



Хірургія

Ортопедія. Травматологія

Інтенсивна терапія



№ 2 (32)
травень 2018 р.
15 000 примірників*
Передплатний індекс 49561



Доктор медицинских наук,
профессор
Евгений Чумаченко

Послеоперационная
опиоидная гипералгезия:
эффективные
пути профилактики

Читайте на сторінці **11**



Доктор медицинских наук,
профессор
Александр Тищенко

Сочетание дубликатурной
кисты желудка и эктопии
поджелудочной железы

Читайте на сторінці **12**



Доктор медицинских наук,
профессор
Евген Шепетько

Інноваційні технології
хірургічного лікування
гострих шлунково-кишкових
кровотеч

Читайте на сторінці **16**



Доктор медицинских наук,
профессор
Феликс Глумчер

Нові методи
лікування сепсису

Читайте на сторінці **28**

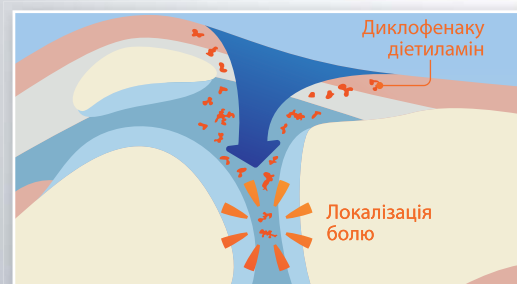
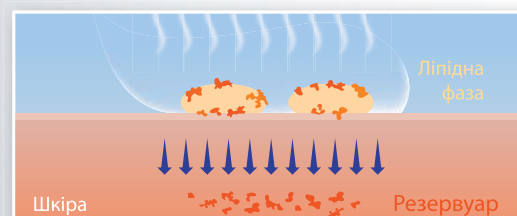
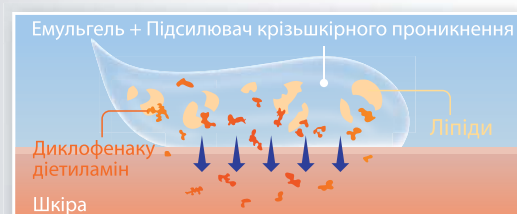


Доктор медицинских наук
Яков Фищенко

Эндоскопическая
микродискэктомия –
инновация в хирургическом
лечении межпозвоночных
грыж

Читайте на сторінці **37**

Полегшує хронічний біль до 12 годин^{1,2}



Форма випуску: емульгель для зовнішнього застосування

- Комбінація емульсії та гелю сприяє швидкому поглинанню засобу шкірою^{3,4}

Містить підсилювач крізьшкірного проникнення

- Допомагає збільшити швидкість проникнення діючої речовини крізь шкіру⁵⁻⁸

Допомагає полегшити навіть сильний біль на тривалий час

- На відміну від таблеток, що потрапляють у шлунок, Вольтарен Форте діє прямо на суглоб та зменшує біль до 12 годин саме там, де потрібно^{2,9}



Радість руху

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

Посилання:
1. Chou R, et al. Analgesics for Osteoarthritis: An Update of the 2006 Comparative Effectiveness Review. Comp. Effect. Rev. No.38. AHRQ Publication No. 11(12)-EHC076-EF.2011. 2. Predel HG, et al. Med Sci Sports Exerc. 2012;44:1629–36. 3. Ajazuddin AA, et al. J Control Release. 2013;171:122–32. 4. Zacher J, et al. Curr Med Res Opin. 2008;24:925–50. 5. Novartis. Voltaren Emulgel 2% with Various Oleyl Alcohol Content (0.5, 0.75 and 1.0%) and Voltaren Emulgel 1% – Comparison of In Vitro Human Skin Permeation, 2012. 6. Novartis. Diclofenac/Voltaren Emulgel Extra Strength 2% and Voltaren Emulgel 1% – Comparison of In Vitro Human Skin Permeation, 2011. 7. Irish Health Products Regulatory Authority. Public Assessment Report for Voltaren Emulgel Extra Strength 2%, 2016. Available at: https://www.hpra.ie/mg/uploaded/swedocuments/LicenseSPC_PA0030-045-003_12022016125054.pdf. 8. Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Voltaren® Emulgel® Prescribing Information, 9. Brune K. Curr Med Res Opin. 2007;23:2985–95. Вольтарен® Форте, емульгель для зовнішнього застосування 2,32%. РП. № UA/1811/01/02 від 05.03.2014. Імпортер та уповноважена організація в Україні: ТОВ «ГлаксоСмітКлайн Хелскер Україна». Адреса: 02152, м. Київ, проспект Павла Тичини, 1-Б. Повідомити про небажане явище чи скаргу на якість продукту Ви можете в ТОВ «ГлаксоСмітКлайн Хелскер Україна Т.О.Б.» за тел. (044) 585-51-85 або на e-mail: oax70065@gsk.com. Інформаційний матеріал ІПСНУК/CHVOLT/0014/17, дата виготовлення: березень 2017 р.

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця



ВІТЧИЗНЯНА

ФАРМАЦЕВТИЧНА

КОМПАНІЯ РОКУ*



КЕТОЛОНГ-ДАРНИЦЯ®

10-12 ГОДИН ВИРАЖЕНОЇ СТІЙКОЇ АНАЛЬГЕЗІЇ^{1,2,*}



Склад: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 30 мг кеторолаку трометаміну; **допоміжні речовини:** натрію хлорид, динатрію едетат, натрію сульфат безводний (Е 221), спирт бензиловий, повідон, пропіленгліколь, трометамін, вода для ін'єкцій. 1 таблетка містить кеторолаку трометаміну 10 мг; **допоміжні речовини:** лактоза моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, магнію стеарат. **Лікарська форма:** розчин для ін'єкцій, таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби. Похідні оцтової кислоти та споріднені сполуки. Код АТС М01А В15. **Показання.** Розчин для ін'єкцій: купірування помірного та сильного післяопераційного болю протягом нетривалого часу. Таблетки: короточасне лікування болю помірної інтенсивності, включаючи післяопераційний біль. **Спосіб застосування:** Режим дозування розчину для ін'єкцій Кетолонг-Дарниця® встановлюють індивідуально з урахуванням вираженості больового синдрому. Дорослі. Рекомендована початкова доза кеторолаку трометаміну, розчину для внутрішньом'язових ін'єкцій, становить 10 мг з наступним введенням по 10-30 мг кожні 4-6 годин при необхідності. У початковому післяопераційному періоді кеторолаку трометамін при необхідності можна вводити кожні 2 години. Слід призначати мінімальну ефективну дозу. Максимальна тривалість лікування не повинна перевищувати 2 дні. Препарат у формі таблеток Кетолонг-Дарниця® призначають по 10 мг кожні 4-6 годин при необхідності. Не рекомендується застосовувати препарат у дозах, що перевищують 40 мг на добу. Загальна добова доза розчину для ін'єкцій Кетолонг-Дарниця® не повинна перевищувати 90 мг для пацієнтів молодого віку, 60 мг – для пацієнтів літнього віку, пацієнтів з нирковою недостатністю та масою тіла менше 50 кг. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до кеторолаку або до будь-якого іншого компонента препарату та до інших НПЗЗ. Активна пептична виразка, нещодавня шлунково-кишкова кровотеча або перфорація, або виразкова хвороба або шлунково-кишкова кровотеча в анамнезі. Наявність або підозра на шлунково-кишкову кровотечу або черепно-мозковий крововилив. Стан із високим ризиком кровотечі або неповного гемостазу, геморагічний діатез. Тяжкі порушення функцій нирок. Порушення згортання крові. Супутнє застосування антиагрегантів (ацетилсаліцилова кислота), антикоагулянтів, включаючи варфарин та низьку дозу гепарину (2500-5000 ОД кожні 12 годин). Тяжка серцева, печінкова недостатність. Протипоказаний пацієнтам, у котрих інші інгібітори синтезу простагландину спричиняють алергічні реакції, такі як астма, риніт, ангіоневротичний набряк чи кропив'янка. Бронхіальна астма, бронхоспазм, поліпи порожнини носа, ангіоневротичний набряк в анамнезі. Препарат протипоказаний при переїмах. Одночасне лікування іншими НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази, ацетилсаліциловою кислотою, варфарином, пентоксифіліном, пробенецидом або солями літію. Гіперчутливість до ацетилсаліцилової кислоти або до інших інгібіторів синтезу простагландинів. Не застосовувати як анагетичний засіб перед і під час оперативного втручання. Протипоказане епідуральне або інтратекальне введення препарату. **Побічні реакції.** Анорексія, нудота, диспепсія, шлунково-кишковий біль, біль в епігастрії, ерозивно-виразкові зміни, в тому числі кровотечі і перфорації шлунково-кишкового тракту, іноді летальні (особливо у людей літнього віку), гастрит, виразкова хвороба, панкреатит, мелена, виразковий стоматит, езофагіт, загострення хвороби Крона і коліту; печінкова недостатність, жовтяниця, гепатит, гепатомегалія, підвищення активності печінкових трансаміназ; головний біль, запаморочення, судороги, психотичні реакції, неврит зорового нерва, ретробульбарний неврит, зниження та втрата слуху; сильний біль у місці проєкції нирок, часте сечовипускання, олігурія, гіпонатріємія, гіперкаліємія, гематурія, протеїнурія, підвищення рівня сечовини і креатиніну в сироватці крові, інтерстиціальний нефрит, папілярний некроз, нефротичний синдром, біль у грудях, відчуття серцебиття, брадикардія, артеріальна гіпертензія, пальпітація; пурпура, лейкопенія, еозинофілія, тромбоцитопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, гематоми, носові кровотечі, зниження швидкості згортання крові; астма, набряк легенів; реакції фотосенсибілізації, синдром Лаєлла, бульозні реакції, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, шкірні висипання; анафілактичні та анафілактоїдні реакції, кропив'янка, набряк язика, артеріальна гіпотензія, експлозивний дерматит, бульозний дерматоз. **Особливості застосування:** Розчин для ін'єкцій: рекомендовано застосовувати в умовах стаціонару, максимальна тривалість лікування не повинна перевищувати 2 дні. Таблетки: максимальна тривалість лікування не має перевищувати 7 днів. **Категорія відпуску:** за рецептом. Р.П. № UA/2190/01/01, UA/2190/02/01. Інформація приведена в скороченні, більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Кетолонг-Дарниця. 2. <http://www.arteka.ua/article/11646>. * Інформація стосується лікарської форми Кетолонгу-Дарниця розчину для ін'єкцій.

*За результатами конкурсу споживчих вподобань «Вибір року» в Україні 2016, 2017 www.choice-of-the-year.com.ua

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця

Сучасні підходи до лікування післяопераційного больового синдрому

Гострий післяопераційний біль (ПОБ) дотепер залишається невирішеною проблемою навіть для систем охорони здоров'я країн із високим рівнем економічного розвитку. Так, за даними епідеміологічних досліджень у США, адекватний контроль ПОБ досягається менш ніж у 30% пацієнтів. Незважаючи на те що в Україні подібних досліджень не проводили, можна припустити з високою частотою вірогідності, що ситуація щодо контролю ПОБ ще гірша. Йдеться не лише про страждання пацієнта, справа полягає в тому, що ПОБ асоціюється з підвищенням ризику післяопераційних ускладнень (серцево-судинних, тромбоемболічних, інфекційних та ін.), із хронізацією больового синдрому, зі збільшенням тривалості госпіталізації тощо. Яким чином можна підвищити ефективність знеболювання і завдяки цьому покращити результати оперативних втручань? Спробуємо дати якомога більш розгорнуту відповідь на ці запитання.

Виникнення больового імпульсу, як відомо, відбувається на периферії внаслідок стимуляції ноцицепторів. Далі імпульс передається до вищих відділів нервової системи за допомогою як мінімум трьох нейронів — від рецепторів до спинного мозку, від спинного мозку до таламуса й інших больових центрів, від таламуса до відповідних соматосенсорних зон кори головного мозку, де, власне, й формується больове відчуття. У відповідності із зазначеними ланками передачі больового імпульсу виділяють кілька основних етапів формування больового відчуття: ноцицепція (стимуляція больових рецепторів), трансмісія (передача імпульсу по ланцюгу нейронів) і перцепція (формування больового відчуття на рівні кори головного мозку). Високої ефективності знеболення гострого болю у відповідь на ушкодження можна досягти за умови впливу на всі ланки цього шляху.

Говорячи про купування ПОБ, не можна не згадати про ще один важливий механізм його посилення — сенситизацію. На периферії сенситизація розвивається внаслідок активації більшої кількості ноцицепторів. Так, у нормі функціонує всього близько 10% ноцицепторів, проте в разі ушкодження тканин (травма, операційна рана, опік тощо) і розвитку локального запалення активуються також і ті рецептори, що перебували у спокої. Відповідно, зі збільшенням активно функціонуючих ноцицепторів підвищується чутливість (гіпералгезія), а отже, й інтенсивність сформованого больового імпульсу.

Таким чином, при ПОБ особливої уваги заслуговує периферичний компонент формування больового синдрому, зокрема тканинне запалення. Саме тому призначення нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) до проведення оперативного втручання запобігає розвитку запалення і, відповідно, знижує вираженість сенситизації. Тобто ефекти НПЗП реалізуються переважно не за рахунок купування існуючого болю, а завдяки його профілактиці.

Ще не так давно основним або навіть винятковим методом післяопераційного знеболення були опіати. Вони дійсно є доволі потужними анальгетиками, однак унаслідок вузького терапевтичного інтервалу й високого ризику побічних ефектів (дихальної депресії, тривалої седатії, нудоти, блювання, свербіжу, затримки сечі, порушень кишкової перистальтики тощо) широке застосування опіатів рекомендують обмежувати. В якості ефективної і більш безпечної альтернативи був запропонований так званий мультимодальний підхід до лікування ПОБ, який передбачає використання декількох методів / засобів анальгезії, що впливають на різні ланки патогенезу больового синдрому. Схема знеболювання складається кожного разу індивідуально залежно від проведеного втручання, особливостей перебігу хвороби, переваг того чи іншого препарату тощо. Така стратегія дозволяє істотно знизити дозу опіатів, а в багатьох випадках навіть відмовитися від їх використання.

Вибір конкретної схеми періопераційної анальгезії визначається перш за все інтенсивністю болю. Сьогодні експерти рекомендують застосовувати ступінчатий підхід до знеболення, більш відомий як «анальгетичні сходи». Він передбачає стартове призначення ненаркотичних анальгетиків із додаванням у разі потреби опіатів (спочатку слабких, а потім і більш потужних). Переведення пацієнта з одного рівня знеболення на наступний здійснюється у разі відсутності відповіді на препарати, призначені навіть у максимальних дозах.

Слід зазначити, що на всіх шаблях анальгетичних сходинок присутні НПЗП — починаючи з монотерапії при болю малої інтенсивності та закінчуючи комбінацією з опіатами в разі дуже вираженого болю. Якщо на тлі монотерапії НПЗП біль купується недостатньо, анальгетичний ефект спочатку підсилюють додаванням парацетамолу, габапентиніду, кетаміну, використанням місцевих і регіонарних технік анестезії й тільки

після цього — опіатів. Категорично забороняється одночасний прийом декількох НПЗП, оскільки при цьому ризик виникнення побічних ефектів стрімко зростає.

Для досягнення вираженого опіоїдзберігаючого ефекту доцільно призначати НПЗП із максимальною ефективністю. Сьогодні одним із найбільш потужних анальгетиків цього класу препаратів визнаний кеторолак. За даними низки авторів, анальгетична активність кеторолаку не поступається опіатам при значно меншій частоті небажаних явищ (Cepeda J. et al., 2005; Sethi P. et al., 2014 [та ін.]).

Одним із найбільш масштабних робіт з оцінки ефективності й безпеки кеторолаку в післяопераційному знеболенні став метааналіз G. De Oliveira і співавт. (2012), в який було включено 13 рандомізованих клінічних досліджень за участю 782 пацієнтів. Препарат вводили одноразово в дозі 30 або 60 мг. Було показано, що порівняно з плацебо препарат знижував інтенсивність болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) в 2-3 рази. Він дозволяв зменшити дозу наркотичних анальгетиків у післяопераційному періоді в середньому в 1,7 разу порівняно з плацебо з аналогічним зменшенням частоти побічних ефектів опіоїдів. Частота розвитку нудоти і блювання при використанні кеторолаку була в 2 рази нижча за таку в разі застосування наркотичних анальгетиків.

У дослідженні Y.D. Yu і співавт. (2018) оцінювали ефективність кеторолаку в якості післяопераційного знеболення в пацієнтів, що перенесли радикальну цистектомію з приводу раку сечового міхура. У дослідження було включено 70 пацієнтів, яких рандомізували порівну на 2 групи: пацієнти 1-ї групи (n=35) отримували в післяопераційному періоді кеторолак, пацієнти 2-ї групи (n=35) — морфін. У групі кеторолаку було зазначено виражене зниження післяопераційного блювання (p=0,001) та часу до відновлення моторики кишечника (p=0,001) порівняно з групою морфіну. Статистично значущі відмінності між двома групами щодо ефективності купування болю, тривалості госпіталізації та післяопераційних ускладнень були відсутні. Автори роботи зробили висновок, що кеторолак є відносно ефективним у лікуванні болю та кращого відновлення роботи шлунково-кишкового тракту після радикальної цистектомії.

Ще однією сучасною стратегією боротьби з ПОБ і його хронізацією є запобіжна анальгезія, тобто початок застосування анальгетиків перед операцією, що знижує периферичну й центральну сенситизацію. Ефективними засобами для такої анальгезії є НПЗП і місцеві анестетики. Наприклад, E.R. Mariano і співавт. (2016) рекомендують у разі мініінвазивних втручань на органах черевної порожнини або втручань на черевній стінці (герніопластики), що проводяться під загальною анестезією, таку схему запобіжної анальгезії:

- блокада поперечного простору живота за допомогою 20 мл 0,2% розчину ропівакаїну на обидва боки перед операцією або виведенням з наркозу;
- фентаніл від 100 до 250 мкг внутрішньовенно під час вступного наркозу і протягом операції;
- парацетамол 1000 мг внутрішньовенно після введення в наркоз (не показаний при дисфункції печінки);
- кеторолак 30 мг внутрішньовенно перед виведенням із наркозу після досягнення гемостазу (не показаний при дисфункції нирок або шлунково-кишкової кровотечі в анамнезі).

Як відомо, основним фактором ризику розвитку хронічного ПОБ вважається незадовільне його купування в гострому періоді внаслідок розвитку периферичної та центральної сенситизації. Ще одним важливим фактором хронізації ПОБ є персистуюче запалення, на яке можна впливати за допомогою НПЗП. З метою оцінки впливу різних анальгетиків на ризик розвитку хронічного ПОБ D. Bugada і співавт. (2016) провели дослідження за участю 200 пацієнтів, яким

проводилася герніопластика під загальною, спінальною або місцевою анестезією. Пацієнти були рандомізовані на 2 групи: хворим 1-ї групи було призначено кеторолак 30 мг внутрішньовенно кожні 8 год протягом перших 24 год після операції, а потім — кеторолак 10 мг перорально кожні 8 год протягом 3 днів після виписки; хворі 2-ї групи отримували трамадол 100 мг внутрішньовенно (50 мг при масі тіла менше 50 кг) кожні 8 год протягом перших 24 год після операції і трамадол 37,5 мг / ацетамінофен 325 мг перорально кожні 8 год після виписки.

Усім пацієнтам дозволявся додатковий прийом парацетамолу 1000 мг за потреби. В остаточний аналіз було залучено 194 хворих. Про розвиток хронічного болю протягом 3 міс повідомили 18 (9,3%) пацієнтів. Аналіз до- і післяопераційних результатів показав, що з більш вираженим синдромом хронічного ПОБ асоціювався вихідний прозапальний статус (підвищене нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення) і наявність артеріальної гіпертензії. У пацієнтів із болем через місяць після операції спостерігався значно вищий ризик її наявності через 3 міс, що підтверджує необхідність адекватного купування болю в ранньому післяопераційному періоді. Трамадол був менш ефективним у пацієнтів із прозапальним статусом, у той час як кеторолак продемонстрував стабільну анальгетичну активність в обох групах. Цей результат був закономірним, адже чим більш вираженим є запалення, тим більше переваг має призначення саме НПЗП, а не опіатів. Вища ефективність кеторолаку встановлена в разі його комбінації з місцевою та регіонарною анестезією порівняно із загальною анестезією під час операції.

Важливим моментом при виборі НПЗП є оцінка їхньої безпеки. Деякі побоювання фахівців відносно періопераційного використання НПЗП були пов'язані з підвищенням кровоточивості під час хірургічного втручання. Gobble і співавт. (2014) на підставі проведеного метааналізу (27 досліджень, 2314 пацієнти) вперше показали, що кеторолак не підвищує ризик періопераційної крововтрати при достатньому контролі болю. Автори дослідження зробили висновок, що кеторолак слід розглядати як препарат вибору для контролю періопераційного болю, особливо в разі необхідності обмеженого використання опіоїдів.

Так само як з іншими НПЗП, при призначенні кеторолаку слід урахувати протипоказання. Європейське агентство з лікарських засобів (European Medicines Agency, EMA) у 2006 р. опублікувало обмежувальні документи стосовно побічних ефектів НПЗП. Так, призначення НПЗП протипоказано при: гострій пептичній виразці або гастроінтестинальній кровотечі; запальних захворюваннях кишечника; тяжких алергічних реакціях в анамнезі у відповідь на застосування ацетилсаліцилової кислоти або НПЗП; тяжких порушеннях функції печінки; застійній серцевій недостатності; ішемічній хворобі серця; патології периферичних артерій; цереброваскулярних захворюваннях; після аортокоронарного шунтування.

Отже, проблема лікування післяопераційного больового синдрому не втрачає своєї актуальності, а головним завданням, яке стоїть перед лікарем, є досягнення максимального знеболення при мінімальному ризику побічних ефектів. Досягти цієї мети допомагає застосування кеторолаку як ефективного засобу запобіжної анальгезії (у складі премедикації) у вигляді монотерапії у разі помірного болю, а також як компонента мультимодальної збалансованої післяопераційної анальгезії, у тому числі в комбінації з контрольованою пацієнтом опіатною анальгезією в режимі подовженої інфузії.

Сьогодні на фармацевтичному ринку України пролонгований кеторолак представлений препаратом Кетолонг-Дарниця® виробництва ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Поєднання активної речовини з полімерною субстанцією (полівінілпіролідіном) забезпечує пролонговане вивільнення кеторолаку, що дозволяє досягти більшої стабільності й тривалості анальгезуючого ефекту — до 8-12 год, у той час як тривалість дії непродлонгованих форм кеторолаку не перевищує 4-6 годин. Завдяки пролонгованій дії препарату Кетолонг-Дарниця® вдається знизити не тільки кратність ін'єкцій до 1-3 раз на добу, але й сумарну добову потребу в препараті, що забезпечує суттєве зниження частоти побічних ефектів.

Підготував В'ячеслав Килимчук



Антибиотикотерапия при нозокомиальном перитоните: микробиота, выбор схемы и длительность лечения

Интраабдоминальные инфекции (ИАИ) являются основной причиной послеоперационной заболеваемости и госпитализации в отделения интенсивной терапии после абдоминальных хирургических вмешательств. При осложненных ИАИ требуются оперативное лечение и максимально раннее назначение эмпирической антибиотикотерапии препаратами широкого спектра действия. Однако в случае нозокомиальных ИАИ проблема усугубляется высокой частотой возбудителей с множественной лекарственной устойчивостью. Это существенно усложняет подбор схемы лечения, снижает его эффективность, продлевает пребывание пациентов в стационаре, увеличивает количество осложнений и в целом ухудшает прогноз. В данной статье рассматриваются современные подходы к лечению нозокомиального перитонита с учетом проблемы антибиотикорезистентности.

Основными возбудителями ИАИ являются микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) и *Bacteroides spp.* (главным образом *B. fragilis*), которые всегда должны охватываться эмпирической антибиотикотерапией. Основную проблему сегодня представляют штаммы *Enterobacteriaceae*, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра (ESBL), которые обеспечивают микроорганизм устойчивость к бета-лактамамным препаратам. По данным исследования SMART (2002-2010, Испания), ESBL продуцировали 7,5% из общего количества штаммов *Enterobacteriaceae*, выделенных у пациентов с ИАИ, в том числе *E. coli* – 8,7%, *K. pneumoniae* – 8,4%, *Klebsiella oxytoca* – 4%, *Proteus mirabilis* – 1,6%. При нозокомиальных инфекциях частота выделения ESBL-продуцентов намного выше. Среди важных факторов риска наличия ESBL-продуцентов следует также отметить пожилой возраст и лечение антибиотиками в анамнезе.

Что касается *Enterococcus spp.*, то наиболее частым возбудителем ИАИ является *Enterococcus faecalis*, реже –

Enterococcus faecium. Энтерококки часто выделяют при вторичном нозокомиальном и третичном перитоните, они обладают естественной устойчивостью ко многим антибиотикам.

У пациентов с иммуносупрессией, особенно у лиц, которым проводились перитонеальный диализ, очень высока вероятность выявления *Pseudomonas aeruginosa*. Еще одним важным фактором риска колонизации/инфекции *P. aeruginosa* у пациентов в критических состояниях является лечение антибиотиками в течение последних 12 месяцев.

Примерно в 20-30% случаев вторичного перитонита в перитонеальной жидкости выявляют *Candida spp.*, что ухудшает прогноз.

При нозокомиальном перитоните антибиотикотерапия наиболее эффективна в случае раннего ее назначения. Так, например, в когортном исследовании A. Kumar и соавт. (2006) с участием пациентов с тяжелым сепсисом было показано, что задержка назначения адекватного противомикробного лечения на каждый час повышает смертность на 7,6%.

Не менее важен рациональный выбор препаратов для эмпирического лечения ИАИ. В связи с полимикробной природой вторичного перитонита необходимо назначение комбинированной антибиотикотерапии для обеспечения максимальной активности препаратов против как предполагаемых, так и непредполагаемых патогенов с обязательным охватом анаэробных микроорганизмов.

Стандартным режимом лечения пациентов с интраабдоминальными инфекциями является комбинация бета-лактамных препаратов с ингибиторами бета-лактамазы, например пиперацillin/тазобактам, который проявляет активность в том числе против *P. aeruginosa*. Однако к этому препарату отмечен высокий уровень резистентности ESBL-

продуцирующих граммотрицательных микроорганизмов. Так, по данным M. Hombach и соавт. (2013) и B. Georges и соавт. (2006), устойчивость к пиперацillinу/тазобактаму демонстрируют 27,4% штаммов *E. coli*, 38,1% – *K. pneumoniae* и 8% – *P. aeruginosa*.

В качестве эмпирической терапии первой линии при инфекциях, вызванных патогенами с множественной лекарственной устойчивостью, рекомендованы карбапенемы. Однако чрезмерное использование препаратов этого класса привело к появлению штаммов *Enterobacteriaceae*, продуцирующих карбапенемазу. Тайгециклин* в высоких дозах продемонстрировал хорошие клинические результаты у пациентов со вторичным перитонитом в критическом состоянии (Maseda E. et al., 2015).

Эмпирическая терапия, охватывающая резистентные к метициллину штаммы *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* – MRSA), рекомендуется всем госпитализированным пациентам, лицам, которые находятся в заведениях, обеспечивающих долговременный уход, и колонизированы MRSA, а также недавно применявшим

Коротка інструкція для медичного застосування препарату

Зивокс® (лінезолід) таблетки, вкриті оболонкою, по 600 мг № 10; розчин для інфузій по 2 мг в 1 мл, інфузійні пакети по 300 мл № 1.

Показання до застосування. Лікування інфекцій, спричинених чутливими штамми анаеробних або аеробних грампозитивних мікроорганізмів, включаючи інфекції, що супроводжуються бактеріємією, такі як: нозокоміальна пневмонія; негоспітальна пневмонія; ускладнені інфекції шкіри та її структур, зокрема інфекції на тлі діабетичної стопи без супутнього остеомієліту, спричинені *Staphylococcus aureus* (метицилін-чутливими та метицилін-резистентними ізолятами), *Streptococcus pyogenes* або *Streptococcus agalactiae*; неускладнені інфекції шкіри та її структур, спричинені *Staphylococcus aureus* (тільки метицилін-чутливими ізолятами) або *Streptococcus pyogenes*; інфекції, спричинені ентерококками, включаючи резистентні до ванкоміцину штами *Enterococcus faecium* та *faecalis*. Якщо збудники інфекції включають грамнегативні мікроорганізми, клінічне показання призначення комбінованої терапії. **Спосіб застосування та дози.** Зивокс® дорослим та дітям від 12 років призначають по 600 мг кожні 12 год внутрішньовенно або перорально, при неускладнених інфекціях шкіри та її структур: дорослі – 400 мг перорально кожні 12 год, діти віком від 12 років – 600 мг перорально кожні 12 год. Тривалість в/в інфузії – 30-120 хв. Максимальна доза для дорослих і дітей не має перевищувати 600 мг 2 рази на добу. Дітям в/в застосовують з перших днів життя. Таблетки застосовують дітям старше 12 років. Дозування для дітей зазначено в інструкції із застосування. У разі переводу пацієнта з парентеральної форми на пероральну підбір дози не потрібен, оскільки біодоступність лінезоліду при прийомі внутрішньо становить майже 100%. Детальніше див. повну інструкцію з медичного застосування. **Протипоказання.** Гіперчутливість до лінезоліду або будь-якого іншого компонента препарату, а також до інших компонентів препарату. Зивокс® не слід застосовувати пацієнтам, які приймають будь-які медичні препарати, що пригнічують моноаміноксидазу А та В (наприклад, фенелзин, ізокарбоксамід, селегілін, моклобемід), або протягом 2 тижнів після прийому таких препаратів. За винятком випадків, коли є можливість ретельного моніторингу артеріального тиску, Зивокс® не слід призначати пацієнтам з такими супутніми клінічними станами або супутнім прийомом нижчезазначених препаратів: неконтрольована артеріальна гіпертензія, феохромоцитома, карциноїд, тиреотоксикоз, біполярна депресія, шизоафективний розлад, гострі епізоди запаморочення; інгібітори зворотного захоплення серотоніну, трициклічні антидепресанти, агоністи 5-HT 1-рецепторів серотоніну (триптани), прямі та непрямі симпатоміметики (включаючи адренергічні бронходилататори, псевдофедрин, фенілпропаноламін), вазопресори (епінефрин, норепінефрин), допамінергічні сполуки (допамін, добутамін), петидин або буспирон. **Побічна дія.** Найчастіше – головний біль, діарея, нудота та кандидоз. Часто – кандидоз або грибові інфекції, головний біль, перверсія смаку, діарея, нудота, блювання, анормальні функціональні печінкові проби, збільшення рівнів аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази або лужної фосфатази, підвищення азоту сечовини крові, зміни в біохімічному, клінічному аналізі крові. Детальніше див. повну інструкцію з медичного застосування. **Особливості застосування.** Можливе виникнення оборотної мієлосупресії, вираженість якої може залежати від дози препарату та тривалості лікування. Випадки псевдомембранозного коліту наявні при застосуванні майже всіх антибактеріальних препаратів, включаючи лінезолід; ступінь його тяжкості може варіювати від незначного до такого, що становить загрозу для життя. При застосуванні лінезоліду повідомляти про розвиток лактоацидозу. Якщо під час застосування лінезоліду виникають симптоми та прояви метаболічного ацидозу, включаючи рецидивуючу нудоту або блювання, біль у животі, низький рівень бікарбонатів або гіпервентиляцію, слід негайно звернутися по медичну допомогу. Відомі випадки розвитку периферичної нейропатії та нейропатії зорового нерва, яка іноді прогресувала до втрати зору, а також випадки судом у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Зивокс®. Застосування антибіотиків іноді може призводити до надмірного росту нечутливих організмів. У разі виникнення суперінфекцій під час лікування слід вжити відповідних заходів. В період вагітності Зивокс® слід призначати лише у випадку, коли очікувана перевага від лікування для вагітної жінки вища за потенційний ризик для плода. Слід припинити годування груддю на час лікування препаратом. Детальніше див. повну інструкцію з медичного застосування. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Зивокс® розчин сумісний з 5% розчином декстрози, 0,9% розчином хлориду натрію, розчином Рінгера лактату для ін'єкцій. Лінезолід є неселективним інгібітором моноаміноксидози (МАО) зворотної дії. Тому застосування лінезоліду не рекомендоване, якщо неможливо проводити пильне спостереження та моніторинг стану пацієнта. У здорових добровольців з нормальним артеріальним тиском лінезолід посилює підйом артеріального тиску, спричинений псевдофедрином та фенілпропаноламіду гідрохлоридом. Детальніше див. повну інструкцію з медичного застосування. **Фармакологічні властивості.** Зивокс® – це антибактеріальний препарат. **Умови відпуску:** За рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією із застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Р. п. МОЗ України № UA/1969/01/01 від 31.10.14 р. та UA/1969/02/01 від 19.06.2014 р., накази МОЗ України № 104 від 17.02.2016, № 1391 від 22.12.2016. За додатковою інформацією звертайтеся у представництво «Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн» в Україні: 03680, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

*Тигацил следует применять только в тех случаях, когда применение других антибиотиков невозможно.

ВІДТЕПЕР ПРИЗНАЧАЄТЬСЯ ДІТЯМ

Тигацил тайгециклін
Розширений спектр проти резистентних патогенів

Тигацил (тайгециклін) має активність проти широкого спектра патогенів

- Грамнегативні організми
- Грамполозитивні організми
- Анаероби
- Резистентні грамнегативні організми
- Резистентні грамполозитивні організми

Тигацил (тайгециклін) по 50 мг в таблетці, по 10 таблеток в картонній коробці.
КОРОТКА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ. Показання до застосування. Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин, за винятком інфекційної діабетичної стопи; ускладнені інтраабдоминальні інфекції. Тигацил слід застосовувати тільки у випадках, коли інші антибіотики не призначені до застосування. **Спосіб застосування та дози.** Тривалість лікування слід обирати залежно від тяжкості захворювання, локалізації інфекції та клінічної відповіді пацієнта. Початкова рекомендація для дорослих становить 100 мг на добу, слід застосовувати по 50 мг кожні 12 годин впродовж 5-14 днів. Таблетки слід застосовувати для лікування дітей віком від 8 років після консультації з лікарем, який має достатній досвід лікування інфекцій. Діти віком від 8 до 12 років: 1,2 мг/кг тайгецикліну кожні 12 годин внутрішньовенно, максимальна доза – 50 мг кожні 12 годин впродовж 5-14 днів. Таблетки віком від 12 до 18 років: 50 мг кожні 12 годин впродовж 5-14 днів. Таблетки застосовують лише в разі внутрішньовенної інфузії тривалістю від 30 до 60 хвилин. Дітям бажано вводити тайгециклін у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю понад 30 хвилин. Призначення розчину потрібно використовувати негайно. **Протипоказання.** Гіперчутливість до даної речовини чи до будь-якого з допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад». Пацієнти з гіперчутливістю до антибіотиків тетрациклінового ряду можуть мати гіперчутливість до тайгецикліну. Побічні реакції. Найчастішими побічними реакціями були нудота (21%) та блювання (13%), сепсисемічний шок, пневмонія, абсцес, інфекції, підвищення активності часткового тромбопластичного часу, підвищення протромбінового часу, гіпотонія, гіпотермія, запаморочення, діарея, біль у черевній порожнині, диспсія, анорексія, підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ) в сироватці крові, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ) в сироватці крові, гіперлімфемія, свербіж, висипання, порушення загального, реакції у місці ін'єкції, головний біль, підвищення рівня амміаки в сироватці крові, підвищення рівня азоту сечовини в крові. **Особливості застосування.** Пацієнти з порушенням функції нирок та пацієнти, які знаходяться на гемодіалізі, пацієнти літнього віку, пацієнти із легким чи помірно зумовленим печінковим захворюванням не потребують корекції дози. Перед початком та під час застосування тайгецикліну необхідно регулярно проводити функціональні печінкові проби, перевіряти параметри коагуляції, показники крові, рівня амміаки та плазми. Безпечно та ефективно застосовувати препарат Тигацил дітям віком до 8 років не було встановлено. Тайгециклін не слід застосовувати вагітним, окрім клінічних випадків, коли жінка потребує застосування тайгецикліну. Необхідно приймати рішення про призначення препарату Тигацил дітям віком до 8 років не було встановлено. Тайгециклін не слід застосовувати вагітним, окрім клінічних випадків, коли жінка потребує застосування тайгецикліну. Можливо виникнення оборотної мієлосупресії, вираженість якої може залежати від дози препарату та тривалості лікування. Випадки псевдомембранозного коліту наявні при застосуванні майже всіх антибактеріальних препаратів, включаючи лінезолід; ступінь його тяжкості може варіювати від незначного до такого, що становить загрозу для життя. При застосуванні лінезоліду повідомляти про розвиток лактоацидозу. Якщо під час застосування лінезоліду виникають симптоми та прояви метаболічного ацидозу, включаючи рецидивуючу нудоту або блювання, біль у животі, низький рівень бікарбонатів або гіпервентиляцію, слід негайно звернутися по медичну допомогу. Відомі випадки розвитку периферичної нейропатії та нейропатії зорового нерва, яка іноді прогресувала до втрати зору, а також випадки судом у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Зивокс®. Застосування антибіотиків іноді може призводити до надмірного росту нечутливих організмів. У разі виникнення суперінфекцій під час лікування слід вжити відповідних заходів. В період вагітності Зивокс® слід призначати лише у випадку, коли очікувана перевага від лікування для вагітної жінки вища за потенційний ризик для плода. Слід припинити годування груддю на час лікування препаратом. Детальніше див. повну інструкцію з медичного застосування. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Зивокс® розчин сумісний з 5% розчином декстрози, 0,9% розчином хлориду натрію, розчином Рінгера лактату для ін'єкцій. Лінезолід є неселективним інгібітором моноаміноксидози (МАО) зворотної дії. Тому застосування лінезоліду не рекомендоване, якщо неможливо проводити пильне спостереження та моніторинг стану пацієнта. У здорових добровольців з нормальним артеріальним тиском лінезолід посилює підйом артеріального тиску, спричинений псевдофедрином та фенілпропаноламіду гідрохлоридом. Детальніше див. повну інструкцію з медичного застосування. **Фармакологічні властивості.** Зивокс® – це антибактеріальний препарат. **Умови відпуску:** За рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з повною інструкцією із застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Р. п. МОЗ України № UA/1969/01/01 від 31.10.14 р. та UA/1969/02/01 від 19.06.2014 р., накази МОЗ України № 104 від 17.02.2016, № 1391 від 22.12.2016. За додатковою інформацією звертайтеся у представництво «Пфайзер Ейч.Сі.Пі. Корпорейшн» в Україні: 03680, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

Більше інформації Ви знайдете на медичному порталі для професіоналів www.pfizermed.com.ua

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

Коротка інструкція для медичного застосування препарату

Дифлюкан® (флуконазол) розчин для інфузій – 1 мл містить 2 мг флуконазолу; по 50 мл або 100 мл розчину у флаконах, по 1 флакону у картонній упаковці.

Показання до застосування. Лікування у дорослих криптококового менінгіту, кокцидіоїдозу, інвазивного кандидозу; кандидозу слизових оболонок, включаючи кандидоз ротоглотки та кандидоз стравоходу, кандидурію, хронічний кандидоз шкіри і слизових оболонок; хронічного атрофічного кандидозу (кандидоз, спричинений використанням зубних протезів) при неефективності місцевої терапії. Профілактика у дорослих рецидивів криптококового менінгіту з високим ризиком його розвитку, рецидивів кандидозу ротоглотки або стравоходу у пацієнтів з ВІЛ з високим ризиком його розвитку, профілактика кандидозних інфекцій у пацієнтів із тривалою нейтропенією (наприклад, пацієнтів зі злоякісними захворюваннями крові, які отримують хіміотерапію, або пацієнтів при трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин). Дифлюкан® можна застосовувати дітям від народження для лікування кандидозів слизових оболонок (кандидоз ротоглотки, кандидоз стравоходу), інвазивних кандидозів, криптококового менінгіту та для профілактики кандидозних інфекцій у пацієнтів зі зниженим імунітетом. Препарат можна застосовувати як підтримувальну терапію для попередження рецидиву криптококового менінгіту у дітей із високим ризиком його розвитку. Терапію препаратом Дифлюкан® можна розпочинати до отримання результатів культуральних та інших лабораторних досліджень; після отримання результатів антибактеріальну терапію слід скоригувати відповідним чином.

Спосіб застосування та дози. Доза флуконазолу залежить від виду і тяжкості грибової інфекції. За необхідності багаторазового застосування препарату лікування інфекцій слід продовжувати до зникнення клінічних та лабораторних проявів активності грибової інфекції. Недостатня тривалість лікування може призвести до відновлення активного інфекційного процесу. Дифлюкан® застосовують внутрішньовенно шляхом інфузії. Спосіб застосування препарату залежить від клінічного стану пацієнта. Немає необхідності у зміні добової дози препарату при зміні шляху його застосування з перорального на внутрішньовенний та навпаки. Розчин для інфузій слід вводити зі швидкістю не більше 10 мл/хв. Навантажувальна доза становить 800 мг у перший день, підтримувальна доза – 400 мг/добу. Зазвичай рекомендована тривалість лікування кандидемії становить 2 тиж після перших негативних результатів культури крові та зникнення ознак і симптомів кандидемії. Детальніше див. інструкцію із застосування. Не слід перевищувати максимальну добову дозу 400 мг у дітей. Дифлюкан® застосовують 1 раз на добу. **Протипоказання.** Гіперчутливість до флуконазолу, інших азольних сполук або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. Одночасне застосування флуконазолу та терфенадину пацієнтам, які застосовують флуконазол багаторазово у дозах 400 мг/добу та вище. Одночасне застосування флуконазолу та інших лікарських засобів, що подовжують інтервал QT та метаболізуються за допомогою ферменту CYP3A4 (наприклад, цизаприду, астемізолу, пімозиду, хінідину, аміодарону та еритроміцину). **Побічні ефекти.** Головний біль, біль у черевній порожнині, діарея, нудота, блювання, висипання, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та лужної фосфатази крові, висипання. **Особливості застосування.** Пацієнтам із порушенням функцій нирок, печінки, із ризиком розвитку аритмій препарат слід застосовувати з обережністю. Пацієнтів слід проінформувати про можливість розвитку запаморочення або судом під час застосування препарату Дифлюкан®. При розвитку таких симптомів не рекомендується керувати автотранспортним засобом або працювати з іншими механізмами. Не слід застосовувати звичайні дози флуконазолу та короткотривалі курси лікування флуконазолом у період вагітності, за винятком крайньої необхідності. Не слід застосовувати високі дози флуконазолу та/або тривалі курси лікування флуконазолом у період вагітності, за винятком лікування інфекцій, що можуть загрожувати життю. Флуконазол проникає у грудне молоко та досягає нижчої концентрації, ніж у плазмі крові. Годування груддю можна продовжувати після разового застосування звичайної дози флуконазолу, що становить 200 мг або менше. Годувати груддю не рекомендується при багаторазовому застосуванні флуконазолу або при застосуванні високих доз флуконазолу. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Протипоказано одночасне застосування флуконазолу та цизаприду, астемізолу, пімозиду, хінідину, еритроміцину, аміодарону. Одночасне застосування флуконазолу в дозах 400 мг або вище з терфенадином протипоказане. При застосуванні флуконазолу у дозах нижче 400 мг на добу одночасно з терфенадином слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнта. Не рекомендується одночасне застосування з алофантрином. При одночасному застосуванні флуконазолу та варфарину спостерігалось двократне підвищення протромбінового часу. Флуконазол є інгібітором ізоферменту 2C9 цитохрому P450 (CYP), CYP3A4 та CYP2C19. При одночасному застосуванні з флуконазолом існує ризик підвищення у плазмі крові концентрацій інших сполук, що метаболізуються CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4. Тому застосовувати такі комбінації препаратів слід з обережністю; при цьому необхідно ретельно спостерігати за станом пацієнтів. Детальніше див. інструкцію із застосування. **Фармакологічні властивості.** Флуконазол є протигрибковим засобом класу триазолів. Первинним механізмом його дії є пригнічення грибового 14-альфа-ланостерол-деметилування, опосередкованого цитохромом P450, що є невід'ємним етапом біосинтезу грибового ергостеролу. Акумуляція 14-альфа-метил-стеролів корелює з подальшою втратою ергостеролу мембраною грибової клітини й може відповідати за протигрибкову активність флуконазолу. **Умови відпуску:** За рецептом.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з повною інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Р. п. МОЗ України № UA/5970/01/01 від 05.01.17 р., наказ МОЗ України № 7 від 05.01.2017 р. За додатковою інформацією звертайтеся у представництво «Пфайзер Експорт Бі. Бі.» в Україні: 03038, м. Київ, вул. Амосова, 12. Тел. (044) 391-60-50.

антибиотики. Традиционно препаратом для лечения пациентов с инфекциями, вызванными MRSA и энтерококками, считается ванкомицин, однако необходимо учитывать рост резистентности этих микроорганизмов, главным образом *E. faecium*, к данному антибиотику. Это обуславливает целесообразность применения других препаратов, активных против грамположительных возбудителей, в частности даптомицина или линезолида.

Целесообразно также проведение эмпирической противогрибковой терапии у пациентов со вторичным перитонитом нозокомиального происхождения и третичным перитонитом, поскольку прогноз у этих больных ухудшается с выделением *Candida* из перитонеальной жидкости. Применение эхинокандина показано в следующих случаях: гемодинамическая нестабильность, лечение азолами в анамнезе, выделение резистентного к флуконазолу изолята *Candida* из перитонеальной жидкости, необходимость в заместительной почечной терапии. Дезэскалация до азолов оправдана при раннем начале противогрибковой терапии, выделении азолочувствительных штаммов и в тех случаях, когда после операции отмечается

значительное клиническое улучшение.

Длительность антибиотикотерапии при перитоните остается предметом дискуссии. Имеются данные о том, что у пациентов с несеконкретизированным иммунным ответом после адекватного хирургического лечения возможны более короткие курсы противомикробного лечения. Недавние исследования продемонстрировали пользу определения биомаркеров, в частности уровня прокальцитонина, для решения вопроса длительности антибиотикотерапии. Так, по данным Е. Maseda и соавт. (2015), даже у тяжелых пациентов со вторичным перитонитом было достаточно в среднем 5-дневного курса лечения (основываясь на динамике уровня прокальцитонина). В целом, применение этого биомаркера позволило сократить длительность антибиотикотерапии на 50%.

Список литературы находится в редакции.

По материалам: A. Montero, P. Salgado-Aranda, F. Gilsanz, E. Maseda. Antimicrobial management in nosocomial peritonitis: microbiota, drug and time. Rev Esp Quimioter 2017; 30 (suppl. 1): 34-38.

Перевела с англ. **Наталья Мищенко**

При поддержке Представительства «Пфайзер Експорт Би. Ви.» в Украине. PP-TYG-UKR-0003



Міністерство охорони здоров'я України
Національна академія медичних наук України
ГО «Асоціація хірургів України»
ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова» НАМН України

26-28 вересня 2018 року

м. Київ, вул. Хрещатик, 2 «Український дім»,

XXIV З'їзд ХІРУРГІВ УКРАЇНИ

З'їзд працюватиме у режимі пленарних та секційних засідань, сателітних симпозиумів, круглих столів. Під час заходу буде проводитись виставка провідних вітчизняних та зарубіжних компаній – виробників медичної техніки і лікарських препаратів.

Програма з'їзду:

Пленарні засідання:

1. Організаційні питання;
2. Хірургічне лікування бойових ушкоджень, їх ускладнень та наслідків;
3. Проблеми абдомінальної, торакальної та судинної хірургії;

Секційні засідання:

1. Проблеми ургентної хірургії та післяопераційних ускладнень;
2. Перитоніт, сепсис та інфекції, пов'язані з наданням хірургічної допомоги;
3. Хірургія ендокринних органів;
4. Хірургія серця та магістральних судин;
5. Дитяча хірургія;
6. Трансплантація органів, тканин і клітин;
7. Мікросудинна та пластична хірургія;
8. Експериментальна хірургія.

Оргкомітет з'їзду:

03126 м.Київ, вул. Героїв Севастополя, 30, НІХТ ім. О.О. Шалімова, тел.: (044) 497-71-34; (044) 408-59-88, e-mail: 4977134@gmail.com

www.surgery.org.ua

XXIV з'їзд хірургів України проводиться згідно з Реєстром з'їздів, конгресів, симпозиумів, науково-практичних конференцій, затвердженим МОЗ і НАМН України.

АНОНС

Щорічна науково-практична конференція молодих вчених, присвячена 25-річчю Національної академії медичних наук України та 100-річчю від дня народження академіка О.О. Шалімова

«Тенденції розвитку клінічної та експериментальної хірургії»

15 червня, м. Київ

Основні теми заходу

1. Профілактика та лікування гнійно-запальних процесів м'яких тканин.
2. Закриті й відкриті травми грудей та живота: хірургічні аспекти лікування.
3. Мініінвазивні хірургічні втручання. Питання експериментальної хірургії.

Конференцію включено до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозиумів та науково-практичних конференцій МОЗ України, які проводитимуться у 2018 році».

Форми участі:

публікація статей і тез, усна доповідь.

Матеріали просимо надсилати до 5 червня в оргкомітет конференції за адресою: ДУ «Інститут загальної і невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України», в'їзд Балакірева, 1, м. Харків, 61103, Україна, Оргметодвідділ або на електронну адресу **dr.mushenko@gmail.com** з поміткою: «На конференцію молодих вчених».

Телефони для довідок: (8-057) 349-41-39, 349-41-05 або (067) 575-63-75.

Оргкомітет

Здоров'я України^{С R}

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Передплатити наші видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку.
- При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для вас спосіб: тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28 (29)**; поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2, електронною поштою: **podpiska@health-ua.com**

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – **35272**

Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:

- на 3 місяці – 330 грн
- на 6 місяців – 660 грн
- на 12 місяців – 1320 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

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

03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.

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

ЄДРПОУ 38419790, р/р 26000628915800

у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гінекологія, акушерство, репродуктологія»

Передплатний індекс – **89326**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – **37635**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – **37632**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – **37639**

Періодичність виходу – 6 разів на рік

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

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – **37633**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – **37634**

Періодичність виходу – 5 разів на рік

Вартість передплати на рік – 350 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – **37638**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – **37631**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»

Передплатний індекс – **49561**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 280 грн, на півріччя – 140 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – **86683**

Періодичність виходу – 3 рази на рік

Вартість передплати на рік – 210 грн

Журнал «Серцева недостатність»

Передплатний індекс – **49291**

Періодичність виходу – 3 рази на рік

Вартість передплати на рік – 210 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

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

03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.

Тел./факс відділу передплати **+380 (44) 364-40-28 (29)**;

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

ЄДРПОУ 38419785, р/р 26007628853200

у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

НАША АДРЕСА:

Видавничий дім

«Здоров'я України»,

03035, м. Київ,

вул. Механізаторів, 2

Відділ передплати:

тел.: **+ 380 (44) 364-40-28,**

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

www.health-ua.com

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»

Редакційна колегія

К.М. Амосова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

С.С. Страфун, д. мед. н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»

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

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

Ю.І. Фещенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

П.Д. Фомін, д. мед. н., професор, академік НАМН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України

Н.В. Харченко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України

В.І. Цимбалюк, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»

В.П. Черних, д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

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

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Ігор Іванченко**

ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ **Людмила Жданова**

ШЕФ-РЕДАКТОР **В'ячеслав Килимчук**

Адреса для листів:

вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.

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

Контактні телефони:

Редакція **(044) 521-86-97**

Відділ маркетингу **(044) 521-86-91 (92, 93)**

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

Підписано до друку 1.06.2018 р.

Газету віддруковано у ТОВ «Арт Студія Друку»

м. Київ, вул. Попудренка, 18, оф. 29

www.artprintstudio.com.ua

Замовлення № Наклад **15 000** прим.

Свідоцтво КВ №14875-3846Р від 15.01.2009 р.

Передплатний індекс 37631

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.

За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.

Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

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

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер

«Хірургія, ортопедія, травматологія, інтенсивна терапія»

є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

ПЕРЕДПЛАТА НА 2018 РІК!



www.health-ua.com

Додатковий номер
«Медичної газети
«Здоров'я України»
з 2008 року

З М І С Т

АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ

Антибиотикотерапия при нозокомиальном перитоните:
 микробиота, выбор схемы и длительность лечения4-5

Оксазолідинони – альтернатива глікопептидам
 у лікуванні грампозитивної хірургічної інфекції,
 спричиненої метицилінрезистентним золотистим стафілококом
В.В. Ващук, Т.П. Кирик, Г.І. Герич, Т.В. Хомченко 24-27

ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ

Роль гіпофосфатемії у критично хворих пацієнтів 9

Нові методи лікування сепсису 28-29

Х Британсько-український симпозиум –
 передовий досвід анестезіологічного забезпечення хворих
С.О. Дубров, І.І. Лісний, Ю.Ю. Кобеляцький та ін. 30-33

АНЕСТЕЗІОЛОГІЯ

Сучасні підходи до лікування
 післяопераційного больового синдрому 3

Знеболювальний та опіоїдзберігаючий ефект
 парекоксибу після великих абдомінальних втручань 10

Послеоперационная опиоидная гипералгезия:
 эффективные пути профилактики 11

ХІРУРГІЯ

Сочетание дубликатурной кисты желудка и эктопии
 поджелудочной железы: трудности предоперационной
 диагностики и необходимость хирургического лечения
 врожденных аномалий развития
А.М. Тищенко, Е.В. Мушенко, Р.М. Смачило и др. 12-13

Інноваційні технології хірургічного лікування
 гострих шлунково-кишкових кровотеч 16-17

Персонифицированный подход в хирургическом лечении
 злокачественных опухолей легких
Р.И. Верещако, И.А. Сухин, А.А. Пискорский и др. 38-39

ФЛЕБОЛОГІЯ

Консервативне лікування хронічних захворювань вен
 із позицій доказової медицини 14-15

ОРТОПЕДІЯ

Эндоскопическая микродискэктомия – инновация
 в хирургическом лечении межпозвоночных грыж
Я.В. Фищенко, В.К. Пионтовский 37

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна:
 методы функциональной диагностики,
 электронейромиографическое исследование
 и оценка поражения сердечной мышцы
Ю.И. Галий 42-43

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Маркеры гиперкоагуляции у пациентов
 с онкологическими заболеваниями
А.А. Мельник 40-41

ГЛІТЕЙК
ТЕЙКОПЛАНІН 400 МГ GLITEIK
ЛІОФІЛІЗАТ ДЛЯ РОЗЧИНУ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ



Діюча речовина: teicoplanin; 1 флакон містить тейкопланіну 400 мг.
Лікарська форма. Ліофілізат для розчину для ін'єкцій.
Фармакотерапевтична група. Глікопептидні антибіотики.
Код АТХ J01X A02.
Клінічні характеристики.
Показання. Інфекції, спричинені грампозитивними бактеріями, у тому числі чутливими або резистентними до метициліну, а також хворим з алергією до бета-лактамних антибіотиків.
Дорослі.
Лікування:
- інфекції шкіри та м'яких тканин;
- інфекції верхніх та нижніх сечових шляхів з ускладненнями та без них;
- інфекції дихальних шляхів;
- інфекції вуха, горла, носа;
- інфекції кісток і суглобів;
- септицемія;
- ендокардит;
- перитоніт, пов'язаний із постійним перитонеальним діалізом в амбулаторних умовах.
Профілактика: профілактика інфекційного ендокардиту у разі алергії на бета-лактамі антибіотики:
- у стоматології або при процедурах у верхніх відділах дихальних шляхів, які використовуються під загальною анестезією;
- при хірургічних втручаннях на сечостатевому та шлунково-кишковому тракту.
Діти (крім новонароджених).
Лікування:
- інфекції шкіри та м'яких тканин;
- інфекції верхніх та нижніх сечових шляхів з ускладненнями та без них;
- інфекції дихальних шляхів;
- інфекції вуха, горла, носа;
- інфекції кісток і суглобів; септицемія.
Протипоказання. Гіперчутливість до тейкопланіну. Новонароджені. Застосування цього лікарського засобу під час годування груддю не рекомендується.
Побічні реакції: висипання, еритема, свербіж; нудота, блювання, діарея; головний біль та ін. (повний перелік можливих побічних реакцій наведено в інструкції для медичного застосування лікарського засобу).

- Висока ефективність при лікуванні інфекцій, спричинених грампозитивними бактеріями, у тому числі мультирезистентними штамми¹
- Зручність у застосуванні: 1 раз на добу (період напіввиведення – від 70 до 100 годин) в/в або в/м (біодоступність при в/м введенні становить 90–94%)²
- Високий профіль безпеки серед глікопептидів (у порівнянні з ванкомицином)³

¹ Shalh Svethsky, Leonard Leibovici, and Mical Paul / Comparative Efficacy and Safety of Vancomycin versus Teicoplanin: Systematic Review and Meta-Analysis/ ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Oct. 2009, p. 4069–4079.
² Згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Глітейк.
³ Cavalotti AB, Gonçalves AP, Almeida OS, Bugano OD, Silva E. Teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jun 16(6):CD007022. Review.

Відпускається за рецептом лікаря. Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Глітейк, ліофілізат для розчину для ін'єкцій. Інформація виключно для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 29.05.2017 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» і ПАТ «Галичфарм».

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM

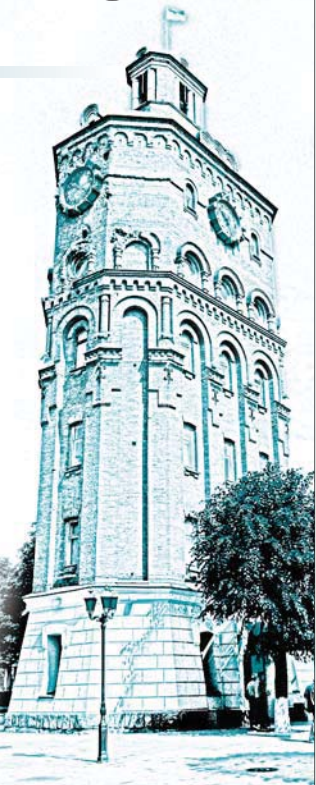


Асоціація
Ендокринологів
України

Науково-освітній проект
ШКОЛА
ЕНДОКРИНОЛОГА

18-19 червня 2018 р.,
м. Вінниця

EndSchool



Бетадин®

ПОВІДОН-ЙОД



Зрошення при стоматологічних та ЛОР операціях



Антисептична обробка ран та опіків



Гігієнічна та хірургічна дезінфекція рук



Дезінфекція шкіри перед хірургічною операцією, ін'єкціями, пункціями тощо



- Широкий спектр протимікробної дії щодо бактерій, вірусів, грибів, найпростіших
- Без розвитку резистентності
- Добре переноситься шкірою, слизовими оболонками та ураженими поверхнями
- Легко змивається водою
- Зберігається при кімнатній температурі



Побічні ефекти. Місцеві шкірні реакції гіперчутливості, алергічні реакції, свербіж, почервоніння, висипання, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції та інші. Особливі застереження. У новонароджених і дітей до 1 року повідон-йод слід використовувати тільки за суворими показаннями. Лікарська форма. Розчин для зовнішнього та місцевого застосування. 1 мл розчину містить: 100 мг повідон-йоду. Умови відпуску. Без рецепта. Фармакотерапевтична група. Антисептичні та дезинфікуючі засоби. Повідон-йод. D08A G02. Виробник. ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС, за ліцензією компанії МУНДІФАРМА А.Т., Швейцарія. Бетадин розчин Р.П. № UA/6807/03/01 від 23.08.2012. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування.

Представництво «ЕГІС ФАРМАС'ЮТИКАЛС ПЛС» в Україні:
04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38



Роль гіпофосфатемії у критично хворих пацієнтів

Електролітні розлади часто виникають у пацієнтів у критичному стані протягом терміну їх перебування у відділеннях інтенсивної терапії (ВІТ). Тому визначення рівня електролітів у пацієнтів ВІТ із наступною їх корекцією є загальноприйнятою практикою. Традиційно проводять визначення сироваткового вмісту трьох основних електролітів організму людини – калію, натрію та хлору, проте в пацієнтів ВІТ цих параметрів часто буває недостатньо. Сьогодні багато дослідників вказують на необхідність визначення рівня фосфору крові, оскільки за певних критичних станів зниження концентрації фосфору асоціюється зі зменшенням виживаності пацієнтів та впливає на перебіг патологічного процесу. Наскільки доречно проводити визначення цього показника та здійснювати його подальшу корекцію, ми спробуємо з'ясувати в цьому огляді.

Відомо, що фосфор відіграє важливу роль у забезпеченні широкого кола клітинних процесів. Так, він входить до складу фосфоліпідів, які беруть участь у побудові клітинних мембран. Фосфор також бере участь у синтезі аденозинтрифосфату (АТФ) – основного джерела енергії для забезпечення метаболізму клітини. Фосфориляція протеїнів є ключовим регуляторним механізмом активації цілої низки ензимів, включаючи й активацію кісткового сигнального каскаду. Фосфор у складі гідроксиапатиту забезпечує морфологічну структуру кістки. І нарешті, фосфат є невід'ємним компонентом нуклеїнових кислот – ДНК і РНК.

Основна частина загального фосфату тіла знаходиться в кістках як частина мінералізованого позаклітинного матриксу. Цей фосфатний пул є обмежено доступним і пов'язаний із кістковим метаболізмом. За добу близько 300 мг фосфату залишає кісткову тканину і приблизно стільки ж надходить до неї, однак це співвідношення може змінюватися під впливом багатьох чинників. На кістковий метаболізм фосфату впливають фактори, які впливають на утворення і руйнування кістки – паратгормон, вітамін D, статеві гормони, калієво-лужний баланс і генералізоване запалення.

Фосфат – переважно внутрішньоклітинний аніон із концентрацією близько 100 ммоль/л, тому концентрація його у сироватці крові не завжди відображає загальний вміст в організмі. Нормальні рівні сироваткового фосфату знаходяться в межах від 0,8 до 1,45 ммоль/л. Концентрація фосфату менше 0,8 ммоль/л свідчить про гіпофосфатемію, яку, у свою чергу, поділяють на помірну (рівень фосфату сироватки крові становить 0,32–0,65 ммоль/л) та тяжку (<0,32 ммоль/л).

Баланс фосфору є наслідком комплексної взаємодії між надходженням та видаленням фосфатів. Приблизно 1000 мг фосфату потрапляє до організму з їжею, дві третини з них абсорбуються, переважно в проксимальних відділах кишечника. Надлишок спожитого фосфату виводиться нирками для підтримання фосфатного балансу.

Можна виділити три основні причини гіпофосфатемії: знижене всмоктування в кишечнику, збільшена ниркова екскреція, внутрішній перерозподіл неорганічного фосфату. Перші дві причини зумовлені переважно хронічними захворюваннями та деякими генетичними синдромами, що впливають на метаболізм фосфату. У пацієнтів ВІТ найбільш частою причиною гіпофосфатемії є перерозподіл фосфату через мембрану клітини. Вона може бути спричинена численними клінічними станами:

- індуковане респіраторним алкалозом збільшення внутрішньоклітинного рН призводить до активізації гліколізу, що потребує входження в клітину глюкози і фосфату;
- призначення глюкози та інсуліну, що також стимулює переміщення фосфату в клітини разом із глюкозою;
- високі сироваткові рівні катехоламінів, таких як епінефрин та норепінефрин (незалежно, ендогенного чи екзогенного походження), викликають зниження рівню фосфату сироватки;
- поглинання фосфату клітинами підвищується за певних специфічних умов, таких як «синдром голодних кісток», та в разі хвороб зі швидкою проліферацією клітин, наприклад гострої лейкемії;
- ниркове виділення фосфату підвищується при метаболічному ацидозі та при застосуванні багатьох лікарських засобів (сечогінні, глюкокортикоїди, аміноглікозиди, антиретровірусні та цитостатичні препарати).

Гіпофосфатемія часто зустрічається у відділенні інтенсивної терапії, а критичні хворі піддаються підвищеному ризику розвитку цього стану в зв'язку з наявністю великої кількості причинних факторів. Серед найбільш частих критичних станів, які супроводжуються гіпофосфатемією, можна назвати сепсис, післяопераційний стан, травму, інфузійну терапію, рефідінг-синдром, порушення кислотно-основного стану (респіраторний алкалоз, метаболічний ацидоз), медикаментозну терапію (лікування глюкозою та інсуліном, симпатоміметиками, діуретиками), замісну ниркову терапію.

Симптоми гіпофосфатемії неспецифічні й суттєво залежать від її причини, тривалості та вираженості. Легка гіпофосфатемія, незалежно від швидкості розвитку, має зазвичай безсимптомний перебіг. Клінічні симптоми виявляють переважно в пацієнтів із тяжкою, а також хронічною гіпофосфатемією. Найчастіше це слабкість, біль у кістках, рабдоміоліз і змінений психічний статус.

Гіпофосфатемія в умовах ВІТ проявляється дихальною недостатністю через порушення скоротливості діафрагми і зниження серцевого викиду у зв'язку зі зниженням скорочувальної здатності міокарду. Зниження серцевого викиду може стати клінічно значущим та призводити до розвитку застійної серцевої недостатності, якщо концентрація фосфату в плазмі падає до рівня нижче 0,32 ммоль/л.

Гіпофосфатемія також асоціюється із серцевими аритміями, судомами, гемолізом, порушенням функції печінки й депресією функції лейкоцитів.

Вважається, що механізм цих явищ пов'язаний зі зменшенням доступності фосфатвмісних енергетичних джерел, зокрема аденозинтрифосфату (АТФ). Зниження вмісту 2,3-діфосфогліцерату (2,3-ДФГ) зміщує криву дисоціації оксигемоглобіну вліво та зменшує доставку кисню до периферичних тканин. Крім того, гіпофосфатемія також асоціюється зі зниженням оксигенації тканин після корекції рівня 2,3-ДФГ.

Розглянемо більш детально критичні стани, що найчастіше призводять до загрозливої для життя гіпофосфатемії.

Гіпофосфатемію часто виявляють у пацієнтів із тяжкими інфекціями та сепсисом. На сьогодні гіпофосфатемію і тромбоцитопенію розглядають як незалежні фактори ризику розвитку множинної органної недостатності при сепсисі. Точний механізм розвитку гіпофосфатемії невідомий, але припускають, що він може бути пов'язаний із підвищеною утилізацією фосфату імунними клітинами. За даними R. Shor, гіпофосфатемія корелює з тяжкістю захворювання й може навіть бути використана як прогностичний маркер у пацієнтів із сепсисом.

Е. Brotfain та співавт. (2016) оцінили потенційну клінічну роль і прогностичну значимість як ранньої гіпофосфатемії, так і тромбоцитопенії за клінічними наслідками у хворих із тяжким сепсисом. До аналізу ввійшли результати лікування таких пацієнтів. Групи формувалися залежно від наявності гіпофосфатемії та/або тромбоцитопенії протягом перших 24 год надходження у ВІТ: група 1 – рання гіпофосфатемія; група 2 – рання гіпофосфатемія та тромбоцитопенія, а група 3 – рання тромбоцитопенія. Коефіцієнт летальності був значно вищий у групах 2 і 3 (відповідно 25,9 і 22% порівняно з 9,3%, $p=0,034$).

Автори вважають, що гіпофосфатемія і тромбоцитопенія на ранній стадії сепсису, особливо в поєднанні, відображають ступінь первинної тяжкості сепсису. Поки що не ясно, чи гіпофосфатемія при сепсисі дійсно сприяє незалежному збільшенню летальності, чи є просто маркером тяжкості захворювання. Для кращого розуміння потенційної клінічної ролі цих показників у критичних септичних хворих необхідні подальші дослідження.

Також відомо, що гіпофосфатемія на ранніх стадіях сепсису є фактором ризику розвитку аритмій. Усунення дефіциту фосфору в таких випадках дозволяє істотно зменшити цей ризик. А. Schwartz та співавт. (2014) переконливо продемонстрували, що корекція дефіциту фосфору за допомогою внутрішньовенного введення в дорослих септичних хворих із гіпофосфатемією, що переведені в загальну палату інтенсивної терапії, супроводжується достовірним зниженням частоти аритмій (38% проти 63%, $p=0,04$). Таким чином, корекція дефіциту фосфатів може бути ефективною стратегією щодо зниження частоти виникнення нових аритмій у хворих із сепсисом.

Гіпофосфатемія часто розвивається в післяопераційний період. Особливо це стосується кардіохірургічних втручань та великих операцій на печінці. Також гіпофосфатемія нерідко виникає в пацієнтів із травмою.

Так, частота гіпофосфатемії (менше 0,8 ммоль/л) після торакальних хірургічних втручань складає 56%, операцій на серці – 50% (Goldstein J., Vincent J.L., 1985), на печінці – 100% (RSalem R., Tray K., 2005), у травма-тологічних пацієнтів – 70% (Daily W.H., 1990).

Надзвичайно часто гіпофосфатемія розвивається після великих операцій на печінці. Механізми, що її викликають, включають як переміщення фосфату в гепатоцити, так і його втрату нирками. Майже у всіх пацієнтів спостерігається гіпофосфатемія протягом першого післяопераційного тижня. Рівень фосфату знижується до крайньої нижньої точки приблизно протягом 2 днів і поступово відновлюється в подальшому. Тому саме в перші дні після втручання слід очікувати розвитку ускладнень, спричинених гіпофосфатемією, та вчасно коригувати їх.

Гіпофосфатемія також розвивається у постраждалих від опіків (особливо у випадку тяжких опіків), коли втрата фосфату відбувається через шкіру. У ретроспективному дослідженні О. Castana та співавт. (2009) у хворих із тяжкими опіками зазначають значне зниження рівня фосфату плазми між 2-м і 6-м днем після опіку. Тяжка гіпофосфатемія, що розвивається в таких пацієнтів, може тривати до 18-20 днів. У таких випадках доцільно додатково призначати препарати фосфору в помірних дозах із розрахунку на вагу тіла.

Одна з поширених причин гіпофосфатемії пов'язана з синдромом відновлення харчування (refeeding-синдромом). Він розвивається в пацієнтів, які починають отримувати їжу після тривалого періоду недостатнього харчування. Біохімічні порушення зазвичай виникають у перші 3-4 дні після відновлення харчування і супроводжуються насамперед гіпофосфатемією. Патогенез цього синдрому полягає в наступному. Під час недогодовування або повного припинення надходження поживних речовин відбувається виснаження внутрішньоклітинних запасів фосфатів, магнію та калію, хоча їх сироваткова концентрація може тривалий час залишатися на нормальному рівні. З іншого боку, при тривалому недоїданні організм починає перебудовувати метаболізм із вуглеводного обміну на використання білку та жирів, виснажуючи запаси м'язової та жирової тканини. Із поверненням до нормального харчування різке насичення вуглеводами призводить до раптової перебудови з жирового обміну на вуглеводний, що збільшує секрецію інсуліну. Як відомо, інсулін стимулює анаболічні процеси (синтезу глікогену, жиру та білку), які потребують фосфорилювання проміжних сполук та інтенсивної витрати внутрішньоклітинних фосфатів. Внутрішньоклітинне депо фосфату поповнюється за рахунок швидкого його переходу з плазми крові до клітин, внаслідок чого розвивається гіпофосфатемія. На практиці клініцисти найчастіше спостерігають безсимптомну гіпофосфатемію, однак її тяжкі випадки можуть проявлятися генералізованою м'язовою слабкістю, вентиляційною недостатністю та дисфункцією міокарда. Для запобігання цим порушенням фахівці рекомендують паралельно розпочинати відновлення харчування та корекцію електролітного балансу, у першу чергу гіпофосфатемії.

У зв'язку зі значним поширенням гіпофосфатемії в критично хворих пацієнтів часта лабораторна перевірка рекомендована, особливо у згаданих групах високого ризику. Зазвичай рекомендують коригувати гіпофосфатемію в гіпофосфатемічних пацієнтів за наявності специфічної симптоматики, оскільки сьогодні не доведено, що незалежна корекція гіпофосфатемії у безсимптомних пацієнтів покращує наслідки лікування (Amanzadeh J. et al., 2006).

Залежно від клінічної ситуації корекція гіпофосфатемії може проводитися пероральними або внутрішньовенними препаратами фосфату. Найбільш важливим фактором при виборі замісної терапії є наявність у пацієнта ознак чи симптомів виснаження фосфатів. Корекція внутрішньовенним шляхом рекомендується при тяжкій гіпофосфатемії (рівень фосфату <0,32 ммоль/л) і в пацієнтів, які одночасно мають серцеву дисфункцію, дихальну недостатність, м'язову слабкість або порушення оксигенації тканин (Yang Y. et al., 2013).

Для корекції легкої та помірної безсимптомної гіпофосфатемії достатньо пероральних препаратів фосфору з корекцією етіологічних факторів, які призвели до розвитку гіпофосфатемії.

Сучасні можливості корекції гіпофосфатемії, у тому числі з використанням внутрішньовенних форм, створюють сприятливі передумови для підвищення ефективності інтенсивної терапії у хворих із критичною патологією різного генезу.

Підготував В'ячеслав Килимчук



Знеболювальний та опіоїдзберігаючий ефект парекоксибу після великих абдомінальних втручань

У багатьох дослідженнях парексисиб продемонстрував виражений знеболювальний ефект після різноманітних оперативних втручань, зокрема міні-інвазивних операцій на шлунково-кишковому тракті (ШКТ). Але сьогодні даних щодо ефективності цього препарату в разі великих відкритих абдомінальних втручаннях недостатньо. Пропонуємо читачам ознайомитися з дослідженням американських вчених, яке було присвячене вивченню саме цього питання.

Відомо, що неадекватне знеболення після оперативних втручань збільшує тривалість госпіталізації, витрати на лікування та ризик розвитку хронічного больового синдрому. Та незважаючи на розуміння цих наслідків, контроль післяопераційного болю, на жаль, у багатьох випадках виявляється незадовільним. Так у чому ж причина?

Основна проблема полягає в тому, що більш інтенсивна аналіз асоціюється з вищою частотою небажаних наслідків. Ефективне знеболення забезпечують наркотичні анальгетики, але їх застосування водночас пов'язане з великим ризиком появи нудоти, блювання, закрепу тощо, а все це суттєво сповільнює післяопераційне відновлення. Тому сучасні рекомендації з лікування післяопераційного болювого синдрому спрямовані на зменшення застосування опіатів. Для цього був запропонований мультимодальний анальгетичний підхід, який передбачає одночасне призначення кількох знеболювальних засобів із різним механізмом дії. Зазвичай така схема передбачає включення неселективних нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), селективних інгібіторів циклооксигенази (ЦОГ), парацетамолу.

Хоча неселективні НПЗП ефективні в лікуванні післяопераційного болю, вони пов'язані з ризиком гастроінтестинальних ускладнень, зокрема виразкування та кровотеч. Це є наслідком пригнічення ЦОГ-1 типу (ЦОГ-1) – ферменту, що відіграє важливу роль у низці фізіологічних процесів, у тому числі в захисті слизової оболонки ШКТ. Неселективні НПЗП можуть також посилювати післяопераційну кровотечу через ЦОГ-1-опосередковане інгібування агрегації

тромбоцитів. У свою чергу, ЦОГ-2 відповідає за розвиток запалення, і саме вона є мішенню для терапевтичного втручання. Тому селективні інгібітори ЦОГ-2 (коксиби) характеризуються меншим ризиком гастроінтестинальних несприятливих ефектів, аніж неселективні НПЗП.

Парекоксиб – ін'єкційний селективний інгібітор ЦОГ-2, схвалений для лікування післяопераційного болю у щонайменше 80 країнах світу. Попередні дослідження показали, що парекоксиб ефективно зменшує післяопераційний біль і потребу в опіоїдних аналгетиках при різних хірургічних втручаннях, зокрема ортопедичних, гінекологічних, лапароскопічних абдомінальних. Свіжий аналіз M.N. Essex і співавт. (2017) було призначено вивченню ефективності парекоксибу після лапаротомічних втручань.

Пацієнти та методи

Для аналізу були використані результати великого рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження, в якому вивчали ефективність парекосибу в лікуванні післяопераційного болю після некардіохірургічних втручань. Пацієнти після відновлення після анестезії були рандомізовані в групи парекосибу та плацебо. Парекосиб застосовували в такому режимі: початкова доза 40 мг внутрішньовенно на 1-й день після операції, далі – 20 мг внутрішньовенно або внутрішньом'язово через кожні 12 год (шонайменше протягом 3 днів).

За потреби дозволялося використання додаткової аналгезії (морфін у режимі контрольованої пацієнтом аналгезії чи болюсного введення).

Результати

У групи лікування плацебо і парексисом увійшли 126 і 111 пацієнтів відповідно. Групи були подібними за демографічними характеристиками та проведеними операціями.

У групі парексису були зафіксовані значно нижчі середні показники інтенсивності порівняно з групою плацебо на 2-й та 3-й день після операції (рис. 1). Так, середній показник за шкалою SPI-24 у групі парексису був на 33 та 35% нижчим за такий у групі плацебо на 2-гу і 3-тю добу відповідно (обидва $p < 0,001$). Абсолютна різниця між групами лікування становила 11 балів на 2-й день і 9,3 бала на 3-й день дослідження.

Обмеження активності внаслідок болю також було достовірно меншим у групі пацієнтів, що отримували паретоксипу порівняно з плацебо – на 1,1 бала на 2-й день (на 29%; $p<0,001$) і на 0,9 бала на 3-й день (на 36%; $p<0,001$).

Статистично значущим було й зниження споживання морфіну в групі парексису порівняно з групою плацебо (рис. 2): на 45% – у перші 24 год, на 41% – через 48 год і на 40% – через

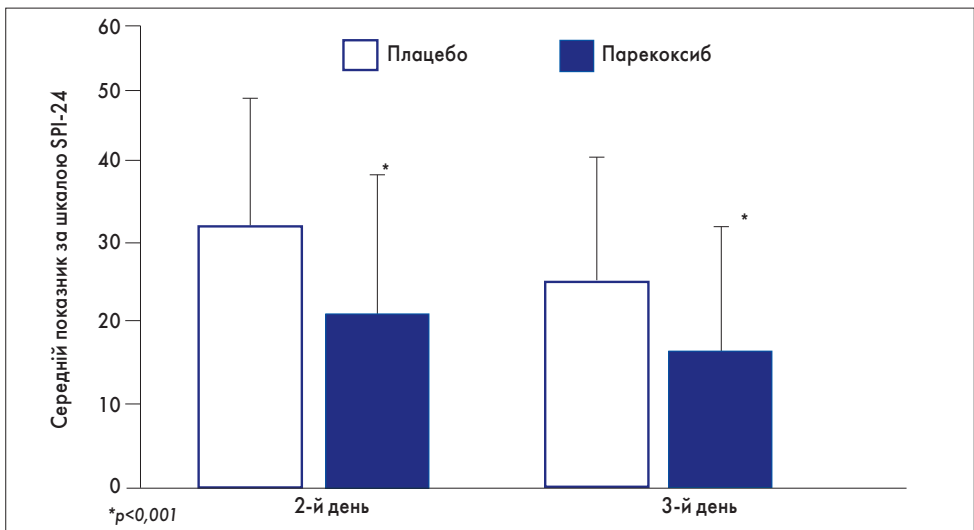


Рис. 1. Середній показник інтенсивності больового синдрому за шкалою SPI-24 у групах парексису та плацебо на 2-й та 3-й день після операції

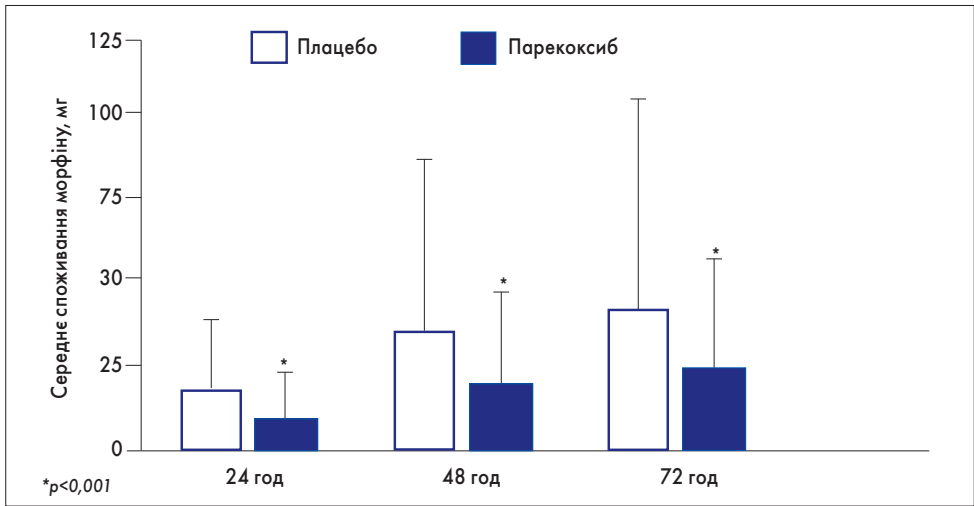


Рис. 2. Кумулятивне споживання морфіну в групах парексоксибу та плацебо після операції

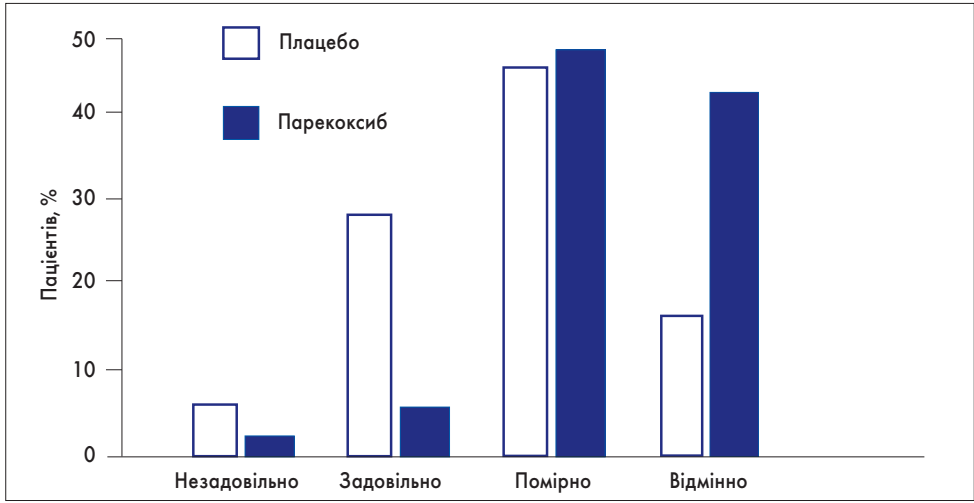


Рис. 3. Оцінка якості знеболення пацієнтами в групах парекоксибу та плацебо після операції

72 год (всі $p < 0,001$). Ризик виникнення ≥ 1 симптому, пов'язаного з опіїдами, також був меншим у групі парекоксибу, ніж у групі плацебо, на 2-й день (відносний ризик 0,75; $p < 0,001$).

Пацієнти й лікарі дали кращу оцінку якості знеболення в групі парексиксибу порівняно з плацебо ($p < 0,001$). Так, значно більший відсоток пацієнтів у групі парексиксибу (44%) оцінили знеболення як «відмінне» порівняно з групою плацебо (17%). Крім того, менше пацієнтів оцінили аналгезію як «погану» чи «задовільну» в групі парексиксибу (8%), ніж у групі плацебо (36%) (рис. 3).

Висновок

Це дослідження продемонструвало, що включення внутрішньовенного парексиду до мультимодальної схеми післяопераційної аналгезії після лапаротомічних втручань суттєво покращує якість знеболення та сприяє зменшенню споживання наркотичних анагетиків.

За матеріалами статті: Parecoxib relieves pain and has an opioid-sparing effect following major gastrointestinal surgery. M.N. Essex et al. Int J Gen Med. 2017 Sep 28;10:319-327.
PP-DYN-UKR-0002

Переклала з англ. **Наталя Міщенко**

Статтю надруковано за підтримки Представництва
«Пфайзер Експорт Бі. Ві.» в Україні.



Представляємо
єдиний ін'єкційний
парексис в Україні⁴

Сучасне знеболення
**Набагато
сильніше**

Хірургічна сила. Амбулаторна безпека.

- ✿ **Потужний анальгетичний ефект:**
40 мг перевищує за силою дії 6 мг морфіну та дорівнює 12 мг морфіну в/м (при операції гінекологічної лапаротомії)¹
- ✿ **Швидка і тривала дія:**
Анальгезія за 7–13 хвилин в/в або в/м введення тривалістю від 6 до більше ніж 12 годин в залежності від дози ²
- ✿ **Клінічний профіль специфічного ЦОГ-2 інгібітора:**
Не впливає на агрегацію тромбоцитів та час кровотечі ^{3**}
Перевершує традиційні НПЗП^{3*} за гастродуоденальною безпекою^{5,6}

ДИНАСТАТ (парексисб натрію), порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій по 40 мг у флаконах №10. Порошок ліофілізований для приготування розчину для ін'єкцій по 40 мг у флаконах №1, №5 у комплекті із розчинником в ампулах.

[illegible]

*НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби; **дослідження на здорових добровольцях.



Pfizer За додатковою інформацією звертайтеся у
Представництво «Пфайзер Експерт Бі. Бі.» в Україні:
03038, м. Київ, вул. Амосова, 12, Бізнес-Центр «Horizon Park»
Тел. (044) 391-60-50

Список литературы: 1. Maken TP, Gordon S, Hubbard R, et al. The cyclooxygenase-2-specific inhibitor parecoxib sodium as effective as 12 mg of morphine administered intramuscularly for treating pain after gynecologic laparoscopy. *Anesth Analg*. 2005;100:454-460. 2. Ветрилли ди Джузеппе. Оценка эффективности применения паркоксиба натрия для лечения ЗАТРЕПЕРИТО. Наказ №17.10.14 № 730. Реферативное резюме № U425/25-10.04/2286/012 и №27 от 27.08.2015 г. 3. Novotz R, Lajpelt A, Kuss M, et al. Parecoxib Sodium does not impair Patient's quality in Healthy Elderly and Non-Elderly Individuals. *Annals Perioperative Medicine*. 2015;2(1):465-474. 4. Державний реєстр лікарських засобів. Пошуку лікарських засобів. Паркоксіб. Доступно по адресу: <http://www.dkr.ua/> 30.10.2015. 5. Stoltz-Russ, Kuss R, et al. *Use of Omuonal effects of Parecoxib Sodium in healthy elderly subjects*. The AMERICAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY. 2002; 97(11):68-71. 6. Harris, Stoltz, LeComte et al. Parecoxib sodium demonstrates Q safety comparable to placebo in healthy subjects. *Journal of clinical gastroenterology*. 2004;38(10):575-580.

Послеоперационная опиоидная гипералгезия: эффективные пути профилактики

18-21 апреля в Киеве состоялся юбилейный X Британско-украинский симпозиум по анестезиологии и интенсивной терапии «Фокус на эффективности и комфорте». Традиционно в этом научном форуме приняли участие ведущие лекторы и врачи-консультанты из Украины, Великобритании и ряда других стран. Выступления, прозвучавшие на симпозиуме, во многом касались вопросов внедрения современного международного опыта обезболивания, анестезиологического обеспечения, интенсивной терапии критических пациентов и т. д. Много внимания было уделено эффективному послеоперационному обезболиванию и предотвращению развития хронической послеоперационной боли. О современных возможностях профилактики одного из ведущих факторов хронизации послеоперационной боли – опиоид-ассоциированной гипералгезии рассказал доктор медицинских наук, профессор Евгений Дмитриевич Чумаченко (Франция).



Е.Д. Чумаченко

В Европейском Союзе ежегодно выполняется более 40 млн оперативных вмешательств, после которых у 10% пациентов формируется хроническая послеоперационная боль (ХПОБ). На сегодняшний день ХПОБ рассматривается как важная социально-экономическая проблема. ВОЗ в последнем пересмотре классификации болезней (ICD11) вынесла ХПОБ в отдельную нозологическую единицу, находящуюся в разделе «Хроническая боль».

ХПОБ – это устойчивая боль, которая развивается в процессе оперативного вмешательства и может иметь различные проявления. Выделяют несколько вариантов ХПОБ: отсутствие боли до операции и формирование устойчивой боли после ее проведения; устойчивая боль в зоне операции до и после ее проведения; хроническая боль без связи с операцией до ее проведения и устойчивая послеоперационная боль после операции (фибромиалгия, мигрень и т. д.).

Выделяют ряд факторов, предрасполагающих к развитию ХПОБ. Сюда относят хроническую боль любой локализации, прием опиоидных анальгетиков по поводу хронической боли, наличие зависимости (наркотической, алкогольной, табакокурение), психологическую нестабильность, депрессивное или тревожное состояние. Одним из важнейших факторов хронизации послеоперационной боли у взрослых пациентов является ее интенсивность. Хронизации боли также способствует значительный травматизм тканей во время операции, повторные операции, повреждение нервных структур, большая длительность вмешательства. Отдельным пунктом выделяют периоперационное назначение не обоснованно завышенных доз опиоидов.

На последующую динамику болевого синдрома и послеоперационную реабилитацию положительно влияют адекватное периоперационное обезболивание с плавным переходом в послеоперационную аналгезию (так называемая аналгетическая эстафета) и отсутствие боли в течение первых 4-6 ч после оперативного вмешательства.

В структуре острой послеоперационной боли выделяют ноцицептивный компонент и гипералгезию. Причем именно от степени гипералгезии во многом зависит выраженность послеоперационной боли и риск ее хронизации. Поэтому в качестве компонента периоперационного обезболивания должна обязательно применяться антигипералгетическая терапия.

Гипералгезия – это выраженный болевой ответ на легкое ноцицептивное раздражение (незначительное воздействие на болевые рецепторы). Гипералгезию следует отличать от аллодинии – болевых ощущений, возникающих при воздействии неноцицептивных стимулов (например, прикосновение). Различают первичную гипералгезию, возникающую на уровне повреждения и воспаления (феномен периферической сенсibilизации), и вторичную, которая развивается вне зоны воспаления (центрального гипервозбуждения).

Формирование периферической гипералгезии происходит при участии кожных полимодальных ноцицепторов, которые реагируют на термические и механические стимулы, и рецепторов внутренних органов, реагирующих на механическое растяжение

или спастическое сокращение. Реактивность данных рецепторов зависит от окружающей тканевой среды, в частности наличия в ней определенных аллогенных субстанций (серотонин, брадикинины, ионы водорода и калия) и сенсibilизаторов, повышающих чувствительность к внешним стимулам (простагландины, лейкотриены, гистамин и т. д.), субстанции Р и т. д. Ключевую роль в развитии гипералгезии и аллодинии играют так называемые немые рецепторы на внутренних органах и суставах, которые активизируются при развитии воспаления.

Центральные механизмы развития гипералгезии очень близки к нейропатической боли. И гипералгезия, и аллодиния сопровождаются повышением возбудимости и чувствительности ноцицептивных нейронов в задних рогах спинного мозга, а также высвобождением около 20 видов нейротрансмиттеров. Особое внимание следует уделить рецептору NMDA (N-methyl-D-aspartate), который в базовом состоянии неактивен, поскольку его каналы закрыты ионами магния. При ноцицептивном стимуле данные каналы открываются, что приводит к массивному входу кальция внутрь клетки. Это провоцирует пресинаптическое высвобождение глутамата, приводящего к повышению возбудимости.

Было показано, что на формирование гипералгезии может оказывать влияние выбор применяемых анальгетиков. Как известно, существует три основных компонента общего обезболивания: наркоз с угнетением сознания и амнезией, миорелаксация, ноцицептивная блокада с применением опиоидов. В 2000 г. B. Guignard и соавт. показали, что у пациентов, получавших синтетические опиоиды во время анестезии, послеоперационная боль была заметно сильнее по сравнению с пациентами, у которых данные препараты не применялись. Через некоторое время E. Celerier и соавт. установили, что опиоиды вызывают одновременно аналгезию и гипералгезию, причем продолжительность гипералгезии гораздо больше таковой аналгезии. Особенно это было характерно для высоких доз опиоидов.

Парадоксальный феномен вызванной опиоидами гипералгезии в настоящее время связывают с постоянной сенситизацией нервной системы, при которой возбуждающие механизмы, особенно NMDA-опосредованные, играют критическую роль.

Таким образом, анестезиологи применяют в своей повседневной практике группу медикаментов, способных вызывать глубокую постоперационную гипералгезию и хронизацию острой послеоперационной боли. Эти данные заставили пересмотреть догму о необходимости обязательного периоперационного применения опиоидов.

Вероятность развития гипералгезии определяется общей дозой опиоидов, которую получит пациент (кумуляция), а не скоростью и длительностью их введения.

Предупредить развитие гипералгезии позволяют следующие подходы:

- использование эпидуральной аналгезии (даже ограниченной только периоперационным периодом);
- профилактика гипералгезии и острой боли;
- снижение общего воспалительного ответа на хирургическую травму;

- периферическая локорегионарная анестезия, как проводниковая, так и с помощью инфильтрации местными анестетиками.

Уменьшить общую дозу опиоидов позволяют опиоидсберегающие средства (антигипералгетики). Сюда относят паралетамол, нефопам, нестероидные противовоспалительные препараты, габапентиноиды, дексаметазон, трамадол, клонидин, дексмететомидин. Антигипералгетиком выбора является кетамин, относящийся к группе антагонистов NMDA-рецепторов. Препарат вводится периоперационно в дозе менее 0,5 мг/кг массы тела (чаще всего это 0,15-0,2 мг/кг). Анальгетический эффект кетамина превышает фармакологический и длится более пяти периодов полувыведения. Малые дозы кетамина не приводят к развитию таких нежелательных эффектов, как дисфория, тошнота, рвота, задержка пробуждения, усиление опиоидной депрессии дыхания. Кетамин рекомендуется вводить во время индукции, а не заблаговременно до операции. Это может быть плановое введение в виде постоянной инфузии в дозе 1 мкг/кг/мин или в качестве экстренной поддержки при недостаточно эффективной «классической» аналгезии в ближайшем послеоперационном периоде.

Кетамин потенцирует антиноцицептивный эффект морфина, снижает развитие острой толерантности к морфину и вероятность развития гипералгезии.

Следующей группой препаратов, способных уменьшить гипералгезию, являются габапентиноиды. Периоперационное использование габапентиноидов (габапентин/прегабалин) уменьшает послеоперационную боль, потребность в опиатах, количество побочных эффектов, но увеличивает риск седации.

Кроме того, при использовании препаратов данной группы достаточно высок риск побочных эффектов со стороны ЦНС (амнезия, атаксия, головокружение, дизартрия, нистагм, тремор, нарушения координации и т. д.), сердечно-сосудистой системы (вазодилатация, артериальная гипотензия), ЖКТ (тошнота, рвота, анорексия, диарея, метеоризм), крови (лейкопения, тромбоцитопения), опорно-двигательного аппарата (артралгия, миалгия), мочеполовой системы (недержание мочи). Следует уточнить, что эти побочные эффекты развиваются в случае длительного приема. Однократное использование габапентиноидов в качестве премедикации минимизирует риск перечисленных осложнений.

Средняя доза габапентина составляет 900 мг (150-1800 мг), прегабалина – 150 мг (75-300 мг). Гипералгетический эффект данных препаратов мало зависит от дозы, поэтому превышать указанные их средние дозировки нет потребности. Габапентин или прегабалин назначают вечером накануне операции и утром в день ее проведения. Эти препараты особенно показаны при синдромах общей тревоги и катастрофизма. Если пациент получает указанные препараты длительно, ни в коем случае не следует допускать резкой остановки лечения во избежание синдрома отмены.

Нефопам был разработан еще в начале 1970-х гг. как антидепрессант и миорелаксант. В последующее время в ходе клинических исследований совершенно случайно

было обнаружено дополнительное обезболивающее свойство препарата. В 1981 г. нефопам начал использоваться как анальгетик для лечения острых болевых синдромов. Позже было показано, что нефопам является центральным неопиоидным анальгетиком, оказывающим спинальное и супраспинальное действие. Кроме того, нефопам обладает антигипералгетическим действием, что дает возможность использовать препарат с целью профилактики гипералгезии. Нефопам фундаментально отличается от всех центральных анальгетиков (морфин, кодеин, пропоксифен, пентазоцин и др.), не фиксируется на опиоидных рецепторах, без антагонизации налоксоном, не вызывает депрессии дыхания.

Нефопам может вводиться внутривенно либо перорально. В случае внутривенного применения препарат должен обязательно вводиться медленно – 1 ампула 20 мг не менее чем за 45 мин. Риск развития побочных эффектов при такой скорости введения минимален. Намного удобнее принимать препарат перорально в капсулах. Средняя суточная доза нефопама должна составлять 60 мг (по 20 мг 3 р/день), максимальная суточная доза – 120 мг.

Широко известный лидокаин является не только анестетиком и анальгетиком. При внутривенном введении препарат обладает противовоспалительным, антитромботическим, бронхорасширяющим, антибактериальным, нейропротекторным и антигипералгетическим эффектами. Следует помнить, что лидокаин может вызывать судороги (при введении в высоких концентрациях), тошноту, головную боль, респираторные (тахипноэ, диспноэ, апноэ) и сердечно-сосудистые нарушения.

Протокол обезболивания с использованием лидокаина позволяет снизить дозу опиоидов как во время операции, так и в послеоперационном периоде.

Согласно рекомендациям Французского общества анестезиологов (SFAR), с целью снижения риска развития острой толерантности к опиоидам в послеоперационном периоде и опиоид-ассоциированной гипералгезии, следует максимально ограничивать периоперационный расход опиоидов. Этого можно достичь назначением антигипералгетиков. В качестве препарата выбора рекомендуется кетамин, который следует вводить периоперационно болюсно в дозе 0,15-0,5 мг/кг после индукции. При длительных оперативных вмешательствах кетамин следует вводить в виде пролонгированной инфузии со скоростью 0,125-0,25 мг/кг/ч и прекращать его введение за 30 мин до завершения операции. Доказательств относительно преимуществ сочетанного применения нескольких антигипералгетиков не имеется.

Таким образом, сегодня в арсенале анестезиологов имеется достаточно широкий набор препаратов, позволяющих эффективно снижать риск развития вызванной опиоидами гипералгезии, а следовательно, и риск хронизации послеоперационной боли. В то же время не следует забывать, что каждый пациент должен получать опиоиды только в соответствии с реальной потребностью.

Подготовил Вячеслав Килимчук



Сочетание дупликационной кисты желудка и эктопии поджелудочной железы: трудности предоперационной диагностики и необходимость хирургического лечения врожденных аномалий развития

Удвоение пищеварительного тракта является крайне редкой врожденной аномалией, возникающей в любой части желудочно-кишечного тракта, наблюдаемое в 1 случае на 100 тыс новорожденных. Наиболее часто дупликационные кисты развиваются в тонкой кишке (47-70%), реже они наблюдаются в толстой кишке (20%), пищеводе (17%), двенадцатиперстной кишке (2-12%) и желудке (4-8%) [1]. В большинстве наблюдений подобные аномалии выявляются в детском возрасте, значительно реже – у взрослых. В некоторых наблюдениях дупликационные кисты желудка сочетаются с другими аномалиями развития внутренних органов, в частности поджелудочной железы (ПЖ). При этом дупликационные кисты, как правило, являются случайной интраоперационной находкой при вмешательствах, предпринятых по поводу другой хирургической патологии, в то время как точный предоперационный диагноз устанавливается крайне редко. В данной статье описан случай лечения пациента с выявленным на предоперационном этапе сочетанием дупликационной кисты желудка и эктопии ПЖ.

Клинический случай

Больной Б., 33 лет, поступил в клинику Института в плановом порядке 15.03.2018 с жалобами на боли, чувство тяжести в эпигастрии и правом подреберье, тошноту, периодически – рвоту, слабость.

Из анамнеза – в 2013 году впервые отметил появление тяжести в эпигастрии и правом подреберье, в связи с чем неоднократно был осмотрен хирургом и гастроэнтерологом по месту жительства. Так же неоднократно выполнены инструментальные исследования по месту жительства (УЗИ органов брюшной полости, компьютерная томография – КТ) имели противоречивые данные: киста гепатодуоденальной связки, киста холедоха, киста головки ПЖ, киста печени. Упомянул о приступах перенесенного острого панкреатита. В течение последних двух месяцев отмечает значительное ухудшение состояния: появление болей, тошноты, рвоты съеденной пищей. С диагнозом «киста печени» был направлен в клинику института.

При поступлении состояние больного оценено как средней тяжести. Больной находится в сознании. Пациент нормостенического телосложения, несколько пониженного питания. В легких прослушивается везикулярное дыхание. Тоны сердца ясные, ритмичные. Пульс симметричный, удовлетворительного наполнения и напряжения. Частота сердечных сокращений – 76 уд/мин, артериальное давление – 130/80 мм рт. ст. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон. Мочеиспускание свободное. Диурез достаточный.

Язык влажный, обложен у корня беловатым налетом. Живот правильной формы, участвует в акте дыхания. Пальпаторно – живот мягкий, доступен

глубокой пальпации, умеренно болезнен в правом подреберье. Печень – у края реберной дуги, селезенка не увеличена. Дополнительные образования в брюшной полости не определяются. Перитонеальных знаков нет. Аускультативно – активная перистальтика, «шума плеска» нет. Дефекация – без особенностей.

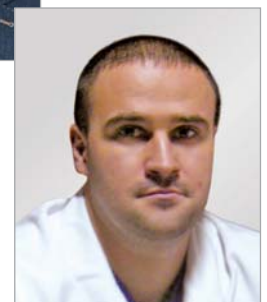
Лабораторные показатели – без отклонений от возрастной нормы.

По данным УЗИ в брюшной полости определяется кистозное образование, исходящее либо из стенки желудка, либо из двенадцатиперстной кишки, либо киста холедоха.

По данным КТ с контрастным усилением в правом подпеченочном пространстве, тесно прилегая к стенке антрального и пилорического отделов желудка, визуализируется кистозное образование размером 60×26×55 мм с неравномерно выраженной капсулой толщиной до 8 мм, которое исходит, вероятнее всего, из стенки желудка. Стенка кисты незначительно накапливает контрастное вещество. В просвете кисты – гиперденсный фрагмент размером до 35×23 мм, плотностью около 60 НУ, с неровными четкими контурами, без признаков накопления контрастного вещества (вероятнее всего – сгусток крови). Выходной отдел желудка и луковица двенадцатиперстной кишки деформированы, их просвет сужен. Верхний полюс образования прилегает к желчному пузырю и висцеральной поверхности 5-го сегмента печени. По нижнему краю образования определяется участок мягкотканной плотности, по структуре и характеру контрастирования соответствующий ткани ПЖ (эктопированная ПЖ), размером до 35×40 мм, связанный с передней поверхностью ПЖ перешейком толщиной



А.М. Тищенко



Е.В. Мушенко

до 10 мм. В толще фрагмента видны ветви панкреатодуоденальной артерии (рис. 1, 2).

Заключение КТ. Кистозное образование брюшной полости. КТ-картина более соответствует дупликационной кисте желудка с признаками внутрикистозного кровоизлияния на фоне эктопированной ПЖ.

По данным эндоскопического исследования желудка определяется сдавление извне антрального отдела желудка округлым образованием, закрывающим выходное отверстие желудка по типу клапана. Признаки эритематозной гастропатии. Пройти эндоскопом в двенадцатиперстную кишку не удалось.

После предоперационной подготовки больной был прооперирован в плановом порядке 20.03.2018 г. Выполнена верхнесрединная лапаротомия. При ревизии: в антральном отделе желудка, распространяясь на привратник и исходя из задней стенки, определяется округлое кистозное образование размером 8×7 см, деформирующее выходной отдел желудка, по нижнему контуру которого определяется эктопированная ПЖ размером 5×3 см, исходящая из верхнего края головки ПЖ. Последняя интимно связана с кистозным образованием стенки желудка. Вследствие больших размеров кистозного образования и связи его мышечного слоя с мышечными волокнами привратника по задней стенке локальное иссечение дупликационной кисты не представляется возможным.



Рис. 1. Компьютерная томография больного Б., 33 лет. Дупликационная киста желудка (белая стрелка), которая не имеет связи с просветом желудка (черная стрелка), с наличием в ее просвете сгустка крови (#), по нижнему контуру которой проходит эктопированная ПЖ (*)



Рис. 2. Компьютерная томография больного Б., 33 лет. Наличие перегородки из слизистой оболочки (белая стрелка) между просветом кисты (*) и просветом желудка (#)

Была выполнена резекция желудка по Бильрот-1 с резекцией эктопированной ПЖ (рис. 3-6). В двенадцатиперстную кишку трансанально введен зонд № 18. Рана ушита с оставлением в брюшной полости двух перчаточко-трубчатых дренажей.



Рис. 3. Этап операции. Ревизия органов брюшной полости: определяется выбухание передней стенки желудка над дупликационной кистой (белая стрелка) с эктопированной ПЖ по нижнему ее контуру (черная стрелка)

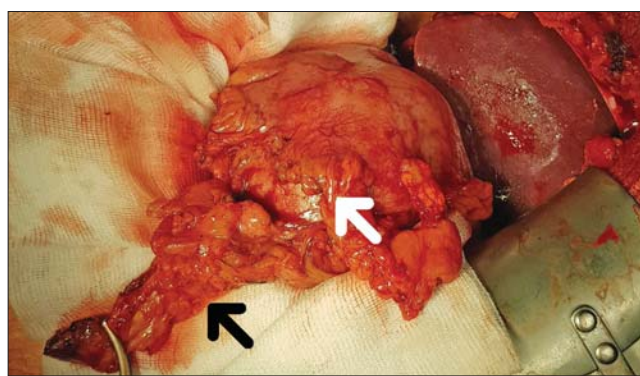


Рис. 4. Этап операции. Эктопированная ПЖ (черная стрелка) мобилизована, просматривается киста задней стенки желудка (белая стрелка)

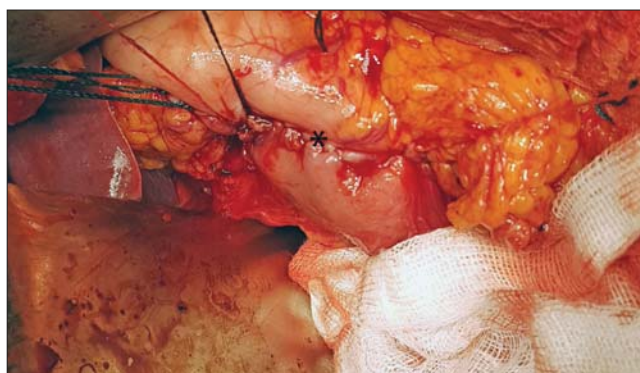


Рис. 5. Этап операции. Выполнена резекция желудка по Бильрот-1, сформирован гастродуоденоанастомоз (*)

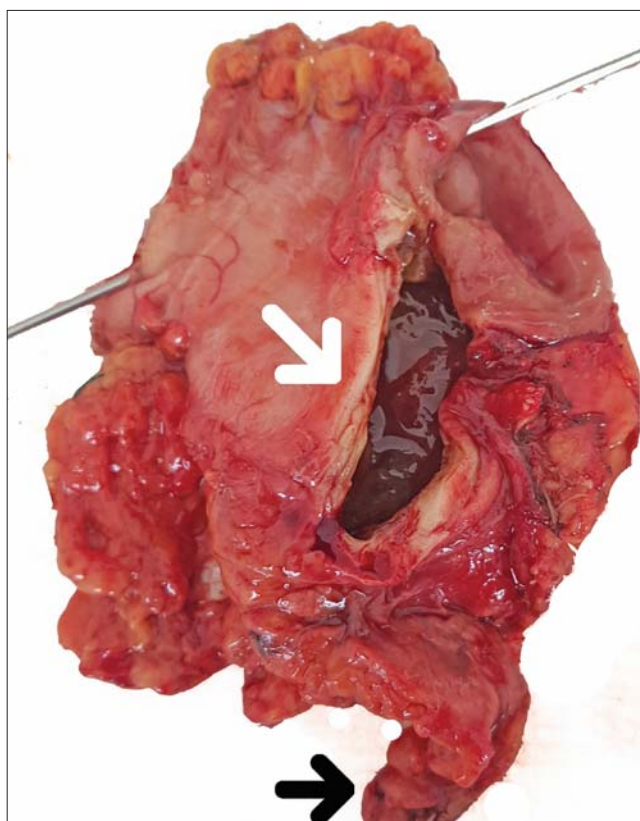


Рис. 6. Удаленный макропрепарат. Вскрыта дупликационная киста желудка (белая стрелка), в которой содержится сгусток крови, эктопированная ПЖ отмечена черной стрелкой. В просвет желудка через двенадцатиперстную кишку введен желобоватый зонд – связь просвета желудка с кистой отсутствует

Послеоперационный период протекал без осложнений. Назодуоденальный зонд удален на 5-е послеоперационные сутки, дренажные конструкции – на 6-е. Раны зажили первичным натяжением. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение хирурга по месту жительства на 10-е послеоперационные сутки.

Гистологическое исследование препарата из удаленных тканей показало, что стенка кисты состоит из элементов стенки желудка с признаками атрофического гастрита, структура эктопированной ПЖ соответствует структуре нормальной ПЖ.

Больной осмотрен через 1 месяц – жалоб не предъявляет, диету не соблюдает.

Обсуждение

Удвоение органов желудочно-кишечного тракта – сравнительно редкая патология, которая может локализоваться на всем его протяжении от ротовой полости до прямой кишки, однако наиболее часто выявляется в тонкой кишке [2]. При этом дупликационные кисты желудка являются наиболее редкими, они встречаются примерно в 0,001% случаев среди общей популяции и составляют 4% от наблюдений всех дупликаций желудочно-кишечного тракта [3]. Большинство дупликационных кист желудка выявляются в детстве, поскольку приобретают симптомное течение. При этом в 67% случаев они выявляются в возрасте до 1 года, в то время как в возрасте старше 12 лет – менее чем в 25% наблюдений. Данная аномалия развития вдвое чаще отмечается у женщин [4]. Необходимо отметить, что большинство дупликационных кист желудка располагаются по большой кривизне желудка либо по его задней стенке [4, 5]. В 80% случаев дупликационные кисты не имеют связи с желудком, в остальных случаях фиксируется тубулярное сообщение с просветом желудка [2].

Сочетание дупликаций желудка и ПЖ является крайне редкой врожденной аномалией и встречается в основном у девочек, при этом выявляется данная патология в возрасте до 9 лет, поскольку рано манифестирует явлениями острого панкреатита.

Дупликационные кисты желудка определяются по следующим критериям: внутри они выстланы желудочным эпителием; снаружи имеют мышечный слой; их кровоснабжение осуществляется из артерий желудка [4].

Мнения по поводу возникновения дупликаций желудка противоречивы. Так, согласно теории J.L. Bremner (1944), развитие дупликационных кист желудка является следствием нарушения реканализации и слияния продольных рядов, из-за чего возникают предпосылки для слияния подслизистого и мышечного слоев желудка, что приводит к формированию у плода дупликационной кисты на 2-3-м месяце внутриутробной жизни [6].

С другой стороны, теория N.G.B. McLetchie и соавт. (1954) объясняет формирование дупликационных кист желудка тем, что слияние нотохорда и эмбриональной энтодермы может происходить медленнее, чем удлинение окружающих структур, вызывая их тракцию [7]. Другие теории основаны на abortивном дублировании, наличии персистирующего эмбриологического дивертикула, а также на гипоксических и травматических событиях внутриутробного периода жизни эмбриона [2].

Симптомы дупликационных кист желудка вариabельны и неспецифичны. К ним можно отнести: блуждающие боли в животе ноющего характера, вздутие живота, тяжесть в эпигастрии, тошноту, рвоту, анемию, потерю веса, дисфагию и диспепсию. Кроме того, при больших размерах образования его возможно выявить методом пальпации, при этом также могут выявляться признаки полной обструкции выходного отдела желудка [2, 8].

При сочетании дупликационных кист желудка и эктопированной ПЖ повышается риск развития острого панкреатита, особенно в случае связи кисты с просветом желудка. Это может быть вызвано либо кровотечением в просвет главного панкреатического протока вследствие пенетрации стенки кисты в ПЖ, либо секретированием слизи aberrантным желудочным эпителием, который может распространяться

в панкреатический проток. Вследствие этих процессов затрудняется отток панкреатического сока вплоть до полной обструкции протока ПЖ с развитием острого панкреатита [4].

Кроме того, дупликационные кисты желудка имеют потенциал к злокачественной трансформации [2].

Диагностика дупликационных кист желудка включает в себя в первую очередь инструментальное исследование. Наиболее информативными методами как обычной, так и дифференциальной диагностики являются эндоскопическое УЗИ, КТ и магнитно-резонансная томография, позволяющие не только визуализировать кисту, но и определить ее связь со стенкой желудка.

Поскольку дупликационные кисты желудка часто имитируют злокачественные либо доброкачественные поражения ПЖ, нейроэндокринные опухоли либо гастроинтестинальные стромальные опухоли, то достаточно часто диагностический алгоритм включает в себя определение онкомаркеров – РЭА и СА 19-9. Вместе с тем необходимо отметить, что изменения уровня онкомаркеров может быть различным: изолированное повышение уровня одного из онкомаркеров, нормальный уровень онкомаркеров при малигнизации кисты, повышение уровня указанных онкомаркеров при отсутствии злокачественной трансформации дупликационной кисты [3, 5, 8].

Лечение данной аномалии – только хирургическое с учетом возможности злокачественной трансформации, риска кровотечения или инфицирования, перфорации либо перекрута кисты, а также обструкции выходного отдела желудка, которое заключается в полном удалении кисты. При наличии эктопированной ПЖ также необходимо ее удаление [2-4]. В большинстве случаев возможна резекция кисты без вскрытия просвета желудка с ушиванием дефекта в серозно-мышечном слое [2-5, 8]. Формирование цистоеюноанастомоза не является операцией выбора вследствие высокого риска стенозирования соустья [2].

Заключение

Таким образом, описанное наблюдение сочетания дупликационной кисты желудка с эктопией ПЖ является крайне редко встречающейся аномалией в абдоминальной хирургии взрослых пациентов. Сложность диагностики, особенности анатомической локализации, отсутствие четкой клинической симптоматики еще больше усложняют постановку диагноза на предоперационном этапе, что может приводить к необоснованному объему хирургического вмешательства (вплоть до панкреатодуоденальной резекции). В нашем наблюдении большие размеры дупликационной кисты не позволяли выполнить ее локальное иссечение в пределах стенки желудка, что потребовало выполнения резекции желудка вместе с эктопированной ПЖ с хорошим ближайшим результатом. Описанный клинический случай демонстрирует важность тщательного дооперационного обследования с целью установления точного диагноза, что позволяет правильно планировать объем хирургического пособия.

Литература

1. Weitman E., Al Diffalha S., Centeno B., Hodul P. An isolated intestinal duplication cyst masquerading as a mucinous cystic neoplasm of the pancreas. A case report and review of the literature. International Journal of Surgery Case Reports 2017; 39: 208-211.
2. Passos I.D., Chatzoulis G., Milias K. et al. Gastric duplication cyst (gdc) associated with ectopic pancreas: Case report and review of the literature review. International Journal of Surgery Case Reports 2017; 31: 109-113.
3. Bailey C.E., Fritz M.A., Webb L. et al. Gastric duplication cyst masquerading as a mucinous pancreatic cyst: case report and literature review. Ann R Coll Surg Engl 2014; 96: 88-90.
4. Christians K.K., Pappas S., Pilgrim C., Tsai S., Quebbeman E. Duplicate pancreas meets gastric duplication cyst: A tale of two anomalies. International Journal of Surgery Case Reports 2013; 4: 735-9.
5. Maeda H., Okabayashi T., Nishimori I. et al. Diagnostic challenge to distinguish gastric duplication cyst from pancreatic cystic lesions in adult. Int. Medicine 2007; 1101-4. DOI: 10.2169/internalmedicine.46.0009.
6. Bremer J.L. Diverticula and duplications of the intestinal tract. Archives of Pathology 1944; 38: 132-5.
7. McLetchie N.G.B., Purves J.K., Saunders C.H. The genesis of gastric and certain intestinal diverticula and enterogeneous cysts. Journal of Surgery, Gynecology and Obstetrics 1954; 99: 135-41.
8. D'Journo X.B., Moutardier V., Turrini O. et al. Gastric duplication in an adult mimicking mucinous cystadenoma of the pancreas. J Clin Pathol 2004; 57: 1215-18.



Консервативне лікування хронічних захворювань вен із позицій доказової медицини

Ми завершуємо ознайомлювати наших читачів із доповідями учасників Міжнародної зустрічі флебологів – медичного форуму світового рівня, який відбувся 2-3 червня 2017 року в Києві в рамках масштабного проекту компанії «Серв'є» – «Серв'є в Україні: партнерство заради майбутнього» (початок див. «Хірургія, ортопедія, травматологія», № 3, 2017 р.; № 1, 2018 р.).

Цей науково-освітній захід, присвячений актуальним питанням флебології, об'єднав відомих експертів і клініцистів з усіх країн світу. Поділитися власним практичним досвідом із колегами й дізнатися про досягнення українських фахівців до Києва приїхали науковці із США, Монако, Латвії, Словаччини й інших країн. Захід став нагодою для практикуючих лікарів ознайомитися з останніми даними доказової медицини щодо діагностики й лікування хронічних захворювань вен (ХЗВ). Під час роботи форуму прозвучали дуже інформативні доповіді, які стосувалися нюансів патогенезу цього надзвичайно поширеного захворювання.



Завідувач кафедри загальної хірургії Івано-Франківського медичного університету, доктор медичних наук, професор Іван Михайлович Гудз розповів про місце флеботропних препаратів у міжнародних і національних рекомендаціях із лікування ХЗВ.

Епідеміологія

ХЗВ є дуже актуальною проблемою, що підтверджують статистика і результати епідеміологічних досліджень. Міжнародний проект Vein Consult Program засвідчив, що розповсюдженість ХЗВ C1-C6 стадії за класифікацією CEAP у світовій популяції становить близько 60%. Згідно з результатами української частини Vein Consult Program більшість пацієнтів із ХЗВ мають захворювання на стадіях C1 і C2 (рис.). У пацієнтів молодшої вікової групи серед венозних симптомів найчастіше спостерігаються біль, напруженість, важкість і нічні судоми (Гудз І.В., 2016). Треба зазначити, що всі пацієнти з ХЗВ на будь-якій стадії захворювання потребують медикamentозного лікування.

Патогенез

Основою патогенезу ХЗВ нижніх кінцівок слугують венозна гіпертензія та запалення венозних клапанів і стінок вен, що перешкоджає нормальному відтоку крові, викликає порушення гемодинаміки мікроциркуляторного русла й метаболічних процесів тканин. Провідну роль у розвитку захворювання відіграють зміни структури венозної стінки, гемодинамічні порушення, вроджена чи набута недостатність

клапанного апарату вен. Хронічна гіпертензія призводить до формування ендотеліальної дисфункції, яка супроводжується: активацією й адгезією лейкоцитів до клітин ендотелію; посиленою продукцією прозапальних медіаторів, відповідальних за пошкодження стінок і розвиток недостатності клапанів вен; підвищеною проникністю капілярів, а також больовими відчуттями в нижніх кінцівках внаслідок стимуляції ноцицепторів медіаторами запалення. За відсутності адекватного лікування патологічний процес у судинному руслі неухильно прогресує.

Консервативне лікування

З огляду на патогенез ХЗВ, для лікування необхідно вибирати препарати, що впливають на всі ланки розвитку захворювання, а саме – зменшують венозний стаз, запалення стінок вен і клапанів, покращують мікроциркуляцію і лімфовідтік. Вплив різних груп препаратів на патогенез, симптоми й ознаки ХЗВ представлено в таблиці. Ефективність мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції (МОФФ) на різних стадіях ХЗВ зумовлена комплексним механізмом дії. У дослідженнях доведена здатність МОФФ підвищувати тонус вен та резистентність капілярів, зменшувати капілярну фільтрацію й запобігати витоку рідини в навколишні тканини, покращувати лімфатичний відтік, зменшувати взаємодію лейкоцитів та ендотелію, адгезію

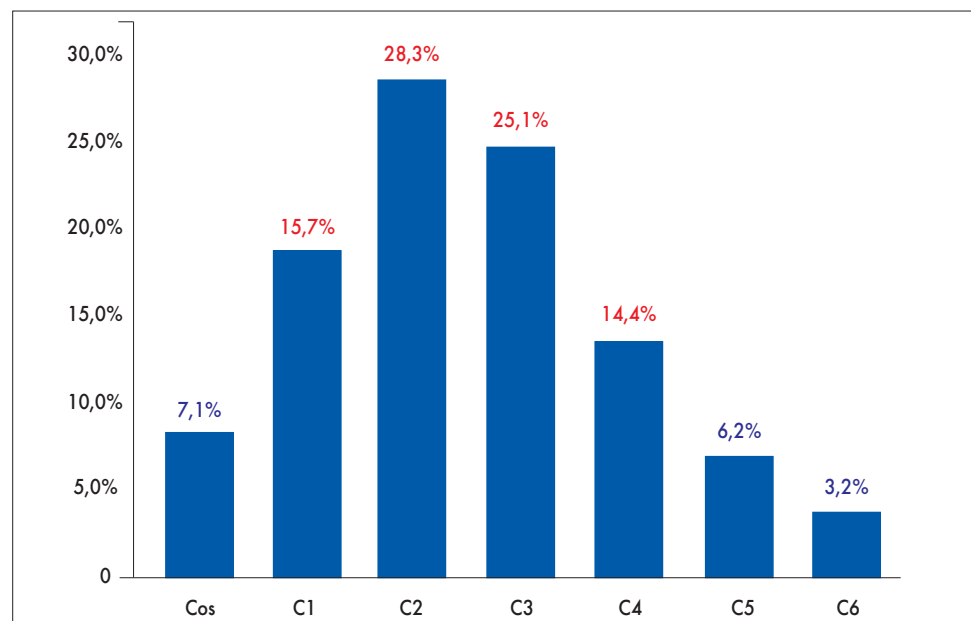


Рис. Виявлення ХЗВ в Україні (згідно з даними Vein Consult Program)

лейкоцитів у посткапілярних венулах. Це знижує пошкоджувальну дію медіаторів запалення на стінки вен і стулки клапанів вен. Стимулюючи протеоліз, МОФФ зменшує концентрацію білка й фіброзну індурацію тканин. Уже після 3 тижнів лікування МОФФ значно зменшує ознаки запалення і неспроможність венозних клапанів, а також швидкість ретроградного кровотоку. Крім того, МОФФ дозозалежно знижує інфільтрацію венозних клапанів гранулоцитами, пригнічує активність Р-селектину, молекул адгезії ICAM-1 і VCAM-1. Згідно з даними клінічних

досліджень, лише для оригінальної МОФФ (Детралекс®, «Серв'є») є докази щодо впливу на всі ланки патогенезу ХЗВ.

C0s-C2 стадії ХЗВ

Слід зазначити, що на ранній стадії ХЗВ (C0s) пацієнт може скаржитися на біль, важкість, відчуття розпирання в ногах, судоми, але при цьому не мати видимих ознак ХЗВ. Призначення МОФФ вже на ранніх стадіях ХЗВ може зупинити розвиток запальної реакції в стінці вени і клапанах і запобігти прогресуванню та виникненню ускладнень.

Позитивні ефекти МОФФ щодо симптомів ХЗВ були продемонстровані в масштабному 6-місячному дослідженні RELIEF за участю 3174 пацієнтів із клінічними класами C0-C4 за класифікацією CEAP. Так, лікування МОФФ значно зменшувало інтенсивність болю в ногах, судом, відчуття важкості і розпирання ($p < 0,0001$), значно покращувало якість життя в зазначених пацієнтів ($p = 0,0001$).

Венозний набряк (стадія C3)

Набряк на тлі ХЗВ, локалізований у підшкірній клітковині, як правило, має транзиторний характер: виникає в другій половині дня і зникає після нічного відпочинку. Проблема пастозності є особливо актуальною у весняно-літній період року, оскільки тепло є провокуючим фактором. Лікування набряків при ХЗВ є необхідним, оскільки набряки (C3 стадія) можуть призводити до трофічних змін і виразок (C4-C6).

2005 року M.J. Martinez і співавт. провели аналіз 44 досліджень, в яких вивчалися ефекти флеботропних

Таблиця. Доказово обґрунтований вид дії веноактивних препаратів (Nicolaidis A., Kakkos S., Eklof B. et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs: guidelines according to scientific evidence. Int Angiol. 2014;33(2):87-208)

Діюча речовина	Механізм дії				
	Вплив на клапани і стінки вен	Підвищення тону вен	Зменшення проникності капілярів	Покращення лімфатичного відтоку	Покращення гемореологічних параметрів
Оригінальна МОФФ (Детралекс®)	+	+	+	+	+
Кальцію добезилат	-	+	+	+	+
Гідроксиетилрутозид, троксерутин	-	+	+	+	+
Есцин (екстракт насіння кінського каштана)	-	+	+	-	-
Екстракт рускусу	-	+	+	-	-
Проантоціанідини (екстракт виноградинних кісточок)	-	-	+	-	-
Гінкго білоба*	-	-	-	-	-
Синтетичний діосмін*	-	-	-	-	-

* Доступні дані відсутні.

препаратів. Есцин, що оцінювався у 29 рандомізованих дослідженнях, дещо зменшував вираженість набряку, але не мав жодних переваг у порівнянні з використанням компресійної терапії. Рутозид здатен зменшувати прояви хронічної венозної недостатності у вагітних, але не може конкурувати в цьому з компресійними панчолами. Так, ступінь доказів для вищевказаних препаратів – слабкий і не охоплює інші симптоми та ознаки ХЗВ.

У дослідженні Cospite і співавт. (1989) порівнювали ефективність оригінальної МОФФ (Детралекс®) і простого немікронізованого діосміну в дозі 900 мг за впливом на набряк. Окружність гомілки вимірювали на різних рівнях. Було доведено наявну перевагу оригінальної МОФФ (Детралекс®) щодо зменшення вираженості набряку, больового синдрому, функціонального дискомфорту.

2012 року F.A. Allaert було опубліковано результати метааналізу досліджень, проведених у період з 1975 по 2009 рік, в яких порівнювалась ефективність різних веноактивних препаратів і плацебо щодо зменшення окружності гомілки на рівні кісточки в пацієнтів із ХЗВ. В аналіз увійшли результати 1010 хворих, що отримували лікування МОФФ, гідроксиетилрутозидом, екстрактом рускусу, простим діосміном або плацебо. Згідно з отриманими результатами середнє зменшення величини окружності гомілки на тлі прийому МОФФ склало $0,80 \pm 0,53$ см, екстракту рускусу – $0,58 \pm 0,47$ см, гідроксиетилрутозиду – $0,58 \pm 0,41$ см, простого діосміну – $0,20 \pm 0,5$ см, плацебо – $0,11 \pm 0,42$ см. Незважаючи на те що, за даними метааналізу, вивчені препарати перевершили за ефективністю плацебо, найефективнішою виявилась оригінальна МОФФ ($p < 0,0001$). Це підтвердження необхідності призначення пацієнтам з венозними набряками (С3) саме Детралексу.

Трофічні виразки (стадії С5-С6)

Згідно з Європейськими рекомендаціями (2014) для терапії венозних виразок, які тривало не загоюються, рекомендовано використання оригінальної МОФФ (Детралекс®) в поєднанні з компресійною терапією – рівень доказовості ІВ.

Протягом 1996–2001 рр. було здійснено 5 рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень (723 пацієнти з венозними виразками) з вивчення ефективності застосування оригінальної МОФФ (Детралекс®). Критеріями оцінки ефективності терапії було визначено час до загоєння виразки і кількість виразок, що загоїлися. Через 6 міс лікування частка загоєних виразок склала 32% в групі МОФФ проти 13% у групі плацебо. Переваги МОФФ почали проявлятися вже через 2 міс від початку застосування та були особливо помітними при виразках розміром 5–10 см² та їх давності 6–12 місяців. Крім того, лікування МОФФ забезпечувало позитивну динаміку якості життя, зменшення окружності гомілки і покращення даних плетизмографії.

Доказова база

В європейських рекомендаціях 2014 року флеботропні препарати рекомендовані в якості терапії першої

лінії для зменшення симптомів ХЗВ у пацієнтів на будь-якій стадії захворювання (С0–С6), зокрема для зменшення набряків (С3). За цими показаннями лише оригінальна МОФФ має сильну обґрунтованість рекомендації та найвищий серед інших флеботропних препаратів ступінь доказовості. В якості додаткового лікування первинної варикозної виразки слід призначати оригінальну МОФФ додатково до компресійної терапії (сильна обґрунтованість, ступінь доказовості ІВ).

Таким чином, оригінальна МОФФ (Детралекс®) – єдиний флеботропний препарат, для якого клас рекомендацій

у зменшенні всіх симптомів ХЗВ визначено як ІВ і доведена ефективність на всіх стадіях ХЗВ – від болю до венозних виразок (С0s–С6). Тому що оригінальна МОФФ на відміну від інших флеботропних препаратів діє на всі ланки патогенезу (а саме – зменшує запалення й активацію больових ноцицепторів).

Оригінальна МОФФ (Детралекс®) застосовується:

- при симптомах і набряках венозного походження;
- за наявності застійного тазового синдрому;
- як додаткова терапія венозних виразок;

• у разі виконання склеротерапії, малоінвазивних втручань і флебектомії.

Отже, флеботропна терапія є невід'ємним компонентом сучасного лікування ХЗВ згідно з міжнародними і національними рекомендаціями. Еталонним флеботропним препаратом є Детралекс® (оригінальна МОФФ) – його ефективність стосовно всіх симптомів і ознак ХЗВ доведена в рандомізованих контрольованих дослідженнях. Консервативна терапія МОФФ разом із модифікацією способу життя рекомендовані на всіх стадіях ХЗВ від С0 до С6.

3v

ДЕТРАЛЕКС® 500мг
Мікронізована очищена флавоноїдна фракція
60 таблеток, вкритих плівковою оболонкою

НАЙПОТУЖНІШИЙ ВЕНОТОНІК^{1,2}
*** ЛІДЕР В УКРАЇНІ І В СВІТІ**

Висновок зроблено на підставі даних досліджень. 1. Cospite M, Подвійне сліпе дослідження фармакокінетики та клінічної ефективності 5682 SE в лікуванні венозної недостатності. Переваги нової мікронізованої форми (у порівнянні з немікронізованою) // Int Angiol. – 1989. – 8. – P. 61-65. 2. Allaert F.A. Мета-аналіз досліджень ефективності основних веноактивних препаратів щодо впливу на венозні набряки цикалопекс // Int Angiol. – 2012. – 31 (4). – P. 310-315. *Лідер в Україні у роздрібних продажах за АТС-класом C05C серед твердих пероральних форм у грошовому вираженні згідно з аналітичними даними Proxima Research, MAT March 2018. 16 препаратів зареєстрованих як лікарські засоби (за запитом); лідер в світі у роздрібних продажах згідно аналітичних даних IMS Worldwide 53 countries. Top Product CSC. units MAT Q1 2016. Препарати зареєстровані як лікарські засоби (за запитом).
Інформація про препарат. Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 500 мг мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції. Фармакотерапевтична група. Капіляростабілізуючі засоби. Біофлавоноїди. Діосмін, комбінації. Код АТХ C05C A53. Показання. Симптоматичне лікування венолімфатичної недостатності (важкість у ногах, біль, нічні судороги, набряки, трофічні порушення, включаючи варикозні виразки). Симптоматичне лікування геморою. Спосіб застосування та дози. Для перорального застосування. Призначається дорослим. Венолімфатична недостатність. Рекомендована доза становить 2 таблетки на добу: 1 таблетка – вранці та 1 таблетка – ввечері під час їди. Після тижня застосування можна приймати 2 таблетки на добу одноразово під час їди. Гемороїдальна хвороба. Лікування епізодів гострого геморою: по 6 таблеток на добу упродовж 4 днів, потім по 4 таблетки на добу протягом наступних 3 днів. Приймати під час їди. Добову кількість таблеток розподілити на 2–3 прийоми. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої або будь-якої допоміжної речовини. Особливості застосування. Застосування цього лікарського засобу при гострому геморої не замінює специфічної терапії та не перешкоджає лікуванню інших проктологічних захворювань. У разі якщо упродовж короткого курсу лікування симптоми не зникають швидко, слід провести проктологічне обстеження та переглянути терапію. При порушеннях венозного кровообігу більш ефективним є поєднання терапії з дотриманням таких рекомендацій щодо способу життя: уникати задовго знаходження на сонці, тривалого перебування на ногах, надлишкової маси тіла; ходити пішки та у деяких випадках носити спеціальні панчохи для покращення кровообігу. Застосування у період вагітності або годування груддю. Вагітність. Вагітним жінкам Детралекс® слід застосовувати з обережністю. Перед застосуванням проконсультуйтеся з лікарем. Дослідження не виявили тератогенної дії препарату, про побічні ефекти не повідомлялося. Годування груддю. Через відсутність даних щодо його проникнення у грудне молоко застосування у період годування груддю необхідно уникати. Побічні реакції. Часто: діарея, диспепсія, нудота, блювання. Рідко: запаморочення, головний біль, нездужання, свербіж, висипання, кропив'янка. Нечасто: копіт. Частота невідома: ізольовані набряки обличчя, губ, повік. У виняткових випадках – набряк кінцівок. Біль в абдомінальній ділянці. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Дослідження щодо впливу флавоноїдної фракції на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами не проводилися. Однак, відповідно до загального профілю безпеки флавоноїдної фракції Детралекс® не впливає або має незначний вплив на цю здатність. Передозування*. Упаковка. По 15 таблеток у блистері; по 2 або 4 блистери в коробці. Категорія відпуску. Без рецепта. Заявник. ЛЕПЛАБОРІАТУР СЕРВІС Les Laboratoires Servier.
¹ Детальна інформація викладена в інструкції з медичного застосування препарату від 11.01.2016, №6, Р/л № UA/4329/01/01.
Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
Імпортёр: Товариство з обмеженою відповідальністю «Сервіс Україна»: 01054, м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 24. Тел.: (044) 490-34-41, факс: (044) 494-14-96.
Copyright © 2018 рік. ТОВ «Сервіс Україна». Всі права захищені.
www.varicosu-net.com
www.detralex.ua

Інноваційні технології хірургічного лікування гострих шлунково-кишкових кровотеч

18-21 квітня у Києві відбувся ювілейний X Британсько-української симпозиум з анестезіології та інтенсивної терапії «Фокус на ефективності й комфорті», на якому були представлені доповіді провідних фахівців інтенсивної терапії як вітчизняного, так і міжнародного рівня. Ще однією перевагою симпозиуму був його міждисциплінарний формат. Своім баченням проблеми ведення пацієнтів із гострими станами ділилися й хірурги. Неабияку увагу присутніх привернула доповідь професора кафедри хірургії № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (НМУ) (м. Київ), доктора медичних наук Євгена Миколайовича Шепетька, що стосувалася сучасних реалій і перспектив діагностики й лікування шлунково-кишкових кровотеч (ШКК).



Є.М. Шепетько

В Україні щороку госпіталізується понад 50 тис хворих із гострими ШКК. У такій розвиненій країні, як США, цей показник перевищує 300 тисяч. Висока частота та захворюваність (до 80 на 100 тис населення) супроводжується високою смертністю — до 8,7% у перші 30 днів з моменту госпіталізації. У Київському центрі шлунково-кишкових кровотеч за більш ніж 35-річний період було проліковано понад 37 тис пацієнтів із ШКК і накопичено достатньо великий досвід лікування таких хворих. Найбільш частою причиною ШКК визначено виразкову хворобу. Серед інших причин варто зазначити ерозивний гастродуоденіт (ЕГД) та медикаментозні виразки (13,4%), пухлини (10%), цироз печінки (7,8%), синдром Мелорі — Вейса (7,8%) та інші рідкісні захворювання. До рідких причин кровотечі відносяться: дивертикули травного каналу, неспецифічний коліт, ентеропатії та кишковий дисбактеріоз, проростання пухлини в травний канал, судинні нориці, опіки стравоходу і шлунка, ятрогенні чинники, хвороба Рандю — Ослера, геморагічний васкуліт, гострий лейкоз, гемофілія, лімфогранулематоз, хвороба Шенлейн — Геноха, черевний тиф, лептоспіроз, травми.

Якщо порівнювати частоту ШКК у різні періоди (1982-2006, 2007-2012, 2012-2015 рр.), то слід зазначити, що частота пухлинних кровотеч практично не змінилась. Частота кровотеч при портальній гіпертензії збільшилась у 2,2 разу, при синдромі Мелорі — Вейса — у 1,6 разу. Це свідчить про несприятливий вплив соціально-економічних факторів, зокрема алкоголізму.

Кількість операцій із приводу виразкової хвороби в Україні в період із 2000 по 2014 рік знизилася на 63%. Таке зниження пояснюється в першу чергу визнанням хелікобактерної природи виразкової хвороби й широким впровадженням антихелікобактерної терапії. Сьогодні вибір лікування хворих із пептичними виразками шлунка змістився на користь консервативної медикаментозної терапії, яка завдяки впровадженню сучасних противиразкових препаратів, насамперед блокаторів протонної помпи, забезпечує хороші результати лікування. Однак це мало вплинуло на кількість виразкових кровотеч, частка яких у загальній структурі ускладнень виразкової хвороби становить 20-51%.

Зменшилася кількість як планових, так і ургентних оперативних втручань із певною стабілізацією показників в останні 2-3 роки.

Лікування хворих із гострими ШКК — це складна проблема, що потребує залучення значної кількості

спеціалістів (ендоскопістів, хірургів, анестезіологів) і їхньої тісної співпраці. З огляду на високий рівень летальності після екстрених операцій великої популярності набула активно-всичкувальна тактика, в якій саме лікарям-ендоскопістам відводиться найважливіша роль.

Сучасна концепція хірургічного лікування гострокровоточивих гастродуоденальних виразок (ГГВ) ґрунтується на наступних положеннях:

- розробка та впровадження ефективних засобів ендоскопічного гемостазу (ЕГ);
- застосування сучасної гемостатичної та інфузійно-трансфузійної терапії;
- застосування внутрішньовенних інгібіторів протонної помпи (езомепразол, омепразол, пантопразол) із рН-моніторингом;
- удосконалення активно-індивідуалізованої тактики з математичним прогнозуванням ризику раннього рецидиву кровотечі (РК);
- компенсаторна ерадикаційна (антихелікобактерна) терапія згідно з Маастрихтськими консенсусами;
- удосконалення пілорусзберігаючого напрямку в хірургії ГГВ (застосування функціонально вигідних операцій);
- використання сучасних технологій у хірургічному лікуванні гострокровоточивих ШКК (апаратні методи, ультразвуковий скальпель, зварювальний апарат, гемопоетичні стовбурові клітини в пацієнтів, яким протипоказана гемотрансфузія).

Хірургічне лікування ГГВ є складною й остаточно не вирішеною проблемою. Київський міський центр шлунково-кишкових кровотеч і кафедра хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця має досвід лікування 34 556 хворих із ШКК за період з 1982 по 2014 рік. У дослідження включено три періоди спостереження за пацієнтами з гострими виразковими ШКК (ГВШКК):

I період (2006-2008 рр.) — 1696 пацієнтів (виразка шлунка — 646, 38,1%, виразка ДПК — 1050, 61,9%);

II період (2009-2011 рр.) — 1321 пацієнт (виразка шлунка — 425, 32,2%, виразка ДПК — 896, 67,8%);

III період (2012-2014 рр.) — 1062 пацієнти (виразка шлунка — 388, 36,5%, виразка ДПК — 674, 63,5%).

Аналіз отриманих даних дозволяє зробити висновок про збільшення частки осіб похилого віку з ШКК. За ступенем крововтрати не було суттєвої різниці між порівнюваними групами.

Провідним діагностичним методом при ШКК є езофагогастродуоденоскопія (ЕГДС), яка має проводитися у всіх пацієнтів. ЕГДС дає можливість:

- верифікувати джерело кровотечі та його локалізацію;

- визначити стигмати активності кровотечі;

- провести зупинку кровотечі за допомогою ендоскопічних методів гемостазу;

- при зупиненні кровотечі провести ендоскопічну профілактику її рецидиву;

- визначити ступінь надійності гемостазу і спрогнозувати ймовірність ризику РК.

Для ендоскопічної характеристики джерела кровотечі використовують класифікацію активності кровотечі за Forrest (1973). Відповідно до цієї класифікації виділяють наступні типи кровотеч.

FI. Кровотеча, що продовжується:

FIA — струминна;

FIb — просочування.

FII. Кровотеча, що зупинилася:

FIIa — тромбована судина (2 мм, тромб червоний, чорний, білий);

FIIb — фіксований згусток (>2 мм, червоний, чорний, білий);

FIIc — дрібні тромбовані судини (чорні крапки).

FIII. Відсутня кровотеча: дефект під фібрином.

РК є найбільш серйозною проблемою у веденні пацієнтів із ШКК виразкової етіології. Критерій ЕГ при ендоскопічному дослідженні вважається основним компонентом, на якому ґрунтується стратегія подальшого лікування пацієнта. РК максимально вірогідний протягом першої доби. Отже, велике значення для вибору подальшої хірургічної тактики і прогнозу раннього РК має визначення перерахованих вище ендоскопічних стигмат виразкових кровотеч.

Фахівцями Київського міського центру шлунково-кишкових кровотеч було розроблено алгоритм активної індивідуалізованої тактики хірургічного лікування ГВШКК, що ґрунтується на застосуванні невідкладних (превентивних) операцій у перші 6-12 год (до 24 год) після госпіталізації за нестабільного гемостазу й високого ризику РК (РКК) з використанням методики прогнозування РКК на основі покровового дискримінантного аналізу.

Інтегральний показник включає такі змінні, як розмір виразки (X_1), стан гемостазу у виразці (X_2), ступінь тяжкості кровотечі (X_3) і вік пацієнта (X_4). Так, при діаметрі виразки до 1 см $X_1=1$, 1,1-2 см — $X_1=2$, >2 см — $X_1=3$. Стан гемостазу у виразці: $X_2=1$, якщо дно виразки вкрите фібрином (Forrest III); $X_2=2$, якщо на дні виразки видно малу тромбовану судину (Forrest IIC); $X_2=3$, якщо на дні виразки виявлено велику тромбовану судину (Forrest IIa); $X_2=4$, якщо на дні виразки видно згусток крові (Forrest IIb). Ступінь тяжкості

кровотечі: $X_3=1$ при кровотечі помірної тяжкості, $X_3=2$ при кровотечі помірної тяжкості та $X_3=3$, якщо кровотеча тяжка. Вік: $X_4=1$, якщо вік пацієнта ≤60 років, і $X_4=2$, якщо вік пацієнта >60 років.

Інтегральний показник розраховується за формулою:

$$ІП = (3 \times X_1) + (2 \times X_2) + X_3 + X_4.$$

При інтегральному показнику <10 балів ризик виникнення РК низький (5-6%), від 10 до 16 балів — середній (до 34%), >16 балів — дуже високий (до 89%). Відповідно, чим вищий РРК, тим частіше необхідно проводити повторний ендоскопічний моніторинг (рис.). Це дозволяє виявити кровотечу ще до розвитку клінічних ознак і покращує прогноз терапії.

Таким чином, алгоритм тактики хірургічного лікування ГВШКК полягає у виявленні пацієнтів із високим РРК (≥16 балів). Таким пацієнтам показана активна хірургічна тактика з виконанням превентивних операцій, направлених на запобігання РК. Саме такий підхід сприяє зниженню як загальної, так і післяопераційної летальності.

Безумовно, ЕГ лежить в основі лікування пацієнтів із ГВШКК.

Для цього можуть бути використані різні методи ЕГ (електро-, радіочастотна, аргонплазмова коагуляція, лазерна фотокоагуляція), ефективність яких відрізняється в тих чи інших випадках. На жаль, не у всіх лікувальних закладах присутній весь перелік відповідного обладнання. Роль ендоскопіста полягає в оптимальному використанні арсеналу наявних у нього засобів для ефективного запобігання РК.

На сьогодні кількість оперативних втручань при ГВШКК суттєво знизилась. Переважно це невідкладні операції, метою яких є запобігання РК. 2016 року оперативна активність при ГВШКК склала всього 2,7%. Для порівняння: до 2006 року цей показник становив близько 37%.

При тяжких гастродуоденальних кровотечах і нестабільному стані пацієнта слід тимчасово утриматися від проведення ендоскопії й почати консервативну терапію з метою корекції та стабілізації гемодинаміки. У стратегії інфузійно-трансфузійної терапії при тяжкому геморагічному шоці показана трансфеморальна катетеризація аорти. Проведення інфузійної терапії двома шляхами, внутрішньовенно й внутрішньоартеріально, зі співвідношенням вена:артерія = 1:5 або 1:7 дає можливість швидко стабілізувати гемодинаміку й запобігти розвитку серцевої недостатності внаслідок перевантаження правих відділів серця, що може мати місце при швидкому введенні

інфузійних розчинів лише внутрішньовенно.

Важливу роль у профілактиці РК відіграє пригнічення шлункового кислотоутворення. Згідно з даними низки авторів, нормальний процес згортання крові відбувається при рН шлункового вмісту на рівні 6,7-7,0. При збільшенні кислотності відбувається інгібування агрегації тромбоцитів, а також лізис утвореного фібринового згустку через зростання пептичної активності. Високоєфективним у даному випадку вважається призначення внутрішньовенних форм інгібіторів протонної помпи (ІПП).

Для запобігання «нічному кислотному прориву» можуть бути рекомендовані дві схеми введення цих препаратів.

Схема № 1: ІПП 80 мг внутрішньовенно болюсно при госпіталізації, а потім внутрішньовенно крапельно 8 мг/год протягом 72 год (80 мг+192 мг/добу = 272 мг у 1-шу добу і в подальші 2 доби – болюсно 40 або 80 мг+192 мг/добу, тобто 272 або 232 мг).

Схема № 2: ІПП 80 мг внутрішньовенно болюсно при госпіталізації, а потім 80 мг внутрішньовенно болюсно 2 рази на добу протягом 3-5 діб.

У подальшому рекомендується перехід на таблетовані форми препаратів.

У разі неефективності ЕГ слід виконати хірургічне втручання. На сьогодні широко застосовуються органозберігаючі методики оперативних втручань. Один із способів хірургічного лікування кровоточивих парапапілярних виразок передбачає виконання селективної проксимальної ваготомії, поперечної пілорусзберігаючої дуоденопластики з видаленням країв виразки, папілосфінктеропластики, селективної проксимальної ваготомії, транспапілярного дренирування

холедоха через зону виразки, розташовану поблизу великого дуоденального сосочка.

Інноваційні мініінвазивні технології включають поєднане використання лапароскопічних та ендоскопічних методик. Також розроблено методи реімплантації фатерового сосочка при гострокровоточивих юктапапілярних виразках.

Впровадження в клініку модельованих органощадних операцій зі збереженням васкуляризованого та іннервованого пілороантрального сегмента шлунка, виконаних при виразках шлунка, органощадних антрум-резекцій при низьких постбульбарних та юктапапілярних виразках та органозберігаючих операцій при ускладнених кровоточивих дуоденальних виразках дозволило знизити рівень післяопераційної летальності в 2,4 рази.

Другою за частотою причиною ШКК є ЕГД. Його морфологічним субстратом є поєднання субепітеліальних геморагій і плоских ерозій. Вони можуть виникнути як ускладнення при тяжких захворюваннях (атеросклероз, цукровий діабет, ниркова недостатність, сепсис, опік, перенесена напередодні складна операція, травма, отруєння різними речовинами тощо), прийомі деяких лікарських препаратів (НПЗП, кортикостероїди, деякі антибіотики, дигоксин, препарати заліза, калію, цитостатики тощо) й уживанні алкоголю. В основі патогенезу ЕГД лежить дисбаланс між активністю факторів агресії та захисту слизової оболонки шлунка. До клінічних особливостей ЕГД слід віднести відсутність кореляції між тяжкістю суб'єктивних розладів, наявністю і ступенем вираженості ушкодження слизової оболонки, схильність до спонтанної зупинки

кровотеч при усуненні впливу етіологічного чинника. Гостре виразкування слизової оболонки шлунка та ДПК розвиваються протягом найближчих 3-5 діб після дії провокуючих чинників (операція, шок, сепсис, обширні опіки тощо). У 75-100% пацієнтів відділень інтенсивної терапії в перші 24 год після госпіталізації виявляють ушкодження слизової оболонки шлунково-кишкового тракту (стрес-виразки). У 5-25% із них розвиваються явні гастродуоденальні кровотечі. Загальна летальність в оперованих пацієнтів при розвитку гострого ерозивно-виразкового пошкодження шлунка, ускладненого кровотечею, є досить високою й сягає 80%.

Ризик гострого виразкування й кровотечі можна зменшити шляхом застосування ІПП. Сьогодні доведено, що належний рівень кислотності шлункового соку (рН>6) є ефективним засобом зупинки ШКК і профілактики раннього РК.

Важливим питанням є продовження терапії НПЗП у пацієнтів, в яких виникла ШКК.

Згідно з положеннями міжнародного консенсусу щодо ведення пацієнтів із неварикозними ШКК із верхніх відділів травного тракту за необхідності прийому НПЗП слід керуватися наступними рекомендаціями.

Е1. У пацієнтів із попередньою виразковою кровотечею, які потребують продовження лікування традиційними НПЗП на тлі прийому ІПП або селективних інгібіторів ЦОГ-2 НПЗП без захисту досі асоціюється з клінічно значущим ризиком повторних виразкових кровотеч.

Е2. У пацієнтів із попередньою виразковою кровотечею, які потребують

продовження прийому НПЗП, рекомендується лікування селективними інгібіторами ЦОГ-2 НПЗП у поєднанні з ІПП. Це значно зменшує ризик повторної кровотечі порівняно з призначенням інгібіторів ЦОГ-2 без такого захисту.

У пацієнтів, які отримували низькі дози ацетилсаліцилової кислоти (АСК) і в яких розвинулася виразкова кровотеча, терапія АСК може бути відновлена, як тільки ризик прогнозованих серцево-судинних ускладнень перевищить ризик кровотечі. Зазвичай АСК можна призначати на 3-5-ту добу після розвитку кровотечі. У пацієнтів з попередніми виразковими кровотечами, які потребують профілактики серцево-судинних ускладнень, монотерапія клопидогрелом асоціюється з більш високим РРК, ніж терапія АСК у поєднанні з ІПП.

У консервативній терапії ерозивно-виразкових ГШКК доцільно застосовувати гемостатичні препарати, ІПП та H₂-блокатори, антациди (альмагель, фосфалюгель), серотоніну адипінат у дозі 4 мг/кг, простагландини (міспростол), сандостатин. ЕГ може включати ін'єкційні, аплікаційні методики та хімічну коагуляцію або лазерну фотокоегуляцію, ендоскопічну локальну озонотерапію, ендоскопічну локальну імунотерапію (Ig A).

Синдром Мелорі – Вейса зумовлений розривом слизової оболонки в ділянці стравохідно-шлункового переходу. Патогенез цього захворювання пояснюється транзитним збільшенням градієнта тиску між просвітом шлунка й грудної порожнини, що досягає максимального значення на рівні стравохідно-шлункового переходу. До провокуючих факторів відносяться блювання, ікавка, кашель, збільшення ваги, напруження при дефекації, пологи, тупа травма живота, астматичний статус, ендоскопічне дослідження, реанімація (непрямий масаж серця, штучне дихання). Характерною ознакою синдрому Мелорі – Вейса є початок блювання без крові з подальшою появою крові у блювотних масах. Однак у третини хворих вже в перших порціях блювотних мас виявлялася кров, а у 5-10% це захворювання проявлялося тільки меленою.

Кровотеча при синдромі Мелорі – Вейса в більшості випадків зупинялася спонтанно, а РК розвивався рідко (близько 8% випадків). Основним методом лікування при цій патології є ЕГ.

Особливу складність представляє лікування кровотеч із варикозно-розширених вен (ВРВ) стравоходу та шлунка при синдромі портальної гіпертензії, оскільки ці кровотечі дуже часто є профузними. В лікуванні кровотеч із ВРВ доволі ефективна методика паравазального й інтравазального склерозування, а також комбінація клішування з інтравазальною склеротерапією. Хороший ефект забезпечує метод лікування стравохідних флектазій із накладанням латексних кілець. Виконати гемостаз у випадку профузної кровотечі часто є складним завданням навіть для досвідчених ендоскопістів.

Таким чином, застосування сучасних ендоскопічних методик дозволяє суттєво поліпшити результати лікування хворих із ШКК, а розроблені алгоритми ендоскопічного моніторингу дають змогу вчасно попередити розвиток РК у пацієнтів високого ризику.

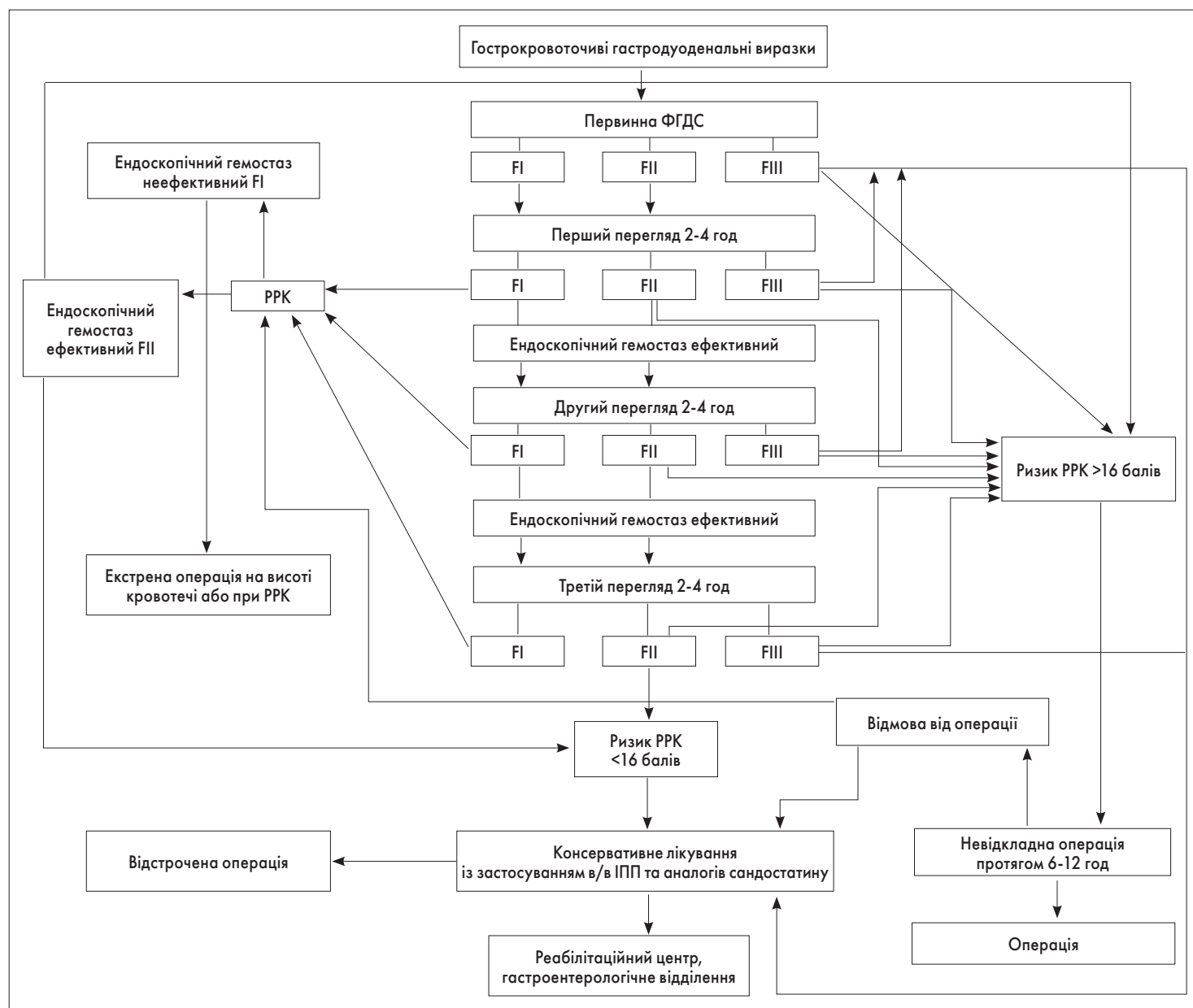


Рис. Алгоритм лікування ГТВ

Підготував В'ячеслав Килимчук



АКТОВЕГИН



Мощный универсальный антигипоксанта

ЭНЕРГИЯ ЖИЗНИ

- Для лечения заболеваний головного мозга сосудистого генеза, в том числе постинсультных когнитивных нарушений и деменции*
- Для патогенетической терапии диабетической полинейропатии*
- Для лечения патологии сосудов нижних конечностей*



Победитель ежегодного конкурса профессионалов фармацевтической отрасли Украины «Панацея» 2006, 2010–2012, 2014–2017 годов

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Актовегин. Действующее вещество. Депротеинизированный гемодериват из крови телят. **Лекарственная форма.** Раствор для инъекций, таблетки, покрытые оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа.** Средства, влияющие на пищеварительную систему и метаболические процессы. Код АТС А16АХ10. **Показания.** Лечение заболеваний головного мозга сосудистого генеза, в том числе постинсультных когнитивных нарушений и деменции; лечение нарушений периферического (артериального, венозного) кровообращения и их осложнений (артериальная ангиопатия, венозная трофическая язва); лечение диабетической полинейропатии. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к компонентам препарата. **Фармакологические свойства.** На молекулярном уровне Актовегин способствует ускорению процессов утилизации кислорода (повышает устойчивость к гипоксии) и глюкозы, тем самым способствует повышению энергетического метаболизма. У пациентов с сахарным диабетом и диабетической полинейропатией объективно уменьшаются расстройства чувствительности, улучшается качество жизни. **Побочные реакции.** Препарат обычно хорошо переносится. В редких случаях могут возникать анафилактические (аллергические) реакции, анафилактический шок. **Категория отпуска.** По рецепту. **Р. с. МЗ Украины:** №UA/11232/01/01, №UA/11232/02/01. **Производитель:** ООО «Кусум Фарм», Украина (упаковка из формы in bulk фирмы-производителя «Такэда Австрия ГмбХ», Австрия). Полная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению препарата. Информация для медицинских и фармацевтических работников, для публикации в специализированных изданиях, для медицинских учреждений и врачей, а также для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. Сообщить о нежелательном явлении или жалобе на качество препарата Вы можете в ООО «Такэда Украина» по тел.: (044) 390 0909. * Инструкция по медицинскому применению препарата Актовегин.

Оксазолідинони — альтернатива глікопептидам у лікуванні грампозитивної хірургічної інфекції, спричиненої метицилінрезистентним золотистим стафілококом

У 1978 році групою дослідників компанії DuPont вперше були синтезовані оксазолідинони, а в 1987-му відкриті їхні антибактеріальні властивості. Фармацевтична компанія Upjohn 1993 року закупила у фірми DuPont лінезолід, після чого розпочалися клінічні дослідження, на основі яких у квітні 2000 року Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США (FDA) зареєструвало препарат лінезолід.

Лінезолід продається в США під назвою Зивокс, в Європі — Зивоксид. В Україні одним із перших з'явився вітчизняний Лінезолідин (виробництва корпорації «Артеріум», Україна) в ін'єкційній і таблетованій формах. FDA 20 червня 2014 року зареєструвало інший препарат цієї групи — тедизолід. Ще кілька препаратів класу оксазолідинонів перебувають у стадії розробки.

Як інгібітор синтезу білків лінезолід пригнічує ріст бактерій. Стійкість бактерій до лінезоліду залишається дуже низькою (про перші випадки резистентності стало відомо в 1999 році), але некоректне використання препарату в майбутньому може спровокувати швидкий ріст резистентності до нього [13, 50].

Оксазолідинони — антибактеріальні засоби, високоактивні стосовно грампозитивних мікроорганізмів. Препарат зазначеного класу лінезолід має такі властивості:

- здатність пригнічувати синтез білка в бактеріальній клітині. На відміну від інших антибіотиків (АБ), які впливають на білковий синтез, лінезолід діє на ранніх етапах трансляції шляхом незворотного зв'язування з 30S- і 50S-субодиницею рибосом, у результаті чого порушуються утворення ініціюючого 70S-комплексу і формування пептидного ланцюга. Цей унікальний механізм перешкоджає розвитку перехресної резистентності з такими АБ, як макроліди, аміноглікози, лінкозаміди, тетрациклін, хлорамфенікол;

- бактеріостатичний тип дії. Бактерицидна активність встановлена для *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens* і деяких штамів стрептококів, як-от *Streptococcus pneumoniae* і *Streptococcus pyogenes*;

- спектр впливу на штами включає основні грампозитивні мікроорганізми, у тому числі метицилінрезистентні стафілококи (МРЗС), пеніцилін- і макролід-резистентні пневмококи і глікопептид-резистентні ентерококи. Менш активний лінезолід відносно грамнегативних бактерій;

- у великій концентрації накопичується в бронхолегеновому епітелії. Добре проникає в шкіру, у м'які тканини, легені, серце, кишечник, печінку, нирки, центральну нервову систему, синовіальну рідину, кістки, жовчний міхур. Має майже 100% біодоступність;

- резистентність до лінезоліду розвивається дуже повільно, це пов'язують із тривалим парентеральним застосуванням (4-6 тиж). Результати клінічних досліджень довели ефективність лінезоліду в лікуванні госпітальної пневмонії (у комбінації з АБ, активними стосовно грамнегативних мікробів); інфекцій, спричинених ванкомицинрезистентними ентерококами; інфекцій шкіри і м'яких тканин (ІШМТ).

Ще у 2004 році D.L. Stevens і співавт. зазначили, що резистентність грампозитивних бактерій, таких як МРЗС і *Enterococcus faecium*, до існуючих АБ продовжує зростати і нові АБ, які будуть активні стосовно зазначених патогенів, користуватимуться попитом. Лінезолід має значущу протимікробну активність щодо широкого спектра грампозитивних патогенів, зокрема резистентних до метициліну й ванкомицину. Лінезолід доступний для внутрішньовенного і перорального застосування і характеризується високою біодоступністю. Він демонструє високий рівень проникнення в легені, а також у шкіру та її структури і не потребує корекції дози за наявності печінкової або ниркової дисфункції. У лінезоліду, який зазвичай добре переноситься, є один несприятливий ефект, що корелює з тривалістю застосування, — це зворотна тромбоцитопенія. Лінезолід є неселективним інгібітором моноаміноксидази, тому слід проводити ретельне спостереження та моніторинг стану пацієнта у разі застосування лінезоліду одночасно з адренергічними або серотонінергічними препаратами.

Клінічні дослідження ефективності лінезоліду в лікуванні ІШМТ, інфекцій нижніх дихальних шляхів і ентерококових інфекцій, резистентних до ванкомицину, показали, що лінезолід є дієвим терапевтичним агентом. Останні дані свідчать про те, що лінезолід за клінічною ефективністю може перевершувати ванкомицин у лікуванні інфекцій, що спричинені МРЗС або іншими резистентними грампозитивними патогенними мікроорганізмами. У подальшому це підтверджено у ході низки оглядових статей та метааналізів [10, 12, 17, 22].

У лінезоліду відсутня клінічно значуща дія на більшість грамнегативних бактерій. *Pseudomonas spp.* і ентеробактерії нечутливі до препарату. In vitro він активний стосовно пастерел, фузобактерій, легіонел, бордетел і помірно активний до *Moraxella catarrhalis*. Спектр активності лінезоліду подібний до такого глікопептидного АБ ванкомицину, який входить до стандарту лікування інфекцій, спричинених МРЗС, і ці препарати часто стають об'єктами порівняння в дослідженнях. До інших подібних АБ належать тейкопланін, хінупристин-дальфопристин (поєднання двох стрептограмінів, неактивних до ентерококів) і даптоміцин (ліпопептид), цефтобіпрол, далбаванцин і телаванцин. Із вищенаведеного тільки лінезолід застосовується перорально.

Отже, лінезолід має високу активність стосовно грампозитивних мікроорганізмів — стафілококів, ентерококів, пневмококів, стрептококів (групи А, В,

С та *S. viridans*), анаеробних коків і клостридій. Грамнегативні аеробні мікроорганізми є природно стійкими до лінезоліду, за винятком *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Legionella spp.*, до яких препарат виявляє помірну активність (мінімальна пригнічувальна концентрація — МПК₉₀ ≥4-8 мкг/мл). Практичного значення набуває здатність препарату зберігати активність стосовно як метицилінрезистентних, так і метицилінчутливих штамів (за показниками МПК), хоча впродовж останніх двох років почали з'являтися повідомлення про виділення штамів стафілококів, стійких до лінезоліду. Стабільну активність лінезоліду виявляє стосовно *E. faecalis*, *E. faecium* та інших ентерококів (МПК₉₀ 1-4 мкг/мл). Важливою характеристикою препарату є збереження його активності стосовно резистентних до ванкомицину штамів ентерококів навіть за наявності у їхніх різних фенотипах стійкості до глікопептидів (Van A і Van B). Лінезолід має подібну до ванкомицину активність стосовно грампозитивних анаеробів — *C. perfringens*, *C. difficile* і пептострептококів. На відміну від ванкомицину лінезолід впливає на грамнегативні анаеробні бактерії, такі як *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.* [1, 6-9].

Механізм дії

Оксазолідинони є інгібіторами синтезу білка — вони зупиняють ріст і розмноження бактерій, порушуючи трансляцію білків у рибосомах (табл. 1). Хоча механізм дії лінезоліду повністю ще не з'ясований, АБ імовірно діє на першому етапі синтезу білків — ініціації, на відміну від інших інгібіторів синтезу білків, які перешкоджають елонгації. Препарат здійснює



В.В. Ващук

це завдяки запобіганню утворенню ініціюючого комплексу, що складається з 30S- і 50S-субодиниць рибосоми, тРНК і мРНК. Лінезолід зв'язується з 23S частиною 50S-субодиниці (центр дії пептидил-трансферази), поруч із ділянкою зв'язування хлорамфеніколу, лінкоміцину та інших АБ. Враховуючи цей унікальний механізм дії, перекресна резистентність між лінезолідом та іншими інгібіторами синтезу білка виникає дуже рідко або взагалі відсутня. Лінезолід є інгібітором моноаміноксидази, тому може посилювати дію дофаміну, адреналіну й серотоніну. У разі одночасного прийому можливе підвищення пресорної відповіді на допамінергічні, вазопресорні або симпатоміметичні препарати, що потребує зниження дози.

Отже, найперспективнішою групою АБ є група, що впливає на 50S-субодиницю рибосом, а точніше, на одну або кілька критичних ділянок, від яких залежить трансляція. Незворотність зв'язування з цими ділянками, а також одночасне зв'язування з декількома з них збільшують надійність антимікробної терапії. Тому оксазолідинони й інші класи середників із подібним впливом

Таблиця 1. Антибіотики — інгібітори синтезу мікробного білка [4] (модифіковано за Л.Д. Калюжная, А.В. Горбенко, 2012)

Точка прикладання	Класи АБ і механізм дії	Типові представники
30S-субодиниця рибосоми	Аміноглікози (гальмування ініціації трансляції на рибосомі)	Гентаміцин, стрептоміцин, канаміцин, спектиномицин, неоміцин
	Тетрацикліни (зв'язування з тРНК)	Тетрациклін, доксициклін, міноциклін, лімециклін
50S-субодиниця рибосоми	Оксазолідинони (гальмування ініціації трансляції на рибосомі)	Лінезолід, тедизолід, еперезолід, радезолід
	Амфеніколи (блокування пептидил-трансферази)	Хлорамфенікол (синоніми: левоміцетин, синтомицин)
	Плевомуліни (блокування двох ділянок на 50S + пептидил-трансферази)	Ретапамулін
	Макроліди (зупинка перенесення амінокислот, транслокації)	Еритроміцин, рокситроміцин, азитроміцин, кларитроміцин
	Лінкозаміди (те саме)	Кліндаміцин, лінкоміцин
	Мупіроцин (блокування ізолейцин тРНК-синтази)	Мупіроцин
EF-G (транслоказ)	Фузидієва кислота	Фузидієва кислота

на бактерії характеризуються багаторівневим механізмом дії на процеси синтезу білка в мікробних клітинах.

Фармакокінетика

Спочатку зазначимо низку найбільш значущих характеристик препарату:

- після прийому всередину лінезолід швидко й інтенсивно всмоктується з шлунково-кишкового тракту (ШКТ);
- C_{max} у плазмі крові досягається через 1-2 год;
- майже 100% біодоступність, що дозволяє проводити секвенційну терапію;
- проникність у тканини не залежить від порушення тканинного кровопостачання, що дає змогу з високою ефективністю застосовувати цей АБ у пацієнтів з порушеннями периферичного кровообігу (діабетична стопа, облітеруючий атеросклероз) [8, 15].

Крім цього у разі прийому лінезоліду з їжею можливе незначне зниження його абсорбції. Лінезолід також має низьку здатність до зв'язування з білками плазми (близько 31%), він добре розподіляється по всіх тканинах організму, крім кісткового матриксу й білої жирової тканини. Важливим є те, що концентрація лінезоліду в бронхіальній рідині, середостінні не менша, а часто й вища, ніж у сироватці крові, чим пояснюється висока ефективність препарату в лікуванні пневмонії, медіастинітів, плевритів. Концентрація лінезоліду в спинномозковій рідині варіює, в останній максимальна концентрація нижча за таку в сироватці крові через повільну дифузію крізь гематоенцефалічний бар'єр. Середній період напіврозпаду становить 3 год у дітей, 4 год у підлітків і 5 год у дорослих. Лінезолід метаболізується в печінці шляхом окислення морфолінового кільця без участі системи цитохрому P450. Кліренс лінезоліду залежить від віку й статі хворого – найшвидший він у дітей і, ймовірно, на 20% нижчий в жінок. Основні фармакокінетичні властивості лінезоліду наведено в таблиці 2.

Синергісти. Лінезолід + цефалоспорины. Лінезолід + фторхінолони. **Антагоністи.** Лінезолід + амфотерицин В.

- У боротьбі з поліасоційованою флорою, за наявності грамнегативних збудників, лінезолід допустимо використовувати в комбінації з цефалоспоринами III-IV поколінь або з фторхінолонами.
- Лінезолід у розчині для інфузій хімічно несумісний з такими препаратами: амфотерицин В, хлорпромазину гідрохлорид, діазепам, пентамідину ізоніотат, фенітоїн натрію, еритроміцину лактобонат, триметоприм/сульфаметоксазол.

Рекомендовано такий режим дозування: 600 мг (перорально або внутрішньовенно) кожні 12 годин. Лінезолід можна застосовувати в режимі ступінчастої терапії з початковим призначенням парентерально, потім перорально (на 3-5-й день), що зумовлює його фармакоекономічні переваги як альтернативи ванкоміцину. Для лікування ІШМТ доза становить 400 мг кожні 12 годин. Доведена добра переносимість як перорального, так і внутрішньовенного методів застосування.

Основними показаннями до призначення лінезоліду є ІШМТ, а також пневмонія, у тому числі госпітальна; останнім часом усе частіше препарат використовують і в лікуванні інших захворювань. Нетривалий прийом всередину лінезоліду є відносно безпечним, препарат можна застосовувати в терапії хворих будь-якого віку та в пацієнтів із захворюваннями печінки або нирковою недостатністю. Загальними побічними ефектами на тлі короткотривалого перорального прийому є головний біль, нудота та діарея. А ось прийом лінезоліду протягом довгого часу може спричинити появу серйозних небажаних явищ, наприклад пригнічення функції кісткового мозку і тромбоцитопенію, особливо у разі використання лінезоліду >2 тижнів. Триваліше застосування може супроводжуватися периферичною нейропатією (яка в деяких випадках стає незворотною), ураженням зорового нерва та лактацидозом. Причиною всіх цих ускладнень, ймовірно, є токсичне ураження мітохондрій. Препарат не має застосовуватися проти бактерій, чутливих до АБ з вузьким спектром дії, таких як пеніциліни і цефалоспорины. У літературі лінезолід іноді називають «резервний антибіотик», який треба застосовувати з обережністю як препарат «останньої інстанції» до потенційно нечутливих інфекцій.

У США затвердженими показаннями до використання лінезоліду є:

- ванкоміцинрезистентні ентерококові інфекції з/без бактеріємії;
 - госпітальні й позагоспітальні пневмонії, спричинені пневмококом або золотистим стафілококом;
 - ускладнені інфекції шкіри, спричинені чутливими бактеріями, у тому числі інфекції діабетичної стопи з остеомієлітом;
 - неускладнені ІШМТ, спричинені *Streptococcus pyogenes* або золотистим стафілококом [7, 10, 14-18, 21].
- Не рекомендується застосовувати лінезолід у терапії позагоспітальних пневмоній і неускладнених ІШМТ. Вважається, що лінезолід безпечний і ефективний для застосування у дітей і новонароджених.

Таблиця 2. Фармакокінетичні характеристики лінезоліду [8, 15, 20, 26]			
Режим дозування лінезоліду	$C_{max}(SD)$ мкг/мл	$C_{min}(SD)$ мкг/мл	$T_{max}(SD)$ год
Розчин для інфузій 600 мг 1 р/добу	12,9 (1,6)	-	0,5 (0,1)
Розчин для інфузій 600 мг 2 р/добу	15,1 (2,52)	3,68 (2,36)	0,51 (0,03)
Таблетки 600 мг 1 р/добу	12,7 (3,96)	-	1,28 (0,66)
Таблетки 600 мг 2 р/добу	21,2 (5,78)	6,15 (2,94)	1,03 (0,62)
Суспензія для прийому всередину 600 мг 1 р/добу	11,0 (4,37)	-	0,97 (0,88)
Режим дозування лінезоліду	AUC(SD) мкг×год/мл	$T_{1/2}(SD)$ год	CI (SD) мл/хв
Розчин для інфузій 600 мг 1 р/добу	80,2 (33,3)	4,4 (2,4)	138 (39)
Розчин для інфузій 600 мг 2 р/добу	89,7 (31,0)	4,8 (1,7)	123 (40)
Таблетки 600 мг 1 р/добу	91,4 (39,3)	4,26 (1,65)	127 (48)
Таблетки 600 мг 2 р/добу	138 (42,1)	5,4 (2,06)	80 (29)
Суспензія для прийому всередину 600 мг 1 р/добу	80,8 (35,1)	4,6 (1,71)	141 (45)
Примітки: C_{max} – максимальна концентрація в плазмі; SD – стандартне відхилення; T_{max} – час до досягнення C_{max} ; AUC – площа під кривою «концентрація-час»; $T_{1/2}$ – період напіввиведення; CI – системний кліренс; C_{min} – мінімальна концентрація.			

Медіастиніт є доволі рідкісною локалізацією інфекції із залученням структур середостіння в патологічний процес внаслідок численних причин, які складають основу етіології, у тому числі перфорації стравоходу; поширення інфекцій з голови і шиї; запалення легень; наявність інфікованих лімфатичних вузлів; гнійно-септичних ускладнень після стернотомії. АБ традиційно використовують для лікування медіастинітів, які спричинені МРЗС-інфекцією. Відомості про нові терапевтичні підходи в даній царині вельми скудні. Встановлено, що рівень проникнення АБ (наприклад, ванкоміцину) у простір середостіння є низьким, оскільки воно відокремлено від кровотоку. Доведено, що penetрація лінезоліду в тканини порівняно з ванкоміцином відбувається краще, а рівень проникнення в запальну рідину становить 104%, тому лінезолід може бути використаний як ефективний лікувальний агент у терапії медіастиніту. Y. Tsuji і співавт. (2013) дослідили фармакокінетичні особливості лінезоліду при медіастиніті та рівень проникнення препарату в плевру. Отримані результати свідчать, що концентрація лінезоліду в середостінні й плевральній порожнині вища за таку в сироватці. Автори зазначили, що лінезолід легко переноситься з крові в середостіння і плевральну тканину. Результати цього дослідження продемонстрували, що застосування лінезоліду для лікування МРЗС-медіастиніту є обґрунтованим [20]. З огляду на те що частота вторинних інфекцій, спричинених резистентними до більшості стандартних АБ мікроорганізмами (такими як стафілокок), продовжує зростати, доцільним є проведення подальших досліджень у цьому напрямі. АБ, що використовуються в лікуванні інфекцій середостіння, зокрема лінезолід, слід вважати основою для подальшої розробки ефективних схем лікування медіастиніту, спричиненого МРЗС-інфекцією.

Одним з актуальних напрямів застосування оксазолідонів є їхнє використання в лікуванні полірезистентних до більшості антибактеріальних агентів різних форм туберкульозу (ТБ) (Скрягина Е.М. і співавт., 2010). У схемі протитуберкульозної хіміотерапії входять різні агенти, які поділяють на 5 основних груп:

1. Протитуберкульозні препарати (ПТБП) 1-го ряду для прийому всередину.
2. Ін'єкційні ПТБП.
3. Фторхінолони.
4. ПТБП 2-го ряду – мають бактеріостатичну дію і призначені для прийому всередину.
5. ПТБП із неясною активністю. Інформація з безпеки, переносимості та ефективності ПТБП цієї групи є вкрай необхідною для покращення результатів лікування й контролю над поширенням полірезистентних форм ТБ, що характеризуються стійкістю, яка виходить за межі препаратів 1-го ряду.

Дослідження in vitro і in vivo свідчать про те, що лінезолід може бути ефективним у лікуванні інфекцій, які спричинені мікобактеріями. Однак досвід клінічного використання лінезоліду в терапії захворювань, спровокованих нетуберкульозними мікобактеріями, є недостатнім. Так, 28 пацієнтів отримували лінезолід у дозі 600 мг/добу, 57-1200 мг/добу впродовж ($M \pm SD$) 222 ± 249 ($Me=93$) днів. Середня тривалість введення лінезоліду склала 32 тижні. Тільки в 1 (3,6%; 95% ДІ 0,3-10,4) з 28 пацієнтів, які отримували лінезолід у дозі 600 мг/добу, виникли побічні ефекти протягом перших 8 тиж лікування. Перевагу лінезоліду достовірно

було доведено тільки в групі хворих із полірезистентними формами ТБ, стійкими до більш як 7 ПТБП [3].

Отже, у ході дослідження показано, що застосування лінезоліду забезпечує кращі результати лікування в пацієнтів із полірезистентними формами ТБ. Водночас ефективність дози лінезоліду 600 мг/добу є зіставною з такою дози 1200 мг/добу, але з достовірно меншою кількістю побічних ефектів. Відомо, що тривале застосування лінезоліду пов'язано з частотою побічних ефектів (анемія, тромбоцитопенія, полінейропатія) і потребує постійного моніторингу в разі лікування протягом понад 8 тижнів.

Побічні ефекти

За умови застосування лінезоліду впродовж короткого періоду це відносно безпечний АБ. Його загальні побічні ефекти виникають в 1% осіб, і це діарея (3-11% учасників клінічних досліджень), головний біль (1-11%), нудота (3-10%), блювання (1-4%), висипання (2%), закрепи (2%), зміни кольору язика (0,2-1%). Можливі грибкові інфекції (оральний або вагінальний кандидоз), оскільки лінезолід пригнічує бактеріальну флору в організмі і відкриває нішу для грибків. Рідше спостерігаються (потенційно важчі) алергічні реакції, панкреатит, підвищення рівня трансаміназ, що може свідчити про ураження печінки. На відміну від деяких АБ, таких як еритроміцин і фторхінолони, лінезолід не впливає на інтервал QT на електрокардіограмі (ЕКГ). У дітей побічні ефекти подібні до таких у дорослих. Застосування лінезоліду (як, власне, й інших АБ) може призвести до появи *Clostridium difficile*-асоційованої діареї і псевдомембранозного коліту, хоча епізоди останнього виникають рідко, приблизно в 1 з 2 тис пацієнтів.

Тривале застосування

Лікування лінезолідом може призвести до пригнічення функції кісткового мозку, що найчастіше проявляється тромбоцитопенією. Вважається, що це єдина побічна дія, яка розвивається частіше на тлі застосування лінезоліду, аніж глікопептидів і β -лактамних АБ. Таке ускладнення рідко виникає у хворих, які приймали препарат впродовж 14 діб. Тривале застосування лінезоліду асоціюється з периферичною та оптичною невротією, які найчастіше трапляються після кількох місяців лікування і можуть призводити до незворотних змін. Хоча механізм цих небажаних явищ поки що незрозумілий, найімовірнішою їх причиною вважається токсичне пошкодження мітохондрій [26].

Вплив тривалого лікування лінезолідом на флору кишки людини дослідили D.P. Kofteridis і співавт. (2009). Автори виявили, що через 6 міс лікування лінезолід призвів до пригнічення кишкової грампозитивної анаеробної флори в пацієнта, за виключенням найважливіших анаеробних грамнегативних бактерій (*Bacteroides spp.* та *Prevotella spp.*). Під час аналізу калу були виявлені підвищені концентрації грамнегативних мікроорганізмів: *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *M. morgani*, *E. coli*, *C. braakii*, *C. albicans*. Хоча концентрація лінезоліду в калі була мінімальною, зміна кишкової флори може бути віднесена до спектра активності препарату і його тривалого застосування. Через 6 тиж після припинення лікування дослідження культури в калі виявили нормалізацію флори

Продовження на стор. 26.

В.В. Вашук, Т.П. Кирик, Г.І. Герич, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького,
Т.В. Хомченко, Львівська обласна лікарня позалегенового туберкульозу

Оксазолідинони — альтернатива глікопептидам у лікуванні
грампозитивної хірургічної інфекції, спричиненої
метицилінрезистентним золотистим стафілококом

Продовження. Початок на стор. 24.

з відсутністю більшості опортуністичних грамнегативних мікроорганізмів і зменшення концентрації кишкової палички і *C. albicans*.

Кишечник людини є природним середовищем багатьох видів бактерій. Приблизно 99,9% із них є анаеробами. Нормальна бактеріальна мікрофлора запобігає колонізації кишечника патогенними бактеріями. Антибіотикотерапія є основною причиною змін нормального стану флори в бік патогенних мікроорганізмів, таких як *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*, *Candida spp.* або *Clostridium spp.* та інших видів патогенів. Дані про концентрацію *C. albicans* у кишечнику після лікування лінезолідом зареєстровані в моделі на мишах. Поширення цих організмів може спровокувати виникнення тяжких системних інфекцій, передусім у пацієнтів з ослабленим імунітетом, і проявляється проносами внаслідок зміни нормальної мікрофлори кишечника під час або після лікування.

Автори зазначили, що це перший випадок дослідження впливу тривалого щоденного лікування лінезолідом на флору кишечника людини, який довів заміну нормальних організмів на грамнегативні патогени і підвищення концентрації *Candida spp.* Однак, з погляду переносимості, лінезолід показує сприятливий профіль безпеки. Найпоширенішими побічними ефектами є анемія і тромбоцитопенія, і перш за все — на тлі тривалого лікування лінезолідом тяжких форм інфекції кісток і суглобів [11].

Застосування в різних групах пацієнтів

Дорослим і дітям >12 років лінезолід призначається кожні 12 год перорально або внутрішньовенно. Дітям молодшого віку або немовлятам — кожні 8 годин. Для хворих похилого віку, пацієнтів із легкою або помірною печінковою недостатністю або з порушенням функції нирок точного дозування лінезоліду поки що не встановлено. Хворі на гемодіалізі мусять отримувати препарат після процедури, тому що під час її проведення з організму видаляється 30–40% дози препарату. Поки що не існує остаточних рекомендацій стосовно дози в пацієнтів, що знаходяться на постійній гемофільтрації, хоча для них може бути виправдано більш часте введення препарату. Лінезолід у США має для вагітних клас доказів С, тобто достатньої кількості досліджень безпеки його застосування у вагітних жінок немає. Незважаючи на те що дослідження на тваринах виявили помірну токсичність для плода, переваги використання препарату можуть перевищувати ризик. Лінезолід проникає в грудне молоко, однак клінічне значення цього факту не з'ясоване [1, 8, 14, 22].

Резистентність

Про випадки набутої стійкості до лінезоліду повідомлялося ще в 1999 році, це були два випадки множинної стійкості до АБ у пацієнтів із тяжкою інфекцією *Enterococcus faecium*. Резистентний до лінезоліду *Staphylococcus aureus* вперше був виявлений 2001 року. З 2004 року нечутливість до лінезоліду монітується в США у рамках

загальнонаціональної програми і залишається відтоді стабільною й доволі низькою. Подібна міжнародна програма діє з 2002 року в країнах Європи. Загальна стійкість до лінезоліду становила 0,2% і не спостерігалася серед стрептококів. Нечутливість була виявлена тільки в Бразилії, Китаї, Ірландії та Італії й тільки серед ентерококів і частини штамів коагулазонегативних і золотистих стафілококів. У грампозитивних бактерій найчастіше розвивається стійкість до препарату після точкової мутації, відомої як G2576T, у результаті якої гуанін заміщується тиміном в алелі 2576 генів, що кодуєть 23S рибосомальну рибонуклеїнову кислоту (рРНК). Це найчастіший механізм формування нечутливості до лінезоліду в стафілококів. Інші механізми були виявлені в пневмококів (у тому числі мутації в РНК-метилтрансферазі, яка метилює G2445 із 23S рРНК, і мутації, що призводять до підвищення експресії гену транспортеру ABC), а також в епідермального стафілокока [1, 7, 9, 15, 16]. Переваги лінезоліду в лікуванні метицилінрезистентної інфекції стосовно альтернативних препаратів наведено в таблиці 3.

Дані про антибіотикорезистентність клінічних штамів золотистого стафілокока в Україні наведені в роботі А.Г. Салманова і співавт. (2011). Усього було проведено 361 683 дослідження чутливості 24 284 клінічних штамів *S. aureus* до 37 АБ. У ході аналізу результатів було показано, що 28,5±0,08% штамів *S. aureus* виявилися резистентними до тестованих АБ. Стосовно оксазолідинонів було здійснено

4997 досліджень, виявлено 556 резистентних штамів. Представник оксазолідинонів — лінезолід серед досліджуваних АБ виявив найбільшу антимікробну активність стосовно *S. aureus*, нечутливими до нього виявилися лише 11,1±0,44% штамів. Аналіз результатів антибіотикорезистентності засвідчив, що в стаціонарах України у 2010 р. найактивнішими до клінічних штамів *S. aureus* були лінезолід, нетилміцин, меропенем, ванкоміцин, іміпенем і цефтріаксон. Резистентність нозокоміальних штамів *S. aureus* у стаціонарах становить серйозну терапевтичну та епідеміологічну проблему. Частота виділення метицилінрезистентних штамів *S. aureus* у хірургічних стаціонарах України становить 37,4% [5].

З-поміж резистентних грампозитивних мікроорганізмів найактуальнішими є стафілококи, нечутливі до метициліну й оксациліну (МРЗС, ОРЗС). МРЗС мають найбільше клінічне значення в якості збудників багатьох нозокоміальних інфекцій. МРЗС традиційно дуже поширені в стаціонарах, особливо в деяких реанімаційних відділеннях, відділеннях термічної травми, гнійної і кардіохірургії, де їх частота зазвичай перевищує 50% серед усіх стафілококів. Клініцистам необхідно пам'ятати, що МРЗС стійкі не тільки до метициліну та інших β-лактамів, а й до більшості інших груп антибактеріальних препаратів, тобто вони є полірезистентними бактеріями. Стосовно МРЗС виявляють активність глікопептиди (ванкоміцин, тейкопланін, телаванцин), оксазолідинони (лінезолід, тедизолід), ліпопептиди (даптоміцин), гліцилцикліни (тігациклін) і, частково, — триметоприм/сульфаметоксазол, фузидієва кислота [6].

Традиційно для лікування МРЗС-інфекцій різної локалізації використовують ванкоміцин. Однак останні 10 років ефективність ванкоміцину істотно знизилася, оскільки широкого поширення набули штами МРЗ із зниженою чутливістю до ванкоміцину (МПК 1,5–2 мкг/мл) і проміжною стійкістю — VISA (МПК 4–8 мкг/мл). Доведено, що зі збільшенням МПК ванкоміцину з 1 до 2 мкг/мл (у діапазоні мікробіологічної чутливості МРЗС) клінічна ефективність ванкоміцину в лікуванні МРЗС-інфекцій знижується в 2 рази і ризик смерті, зокрема за наявності ангіогенних інфекцій, достовірно збільшується. Рівень подібних штамів МРЗС із МПК 2 мкг/мл сягає 30%. Таким чином, ванкоміцин не може розглядатися як оптимальний АБ для терапії пацієнтів із тяжкою МРЗС-інфекцією. Крім цього ванкоміцин характеризується поганим проникненням у тканини, де не завжди створюються достатні терапевтичні концентрації [20].

У процесі рандомізованих досліджень доведено достовірно вищу ефективність лінезоліду порівняно з ванкоміцином у лікуванні нозокоміальної пневмонії, у тому числі асоційованої зі штучною вентиляцією легень, і некротичних ІШМТ. Чинниками, які незначуще лімітують застосування лінезоліду, є: високий ризик лікарських взаємодій; токсичний вплив на функцію кістково-мозкового кровотворення з розвитком тромбоцитопенії і лейкопенії, а також поява в останні 5–7 років стафілококів, стійких до лінезоліду [6, 7].

З огляду на зазначені властивості лінезоліду, сьогодні більшість дослідників в якості стандарту лікування хірургічної інфекції рекомендують саме цей препарат, клінічна й бактеріологічна активність якого зіставна з такою ванкоміцину [9, 10, 16–18, 21]. Результати порівняння лінезоліду та ванкоміцину наведені в таблиці 4.

Таблиця 3. Лінезолід у порівнянні з антимікробними засобами лікування метицилінрезистентної інфекції (ванкоміцин і тейкопланін), а також із наявними альтернативними препаратами (хінупристин/дальфопристин і даптоміцин) [19] (наведено за R. Manfredi, 2006)

	Лінезолід	Ванкоміцин	Тейкопланін	Хінупристин/дальфопристин	Даптоміцин	Тігациклін	Далбаванцин
Внутрішньовенно і перорально, можливі 2 шляхи	Так	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні	Ні
Можливе амбулаторне лікування	Так	Ні	Так	Так?	?	?	Так
Необхідність моніторингу в сироватці	Ні	Так	Ні	Так	Так?	Ні	Ні
Частота введення	2 р/день	2 р/день, тривала інфузія 24 год	1 р/добу	1 р/добу	1 р/добу	2 р/день	1 р/тиж

Таблиця 4. Клінічна і бактеріологічна ефективність лінезоліду та ванкоміцину в пацієнтів із хірургічною інфекцією [14, 16–18, 21, 26]

Дослідження	Кількість пацієнтів, n	Режими лікування		Результати лікування	
		Лінезолід	Ванкоміцин	Клінічні: лінезолід/ванкоміцин, %	Бактеріологічні: лінезолід/ванкоміцин, %
Wilcox et al. (2009)	739	в/в 600 мг × 2 рази, потім всередину 600 мг × 2 рази	в/в 1 г × 2 рази, потім оксацилін або диклоксацилін (якщо це штам МЧЗС)	78/78	88/88 МРЗС 85/87
Lin et al. (2008)	144	в/в 600 мг × 2 рази	≤60 років в/в 1 г × 2 рази; >60 років в/в 0,75 г × 2 рази	91/79	79/62 МРЗС 89/60
Weigelt et al. (2005)	1200	в/в 600 мг × 2 рази, потім всередину 600 мг × 2 рази	в/в 1 г × 2 рази, потім напівсинтетичні пеніциліни (якщо це штам МЧЗС)	94/90	95/90 МРЗС 89/67
Sharpe et al. (2005)	30	в/в 600 мг × 2 рази	в/в 1 г × 2 рази	70/60	97/77
Sirvent (2010)	53	в/в 600 мг × 2 рази	в/в 1 г × 2 рази	74,1/61,5	66,7/23,1
Kaplan et al. (2003)	321	в/в 10 мг/кг × 3 рази, потім всередину 10 мг/кг × 3 рази	в/в 10–15 мг/кг кожні 6–24 год, потім відповідний АБ (переважно кліндаміцин)	93/90	88/87 МРЗС 88/90
Stevens et al. (2002)	480	в/в 600 мг × 2 рази, потім всередину 600 мг × 2 рази	в/в 1 г × 2 рази	79/73	59/63 МРЗС 59/63

Примітка: в/в — внутрішньовенно.

Загалом лінезолід за ефективністю стосовно грампозитивної інфекції не поступається ванкоміцину, однак має перевагу в лікуванні інфекцій, спричинених резистентними штамми бактерій, а в разі ускладнених форм ІШМТ (некротизуючі фасціїти, діабетична стопа) суттєво зменшує кількість ампутацій і летальних вислідів.

Для оцінки ефективності й безпеки лінезоліду порівняно з глікопептидами (ванкоміцин і тейкопланін) для лікування інфекцій, спричинених золотистим стафілококом, J. Fu. і співавт. (2013) провели метааналіз відповідних рандомізованих контрольованих досліджень. Застосували ретельний пошук Pubmed та інші бази даних для аналізу (13 досліджень, залучено 3863 клінічно оцінені пацієнти). Лінезолід виявився результативнішим за глікопептиди (співвідношення ризиків (СР) 1,05; 95% ДІ 1,01-1,10), виявив вищу за останні клінічну (СР 1,38; 95% ДІ 1,17-1,64) і мікробіологічну (СР 1,38; 95% ДІ 1,15-1,65) ефективність. Лінезолід асоціювався з кращими результатами лікування пацієнтів з ІШМТ (СР 1,61; 95% ДІ 1,22-2,12), нижче — у разі бактеріємії (СР 1,24; 95% ДІ 0,78-1,97) і пневмонії (СР 1,25; 95% ДІ 0,97-1,60). Не виявлено різниці в показниках смертності між лінезолідом і глікопептидами (СР 0,98; 95% ДІ 0,83-1,15). Доведено, що застосування лінезоліду корелює з гематологічними (СР 2,23; 95% ДІ 1,07-4,65) і шлунково-кишковими розладами (СР 2,34; 95% ДІ 1,53-3,59), значно менше — з побічними проявами на шкірі (СР 0,27; 95% ДІ 0,16-0,46) і явищами нефротоксичності (СР 0,45; 95% ДІ 0,28-0,72). На основі аналізу отриманих результатів рандомізованих контрольованих досліджень є підстави вважати лінезолід кращим, аніж глікопептиди, вибором у лікуванні пацієнтів з інфекціями, спричиненими золотистим стафілококом, передусім у хворих з ІШМТ [23]. Проте, коли лікарі вважають за краще використовувати лінезолід, слід урахувати ризик гематологічних проявів і розлади з боку ШКТ відповідно до характеристик конкретних груп пацієнтів.

Рівень смертності й витрати на лікування ІШМТ є достатньо високими. На сучасному етапі лінезолід і ванкоміцин залишаються АБ вибору в лікуванні заавансованих форм ІШМТ. Особливо це стосується інфекції, спричиненої штамми МРЗС. J. Yue. і співавт. (2016) проаналізували результати 9 контрольованих рандомізованих досліджень (3144 учасники). Автори зазначали, що лінезолід асоціюється зі значно кращими клінічними (СР 1,09; 95% ДІ 1,03-1,16) і мікробіологічними результатами лікування в дорослих (СР 1,08; 95% ДІ 1,01-1,16). Не встановлено значущих відмінностей показників смертності в групах лінезоліду і ванкоміцину (СР 1,44; 95% ДІ 0,75-2,80). Зазначено менше випадків синдрому «червоної людини» (СР 0,04; 95% ДІ 0,01-0,29), свербіжу шкіри (СР 0,36; 95% ДІ 0,17-0,75) і висипок на ній (СР 0,27; 95% ДІ 0,12-0,58) у групі лінезоліду порівняно з ванкоміцином. Однак більше випадків тромбоцитопенії (СР 13,06; 95% ДІ 1,72-99,22) і нудоти (СР 2,45; 95% ДІ 1,52-3,94) виявили в групі лінезоліду. Згідно з аналізом тривалість перебування в стаціонарі була коротшою в учасників із групи лінезоліду, ніж у пацієнтів, які отримували ванкоміцин. Добова вартість терапії була меншою при пероральному застосуванні лінезоліду, ніж при внутрішньовенному введенні ванкоміцину. Незважаючи на те що стаціонарне лікування в день

лінезолідом виявилось вищим за таке ванкоміцином, середня тривалість перебування в стаціонарі була в першому випадку на три дні коротшою. Отже, загальні лікарняні витрати на 1 пацієнта виявилися меншими в разі лікування лінезолідом проти застосування ванкоміцину. Висновки авторів: лінезолід ефективніший за ванкоміцин у лікуванні ІШМТ, у тому числі інфекцій, спричинених МРЗС [12].

У деяких країнах із різними моделями системи охорони здоров'я були проведені дослідження економічної ефективності лінезоліду порівняно з глікопептидами (ванкоміцином і тейкопланіном). У більшості країн лінезолід виявив більшу рентабельність стосовно інших АБ у терапії госпітальної пневмонії та ІШМТ завдяки як ефективнішому лікуванню й зменшенню смертності, так і зниженню загальних витрат на лікування.

Ще одним представником групи оксазолідинових (після лінезоліду) є тедізолід, який було схвалено FDA 20 червня 2014 року для лікування інфекцій шкіри, спричинених метицилінрезистентним стафілококом. До тедізоліду чутливі й інші грампозитивні бактерії, у тому числі метицилінчутливі стафілококи, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, ентерококи, коагулазонегативні стафілококи та стафілококи, нечутливі до лінезоліду. Тедізолід — оксазолідиновий II покоління потенційно в декілька разів активніший за лінезолід до метицилінрезистентних стафілококів. Препарат випускається у вигляді проліків — тедізоліду фосфату, який в організмі під дією ферментів плазми крові перетворюється в активний препарат — тедізолід. Як і в інших препаратах із групи оксазолідинових, механізм дії тедізоліду полягає в порушенні синтезу білка в клітинах бактерій завдяки зупинці трансляції білків у рибосомах.

P. Prokocimer і співавт. (2013), а згодом G.J. Moran і співавт. (2014) здійснили рандомізоване подвійне сліпе дослідження, в якому порівнювались ефективність і безпека лікування ІШМТ препаратами сімейства оксазолідинових. До випробування залучили 666 пацієнтів і розподілили їх на 2 групи. 1-ша група (n=332) отримувала тедізолід у дозі по 200 мг 1 раз на добу (спочатку внутрішньовенно, а згодом перорально) впродовж 6 днів. Учасники 2-ї групи (n=334) отримували лінезолід по 600 мг 2 рази на добу за вищезазначеною схемою впродовж 10 днів. Виявилось, що ранній клінічний ефект досягнуто у 283 (85%) пацієнтів із групи тедізоліду і у 276 (83%) — з групи лінезоліду (СР 2,6%; 95% ДІ від -3,0 до 8,2). Частота побічних ефектів із боку ШКТ була нижчою в групі тедізоліду порівняно з групою лінезоліду і становила, відповідно, 52 (16%) випадки з 331 пацієнта 1-ї групи і 67 (20%) випадків із 327 хворих 2-ї групи дослідження. Негативні ефекти, що призвели до припинення застосування препарату, були зареєстровані в 1 (<1%) пацієнта в групі тедізоліду і в 4 (1%) хворих у групі лінезоліду. Автори дійшли висновку, що внутрішньовенне, а згодом пероральне застосування 1 раз на добу тедізоліду в дозі 200 мг впродовж 6 днів не поступається за рівнем результативності дворазовій добовій дозі в 600 мг лінезоліду тривалістю 10 днів для лікування хворих з гострою бактеріальною ІШМТ. Тедізолід згодом може стати альтернативним варіантом для лікування гострих бактеріальних інфекцій в лікарнях і амбулаторних умовах [24, 25].

З переліку переваг тедізоліду необхідно виділити такі:

1. Тедізолід має вищу, порівняно з лінезолідом, природну активність проти

МРЗС (МПК₉₀ 0,25 і 2 мкг/мл відповідно), а також проти оксацилінчутливих стафілококів (МПК₉₀ 0,5 і 2 мкг/мл відповідно), *S. pyogenes* і *E. faecalis* (0,5 і 2 мкг/мл відповідно), ванкоміцинрезистентних *E. faecium* (0,5 і 2 мкг/мл відповідно).

2. Тедізолід проявляє активність стосовно більшості штамів МРЗС, стійких до лінезоліду, потенціал розвитку резистентності до тедізоліду в 16 разів нижчий за такий до лінезоліду.

3. Відсутність лікарських взаємодій (зокрема, з пресорними амінами), характерних для лінезоліду.

4. Пролонгована фармакокінетика дає можливість застосовувати тедізолід 1 раз на добу.

5. Тедізолід не пригнічує функцію кісткового мозку і краще переноситься, частота небажаних явищ з боку ШКТ і тромбоцитопенія є меншими.

На підставі проведених подвійних сліпих досліджень ESTABLISH-1 і -2 у хворих з ускладненими ІШМТ було доведено, що тедізолід у дозі 200 мг на добу впродовж 6 днів не поступається за клінічною та бактеріологічною ефективністю лінезоліду в дозі 1200 мг на добу впродовж 10 днів. Отже, в арсеналі клініцистів з'явився ще один оксазолідиновий для лікування тяжких форм ІШМТ [24, 25].

За своєю ефективністю стосовно грампозитивної інфекції оксазолідиновий не поступається глікопептидам, однак мають перевагу в лікуванні інфекцій, спричинених резистентними штамми бактерій, а у випадку ускладнених форм інфекції (інфекція діабетичної стопи, медіастиніти, полірезистентні форми ТБ) значуще зменшують кількість ускладнень і летальних вислідів. Не менш важливим є й економічний аспект. Так, Лінезолідин виробництва корпорації «Артеріум» має кращі показники за економічними витратами впродовж лікування.

Висновки

1. Лікування хірургічної інфекції становить серйозну проблему сучасної світової медицини з огляду на глобальне зростання резистентності грампозитивної флори до традиційних АБ, зокрема метицилінрезистентних штамів стафілококів.

2. У контексті сучасних епідеміологічних та етіологічних особливостей інфекції до протоколів її лікування доцільно залучати препарати з вираженою активністю проти МРЗС, зокрема оксазолідиновий.

3. Оксазолідиновий характеризується високою активністю стосовно штамів, стійких до глікопептидів, можливістю проведення секвенційної терапії (внутрішньовенно і перорально), кращими фармакокінетичними властивостями, низьким відсотком небажаних явищ та побічних реакцій. Фармакоекономічний ефект секвенційної терапії оксазолідиновий дозволяє рекомендувати їх для широкого застосування в лікуванні хірургічної інфекції.

Література

- Буданов С.В. Линезолид — новый антибактериальный препарат группы оксазолидинов: значение в контроле распространения и при лечении множественноустойчивой грамположительной инфекции / С.В. Буданов, Л.Б. Смирнова // Антибиотики и химиотерапия. — 2002. — Т. 47. — № 7. — С. 38-42.
- Иванов Д.Д. Шестая Международная конференция по макролидам, азалидам, стрептограмминам, кетолидам и оксазолидонам. 23-25 января 2002 г., Болонья, Италия / Д.Д. Иванов, С.П. Ломоносов // Український медичний часопис. — 2002. — № 1 (27). — С. 5-9.
- Использование линезолида в лечении множественно лекарственно-устойчивого туберкулеза / /Е.М. Скрыгина, М.И. Дюсмыкеева, А.Е. Скрыгин и др. // Рецепт. — 2010. — № 6. — С. 72-78.

- Калюжная Л.Д. Ретапамулин — первый представитель отдельного класса топических антибиотиков: возможности и перспективы в дерматологии / Л.Д. Калюжная, А.В. Горбенко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. — 2012. — № 3 (46). — С. 42-47.
- Салманов А.Г. Антибиотикорезистентність клінічних штамів *Saphylococcus aureus* у хірургічних стаціонарах України в 2010 році / А.Г. Салманов, В.В. Лазориниць, В.Ф. Марієвський // Хірургія України. — 2011. — № 3. — С. 26-31.
- Яковлев С.В. Оптимизация использования антибиотиков для лечения грамположительных инфекций: фокус на оксазолидины / С.В. Яковлев // Современные проблемы и перспективы антимикробной терапии: Тезисы докладов и научных работ XVIII Российской конференции с международным участием. — Москва, 17-18 ноября 2016 г. — С. 12-13.
- Яковлев С.В. Линезолид: новые возможности терапии инфекций, вызванных полирезистентными грамположительными микроорганизмами / С.В. Яковлев, Д.Н. Проценко // Инфекции и антимикробная терапия. — 2004. — Т. 6. — № 2. — С. 61-68.
- Dryden M.S. Linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical treatment / M.S. Dryden // J Antimicrob Chemother. — 2011; 66(4):7-15.
- Efficacy and safety of linezolid versus vancomycin for the treatment of complicated skin and soft-tissue infections proven to be caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / K.M.F. Itani, M.S. Dryden, H. Bhattacharya et al. // Am. J Surg. — 2010; 199(6):804-816.
- Efficacy and safety of tigecycline compared with vancomycin or linezolid for treatment of serious infections with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or vancomycin-resistant enterococci: a Phase 3, multicentre, double-blind, randomized study / I. Florescu, M. Beuran, R. Dimov et al. // J Antimicrob. Chemother. — 2008; 62(1):17-28.
- Impact of prolonged treatment with linezolid on the human gut flora / D.P. Kofteridis, P. Malliotakis, S. Maraki et al. // Internat. J Infect. Dis. — 2009; 13(5):313-315.
- Linezolid versus vancomycin for skin and soft tissue infections / J. Yue, B.R. Dong, M. Yang et al. // Cochrane Database Syst. Rev. — 2016; (1): CD008056. doi: 10.1002/14651858.
- Linezolid in the treatment of antibiotic-resistant gram-positive infections of the musculoskeletal system / D. Jahoda, O. Nyc, D. Pokorny et al. // Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech. — 2006; 73(5):329-33.
- Linezolid more efficacious than vancomycin to eradicate infecting organism in critically ill patients with Gram-positive infections / J.-M. Sirvent, L. Pineiro, M. de la Torre et al. // Rev. Esp. Quimioter. — 2010; 23(1):27-35.
- Linezolid tissue penetration and serum activity against strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility in diabetic patients with foot infections / G.E. Stein, S. Schooley, C.A. Peloquin et al. // J Antimicrob. Chemother. — 2007; 60P: 819-823.
- Linezolid versus Vancomycin for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections / D.L. Stevens, D. Herr, H. Lampiris et al. // Clin. Infect. Dis. — 2002; 34:1481-90.
- Linezolid versus vancomycin for the treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials / Liang Beibei, Cai Yun, Chen Mengli et al. // Internat. J Antimicrob. Agents. — 2010; 35:3-12.
- Linezolid versus Vancomycin in Treatment of Complicated Skin and Soft Tissue Infections / J. Weigelt, K. Itani, D. Stevens et al. // Antimicrob. Agents Chemother. — 2005; 49(6):2260-2266.
- Manfredi R. Update on the appropriate use of linezolid in clinical practice / R. Manfredi // Therap. Clin. Risk Manag. — 2006; 2(4): 455-464.
- Pharmacokinetics of linezolid in the mediastinum and pleural space / Y. Tsuji, W. Hashimoto, Sh. Taniguchi et al. // Internat. J Infect. Dis. — 2013; 17(11):1060-1061.
- Sharpe J.N. Clinical and economic outcomes of oral linezolid versus intravenous vancomycin in the treatment of MRSA-complicated, lower-extremity skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / J.N. Sharpe, E.H. Shively, H.C. Polk Jr. // Amer. J Surg. — 2005; 189:425-428.
- Stevens D.L. A review of linezolid: the first oxazolidinone antibiotic / D.L. Stevens, B. Dotter, K. Madaras-Kelly // Expert. Rev. Anti Infect. Ther. — 2004; 2(1):51-9.
- The efficacy and safety of linezolid and glycopeptides in the treatment of *Staphylococcus aureus* infections / J. Fu, X. Ye, C. Chen et al. // PLoS One. — 2013; 8(3): e58240. doi: 10.1371/journal.pone.0058240.
- Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial / P. Prokocimer, C. De Anda et al. // JAMA. — 2013; 309(6):559-69.
- Tedizolid for 6 days versus linezolid for 10 days for acute bacterial skin and skin-structure infections (ESTABLISH-2): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial / G.J. Moran, E. Fang, G.R. Corey et al. // Lancet. — 2014; 8(14):696-705.
- Usefulness of monitoring linezolid trough serum concentration in prolonged treatments / R. Sousa, R. Lopez, J.C. Martinez-Pastor et al. // Rev. Esp. Quimioter. — 2011; 24(3):151-3.

УДК: 617-022:576.851.252]-085.33.001.36



Нові методи лікування сепсису

15-16 лютого на базі Тернопільського державного медичного університету ім. І. Горбачевського відбулася IV Науково-практична конференція з міжнародною участю «Галицькі анестезіологічні читання: актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії». Як було зазначено на відкритті заходу, анестезіологи відіграють вирішальну роль у захисті хворих від операційного стресу, забезпеченні їхньої життєдіяльності, попередженні та лікуванні критичних станів, які загрожують життю. Насамперед це стосується сепсису, який є однією з головних причин захворюваності та смертності в усьому світі.

Враховуючи постійний ріст антибіотикорезистентності та критичний стан проблеми створення нових антибактеріальних препаратів, смертність від сепсису буде прогнозовано зростати. Які потенційно перспективні методи лікування сепсису залишаються на озброєнні в лікарів, які існують на сьогодні положення світової науки і практики в питаннях профілактики, запобігання, діагностики та інтенсивної терапії сепсису? Ці та інші питання стали темою доповіді **завідувача кафедри анестезіології та реанімації Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), члена-кореспондента НАМН України, доктора медичних наук, професора Фелікса Семеновича Глумчера.**

Щодня реєструється понад 1400 смертельних випадків тяжкого сепсису, і ця кількість продовжує зростати. Згідно з даними багатьох досліджень, летальність при тяжкому сепсисі коливається в межах 36-60%. Навіть у разі сприятливого перебігу сепсису й одужання проблеми пацієнта на цьому не закінчуються. Сьогодні зростає розуміння того, що у хворих, які переносять (або перенесли) сепсис, часто виникають віддалені фізичні, психологічні та когнітивні розлади.

У наступні десятиліття можна чекати значного поширення захворюваності на сепсис. До 2050 р. у США прогнозують збільшення в 2 рази частоти випадків сепсису (від фактичних 800 тис до 1,6 млн випадків щорічно) при зростанні кількості населення на 30%.

Згідно із сучасним визначенням сепсис — це загрозлива для життя органна дисфункція, викликана дизрегулятивною відповіддю організму на інфекцію. Органна дисфункція ідентифікується за наявності ≥ 2 пунктів за шкалою SOFA (Sepsis-related Organ Failure). Сепсис, який потребує застосування вазопресорів і при якому рівень лактату за умови нормоволемії перевищує 2 ммоль/л, називається септичним шоком (СШ).

На жаль, до сьогодні відсутні будь-які патогенетичні методи лікування сепсису, і лікарі мають покладатися лише на антибіотикотерапію, відновлення об'єму рідини та вазопресори. Але навіть така стратегія дозволила суттєво знизити кількість ранніх летальних випадків у септичних пацієнтів і покращити їх загальне виживання. Але, незважаючи на ці очевидні успіхи, СШ, як і раніше, супроводжується високими показниками летальності, що перевищують 30%.

Важливою складовою терапії СШ є підтримувальна інфузійна терапія. Згідно з останніми міжнародними рекомендаціями з ведення сепсису та СШ (2016) у разі СШ із недостатньою перфузією необхідно провести переливання не менше ніж 30 мл/кг кристалоїдного розчину протягом перших 3 год (сильна рекомендація). Після початкової ресусцитації рідиною подальша

інфузійна терапія має проводитися під контролем гемодинамічного статусу. Для визначення реакції на введення рідини рекомендовано використовувати динамічні, а не статичні зміни. Наприклад, це може бути визначення динаміки серцевого викиду, систолічного об'єму. Визначення центрального венозного тиску є малоінформативним, тому не рекомендується для застосування.

На практиці це виглядає наступним чином. Після переливання 500 мл ізотонічного розчину визначаємо один із перелічених показників і під час подальшої інфузії спостерігаємо за його динамікою. У разі покращення гемодинамічних показників інфузію слід продовжувати. Якщо подальшої динаміки не відбувається, інфузію кристалоїду необхідно припинити. За необхідності для підвищення артеріального тиску можна перейти на введення вазопресорів і кардіотоніків.

Рання ефективна ресусцитація рідиною є критичною для стабілізації викликаного сепсисом недостатньої перфузії тканин або СШ. Спровокована сепсисом недостатня перфузія може призвести до гострої дисфункції органів, тому цей фіксований об'єм рідини (30 мл/кг) дозволяє клініцистам почати реанімацію без застосування розширеного моніторингу гемодинаміки.

У патогенезі сепсису важлива роль відводиться імунній системі. Раніше вважалося, що перебіг сепсису є біфазним і включає початкову гіперзапальну фазу (SIRS) з наступною антизапальною, або імуносупресивною, фазою (компенсаторний антизапальний синдром — CARS), що переходить в імунопараліч (MARS). Сьогодні доведено, що гіперзапальна та антизапальна фази можуть збігатися в період протікання сепсису. Тобто імуносупресія починає розвиватися вже під час гіперзапалення. Якщо в цій фазі в терапії допускають помилки (неадекватний вибір антибактеріальних препаратів, неповна санація інфекційного вогнища), з великою вірогідністю виникне виражена імуносупресія або імунопараліч. Сьогодні дослідники шукають способи модифікації впливу на імунну систему під час сепсису.

Встановлено, що в багатьох септичних пацієнтах гіперзапальна фаза є відносно нетривалою, тому застосування протизапальних препаратів може бути ефективним протягом досить невеликого проміжку часу. Лікарські засоби, призначені для усунення гіперзапалення, мають діяти нетривалий час, застосовуватися вчасно і тільки у хворих із підвищеними рівнями прозапальних цитокінів (фактор некрозу пухлини- α (ФНП- α), інтерлейкін (ІЛ)-1 або ІЛ-6). Результати досліджень пригнічення гіперзапальної фази продемонстрували лише часткову користь від такої терапії при її використанні на ранній стадії сепсису в обмежених групах септичних пацієнтів. Водночас ці препарати можуть бути потенційно шкідливими для інших пацієнтів

із сепсисом, в яких прогресує імунний параліч. І все ж таки застосування протизапальних препаратів дає змогу покращити прогноз. Хоча якась частина хворих все ще помирає під час початкової фази сепсису, нові протоколи лікування рятують життя більшості пацієнтів у цій фазі. На жаль, у багатьох із них в подальшому розвивається стан імунної супресії (Schorf C.A., Dellinger R.P., 2014). Більшість пацієнтів із сепсисом помирають через тиждень внаслідок імуносупресії, яка сприяє розвитку вторинних інфекцій, у тому числі й полірезистентних госпітальних інфекцій.

Були спроби застосування антагоністів ФНП- α , ІЛ-1, блокаторів Толл-подібних рецепторів, інгібіторів тромбоцитарного фактору, антикоагулянтів, антагоністів ендотоксину, гемофільтрації для видалення розчинних ендотоксинів і цитокінів, та все це не продемонструвало ефективності, а в деяких випадках навіть погіршувало результат (Hotchkiss R.S. et al., 2013; Cohen J. et al., 2013).

Виділяють 3 основні причини погіршення функції адаптивної імунної системи за наявності сепсису:

- апоптоз, який викликає виснаження імунних клітин, покликаних боротися з інфекцією;
- підвищена регуляція інгібуючих рецепторів або низький рівень регуляції есенціальних ко-стимулюючих рецепторів на поверхні клітин;
- зниження реакції цитокінів.

Це потенційні мішені імунomodуляції при сепсисі.

За допомогою апоптозу, який відомий також як «запрограмована смерть клітин», імунна система підтримує гомеостаз, ліквідуючи активовані клітини. Наприклад, імунна клітина, що нейтралізувала інфекційний патоген, стає нежиттєздатною і підлягає апоптозу. Це фізіологічний процес, який відбувається під час нормального росту й розвитку клітин. Але під час сепсису апоптоз набуває надмірного характеру і призводить до загинув життєздатних імунних клітин (перш за все лімфоцитів), що покликані боротися з інфекцією. Це стає причиною несприятливих наслідків для виживання організму.

Центральними регуляторами апоптозу є каспази, що являють собою цистеїнові протеази. Вони сприяють деградації клітинних білків і транскрипційного фактору NF- κ B, що активує транскрипцію обох генів — проапоптотичного та гена виживання. Гіперзапальна реакція при сепсисі з продукцією прозапальних цитокінів потребує активації NF- κ B шляхом активації каспаз, при цьому NF- κ B і каспази одночасно викликають апоптоз адаптивних імунних клітин (Senftleben U. et al., 2002; Weighardt H. et al., 2007). Як було показано в дослідженнях, апоптотична реакція виникає на тлі сепсису паралельно з прозапальною реакцією у фазі гіперзапалення і в подальшому є основною причиною імуносупресії.



Ф.С. Глумчєр

Необхідність застосування імунотерапії сепсису не викликає сумнівів, однак донині ми не маємо ефективних препаратів для цього. Стагнація в розробці нових антибіотиків, широкое розповсюдження резистентних до антибіотиків інфекційних патогенів та невдачі клінічних випробувань з корекції прозапальної фази сепсису є основними чинниками, які стимулюють дослідників до розробки та впровадження в клінічну практику імунomodуляторів, дія яких спрямована передусім на зменшення імуносупресії під час сепсису.

Для того щоб застосовування імунomodуючих препаратів виявилось успішним, необхідно обов'язково використовувати точні критерії стану імунної системи хворого на момент застосування. Прокальцитонін, С-реактивний білок і лактат є неспецифічними маркерами сепсису. Зараз проводиться чимало досліджень з визначення сепсис-специфічних біомаркерів, що надзвичайно важливо для своєчасної персоналізованої таргетної терапії та прийняття вірних клінічних рішень.

Так, допомогти у визначенні імунопаралічу в критичних хворих у режимі реального часу може використання кількісної полімеразної ланцюгової реакції. Інший новітній маркер — пресепсин (розчинний підтип CD-14) може використовуватися не тільки в якості раннього діагностичного маркера сепсису, але й маркера ступеня тяжкості сепсису та його прогнозу.

Сьогодні для діагностики інфекцій кровотоку використовують посіви крові з ідентифікацією нуклеїнових кислот збудників. Багато перспективних досліджень фокусуються на створенні мікрорідних лабораторій на чипі, що зможуть забезпечувати швидкий аналіз зразків крові від пацієнта з підозрою на сепсис. Наразі є обнадійливі результати стосовно створення одноразового пристрою для швидкої високочутливої діагностики сепсису в пацієнтів відділень інтенсивної терапії вже найближчим часом.

С. Meisel і співавт. (2009) показали, що контроль за експресією HLA-DR в якості індикатора імунної функції дозволив покращити результати лікування сепсису. Тому комбінація потокової цитометрії (Flow Cytometry) для визначення експресії поверхневих рецепторів на лімфоцитах (HLA-DR, PD-1), функціональні тести з кількісного визначення секреції цитокіну IFN- γ при госпітальних інфекціях може дозволити персоналізувати імунну терапію.

Зараз проводиться вивчення антиапоптотичних факторів ІЛ-7, ІЛ-15, антитіл до анти-PD-1, анти-PD-L1, анти-BTLA, анти-CTLA 4, через які реалізується апоптоз, IFN- γ , ліганд Flt3. Вивчений механізм дій і можливі побічні ефекти

Таблиця. Механізм дії, переваги та можливі побічні ефекти застосування антиапоптичних факторів			
Імунотерапевтичні засоби	Механізм дії	Можливі переваги застосування при сепсисі	Можливі побічні ефекти
ІЛ-7	- Підвищує продукцію наївних Е-клітин у тимусі, стимулює Т-клітинну проліферацію та активацію, а також різноманіття Т-клітинних рецепторів. - Пригнічує Т-клітинний апоптоз (за допомогою підвищеної експресії Bcl-2). - Стимулює рух нейтрофілів до вогнища інфекції. - Підвищує експресію молекул адгезії на Т-клітинах	- Відновлення кількості циркулюючих Т-клітин та їх кількості в лімфоїдних органах. - Покращення кліренсу патогена. - Підвищення резистентності організму до нозокоміальних інфекцій. - Покращення виживаності	Не було зареєстровано ані в преклінічних, ані в клінічних дослідженнях (вірус імунодефіциту людини, рак)
ІЛ-15	- Стимулює проліферацію та активацію NK, NKT, CD8+ та дендритних клітин. - Пригнічує апоптоз NK, Т, нейтрофілів і дендритних клітин. - Стимулює фагоцитоз і секрецію цитокінів макрофагами	- Захист від виснаження пулу CD8+, NK, Т-клітин і дендритних клітин. - Покращення кліренсу патогена	- Ураження печінки та кахексія (дослідження на мишах). - Лихоманка
Антитіла анти-PD-1	- Зв'язується з рецепторами PD-1 на Т-клітинах. - Блокує взаємодію PD-1 з PD-L1 та PD-L2. - Запобігає пригніченню Т-клітин через шлях PD-1/PD-L	- Пригнічення виснаження Т-клітин. - Зниження рівня ІЛ-10. - Підвищення резистентності хазяїна до нозокоміальних інфекцій. - Покращення кліренсу патогена та виживаності	Тривале пригнічення PD-1 може спричинити аутоімунні захворювання
Антитіла анти-PD-L1	- Зв'язується з PD-L1 на антиген-презентуючих клітинах і тканинних клітинах паренхіми. - Блокує PD-1/PD-L1. - Запобігає пригніченню Т-клітин через шлях PD-1/PD-L	- Пригнічення виснаження Т-клітин. - Підвищення резистентності хазяїна до нозокоміальних інфекцій. - Потенційне запобігання розвитку вентилятор-асоційованої пневмонії. - Покращення кліренсу патогена та виживаності	Тривале пригнічення PD-1/PD-L1 може спричинити аутоімунні захворювання
Антитіла анти-BTLA	- Зв'язується з BTLA на Т-клітинах. - Блокує взаємодію BTLA з HVEM на тканинних клітинах паренхіми	- Запобігання пригніченню Т-клітин. - Зниження сприйнятливості до нозокоміальних інфекцій	- Можливе збільшення кількості Т-регуляторних клітин. - Певний потенціал індукції аутоімунних захворювань
Анти-CTLA 4	Зв'язується з рецепторами CTLA 4 на Т-клітинах та блокує взаємодію CTLA4 з CD80/CD86 на антиген-презентуючих клітинах	- Запобігання пригніченню Т-клітин. - Дозозалежне покращення виживаності після сепсису	Певний потенціал індукції аутоімунного та гіперзапального фенотипу
ІFN-γ	Активує моноцити та регулює експресію HLA-DR на них	- Відновлення функції макрофагів і моноцитів. - Покращення активності нейтрофілів. - Покращення кліренсу патогена та виживаності	Лікування може викликати запальну відповідь, проте клінічні дослідження не виявили такого ефекту
Ліганд Flt3	- Сприяє підтриманню та розширенню гемопоетичних стовбурових клітин. - Сприяє значущому розширенню дендритних клітин	- Захист функції Т-клітин (збереження експресії CD28 та ІFN-γ). - Збільшення кількості вроджених імунних клітин і покращення їхньої функції. - Покращення кліренсу патогена та виживаності	Лікування Flt3 потенційно може погіршити запалення, оскільки викликає розширення мієлоїдних клітин

зазначених чинників представлено в таблиці.

У більшості септичних хворих збільшується експресія PD-1 на Т-лімфоцитах, що сприяє переходу з гіперзапалення до гіпозапалення. Стимуляція PD-1 інгібує проліферацію Т-лімфоцитів, збільшує секрецію ІЛ-10, викликає апоптоз та анергію, інгібує цитотоксичність SD8 Т-клітин (Keir M.E. et al., 2008). Руйнування осі PD-1 PD-L або фармакологічна блокада збільшували виживання на тлі бактеріального та грибового сепсису в мишей (Brahmamdam P., 2010; Zhang Y. et al., 2010).

N.K. Patil і співавт. (2016) вважають, що імунотерапевтичні стратегії, спрямовані на стимулювання імунної системи, здатні повністю змінити викликану сепсисом імуносупресію та покращити результати лікування, однак це ще потрібно довести клінічно. У цілому імунотерапія може бути успішною в лікуванні сепсису, якщо вона ґрунтуватиметься на персоналізованому підході до кожного пацієнта. Імуномодуючі засоби, наприклад ІЛ-7 та антитіла, які блокують інгібітори Т-лімфоцитів (анти-PD-1, анти-PD-L1), мають значний потенціал у боротьбі з тяжким сепсисом.

Але важливо не забувати, що імунотерапія може бути небезпечною через майбутні негативні наслідки. Йдеться насамперед про стимуляцію надмірної запальної відповіді, яка може призвести до фульмінантного гіперзапалення та швидкої смерті під час сепсису. Тому важливо ідентифікувати хворих на основі імунного статусу і застосовувати імунотерапію персоналізовано.

Нові й унікальні перспективи відкриває генотерапія сепсису. Генетичний профіль окремих пацієнтів дозволяє визначити певні зміни, які характерні для збільшеної чутливості до інфекції. Прогнозується, що в майбутньому вдасться визначити шлях

до генетичного управління Т-лімфоцитами для лікування сепсису, оскільки генетично модифіковані Т-лімфоцити можуть бути скеровані проти певних антигенів. При сепсисі генетично модифіковані Т-лімфоцити, резистентні до апоптозу і поліклональні для багатьох патогенів, у тому числі бактеріальні, грибові та вірусні, можуть бути застосовані для корекції імунної дисфункції. Отже, вчені намагаються створити специфічний імунітет завдяки методам генної інженерії. Чи виправдаються ці оптимістичні прогнози, покаже час.

Підготував В'ячеслав Килимчук



Здоров'я[®] України[©]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

На нашому сайті
www.health-ua.com

повна версія всіх номерів
Медичної газети
«Здоров'я України»:
загальноотерапевтичні
та всі тематичні номери

X Британсько-український симпозіум — передовий досвід анестезіологічного забезпечення хворих

20-23 квітня у м. Києві відбувся X Британсько-український симпозіум «Фокус на ефективності й комфорті», присвячений 100-річчю заснування Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. Традиційно в цьому науковому форумі взяли участь провідні лектори та лікарі-консультанти з України, Великобританії та інших країн. Програма заходу включала доповіді провідних зарубіжних і вітчизняних фахівців із питань лікування гострого післяопераційного та хронічного болю з позиції доказової медицини, безпеки пацієнтів під час проведення загальної та регіонарної анестезії, економічних аспектів анестезіологічного забезпечення, практичних аспектів лікування сепсису та застосування антибактеріальної терапії, ведення пацієнтів із політравмою тощо.



Президент Асоціації анестезіологів України, головний спеціаліст МОЗ зі спеціальності «Анестезіологія», доктор медичних наук, професор Сергій Олександрович Дубров висвітлив основні положення оновлених рекомендацій Європейського товариства анестезіологів (ESA) із періопераційної профілактики венозної тромбоемболії (ВТЕ).

Рекомендації ESA із періопераційної профілактики ВТЕ є досить зручними для практичного застосування й включають низку чітко прописаних заходів у тих чи інших категорій пацієнтів підвищеного ризику. Зокрема, це оперативні втручання у пацієнтів з ожирінням, під час вагітності, у людей похилого віку, у серцево-судинній, торакальній хірургії, нейрохірургії та ін.

Оперативні втручання у пацієнтів з ожирінням

Лапароскопічні бariatричні втручання у хворих з ожирінням мають менший ризик розвитку ВТЕ, ніж відкриті втручання.

- У пацієнтів з ожирінням та низьким рівнем ризику ВТЕ слід використовувати тільки антикоагулянти або переривчасту пневматичну компресію (ППК) під час та після бariatричних втручань (клас рекомендацій 2C).

- Рекомендується використовувати антикоагулянти в поєднанні з ППК у пацієнтів з ожирінням та високим рівнем ризику ВТЕ (вік >55 років, індекс маси тіла ІМТ >35 кг/м², ВТЕ в анамнезі, апное під час сну, гіперкоагуляція та легенева гіпертензія) під час та після бariatричних втручань (клас рекомендацій 1C).

- Перевага віддається застосуванню низькомолекулярного гепарину (НМГ) порівняно з низькими дозами нефракціонованого гепарину (НФГ) (клас рекомендацій 1C).

- Для хворих з ожирінням та низьким ризиком розвитку ВТЕ доза НМГ має становити 3000-4000 анти-Ха ОД кожні 12 год підшкірно залежно від індексу маси тіла (клас 2B).

- Для пацієнтів з ожирінням та підвищеним ризиком розвитку ВТЕ слід призначати більш високі дози НМГ — 4000-6000 анти-Ха ОД кожні 12 год підшкірно (клас 2B).

- Тривалість тромбoproфілактики у пацієнтів з високим ризиком розвитку ВТЕ має становити 10-15 днів після виписки пацієнта з лікувального закладу (клас 1C).

Небаріатрична хірургія

- Під час хірургічних небаріатричних втручань у пацієнтів з ожирінням (ІМТ >40 кг/м²) рекомендовано застосовувати високі дози НМГ (3000-4000 анти-Ха ОД кожні 12 год підшкірно) (клас 2C).

Хірургія під час вагітності та невідкладна післяпологова хірургія

Неакушерські оперативні втручання під час вагітності

- Тромбoproфілактику проводять після хірургічного втручання під час вагітності або післяпологового періоду у випадках, коли внаслідок нього передбачається призначення ліжкового режиму до повного відновлення рухливості (клас 1C).

- Рекомендовано застосовувати медикаментозну тромбoproфілактику у випадках періопераційної інфекції під час вагітності або післяпологового періоду (клас 2C).

Кесарів розтин

- Тромбoproфілактика рекомендується після кесаревого розтину у всіх випадках, за винятком планового кесаревого розтину у пацієток із низьким ризиком розвитку ВТЕ (клас 1C), але немає чіткого консенсусу щодо визначення групи пацієнтів, які до цієї групи належать.

- Тривалість тромбoproфілактики після кесаревого розтину має становити мінімум 6 тиж для пацієнтів із високим ступенем ризику і принаймні 7 днів для інших пацієнтів, що потребують антикоагуляції.

Препаратом вибору для допологової та післяпологової профілактики тромбозів є НМГ. Якщо у жінки раніше застосовувався НФГ, рекомендується проводити лише моніторинг кількості тромбоцитів. Моніторинг рівнів анти-Ха не є необхідним, коли НМГ використовуються лише з метою профілактики тромбозів. Застосування НМГ є безпечним при грудному вигодовуванні. У жінок з порушенням функції нирок дозу НМГ слід знижувати.

Fast track-хірургія (хірургія одного дня)

- У всіх пацієнтів, які лікуються амбулаторно згідно протоколу Fast track, має оцінюватися ризик ВТЕ для даної процедури та будь-який індивідуальний додатковий ризик ВТЕ (клас 1B).

- Для пацієнтів із низьким ступенем хірургічного ризику без додаткового ризику ВТЕ за шкалою Caprini рекомендовані загальні заходи тромбoproфілактики (рання активізація та оптимальна гідратація) (клас 1B).



- Для пацієнтів із низьким ступенем хірургічного ризику, але які мають додаткові фактори ризику ВТЕ, рекомендують застосування фармакологічної профілактики у вигляді НМГ (клас 2B).

- У пацієнтів із підвищеним ризиком кровотечі рекомендовано використовувати механічні засоби профілактики (ППК) (клас 2C).

- Для більшості випадків Fast track тривалість фармакологічної профілактики має становити не менше 7 днів, хоча у деяких випадках Fast track-хірургії варіантом тромбoproфілактики може бути тільки профілактика на час госпіталізації (клас 2C).

- В особливих випадках при проведенні процедур високого ризику рекомендується продовжити тривалість тромбoproфілактики до 4 тиж відповідно до загальних правил (клас 2B).

- Якщо для тромбoproфілактики використовується НМГ, його перша доза може бути введена за 12 год до операції або від 6 до 8 год після закінчення втручання (клас 2C).

Хірургія літніх пацієнтів

- Вік >70 років є фактором ризику післяопераційної ВТЕ (клас B).

- У пацієнтів похилого віку слід проводити передопераційну ідентифікацію супутніх захворювань, що підвищують ризик ВТЕ (застійна серцева недостатність, порушення легеневого кровообігу, ниркова недостатність, злоякісні пухлини з метастазуванням, ожиріння, артрит тощо), а також корекцію їх проявів (анемії, коагулопатії) (клас 2C).

- У літніх пацієнтів із нирковою недостатністю можуть застосовуватися низькі дози НФГ або дози НМГ відповідно до ваги хворого.

- У людей похилого віку рекомендується обережне призначення післяопераційної профілактики ВТЕ та рання післяопераційна активізація.

Інтенсивна терапія

- Експерти ESA радять впроваджувати у кожному відділенні інтенсивної терапії загально-клінічний протокол профілактики ВТЕ, який має включати використання механічної профілактики.

- Для критично хворих пацієнтів тромбoproфілактику необхідно проводити за допомогою НМГ або низьких доз НФГ, проте перевага віддається саме НМГ (клас 1B).



- У пацієнтів із кількістю тромбоцитів менше $50 \times 10^9/\text{л}$ та високим ризиком кровотечі застосовувати фармакологічну профілактику забороняється — тільки застосування ППК (клас 2C).

Нейрохірургія

- У пацієнтів, яким планується краніотомія, рекомендується застосовувати ППК до початку хірургічного втручання або з часу госпіталізації (крім випадків збереженої рухової активності) (клас 1C).

- При використанні НМГ або низьких доз НФГ рекомендується відкласти початок їх застосування принаймні на 24 год після операції.

- У хворих із краніотомією та високим ризиком ВТЕ (зловживання новоутворення, порушення рухової функції, тривалий час операції) — початок механічної тромбoproфілактики з ППК до операції з додаванням НМГ або низьких доз НФГ після операції, якщо ризик кровотечі був знижений (клас 2C).

- Тромбoproфілактику слід продовжувати до виписки пацієнта (клас 2C).

Механічна профілактика

- Експерти рекомендують встановити загальноклінічний протокол профілактики ВТЕ, що включає в себе ранню активізацію, фармакологічну та механічну тромбoproфілактику (клас 1C).

- Експерти проти рутинного використання компресійних панчіх без фармакологічної тромбoproфілактики для запобігання ВТЕ у пацієнтів із середнім та високим ризиком (клас 1C).

- У пацієнтів із протипоказаннями до фармакологічної тромбoproфілактики рекомендується застосовувати механічну профілактику за допомогою ППК або панчіх (клас 1B), причому кращим вважається застосування ППК (клас 2B).

- У хворих із протипоказаннями до фармакологічної тромбoproфілактики, які не мають високого ризику розвитку ВТЕ, не рекомендовано застосування будь-якої профілактики, крім компресійних панчіх.

- У пацієнтів, які отримують фармакологічну тромбoproфілактику й не мають дуже високого ризику розвитку ВТЕ, експерти виступають проти механічної тромбoproфілактики компресійними панчолами.

- У пацієнтів дуже високого ризику слід застосовувати комбіновану механічну й фармакологічну тромбoproфілактику (клас 2B).



Про ефективність певних компонентів мультимодальної аналгезії у програмі швидкого відновлення після операцій в онкології розповів **завідувач науково-дослідного відділу анестезіології та інтенсивної терапії Національного інституту раку, доктор медичних наук, професор Іван Іванович Лісний**.

Професор нагадав, що післяопераційне знеболення й досі залишається невирішеною проблемою. У такій високорозвиненій країні, як США, лише 25% хворих отримують адекватну післяопераційну аналгезію.

Ціллю будь-якої техніки аналгезії є здатність покращити періопераційні наслідки та мобільність пацієнта, а не лише досягнути певних значень шкали інтенсивності болю. У протоколі прискореної реабілітації після операції (Enhanced Recovery After Surgery — ERAS) цього дозволяє досягти застосування епідуральної анестезії та аналгезії без опіоїдів.

Так, K.Krishna і співавт. продемонстрували, що дотримання пунктів ERAS протоколу в періопераційному періоді дозволяє зменшити тривалість перебування в стаціонарі на 30%, частоту ускладнень — на 45% і смертність — на 30%.

Однією з технік, що дозволяє обмежити використання опіоїдів, є мультимодальна аналгезія (ММА). Типовий режим ММА має розпочинатися в передопераційному періоді й включати призначення парацетамолу та нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). При цьому необхідно продовжувати ММА після операції на регулярній основі, а не за вимогою пацієнта. Парацетамол є обов'язковим компонентом післяопераційного



знеболення, що застосовується на всіх щаблях аналгетичних «сходинок». Парацетамол у правильно підбраній дозі вважається найбільш ефективним неопіоїдним аналгетиком із мінімальними побічними ефектами протягом тривалого прийому. Комбіноване використання парацетамолу та НПЗП забезпечує значно краще знеболення, ніж кожний із препаратів окремо. Парацетамол необхідно розглядати як аналгетик першої лінії при слабкому болю та болю середньої вираженості та як компонент ММА при лікуванні середнього й сильного болю. Добова доза парацетамолу не має перевищувати 4 г.

2010 року FDA підтвердила безпеку внутрішньовенного парацетамолу в полімодальних протоколах з опіоїдами для лікування середнього та сильного болю, а також препарату для монотерапії в лікуванні слабого та середнього болю.

Показано, що рутинне погодинне застосування неопіоїдних аналгетиків (парацетамолу і НПЗП) та нефармакологічних технік у режимі ММА здатне забезпечити не лише зниження дози опіоїдів, але й повну їх відміну.

Дуже важливим для онкологічних пацієнтів є призначення НПЗП, оскільки дані препарати інгібують синтез простагландину E2 — одного з основних факторів пухлинного ангіогенезу. Крім того, НПЗП позитивно впливають на імунологічні показники. Зокрема, в останніх дослідженнях було показано, що НПЗП та ЦОГ-2 інгібітори пригнічують цитотоксичність НК-клітин і змінюють мікрооточення пухлини. Завдяки цим ефектам тривалий прийом таких препаратів супроводжується зниженням частоти раку.

Не можна не згадати про позитивні ефекти епідурального блоку, хоча показання до його застосування експерти останнім часом намагаються обмежити. Так, нейроаксіальна блокада знижує частоту післяопераційних нозокоміальних пневмоній порівняно із загальною анестезією (Guay J. et al., 2014). За даними J. Liu et al. (2013), нейроаксіальна блокада вдвічі знижує ризик післяопераційної пневмонії порівняно із загальною анестезією (RR= 0,45; 95% CI 0,26-0,79).

Одним із найбільш безпечних аналгетиків вважаються місцеві анестетики. На жаль, вони недостатньо використовуються в якості компоненту ММА. Крім того, місцеві анестетики мають певні переваги в онкології. І хоча дані препарати не продемонстрували значного впливу на рецидив захворювання, однак вони можуть сповільнювати пухлинну прогресію, що покращує виживаність пацієнтів. Один із механізмів такого впливу можна пояснити зменшенням хронізації больового синдрому та проти-запальними властивостями місцевих анестетиків.

Ефект регіонарної анестезії на рецидив раку може залежати від виду пухлини. Наприклад, протипухлинна ефективність місцевих анестетиків зростає у випадку раку молочної залози. Зокрема, було показано, що загальна виживаність та безрецидивний період пацієнтів, оперованих із приводу раку молочної залози, вище за умови використання регіонарних методів аналгезії порівняно з пацієнтами, щодо яких застосовувалася загальна анестезія.

У більшості досліджень, в яких не було продемонстровано позитивного ефекту епідуральної аналгезії, епідуральний блок використовували лише для післяопераційного знеболення, а не під час хірургічного втручання. Тому регіонарні техніки із застосуванням місцевих анестетиків доцільно використовувати під час хірургічного втручання, а не після його проведення.



Протоколи ERAS широко використовуються в різних галузях хірургії, зокрема і в бариатричній хірургії. На сьогодні протоколи ERAS успішно використовуються у пацієнтів з ожирінням після бариатричних хірургічних втручань у провідних клініках світу, однак вітчизняні анестезіологи мало обізнані з їх положеннями та перевагами.



Досвідом прискореної реабілітації хворих після бариатричних операцій поділився **член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Володимир Ілліч Черній, ДУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами**.

Згідно з протоколами ERAS, у пацієнтів із морбідним ожирінням є певні особливості ведення в передопераційний період, під час проведення втручання та після операції.

Так, у доопераційний період рекомендується:

- доопераційна втрата ваги на 10% (при масі тіла >250 кг);
- відмова від голоду, механічної та фармакологічної очистки кишечника;
- госпіталізація в день проведення операції;
- доопераційний старт антибіотико- та тромбoproфілактики.

Інтраопераційний період:

- не використовувати передопераційну седацію;
- скорочення часу перебування пацієнта на операційному столі до ≤4 год;
- застосування неінвазивного періопераційного анестезіологічного моніторингу;
- використання місцевої анестезії та загальних анестетиків короткої дії, обмежене використання опіатів;
- мультимодальна аналгезія;
- попередження розвитку гіперволемії та гіпотермії;
- підтримання артеріального тиску на рівні не нижче 140 мм рт. ст.

Порівняно з пацієнтами з нормальною вагою тіла пацієнти з ожирінням представляють групу з високим ризиком періопераційних легеневих, серцево-судинних і тромбоемболічних ускладнень. Тому вибір методу анестезії може безпосередньо впливати на весь ранній післяопераційний період. У бариатричній хірургії при виконанні біліопанкреатичного шунтування золотим стандартом знеболювання вважається комбінована епідуральна анестезія. Однак труднощі її проведення, ускладнення й можлива відмова пацієнта від епідуральної анестезії не дозволяють зробити висновок щодо універсальності цього методу. При менш травматичних операціях (наприклад, лапароскопічна поздовжня резекція шлунка) методом вибору може бути комбінований ендотрахеальний наркоз сучасними інгаляційними анестетиками, що мають низький коефіцієнт жиророзчинності, з мультимодальною аналгезією. Застосування мультимодальної попереджувальної аналгезії дозволяє знизити дозу наркотичних аналгетиків і сприяє швидкому відновленню спонтанного дихання та екстубації пацієнта на операційному столі, виключає необхідність проведення подовженої штучної вентиляції легень і дозволяє здійснити ранню активізацію пацієнтів.

Продовження на стор. 32.

X Британсько-український симпозіум — передовий досвід анестезіологічного забезпечення хворих

Продовження. Початок на стор. 30.

Опіати й опіоїди, що застосовуються в анестезіологічному забезпеченні, мають низку негативних ефектів, які впливають на післяопераційне відновлення пацієнта, таких як пригнічення дихання, посилення болю в післяопераційному періоді. Відповідно до протоколів ERAS необхідно використовувати опіоїди короткої дії або принаймні мінімізувати використання опіоїдів тривалої дії у пацієнтів із тяжким ожирінням. Використання в бариатричній хірургії анестезії без застосування опіоїдів довело свою ефективність в ході рандомізованих досліджень.

Ранній післяопераційний період:

- повна декураризація й відновлення свідомості перед екстубацією трахеї;
- безопіоїдна післяопераційна аналгезія;
- профілактика післяопераційної нудоти та блювання;
- відмова від дренажів, уретрального катетера, назогастрального зонду;
- активізація пацієнта в першу добу після оперативного втручання;
- старт ентерального харчування на другу добу.

Одним із найважливіших етапів передопераційної підготовки хворих на морбідне ожиріння є профілактика тромбоемболічних ускладнень — механічна та фармакологічна, особливо у літніх пацієнтів з ожирінням та супутніми гіпертонією й діабетом. Більшість епізодів ВТЕ після бариатричних операцій відбуваються протягом 30 днів після виписки зі стаціонару. Тому профілактику тромбоемболічних ускладнень слід розпочинати за 4 год до операції та продовжувати протягом усього періоду підвищеного ризику розвитку тромбозів.

Основною складовою успішного післяопераційного періоду в пацієнтів із морбідним ожирінням є рання післяопераційна (у першу післяопераційну добу) активізація. Рання активізація дозволяє поліпшити функцію легенів і збільшити дихальний об'єм, що запобігає розвитку ателектазу. Доведено, що рання активізація знижує частоту післяопераційних тромбоемболічних ускладнень і має бути використана в комплексному підході до тромбопрофілактики. Крім того, рання активізація знижує рівень післяопераційного болю й частоту виникнення післяопераційних пневмоній.



Завідувач кафедри анестезіології Дніпропетровської державної медичної академії, доктор медичних наук, професор Юрій Юрійович Кобеляцький ознайомив присутніх із сучасними можливостями знеболення при виконанні оперативних втручань на колінному суглобі.

Тотальне ендопротезування колінного суглоба є однією з найбільш частих ортопедичних операцій. В той же час це одна з найбільш болісних ортопедичних процедур, що супроводжується високим ризиком хронізації гострого болю. Це вимагає адекватного

періопераційного знеболення таких пацієнтів. Аналіз даних сотень лікарень США (понад 250 тис. хворих) показав, що ризик періопераційних ускладнень був суттєво знижений при використанні нейроаксіальної анестезії порівняно із загальною. Переваги нейроаксіальної анестезії включали зниження ризику смерті на 83%, ускладнень — легеневих, включаючи інфекції, та ренальних, тривалості перебування в стаціонарі та вартості лікування. При нейроаксіальній анестезії також зменшується ризик інфекційних ускладнень у зоні проведення оперативного втручання. При оперативних втручаннях на колінному суглобі демонструють високу ефективність місцеві інфільтраційні техніки. Наприклад, періартикулярна ін'єкція і блок каналу адуктора є ефективними і безпечними методами анестезії при ендопротезуванні колінного суглоба. Проведені дослідження демонструють, що одноразовий блок каналу адуктора є більш ефективним, ніж одноразова блокада стегового нерва, а подовжений блок каналу адуктора ефективніший подовженого блоку стегового нерва.

Сьогодні блоки периферичних нервів є стандартною альтернативою епідуральній анестезії. Вони зменшують періопераційні ускладнення, покращують стан пацієнта після втручання. Подовжені блоки периферичних нервів забезпечують більш тривале знеболення, ніж однократний блок, що дозволяє регулювати час аналгезії.

Комбінована блокада стегового та сідничного нервів є більш ефективною в перші 8 год операції порівняно з блокадою лише сідничного нерва, проте підвищує ризик розвитку слабкості квадрицепсу і, як наслідок, збільшує частоту рухового дефіциту та ранніх падінь пацієнтів.

Впровадження ERAS протоколів спонукало до пошуку нових шляхів вирішення проблеми. Вибір було зроблено на користь вибіркового блокування сенсорних суглобових гілок у колінному суглобі за допомогою ультразвукової навігації.

Для виконання блоку каналу адуктора рекомендується вводити анестетик дистальніше стегового трикутника. Ін'єкція анестетика безпосередньо в канал не забезпечує блокади n.vastus medialis і не дозволяє досягти необхідного рівня знеболення.

Сьогодні в анестезіологів з'явилась можливість переривати блокування нерва місцевими анестетиками за допомогою ліпофундину, коли необхідності в знеболенні вже немає. Така стратегія дозволяє швидше подолати руховий і сенсорний дефіцит у післяопераційному періоді та відновити рухову активність пацієнта.

Не слід забувати про ризик певних ускладнень при виконанні блоку периферичних нервів. Наприклад, блок периферичних нервів може маскувати періопераційне ушкодження нерва та викликати затримку у виявленні та лікуванні такого пошкодження.

Сьогодні протоколи знеболення в ортопедії пропагують більш широке використання інфільтраційної аналгезії місцевими анестетиками, оскільки такі техніки не поступаються за ефективністю епідуральній анестезії та блоку периферичних нервів,

але на відміну від них не викликають розвитку рухового дефіциту й більш виражено зменшують післяопераційну потребу в опіоїдах. Для інфільтраційної анестезії рекомендовано застосовувати суміш ропівакаїну, кеторолаку та адреналіну.

Ортопедична хірургія характеризується високим ризиком хронізації больового синдрому, тому адекватне післяопераційне знеболення є вкрай необхідним. Із цією метою рекомендовано застосовувати мультимодальну аналгезію, що має обов'язково включати внутрішньовенний парацетамол та НПЗП.

Відомо, що використання у схемах анестезіологічного забезпечення рутинних доз опіоїдів має низку негативних ефектів, включаючи післяопераційну гіпералгезію, респіраторну депресію, розвиток післяопераційної нудоти, блювання тощо. У подальшому це утруднює та подовжує післяопераційну реабілітацію пацієнтів. Одним із напрямків зменшення застосування опіоїдних аналгетиків є мультимодальна аналгезія.



Про власний досвід застосування мультимодальної малоопіоїдної анестезії розповів **доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ) Олег Анатолійович Лоскутов**.

Метою роботи, проведеної на базі ДУ «Інститут серця МОЗ України», було вивчити ефективність та безпеку мультимодальної аналгезії при проведенні аортокоронарного шунтування в умовах штучного кровообігу. Об'єктом дослідження стали 18 пацієнтів, яким було проведено аортокоронарне шунтування з використанням методики мультимодальної малоопіоїдної анестезії. Вік пацієнтів становив від 63 до 76 років (у середньому — 69,5±6,2 року). Середня тривалість оперативного втручання склала 219,3±24,2 хв, середня тривалість анестезії — 257±19,1 хв. Усі пацієнти були прооперовані в умовах загальної анестезії.

Індукція складалася з внутрішньовенного введення пропофолу в дозі 1,52±0,05 мг/кг, який вводили по 40 мг із проміжком у 10-15 с. Після введення гіпнотика всі хворі отримували фентаніл в/в у дозі 1-1,5 мкг/кг. М'язова релаксація досягалася внутрішньовенним введенням піпекуронію броміду в дозі 0,1 мг/кг. Для підтримання анестезії використовували інгаляцію севофлурану по напівзакритому контуру з цільовим підтриманням його концентрації згідно з віковим показником мінімальної альвеолярної концентрації (МАК). Глибину седатції регулювали, підтримуючи показник біспектрального індексу (BIS) у межах 40-50%.

Перед початком оперативного втручання додавали внутрішньовенно субнаркоотичну дозу кетаміну 0,5 мг/кг та лідокаїн 1 мг/кг болюсно з одночасним налагодженням безперервної внутрішньовенної інфузії останнього в дозі 1,5-2 мг/кг/год. Внутрішньовенну інфузію лідокаїну продовжували впродовж всієї операції до надходження пацієнта в палату інтенсивної терапії.

Підтримання аналгезії під час оперативного втручання проводилося введенням фентанілу. Середня доза фентанілу, що була використана впродовж усього часу анестезіологічного забезпечення,



становила $1,09 \pm 0,03$ мкг/кг/год (у середньому – $358,3 \pm 27,1$ мкг упродовж усього часу оперативного втручання).

Для клінічної оцінки стану гемодинаміки в групі обстеження був використаний моніторинг системних показників кровообігу: електрокардіограма (ЕКГ), частота серцевих скорочень (ЧСС), інвазивний артеріальний тиск (АТ), рівень периферичної сатурації (SpO_2), центральний венозний тиск, індекс периферичної перфузії (ІПП). Для визначення глибини анестезії використовувався BIS-моніторинг.

Динаміка показників кровообігу та BIS свідчила про адекватність анестезіологічного забезпечення й достатній рівень аналгезії.

Позитивний вербальний контакт був зафіксований через $18,6 \pm 3,4$ хв після закінчення анестезії та припинення інгаляції севофлурану. Всі пацієнти були екстубовані в перші 3 год після закінчення операції. Біохімічні показники газів крові були задовільними, був відсутній метаболічний або дихальний ацидоз, вірогідних змін в аналізах газового складу крові не спостерігалось. Жоден пацієнт не повідомляв про інтраопераційні події і не пред'являв скарг на будь-які побічні ефекти, які могли бути пов'язані з використанням лідокаїну (аритмія, металевий присмак, шум у вухах і зорові порушення).

Динаміка середніх значень кардіоспецифічних ферментів (міокардіальна фракція креатинфосфокінази, тропонін) у всіх пацієнтів була характерною для операцій подібної категорії складності, що свідчило про те, що мультимодальна малоопіїдна методика анестезії, яка використовувалася в дослідженні, не чинила негативного впливу на міокард і не викликала коронарноконстрикції.

Для визначення адекватності анестезіологічного забезпечення та ступеня антиноцицептивного захисту в роботі була проведена оцінка плазмової концентрації кортизолу, глюкози і лактату.

Рівень кортизолу в ранньому післяопераційному періоді становив $479,3 \pm 26,4$ нмоль/л, що не перевищувало показників норми (до 700 нмоль/л) і свідчило про відсутність стресової активації функції кори надниркових залоз у відповідь на хірургічне втручання на тлі застосовуваного анестезіологічного забезпечення.

Середні показники інтраопераційного рівня лактату так само не виходили за межі референтних значень і становили $1,61 \pm 0,20$ ммоль/л, що свідчило про нормальний рівень тканинної перфузії та тканинного газообміну.

Для післяопераційного знеболення застосовували кеторолак трометамін внутрішньом'язово по 30 мг кожні 12 год у першу добу післяопераційного періоду з наступним переходом до введення препарату за потребою. Середня оцінка болю за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) на першу добу після операції становила $4,6 \pm 1,2$ (3–6 балів). Суб'єктивна оцінка максимальних больових відчуттів (6 балів) мала місце у 5 пацієнтів, а решта 13 пацієнтів характеризували епізоди болю як малої та середньої інтенсивності.

Таким чином, мультимодальна малоопіїдна методика знеболювання забезпечує адекватний аналгезуючий ефект під час хірургічного втручання й дозволяє відмовитися від інтраопераційного застосування високих доз наркотичних аналгетиків при виконанні високотравматичних операцій, що

підтверджується відсутністю гемодинамічних і ендокринно-метаболічних порушень при її використанні. Застосування кеторолаку як компоненту мультимодальної малоопіїдної анестезії є ефективним методом досягнення адекватного післяопераційного знеболення та сприяє зменшенню побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням наркотичних аналгетиків.



Завідувач відділення інтенсивної терапії політравми Дніпропетровської обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова, кандидат медичних наук Ігор Олександрович Йовченко виступив із доповіддю «Летальна тріада при політравмі».

Коагулопатія, ацидоз та гіпотермія вважаються «летальною тріадою» при політравмі, що супроводжується масивною крововтратою. Коагулопатія виявляється у 25–35% пацієнтів із травмою, але часто її розвитку можна запобігти.

Необхідно добре розуміти, що коагулопатія при травмі складається з кількох компонентів:

- травматична коагулопатія, пов'язана з травмою, шоком, гіперфібринолізмом та гіперкоагуляцією;
- реанімаційно-асоційована коагулопатія у разі помилки в інтенсивній терапії та неефективності її проведення (гіпотермія, метаболічний ацидоз, дилуційна коагулопатія).

Пацієнти з масивною крововтратою мають бути виділені в окрему групу гемостатичної інфузійно-трансфузійної терапії. Лікування має базуватися на принципі «переливаємо лише те, що переносить кисень і покращує коагуляцію».

Одним із принципів лікування масивної кровотечі на догоспітальному етапі є рання гемотрансфузія. Згідно з рекомендаціями ESA, для стартової терапії пацієнтів із масивною крововтратою може бути застосована одна з двох стратегій:

- свіжезаморожена плазма та еритроцитарна маса у співвідношенні 1:2;
- концентрат фібриногену та еритроцитарна маса відповідно до рівня гемоглобіну.

Також ESA запропоновано наступний протокол цілеспрямованої гемостатичної терапії, що складається з таких пунктів:

- хірургічний контроль кровотечі;
- попередження гіперфібринолізу (транексамова кислота в дозі 10–20 мг/кг має бути введена якомога раніше – в перші 3 год після травми);
- покращення формування кров'яного згустку (показане внутрішньовенне введення 4–8 г концентрату фібриногену (за його відсутності – свіжезамороженої плазми і криопреципітату) та тромбоцитів (за їх концентрації <50–100 тис на мл);
- збільшення продукції тромбіну (внутрішньовенне введення концентрату протромбінового комплексу у дозі 20 Од/кг).

Негативні ефекти гемотрансфузії добре відомі, тому на сьогодні рекомендують використовувати її альтернативу – заморожений розчин цільної плазми крові людини від кількох донорів (препарат октаплас).

Гіпотермія (менше 35°C) є поширеним явищем у пацієнтів з тяжкою травмою та вважається одним із важливих фізіологічних предикторів ранньої та пізньої смертності. Тому рекомендується раннє застосування заходів із запобігання втраті тепла та зігрівання пацієнта для досягнення й підтримання нормотермії. Це стосується також і запобігання періопераційній гіпотермії. Перед оперативним втручанням рекомендоване попереднє зігрівання.

Ацидоз ($\text{pH} < 7,2$) корелює зі зниженням серцевого викиду, вазодилатацією, порушенням перфузії органів, лактатацидозом, аритмією, гіпокоагуляцією. Корекція метаболічного ацидозу досягається шляхом профілактики гіперхлоремічного ацидозу, агресивної трансфузії крові та її препаратів, вазопресорної підтримки до хірургічної зупинки кровотечі та відновлення перфузії.

Цільовими кінцевими показниками трансфузійної терапії є:

- Hb – 80–100 г/л;

- тромбоцити >50–100 тис/мл;
- [Міжнародне нормалізоване відношення] МНВ <1,5;
- фібриноген >1,5 г/л;
- Ca^{2+} >1 ммоль/л;
- pH – 7,35–7,45;
- $\text{BE} \pm 2$;
- нормалізація рівня лактату сироватки крові;
- температура тіла $>36^\circ\text{C}$;
- діурез >40 мл/год;
- центральний венозний тиск – 0–5 мм рт. ст.



Доктор медичних наук, професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького Улболган Абдулхамітівна Фесенко присвятила свою доповідь проблемам, які стоять на перешкоді адекватного знеболення.

Добре відомо, що післяопераційне знеболення має бути адекватним, однак досягнення необхідного рівня аналгезії за будь-яку ціну може мати сумні наслідки. Наприклад, у США гонка за такою адекватністю знеболення призвела до катастрофічного поширення залежності від призначених лікарем опіоїдів та до значних соціальних, медичних і фінансових наслідків. Так, згідно з даними за 2016 рік, сукупні економічні втрати від опіатної залежності у цій країні оцінили в 92 млрд доларів. На сьогодні понад 2 млн пацієнтів старше 12 років є залежними від призначених лікарем опіоїдів. Станом на 2016 рік у США було зареєстровано понад 600 тис смертей від призначених в медичних цілях опіоїдів, і, за прогнозами експертів, до 2020 року ця кількість може зрости ще на 180 тис.

Ризик розвитку опіїдної залежності серед пацієнтів, яким опіоїди призначають після операції, становить приблизно 1:16. Головною причиною опіїдної залежності є опіїдна депресія, тому дуже важливо вчасно відмінити ці препарати.

Опіоїди необхідно призначати лише за показаннями в чітко підібраних дозах. На практиці часто має місце перевищення адекватних доз опіоїдів, що може бути зумовлено кількома причинами. Так, лікування болю з орієнтуванням на показники нумераційних шкал (наприклад, ВАШ) нерідко призводить до надлишкового призначення опіоїдів та надлишкової седатії. Тому для оцінки болю рекомендують орієнтуватись на спричинене болем обмеження функціонування хворого. Наприклад, одразу після великих абдомінальних втручань метою контролю болю має бути можливість вільно здійснювати дихальні рухи без посилення болю. Через кілька днів пацієнт повинен бути в змозі сидіти у ліжку або відвідувати ванну кімнату без обмежень через біль.

N. Levi та співавт. рекомендують для оцінки адекватності знеболення використовувати функціональну шкалу FAS (The functional activity scale) із такими градаціями:

А. Необмежена (функціональна активність пацієнта не обмежена через біль);

В. Легке обмеження (пацієнт функціонально активний, але при цьому відчуває біль середньої або сильної інтенсивності);

С. Виражене обмеження (пацієнт не може повністю здійснювати функціональну активність через біль або побічні ефекти лікування болю).

Сьогодні експерти рекомендують застосовувати методи регіонарної аналгезії у всіх випадках лікування болю, коли це можливо. Перевагами такого підходу є:

- зниження інцидентності неадекватної аналгезії;
- можливість забезпечити ранній ентéralний прийом рідини, їжі та ранню мобілізацію;
- зниження застосування опіоїдів та їх побічних ефектів (галюцинації, седатія, слабкість, нудота, блювання, пригнічення пасажу шлунка, закрепи, толерантність, респіраторна депресія, гіпералгезія, залежність).

Підготував В'ячеслав Килимчук



НА ЗАМІТКУ ЛІКАРЮ

Остеогенон - єдиний у світі ЛІКАРСЬКИЙ препарат з осейн-гідроксиapatитним комплексом

по 1 - 2 табл.
2 рази на день

● Для корекції харчування

- Для ЛІКУВАННЯ і ПРОФІЛАКТИКИ остеопорозу
- Додаткова ТЕРАПІЯ для покращення зрощення переломів кісток
- Для профілактики асептичної нестабільності ендопротезу
- Доведена клінічна ефективність
- НЕ ПІДМІНЯЄТЬСЯ дієтичними добавками

ОСТЕОГЕНОН

Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить осейн-гідроксиapatитової сполуки 830 мг, яка включає: осейну 291 мг, до складу якого входять неколагенові пептиди і протеїни (75 мг) та колагени (216 мг); гідроксиapatит 444 мг, до складу якого входять кальцій (178 мг) та фосфор (82 мг). **Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. Регулятор кальцієво-фосфорного обміну, що застосовується при системному остеопорозі. Препарат проявляє подвійну дію на метаболізм кісткової тканини: стимулюючи на остеобласти та інгібуючи на остеокласти. Ці різні дії фізіологічно доповнюють одна одну та регулюють рівновагу між резорбцією кісток і відновленням кісткової тканини. Показання: профілактика остеопорозу, лікування остеопорозу, профілактика або лікування дефіциту кальцію в організмі, допоміжна терапія для покращення зрощання кісток при переломах. **Побічні реакції.** З боку шлунково-кишкового тракту: з невідомою частотою: шлунково-кишкової розлади, зокрема нудота, біль у животі, запор. З боку шкіри і підшкірних тканин: з невідомою частотою: реакції гіперчутливості, включаючи свербіж, висипання. З боку нирок та сечовидільної системи: з невідомою частотою: гіперкальціурія (при тривалому застосуванні у високих дозах). **Виробник.** П'єр Фабр Медикамент Продакшн/Pierre Fabre Medicament Production. Виробнича дільниця Профіфарм, вул. Лісе, 45500 Жєн, Франція. РП в Україні UA/2977701/01 від 17.11.2014. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація про лікарський засіб. Інформація для використання в професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

**PIERRE FABRE
Médicament**

EUROMEDEX

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

відділ фармаконадзору: тел./факс 38 044 359 09 56
pharmacovigilance_uk@euromedex.com

Лікарський засіб і дієтична добавка: у чому різниця відповідно до законів України		
	Лікарські засоби	Дієтичні добавки
Правове регулювання	Закон України «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 р. № 123/96-ВР	Закон України «Про основні принципи та вимоги до безпеки і якості харчових продуктів» від 23.12.1997 р. № 771/97-ВР
Визначення та призначення	«речовина або комбінація речовин для лікування або профілактики захворювань у людей» стаття 2	харчовий продукт; споживається в невеликих визначених кількостях додатково до звичайного харчового раціону стаття 1
Реєстрація		
Державна реєстрація	Обов'язкова стаття 9	Відсутні стаття 29
Документи державної реєстрації	• Реєстраційне посвідчення МОЗ України • Інструкція для медичного застосування лікарського засобу стаття 9	Відсутні стаття 29
Інструкція для медичного застосування	Обов'язкове затвердження в МОЗ України стаття 9	Листок-вкладиш не вимагається і не затверджується державними органами стаття 29
Обов'язкова інформація	Обов'язкові розділи інструкції для медичного застосування: • фармакокінетика • фармакодинаміка • показання до застосування • протипоказання • взаємодія з іншими лікарськими засобами • частота побічних ефектів стаття 9	Обов'язкова інформація про продукт: • калорійність • харчова цінність на 100 г: білки, жири, вуглеводи • ГМО стаття 39
Державний реєстр	Обов'язковий, www.drlz.com.ua стаття 9	Відсутній стаття 29
Регулювання виробництва й обігу		
Ліцензія на вид діяльності	• Виробництво ліків • Імпорт ліків • Оптова торгівля ліками • Роздрібна торгівля ліками стаття 10,17,19	Не вимагається стаття 32
Вимоги до місця роздрібно́ї торгівлі	Реалізація в аптеках або аптечних кіосках і тільки за наявності сертифікату якості стаття 19	Без обмежень: • супермаркети • розкладки на вулиці, у метро • аптеки • інтернет-сайти стаття 32
Вимоги до персоналу роздрібно́ї торгівлі	Кваліфікований персонал (провізор, фармацевт) стаття 19	Без обмежень стаття 32
Контроль якості		
Сертифікат якості виробника	Сертифікат із кількісним та якісним складом стаття 20	Сертифікація необов'язкова стаття 32
Лабораторний контроль якості в Україні	Обов'язковий кожної серії Держлікслужбою України стаття 17	У разі підозри на непридатність або небезпеку для здоров'я стаття 55
Фармаконагляд		
Збір і передача даних про побічні ефекти	Обов'язковий моніторинг у режимі 24/7*	Відсутній

* Наказ МОЗ України «Про затвердження Порядку здійснення фармаконагляду» від 27.12.2006 р. № 898, а редакції Наказу МОЗ України від 26.09.2016 р. № 994

Я.В. Фищенко, д. мед. н., ведущий научный сотрудник ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины», г. Киев.
В.К. Пионтковский, к. мед. н., заведующий областным центром ортопедии, травматологии и вертебрологии
КЗ «Ровенская областная клиническая больница», г. Ровно

Эндоскопическая микродискэктомия — инновация в хирургическом лечении межпозвоночных грыж

Боль в поясничном отделе позвоночника может быть вызвана множеством причин, одной из которых является грыжа межпозвоночного диска. Люди часто предполагают, что боли в пояснице вызваны именно грыжей диска, однако это не совсем так. Что же такое грыжа межпозвоночного диска и каковы современные подходы к ее лечению?

Грыжей межпозвоночного диска (ГМД) называют такое состояние, при котором пульпозное ядро перфорирует фиброзное кольцо. В зависимости от расположения и размеров грыжа может вызывать раздражение и/или компрессию расположенного поблизости спинномозгового нерва (рис. 1). Это приводит к развитию болевого синдрома в пояснице и/или в нижней конечности.



Рис. 1. Грыжа межпозвоночного диска

ГМД могут возникать при значительных нагрузках, обычно вызванных падением с высоты на ноги или ягодицы, а также при неправильном подъеме тяжестей. Даже незначительные нагрузки могут привести к образованию грыжи диска при ослаблении волокон фиброзного кольца, вызванного повторными его повреждениями.

Симптомы

Наиболее распространенным симптомом ГМД считается боль в пояснице. Однако в ряде случаев ГМД может и не приводить к развитию болевого синдрома и иметь малосимптомное течение.

Симптомы грыжи диска обычно включают:

- боль, которая иррадирует в одну или в обе ноги;
- онемение или «мурашки» в области бедра, голени, стопы;
- слабость мышц;
- снижение или отсутствие рефлексов.

Также пациенты могут отмечать нарушение мочеиспускания и половую дисфункцию.

Диагностика

Золотым стандартом диагностики ГМД считается магнитно-резонансная томография (МРТ). В редких случаях прибегают к дополнительным обследованиям в виде электронейромиографии.

Лечение

При терапии ГМД чаще всего применяют консервативные или интервенционные методы. Лишь в редких случаях возникает необходимость в открытых хирургических вмешательствах.

Эндоскопическая микродискэктомия (ЭМ) — минимально инвазивная операция удаления ГМД через небольшой прокол с помощью эндоскопа. Отличия ЭМ от других оперативных методик отображает рис. 2.

Преимущества эндоскопической микродискэктомии:

- Маленький прокол вместо разреза, минимальная травматизация тканей, хороший косметический результат;
- Максимальное сохранение стабилизирующих структур позвоночника: связок, мышц, костей;
- Короткий период реабилитации и быстрое возвращение к работе и активной социальной жизни;
- Специальный дизайн инструментария фактически нивелирует вероятность повреждения нервных структур позвоночного канала.

Показания к эндоскопическим операциям на позвоночнике

Показания к ЭМ те же, что и для обычной открытой микродискэктомии. Как правило, это ишиас, вызванный ГМД. Даже рецидивы грыж дисков и фораминальный стеноз относительно легко устраняются этим методом. Только крахлиальные или каудальные миграции секвестров делают процедуру более сложной. Отметим, что ЭМ противопоказана пациентам со спондилолистезом, а также при тяжелых врожденных стенозах позвоночного канала.

Кто кандидат на лечение?

- Пациенты с болью в пояснице и/или ноге, связанной с грыжей позвоночника;
- Пациенты, для которых неэффективны консервативные методы лечения и эпидуральные стероидные инъекции.

О процедуре

Процедура ЭМ проводится под местной анестезией. Пациент во время процедуры пребывает в полном сознании, что обеспечивает обратную связь с хирургической бригадой. После проведения местной анестезии тонкая игла вводится в область,

прилежащую к пораженному диску. В отличие от других дискэктомий, благодаря небольшому разрезу происходит лишь минимальная травматизация мышц и окружающих тканей позвоночника. Для доступа к грыже используются специально разработанные инструменты (рис. 3), которые исключают травматизацию нервных структур позвоночника. Позвоночный эндоскоп представляет собой тонкую трубочку диаметром со стандартный карандаш, в котором находятся камера, подсветка и портал для специального инструментария.



Рис. 3. Инструменты, используемые для проведения ЭМ

Превосходная визуализация через эндоскоп позволяет врачу исследовать анатомию позвоночного канала (рис. 4) и идентифицировать элементы, генерирующие боль, и таким образом выборочно удалять грыжу с сохранением здоровых тканей (рис. 5). Эндоскоп имеет открытый портал для доступа специальных микроинструментов, подходящих для зондирования, рассечения, схватывания и удаления патологических элементов. Вся процедура проходит под флюороскопической навигацией, что обеспечивает точное и безопасное размещение всех необходимых инструментов. По завершении процедуры эндоскоп удаляют и на разрез накладывают 1 шов. Через 2 ч после процедуры пациент может вставать и с минимальными ограничениями обслуживать себя. Вечером или на следующий день пациент выписывается из больницы.

Возможные осложнения

Осложнения вследствие процедуры ЭМ достаточно редки, но могут включать:

- Дуротомия. Непреднамеренная дуротомия может привести к постуральной головной боли, тошноте, рвоте, светобоязни

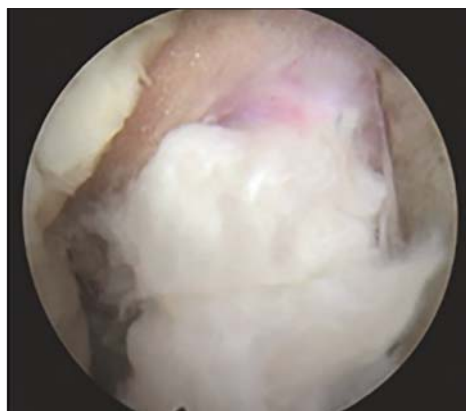


Рис. 4. Исследование позвоночного канала через эндоскоп



Рис. 5. Результат проведения ЭМ при межпозвоночной грыже поясницы

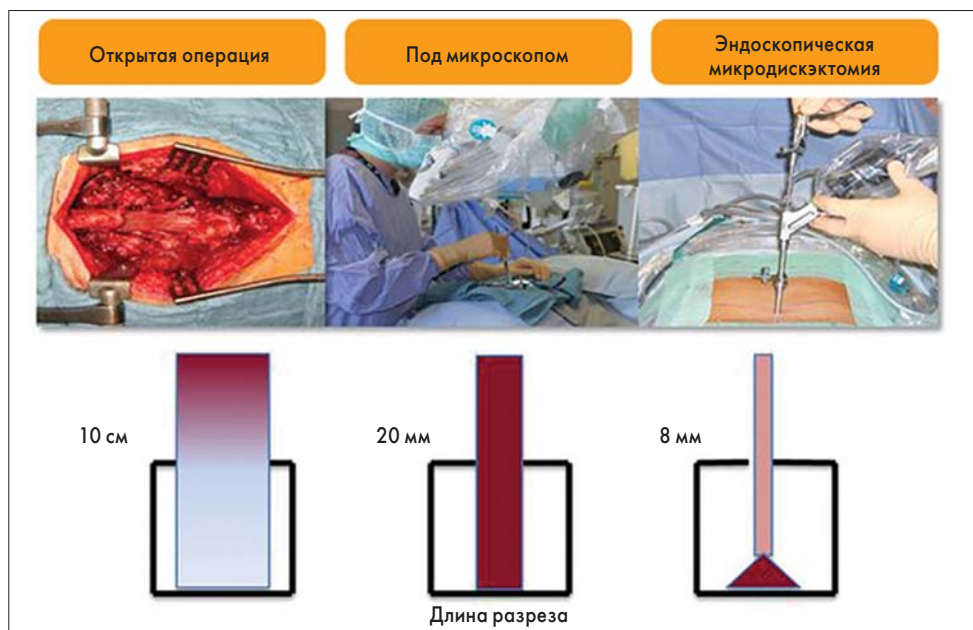


Рис. 2. Отличие ЭМ от других оперативных методик



Я.В. Фищенко



В.К. Пионтковский

и боли в спине. Консервативное лечение обычно помогает избавиться от этих симптомов.

- Повреждение нервного корешка. Поскольку пациент не находится под наркозом, то любое грубое соприкосновение с нервным корешком будет вызывать резкий болевой синдром.

- Инфицирование раны. Большинство инфекций лечатся путем применения пероральных антибиотиков.

- Временный парез. Большинство случаев временного пареза происходят из-за использования местных анестетиков, и поэтому проблема исчезает вскоре после операции.

- Послеоперационное кровоизлияние. Потери крови во время ЭМ минимальны (<10 мл), поэтому послеоперационное кровоизлияние встречается крайне редко.

- При невозможности тотального удаления ГМД и сохранении болевого синдрома возможна необходимость в открытой микродискэктомии.

Таким образом, в пользу предложенного метода лечения межпозвоночных грыж с помощью ЭМ свидетельствуют следующие преимущества:

- Длительность пребывания в стационаре — 1-2 дня;
- Длительность процедуры — 40-60 мин;
- Местная анестезия нивелирует риски, связанные с общим наркозом, и обеспечивает хорошее самочувствие после операции;
- Низкий уровень послеоперационной боли, обычно не требующий обезболивания;
- Уже через пару часов после операции пациент может покинуть стационар;
- Маленький прокол приводит к снижению частоты инфекционных осложнений и минимизирует кровопотерю.

37

Р.И. Верещако, д. мед. н., И.А. Сухин, д. мед. н., А.А. Пискорский, А.К. Петров, А.В. Давыденко,
кафедра онкологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, г. Киев

Персонафицированный подход в хирургическом лечении злокачественных опухолей легких

Радикальные хирургические вмешательства по поводу рака легкого включают как пневмонэктомию так и лоб(билоб)эктомию. Предпочтение отдается лоб(билоб)эктомии, поскольку при ее выполнении исключается инвалидизация и таким образом повышается качество жизни больного. Особую роль органосохраняющие операции приобретают у пациентов с низкими функциональными резервами при непереносимости пневмонэктомии. Но на момент выявления центрально расположенные опухоли легкого часто распространяются на устье долевого бронха и главный бронх. Выполнение лобэктомии возможно только с резекцией (клиновидной или циркулярной) главного бронха с последующей бронхопластикой. Инвазия опухолью легочной артерии является серьезным препятствием для органосохраняющей операции. При непереносимости пневмонэктомии бронхоангиопластическая лоб(билоб)эктомия является единственно возможным радикальным вмешательством. Особое место в структуре злокачественных опухолей легких занимает карциноид бронха – эта опухоль долгое время ведет себя как доброкачественная, то есть растет в просвет бронха и перибронхиально с поздним метастазированием в регионарные лимфоузлы и редко дает отдаленные метастазы. Бронхопластическая операция при карциноиде крупного бронха позволяет сохранить легкое с хорошим отдаленным результатом.

Органосохраняющие операции являются более предпочтительными для хирургов, которые имеют дело со злокачественными опухолями различной локализации. Преимущества очевидны: радикальное вмешательство в сочетании с сохранением функции оперированного органа. Особое значение они приобретают в хирургии рака легкого. Во всем мире торакальные хирурги стремятся при выполнении операции по поводу рака легкого сохранить здоровую долю (или две доли при вмешательстве на правом легком) [1, 3–8]. Объясняется это двумя причинами: во-первых, тем, что пневмонэктомия – это инвалидизирующая операция, которая приводит к значительному снижению качества жизни пациента; во-вторых, непереносимостью пневмонэктомии у пациентов с низкими резервами дыхательной и сердечно-сосудистой систем. В некоторых случаях, например когда опухоль по главному бронху распространяется на бифуркацию трахеи, радикальное вмешательство возможно только в объеме пневмонэктомии в сочетании с клиновидной или циркулярной резекцией бифуркации трахеи [2, 8]. При этом низкие функциональные резервы пациента могут стать непреодолимым препятствием на пути радикального лечения. В отдельных случаях (при раке верхнедолевого бронха справа) даже при распространении опухоли на бифуркацию трахеи можно избежать пневмонэктомии и выполнить верхнюю лобэктомию справа с краевой резекцией

картины проксимальнее опухоли и формированием анастомоза между промежуточным бронхом и оставшейся частью бифуркации трахеи [5]. Сравнительный анализ пневмонэктомии и лобэктомии с бронхопластикой показал, что последняя не уступает в отношении возможности выполнения расширенной лимфодиссекции, при этом показатели послеоперационной летальности и количества осложнений более низкие по сравнению с пневмонэктомией. Пятилетняя выживаемость при обоих вмешательствах одинакова, а у группы больных с сердечно-сосудистой патологией она выше после выполнения бронхопластической лобэктомии [6]. Удельный вес бронхопластической лобэктомии при раке легкого остается низким в сравнении с пневмонэктомией в связи с более сложной хирургической техникой этого вмешательства и частым распространением опухоли с долевого бронха на правую (или левую) ветвь легочной артерии. В таких случаях при ограниченной инвазии легочной артерии возможно выполнение ее краевой или циркулярной резекции. Прямым показанием к выполнению бронхоангиопластических операций (лобэктомии с резекцией и пластикой бронхов и легочной артерии) является непереносимость пневмонэктомии. Немногочисленные сообщения об этих вмешательствах [3, 4, 7] могут свидетельствовать об их технической сложности.

Ниже представлено описание клинических наблюдений пациентов, которым были проведены бронхопластические вмешательства в сочетании с резекцией легочной артерии.

Клинические наблюдения

1. Пациент П., 75 лет, поступил 17.01.2016 в торакальное отделение Киевского городского клинического онкологического центра, которое является клинической базой кафедры онкологии НМУ им. А.А. Богомольца,

с жалобами на сухой кашель, кровохарканье, одышку при физической нагрузке в течение последних 2 мес. До поступления пациент был проконсультирован и обследован в Национальном институте рака. При фибробронхоскопии (ФБС) выявлена карцинома верхнедолевого бронха левого легкого с обтурацией устья бронха. На компьютерной томограмме органов грудной полости (КТ ОГП) – картина опухоли верхней доли левого легкого с инвазией верхнедолевого бронха и интимным прилеганием опухоли к левой ветви легочной артерии с возможной инвазией (рис. 1).

Из анамнеза: 20 лет назад пациенту была выполнена верхняя лобэктомия справа по поводу опухоли верхней доли правого легкого. Данные гистологического исследования опухоли получить не удалось, так как выписка из истории болезни пациентом утеряна. В Национальном институте рака ему предложили химиолучевую терапию, поскольку выполнить левостороннюю пневмонэктомию (необходимую при таком расположении опухоли) невозможно (справа отсутствует верхняя доля). Мы рекомендовали левостороннюю торакотомию с интраоперационной ревизией, по возможности – с выполнением реконструктивной органосохраняющей операции (рис. 2).

26.01.2016 пациенту выполнена левосторонняя боковая торакотомия. При ревизии выявлено, что опухоль локализована в корне верхней доли легкого, не переходит на нижнюю долю и отсутствует инвазия междолевой борозды. После разделения междолевой борозды, лигирования и пересечения артерий переднего и заднеапикального сегментов верхней доли выявлена инвазия устья артерии лингвальных сегментов верхней доли. Обработана вручную и пересечена верхняя легочная вена. После этого выполнена циркулярная резекция левого главного бронха и нижнедолевого

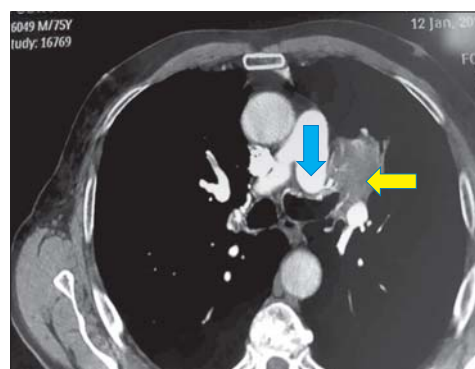


Рис. 1. КТ ОГП пациента П.: белая стрелка указывает на опухоль верхней доли левого легкого, обтурирующую верхнедолевого бронха, черная – на контрастированную левую легочную артерию

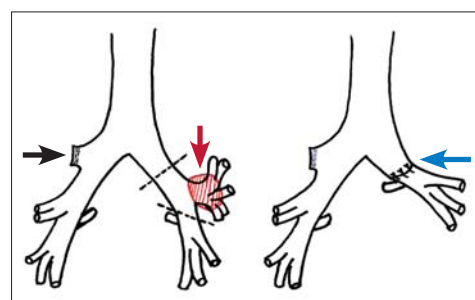


Рис. 2. Схема предложенной пациенту П. операции: черная стрелка указывает на культю верхнедолевого бронха справа после перенесенной ранее лобэктомии, красная – на опухоль верхнедолевого бронха слева, пунктирные линии обозначают границы резекции бронхиального дерева с последующим анастомозом (синяя стрелка)

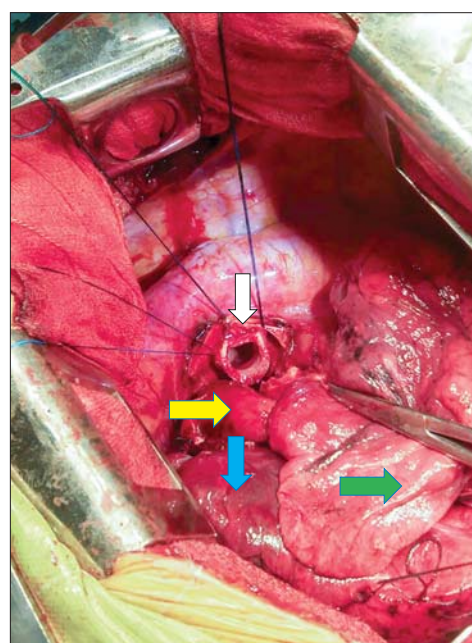


Рис. 3. Интраоперационное фото: белая стрелка указывает на пересеченный циркулярно левый главный бронх, желтая – на левую легочную артерию, синяя – на верхнюю долю легкого, зеленая – на нижнюю долю

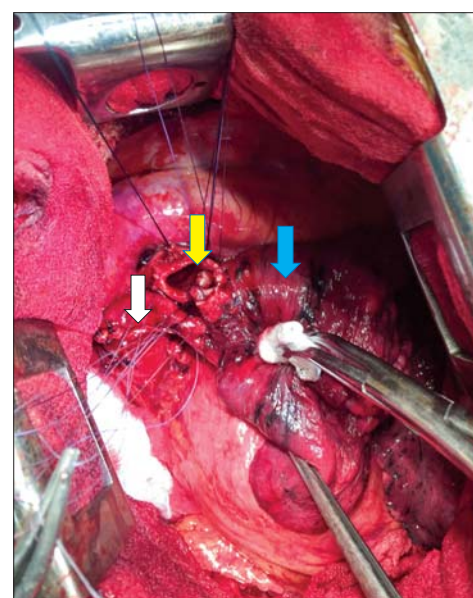


Рис. 4. Интраоперационное фото: белая стрелка указывает на зону резекции левой легочной артерии (просвет сосудов, идущих к нижней доле, сохранен), желтая стрелка – на формируемый анастомоз между культей левого главного бронха и сегментарными бронхами оставшейся нижней доли легкого (синяя стрелка)



Р.И. Верещако



И.А. Сухин



А.А. Пискорский

бронха в зоне его деления на бронх шестого сегмента и ствол базальных сегментов (рис. 3).

Это позволило, отведя бронхиальную манжету (из резецированного участка бронхов), выполнить краевую аппаратную резекцию легочной артерии в зоне опухолевой инвазии в пределах неизменной стенки сосуда (макроскопически) (рис. 4).

После завершения анастомоза последний был проверен на герметичность, и восстановлена вентиляция нижней доли левого легкого (рис. 5).

При осмотре удаленной верхней доли легкого хорошо видна опухоль в просвете резецированной легочной артерии и устье верхнедолевого бронха (рис. 6).

В послеоперационном периоде пациенту потребовалось регулярное проведение ФБС с санационной целью, так как он – курильщик со стажем, что явилось причиной обильного

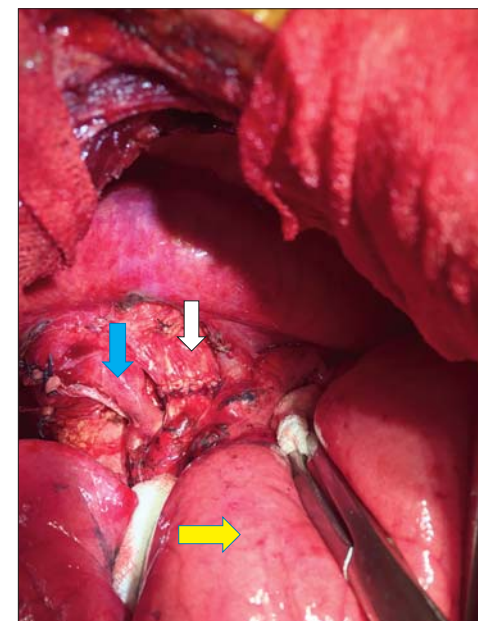


Рис. 5. Интраоперационное фото: белая стрелка указывает на бронхиальный анастомоз, синяя – на резецированную левую легочную артерию, желтая – на хорошо вентилируемую нижнюю долю легкого

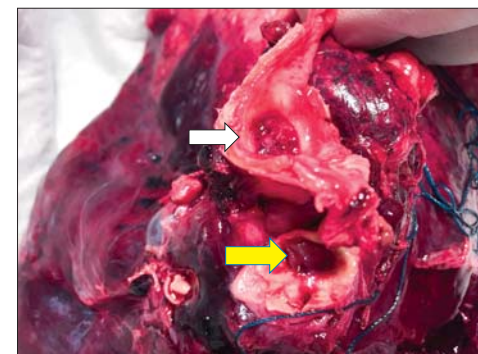


Рис. 6. Удаленная верхняя доля левого легкого: белая стрелка указывает на опухоль в устье верхнедолевого бронха, желтая – на опухоль в резецированном участке левой легочной артерии

выделения мокроты, которую больной в первую неделю после операции не мог самостоятельно откашлять. Да и излишняя нагрузка на бронхиальный анастомоз, вызываемая кашлем, в первые две недели после операции нежелательна (рис. 7).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Гистологическое заключение: плоскоклеточная карцинома легкого G2, метастазы в медиастинальных лимфоузлах и узлах корня легкого, а также в узлах, взятых из корня нижней доли, отсутствуют (pT2N1M0). Срезы бронхиального дерева и легочной артерии абластичны. На 22-е сутки после операции пациент в удовлетворительном состоянии выписан домой. Рентгенография органов грудной клетки проведена перед выпиской (рис. 8).

Послеоперационная химиотерапия больному не требовалась. Регулярно проходит обследование, данных о рецидиве заболевания нет.

2. Пациентка Т., 30 лет, обратилась в клинику кафедры онкологии НМУ им. А.А. Богомольца на базе Киевской клинической больницы

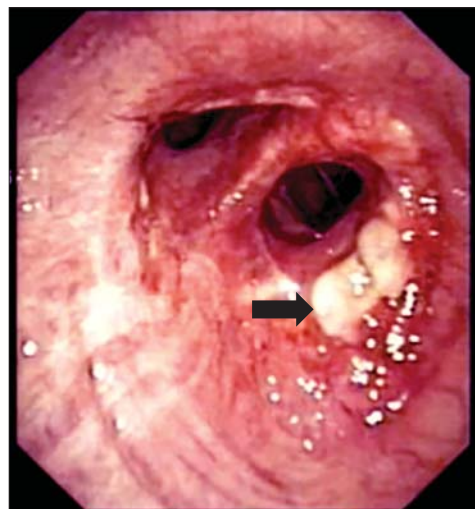


Рис. 7. Эндофото анастомоза левого главного бронха и сегментарных бронхов нижней доли легкого через 3 недели после операции: стрелка указывает на налет фибрина по линии шва



Рис. 8. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента П. в прямой проекции: с обеих сторон отсутствуют верхние доли легкого (интервал удаления – 20 лет)

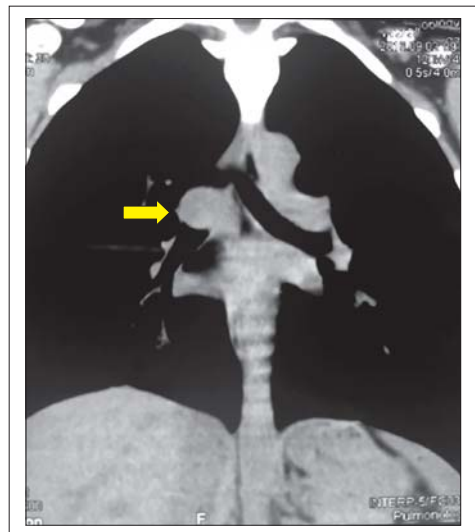


Рис. 9. КТ ОГП пациентки Т.: стрелка указывает на опухоль правого главного бронха

железнодорожного транспорта № 3 в сентябре 2016 г. Жалобы на кашель, периодически – с гнойной мокротой, одышку при умеренной физической нагрузке. До обращения была обследована (КТ ОГП, ФБС; рис. 9 и 10) в одном из лечебных учреждений г. Киева. У пациентки была диагностирована злокачественная опухоль (карциноид) правого главного бронха. Ей предложили операцию – пневмонэктомию справа. От этого варианта лечения пациентка отказалась. Мы рекомендовали органосохраняющую операцию (рис. 11).

19.09.2016 из правостороннего бокового торакотомного доступа мы выполнили циркулярную резекцию правого главного бронха, отступив одно полукольцо от килля (проксимальная граница), и в зоне деления правого главного бронха на верхнедолевой и промежуточный бронхи (дистальная граница) (рис. 12-14).

На этом этапе операции осуществлялась односторонняя (левое легкое) вентиляция. После циркулярной резекции правого главного бронха сформирован анастомоз между бифуркацией трахеи, верхнедолевым и промежуточными бронхами (рис. 15 и 16). Вентиляция правого легкого восстановлена в полном объеме. Выполнен эндоскопический контроль анастомоза (рис. 17).

Из особенностей: опухоль не выходила за пределы правого главного бронха, регионарные лимфоузлы были не изменены, в правом легком скопилось значительное количество слизисто-гнойной мокроты (санация во время операции, рис. 18).

Послеоперационный период протекал без осложнений. 6.09.2017 была выполнена контрольная рентгенография органов грудной клетки (рис. 19).

ПГЗ: атипичный карциноид правого главного бронха, срезы бронха абластичны, метастазов в регионарных лимфоузлах не выявлено.

Больная регулярно проходит контрольное обследование (рентгенография органов грудной клетки, ФБС), данных о рецидиве заболевания нет.



Рис. 10. Эндофото, выполненное во время фибробронхоскопии пациентки Т.: просвет правого главного бронха обтурирован опухолью, исходящей из мембранозной части бронха

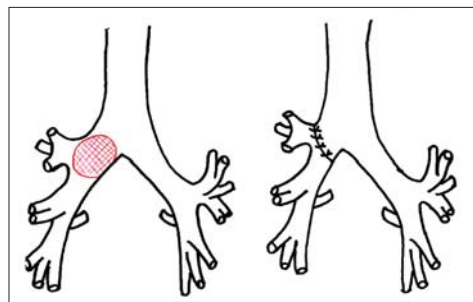


Рис. 11. Схема органосохраняющей операции, предложенной пациентке Т.

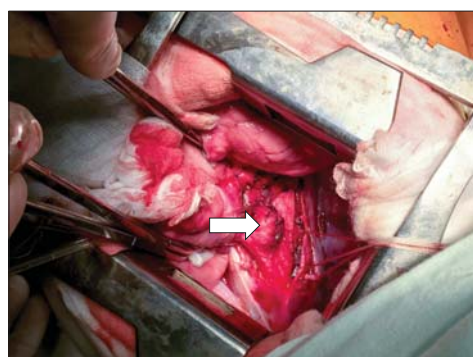


Рис. 12. Интраоперационное фото: стрелка указывает на опухоль правого главного бронха

Обсуждение

Представленные клинические наблюдения наглядно демонстрируют необходимость персонифицированного подхода в хирургическом лечении онкологической патологии. Особенно это важно при операциях на легких, поскольку от этого зависит сохранение дыхательной функции пациента, как это было в случае с молодой женщиной. Предложенная ей пневмонэктомию также была бы радикальной с онкологической точки зрения, но у 30-летней пациентки она привела бы к значительному снижению функции внешнего дыхания, ограничению физической активности с ухудшением качества жизни, а в последующем – к развитию сердечной недостаточности.

В случае с пациентом, описанном в первом клиническом наблюдении, выполненная операция была радикальной с онкологической точки зрения, позволила сохранить здоровую нижнюю долю левого легкого и не допустить снижения качества жизни пациента. При этом удалось избежать химиолучевого лечения по паллиативной программе с пессимистическим прогнозом.

Выводы

1. Персонифицированный подход к проведению сложных реконструктивных операций в торакальной онкохирургии, как и в медикаментозном лечении опухолей, позволяет у определенной группы больных достичь онкологической радикальности и при этом сохранить высокое качество их жизни.

2. Проведение таких операций возможно только в подразделениях, медицинский персонал которых имеет высокую квалификацию и достаточный опыт их выполнения.

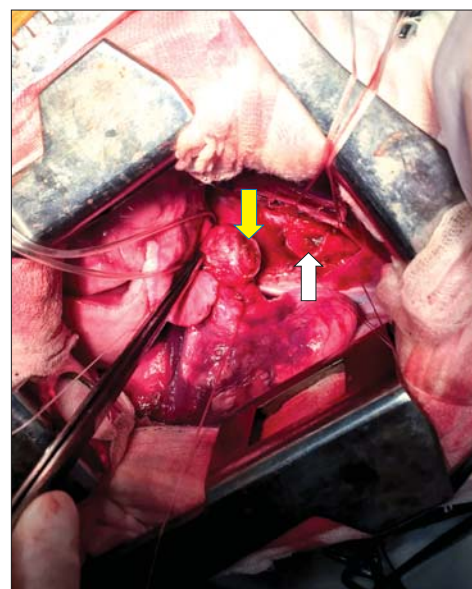


Рис. 13. Интраоперационное фото: белая стрелка указывает на пересеченный у килля правый главный бронх, желтая – на опухоль в просвете отсеченного правого главного бронха

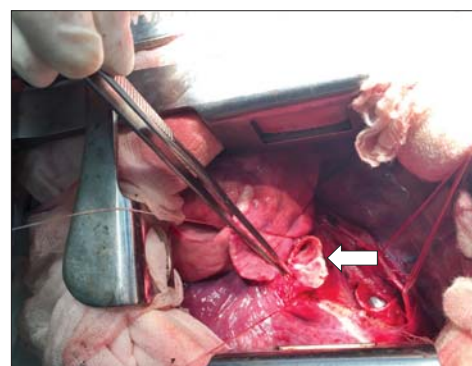


Рис. 14. Интраоперационное фото: правый главный бронх с опухолью удален, стрелка указывает на устья верхнедолевого и промежуточного бронхов, шпора между ними сохранена

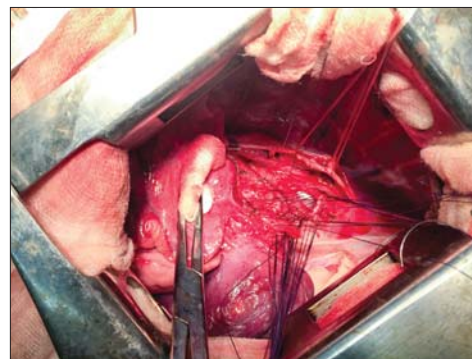


Рис. 15. Интраоперационное фото: этап наложения анастомоза между бифуркацией трахеи и верхнедолевым и промежуточными бронхами

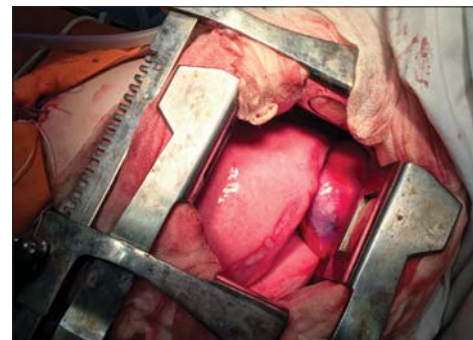


Рис. 16. Восстановлена вентиляция правого легкого

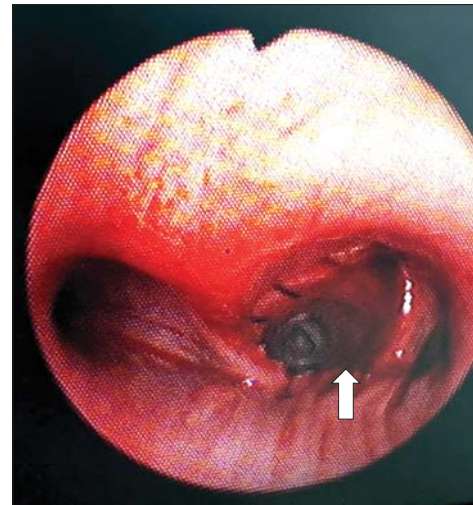


Рис. 17. Эндофото вновь созданной бифуркации трахеи: стрелка указывает на анастомоз килля трахеи с верхнедолевым и промежуточными бронхами



Рис. 18. Макропрепарат удаленной опухоли правого главного бронха

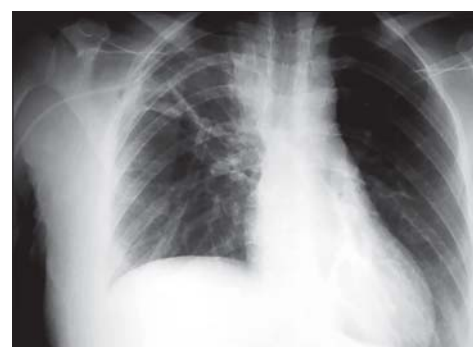


Рис. 19. Рентгенограмма органов грудной клетки пациентки Т. в прямой проекции на 7-е сутки после операции

Литература

- Berthet J.P., Parada M., Jimenez M.J., Molins L., Gomez-Caro A. Extended sleeve lobectomy: one more step toward avoiding pneumonectomy in centrally located lung cancer // Ann Thorac Surg. 2013. – Vol. 96. – № 6. – P. 1988-97.
- Eichhorn F., Storz K., Hoffmann H., Muley T., Diemann H. Sleeve pneumonectomy for central non-small cell lung cancer: indications, complications, and survival // Ann Thorac Surg. 2013. – Vol. 96. – № 1. – P. 253-258.
- Gomez-Caro A., Garcia S., Jimenez M.J., Matute P. et al. Lung sparing surgery by means of extended broncho-angioplastic (sleeve) lobectomies // Arch Broncopneumol. 2011. – Vol. 47. – № 2. – P. 66-72.
- Ibrahim M., Maurizi G., Venuta F., Rendina E.A. Reconstruction of the bronchus and pulmonary artery // Thorac Surg Clin. 2013. – Vol. 23. – № 3. – P. 337-347.
- Kaya S.O., Sevinc S., Ceylan K.C., Usluer O., Unsul S. One-stoma carinoplasty: right upper sleeve lobectomy with hemiarinectomy for resection of right-tracheobronchial-angle tumors // Tex Heart Inst J. 2013. – Vol. 40. – № 4. – P. 435-438.
- Schirren J., Schirren M., Passalacqua V., Bolukbas S. Pneumonectomy: an alternative to sleeve resection in lung cancer patients? // Chirurg. 2013. – Vol. 84. – № 6. – P. 474-478.
- Sun Y., Zheng H., Chen Q. et al. Triple plasty of bronchus, pulmonary artery, and superior vena cava for non-small cell lung cancer // Ann Thorac Surg. 2013. – Vol. 95. – № 2. – P. 420-424.
- Yang H., Ma S., Shen L., Chen K. The evaluation of pneumonectomy and bronchoplasty lobectomy in the treatment of non-small cell lung cancer: a report of 64 cases // Zhongguo Fei Ai Za Zhi. 2012. – Vol. 15. – № 4. – P. 218-222.

Маркеры гиперкоагуляции у пациентов с онкологическими заболеваниями

Взаимосвязь между венозными тромбозами и онкологическими заболеваниями известна еще с XIX века, когда французский врач Арман Трюссо в 1865 г. в одной из своих лекций описал случай мигрирующего тромбофлебита и злокачественной опухоли [1]. Хотя работа А. Трюссо касалась венозного тромбоза у пациентов с раком желудка, тем не менее сегодня термин «синдром Трюссо» используется для обозначения любого типа проявлений тромбоэмболического синдрома у онкологических больных (артериальный и венозный тромбоз, небактериальный тромботический эндокардит, тромботическая микроангиопатия, венозная окклюзия и др.).

У пациентов с раком могут иметь место различные типы расстройств системы гемостаза, что в свою очередь ухудшает прогноз и повышает уровень смертности. Онкопатология связана с 4-7-кратным увеличением риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Однако даже без проявления тромбоза у большинства больных раком наблюдаются изменения в системе гемостаза, обнаруживаемые с помощью лабораторных тестов, которые показывают разную степень активации коагуляционного процесса и характеризуются гиперкоагуляционным состоянием [2]. Нарушение баланса между свертывающей и противосвертывающей системами у онкологических пациентов способствует развитию тромботических осложнений. Отличительные черты онкологической патологии — наличие распространенных форм рака и тяжелая сопутствующая патология, проявляющаяся в развитии ВТЭ. Наиболее часто тромботические осложнения развиваются при опухолях яичника, поджелудочной железы, желудка, легкого, прямой и толстой кишок, грудной железы и могут носить самый разный характер (тромбоз глубоких и поверхностных вен нижних конечностей, подключичных вен, верхней полой вены и др.). В настоящее время установлено, что тромбоэмболические осложнения являются второй причиной смерти у больных злокачественными новообразованиями. Основную роль в патогенезе разнообразных тромботических осложнений у онкологических больных играют изменения системы гемостаза, вызываемые как самой опухолью, так и применяемыми методами лечения (хирургическое вмешательство, радио-, химио- и гормональная терапия).

Патогенез опухоль-ассоциированного тромбоза

Патогенез опухоль-ассоциированного гиперкоагуляционного является комплексным и мультифакторным. Очень важным обстоятельством служит то, что опухолевые клетки обладают способностью активировать гемостатическую систему хозяина. Этот феномен обуславливают те же онкогены, которые отвечают за клеточную неопластическую трансформацию. Опухолевые клетки активируют систему гемостаза различными способами. В этом процессе опухолевая ткань способна экспрессировать прокоагулянтные белки, такие как тканевой фактор (TF), цистеиновая протеиназа (CP), фактор VII, прокоагулянтные микрочастицы (MP), воспалительные цитокины, проангиогенные факторы, продуцировать адгезивные молекулы, связывающие тромбоциты, эндотелиальные клетки и лейкоциты путем выделения растворимых факторов или путем прямого адгезивного контакта [3, 4] (рис. 1).

Протромботические механизмы опухоли

Факторы, усиливающие тромбогенность новообразований, являются сложными и отражают взаимодействие различных механизмов, которые могут быть суммированы на основе классической триады Вирхова: повреждение эндотелия сосуда, гиперкоагуляция и нарушения движения крови (стаз крови).

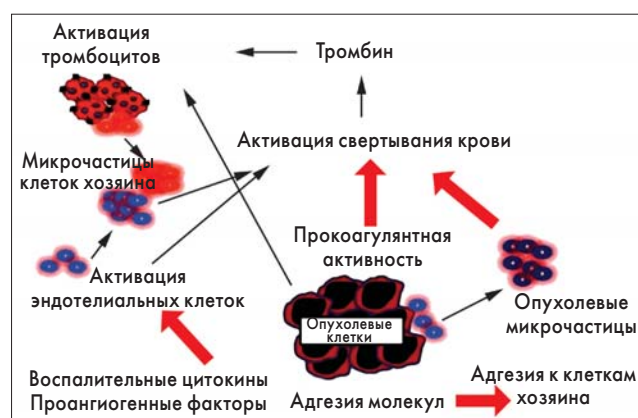


Рис. 1. Активация системы гемостаза опухолевыми клетками

Изменение факторов системы гемостаза при раке

Опухолевые клетки обладают способностью качественно и количественно модифицировать плазматические и клеточные компоненты системы гемостаза либо непосредственно оказывая влияние на синтез и секрецию прокоагулянтных субстанций, либо опосредованно, через внутриклеточные цитокин-медиаторные механизмы.

I. Синтез и секреция прокоагулянтных субстанций

Тканевой фактор — клеточный прокоагулянт и основной инициатор коагуляции. TF представляет собой трансмембранный гликопротеин, состоящий из 263 аминокислотных остатков. В физиологических условиях прокоагулянтная активная форма TF не определяется в циркуляции крови и на поверхности интактного эндотелия [5]. Сверхэкспрессия TF считается отличительной чертой злокачественного фенотипа, что было показано при описании свойств тромбопластина лейкоэмических клеток [6], в супернатанте образцов пациентов с промиелоцитарным лейкозом [7], на поверхности микрочастиц [8]. Индуцируя провоспалительный ответ путем синтеза и секреции опухолевых цитокинов, таких как интерлейкин-1β (IL-1β), фактор некроза опухоли (TNF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), злокачественные клетки активируют экспрессию TF на поверхности моноцитов/макрофагов и эндотелия [9]. Степень тканевой экспрессии TF в первичной опухоли коррелирует с уровнем циркулирующего антигена [10]. Сверхэкспрессия TF имеет специфическую биологическую роль и выступает посредником при росте опухоли и метастазов [11].

Цистеиновая протеиназа (раковый прокоагулянт) — это эндопептидаза (м.м. 68 кДа, 674 аминокислотных остатка), субстратом которой является фактор X. CP обладает способностью напрямую активировать фактор X без включения фактора XII и протеолитически расщеплять молекулу на нескольких участках [12]. У пациентов в полной ремиссии, а также в экстрактах из нормальных тканей CP не обнаружена. Экспрессия CP при острой промиелоцитарной лейкемии ингибируется транс-ретиноевой кислотой. Это подтверждает гипотезу о том, что недифференцированные клетки экспрессируют CP, а после восстановления дифференцировки ее экспрессия подавляется [13]. Уровень CP определяют с использованием иммуноферментного анализа. Он значительно повышен у 85% больных со злокачественными опухолями (наиболее активно CP экспрессируется при остром промиелоцитарном лейкозе).

Фактор VII является кофактором TF, который необходим для его прокоагулянтной активности. Эндогенный синтез фактора VII из внепеченочных опухолевых клеток способен активировать коагуляцию через фактор Xa посредством проинвазивных сигнальных путей [14]. Протеолитически активный фактор VII в комбинации с TF индуцирует антиапоптозный эффект.

Протромбин/тромбин — ключевой протеолитический фермент коагуляции. Он продуцируется различными типами опухоли и проявляет плейотропные биологические эффекты в процессах ангиогенеза и пролиферации

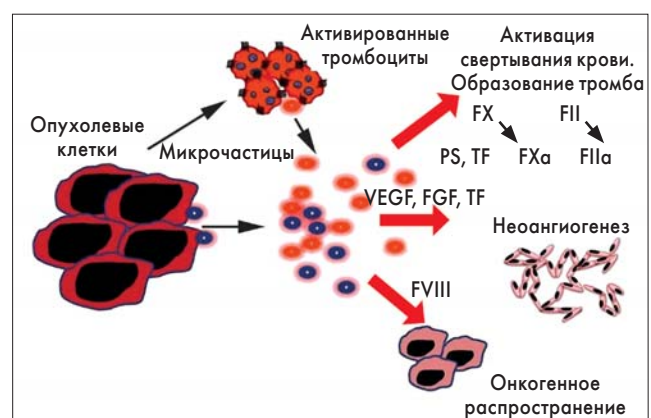


Рис. 2. Продуцирование микрочастиц опухолевыми клетками и их активация при раке



А.А. Мельник

опухоли [15]. У пациентов с низкодифференцированной карциномой фактор II вызывает внутрисосудистую коагуляцию, увеличивает адгезию тромбоцитов *in vitro* и образование метастазов *in vivo* [16].

Фактор VIII / фактор фон Виллебранда. Различные виды рака связаны с повышенными уровнями фактора фон Виллебранда и фактора VIII вследствие вызванного опухолью провоспалительного цитокинового ответа (IL-6, TNF) [17, 18].

Фактор V является кофактором X. При экспрессии фактора V рецептор, активирующий опухолевые клетки, функционально участвует в катализе протромбиназного комплекса. Увеличение коагуляционной активности у пациентов с раком грудной железы коррелирует с присутствием единичного нуклеотидного полиморфизма в гене фактора V и увеличивает тромботический риск [19, 20].

Фактор XIII — фибринстабилизирующий фактор. Опухолевые клетки рака грудной железы имеют активность, подобную таковой у фактора XIII. Катализ поперечного сшивающего фибрина и его отложенный потенцирует рост опухоли и метастазы [21]. При использовании электронной микроскопии фибриногена/фибрина было показано, что фибрин является интегральным компонентом исследуемых опухолей. Отложение фибрина потенцирует метастатическую эмболию, которая улавливает циркулирующие опухолевые клетки в сосудистом слое и способствует адгезии к эндотелию. Уровни фибриногена плазмы значительно увеличены у пациентов с множественной миеломой и раком грудной железы [22, 23].

Проккоагулянтные микрочастицы — это субмикронные внеклеточные везикулы. Их прокоагулянтная способность определяется экспрессией отрицательно заряженного фосфатидилсерина (PS) и функционально активным TF [24]. Опухолевые клетки активно выделяют MP и способствуют их образованию тромбоцитами. Экспрессия TF и PS на поверхности тромбоцитов и опухолевых MP приводит к активации свертывания крови и образованию тромбов. Повышенное содержание проангиогенных факторов тромбоцит-опухолевых MP (VEGF, фактор роста фибробластов — FGF — и тромбоцитарный фактор роста — PDGF) делает эти соединения важными медиаторами процесса неоангиогенеза (рис. 2). Увеличение MP-ассоциированной прокоагулянтной активности было определено у пациентов с миелоидными новообразованиями. При внутриклеточном изменении MP опухолевые клетки переносят онкогенный сигнал и усиливают ангиогенный фенотип.

Гепараназа-эндоглюкуронидаза — фермент, который расщепляет гепарансульфат. Обнаружена сверхэкспрессия почти во всех известных злокачественных новообразованиях. Опухолевые клетки секретируют гепараназу, которая индуцирует экспрессию TF, активирует фактор X и инактивирует ингибитор TF [25].

II. Механизм супрессии природных антикоагулянтов

Протеин С в присутствии тромбина инактивирует факторы Va и VIIa. Протеин С выполняет цитозащитную и антиметастатическую функции независимо от коагуляции. Связь между увеличением частоты тромботических событий и приобретенной резистентностью к протеину С, не связанной с фактором Лейдена, наблюдалась при множественной миеломе и колоректальном раке.

Протеин S — кофактор протеина С, активность которого может быть ингибирована циркулирующими парапротеинами.

Антитромбин III — основной плазменный белковый фактор, который инактивирует факторы IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa, калликреин, плазмин. У пациентов со злокачественными заболеваниями наблюдается снижение уровня антитромбина III.

Ингибитор пути тканевого фактора (TFPI) — основной ингибитор комплекса TF: VIIa. Сверхэкспрессия гепараназы индуцирует увеличение функционально неактивного TFPI в плазме.

III. Фибринолиз

Фибрин. У онкологических больных отложение фибрина вокруг опухолевых клеток является основным фактором развития венозных тромбозов, что связано с опухолевым ростом и метастазированием. Локальное отложение фибрина образует матрицу для роста опухоли и ангиогенеза. Фибрин представляет собой каркас для опухолевого роста, защищает опухолевые клетки от естественных клеток-киллеров и участвует в ангиогенезе. Опухолевые клетки экспрессируют на своей поверхности все белки, необходимые для регуляции фибринолитических путей. Дeregуляция в генерации нормальной фибринолитической активности наблюдалась у пациентов с солидными опухолями.

Д-димер. Среди лабораторных методов диагностики венозной тромбоэмболии наиболее важным является исследование Д-димера (чувствительность 90%). Высокий уровень Д-димера выявляется у большей части больных с опухолевыми заболеваниями.

Ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) — важный регулятор активности плазминогена. Сверхэкспрессия PAI-1 наблюдается при различных типах опухолей.

Ингибитор фибринолиза, активированный тромбином (ТАFI), блокирует связывание плазминогена с фибрином. Имеются данные о повышении уровня ТАFI у пациентов с раком и тромбоэмболией.

Протеиназный ингибитор фибринолиза (α2-антиплазмин, α2-макроглобулин) секретируется в опухолевую микро-среду (в высоких дозах) при раке с увеличением риска венозного тромбоэмболизма. Иммуногистохимическое исследование показало экспрессию ингибитора фибринолиза только в раковых клетках, что объясняет отсутствие фибринолитической активности в некоторых опухолях.

IV. Активация эндотелия

Кровеносные сосуды и эндотелиальные клетки играют важную роль в контроле процессов гемостаза, тромбоза и воспаления. Эндотелиальная тромборегуляция осуществляется путем селективной экспрессии медиаторов (молекул клеточной адгезии) в ответ на специфичность агонистов. Синтезированные медиаторы участвуют во всех фазах гемостаза и регулируют сосудистую реактивность. Интактный эндотелий является антикоагулянтом и обладает профибринолитическими свойствами в физиологических условиях. С точки зрения триады Вирхова эндотелий теряет свои тромборезистентные свойства при повреждении, например при повреждении стенки сосуда, механическом или химическом повреждении, воспалении. Злокачественный процесс вызывает deregулирование эндотелиального гомеостаза, который можно более точно определить как активацию, а не повреждение, поскольку эндотелиальные клетки сохраняют свои функциональные свойства при отсутствии нарушения целостности ткани. Факторы активации эндотелия при злокачественном процессе включают в себя дисфункцию эндотелия (сверхэкспрессия адгезивных молекул), потерю антикоагулянтных и приобретение прокоагулянтных свойств, переключение на проангиогенный фенотип.

Сверхэкспрессия адгезивных молекул. Эндотелиальная экспрессия селектинов и лигандов из суперсемейства иммуноглобулинов увеличивается под влиянием опухоль-индуцированных цитокинов и клеточных взаимодействий. Опухоль-ассоциированные макрофаги выделяют TNF, IL-1, IL-6, IFN-γ, которые увеличивают экспрессию адгезивных молекул через активацию de novo

синтеза mPNC. Увеличение экспрессии адгезивных молекул ICAM-1, VCAM-1 и E-селектина посредством NF-κB активации было обнаружено при совместном культивировании эндотелиальных и опухолевых клеток.

Тромбомодулин (ТМ) — важный эндотелиальный клеточный рецептор тромбина, который действует как прямой антикоагулянт. Связывание ТМ с тромбином активирует протеин С и инактивирует протеолитическое расщепление прокоагулянтных субстратов. Циркулирующие опухолевые цитокины уменьшают уровень ТМ, что приводит к расщеплению его молекулы и увеличивает эндотелиальную экспрессию. Существует обратная связь между экспрессией ТМ и клеточной пролиферацией *in vivo*. Сниженная регуляция при отсутствии экспрессии ТМ обнаружена в метастатических очагах. Интерференция системы тромбомодулин — протеин С, которая возникает в результате снижения ТМ, приводит к развитию приобретенной резистентности к протеину С, что является одним из факторов, обуславливающих приобретение эндотелием прокоагулянтных свойств.

В ответ на стимулы из микроокружения опухоли антагонистическое deregулирование наблюдается в эндотелиальной экспрессии комплексов vWF/ADAMTS13, TF/TFPI, PAI-1/активаторы плазминогена. Цитокин-активированный эндотелий высвобождает высокомолекулярные комплексы фактора фон Виллебранда, которые являются гиперактивными для агрегации тромбоцитов, образования тромбов и адгезии, тогда как экспрессия ADAMTS13 подавляется. Локальная прокоагулянтная активность эндотелия дополнительно усиливается действием гепараназы, которая индуцирует экспрессию TF и одновременно расщепляет его ингибитор TFPI с поверхности эндотелиальных клеток. Различные механизмы микрососудистой дисфункции в сочетании с активацией коагуляции являются основным патогенетическим фактором в развитии тромботической микроангиопатии при злокачественных новообразованиях.

Некоторые важные компоненты системы гемостаза и их роль в биологии опухоли представлены в таблице.

Тромбоциты. Опухолевые клетки содержат различные мембранные рецепторы, которые могут непосредственно связываться с тромбоцитами и приводить к их активации. При использовании проточной и флуоресцентной микроскопии было обнаружено наличие тромбоцит-опухолевых клеточных агрегатов *in vitro* и *in vivo* [26] (рис. 3).

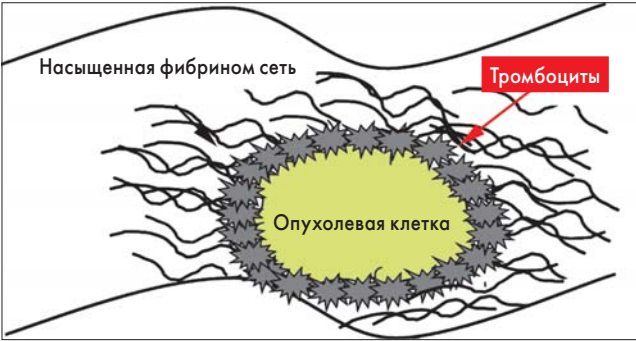


Рис. 3. Схематическое изображение взаимодействия тромбоцитов и опухолевых клеток

Рост опухоли зависит от ангиогенеза. В тромбоцитах хранятся различные факторы, регулирующие ангиогенез, такие как VEGF, FGF, эпидермальный, гепатитарный и инсулиноподобный факторы роста, ангиопоэтин, лизо-фосфатидная кислота, сфингозин-1-фосфат, лиганд CD40,

желатиназа А, матричные металлопротеиназы, гепара-наза. Было показано, что большинство из этих ангиоген-ных агентов прямо или косвенно участвуют в ангиогенезе. Тромбоциты также содержат антиангиогенные агенты, к которым относятся ангиостатин, тромбоспондин-1, тром-боцитарный фактор 4, эндостатин, трансформирующий фактор роста β (TGF-β) и тканевой ингибитор матричных металлопротеиназ — TIMPs [27, 28].

Тромбоцитоз. Одной из основных причин развития опухолевого тромбоцитоза является увеличение про-дукции тканями хозяина и опухолью тромбоцитопоэ-тических цитокинов. Этот процесс опосредует синтез тромбопоэтина печенью, который усиливается в ответ на чрезмерную продукцию опухолью IL-6, увеличивая тем самым количество тромбоцитов, в свою очередь спо-собствующих росту опухоли [29].

Заключение

Онкологические пациенты имеют высокий риск тром-ботических осложнений, что связано с нарушением си-стемы свертывания крови. У этих больных отмечаются повышенные уровни плазменных факторов коагуляции, таких как фибриноген (фактор I), факторы V, VIII, IX и X, и продуктов деградации фибрина/фибриногена, а также увеличение количества тромбоцитов (тромбоцитоз). При этом особый интерес представляет измерение конечных продуктов каскадных реакций, в том числе пептидов, вы-свобождающихся во время протеолитической активации системы коагуляции: фрагмент протромбина 1+2, пептид, активирующий протеин С, пептиды, активирующие фак-торы IX и X, фибринопептид А, тромбин-антитромбино-вый комплекс, комплекс плазмин-антиплазмин и Д-димер. В исследованиях последних лет показано, что высокий уровень этих маркеров коррелирует с тяжестью заболевания и плохим прогнозом. При этом степень гиперкоагуляции может спрогнозировать риск смерти от рака. Поэтому на-рушения в системе гемостаза у онкологических больных требуют проведения ранней лабораторной диагностики и комплексной коррекции на всех этапах лечения.

Литература

1. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. Lectures on clinical medicine, delivered at the Hotel-Dieu, Paris / A. Trousseau. London: New Sydenham Society, 1872; 281-295.
2. Falanga A., Russo L. Epidemiology, risk and outcomes of venous thromboembolism in cancer. *Hamostasologie*, 2012; 32(2): 115-125.
3. Magnus N., D'Asti E., Meehan B. et al. Oncogenes and the coagulation system-forces that modulate dormant and aggressive states in cancer. *Thromb Res*, 2014; 133(Suppl 2): S1-S9.
4. Falanga A., Marchetti M., Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *J Thromb Haemost*, 2013; 11(2), 223-233.
5. Chu A.J. Tissue factor, blood coagulation, and beyond: an overview. *Int J Inflamm*, 2011; 2011:367284.
6. Eisemann G., Stefanini M. Thromboplastic activity of leukemic white cells. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1954; 86(4):763-5.
7. Gralnick H.R., Abrell E. Studies of the procoagulant and fibrinolytic activity of promyelocytes in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol*, 1973; 24(1): 89-99.
8. Shoji M., Hancock W.W., Abe K. et al. Activation of coagulation and angiogenesis in cancer: immunohistochemical localization in situ of clotting proteins and vascular endothelial growth factor in human cancer. *Am J Pathol*, 1998; 152(2): 399-411.
9. Contrino J., Hair G., Kreutzer D.L., Rickles F.R. In situ detection of tissue factor in vascular endothelial cells: correlation with the malignant phenotype of human breast disease. *Nat Med*, 1996; 2(2): 209-15.
10. Rao L.V. Tissue factor as a tumor procoagulant. *Cancer Metastasis Rev*, 1992; 11(3-4): 249-66.
11. Rak J., Milsom C., May L. et al. Tissue factor in cancer and angiogenesis: the molecular link between genetic tumor progression, tumor neovascularization, and cancer coagulopathy. *Semin Thromb Hemost*, 2006; 32(1): 54-70.
12. Gordon S.G., Mourad A.M. The site of activation of factor X by cancer procoagulant. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 1991; 2(6): 735-9.
13. Falanga A., Consonni R., Marchetti M. et al. Cancer procoagulant and tissue factor are differently modulated by all-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia cells. *Blood*, 1998; 92(1): 143-51.
14. Koizume S., Jin M.S., Miyagi E. et al. Activation of cancer cell migration and invasion by ectopic synthesis of coagulation factor VII. *Cancer Res*, 2006; 66(19): 9453-60.
15. Nash G.F., Walsh D.C., Kakkar A.K. The role of the coagulation system in tumour angiogenesis. *Lancet Oncol*, 2001; 2(10): 608-13.
16. Nierodzik M.L., Plotkin A., Kajumo F., Karpatkin S. Thrombin stimulates tumor-platelet adhesion in vitro and metastasis in vivo. *J Clin Invest*, 1991; 87(1): 229-36.
17. Zwicker J.L., Furie B.C., Furie B. Cancer-associated thrombosis. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2007; 62(2): 126-36.
18. Vormittag R., Simanek R., Ay C. et al. High factor VIII levels independently predict venous thromboembolism in cancer patients: the cancer and thrombosis study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009; 29(12): 2176-81.
19. Van De Water L., Tracy P.B., Aronson D. et al. Tumor cell generation of thrombin via functional prothrombinase assembly. *Cancer Res*, 1985; 45(11 Pt 1): 5521-5.
20. Tinholt M., Viken M.K. Common genetic polymorphisms in the coagulation factors 5 and 10 genes are associated with risk of breast cancer and correlate with increased coagulation activity (121/3290F). Presented at the Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, Boston, MA, October 25, 2013.
21. Hettasch J.M., Bandarenko N., Burchette J.L. et al. Tissue transglutaminase expression in human breast cancer. *Lab Invest*, 1996; 75(5): 637-45.
22. Van Marion A.M., Auwerda J.J., Lisman T. et al. Prospective evaluation of coagulopathy in multiple myeloma patients before, during and after various chemotherapeutic regimens. *Leuk Res*, 2008; 32(7): 1078-84.
23. Kirwan C.C., McDowell G., McCollum C.N. et al. Early changes in the haemostatic and procoagulant systems after chemotherapy for breast cancer. *Br J Cancer*, 2008; 99(7): 1000-6.
24. Falanga A., Tartari C.J., Marchetti M. Microparticles in tumor progression. *Thromb Res*, 2012; 129(Suppl. 1): S132-6.
25. Nadir Y., Brenner B. Heparanase multiple effects in cancer. *Thromb Res*, 2014; 133(Suppl. 2): S90-4.
26. Palumbo J.S., Talmage K.E., Massari J.V. et al. Platelets and fibrin(ogen) increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells. *Blood*, 2005; 105: 178-185.
27. Italiano-Jr J.E., Richardson J.L., Patel-Hett S. et al. Angiogenesis is regulated by a novel mechanism: pro- and antiangiogenic proteins are organized into separate platelet alpha granules and differentially released. *Blood*, 2008; 111: 1227-1233.
28. Peterson J.E., Zurakowski D., Italiano-Jr J.E. et al. Normal ranges of angiogenesis regulatory proteins in human platelets. *Am J Hematol*, 2010; 85: 487-493.
29. Stone R.L., Nick A.M., McNeish I.A. et al. Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer // *N Engl J Med*, 2012; vol. 366: 610-618.

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна: методы функциональной диагностики, электронейромиографическое исследование и оценка поражения сердечной мышцы

Многие нервно-мышечные заболевания сопровождаются поражением миокарда. Среди них наиболее распространенными являются прогрессирующие мышечные дистрофии (ПМД), в частности ПМД Дюшенна. Атрофический процесс при ПМД поражает и скелетные, и сердечную мышцы. Это связано с тем, что в этиологии и патогенезе заболеваний сердечной и скелетной мышц много общего, ведь, несмотря на существующие различия, эти мышцы обладают сходством в молекулярной, анатомической структуре и физиологии [3]. При ПМД Дюшенна 84-96% больных страдают патологией со стороны сердечно-сосудистой системы [1, 2]. Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП), желудочковые аритмии, фибрилляция предсердий, нарушения атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, а также внезапная сердечная смерть – хорошо известные проявления мышечной дистрофии Дюшенна.

ПМД Дюшенна – наследственное рецессивное Х-сцепленное заболевание, с распространенностью 1 случай на 3600-6000 мальчиков, рожденных живыми, возникающее в результате мутации в гене дистрофина и характеризующееся поражением проксимальных групп мышц, кардиологическими, ортопедическими и респираторными осложнениями (рис. 1). Другими словами, это наследственное заболевание, которое возникает в результате дефектов гена (делеция, дупликация или точечная мутация гена), кодирующего белок дистрофин. Дистрофин, в свою очередь, локализован в плазматической мембране скелетных мышечных волокон и кардиомиоцитов. ПМД Дюшенна является наиболее тяжелой формой с манифестацией в возрасте 2-5 лет и прогрессирующим злокачественным течением: формированием вялых парезов, параличей и мышечных контрактур, что приводит в будущем к обездвиженности.



Рис. 1. Возрастные изменения при ПМД Дюшенна

Клинические проявления ПМД Дюшенна

Ввиду того что ПМД Дюшенна связана с мутациями в гене, который находится на Х-хромосоме, этим заболеванием страдают только мальчики. Описания данной патологии у девочек крайне редки.

Основным симптомом является мышечная слабость, которая в первую очередь связана с атрофией скелетных мышц.

Как было указано выше, первые симптомы заболевания возникают во втором-третьем году жизни и обычно становятся очевидными к 5-6 годам. Сначала происходит поражение мышц конечностей, прежде всего ног, позже мышечная слабость возникает в других частях тела. Мышечная слабость становится настолько явной, что ребенок с трудом встает с пола, его походка изменяется и приобретает тип «утиной», ребенок прибегает к так называемым приемам Говерса – «взбирание по самому себе» и «подъем лесенкой». Еще один характерный признак этой болезни – «мнимая гипертрофия» мышц из-за появления в них жировой и соединительной тканей; кажется, что мышцы сильные и развитые, но на самом деле они очень слабые. Отмечается выпадение сухожильных рефлексов, коленные рефлексы исчезают на ранних стадиях заболевания, позднее исчезают рефлексы с двухглавой и трехглавой мышц плеча, ахилловы рефлексы обычно длительное время остаются сохранными. По мере прогрессирования заболевания пациенты теряют способность ходить, у них возникают деформации скелета, нарушается подвижность из-за контрактур [18-20].

Облигатным признаком развернутой стадии ПМД Дюшенна является гипертрофическая, или дилатационная, кардиомиопатия, которая сопровождается нарушениями ритма сердца, расширением его границ, явлениями сердечной недостаточности (СН). Кардиомиопатия – наиболее частая причина летального исхода при ПМД Дюшенна [4, 5]. К летальности приводит также дыхательная недостаточность, которая провоцируется интеркуррентными инфекциями или аспирацией. Больные погибают на втором-третьем десятилетии жизни.

Диагностика

При биохимическом анализе крови выявляют повышение активности печеночных ферментов (АлАТ, АсАТ) и значительное – в сотни и тысячи раз – повышение активности креатинфосфокиназы. Это отражает процесс разрушения мышечной ткани.

Основным методом для подтверждения диагноза является ДНК-диагностика, довольно сложная и дорогая. В некоторых странах обсуждается возможность проведения массового скрининга на данное заболевание.

Поэтому при постановке диагноза мы стараемся использовать дополнительные методы. Один из них – электромиография (ЭМГ). Этот метод позволяет подтвердить тот факт, что в основе заболевания лежит первично-мышечный тип изменений, а периферическая нервная система при этом совершенно интактна [6]. ЭМГ-исследование на сегодняшний день является одним из основных методов в оценке структурно-функционального состояния мышц и диагностике нервно-мышечных заболеваний. ЭМГ используют для дифференциальной диагностики между первичными (мышечными) и вторичными (нервными) мышечными дистрофиями.



Ю.И. Галий

ЭМГ (стимуляционная) – это комплекс методов оценки функционального состояния нервно-мышечной системы, основанный на регистрации и анализе биоэлектрической активности мышц и периферических нервов. К основным заболеваниям, при которых ЭМГ-диагностика является наиболее информативной и часто используемой, относятся первично-мышечная патология (ПМД, полимиозит, миозит), нервальная патология (радикулопатии, плексопатии, невропатии (травматические; компрессионно-ишемические; полиневропатии – воспалительные, наследственные, дисметаболические, токсические), заболевания периферического двигательного мотонейрона (полиомиелит, боковой амиотрофический склероз).

Электронейромиография (ЭНМГ) как диагностический метод включает в себя две основные методики – стимуляционную и игольчатую. В основе стимуляционной ЭНМГ (рис. 2) лежит регистрация суммарного ответа мышцы или нерва в ответ

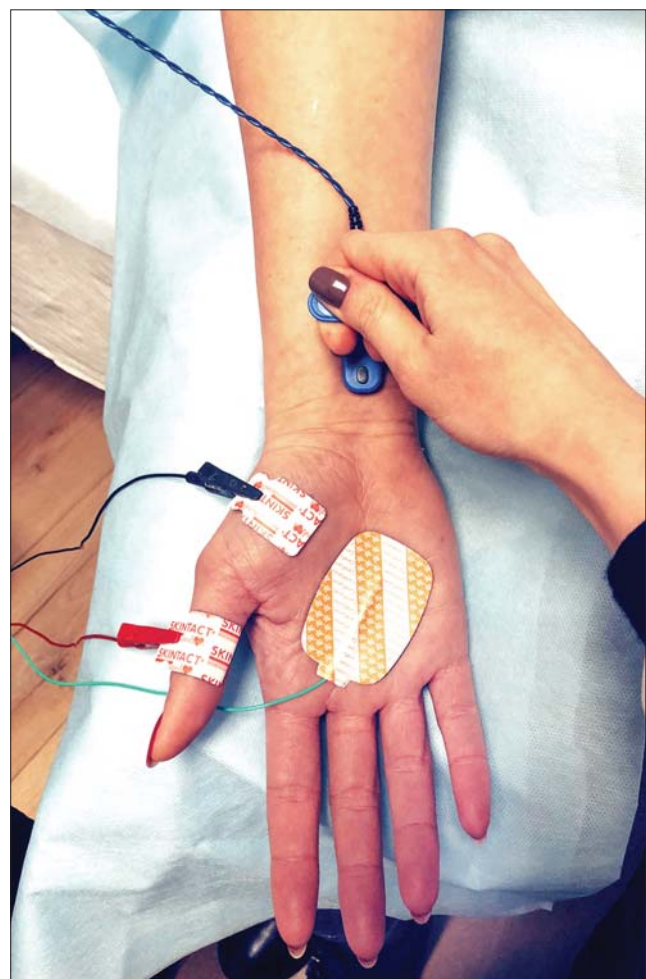


Рис. 2. Наложение электродов при стимуляционной ЭМГ на примере исследования срединного нерва

на стимуляцию импульсом электрического тока. Методы стимуляционной ЭНМГ позволяют исследовать проводящую функцию моторных и сенсорных аксонов периферических нервов, а также функциональное состояние нервно-мышечной передачи. Также сюда относят исследование поздних ответов, таких как F-волна (данный метод позволяет выявить поражение нейромоторного аппарата на ранней субклинической стадии заболевания) и H-рефлекс (является аналогом ахиллового рефлекса, посредством которого можно оценить порог возбудимости мотонейронов поясничного утолщения). С помощью игольчатой ЭМГ (рис. 3) определяют функциональное состояние мышцы, наличие или отсутствие текущего процесса в ней, степень и выраженность денервации, выраженность и эффективность реиннервации. В основе этого метода лежит определение параметров потенциалов двигательных единиц (ПДЕ), которое включает анализ длительности, фазности и амплитуды, а также анализ спонтанной активности ДЕ и мышечных волокон.

В диагностике ПМД Дюшенна стимуляционная ЭНМГ особой роли не играет. При исследовании проводящей функции моторных нервов выявляется снижение амплитуды М-ответа, соответствующее снижению силы мышцы и выраженности атрофии; остальные параметры остаются в норме до поздней стадии заболевания. Более информативной является игольчатая ЭМГ. Она и служит основным методом исследования при подозрении на ПМД. Выполнение данной методики позволяет выявить первично-мышечный тип изменений потенциалов ДЕ (уменьшение длительности и снижение амплитуды ПДЕ) и спонтанную активность мышечных волокон (в виде потенциалов острых волн — ПОВ, потенциалов фибрилляции — ПФ), указывающих на степень активности процесса в каждой конкретной мышце. Спонтанная активность, регистрируемая при ПМД, всегда значительно выражена, что отличает ПМД от других наследственных первично-мышечных поражений. Она наблюдается в самых начальных стадиях заболевания, когда наряду с ПФ выявляются ПОВ и разряды высокой частоты [6].

Поражение сердца при ПМД Дюшенна

Несмотря на то что проблема вовлечения сердца в патологический процесс при миодистрофии Дюшенна активно изучается с 1980-х гг. [21, 22], до сих пор уровень выявляемости сердечно-сосудистых нарушений и профилактика тяжелых осложнений на ранних стадиях остаются очень низкими. Причиной летального исхода при большинстве форм ПМД является вовлечение в патологический процесс сердечной мышцы [23, 24].



Рис. 3. Проведение игольчатой ЭМГ

Все это обуславливает необходимость дальнейшей разработки вопросов ранней диагностики кардиологических нарушений при различных формах ПМД с целью определения тактики лечения, профилактики развития тяжелых сердечно-сосудистых нарушений, улучшения качества и продолжительности жизни больных.

Нарушения со стороны сердца проявляются в виде ишемических и метаболических изменений миокарда, перегрузки левого желудочка (ЛЖ), нарушений проводимости и сердечного ритма (в виде внутрисердечных блокад и аритмий), а также развития внезапной сердечной смерти. Структурные изменения сердца с дилатацией ЛЖ или гипертрофией встречаются при миотонической дистрофии приблизительно у 20% больных, систолическая дисфункция ЛЖ отмечается в 14% случаев [7, 8], но клинически очевидная СН встречается редко — всего у 2% больных. Кардиомиопатия у детей с миодистрофией Дюшенна развивается на фоне гипо- и адинамии, поэтому не проявляется СН I и II стадий и не провоцирует жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости сердца, что приводит к поздней диагностике.

На основании анализа данных многих исследований можно с уверенностью сказать, что пациенты с миодистрофией Дюшенна должны в обязательном порядке проходить кардиологическое обследование и обследование дыхательной системы на ранних этапах заболевания.

Скрининг для выявления сердечной патологии необходимо проводить всем детям с нервно-мышечными заболеваниями, при которых существует риск вовлечения в патологический процесс сердца. Рекомендации относительно времени и частоты проведения первичного и последующих обследований были разработаны Американской академией педиатров совместно с экспертами в данной предметной области и основываются на времени начала и клиническом течении поражения сердца при отдельных нервно-мышечных заболеваниях. Скрининг должен включать тщательный сбор анамнеза, физикальное обследование на предмет признаков и симптомов СН или аритмии [9]. Иногда установить наличие клинически значимой СН у пациентов с генерализованной мышечной слабостью бывает трудно вследствие присутствия симптомов, которые могут имитировать признаки СН. Необходимо фиксировать такие общие жалобы, как одышка, слабость, утомляемость, нарушение сна, снижение аппетита, потеря массы тела, поскольку они в том числе могут являться и симптомами недостаточности кровообращения. Головокружение или синкопальные состояния, ощущение перебоев в работе сердца, чувство учащенного сердцебиения могут быть признаками нарушения ритма сердца.

При постановке диагноза в скрининг при выявлении патологии со стороны сердца необходимо включать проведение инструментальных и лабораторных исследований.

Электрокардиография (ЭКГ) — важный инструмент скрининга для выявления нарушений ритма и проводимости сердца, гипертрофии или дилатации желудочков [10]. Проведение эхокардиографии считается золотым стандартом диагностики структурно-функциональных нарушений миокарда и способствует выявлению патологии сердца на доклиническом этапе [11].

Очень часто — в зависимости от уровня поражения сердца — требуется выполнение дополнительного обследования. При заболеваниях, сопровождающихся выраженными нарушениями ритма, рекомендуется проведение суточного мониторирования ЭКГ. Кроме того, для оценки степени фиброза миокарда, воспалительных изменений, патологии перикарда у пациентов могут применяться такие неинвазивные методы диагностики, как магнитно-резонансная или компьютерная томография сердца с контрастированием [12, 13].

Лечение больных с нарушениями ритма и проводимости сердца включает антиаритмическую терапию, имплантацию искусственного водителя ритма (электрокардиостимулятора), кардиовертера-дефибриллятора. Больные с ремоделированием миокарда, нарушениями систолической и/или диастолической функции миокарда и хронической СН (ХСН) должны получать лечение в соответствии с рекомендациями по терапии ХСН [14]. В настоящее время рассматривается вопрос о начале превентивной терапии патологии сердечно-сосудистой системы больных с нервно-мышечными болезнями в детском возрасте. Согласно данным Педиатрического реестра

кардиомиопатии, шестилетняя выживаемость у пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна после установления диагноза ДКМП составляет 58%, а уровень выживаемости без трансплантации сердца — 55% [15]. Данные 10-летнего наблюдения указывают на более низкий уровень смертности среди пациентов, которым согласно рандомизированному отбору были изначально назначены ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [16]. Увеличение выживаемости по сравнению с данными литературы отмечено в исследованиях у пациентов с ПМД Дюшенна, получавших комбинированную терапию ИАПФ и β-блокаторами. Также у части пациентов выявлена нормализация функции и размеров ЛЖ [17].

Лечение

На сегодняшний день в Украине не существует специфического лечения мышечной дистрофии. Все лечение симптоматическое и направлено на поддержание жизненно важных систем и функций организма. В то же время за рубежом уже зарегистрирован препарат, стимулирующий выработку дистрофина. Также запатентована методика пересадки костного мозга от отца к сыну, что, к сожалению, не восстанавливает утраченные способности мышц, однако предотвращает дальнейшее их разрушение.

Хочется верить, что в ближайшем будущем дети в Украине смогут получать специфическое лечение, которое позволит улучшить качество их жизни и продлить ее.

Литература

1. Ishikawa Y. Cardiovascular considerations in the management of neuromuscular disease / Y. Ishikawa, J.R. Bach // *Seminars in neurology*, 1995; 15: 93-108.
2. Nigro G. Dilated cardiomyopathy of muscular dystrophy. A multifaceted approach to management / G. Nigro, G. Lucia, M.D. Comi, L. Politano // *Seminars in neurology*, 1995; 15: 90-92.
3. Finsterer J., Stullberger C., Wahbi K. Cardiomyopathy in neurological disorders. *Cardiovasc. Pathol.* 2013. P. 389-400.
4. Грознова О.С., Тренина М.С. Генетические аспекты возникновения жизнеугрожаемых состояний у больных миопатией // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2011. С. 38-41.
5. Politano L., Nigro G. Treatment of dystrophinopathic cardiomyopathy: review of the literature and personal results. *Acta Myologica*. 2012. P. 24-30.
6. Касаткина Л.Ф., Гильванова О.В. Наследственные первично-мышечные заболевания. Электромиографические методы исследования в диагностике нервно-мышечных заболеваний, игольчатая электромиография. 2010. С. 285-296.
7. Babuty D., Fauchier L., Tena-Carbi D., et al. It is possible to identify infrahisian cardiac conduction abnormalities in myotonic dystrophy by non-invasive methods. *Heart*, 1999; 82: 634-7.
8. Bhakta D., Lowe M.R., Groh W.J. Prevalence of structural cardiac abnormalities in patients with myotonic dystrophy type I. *Am. Heart J.* 2004; 147: 224-7.
9. Melacini P., Buja G., Fasoli G., et al. The natural history of cardiac involvement in myotonic dystrophy: an eight-year follow-up in 17 patients. *Clin. Cardiol.* 1988; 11: 231-8.
10. Stollberger C., Winkler-Dworak M., Blazek G., Finsterer J. Association of electrocardiographic abnormalities with cardiac findings and neuromuscular disorders in left ventricular hypertrabeculation / non-compaction. *Cardiology*, 2007; 107: 374-9.
11. Mertens L., Ganame J., Claus P., et al. Early regional myocardial dysfunction in young patients with Duchenne muscular dystrophy. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2008; 21: 1049-54.
12. Silva M.C., Meira Z.M., Gurgel Giannetti J., et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with muscular dystrophy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 1874-9.
13. Kazanegra R., Cheng V., Garcia A., et al. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. *J. Card. Fail.* 2001; 7 (1): 21-9.
14. Басаргина Е.Н., Архипова Е.Н., Жарова О.П. Типичные ошибки при лечении хронической сердечной недостаточности со сниженной систолической функцией у детей // *Фарматека*, 2014; 1: 55-62.
15. Connuck D.M., Sleeper L.A., Colan S.D., et al. Characteristics and outcomes of cardiomyopathy in children with Duchenne or Becker muscular dystrophy: a comparative study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Am. Heart J.* 2008; 155: 998-1005.
16. Duboc D., Meune C., Pierre B., et al. Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years' followup. *Am. Heart J.* 2007; 154: 596-602.
17. Rhodes J., Margossian R., Darras B.T., et al. Safety and efficacy of carvedilol therapy for patients with dilated cardiomyopathy secondary to muscular dystrophy. *Pediatr. Cardiol.* 2008; 29: 343-51.
18. Бадалян Л.О. Наследственные заболевания нервно-мышечной системы. — М.: Медицина, 1974. — С. 4-25.
19. Божинова С., Гилагова Г. Миопатия. — София: Медицина и физкультура, 1977. — С. 7-77.
20. Дубенко Е.Г. Нервные болезни. — К.: Здоровье, 2001. — С. 413-425.
21. Осетров А.С., Малкова А.А., Осипова Е.В. и др. Нервно-мышечные заболевания: клиника, диагностика, лечение. — Ижевск, 2014. — С. 76.
22. Грознова О.С., Руденская Г.Е., Адян Т.А. Поражение сердца при наследственных нервно-мышечных заболеваниях у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2014; 59 (2): 35-42.
23. Cotta A. Common recessive limb girdle muscular dystrophies differential diagnosis: why and how? *Arq. Neuropsiquiatr.* 2014; 72 (9): 721-734.
24. Ergul Y., Ekici B., Nisli K. Evaluation of the North Star Ambulatory Assessment scale and cardiac abnormalities in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy. *J. Paediatr. Child. Health.* 2012; 10: 1440-1754.



Сучасна зброя проти резистентної
грампозитивної флори

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



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

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

³ див. Інструкції для мед. застосування лікарських
засобів Лінезолідін, розчин для інфузій та
Лінезолідін, таблетки, вкриті плівковою оболонкою.



ЛІНЕЗОЛІДІН LINEZOLIDIN

Діюча речовина: linezolid; 1 мл розчину містить лінезолід 2 мг;
1 таблетка містить лінезоліду в перерахуванні на 100% речовину 600 мг.
Лікарські форми. Розчин для інфузій; таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного
застосування. Код АТХ J01X X08.

Клінічні характеристики.

Показання. Лікування інфекцій, спричинених чутливими штамми
анаеробних або аеробних грампозитивних мікроорганізмів, включаючи інфекції,
що супроводжуються бактеріємією, такі як:

- нозокоміальна (госпітальна) пневмонія;
- негоспітальна пневмонія;
- ускладнені та неускладнені інфекції шкіри та її структур;
- інфекції, спричинені ентерококами, включаючи резистентні до ванкоміцину
штами *Enterococcus faecium* та *faecalis*.

Протипоказання.

Відома гіперчутливість до лінезоліду або до будь-якого іншого компонента
препарату. Лінезолідін не повинен застосовуватися у пацієнтів, які приймають
препарати, що пригнічують моноаміноксидазу А та В (наприклад фенелзин,
ізокарбоксамід, селегілін, моклобемід) або протягом двох тижнів після прийому
таких препаратів.

Побічні реакції.

Кандидоз або грибові інфекції; головний біль, перверсії смаку; діарея, нудота,
блювання та ін.

Інформацію наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкціях для медичного застосування
лікарських засобів Лінезолідін, розчин для інфузій та Лінезолідін, таблетки, вкриті плівковою оболонкою.
Міжнародне непатентоване найменування: Linezolid. ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ.

Інформація про виробників та заявників.

Розчин для інфузій: виробник – ТОВ фірма «Новофарм-Біосинтез» (11706, Україна, м. Новоград-Волинський,
вул. Житомирська, 38); заявник: ПАТ «Галичфарм» (79024, Україна, м. Львів, вул. Опришківська, 6/8).
Таблетки: виробник та заявник – ПАТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139).
Інформація виключно для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності.

Регістраційні посвідчення: № UA11948/01/01 з 03.01.2012 р. до 03.01.2017 р. та № UA14297/01/01 з 30.03.2015 до 30.03.2020 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» і ПАТ «Галичфарм».

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
ARTERIUM