-Branger D., Monnier N. et al. Multiminicore disease in a family susceptible to malignant hyperthermia: histology, in vitro contracture tests, and genetic characterization // Arch Neurol. – 2004. – Vol. 61. – P. 106-113.
19. Haslego S.S. Malignant hyperthermia: how to spot it early // RN. – 2002. – Vol. 65 (7). – P. 31-35.
20. Heggie J.E. Malignant hyperthermia: considerations for the general surgeon // Can J Surg. – 2002. – Vol. 45 (5). – P. 369-372.
21. Hogan K. In hot pursuit // Anesth. – 2006. – Vol. 105 (6). – P. 1077-1078.
22. Iaizzo P.A., Kehler C.H., Carr R.J. et al. Prior hypothermia attenuates malignant hyperthermia in susceptible swine // Anesth Analg. – 1996. – Vol. 82 (4). – P. 803-809.

Полный список литературы, включающий 53 пункта, находится в редакции.

Z_gipertermia.qxd 19.11.2007 10:58 Page 42

Интенсивная терапия при полиорганной недостаточности, сепсисе и шоке (2006)

В 2006 г. в *Critical Care* были опубликованы материалы последних исследований, посвященных изучению полиорганной недостаточности, сепсиса и шока. В обзоре суммируются результаты экспериментальных исследований и клинических испытаний.

Микроциркуляция, адгезия лейкоцитов и активность эндотелия при сепсисе

Расстройства капиллярного кровотока – одни из основных особенностей экспериментального сепсиса у животных и людей. Они вызывают дисфункцию органов и приводят к осложнениям при сепсисе. В этом контексте кишечная микроциркуляция представляет большой интерес, потому что нарушения в брюшной полости играют важную роль в инициировании и ухудшении течения сепсиса. Birnbaum и коллеги сравнивали эффект одновременного применения фактора коагуляции XIII и эндотоксина (липополисахарид [ЛПС] – 2,5 мг/кг/ч в течение двух часов), и эндотоксина с физиологическим раствором. Функциональную капиллярную плотность (ФКП) кишечника, адгезию лейкоцитов в кишечном микроциркуляторном русле, транссудацию плазмы в области брыжейки исследовали на крысах посредством витальной микроскопии (intravital microscopy [IVM]). У групп животных с искусственным эндотоксикозом было выявлено увеличение адгезии лейкоцитов и снижение ФКП. После введения эндотоксина изменений со стороны ФКП циркулярного и продольного мышечных слоев кишечника, а также транссудации в области брыжейки плазмы обнаружено не было. Введение фактора коагуляции XIII замедлило темп уменьшения ФКП слизистых.

Аналогичный эксперимент был проведен с допексамином. В отличие от условий предыдущего эксперимента, в этом случае эндотоксемия выполнена ЛПС в дозе 20 мг/кг в течение 15 минут. Наличие в крови эндотоксинов не способствовало изменениям ФКП слизистых, при этом было отмечено уменьшение ФКП циркулярного и продольного мышечных слоев тонкой кишки. Допексамин снижал вызванное эндотоксином нарушение в кишечном капиллярном кровотоке, оцененном лазерной допплеровской флоуметрией, сокращал количество прочно адгезированных лейкоцитов в подслизистых венулах кишечника. IVM показало повышение ФКП в мышечных слоях кишечника в группе пациентов, принимавших допексамин.

Чтобы уточнить наблюдаемый положительный эффект активированного протеина С (АПС) при лечении сепсиса, было проведено исследование кишечной микроциркуляции в условиях искусственного эндотоксикоза. Введение АПС животным с искусственным эндотоксикозом вызывало улучшение в органах. Используя IVM, Lehmann и коллеги оценивали ФКП в слизистой, круглом и продольном мышечных слоях кишечника, адгезию лейкоцитов в подслизистых венулах кишечника после однократного болюсного введения ЛПС в дозе 15 мг/кг с последующей инъекцией человеческого рекомбинантного АПС. Также были проанализированы уровни плазменных воспалительных медиаторов, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), IL-1β, IL-6 и IL-10. При эндотоксикозе у животных отмечены уменьшение ФКП в мышечных слоях кишечника, увеличение адгезии лейкоцитов в венулах подслизистой. АПС снижал эти нарушения, но не нормализовал уровни воспалительных цитокинов в плазме крови. Различий между контрольными группами, в которых применяли только физраствор или АПС, не наблюдалось.

Данные экспериментальных исследований предполагают, что половые гормоны оказывают влияние на посттравматический иммунный ответ и на сердечную функцию. Дегидроэпиандростерон (DHEA) – предшественник андростендиона, тестостерона и эстрогена синтезируется в половых железах и надпочечниках у мужчин и женщин стабильно в обычных условиях, в пожилом возрасте синтез гормонов в надпочечниках уменьшается. Трансформация половых гормонов зависит от конвертирующих их ферментов, находящихся в половых железах и периферических тканях (в жировой и лимфатической тканях, мышцах, коже). В нескольких экспериментах показано благоприятное действие DHEA у самцов мышей после экспериментального кровотечения в результате травмы и/или сепсиса, а также предотвращалась иммунодепрессия и улучшался исход.

В силу того, что дисфункция органа при сепсисе связана, как известно, с транссудацией лейкоцитов, Barkhausen и коллеги исследовали адгезию нейтрофилов и эндотелиальных клеток *in vitro* после стимуляции ЛПС и/или при лечении DHEA. В этом исследовании использовали культуры эндотелиальных клеток из пупочной вены человека (HUVECs) и нейтрофилы, недавно выделенные из крови здоровых мужчин. В исследовании оценивали адгезию молекул VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), E-селектин HUVECs, экспрессию L-селектина, CD11b, CD18 нейтрофилов после стимуляции ЛПС, введение физиологических и фармакологических доз DHEA (10-8 и 10-5 M соответственно) либо комбинированное введение ЛПС и DHEA (обе концентрации). DHEA снижал темпы адгезии эндотелиальных клеток и нейтрофилов, кроме того, все ожидаемые эффекты при введении физиологических доз DHEA подтвердились. DHEA не влиял на экспрессию молекул адгезии после стимуляции ЛПС. В связи с этим необходимо отметить, что у людей DHEA вырабатывается в намного больших количествах, чем у животных. Даже у приматов количество выделяемого DHEA составляет только 10% от относительного уровня DHEA, наблюдаемого у людей. Поэтому результаты проведенных экспериментов на грызунах остаются спорными. DHEA при искусственном геморрагическом шоке у свиней не оказывал благоприятного воздействия. Возможно, это произошло из-за незрелости поросят, которых использовали в эксперименте.

Повреждение легкого

Острое повреждение легкого (ОПЛ), наряду с его самой тяжелой формой – острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), является одним из самых распространенных причин для вызова реаниматолога. Внимание при этом акцентируется на сосудистом эндотелиальном факторе роста (VEGF), который значительно увеличивает капиллярную проницаемость, вызывает пролиферацию и антиапоптотическую передачу сигналов в сосудистых эндотелиальных и альвеолярных эпителиальных

клетках. Эти эффекты могли бы, с одной стороны, играть главную роль при ОПЛ/ОРДС, вызывая отек легкого, а с другой – защищать и восстанавливать эпителиальные клетки легкого. Mura и коллеги оценивали экспрессию VEGF в ткани легкого и его концентрацию в плазме крови и жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) при искусственном ОПЛ, вызванном кишечной ишемией/реперфузией (I/R) у крыс. В этой группе при ОПЛ наблюдали уменьшенную экспрессию VEGF в тканях легкого и диффузное увеличение в интерстиции, внутритканевый отек, расширение сосудистого рисунка. Эти явления аналогичны большинству наблюдаемых изменений при повреждении легкого у людей, они демонстрируют сокращение интрапульмонарных уровней VEGF при ранних стадиях ОРДС. Поскольку между группами пациентов не обнаружено различий в плазменных уровнях VEGF, концентрации белков, количестве клеток, исследователи предполагают, что именно искусственная вентиляция легких (ИВЛ) увеличивала процент нейтрофилов в жидкости БАЛ у крыс. Концентрация VEGF в жидкости БАЛ была более высокой в обеих группах, находящихся на ИВЛ, по сравнению с крысами, которые вдыхали воздух спонтанно (контрольная группа), вероятно, отражая более интенсивную утечку белка, поскольку проницаемость легочной ткани, оцененная пробой проницаемости, не отличалась от группы контроля и прооперированных животных. В перспективе возможно лечение ОРДС, направленное на снижение уровня VEGF, что продолжает оставаться объектом дискуссий, учитывая все оказываемые им воздействия.

I/R легкого при транстиантации или кардиопульмональном шунтировании (КПШ) представляет иную картину. Селективная активация аденозиновых рецепторов (АР) A_3 уменьшает I/R легкого и связанного с этим апоптоза. АР соединяются с другими молекулами посредством молекулярного посредника – митогенактивированной протеинкиназы (МАПК), которая участвует в передаче противовоспалительных/воспалительных сигналов между клетками. Были идентифицированы три главных семейства МАПК: протеинкиназы, регулируемые внеклеточными сигналами (ERK), c-Jun N-терминальные киназы (JNK), p38 киназы. ERK1 и ERK2 оказывают цитопротекторное действие и участвуют в пролиферации клеток, трансформации и дифференцировке, p38 и JNK вызывают повреждение клеток и их апоптоз. Matot и коллеги оценивали активацию МАПК при реперфузии легкого, сравнивая эффекты высокоселективного агониста AR A_3 MRS3558 с менее селективным агонистом IB-MECA при искусственном повреждении и апоптозе I/R легкого кошки и определяли степень снижения МАПК (ERK1, ERK2, p38, JNK). И MRS3558, и IB-MECA уменьшали альвеолярное повреждение, отек и воспаление легкого и значительно снижали апоптоз. Селективный агонист MRS3558 оказывал тот же эффект в более низкой дозе, тогда как стимуляция MRS355M и IB-MECA не закончилась полным восстановлением, которое наблюдали в группе без искусственной ишемии.

Следует отметить, что произошло снижение всех трех МАПК со значительно большей экспрессией JNK и p38. Лечение агонистами AR A_3 перед реперфузией заметно увеличило ERK1 и экспрессию ERK2, уменьшило реперфузионное повреждение и апоптоз легкого. Таким образом, предполагается многообещающий подход для облегчения состояния поврежденной легочной ткани и поддержки восстановления после клинического I/R.

Дисфункция органа при сепсисе

Дисфункция органа – признак тяжелого сепсиса, а митохондриальная дисфункция, как известно, является одним из его ключевых механизмов. Действительно, в сыворотке крови пациентов с септическим шоком значительно снижено митохондриальное дыхание в эндотелиальных клетках и уменьшены клеточные уровни АТФ. Кроме того, в мышечных биоптатах пациентов с шоком органная недостаточность непосредственно связана со сниженной активностью митохондриального комплекса I, сниженными уровнями АТФ, нитрозилирующим и оксидантным стрессом. При искусственном эндотоксикозе кошки, несмотря на обеспечение тканей достаточным количеством кислорода, митохондриальная функция значительно снижается, что связано с нарушением ультраструктуры митохондрий.

Porta и коллеги оценивали взаимосвязь митохондриальной функции печени, почек и скелетной мышцы свиньи с длительным эндотоксикозом. Несмотря на хорошо сохранившееся печеночное кислородное обеспечение и даже увеличенный кровоток, митохондриальная дыхательная активность для печеночного комплекса I была нарушена. Митохондриальное кислородное потребление было увеличено, чтобы поддержать мембранный потенциал, вероятно как следствие дисбаланса электронного притока и продукции АТФ. Печеночное венозное отношение лактат/пируват значительно не менялось до конца эксперимента. Несмотря на значительно сниженную почечную перфузию крови в конце эксперимента, в почечных и мышечных митохондриях значительных изменений в митохондриальном кислородном потреблении и продукции АТФ не отмечено. Результаты этого исследования позволяют предположить, что проявления митохондриальной дисфункции зависят от времени, вида шока и являются органоспецифичными. Это вносит дополнительный вклад в развитие новых методик лечения, корректирующих митохондриальную функцию.

Миокардиальная депрессия, представленная бивентрикулярной дилатацией и уменьшенной фракцией изгнания, присутствует у большинства пациентов с сепсисом и септическим шоком. Сепсис в основном встречается у людей пожилого возраста. К сожалению, объективных и адекватных экспериментальных данных относительно дисфункции органов при сепсисе у взрослых животных недостаточно, их наработка сложна в исполнении. Rozenberg и коллеги изучали патологические изменения в изолированном и перфузионном сердце у молодых и старых крыс (3 и 24 месяца соответственно), которые были подвергнуты *in vivo* экспериментальному эндотоксикозу. Неожиданным оказалось то, что доза ЛПС должна быть уменьшена в 10 раз для взрослых крыс при необходимости добиться умеренного эндотоксикоза (летальность ниже 10%). При базовых условиях в сердце стареющих крыс выявлены изменения левожелудочковой функции в виде сниженного диастолического давления в левом желудочке и более низких пиков производных положительного и отрицательного давления (+dP/dt max и -dP/dt max). Несмотря на 10-кратное снижение дозы ЛПС, миокардиальная депрессия в этих двух группах была подобна, у взрослых крыс наблюдалось дальнейшее ухудшение уже нарушенной сердечной деятельности. Интересно то, что вызванное эндотоксикозом уменьшение Ca^{2+}-реактивного миофиламента в сердце взрослых особей не отмечено. Это может быть клинически полезным, если удастся *in vivo* подтвердить, что Ca^{2+}-сенсибилизированные средства более безопасны для пациентов пожилого возраста, чем молодого.

Гипотермия

С целью профилактики ишемических нарушений органов в кардиохирургии используют гипотермию. Qing и коллеги идентифицировали защитные клеточные механизмы I/R миокарда свиней, связанные с гипотермией. В течение двух часов проводили операцию КПШ в нормотермических условиях (37 °С) при умеренной гипотермии (28 °С). В течение часа пережатия аорты по 30 минут проводили охлаждение и перегревание. Дополнительное охлаждение сердца выполняли в обеих группах во время КПШ. Были измерены миокардиальные уровни TNF-α, индуцированной синтазы оксида азота (iNOS), циклооксигеназы-2 (COX-2), активации факторов транскрипции c-Jun, ядерного фактора каппа B (NF-KB), активирующего белка-1 (AP-1), МАПК p38 перед началом КПШ, аортальным пережатием, удалением аортального зажима и спустя 6 часов после КПШ. Системная гипотермия уменьшала активность фактора транскрипции c-Jun, МАПК p38 и его аффектор AP-1. Содержание TNF-α в миокарде было значительно ниже в группе с гипотермией спустя 6 часов после КПШ. Уровни миокардиальной COX-2 оказались значительно ниже у животных, подвергшихся гипотермии спустя 30 минут после начала КПШ, однако гипотермия предотвратила повышение содержания NF-B и iNOS. Результаты этого исследования способствуют новому пониманию механизмов воспаления и постишемических изменений в миокарде при гипотермии.

Есть сообщения о позитивных и негативных влияниях гипотермии при сепсисе. Гипотермия вызывает активацию тромбоцитов, которая может способствовать тромбоэмболическим осложнениям и коагуляционным нарушениям. Lindenblatt и коллеги исследовали влияние гипотермии на активацию коагуляционных процессов у мышей при эндотоксикозе. Системная гипотермия (34-31 °С) способствовала увеличению темпа формирования капиллярного тромба под воздействием эндотоксина, особенно в артериолах, только при температуре выше 31 °С, при более низкой температуре активации тромбоцитов не выявлено. Плазменные уровни ингибитора активатора плазминогена (PAI) и его локализация в эндотелий были более выражены в группах пациентов, подвергшихся гипотермии, и это может служить возможным объяснением связанного с гипотермией увеличения предрасположенности к тромбообразованию.

Клинические испытания

В последние годы во многих лабораториях изучалась роль апоптотического некроза клеток при сепсисе и шоке, особенно его связь с иммунными и органными нарушениями. Giamarellos-Bourboulis и коллеги сосредоточили свое внимание на изучении апоптоза моноцитов крови при сепсисе и его корреляции с клиническим исходом, поскольку их инициация играет ведущую роль в запуске септической реакции. В исследование включили пациентов с вентилятор-ассоциированной пневмонией и сепсисом, тяжелым сепсисом, септическим шоком. Апоптозизолированные моноциты крови измеряли на 1, 3, 5 и 7-й день после подтверждения диагнозов. У менее 50% пациентов с септическим шоком и апоптозом моноцитов в первый день исследования выявлены более высокие уровни провоспалительных цитокинов TNF-α, IL-6, и IL-8, а также сниженный показатель 28-дневного выживания. При сравнении выживших через 28 дней и погибших моноцитов при септическом шоке более высокий апоптоз моноцитов наблюдался у выживших на 1-й и 5-й день, различий в интенсивности апоптоза на 3-й и 7-й день не обнаружено. Авторы полагают, что апоптоз моноцитов крови является полезным механизмом во время септического шока, он защищает организм от генерализованной воспалительной реакции путем сниженного выброса провоспалительных цитокинов.

Как правило, воспалительные процессы сопровождаются оксидантным стрессом. Общая антиоксидантная способность (ОАС) определяется способностью биологического образца (сыворотки или плазмы крови, образца ткани) ингибировать превращение произведенных свободных радикалов *in vitro*. ОАС в зависимости от используемого метода (плазменного или серологического) обычно зависит от урата, аскорбата, иногда от сульфгидрильных групп альбуминов. Chuang и коллеги при помощи серологического метода сопоставили ОАС пациентов с тяжелым сепсисом и здоровых людей соответственного возраста и пола. Серологический уровень ОАС при сепсисе оказался значительно выше, чем в контрольных группах. Кроме того, тяжесть сепсиса по шкале оценки острых и хронических функциональных изменений (APACHE II) коррелировала с серологическими уровнями ОАС. Сильная корреляция между ОАС и уровнем мочевой кислоты у больных тяжелым сепсисом подтвердила значение уратов в оценке ОАС. Билирубин, но не альбумины, относится к определяющим показателям серологического уровня ОАС. Поскольку плазменные уровни этих молекул изменяются вследствие органных изменений, чтобы оценить оксидантный стресс у критических пациентов, необходимо использовать другие методы.

Асимметричный диметиларгинин (ADMA), неселективный ингибитор синтазы оксида азота (NOS) – побочный продукт белкового метаболизма (аминокислота). Его количество регулируется нейтрализующим ферментом – диметиламиногидролазой (DDAH) I и II. DDAH II по стуктуре сходен с эндотелиальным NOS. При таких сердечно-сосудистых заболеваниях, как атеросклероз, степень дисфункции эндотелия и накопление оксида азота (NO) хорошо коррелируют с увеличенными плазменными уровнями ADMA. Высокое содержание NO у пациентов с сепсисом вызывает вазодилатацию, что имеет значение для антимикробной защиты организма.

Экспериментальное торможение синтеза NO при сепсисе имело спорные результаты. O'Dwyer и коллеги оценили серологический плазменный уровень ADMA и IL-6 на 1-й и 7-й день после поступления в отделение интенсивной терапии у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком и необходимость сосудосуживающей терапии. Плазменные уровни ADMA коррелировали и с уровнями лактата при последовательном исследовании органной недостаточности (SOFA), даже когда сердечно-сосудистый компонент не учитывался, и на 7-й день уровень IL-6 коррелировал с уровнем ADMA. Пациенты, требующие применения вазоактивных препаратов, имели более высокие уровни ADMA, однако среди них наблюдался более высокий уровень летальности. На первый взгляд это обнаружение поразительно, поскольку ADMA, как ожидалось, должен вызывать вазоконстрикцию. С другой стороны, увеличенные уровни ADMA могли отражать адаптивную реакцию на чрезмерную продукцию NO. Стимулирующая область гена DDAH существует в виде С- и Г-аллелей. Носительство Г-аллели связано с увеличенной продукцией ADMA на 1-й и 7-й день. Только 11% пациентов с сепсисом были гомозиготами, однако необходимо дальнейшее исследование, чтобы установить, можно ли этот полиморфизм использовать в качестве маркера для определения восприимчивости и тяжести воспалительной реакции, вторичной по отношению к инфекции.

Z_gipertermia.qxd 19.11.2007 10:58 Page 45

Нормальное функционирование гипофизарно-адреналовой системы (ГАС) обеспечивает адекватную реакцию на стресс и поддержание гомеостаза в стрессовых ситуациях. Многочисленные факторы, включая различные лекарственные препараты, взаимодействуют с ГАС. Классические клинические и лабораторные критерии острой надпочечниковой недостаточности (гипотензия, гипогликемия, лихорадка, боль в животе, расстройство электролитного баланса) нельзя отличить от таковых при сепсисе, поэтому необходимо проводить тесты на функциональность надпочечников для своевременного распознавания сепсиса и начала гормональной терапии. Хотя диагностические критерии для надпочечниковой недостаточности определены, для критических случаев их не существует. Salgado и коллеги измерили базовый общий кортизол и уровни кортизола после последовательных введений 1 и 249 мг кортикотропина (кортизол спустя 60 минут после каждого теста) и вычислили Δ_{max1} и Δ_{max249} (кортизол 60 – базовый кортизол и кортизол 120 – базовый кортизол).

Критерием надпочечниковой недостаточности принято считать отсутствие норэпинефрина спустя 120 часов после приема кортизола. Терапия кортизолом (100 мг внутривенно три раза в день) проводилась не по протоколу, а по усмотрению лечащего врача. Ни базовая величина кортизола, ни показатели Δ_{max1} и Δ_{max249} не дали возможности предугадать отсутствие норэпинефрина как в контрольной группе, так и в группе пациентов, принимавших кортизол. У пациентов с гипоальбуминемией обнаружены более низкий базовый кортизол и уровень кортизола на 60-й и 120-й минуте, что говорит о преувеличенном значении надпочечниковой недостаточности на фоне гипоальбуминемии. Поскольку не найдено никакой зависимости между уровнями сывороточного альбумина Δ_{max1} и Δ_{max249}, эти исследования являются альтернативой для оценки свободного кортизола, дают возможность предотвратить ложноположительный диагноз надпочечниковой недостаточности на фоне низкого сывороточного альбумина.

Дротрекогин-альфа (DrotAA) – рекомбинантный активированный протеин С – улучшает исход сепсиса. Известны случаи неудачных клинических испытаний DrotAA в лечении менее тяжелых пациентов и детей, что подвергает сомнению эффективность этого лекарственного средства. Результаты исследования пациентов, получающих DrotAA или плацебо, зарегистрированы в 5 испытаниях тяжелого сепсиса со схожими критериями включения в исследование, использованы, чтобы построить интегрированную базу данных INDEPTH (международная интегрированная база данных оценки тяжелого сепсиса при лечении DrotAA). Vincent и коллеги использовали эту базу, чтобы определить эффективность DrotAA при тяжелом сепсисе в зависимости от времени его введения. Кривые выживания Kaplan-Meier показали значительно более высокое 28-дневное выживание пациентов, применявших DrotAA (от 0 до 24 часов), чем для пациентов, лечившихся позже (больше чем 24 часа – 76,4 и 73,5% соответственно). Обе временные кривые относительно DrotAA значительно отличались от кривых в группах плацебо. Никаких различий в 28-дневных кривых выживания, связанных с выбором времени приема, в группах плацебо не наблюдалось (от 0 до 24 часов – 68,1%; более 24 часов – 67,8%). Этот вывод не оправдал мнения, что раннее обнаружение, также как и лечение пациентов с тяжелым сепсисом при помощи стандартной заместительной терапии имеет решающее значение для благоприятного результата после применения DrotAA в раннем периоде, но может быть выгодным для них.

http://ccforum.com

Новые стратегии антитромбоцитарной терапии при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST: акцент на бивалирудин

Острый коронарный синдром (ОКС) – наглядный пример патологии коронарных артерий, которая является причиной более миллиона госпитализаций в США ежегодно. Вследствие высоких показателей летальности и частоты повторных инфарктов, ОКС остается самой главной проблемой здравоохранения. В *Future Cardiology* был представлен обзор, в котором рассматриваются оптимальные подходы к лечению ОКС, а также акцентируется внимание на новых стратегиях антитромбоцитарной терапии, к которым сегодня относят прямой ингибитор тромбина – бивалирудин.

Препарат имеет некоторые преимущества в механизме действия по сравнению с нефракционированным гепарином, включая торможение формирования сгустка под влиянием тромбина, торможение тромб-ииндуцированной активности тромбоцитов, более короткий плазменный период полураспада у больных с нормальной или умеренно сниженной почечной функцией (25 минут). Фармакокинетика препарата минимально аффективна относительно плазменных белков и не вызывает почечной недостаточности. Эти свойства препарата обеспечивают более предсказуемую степень торможения активности коагулянта у пациентов, находящихся в стационаре, чем при использовании нефракционированного гепарина. В клинических рандомизированных контролируемых исследованиях ACUITY (Acute Catheterization и Urgent Intervention Triage Strategy) оценивали безопасность и эффективность бивалирудина, результаты их тщательно проанализированы и задокументированы. На основании выводов исследования ACUITY разработана новая стратегия инвазивного лечения ОКС у пациентов с умеренным и высоким риском, которая на данный момент продолжает обсуждаться.

Nikolsky E., Stone G.W. Antithrombotic Strategies in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes: Focus on Bivalirudin; Future Cardiology. – 31.08.2007.

Otravlenie_FOS.qxd 19.11.2007 10:58 Page 46

В.С. Ткачишин, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Інтоксикація фосфорорганічними сполуками

Фосфорорганічні сполуки (ФОС) досить широко застосовують у сільському господарстві, промисловості та медицині.

Ці сполуки вирізняються широким діапазоном активності щодо шкідників сільськогосподарських культур. ФОС використовують як високоефективні інсектициди, акарициди, дефоліанти. Особливо ефективні в боротьбі зі шкідниками бавовни, плодових дерев, зернових культур, декоративних рослин та ряду інших сільськогосподарських культур.

У промисловості ФОС використовують як активні багатофункціональні присадки до мастил, при флотації руд, у виробництві розчинників, пластифікаторів, негорючих пластмас. Вони поєднують у собі властивості мийних, протикорозійних і протизносних присадок і є антиокиснювачами і депресорами.

Як лікарські засоби ФОС застосовують для лікування глаукоми, міастенії, атонії кишок, хіміотерапії туберкульозу і раку.

ФОС вирізняються високою біологічною активністю, а багато з них є найсильнішими серед відомих отрут. За хімічною структурою вони є складними ефірами та амідами фосфорних і фосфонових кислот.

Серед ФОС є речовини з різною токсичністю для людини – від мало- до високотоксичних сполук. Ряд високотоксичних ФОС є бойовими отруйними речовинами нервово-паралітичної дії. Гранично допустима концентрація для різних ФОС коливається від 0,02 до 0,5 мг/м^3.

Таблиця 1. Патологоанатомічні зміни в органах і тканинах при отруєнні ФОС

Органи та системи	Патологоанатомічна картина
Органи дихання	Катаральний ендобронхіт із петехіальними крововиливами в гортані, трахеї, плеврі, набряк легень
Шлунково-кишковий тракт	Численні петехіальні крововиливи в ділянці дна шлунка, гострий дуоденіт. Явища мутного набухання в печінці, її жирове переродження
Серцево-судинна система	Явища мутного набухання в міокарді, дилатація шлуночків серця, розширення судин
Нервова система	Набряк мозку, запалення менінгеальних оболонок, точкові геморагії в білій та сірій речовині мозку
Сечовидільна система	Нефропатія
Залози зовнішньої секреції	Явища вакуолізації в слинних і сльозових залозах і зменшення в них мітохондрій

Більшість ФОС мають різкий неприємний запах. Вони нестійкі в зовнішньому середовищі, розпадаються протягом 1-2 місяців. ФОС у невеликій кількості відкладаються в продуктах харчування. Акумульовані в них, легко руйнуються під час термічної обробки. Практично всі ФОС погано розчиняються у воді і добре – в органічних розчинниках. Мають низьку і середню летючість.

Отруєння може настати в результаті вдихання парів ФОС і їх проникнення через травний тракт та шкіру. Проникнення ФОС крізь шкіру зумовлене тим, що вони добре розчинні в жирах і ліпоїдах. Потрапляння переважної більшості представників цієї групи токсичних речовин на шкіру не спричинює подразнення, тому проникнення в організм через шкіру не викликає слідів. Має місце ефект функціональної кумуляції при хронічному впливі на організм.

Інактивація більшості ФОС в організмі проходить шляхом гідролізу або хімічної взаємодії з білками протягом доби. В результаті окислення утворюються більш активні метаболіти (сульфонові сполуки) порівняно з тими, що потрапляють в організм. Це сприяє посиленню їхнього токсичного ефекту, але в подальшому ФОС гідролізуються і знешкоджуються. Виділяються ФОС із сечею у вигляді продуктів розпаду (паранітрофенолу).

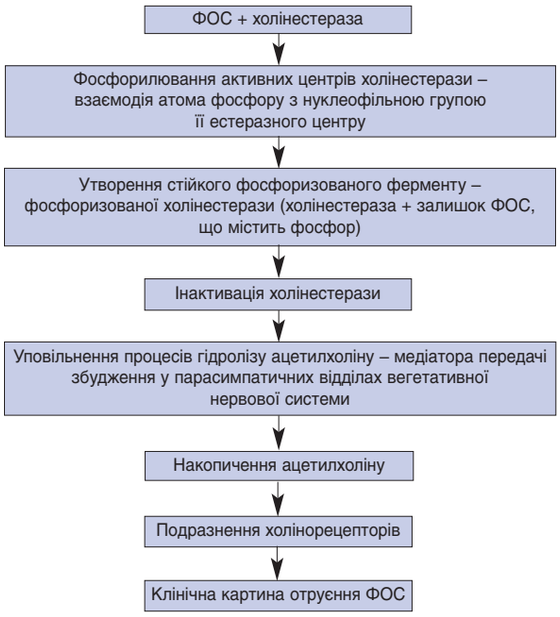


Схема 1. Патогенез впливу ФОС

Otravlenie_FOS.qxd 19.11.2007 10:58 Page 47

Патогенез

Основний патогенетичний механізм дії ФОС ґрунтується на пригніченні активності холінестерази – ферменту, що проводить гідроліз ацетилхоліну і відіграє важливу роль у процесі синаптичної передачі нервового імпульсу в холінергічних утвореннях.

Ацетилхолін – медіатор парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи, який бере участь у передачі збудження в центральній нервовій системі (ЦНС), у всіх вегетативних гангліях, а також із рухових нервів до скелетних м'язів.

У нормі ацетилхолін швидко утворює лабільний оборотний зв'язок із холінорецептором, що зумовлює зміни функціонального стану відповідних органів і тканин. Після відщеплення ацетилхоліну структура й властивості рецептора повертаються у вихідний стан. При цьому ацетилхолін відразу гідролізується холінестеразою. Холінестераза має два активних центри – аніонний та естеразний. У нормальних фізіологічних умовах аніонний центр притягує до себе катіонну частину ацетилхоліну, естеразний – ацетилюється залишком оцтової кислоти. Ацетилензим швидко гідролізується і активні центри холінестерази знову вивільняються для нових реакцій з ацетилхоліном. Гальмування активності холінестерази призводить до припинення або зменшення розщеплення ацетилхоліну, що зумовлює накопичення останнього і надмірне збудження ним холінореактивних систем.

Отруєння ФОС призводить до утворення фосфоризованої холінестерази (холінестераза + залишок ФОС, що містить фосфор у вигляді залишку фосфорної кислоти), яка втрачає здатність гідролізувати ацетилхолін і відновлює свою активність дуже повільно (схема 1).

Вважається, що не всі ефекти ФОС можна пояснити антихолінестеразною дією. Можливо, в організмі людини є ряд біохімічних систем, порушення діяльності яких призводить до виникнення симптомів інтоксикації, що лежать поза межами антиацетилхолінестеразної теорії. Встановлено, що крім гальмування активності естераз ФОС здатні також пригнічувати активність деяких протеаз (трипсину, хімотрипсину).

Враховуючи основний механізм дії, з фармакологічної точки зору всі симптоми отруєння ФОС, які можна розглядати як ефекти, спричинені ацетилхоліном, поділяють на три групи: мускариноподібні, нікотиноподібні, центральні (схема 2). Як правило, при отруєнні спочатку з'являються мускариноподібні симптоми, за ними – нікотиноподібні, потім – центральні. Патологоанатомічна картина представлена в таблиці 1.

Клініка

Клінічна картина впливу різних ФОС на організм людини в цілому подібна. Відмінності полягають лише в ступені проявів з боку центральних або периферичних холінореактивних систем, у переважанні мускарино- або нікотиноподібних ефектів, у швидкості розвитку токсичного процесу. Розрізняють гостре і хронічне отруєння ФОС. Найбільш тяжка клінічна картина розвивається при гострих отруєннях, при яких необхідно проводити комплекс невідкладних заходів.

Гостре отруєння

Симптоми гострого отруєння з'являються раптово, його перебіг може бути легким, середньої тяжкості і тяжким. Швидкість розвитку клінічної картини залежить від механізмів надходження отрути в організм. При інгаляційному впливі симптоми ураження з'являються дуже швидко. У разі проникнення крізь шкіру прихований період дії подовжується.

Клінічна картина на початкових етапах розвитку інтоксикації зумовлена механізмом надходження ФОС в організм. При потраплянні отрути через дихальні шляхи на перший план виступають симптоми розладів дихання, пероральному – системи травлення, крізь шкіру – м'язові фібриляції. Далі, незалежно від механізмів проникнення ФОС в організм, у клінічній картині гострого отруєння переважають симптоми загальнорезорбтивної дії ФОС, яка проявляється симптомами ураження ЦНС (вегетативні центри, гіпоталамічні структури), органів зору (міоз, зниження гостроти зору, спазм акомодації), серцево-судинної системи (вегето-судинна дистонія, міокардіодистрофія), травного тракту (гіперсалівація, коліки, дискінезії кишок, жовчовивідні шляхи, токсичний гепатит), органів дихання (бронхоспазм, бронхорея), скелетних м'язів (судоми).

Клінічні прояви гострого отруєння ФОС залежно від форми представлені у таблиці 2.

Основна причина смерті при отруєнні ФОС – асфіксія з наступним припиненням серцевої діяльності.

Схема 2. Загальна характеристика ефектів, спричинених ФОС

Otravlenie_FOS.qxd 19.11.2007 10:58 Page 48

Таблиця 2. Клінічні прояви гострого отруєння ФОС

Форма	Клінічні прояви	Об'єктивно	Активність холінестерази	Тривалість
Легка	Загальна слабкість, швидка втомлюваність, помірний головний біль, легке запаморочення, відчуття тривоги, втрата апетиту, нудота, блювання, біль у надчеревній ділянці, гіперсалівація, гіпергідроз	Помірна блідість шкіри, тахікардія, приглушеність тонів, поодинокі хрипи в легенях, психомоторне збудження, ослаблення реакції зіниць на світло, гіпотермія	Знижена на 50%	Від декількох годин до доби
Середньої тяжкості	До попереднього приєднується депресія, апатія, порушення мовлення, переймоподібний біль у животі, пронос	Міоз, посмикування м'язів язика, повік, обличчя, кінцівок, генералізовані судоми. Тахіпное, експіраторна задишка, жорстке везикулярне дихання, сухі свистячі хрипи, гіпотонія, брадикардія, гіпертермія (38-39 °С), міокардіодистрофія, токсичний гепатит	Знижена на 60-70%	Від кількох годин до кількох діб
Тяжка (стадії: збудження, судомна, паралітична)	До попереднього приєднуються психози, які супроводжуються маренням, зоровими галюцинаціями	Судоми епілептиформного або клоніко-тонічного характеру, потім параліч посмугованих м'язів зі зниженням м'язового тонусу і зникненням рефлексів. Ціаноз, розвиток пневмонії та набряку легенів. Субфебрилітет. Втрата свідомості, колапс, глибока кома, мимовільне сечовипускання і дефекація	Знижена більш ніж на 80-90%	Хвилеподібний перебіг Прогноз визначається в перші 2 доби після отруєння

Після перенесеного гострого отруєння протягом 3-4 тижнів може спостерігатися астенічний та поліневротичний синдром.

Хронічна інтоксикація ФОС виникає внаслідок тривалого контакту (від декількох місяців до декількох років) з низькими дозами цих сполук.

У клінічній картині хронічного отруєння ФОС має місце при легкому ступені астеновегетативний синдром. При тяжкому ступені інтоксикації провідними синдромами є токсична енцефалопатія та галюцинаторний синдром.

Астеновегетативний синдром проявляється головним болем стискаючого характеру в скроневій ділянці, відчуттям важкості в голові, запамороченням, розладами сну, підвищеною втомлюваністю, загальною слабкістю, зниженням апетиту, нудотою, аритміями, брадикардією, лабільністю пульсу та артеріальним тиском зі схильністю до артеріальної гіпотензії. Об'єктивно відмічається стійкий червоний дермографізм.

Токсична енцефалопатія характеризується наступною симптоматикою:

- зниженням пам'яті та інтелекту;
- змінами в емоційній сфері;
- відхиленням язика;
- спастичними паралічами.

Таблиця 3. Експертиза непрацездатності при гострих інтоксикаціях ФОС

Форма інтоксикації	Працездатність
Легка	Збережена
Середньої тяжкості	Лікування у стаціонарі з тимчасовим переведенням на іншу роботу без контактування з будь-якою токсичною речовиною до 2 місяців. Наступна тактика залежить від результатів лікування
Тяжка	Подальша робота з контактуванням з токсичними речовинами протипоказана, можливе направлення на медико-соціальну експертну комісію для встановлення групи інвалідності або відсотка втрати працездатності у зв'язку з професійним захворюванням

Об'єктивно відмічаються: легкий геміпарез, горизонтальний ністагм, тремор пальців верхніх кінцівок, постійні м'язові фібриляції, парестезії, міоз, зниження корнеальних рефлексів, згладженість носо-губної складки, відхилення язика, пірамідні знаки.

Галюцинаторний синдром проявляється галюцинаціями, дезорієнтацією, розладами свідомості, депресивними станами з відчуттям страху смерті.

Порівняно часто спостерігають розлади оваріально-менструального циклу.

Діагностика

Діагностика заснована на даних анамнезу, санітарно-гігієнічної характеристики умов праці, типовій клінічній картині захворювання. Основним є визначення активності холінестерази сироватки крові й еритроцитів. Відмічається суттєве зниження активності ферменту, що залежно від тяжкості отруєння може становити 50-90% і більше.

При гострих отруєннях у крові визначають лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вліво, нейтрофільоз, еозинопенію. Має місце підвищення рівня глюкози в плазмі крові, молочної кислоти, фосфору, pCO_2, ацидоз. Зміни в сечі характеризуються глюкозурією, незначною протеїнурією і мікрогематурією.

При хронічних отруєннях відмічається еритроцитоз при нормальному вмісті гемоглобіну, лейкопенія зі зсувом лейкоцитарної формули вліво, токсична зернистість нейтрофілів, зменшення швидкості зсідання еритроцитів.

З метою диференціальної діагностики інтоксикації ФОС від отруєння іншими пестицидами слід виділити клініко-об'єктивні особливості, характерні лише для ФОС.

Характерні особливості гострого отруєння ФОС:

1. Стійке тривале зниження активності холінестерази аж до її стовідсоткової інактивації.

Otravlenie_FOS.qxd 19.11.2007 10:58 Page 49

Таблиця 4. Експертиза непрацездатності при хронічних інтоксикаціях ФОС

Прояви	Працездатність
Незначні (астеновегетативний синдром)	Збережена
Виражені (токсична енцефалопатія, гіпоталамічний синдром)	Подальша робота з контактуванням з токсичними речовинами протипоказана, направлення на медико-соціальну експертну комісію для встановлення групи інвалідності або відсотка втрати працездатності у зв'язку з професійним захворюванням

Таблиця 5. Профілактика отруєння ФОС

Заходи	Основні підходи
Гігієнічні	Ретельний відбір і гігієнічна регламентація ФОС Заміна небезпечних пестицидів менш небезпечними, виключення високотоксичних із обігу
Санітарно-технічні	Удосконалення способів і методів застосування пестицидів Раціональна організація робіт
Лікувально-профілактичні	Попередні і періодичні медичні огляди Зниження активності холінестерази на 25% від вихідного її значення є критерієм відсторонення від контактування з ФОС

Таблиця 6. Медичні огляди при роботі з ФОС

№ за/п	Шкідливі та небезпечні фактори виробничого середовища і трудового процесу	Періодичність оглядів у лікувально-профілактичному закладі	Фах лікарів, які беруть участь у медичних оглядах	Лабораторні, функціональні та інші дослідження	Медичні протипоказання (на доповнення до загальних медичних протипоказань)
2.2.2	Фосфороорганічні (метафос, метилетилтіофос, меркаптофос, метилмеркаптофос, карбофос, актелік, рогор, дифос, гліфосат, хлорофос, гліфосат гардона, валексон тощо)[1]	1 раз на рік	Невропатолог, оториноларинголог, дерматолог, офтальмолог	Загальний аналіз крові, активність холінестерази, білірубін крові[2], АЛТ[2], аналіз сечі, дослідження функції зовнішнього дихання	Хронічні захворювання гепатобіліарної системи[3] Алергічні захворювання, у тому числі шкіри Хронічні захворювання периферичної нервової системи Поширені дистрофічні розлади верхніх дихальних шляхів Неврит слухового нерва Хронічні захворювання переднього відрізка ока Хронічні захворювання бронхолегеневої системи[3] Рівень гемоглобіну менше 120 г/л у жінок і 130 г/л у чоловіків Хронічні захворювання нирок[3]

Примітки: [1] – речовини, які належать до алергенів; [2] – проведення цього дослідження обов'язкове при попередньому медичному огляді та за показаннями при періодичному; [3] – за наявності захворювання питання про професійну придатність вирішується індивідуально з урахуванням його перебігу та стажу роботи.

2. Міоз, що супроводжується зниженням внутрішньоочного тиску та спазмом акомодації. Звуження зіниць може продовжуватися від декількох годин до декількох днів.

3. Гіперсекреторні процеси – підвищення секреції слинних, потових, бронхіальних, шлункових та інших залоз зовнішньої секреції.

Лікування

Тактика надання першої допомоги потерпілим при гострих інтоксикаціях залежить від шляху надходження того чи іншого пестициду.

1. Виведення потерпілого із зони ураження.

2. Обробка шкіри теплою водою з милом, розчином натрію гідрокарбонату (10%), нашатирного спирту (5%), хлораміну (2-5%). Заміна забрудненого одягу.

3. Промивання очей теплою водою або розчином натрію гідрокарбонату. Після промивання водою очі слід закапати 30% розчином сульфацил-натрію (по 2-3 краплі в кожне око).

4. Спричинення блювання, промивання шлунку теплою водою з додаванням адсорбенту (активоване вугілля – 40 г на 1 л води), розчином натрію гідрокарбонату (2%), перманганату калію (0,25-0,6%), таніну (0,1-0,2%). Для виведення ФОС з кишечнику застосовують високі сифонні клізми або сольові проносні засоби: 20-30 г магнію сульфату або натрію сульфату на склянку води. Сольові проносні засоби дають через 10-15 хвилин після промивання шлунку.

5. Активна детоксикація: форсований діурез із внутрішньовенним введенням ізотонічного розчину натрію хлориду і 5-10% розчину глюкози. Потім внутрішньовенно вводять сечогінні засоби: розчин сечовини (30%), маніту (10%), лазикс (40-200 мг).

6. Еферентна детоксикація: гемосорбція, плазмаферез, плазмасорбція, гемодіаліз, перитонеальний діаліз, лімфосорбція.

7. Застосування специфічних антидотів – холінолітиків і реактиваторів холінестерази. Атропіну сульфат (0,1% розчин) вводять у різних дозах залежно від тяжкості отруєння: від підшкірного введення (1 мл) до внутрішньовенного (до 50 мл) в 5% розчині глюкози на добу до проявів переатропінізації і зникнення загрозливих для життя симптомів інтоксикації. Атропін не запобігає впливові ацетилхоліну на Н-холінорецептори скелетних м'язів, вегетативні ганглії та мозкову речовину надниркових залоз (судоми, фібриляції, парези тощо). У зв'язку з цим доцільно застосовувати засоби з М- та Н-холінолітичними властивостями – апрофен (1-2 мл 1% розчину підшкірно, внутрішньом'язово).

Реактиватори холінестерази дають найкращий ефект протягом першої доби у комбінації з холінолітиками. Внутрішньом'язово вводять дипіроксим (1 мл 15% розчину) або ізонітрозин (3 мл 40% розчину).

8. Симптоматична терапія.

Лікування хронічної інтоксикації ФОС симптоматичне з урахуванням основних клінічних синдромів.

Експертиза працездатності представлена у таблицях 3, 4.

Запобігання отруєнням ФОС включає комплекс гігієнічних, санітарно-технічних, лікувально-профілактичних та інших заходів (табл. 5).

Слід пам'ятати, що до роботи з пестицидами не допускають осіб віком до 18 років, чоловіків віком від 55 років, жінок віком від 50 років, вагітних і жінок, які годують груддю, а також тих, які перенесли інфекційні захворювання або хірургічні операції протягом останніх 12 місяців.

Попередні (при влаштуванні на роботу) та періодичні медичні огляди необхідно проводити відповідно до чинного наказу Міністерства охорони здоров'я України № 246 від 1 травня 2007 року пункту 2.2 «Пестициди» додатку 4 пункту 2.6 «Порядок проведення медичних оглядів працівників певних категорій». Те, що стосується ФОС , приведено в таблиці 6.

Uz_poli.qxd 19.11.2007 10:59 Page 50

Е.А. Якименко, Л.В. Закатова, В.В. Тбилели, Н.Н. Антипова,
Одесский государственный медицинский университет

Узелковый полиартериит: абдоминально-кардиальная форма, острое течение

Данные о распространенности системных васкулитов (СВ) в общей популяции немногочисленны. Тем не менее заболеваемость СВ, в том числе узелковым полиартериитом (УП), в последние годы повысилась и имеет тенденцию к дальнейшему росту, преимущественно у людей молодого и среднего возраста. Так, по данным ревматологического отделения Одесской городской клинической больницы № 9 имени профессора А.И. Минакова, за 1987-2001 гг. СВ составили 0,7% от всех диагностированных ревматологических заболеваний, за 2002-2003 гг. – 0,6-0,8%, за 2004-2005 гг. – 1,9-2,6%, что также соответствует данным других медицинских исследований [5].

В современных условиях УП чаще приобретает хроническое, медленно прогрессирующее течение с длительной и стойкой утратой трудоспособности. Острые формы УП наблюдаются относительно редко. Клиника заболевания чрезвычайно полиморфна и динамична [7-10]. Только УП может дать пеструю, постоянно изменяющуюся грозную картину болезни вследствие поражения различных органов, наступающих одновременно или последовательно в самых неожиданных сочетаниях [1, 2, 4, 7-10]. Полиморфизм пораженных органов, отсутствие какой-либо стандартности в клинической практике обусловливают трудности диагностики этого заболевания [3, 6].

Больной М., 47 лет, инженер, поступил в ревматологическую клинику впервые, через два месяца после начала заболевания. При поступлении были жалобы на боль в суставах рук, ног, мышцах, общую слабость, повышение температуры тела до 38-39 °С. Заболел после переохлаждения, когда появились припухлость и боль в суставах рук и ног. В это время наблюдались конъюнктивит, дизурические явления. Противовоспалительная терапия (бициллин-3, диклофенак натрия) в амбулаторных условиях оказалась неэффективной. Ранее болел скарлатиной, часто ангинами, тонзилэктомией, в течение 7 лет – облитерирующим эндартериитом. Курил, часто употреблял алкоголь. Наследственность не отягощена.

При объективном исследовании были отмечены удовлетворительное состояние, нормальная упитанность и чистая кожа пациента. Суставы не деформированы. Границы сердца несколько расширены влево, тоны приглушены, акцент II тона над аортой. Артериальное давление (АД) – 150/80 мм рт. ст. Пульс – 80 уд./мин, ритмичный, удовлетворительных свойств. В легких – везикулярное дыхание. Органы пищеварения без особенностей. В общем анализе крови – моноцитоз (11%), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 19 мм/ч. Других изменений нет. В моче: удельный вес – 1014-1022, белок – 0,033 г/л, лейкоциты – 13-15 в поле зрения, эритроциты свежие – 2-3 в поле зрения, цилиндры гиалиновые – 4-6 в поле зрения. В пробе Амбурже: лейкоциты – 5040-1370 в 1 мл/мин, эритроциты – 840 в 1 мл/мин, С-реактивный белок (СРБ) – 2 мм, фибриноген – 5,5-3,7 г/л, общий белок – 77-82 г/л, гипергаммаглобулинемия – 33-24%, АСТ – 0,62 ммоль/л, АЛТ – 1,4 ммоль/л. Электрокардиограмма (ЭКГ): умеренная гипертрофия левого желудочка, умеренные мышечные изменения. Рентгеноскопия органов грудной клетки: патологии нет. В Институте вирусологии обследован на хламидии (соскоб уретры, кровь). Результат положительный. В соскобе из уретры методом РИФ обнаружен антиген *Chlamydia trachomatis*, в крови методом ИФА – антитела класса IgM, IgG в повышенных титрах (в 4 раза).

Установлен следующий клинический диагноз: «Болезнь Рейтера. Хронический пиелонефрит. Облитерирующий эндартериит нижних конечностей I степени».

В течение 3 недель проведен курс лечения, который включал диклофенак натрия, аспирин, пенициллин, метациклин, кенакорт, ретаболил и карсил.

Состояние больного улучшилось, температура тела нормализовалась, боль в суставах уменьшилась. Пациент выписан. Приступил к работе.

Через 5 дней, без видимых причин, вновь началась лихорадка (38-39 °С), появились боль и припухлость в суставах рук и ног, головная боль, умеренная боль в эпигастральной области, общая слабость, повысилось АД до 180/110 мм рт. ст. Гипотензивными препаратами снизить АД не удалось.

Через месяц с момента ухудшения самочувствия пациент был повторно госпитализирован в ревматологическое отделение. Беспокоили вышеперечисленные жалобы. Общее состояние при госпитализации удовлетворительное. Тоны сердца умеренно приглушены, АД – 180/110 мм рт. ст., в легких – везикулярное дыхание. Живот мягкий, при пальпации чувствительный в эпигастральной области. Печень, селезенка не пальпировались. Суставы кистей рук, лучезапястные, голеностопные припухшие, болезненные. На 3-й день пребывания в стационаре состояние больного начало прогрессивно ухудшаться: усилилась боль в животе, приобрела разлитой характер, появилось вздутие живота, жидкий стул; на 4-5-й день госпитализации была повторная рвота «кофейной гущей», а также дважды развились тяжелые гипертонические кризы (АД – 220/120 мм рт. ст.), последний (АД – 240/140 мм рт. ст.) – с потерей сознания, эпилептиформными судорогами, правосторонним гемипарезом. Отмечались нарастающие признаки кишечной непроходимости, появились симптомы раздражения брюшины.

Uz_poli.qxd 19.11.2007 10:59 Page 51

В крови: лейкоцитоз (34,3 г/л) со сдвигом влево до миелоцитов (1,5%), СОЭ – 25 мм/ч, СРБ (+) – 2,5-2 мм, общий белок – 88-99,9 г/л, альбумины – 30%, гамма-глобулины – 26-33%. Сулемовое титрование – 1,6 мл, йодная проба ++, креатинин сыворотки крови – 150 мкмоль/л. В моче: удельный вес – 1011, белок – 0,99 г/л; в пробе Амбурже: лейкоциты – 2300 в 1 мл/мин, эритроциты свежие – 780 в 1 мл/мин, выщелоченные – 1200 в 1 мл/мин, цилиндры зернистые – 400 в 1 мл/мин, почечный эпителий – 1960 в 1 мл/мин. На глазном дне – признаки гипертензивной ангиопатии.

Ввиду тяжести состояния, неясности диагноза на 5-6-й дни пребывания больного в стационаре был созван консилиум (терапевт, хирург, невропатолог, инфекционист и реаниматолог). Заключение: признаки раздражения брюшины и явления острого нарушения мозгового кровообращения, вероятно, по геморрагическому типу в левом полушарии головного мозга. Необходимо дифференцировать с явлениями тромбоза брюшных сосудов, иерсиниозом кишечника, другой патологией брюшной полости. На повторном консилиуме, на следующий день, кроме вышеназванной патологии, было выдвинуто предположение о прогрессирующем гломерулонефрите с явлениями начинающейся почечной недостаточности. Еще через день консилиум хирургов принял решение произвести лапаротомию в связи с нарастающими клиническими признаками перитонита. Больного срочно госпитализировали в хирургическое отделение. При выполнении лапаротомии (7-й день) обнаружены: брюшина гладкая блестящая; толстый кишечник не изменен; петли тонкого кишечника паретически расширены, под серозной оболочкой на отдельных участках – единичные синюшные пятна разных размеров (от петехий до трехкопеечной монеты). Перистальтические волны ослаблены.

В послеоперационном периоде развились парез кишечника, быстропрогрессирующая почечная недостаточность (уровень креатинина сыворотки повысился до 1133 мкмоль/л, мочевины – до 29,9 ммоль/л). Появились также признаки повторного острого нарушения мозгового кровообращения (на вторые сутки после лапаротомии). На ЭКГ отмечено нарушение процессов реполяризации миокарда (снижение сегмента ST и отрицательный зубец T в отведениях II, III, aVL, aVF, V4-6).

С 8-го дня больной получал интенсивную терапию в отделении реанимации и реабилитации (гемодез, глюкоза, сода, альбумин, плазма, кефзол, метрогил, диоксидин, преднизолон, анальгин, курантил, гепарин, гипотензивные средства, гипербарическую оксигенацию и др.). На 10-й день госпитализации при явлениях острой почечной недостаточности больной умер.

Клинический диагноз: «Болезнь Рейтера (под вопросом). Подострый (злокачественный) гломерулонефрит, нефрогенная гипертония. Острая почечная недостаточность. ДВС-синдром. Очаговая дистрофия миокарда в переднебоковом отделе левого желудочка. Острое нарушение мозгового кровообращения, очевидно, по геморрагическому типу в левом полушарии головного мозга. Кишечная непроходимость, перитонит. Реактивный гепатит. Двусторонняя пневмония».

Не исключается, что у больного основным заболеванием был УП с множественным поражением сосудов разных органов (почек, желудка, кишечника, сердца, головного мозга), осложненный ДВС-синдромом, острой почечной недостаточностью.

Патологоанатомический диагноз: «Узелковый полиартериит, абдоминально-кардиальная форма. Мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит. Гипертрофия левого желудочка сердца. ДВС-синдром с множественным тромбозом мелких сосудов брюшной полости (почек, надпочечников, печени, селезенки, желудка, кишечника); множественные мелкие инфаркты в почках, миокарде; острые язвы желудка, эрозивно-язвенный энтерит; множественные кровоизлияния под плевру, эпи- и эндокард, серозную оболочку кишечника».

Диагностическая лапаротомия: «Очаговая нижнедолевая пневмония. Азотемия (клинически). Отек и набухание ткани головного мозга».

Гистологически в сосудах почек, надпочечников, брыжейки кишечника, миокарда обнаружены значительные изменения – выраженная гиперплазия и мукоидное набухание интимы с резким сужением просвета сосудов. Скудная лейкоцитарная инфильтрация всех их слоев, преимущественно адвентиции. Таким образом, преобладал продуктивный панваскулит с начальным склерозом, что диссоциирует с бурным течением болезни и является особенностью данного случая.

Приведенное клиническое наблюдение свидетельствует о чрезвычайно бурном, агрессивном течении заболевания у молодого, физически крепкого мужчины, о множественности поражения органов, почти одновременно вовлекшихся в патологический процесс с быстрым нарушением их функции (почечной недостаточностью, кишечной непроходимостью, энцефалопатией, нарушениями коронарного кровообращения, функции печени). В связи с множественностью поражения органов высказывались разные диагностические гипотезы (болезнь Рейтера – хламидийная инфекция; иерсиниоз; тромбоз мезентериальных сосудов; УП; гломерулонефрит).

Приведенное наблюдение иллюстрирует необходимость тщательного синтеза имеющихся клинических данных для правильной постановки диагноза и назначения соответствующей терапии (большие дозы глюкокортикостероидов, антидепрессанты, иммуномодуляторы), способной облегчить состояние больного или продлить его жизнь.

Литература

1. Зербило Д.Д. Васкулиты и ангиопатии. – К.: Здоров'я, 1977. – 102 с.
2. Вовси М.С. Клинические лекции: болезни сердца и сосудов. – М.: Медгиз, 1961. – 238 с.
3. Насонов Е.Л., Бараков А.А., Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. – Ярославль: Верхняя Волга, 1999. – 616 с.
4. Окороков А.Н. Диагностика заболеваний внутренних органов: Практическое руководство в 3 т. – Витебск: Белмедкнига, 1998. – Т. 2. – 363 с.
5. Ревматические болезни: Руководство для врачей / Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. – М.: Медицина, 1997. – 527 с.
6. Свінціцький А.С., Яременко О.Б., Пузанова О.Г., Хомченкова Н.І. Ревматичні хвороби та синдроми. – К.: Книга плюс, 2006. – 680 с.
7. Семенкова Е.Н. Системные васкулиты. – М.: Медицина, 1988. – 240 с.
8. Семенкова Е.Н. Системные некротизирующие васкулиты. – М.: Русский врач, 2001. – 96 с.
9. Казимиренко В.К., Силантьева Т.С., Скульская О.В. и др. Трудности в диагностике системных васкулитов // Тези наукових доповідей Пленуму правління асоціації ревматологів України «Ревматичні хвороби з системними проявами: проблемні напрямки клініки, діагностики та вибір раціональної фармакотерапії». – 2006. – С. 37-38.
10. Яременко О.Б., Мудрук І.В. Характеристика клінічних проявів вузликового поліартеріїту на час встановлення діагнозу // Матеріали IV Національного конгресу ревматологів України. – Полтава, 2005. – С. 204-205.

Uz_poli.qxd 19.11.2007 10:59 Page 52

Десять фактов о безопасности пациентов

Факт 1

Обеспечение безопасности пациентов представляет серьезную проблему для глобального здравоохранения. В последние годы специалисты многих стран все больше задумываются над ней. В 2002 г. государства – члены Всемирной организации здравоохранения приняли резолюцию о безопасности пациентов.

Факт 2

По оценкам экспертов, в развитых странах здоровью каждого десятого пациента причиняется вред во время его пребывания в больнице, который может быть вызван целым рядом ошибок или побочных эффектов лекарственных средств.

Факт 3

В развивающихся странах вероятность причинения вреда здоровью пациентов в больницах выше, чем в промышленно развитых. Риск приобретения внутрибольничной инфекции в некоторых развивающихся странах в 20 раз превышает аналогичный показатель в развитых странах.

Факт 4

Каждую секунду 1,4 млн человек страдает от приобретенных в больницах инфекций. Гигиена – самая важная мера для снижения внутрибольничной инфекции и предотвращения развития устойчивости к противомикробным препаратам.

Факт 5

В развивающихся странах, как минимум, 50% медицинского оборудования непригодно для использования или применяется частично. Нередко его не используют из-за отсутствия навыков работы с ним медицинского персонала. В результате этого затрудняется проведение диагностических процедур, что приводит к неточному или неправильному диагнозу или лечению, которые могут поставить под угрозу безопасность пациентов, способствовать развитию серьезных травм или смерти.

Факт 6

В некоторых странах доля инъекций, сделанных шприцами и иглами, использующимся повторно и без стерилизации, достигает 70%, что подвергает миллионы людей опасности инфицирования. Ежегодно 1,3 млн человек умирает от небезопасных инъекций, главным образом в результате передачи переносимых кровью патогенных микроорганизмов, таких как вирус гепатита В и С, ВИЧ.

Факт 7

Хирургическая операция – одно из самых сложных медицинских вмешательств. Ежегодно более 100 млн человек требуется хирургическое лечение по различным медицинским показаниям. В развитых странах в результате проблем, связанных с безопасностью хирургических операций, возникает половина всех побочных эффектов, которые могли быть предотвращены и которые приводят к смерти или инвалидности.

Факт 8

Экономические преимущества улучшения безопасности пациентов очевидны. Результаты исследований показывают, что медицинские расходы, связанные с дополнительной госпитализацией, судебными издержками по поводу приобретенных внутрибольничных инфекций, инвалидности, в некоторых странах достигают от 6 до 29 млрд долларов США в год.

Факт 9

В сферах деятельности с предполагаемым повышенным риском, таких как авиация, атомные станции, уровень безопасности намного выше, чем в здравоохранении. Так, лишь 1 из 1 млн человек, совершающих воздушные перелеты, подвергается риску нанесения ему вреда. Для сравнения: подобному риску во время получения медицинской помощи подвергается 1 из 300 пациентов.

Факт 10

Безопасность пациентов находится в центре внимания движения за безопасность пациентов. Всемирный альянс по безопасности пациентов работает с сорока лидерами движения, которые в прошлом пострадали в результате отсутствия мер безопасности пациентов, и стремится сделать здравоохранение во всем мире более безопасным.

http://www.who.int

Раннее обнаружение повреждения миокарда при использовании новой высокочувствительной пробы на тропонин I

Кардиальные тропонины – важные биохимические маркеры в определении миокардиального повреждения. Однако при данном тестировании существуют сложности из-за увеличения количества тропонина после начала ишемических процессов. Результаты более чувствительной пробы на тропонин были оценены у поступивших больных. 103 пациента, у которых предварительно по результатам пробы на кардиальный тропонин I (cTnI) результат был отрицательным, взяли пробы для проведения теста по новой более чувствительной пробе TnI-Ultra. Анализ точности проведенного исследования выявил 10-процентный коэффициент вариации диагностических проб для cTnI (0,1 мг/л) и TnI-Ultra (0,04 мг/л). TnI-Ultra оказался положительным в 66 из 103 случаев (64,1%). Таким образом, установлено, что TnI-Ultra является более достоверным методом определения кардиального тропонина.

Melanson S.E.F., Morrow D.A., Jarolim P., Earlier Detection of Myocardial Injury in a Preliminary Evaluation Using a New Troponin I Assay With Improved Sensitivity // American Journal of Clinical Pathology. – 31.08.2007.

Uz_poli.qxd 19.11.2007 10:59 Page 53

УВАГА! ПЕРЕДПЛАТА НА 2008 РІК!

Шановні читачі! Передплатити наші видання Ви можете у будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в регіональному передплатному агентстві за каталогом у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також в редакції Видавничого дому «Здоров'я України»

АКЦІЯ!

За умови редакційної передплати більш ніж одного примірника видання на рік Ви маєте можливість отримати безкоштовну передплату на будь-яке інше видання!

Здоров'я України

«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 передплати на рік – **84,00 грн**
Реквізити: ТОВ «Здоров'я України» р/р 26009301361468 Філія Залізничного відділення ПІБ м. Києва, МФО 322153, код ЄДРПОУ 25276619

Практична ангіологія

Журнал «**Практична ангіологія**»
Про захворювання, в основі яких лежить ураження судин
Передплатний індекс – **94976**

Періодичність виходу – 8 разів на рік
Вартість передплати на рік – **56,00 грн**
Реквізити: ТОВ «ГІРА «Здоров'я України» р/р 26003301361334
Філія Залізничного відділення ПІБ м. Києва, МФО 322153,
код ЄДРПОУ 30217352

НЕЙРО NEWS

Журнал «**Нейро NEWS**»
Для неврологів, психіатрів та лікарів загальної практики
Передплатний індекс – **96489**

Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – **42,00 грн**
Реквізити: ТОВ «ГІРА «Здоров'я України» р/р 26003301361334
Філія Залізничного відділення ПІБ м. Києва, МФО 322153,
код ЄДРПОУ 30217352

Клінічна імунологія Алергологія Інфектологія

Журнал «**Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія**»
Про функції імунної системи в норм та при патології, алергію та інфекційні хвороби
Передплатний індекс – **94977**

Періодичність виходу – 8 разів на рік
Вартість передплати на рік – **56,00 грн**
Реквізити: ТОВ «Медіа-Агентство «Інфомедіа» р/р 26007301362049
Філія Залізничного відділення ПІБ м. Києва, МФО 322153,
код ЄДРПОУ 33145946

Медицинские аспекты здоровья женщины

Журнал «**Медицинские аспекты здоровья женщины**»
Науково-практична інформація для широкого кола лікарів
Передплатний індекс – **95404**

Періодичність виходу – 8 разів на рік
Вартість передплати на рік – **56,00 грн**
Реквізити: ТОВ «Здоров'я України – XXI сторіччя» р/р 26007301361965
Філія Залізничного відділення ПІБ м. Києва, МФО 322153,
код ЄДРПОУ 32775808

Острые и неотложные состояния в практике врача

Журнал «**Острые и неотложные состояния в практике врача**»
Про гострі стани, що потребують невідкладної допомоги
Передплатний індекс – **95403**

Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – **42,00 грн**
Реквізити: ТОВ «ГІРА «Здоров'я України» р/р 26003301361334
Філія Залізничного відділення ПІБ м. Києва, МФО 322153,
код ЄДРПОУ 30217352

Рациональная фармакотерапия

Журнал «**Рациональная фармакотерапия**»
Доказова медицина, ефективність та безпечність сучасних ліків
Передплатний індекс – **96488**

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 28,00 грн
Реквізити: ТОВ «Медіа-Агентство «Інфомедіа» р/р 26007301362049
Філія Залізничного відділення ПІБ м. Києва, МФО 322153,
код ЄДРПОУ 33145946

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- ✓ **перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму за вказаними реквізитами в будь-якому відділенні банку. При оплаті в призначенні платежу вказати вибране видання та термін передплати;**
- ✓ **надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників + вибраний преміальний примірник;**
- ✓ **вказати адресу доставки примірників.**

Необхідні дані для доставки:

- ✓ **прізвище, ім'я, по-батькові, спеціальність, вулиця, № будинку (корпус), № квартири, місто (район, область), індекс, телефон.**

Наша адреса:
Видавничий Дім «Здоров'я України», 03049, м. Київ, вул. Богданівська, 10, оф. 6
Телефон відділу передплати 8 (044) 455-92-00

Protokoli.qxd 19.11.2007 10:59 Page 54

ПАРОКСИЗМАЛЬНА ТАХІКАРДІЯ З ВУЗЬКИМИ КОМПЛЕКСАМИ
I47

Критерії діагностики
- Збережена свідомість
- Наявність на ЕКГ ритмічних шлуночкових комплексів суправентрикулярної форми
- Можуть бути ритмічні передсердні зубці, пов'язані зі шлуночковими комплексами

ЕКГ-моніторинг

Стабільна гемодинаміка
- АТФ 2 мл в/в болюсно
- При неефективності – верапаміл у дозі 2-4 мл в/в

Альтернатива:
- Кордарон у дозі 150-300 мг в/в

або
- Новокаїнамід до 10 мл в/в

або
- Черезстравохідна електрокардіостимуляція

Нестабільна гемодинаміка
- Премедикація: сибазон у дозі 2 мл в/в

Альтернатива:
- Тіопентал натрію

або
- Оксибутират натрію в/в до субнаркотичного стану
- Електроімпульсна терапія – 100 Дж
- У разі відсутності ефекту – повторно, 200 Дж
- У разі відсутності ефекту – повторно, 300 Дж

ПАРОКСИЗМАЛЬНА ТАХІКАРДІЯ З ШИРОКИМИ КОМПЛЕКСАМИ
I47

Критерії діагностики
- Свідомість частіше порушена (оглушення)
- Наявність на ЕКГ ритмічних шлуночкових комплексів, що нагадують графіку блокади ніжки пучка Гіса
- Передсердні зубці, як правило, не виявляються

ЕКГ-моніторинг

Стабільна гемодинаміка
- АТФ 2 мл в/в болюсно
- У разі неефективності – кордарон у дозі 150-300 мг в/в

Альтернатива: новокаїнамід до 10 мл в/в

Допустимо:
- Черезстравохідна електрокардіостимуляція
- Лідокаїн у дозі 1-1,5 мг/кг в/в болюсно

Нестабільна гемодинаміка
- Премедикація: сибазон у дозі 2 мл в/в

Альтернатива:
- Тіопентал натрію

або
- Оксибутират натрію в/в до субнаркотичного стану
- Електроімпульсна терапія – 100 Дж
- У разі відсутності ефекту – повторно, 200 Дж
- У разі відсутності ефекту – повторно, 300 Дж

Protokoli.qxd 19.11.2007 10:59 Page 55

ГОСТРЕ ПОРУШЕННЯ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ I60-I66

(Геморагічний інсульт: субарахноїдальний крововилив, субдуральна гематома, епідуральна гематома; ішемічний інсульт: тромботичний та нетромботичний)

Критерії діагностики

- Рівень свідомості за шкалою коми Глазго
- Ознаки травми
- Рух і симетрія обличчя
- Розмір і реакція зіниць
- Порушення чутливості за гемітипом
- Артеріальний тиск (АТ)
- ЕКГ

Лікування

1. АТ > 150 мм рт. ст., знизити на чверть від висхідного, ввести в/в магнію сульфат 25% – 10-20 мл

Альтернатива: 1 мл бензогексонію на 20 мл фізіологічного розчину або клофелін до 1 мл

2. Судоми, в/в:

- Магнію сульфат 25% – 10 мл
- Сибазон – 2-4 мл

Альтернатива: оксибутират натрію у дозі 10-20 мл або тіопентал натрію у дозі 0,1-0,2 г в/в у розведенні 1 : 100

3. Набряк головного мозку:

- Фуросемід 1% – 2-4 мл
- Магнію сульфат 25% – 10 мл

4. Порушення серцевого ритму лікувати за відповідними протоколами

5. Нейропротектори: пірацетам (до 60 мл/добу)

6. При порушенні дихання – допоміжна вентиляція легень

Альтернатива: інтубація трахеї

7. Клінічна смерть – за відповідним протоколом

Транспортувати в лежачому положенні на боці, щоб запобігти аспірації. Кожні 5 хвилин спостерігати за показниками життєво важливих функцій.

ЕНЦЕФАЛОПАТІЯ I67.4

(Гостра гіпертонічна, дисциркуляторна, токсична або екзогенна)

Критерії діагностики

- Загальний стан хворого
- Анамнез
- Вегетативні розлади
- Вогнищева симптоматика
- Аускультація серця, легенів
- Пульс, АТ, ЕКГ, температура тіла

Лікування

- Магнію сульфат 25% – 5-10 мл в/в
- Фуросемід – 2-4 мл в/в
- Залежно від етіології симптоматична терапія (див. відповідні протоколи)

Госпіталізація залежно від показань

ПІСЛЯРЕАНІМАЦІЙНА ПІДТРИМКА

1. ЕКГ-моніторинг

2. Допоміжна апаратна штучна вентиляція легенів (ШВЛ) із 50-100-процентним киснем

Альтернатива: допоміжна ШВЛ мішком типу Амбу або інтубація трахеї

3. Надійний постійний зв'язок із центральною або периферичною веною

4. Корекція кислотно-лужної рівноваги (гідрокарбонат натрію 4% у дозі 200- 400 мл в/в)

Альтернатива: лактат натрію

5. Преднізолон у дозі 90-120 мг в/в

6. Фуросемід у дозі 2-4 мл в/в

Альтернатива: манітол у дозі 200 мл в/в

7. У разі збудження – тіопентал натрію в/в до зняття судом, але не більше 1 г

Альтернатива: сибазон у дозі 2 мл, допускається оксибутират натрію в/в

8. Корекція ритму серця

9. Корекція АТ (за необхідності допамін в/в крапельно)

10. Патогенетична терапія основного захворювання (причини клінічної смерті)

NPVP.qxd 19.11.2007 10:59 Page 56

Нестероидные противовоспалительные препараты на догоспитальном этапе

Острый болевой синдром или усиление хронической боли при воспалительных заболеваниях суставов, дегенеративных заболеваниях позвоночника, невралгии, миалгии, травме, заболеваниях легких, почек остается одной из наиболее частых причин обращения больных за медицинской помощью. При анализе всех случаев обращений в 21 103 отделения неотложной терапии за 1999 год, проведенном McLean S.A. и соавт. [7], оказалось, что из 14,5 млн госпитализированных пациентов 2 млн (14%) жаловались на умеренную и 2,9 млн (20%) – на выраженную боль. По данным Cordell W.H. и соавт. [3], поводом для обращения за неотложной медицинской помощью в 52% случаев оказывается боль.

По данным Национального научно-практического общества скорой медицинской помощи (ННПОСМП), за последние 3 года количество вызовов бригад скорой медицинской помощи (СМП) в России по поводу острых и хронических болевых синдромов резко увеличилось. Так, с 2000 по 2002 год их количество в Москве возросло с 22 782 до 32 509, в Смоленске – с 6 012 до 9 210, в Южно-Сахалинске – с 5 315 до 9 833, в Нальчике – с 9 221 до 12 261.

В то же время необходимое обезболивание проводится не всем пациентам.

При проведении ретроспективного исследования с участием 198 пациентов, требующих неотложной помощи в связи с острой болью, Wilson J.E. и Pendleton J.M. (1989) обнаружили, что в отделении неотложной терапии обезболивание было проведено только в 44% случаев, причем 62% больных ждали обезболивания более 1 ч, а 32% – получили анальгетики в недостаточных дозах [9]. При переломах длинных костей болеутоляющие средства в отделении неотложной терапии применялись в 66% пациентов пожилого возраста и у 80% – молодого [6]. По данным McLean S.A. и соавт. (2002), у пациентов, обращавшихся в отделение неотложной терапии с жалобами на боль, анальгетики применяли только в 21% случаев [4].

Кроме того, обезболивание в ургентных ситуациях далеко не всегда оказывается эффективным вследствие использования малоэффективных лекарственных средств, устаревших схем их применения, а также повышения устойчивости пациентов к обезболивающим средствам [1].

Для обезболивания на догоспитальном этапе в России традиционно применяется метамизол натрия (анальгин). Рассчитано, что на 1 тыс. вызовов бригад скорой и неотложной помощи расходуется от 3 до 5 л этого препарата. В то же время 34 страны мира полностью или частично ограничили продажу анальгина, а в США, Норвегии, Великобритании, Нидерландах, Швеции его применение запрещено еще с середины 70-х годов в связи с высоким риском развития агранулоцитоза [5, 7, 8]. Помимо анальгина, имеются и другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), доступные в парентеральной форме.

Для правильного выбора наиболее эффективного препарата важна принципиальная характеристика НПВП с учетом ряда параметров, таких как обезболивающая активность, возможность и доступность различных путей введения, быстрота достижения эффекта, управляемость действия, хорошее соотношение эффективность/безопасность.

В рамках программы ННПОСМП проведено открытое многоцентровое контролируемое исследование, посвященное путям оптимизации обезболивания на догоспитальном этапе. Целью работы стало определение сравнительной обезболивающей эффективности и безопасности различных НПВП, применяемых в парентеральной форме. Исследование проводилось на станциях СМП в 13 городах России.

Критериями включения был возраст старше 18 лет; острый болевой синдром или обострение хронического болевого синдрома при воспалительных заболеваниях суставов, дегенеративно-дистрофических заболеваниях позвоночника и суставов (деформирующий остеоартроз, остеохондроз с различными болевыми проявлениями – люмбаго, ишиалгия и т. д.), посттравматические болевые синдромы, почечная колика.

Критерии исключения: возраст до 18 лет; беременность, период лактации, реакция гиперчувствительности на НПВП, заболевание системы кроветворения и нарушения гемостаза в анамнезе, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, застойная сердечная недостаточность, бронхиальная астма, выраженное нарушение функции печени и/или почек, проводимая антибактериальная терапия фторхинолонами или макролидами.

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Всего в исследовании приняли участие 1 011 больных (498 мужчин и 513 женщин), средний возраст которых составил 54,8 ± 0,46 года. В зависимости от проведенной терапии пациенты были разделены на 5 сопоставимых групп. Первую группу составили

NPVP.qxd 19.11.2007 10:59 Page 57

240 исследуемых, получавших обезболивание метамизолом натрия. Из них у 139 (57,9%) диагностирована скелетно-мышечная боль, у 49 (20,4%) – посттравматическая, у 52 (21,7%) – почечная колика.

Во вторую группу вошли 205 больных, получавших терапию ревалгином. Из них 94 (45,8%) пациента обратились за СМП по поводу скелетно-мышечной боли, 50 (24,3%) – в связи с травмой, у 61 (29,7%) – выявлена почечная колика.

Третья группа включала 153 пациента, которым проводилось обезболивание диклофенаком натрия. У 96 (62,7%) из них отмечена скелетно-мышечная боль, у 28 (18,3%) – посттравматическая боль, у 45 (18,9%) – почечная колика.

В четвертую группу вошли 318 пациентов, получавших обезболивание кеторолаком. Из них 176 (55,3%) обратились за помощью в связи со скелетно-мышечной болью, 97 (30,5%) – посттравматической, 45 (14,2%) – по поводу почечной колики.

Пятую группу составили 95 участников, получавшие обезболивание лорноксикамом. Из них 48 (50,5%) обратились за СМП по поводу скелетно-мышечной боли, 20 (21,1%) – посттравматической, 27 (28,4%) – почечной колики.

На догоспитальном этапе внутримышечно вводили метамизол натрия (анальгин, 2 мл 50% раствора в/м) или комбинированный препарат, содержащий метамизол натрия, спазмолитик и холиноблокатор (2 мг в/м), или диклофенак (3 мл-75 мг в/м), или кеторолак (1 мл-30 мг в/м), или лорноксикам (8 мг в/м).

Динамику болевого синдрома на фоне терапии оценивали с помощью:

• визуально-аналоговой шкалы (ВАШ): больной отмечал уровень выраженности болевого синдрома на 100-миллиметровой шкале, где «0» – отсутствие боли, «100» – максимальная боль исходно и через 20 минут после введения препарата;

• шкалы облегчения боли: через 20 минут после введения препарата пациенту задавали вопрос: «Уменьшилась ли интенсивность боли у вас после введения препарата по сравнению с болью до введения препарата?», а возможные ответы оценивали в баллах: 0 – боль нисколько не уменьшилась, 1 – немного уменьшилась, 2 – уменьшилась, 3 – сильно уменьшилась, 4 – исчезла полностью;

• отмечалось время наступления отчетливого обезболивающего эффекта.

Как видно из представленных в таблице 2 данных, средняя разница интенсивности боли до и после лечения, оцененная с помощью ВАШ, в группе метамизола составила 54,6 ± 1,4; ревалгина – 67,1 ± 1,6; диклофенака – 61,0 ± 2,0; кеторолака – 70,3 ± 1,3; лорноксикама – 72,2 ± 2,2. По этому показателю метамизол достоверно уступал остальным препаратам. Снижению интенсивности болевого синдрома на 50% и более отметили 67,9% пациентов в группе метамизола, 85% – ревалгина, 69,9% – диклофенака, 82,4% – кеторолака, 87% – в группе лорноксикама.

Средний балл по шкале облегчения боли для метамизола составил 1,8 ± 0,05, ревалгина – 2,5 ± 0,06, диклофенака – 2,5 ± 0,46, кеторолака – 2,6 ± 0,05, лорноксикама – 2,67 ± 0,08. Метамизол по этому показателю достоверно ($p < 0,01$) уступал остальным препаратам, ревалгин, диклофенак, кеторолак и лорноксикам значимо не отличались друг от друга. Метамизол приносил заметное уменьшение боли через 26,9 ± 0,47 мин, диклофенак – 20,0 ± 0,5 мин, кеторолак – 12,4 ± 0,33 мин, ревалгин – 16,0 ± 0,4 мин, лорноксикам – 12,3 ± 0,6 мин.

Косвенно об эффективности проведенной на догоспитальном этапе терапии и продолжительности анальгезии можно судить по количеству повторных вызовов бригад СМП. Повторные вызовы по поводу скелетно-мышечной боли были отмечены в 18% случаев в группе метамизола, в 13,8% – после использования ревалгина, в 9,4% – диклофенака, в 6,2% – кеторолака и лорноксикама.

Эффективность НПВП при скелетно-мышечной боли представлена в таблице 3. Как видно из представленных данных, средняя разница интенсивности скелетно-мышечной боли до и после лечения, оцененная с помощью

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Эффективность лечения				
	анальгин (n = 240)	ревалгин (n = 205)	дикло-фенак (n = 153)	кеторо-лак (n = 318)	лорнокси-кам (n = 95)
	1	2	3	4	5
ВАШ: динамика боли	54,6 ± 1,4	67,1 ± 1,6	61,0 ± 2,0	70,3 ± 1,3	72,2 ± 2,2
Уменьшение боли > 50%	163 (67,9%)	175 (85%)	107 (69,9%)	262 (82,4%)	83 (87%)
	Шкала облегчения боли				
Нет эффекта	21 (8,75%)	0	2 (1,3%)	0	0
Немного уменьшилась	41 (17,1%)	22 (10,7%)	17 (11,1%)	34 (10,7%)	9 (9,5%)
Уменьшилась	135 (56,2%)	86 (41,9%)	56 (36,6%)	103 (32,4%)	34 (35,8%)
Сильно уменьшилась	43 (17,9%)	71 (34,6%)	51 (33,3%)	137 (43,1%)	40 (42,1%)
Исчезла	0	26 (12,7%)	27 (17,6%)	44 (13,8%)	12 (12,6%)
Средний балл (M ± m)	1,8 ± 0,05	2,5 ± 0,06	2,5 ± 0,07	2,6 ± 0,05	2,67 ± 0,08
Среднее время обезболивания (M ± m, мин)	26,9 ± 0,5	16,0 ± 0,4	20,0 ± 0,5	12,4 ± 0,3	12,3 ± 0,6
Повторные вызовы при мышечной боли	25 (18%)	13 (13,8%)	9 (9,4%)	11 (6,2%)	3 (6,2%)

Таблица 2. Эффективность обезболивающих средств при болевом синдроме различного генеза

Показатель	Эффективность лечения				
	анальгин (n = 240)	ревалгин (n = 205)	дикло-фенак (n = 153)	кеторо-лак (n = 318)	лорнокси-кам (n = 95)
	1	2	3	4	5
ВАШ: динамика боли	54,6 ± 1,4	67,1 ± 1,6	61,0 ± 2,0	70,3 ± 1,3	72,2 ± 2,2
Уменьшение боли > 50%	163 (67,9%)	175 (85%)	107 (69,9%)	262 (82,4%)	83 (87%)
	Шкала облегчения боли				
Нет эффекта	21 (8,75%)	0	2 (1,3%)	0	0
Немного уменьшилась	41 (17,1%)	22 (10,7%)	17 (11,1%)	34 (10,7%)	9 (9,5%)
Уменьшилась	135 (56,2%)	86 (41,9%)	56 (36,6%)	103 (32,4%)	34 (35,8%)
Сильно уменьшилась	43 (17,9%)	71 (34,6%)	51 (33,3%)	137 (43,1%)	40 (42,1%)
Исчезла	0	26 (12,7%)	27 (17,6%)	44 (13,8%)	12 (12,6%)
Средний балл (M ± m)	1,8 ± 0,05	2,5 ± 0,06	2,5 ± 0,07	2,6 ± 0,05	2,67 ± 0,08
Среднее время обезболивания (M ± m, мин)	26,9 + 0,5	16,0 ± 0,4	20,0 ± 0,5	12,4 ± 0,3	12,3 ± 0,6
Повторные вызовы при мышечной боли	25 (18%)	13 (13,8%)	9 (9,4%)	11 (6,2%)	3 (6,2%)

NPVP.qxd 19.11.2007 10:59 Page 58

ВАШ, в группе метамизола составила 52,7 ± 1,8, в группе ревалгина – 63,4 ± 2,0, диклофенака – 57,7 ± 2,4, кеторолака – 69,3 ± 1,8, лорноксикама – 70,8 ± 3,09.

Средний балл по шкале облегчения боли при скелетно-мышечной боли для метамизола составил 1,8 ± 0,06, для ревалгина – 2,3 ± 0,07, диклофенака – 2,6 ± 0,09, кеторолака – 2,6 ± 0,07, лорноксикама – 2,6 ± 0,12. Метамизол по этому показателю достоверно ($p < 0,01$) уступал остальным препаратам, ревалгин уступал диклофенаку, кеторолаку и лорноксикаму ($p < 0,05$).

Согласно полученным данным, более выраженное обезболивающее действие при скелетно-мышечной боли оказывали лорноксикам, кеторолак, превосходя ревалгин, диклофенак и метамизол.

Как видно из таблицы 4, средняя разница интенсивности боли, возникшей в связи с травмой до и после лечения, оцененная с помощью ВАШ, в группе метамизола составила 58,9 ± 3,0, в группе ревалгина – 59,2 ± 3,3, диклофенака – 60,0 ± 4,6, кеторолака – 77,8 ± 1,9, лорноксикама – 68,0 ± 4,7. Средний балл по шкале облегчения боли для метамизола составил 2,1 ± 0,12, ревалгина – 2,1 ± 0,11, диклофенака – 2,17 ± 0,21, кеторолака – 2,7 ± 0,08, лорноксикама – 2,27 ± 0,18.

Согласно полученным данным, при травме максимальное анальгетическое действие продемонстрировал кеторолак, минимальное – метамизол натрия и ревалгин. Это может объясняться тем, что по обезболивающей активности кеторолак превосходит остальные препараты, а противовоспалительное действие лорноксикама и диклофенака натрия в данном случае играет меньшую роль. Этим же может объясняться более высокая обезболивающая активность метамизола натрия при болевом синдроме, связанном с травмой. Спазмолитические свойства ревалгина также, по-видимому, не играют роли при этом болевом синдроме, его эффективность оказалась такой же, как и метамизола натрия.

Эффективность обезболивающих средств при почечной колике представлена в таблице 5, из которой видно, что средняя разница интенсивности боли до и после лечения, оцененная с помощью ВАШ, в группе метамизола составила 59,6 ± 3,5, в группе ревалгина – 79,3 ± 2,9, диклофенака – 72,4 ± 4,7, кеторолака – 57,8 ± 3,6, лорноксикама – 77,8 ± 4,0.

Средний балл по шкале облегчения боли для метамизола составил 1,8 ± 0,13, ревалгина – 3,0 ± 0,11, диклофенака – 2,8 ± 0,17, кеторолака – 2,2 ± 0,06, лорноксикама – 2,8 ± 0,16. В нашем исследовании препараты с более выраженным противовоспалительным действием (диклофенак натрия и лорноксикам) оказались более эффективными при почечной колике по сравнению с препаратами с минимальным противовоспалительным действием (метамизол натрия и кеторолак).

Теоретическим обоснованием этого может служить тот факт, что эффективность НПВП при почечной колике во многом связана с торможением продукции ПГ-Е2 в почках, снижением почечного кровотока и образования мочи, что ведет к уменьшению давления в почечных лоханках и мочеточниках выше места обструкции. Кроме того, высокую обезболивающую активность, сопоставимую с эффективностью диклофенака и лорноксикама, продемонстрировал ревалгин, что обусловлено спазмолитическим действием входящих в этот комбинированный препарат лекарственных веществ.

Как видно из таблицы 6, среди системных нежелательных явлений наиболее часто отмечались дискомфорт в эпигастрии, сонливость, головокружение, анорексия, чаще они наблюдались после использования метамизола и ревалгина.

Следует отметить, что случаев аллергических реакций и повышения кровоточивости в нашем исследовании не зарегистрировано, то есть однократное применение

Таблица 3. Эффективность обезболивающих средств при скелетно-мышечной боли

Показатель	Эффективность лечения				
	анальгин (n = 139)	ревалгин (n = 94)	диклофенак (n = 96)	кеторолак (n = 176)	лорноксикам (n = 48)
	1	2	3	4	5
ВАШ: динамика боли	52,7 ± 1,8	63,4 ± 2,0	57,7 ± 2,4	69,3 ± 1,8	70,8 ± 3,1

Таблица 4. Эффективность обезболивающих средств при травме

Показатель	Эффективность лечения				
	анальгин (n = 49)	ревалгин (n = 50)	вольтарен (n = 28)	кетанов (n = 97)	ксефокам (n = 20)
	1	2	3	4	5
ВАШ: динамика боли	58,9 ± 3,0	59,2 ± 3,3	60,0 ± 4,6	77,8 ± 1,9	68,0 ± 4,7
Шкала облегчения боли: средний балл (M ± m)	2,1 ± 0,12	2,1 ± 0,11	2,2 ± 0,21	2,7 ± 0,08	2,2 ± 0,18

Таблица 5. Эффективность обезболивающих средств при почечной колике

Показатель	Эффективность лечения				
	анальгин (n = 52)	ревалгин (n = 61)	вольтарен (n = 29)	кетанов (n = 45)	ксефокам (n = 27)
	1	2	3	4	5
ВАШ: динамика боли	58,9 ± 3,0	59,2 ± 3,3	60,0 ± 4,6	77,8 ± 1,9	68,0 ± 4,7
Шкала облегчения боли: средний балл (M ± m)	2,1 ± 0,12	2,1 ± 0,11	2,2 ± 0,21	2,7 ± 0,08	2,2 ± 0,18

Таблица 6. Побочные эффекты при применении различных обезболивающих средств на догоспитальном этапе при болевом синдроме различного генеза

Общие					
Метеоризм	2				
Диарея				1	
Рвота	1			1	
Анорексия	2	2			
Тошнота	5		1		
Головокружение		1	1	2	
Головная боль		1			1
Сонливость	4	3		1	1
Дискомфорт в эпигастрии	5	4	1	3	
Всего	19 (7,9%)	11 (5,1%)	3 (2,0%)	8 (2,5%)	2 (2,1%)
Местные					
Боль в месте инъекции	32	24	12	5	1
Инфильтрат в месте инъекции	2				
Некроз в месте инъекции			1		
Всего	34 (14,2%)	24 (11,7%)	13 (8,5%)	5 (1,6%)	1 (1%)

NPVP.qxd 19.11.2007 10:59 Page 59

любого из исследуемых препаратов на догоспитальном этапе было безопасным. В то же время применение метамизола в 32 случаях, ревалгина – в 24 и диклофенака – в 11 вызывало местные реакции (боль в месте инъекции).

Кроме того, зарегистрирован 1 случай развития некроза в месте инъекции после применения диклофенака и 2 случая возникновения инфильтратов после инъекций метамизола. После введения метамизола 5 пациентов беспокоила тошнота, у 4 отмечалась сонливость, у 5 – дискомфорт в эпигастрии. При применении ревалгина у 3 больных возникла сонливость, у 4 – дискомфорт в эпигастрии. Общие осложнения в 1-й группе составили 7,9%, местные – 14,2%; во 2-й – 5,1 и 11,7%; в 3-й – 2 и 8,5%; в 4-й – 2,55 и 1,6%; в 5-й – 2,15 и 1%.

Таблица 7. Фармакоэкономический анализ применения различных обезболивающих средств на догоспитальном этапе

Показатель	Эффективность лечения				
	анальгин (n = 240)	ревалгин (n = 205)	вольтарен (n = 153)	кетанов (n = 318)	ксефокам (n = 95)
	1	2	3	4	5
Количество единиц лекарства	1 ампула (2 мл 50% раствора)	1 ампула (2 мл)	1 ампула (3 мл, 75 мг)	1 ампула (1 мл, 30 мг)	1 флакон (8 мг)
Стоимость единицы лекарства, руб.	0,63	7,25	36,36	10,86	97,23
Количество повторных вызовов	32	13	9	11	3
Стоимость повторных вызовов, руб.	25600	10400	7200	8800	2700
Общая стоимость лечения, руб.	25751,2	11886,25	12763,08	12253,48	11936,85
Средние затраты на одного пациента (С), руб.	107,29	57,98	83,42	38,53	125,65
Эффективность (Ef)*	67,90%	85%	69,9%	82,4%	87%
Затраты на единицу эффективности (CEA = C/Ef), руб.	1,58	0,68	1,19	0,46	1,44

Примечание: * – критерий эффективности лечения – уменьшение интенсивности болевого синдрома не менее чем на 50%.

При проведении фармакоэкономического анализа был использован критерий «стоимость-эффективность» (CEA – cost-effectiveness analysis). Анализ такого рода позволяет учесть и соотнести как расходы, так и эффективность (результаты) медицинских вмешательств. Соотношение «стоимость-эффективность», показывающее стоимость достижения желаемого результата, рассчитывается по формуле CEA = C/Ef, где CEA – стоимость лекарственных средств на единицу эффективности, C – средняя стоимость лечения (стоимость медикаментов + повторных вызовов бригад СМП, стоимость каждого вызова принята за 800 руб.), Ef – эффективность лечения (вероятность достижения положительного результата по выбранному критерию эффективности).

В качестве положительного результата было выбрано снижение интенсивности болевого синдрома на 50% и более. Учитывались цены на лекарственные препараты в рублях на март 2004 г. (данные информационного агентства «Мобиле»). Полученные результаты представлены в таблице 7.

С экономической точки зрения однократное обезболивание метамизолом наиболее дешевое, однако наибольшее количество повторных вызовов и побочных эффектов после его применения при сравнении с другими анальгетиками, в конечном итоге привело к увеличению затрат на лечение. Наиболее экономически выгодным оказалось применение кеторолака.

Таким образом, проведенное исследование показало: применение метамизола неоправданно с позиций эффективность/безопасность и стоимость. При скелетно-мышечной боли наиболее эффективен лорноксикам, при болевом синдроме, обусловленном травмой, целесообразно применение на догоспитальном этапе кеторолака, при почечной колике – диклофенака или комбинированного препарата ревалгина.

Статья публикуется с разрешения Национального научно-практического общества скорой медицинской помощи http://www.intensive.ru

дайджест

Тромбин человека для местного использования в хирургии

Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) одобрило для наружного применения в хирургии эвитром – тромбин человека.

Эвитром – первый тромбин человека, применяется с 1954 года, единственный в настоящее время лицензированный продукт. Он получен из плазмы доноров, тщательно обследованных, и в отношении которых были предприняты все меры для предотвращения риска передачи заболеваний. Эвитром применяют для остановки сочащейся крови и незначительных кровотечений из капилляров и мелких вен в тех случаях, когда это не удается сделать общепринятыми хирургическими методами. Препарат накладывают на поверхность кровоточащей ткани, его можно использовать в комплексе с гемостатической губкой.

Эвитром нельзя вводить внутрисосудисто, это может закончиться серьезными клиническими осложнениями, которые могут быть фатальными. «Эвитром – важный дополнительный выбор для хирургов и пациентов в лечении хирургических кровотечений, – считает J. L. Goodman, директор FDA. – Хирурги сегодня могут выбирать между тромбином человека и тромбином, полученным из плазмы крови рогатого скота».

По результатам клинического испытания, включающего несколько сотен пациентов, эвитром признан более безопасным и эффективным в сравнении с тромбином, полученным из плазмы крови рогатого скота.

http://www.fda.gov

NPVP.qxd 19.11.2007 10:59 Page 60

Кетолонг-Дарниця

Р. с. № UA/2190/01/01
Р. с. № Р.05.02/04675

Фармакотерапевтична група

Нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби. Похідні оцтової кислоти та споріднені сполуки. Код АТС – М01А В15.

Форма випуску та склад

Розчин для ін'єкцій по 30 мг/1мл кеторолаку трометаміну (у перерахуванні на 100% суху речовину); допоміжні речовини: натрію хлорид, динатрію едетат, натрію сульфіт безводний, спирт бензиловий, повідон (колідон 25), пропіленгліколь, трометамін, вода для ін'єкцій.

Таблетки по 10 мг кеторолаку трометаміну у перерахунку на 100% суху речовину; допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, магнію стеарат.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка. Кетолонг-Дарниця – нестероїдний протизапальний засіб на основі кеторолаку трометаміну. Має виражену анальгезуючу активність, що значно перевершує інші нестероїдні протизапальні засоби, порівняно з анальгезуючою активністю морфіну. Жарознижувальна та протизапальна дія виражена значно слабше. Механізм дії пов'язаний з неселективною блокадою циклооксигенази-1 та циклооксигенази-2, що каталізують утворення простагландинів із арахідонової кислоти, є головними чинниками розвитку болю. Препарат повністю купірує біль низької та середньої інтенсивності, а біль високої інтенсивності переводить у низький.

Дія засобу починається через 1 годину, досягає максимуму через 2-3 години і продовжується 8-12 годин.

Фармакокінетика (розчин). При внутрішньом'язовому введенні на місці введення препарату утворюється депо, з якого кеторолак поступово надходить у системний кровоток.

Час досягнення максимальної концентрації (C_{max} = 3 мг/л) у плазмі крові (T_{max}) становить 40-50 хв. Зв'язування з білками плазми – понад 99%. До 10% введеної дози препарату метаболізується в печінці, інша кількість – у нирках. Виводиться з організму, в основному, з сечею (до 90%), 60% введеної дози – у незміненому вигляді. До 10% введеної дози виводиться з фекаліями. Період напіввиведення засобу ($T_{1/2}$) становить 4-6 годин. У пацієнтів із порушеною функцією нирок і в осіб похилого віку швидкість виведення препарату знижується, а період напіввиведення – зростає. Крізь плацентарний бар'єр проникає в грудне молоко у період лактації.

Фармакокінетика (таблетки). Швидко всмоктується з шлунково-кишкового тракту. Біодоступність – 80-100%. Час досягнення максимальної концентрації (TC_{max}) – 10-78 хв. Максимальна концентрація в крові (C_{max}) після перорального прийому 10 мг – 0,82-1,46 мкг/мл. Зв'язок з білками плазми крові становить 99%.

Час досягнення Css після перорального прийому 10 мг – 0,39-0,79 мкг/мл – 24 години під час призначення засобу 4 рази на добу.

Об'єм розподілу – 0,15-0,33 л/кг. У хворих із нирковою недостатністю об'єм розподілу препарату може збільшуватися вдвічі, а об'єм розподілу його (R)-енантіомера – на 20%.

Проникає в грудне молоко: під час застосування у період лактації 10 мг кеторолаку (C_{max}) в молоці досягається через 2 години після прийому першої дози і становить 7,3 нг/мл, через 2 години після застосування наступної дози кеторолаку (при використанні препарату 4 рази на добу) – 7,9 нг/л. Більше 50% прийнятої дози метаболізується в печінці з утворенням фармакологічно неактивних метаболітів. Головними метаболітами є глюкуроніди, які виводяться нирками, і р-гідроксикеторолак. Виводиться з організму (91%) нирками та через кишечник (6%).

Період напіввиведення ($T_{1/2}$) у пацієнтів із нормальною функцією нирок – у середньому 2,4-9 годин після перорального прийому в дозі 10 мг. $T_{1/2}$ зростає у пацієнтів похилого віку і зменшується у молодих. Функція печінки не спричиняє впливу на $T_{1/2}$. У пацієнтів із порушенням функції нирок при концентрації креатиніну в плазмі крові 19-50 мг/л – (168-442 мкмоль/л) $T_{1/2}$ – 10,3-10,8 години, при більш вираженій нирковій недостатності – більше 13,6 годин.

Загальний кліренс становить при пероральному прийомі 10 мг – 0,025 л/год/кг; у пацієнтів з нирковою недостатністю при концентрації креатиніну в плазмі крові 19-50 мг/л – 0,016 л/год/кг.

Не виводиться шляхом гемодіалізу.

Показання для застосування

Больовий синдром середньої і сильної інтенсивності, переважно у післяопераційний і посттравматичний періоди, після гінекологічних операційних втручань, при травмі опорно-рухового апарату та м'яких тканин, зокрема

при розтягненні, переломах, вивихах, при нирковій та печінковій коліках (разом із спазмолітиками), після пологів, при отитах, ішіалгії, фібріалгії, невралгії, міалгії, артралгії, остеоартриті, радикуліті, артрозі, остеохондрозі; у онкологічних хворих. Зубний біль (пародонтит, пульпіт, карієс).

Спосіб застосування та дози

Режим дозування розчину кетолонг-Дарниця встановлюють індивідуально з урахуванням виразності больового синдрому. Дорослим зазвичай призначають по 30 мг внутрішньом'язово кожні 8-12 годин залежно від тривалості знеболювального ефекту. Максимальна добова доза кетолонгу-Дарниця для дорослих – 90 мг, при цьому для осіб віком від 65 років або з масою тіла менше 50 кг – 60 мг. Максимальна тривалість застосування – 5 днів.

Таблетована форма. Пацієнтам віком від 16 до 65 років із масою тіла менше 50 кг або пацієнтам із нирковою недостатністю – 10 мг у перший прийом, потім – по 10 мг до 4 разів на добу.

Пацієнтам віком від 16 до 65 років із масою тіла понад 50 кг рекомендована доза становить 20 мг у перший прийом, потім – по 10 мг до 3 разів на добу, але не більше 40 мг/добу.

Максимальна добова доза при пероральному застосуванні становить 40 мг. Можливий курс застосування препарату до 5 днів.

Побічна дія

З боку травної системи: гастралгія, діарея (частота виникнення більше 3%); стоматит, метеоризм, запор, блювання, відчуття переповнення шлунку (частота виникнення до 3%); зниження апетиту, нудота, ерозивно-виразкові ураження шлунково-кишкового тракту з перфорацією і/або кровотечею, біль у животі, спазм або печіння в епігастральній ділянці, кров у калі або мелена, блювання з кров'ю або за типом «кавової гущі», нудота, печія, холестатична жовтяниця, гепатит, гепатомегалія, гострий панкреатит (частота виникнення до 1%).

З боку сечовивідної системи: гостра ниркова недостатність, біль у попереку, гематурія, азотемія, гемолітико-уремічний синдром (гемолітична анемія, ниркова недостатність, тромбоцитопенія, пурпура), почастішання сечовипускання, збільшення або зменшення об'єму сечі, нефрит, набряки ниркового генезу (частота виникнення менше 1%).

З боку центральної нервової системи: головний біль, запаморочення, сонливість, рідко – асептичний менінгіт (гарячка, сильний головний біль, судоми, ригідність м'язів шиї і/або спини), гіперактивність (зміна настрою, неспокій), галюцинації, депресія, психоз, непритомні стани (частота виникнення більше 3%).

З боку серцево-судинної системи: підвищення артеріального тиску (частота виникнення до 3%).

З боку органів кровотворення: анемія, лейкопенія, еозинофілія (частота виникнення до 1%).

З боку шкірних покривів: шкірні висипання (включаючи макулопапульозний висип), пурпура (частота виникнення від 1 до 3%); ексфоліативний дерматит (гарячка з ознобом або без, гіперемія, ущільнення або лущення шкіри, збільшення і/або хворобливість піднебінних мигдалин), кропив'янка, злоякісна ексудативна еритема (синдром Стівенса-Джонсона), токсичний епідермальний некроліз, синдром Лайелла (частота виникнення до 1%).

З боку органів чуття: зниження слуху, дзвін у вухах, порушення зору, нечіткість зорового сприйняття (частота виникнення до 1%).

З боку системи гемостазу: кровотеча з післяопераційної рани, носова кровотеча, ректальна кровотеча (частота виникнення до 1%).

Алергічні реакції: анафілактоїдні реакції (зміна кольору шкіри обличчя, шкірні висипання, кропив'янка, свербіж шкіри, тахіпное або диспное, набряки повік, періорбітальний набряк, задишка, утруднене дихання, тяжкість у грудній клітці, дихання зі свистом (частота виникнення до 1%).

Інші: набряки обличчя, гомілок, пальців, стоп, язика, збільшення маси тіла (частота виникнення до 3%); підвищене потовиділення, гарячка (частота виникнення до 1%).

Протипоказання

Гіперчутливість до компонентів препарату. Непереносимість ацетилсаліцилової кислоти та лікарських засобів, похідних піразолону. Дегідратація. Гіповолемія. Виразково-ерозивні захворювання шлунково-кишкового тракту. Наявність чи підозра на шлунково-кишкову кровотечу або черепно-мозковий крововилив. Стан із високим ризиком кровотечі чи неповного гемостазу, геморагічний діатез. Функціональна недостатність нирок (концентрація креатиніну в плазмі крові понад 50 мг/л). Печінкова недостатність.

Бронхіальна астма, поліпи порожнини носа, ангіоневротичний набряк в анамнезі. Дитячий вік до 16 років, вагітність, пологи, період лактації.

Препарат протипоказаний вагітним (можливе передчасне закриття Боталової протоки) та у період годування груддю. Ефективність і безпека засобу у дітей не встановлена. Препарат протипоказаний дітям віком до 16 років.

NPVP.qxd 19.11.2007 10:59 Page 62

Передозування

Виявляється початковим занепокоєнням та ейфорією, яка переходить у порушення рухової активності та зору, сонливість і ступор. Метаболічний ацидоз. У тяжких випадках розвивається гостра ниркова недостатність. Можливі порушення дихання, біль у животі, нудота, блювання, діарея, ерозивно-виразкові ураження шлунково-кишкового тракту.

Лікування. Припинення застосування препарату. Подальше лікування – симптоматичне. Специфічного антидоту не існує. За необхідності можливе проведення екстракорпорального гемодіалізу.

Особливості застосування

Перед призначенням препарату необхідно з'ясувати питання про попередню алергію на препарат або інші нестероїдні протизапальні засоби.

З обережністю препарат призначають хворим на бронхіальну астму, за наявності чинників, що підвищують шлунково-кишкову токсичність: алкоголізм, тютюнопаління і холецистит. Особливу увагу під час призначення препарату приділяють хворим у післяопераційному періоді, з хронічною серцевою недостатністю, набряковим синдромом, артеріальною гіпертензією, порушенням функції нирок (креатинін плазми крові вище 50 мг/л), холестазом, активним гепатитом, сепсисом, системним червоним вовчаком, що одночасно приймають нестероїдні протизапальні засоби, особам літнього віку.

Гіповолемія підвищує ризик розвитку нефротоксичних побічних реакцій.

Не рекомендується застосовувати як лікарський засіб для премедикації, підтримки анестезії.

При сумісному прийомі з іншими нестероїдними протизапальними засобами можуть спостерігатися затримка рідини, декомпенсація серцевої діяльності, підвищення артеріального тиску. Вплив на агрегацію тромбоцитів припиняється через 24-48 годин. Не використовувати одночасно з парацетамолом більше 5 діб. За необхідності препарат можна призначати в комбінації з наркотичними анальгетиками.

Хворим із порушенням згортання крові призначають тільки при постійному контролі кількості тромбоцитів, особливо важливо для післяопераційних хворих, що вимагають ретельного контролю гемостазу.

Ризик розвитку лікарських ускладнень зростає при продовженні лікування (у хворих із хронічним болем) і підвищенні пероральної дози препарату більше 40 мг/добу.

Для зниження ризику розвитку гастропатії, викликаної кеторолаком, призначають антацидні лікарські засоби, мізопростол, омепразол.

У період лікування необхідно дотримуватись обережності при керуванні автотранспортом і заняттях іншими потенційно небезпечними видами діяльності, що потребують підвищеної концентрації уваги і швидкості психомоторних реакцій.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Кеторолак зменшує зв'язування варфарину з білками плазми крові. При одночасному застосуванні з пробенецидом концентрація кеторолаку в плазмі крові збільшується. При одночасному застосуванні із солями літію затримує виведення літію з організму. Підсилює ефект опіоїдних анальгетиків, що дозволяє зменшувати дозу останніх при знеболюванні.

Сумісне призначення з парацетамолом підвищує нефротоксичність кеторолаку.

За необхідності можна призначати в комбінації з наркотичними анальгетиками, що призводить до посилення анальгетичного ефекту та зниження дози препарату.

Одночасний прийом з іншими нестероїдними лікарськими засобами, глюкокортикостероїдами, етанолом, кортикотропіном, препаратами Ca^{2+} збільшує ризик виразки слизової оболонки шлунково-кишкового тракту та розвитку шлунково-кишкових кровотеч.

Одночасне призначення з антикоагулянтними лікарськими засобами – похідними кумарину та індандіону, гепарином, тромболітиками (алтеплазою, стрептокіназою, урокіназою), антиагрегантними препаратами, цефалоспоринами, вальпроєвою та ацетилсаліциловою кислотами підвищує ризик розвитку кровотеч.

Знижує ефект гіпотензивних та діуретичних лікарських засобів за рахунок зниження синтезу простагландинів у нирках.

Сумісне призначення з метотрексатом підвищує гепато- та нефротоксичність (сумісне їх призначення можливе тільки при використанні низьких доз останнього і контролі його концентрації в плазмі крові).

Під час призначення з іншими нефротоксичними лікарськими засобами і препаратами золота підвищується ризик розвитку нефротоксичності.

Лікарські засоби, що блокують канальцеву секрецію, знижують кліренс кеторолаку і підвищують його концентрацію в плазмі крові.

Мієлотоксичні лікарські засоби підсилюють прояви гематотоксичності препарату.