



Здоров'я[®] України[®]
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

www.health-ua.com

Хірургія

Ортопедія. Травматологія

Інтенсивна терапія



2023 р.

**Збірник
клінічних рекомендацій
ХІРУРГІЯ**

health-ua.com

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

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

Ми у соцмережах:



[@MedicnaGazetaZdorovaUkraini](https://www.facebook.com/MedicnaGazetaZdorovaUkraini)



t.me/HealthUAcom



[@healthUAcom](https://twitter.com/healthUAcom)



Здоров'я[®] України™

Збірник клінічних рекомендацій: Хірургія

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

2023

© Видавець ТОВ «Медичні аспекти здоров'я людини»

Передплатний індекс **49561**

Адреса для листів:

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

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

Підписано до друку: листопад 2023 р.

Надруковано: ТОВ «ПРИНТ-ІНК»

Офіс 1, вул. Зодчих, 50-а, м. Київ, 03162.

Загальний наклад **12 750** прим.

Засновник – **Ігор Дмитрович Іванченко**

Генеральний директор – **Сергій Черкасов**

Шеф-редактор – **Марія Ареф'єва**

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.

ЗМІСТ

Сепсис та септичний шок: оновлені рекомендації М. Гуаріно, Б. Перна, А.Е. Чезаро, М. Марітаті, М.Д. Спампінато, К. Контіні, Р. Де Джорджі	4
Кальцій і вітамін D у практиці хірурга-ортопеда: стратегія покращення процесів післяопераційного відновлення та запобігання повторним переломам	13
Рекомендації Товариства судинної хірургії (США), Американського венозного форуму та Американського товариства вен і лімфатичних судин щодо лікування варикозного розширення вен нижніх кінцівок (2023) П. Гловіцкі, П.Ф. Лоуренс, С.М. Васан, М.Х. Мейснер, Ж. Алмейда та співавт.	22
Стандарт медичної допомоги «Профілактика інфекційних ускладнень бойових поранень антибактеріальними лікарськими засобами на догоспітальному етапі»	45
Консервативна терапія захворювань периферичних артерій нижніх кінцівок Європейське товариство судинної хірургії (ESVS) 2024 Й. Норданстіг, К.А. Берендт, І. Баумгартнер, Дж. Белч, М. Бек та співавт.	51
Основні положення Європейського керівництва з лікування масивних кровотеч і коагулопатії внаслідок травми Р. Россен, А. Афшарі та співавт.	60
Профілактика, діагностика та лікування ятрогенних ушкоджень сечових шляхів при невідкладних хірургічних втручаннях на органах ШКТ Рекомендації Всесвітнього товариства невідкладної хірургії (WSES) 2023 Н. де Анджеліс, К.А. Шена, Ф. Марчеджіані та співавт.	68
Від клінічних рекомендацій до клінічної практики: сучасні можливості знеболення в онкохірургії, паліативній медицині та амбулаторних умовах За матеріалами конференції О.М. Нестеренко, Р.О. Ткаченко	74
Профілактика перипротезної суглобової інфекції у пацієнтів групи високого ризику: клінічні настанови Ф. Яннотті, П. Праті, А. Фіданца, Р. Йоріо, А. Ферретті, Д.П. Прієто	82

М. Гуаріно¹, Б. Перна¹, А.Е. Чезаро¹, М. Маріаті², М.Д. Спампінато¹, К. Контіні², Р. Де Джорджіо¹

¹ Відділ трансляційної медицини, Університетська лікарня ім. Святої Анни, Феррарський університет, Феррара, Італія

² Відділення інфекційних та дерматологічних захворювань, Університетська лікарня ім. Святої Анни, Феррарський університет, Феррара, Італія

Сепсис та септичний шок: оновлені рекомендації

У сучасному медичному контексті сепсис залишається одним із найбільш серйозних викликів, з якими стикаються лікарі у всьому світі. Цей стан здатний призводити до трагічних наслідків, його поширеність продовжує зростати, тому важливо поглиблювати розуміння медичною спільнотою механізмів розвитку сепсису та ефективних методів його лікування. Попри значні успіхи сучасної медицини сепсис залишається одним із провідних факторів смертності та ускладнень, особливо серед пацієнтів у критичному стані. Це зумовлює необхідність постійного вдосконалення підходів до діагностики та лікування сепсису, а також підвищення поінформованості щодо цих методів серед практикуючих лікарів. Представляємо до вашої уваги реферативний огляд оновлених рекомендацій 2023 року щодо лікування сепсису та септичного шоку серед дорослих пацієнтів.

Ключові слова: рекомендації, сепсис, септичний шок, антимікробна терапія.

Сепсис визначається як небезпечна для життя органна дисфункція, викликана порушеннями регуляції реакції організму на інфекцію. Септичний шок слід розглядати як різновид сепсису, при якому розлади кровообігу, клітинні та метаболічні порушення, які лежать в його основі, сприяють більшому ризику смерті, ніж у випадку сепсису (Singer M. et al., 2016). Як сепсис, так і септичний шок є серйозним глобальним тягарем і проблемою для лікарів інтенсивної терапії через значну патофізіологічну, молекулярну, генетичну та клінічну складність (Gauer R. et al., 2020; Evans L. et al., 2021).

Незважаючи на значні досягнення в лікуванні цих станів, пацієнти із сепсисом мають високий ризик внутрішньолікарняної смерті, на яку припадає приблизно 20% смертей з усіх причин у всьому світі, що робить його одним із станів із найвищою смертністю, які зустрічаються у відділеннях інтенсивної терапії (WHO, 2020; Yealy D.M. et al., 2021).

Частота ідентифікованих мікроорганізмів при сепсисі/септичному шоці із часом

змінювалася, при цьому на сьогодні переважають грампозитивні бактерії, а також підвищується клінічна та епідеміологічна значущість сепсису грибової етіології. Серед грампозитивних бактерій найчастіше виділяють *Staphylococcus aureus* та *Streptococcus pneumoniae*, тоді як серед грамнегативних – *Escherichia coli*, *Klebsiella* та *Pseudomonas spp.* Серед грибкових інфекцій в розвитку сепсису переважну роль відіграє *Candida spp.*, які часто можна виявити у пацієнтів з імуносупресивними або неопластичними захворюваннями, що проходять тривале лікування хіміотерапевтичними та імуносупресивними препаратами (Angus D.C. et al., 2013).

Основні вогнища інфекцій, пов'язані із розвитком сепсису це: дихальні шляхи/легенева паренхіма (43%); сечовидільна система (16%); черевна порожнина (14%); стани, що супроводжуються лихоманкою невизначеного генезу (14%); інші органи/причини (13%) (Angus D.C. et al., 2013; Vakkalanka J.P. et al., 2018).

Згідно з III Міжнародним консенсусом щодо сепсису та септичного шоку (Sepsis-3), сепсис слід підозрювати у пацієнтів з інфекціями, що походять із будь-якого джерела (Singer M. et al., 2016). У таких хворих необхідно розглянути можливість швидкої послідовної оцінки органної недостатності (qSOFA), при якій результат ≥ 2 вказує на більш високий ризик внутрішньолікарняної смерті. Однак у настановах 2021 року не рекомендовано використовувати qSOFA як єдиний інструмент скринінгу; замість цього вказано використовувати Національну шкалу раннього попередження (NEWS) або критерії синдрому системної запальної відповіді (SIRS) з огляду на їхню вищу чутливість у прогнозуванні наслідків для пацієнта порівняно з qSOFA (Evans L. et al., 2021). Діагноз сепсису підтверджується у разі оцінки ≥ 2 за шкалою органної недостатності, асоційованої із сепсисом (SOFA). Септичний шок визначається необхідністю застосування вазопресора для підтримки у пацієнта середнього артеріального тиску (CAT) ≥ 65 мм рт. ст. та рівня лактату сироватки ≥ 2 ммоль/л (Singer M. et al., 2016).

Цей огляд було створено з метою надати лікарям повну оновлену інформацію про лікування сепсису та септичного шоку, приділивши особливу увагу фармакотерапії даних станів.

Антимікробна терапія

Антимікробна терапія є першою ланкою лікування сепсису/септичного шоку. Негайне призначення емпіричної антимікробної терапії після встановлення діагнозу сепсису та забору матеріалу для виявлення відповідних культур є вирішальним кроком у фармакологічному лікуванні. Мікробіологічні зразки мають бути оцінені якнайшвидше при надходженні пацієнта до відділення інтенсивної терапії і включати кров, а також рідину або тканини з інших можливих вогнищ інфекції (наприклад, сеча або спинномозкова рідина). Кожна година затримки виконання цих заходів пов'язана зі значним збільшенням ризику

смерті, особливо у випадках септичного шоку (Ferrer R. et al., 2014; Evans L. et al., 2021).

Вибір емпіричної антимікробної терапії на основі клінічних (джерело інфекції, анамнез прийому антибіотиків, імуносупресивні стани, наявність факторів ризику інфікування резистентними мікроорганізмами) та епідеміологічних критеріїв має основне значення.

На початковому етапі при септичному шоці слід використовувати комбіновані антимікробні схеми з широким спектром дії (наприклад, карбапенеми та протимікробні препарати, активні до грамнегативних збудників, із подвійною дією). Подвійне покриття грамнегативних бактерій може бути доцільним у випадках високої підозри на мультирезистентні мікроорганізми (наприклад, *Pseudomonas aeruginosa* або *Acinetobacter baumannii*). Подвійне покриття для грампозитивних бактерій і метицилін-резистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) слід розглянути у пацієнтів із високим ризиком інфікування цими збудниками (Dugar S. et al., 2020).

Оскільки ефективність лікування залежить від рівня антимікробного препарату в крові та тривалості часу, протягом якого цей рівень залишається вищим за мінімальну інгібуючу концентрацію для виявленого збудника, вирішальне значення має належне дозування препарату. Застосування початкової навантажувальної дози може бути кращою стратегією для більш швидкого досягнення терапевтичного рівня препарату в крові, а подальше дозування залежить від функції нирок/печінки та рекомендацій лікаря-інфекціоніста (Ferrer R. et al., 2014; Dugar S. et al., 2020). Окрім того, з метою коректної деескалації схему антимікробного лікування слід переглядати щодня, з моменту отримання результатів культуральних досліджень (Guo Y. et al., 2016; Dugar S. et al., 2020).

Вибір раціональної емпіричної антимікробної терапії часто є складним завданням, тому варто враховувати фактори ризику інфікування мультирезистентними патогенами, які найчастіше виступають як етіологічні агенти сепсису (табл. 1) (Uddin T.M. et al., 2021).

Таблиця 1. Основні фактори ризику інфікування мультирезистентними збудниками

MRSA	<ul style="list-style-type: none"> • Попередня інфекція/колонізація MRSA протягом останніх 12 міс • Гемодіаліз або перитонеальний діаліз • Наявність центральних венозних катетерів або внутрішньосудинних пристроїв • Прийом кількох антибіотиків за останні 30 днів (зокрема, цефалоспоринів або фторхінолонів) • Імунодепресія • Лікування імуносупресантами • Ревматоїдний артрит • Залежність від психоактивних речовин • Пацієнти, які прибули із закладів тривалого нагляду або перебували в лікарні протягом останніх 12 міс • Тісний контакт із пацієнтами-носіями MRSA
ESBL	<ul style="list-style-type: none"> • Попередня інфекція/носієство ESBL протягом останніх 12 міс • Тривала госпіталізація (>10 днів, зокрема у відділеннях інтенсивної терапії/хоспісі/закладах тривалого нагляду) • Наявність постійного сечового катетера • Прийом кількох антибіотиків протягом останніх 30 днів (зокрема, цефалоспоринів або фторхінолонів) • Наявність черезшкірної ендоскопічної гастростоми
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Попередня інфекція/носієство <i>P. aeruginosa</i> протягом останніх 12 міс • Прийом кількох антибіотиків протягом останніх 30 днів (зокрема, цефалоспоринів або фторхінолонів) • Аномалії бронхолегеневої системи з рецидивуючими інфекціями (наприклад, бронхоектатична хвороба) • Пацієнти літнього віку (>80 років) • Поганий контроль глікемії у пацієнтів із цукровим діабетом • Наявність постійного сечового катетера • Тривале застосування стероїдів (>6 тижнів) • Нейтропенічна лихоманка • Муковісцидоз
<i>Candida spp.</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Імунодепресія • Наявність центральних венозних катетерів або внутрішньосудинних пристроїв • Пацієнти на повному парентеральному харчуванні • Тривала госпіталізація (>10 днів, особливо у відділенні інтенсивної терапії) • Нещодавня операція (особливо абдомінальна) • Тривале застосування антибіотиків широкого спектра дії • Перенесений некротичний панкреатит • Нещодавня грибкова інфекція/носієство
Примітка: ESBL – β -лактамази розширеного спектра.	

У діючих настановах рекомендовано негайне призначення протимікробних препаратів, бажано протягом 1 год, пацієнтам із високою вірогідністю сепсису з/без шоку або у випадку коли сепсис можливий і діагностується шок. У випадках низького та помірного ризику сепсису без ознак шоку призначення протимікробних препаратів рекомендовано протягом 3 год, якщо підозра на інфекцію зберігається та після

оцінки інфекційних і неінфекційних причин (Evans L. et al., 2021).

Оскільки будь-яке призначення протимікробних препаратів має ґрунтуватися на особливостях місцевої епідеміологічної ситуації, авторами запропоновано модель, у якій представлені основні види антибактеріальної терапії залежно від локалізації інфекції (табл. 2). Пацієнтам із септичним шоком може бути доцільним початкове

Таблиця 2. Основні види емпіричної антимікробної терапії залежно від локалізації інфекції

Вогнище інфекції		Препарати першого вибору	Препарати другого вибору	Препарати за наявності алергії на пеніцилін	Препарати за наявності факторів ризику для ESBL [†]	Препарати за наявності факторів ризику для MRSA
Легені (Di Pasquale M.F et al., 2019; Kabak E. et al., 2019)	Негоспітальна пневмонія	Амоксицилін/клавуланат 2,2 г/3 рази на добу + Азитроміцин 500 мг/добу або Кларитроміцин 500 мг/2 рази на добу	Левефлоксацин 750 мг/добу	Левефлоксацин 750 мг/добу	Піперацилін/тазобактам 9 г навантажувальна доза, а потім 18 г/добу + Левефлоксацин 750 мг/добу або Меропенем* 2 г навантажувальна доза, а потім 2 г/3 рази на добу	Левефлоксацин 750 мг/добу+ Лінезолід** 600 мг/2 рази на добу або Ванкоміцин 25-30 мг/кг навантажувальна доза, а потім 20 мг/кг/2 рази на добу
	Госпітальна пневмонія	Піперацилін/тазобактам 9 г навантажувальна доза, а потім 18 г/добу або Цефепім 1 г навантажувальна доза, а потім 2 г/3 рази на добу + Лінезолід 600 мг/2 рази на добу	Левефлоксацин 750 мг/добу + Лінезолід 600 мг/2 рази на добу	Левефлоксацин 750 мг/добу + Лінезолід 600 мг/2 рази на добу	Піперацилін/тазобактам 9 г навантажувальна доза, а потім 18 г/добу + Меропенем 2 г навантажувальна доза, а потім 2 г/3 рази на добу	Піперацилін/тазобактам 9 г навантажувальна доза, а потім 18 г/добу або Цефепім 1 г навантажувальна доза, а потім 2 г/3 рази на добу + Гентаміцин 5-7 мг/кг/добу + Лінезолід 600 мг/2 рази на добу або Ванкоміцин 25-30 мг/кг навантажувальна доза, а потім 20 мг/кг/2 рази на добу
	Вентилятор-асоційована пневмонія	Піперацилін/тазобактам 9 г навантажувальна доза, а потім 18 г/добу або Цефепім 1 г навантажувальна доза, а потім 2 г/3 рази на добу + Лінезолід 600 мг/2 рази на добу	Левефлоксацин 750 мг/добу + Лінезолід 600 мг/2 рази на добу	Левефлоксацин 750 мг/добу + Лінезолід 600 мг/2 рази на добу	Піперацилін/тазобактам 9 г навантажувальна доза, а потім 18 г/добу + Меропенем 2 г навантажувальна доза, а потім 2 г/3 рази на добу	Піперацилін/тазобактам 9 г навантажувальна доза, а потім 18 г/добу або Цефепім 1 г навантажувальна доза, а потім 2 г/3 рази на добу + Лінезолід 600 мг/2 рази на добу або Ванкоміцин 25-30 мг/кг навантажувальна доза, а потім 20 мг/кг/2 рази на добу
Сечовивідні шляхи (Ternes B. et al., 2020)	Позаликарняна інфекція	Піперацилін/тазобактам 9 г навантажувальна доза, а потім 18 г/добу	Ципрофлоксацин 500 мг/2 рази на добу	Ципрофлоксацин 500 мг/2 рази на добу	Піперацилін/тазобактам 9 г навантажувальна доза, а потім 18 г/добу	Піперацилін/тазобактам 9 г навантажувальна доза, а потім 18 г/добу + Меропенем 2 г навантажувальна доза, а потім 2 г/3 рази на добу
	Нозокоміальна інфекція	Піперацилін/тазобактам 9 г навантажувальна доза, а потім 18 г/добу	Меропенем 2 г навантажувальна доза, а потім 2 г/3 рази на добу	Меропенем 2 г навантажувальна доза, а потім 2 г/3 рази на добу	Меропенем 2 г навантажувальна доза, а потім 2 г/3 рази на добу	Меропенем 2 г навантажувальна доза, а потім 2 г/3 рази на добу
Черевна порожнина (Tseng W.P. et al., 2017; Augustine M.R. et al., 2017)	Позаликарняна інфекція	Амоксицилін/клавуланат 2,2 г/3 рази на добу або Цефтріаксон 2 г/добу + Метронідазол 500 мг/4 рази на добу	Піперацилін/тазобактам 9 г навантажувальна доза, а потім 18 г/добу	Ципрофлоксацин 500 мг/2 рази на добу + Метронідазол 500 мг/4 рази на добу	Меропенем 2 г навантажувальна доза, а потім 2 г/3 рази на добу	Меропенем 2 г навантажувальна доза, а потім 2 г/3 рази на добу + Ванкоміцин 25-30 мг/кг навантажувальна доза, а потім 20 мг/кг/2 рази на добу
	Нозокоміальна інфекція	Піперацилін/тазобактам 9 г навантажувальна доза, а потім 18 г/добу	Меропенем 2 г навантажувальна доза, а потім 2 г/3 рази на добу	Ципрофлоксацин 500 мг/2 рази на добу + Метронідазол 500 мг/4 рази на добу	Меропенем 2 г навантажувальна доза, а потім 1 г/3 рази на добу	Меропенем 2 г навантажувальна доза, а потім 2 г/3 рази на добу + Тайгециклін 100 мг навантажувальна доза, а потім 100 мг 2 рази на добу ± Каспофунгін 70 мг навантажувальна доза, а потім 50 мг/добу

* На фармацевтичному ринку України меропенем представлений препаратом Мепенем, порошок для розчину для ін'єкцій по 0,5 та 1,0 г, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (фармацевтична корпорація «Артеріум», лідер роздрібного ринку антибактеріальних препаратів [згідно Роздрібного аудиту Sale out Системи дослідження фармацевтичного ринку Phatxplore, «Проксіма Рісерч Інтернешнл», березень 2023 р.]).

** На фармацевтичному ринку України лінезолід представлений препаратом Лінезолідин, розчин для інфузій, 2 мг/мл по 300 мл у флаконі, виробництва АТ «Галичфарм» та Лінезолідин, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 600 мг, по 10 таблеток у блістері, виробництва АТ «Київмедпрепарат» (фармацевтична корпорація «Артеріум», лідер роздрібного ринку антибактеріальних препаратів [згідно Роздрібного аудиту Sale out Системи дослідження фармацевтичного ринку Phatxplore, «Проксіма Рісерч Інтернешнл», березень 2023 р.]).

Таблиця 2. Основні види емпіричної антимікробної терапії залежно від локалізації інфекції. Продовження

Вогнище інфекції		Препарати першого вибору	Препарати другого вибору	Препарати за наявності алергії на пеніцилін	Препарати за наявності факторів ризику для ESBL+	Препарати за наявності факторів ризику для MRSA
Центральна нервова система (Wall E.C. et al., 2021)	<50 років	Дексаметазон 0,1 мг/кг/4 рази на добу + Цефтріаксон 2 г/добу ± Ацикловір 10 мг/кг/3 рази на добу	Дексаметазон 0,1 мг/кг/4 рази на добу + Меропенем 2 г навантажувальна доза, а потім 2 г/3 рази на добу ± Ацикловір 10 мг/кг/3 рази на добу	Дексаметазон 0,1 мг/кг/4 рази на добу + Меропенем 2 г навантажувальна доза, а потім 2 г/3 рази на добу ± Ацикловір 10 мг/кг/3 рази на добу	/	/
	>50 років	Дексаметазон 0,1 мг/кг/4 рази на добу + Цефтріаксон 2 г/добу + Ампіцилін 12 г/добу ± Ацикловір 10 мг/кг/3 рази на добу	Дексаметазон 0,1 мг/кг/4 рази на добу + Меропенем 2 г навантажувальна доза, а потім 2 г/3 рази на добу ± Ацикловір 10 мг/кг/3 рази на добу	Дексаметазон 0,1 мг/кг/4 рази на добу + Меропенем 2 г навантажувальна доза, а потім 2 г/3 рази на добу ± Ацикловір 10 мг/кг/3 рази на добу	/	/
Шкіра (Peetermans M. et al., 2020; Bystritsky R.J., 2021)	Флегмона	Амоксицилін/клавуланат 2,2 г/3 рази на добу ± Кліндаміцин 600 мг/4 рази на добу	Цефтріаксон 2 г/добу	Левофлоксацин 750 мг/добу	Піперацилін/тазобактам 9 г навантажувальна доза, а потім 18 г/добу + Меропенем 2 г навантажувальна доза, а потім 2 г/3 рази на добу	Даптоміцин 8-10 мг/кг/добу або Ванкоміцин 25-30 мг/кг навантажувальна доза, а потім 20 мг/кг/2 рази на добу
	Некротичний фасцит	Даптоміцин 8-10 мг/кг/добу + Кліндаміцин 600 мг/4 рази на добу + Піперацилін/тазобактам 9 г навантажувальна доза, а потім 18 г/добу	/	Даптоміцин 8-10 мг/кг/добу + Кліндаміцин 600 мг/4 рази на добу + Меропенем 2 г навантажувальна доза, а потім 2 г/3 рази на добу	Даптоміцин 8-10 мг/кг/добу + Кліндаміцин 600 мг/4 рази на добу + Меропенем 2 г навантажувальна доза, а потім 2 г/3 рази на добу	Даптоміцин 8-10 мг/кг/добу + Кліндаміцин 600 мг/4 рази на добу + Меропенем 2 г навантажувальна доза, а потім 2 г/3 рази на добу
Жіночі статеві органи (Shields A. et al., 2021)		Кліндаміцин 600 мг/4 рази на добу + Гентаміцин 5-7 мг/кг/добу	/	Кліндаміцин 600 мг/4 рази на добу + Гентаміцин 5-7 мг/кг/добу	Меропенем 2 г навантажувальна доза, а потім 2 г/3 рази на добу	Меропенем 2 г навантажувальна доза, а потім 2 г/3 рази на добу
Не визначено (Niederman M.S. et al., 2021)		Піперацилін/тазобактам 9 г навантажувальна доза, а потім 18 г/добу + Даптоміцин 8-10 мг/кг/добу або Ванкоміцин 25-30 мг/кг навантажувальна доза, а потім 20 мг/кг/2 рази на добу + Меропенем 2 г навантажувальна доза, а потім 2 г/3 рази на добу ± Каспофунгін 70 мг навантажувальна доза, а потім 50 мг/добу	Даптоміцин 8-10 мг/кг/добу або Ванкоміцин 25-30 мг/кг навантажувальна доза, а потім 20 мг/кг/2 рази на добу + Меропенем 2 г навантажувальна доза, а потім 2 г/3 рази на добу ± Каспофунгін 70 мг навантажувальна доза, а потім 50 мг/добу	Даптоміцин 8-10 мг/кг/добу або Ванкоміцин 25-30 мг/кг навантажувальна доза, а потім 20 мг/кг/2 рази на добу + Меропенем 2 г навантажувальна доза, а потім 2 г/3 рази на добу ± Каспофунгін 70 мг навантажувальна доза, а потім 50 мг/добу	Даптоміцин 8-10 мг/кг/добу або Ванкоміцин 25-30 мг/кг навантажувальна доза, а потім 20 мг/кг/2 рази на добу + Меропенем 2 г навантажувальна доза, а потім 2 г/3 рази на добу ± Каспофунгін 70 мг навантажувальна доза, а потім 50 мг/добу	Даптоміцин 8-10 мг/кг/добу або Ванкоміцин 25-30 мг/кг навантажувальна доза, а потім 20 мг/кг/2 рази на добу + Меропенем 2 г навантажувальна доза, а потім 2 г/3 рази на добу ± Каспофунгін 70 мг навантажувальна доза, а потім 50 мг/добу



Сучасна зброя проти резистентної грампозитивної флори

- **Висока ефективність при інфекціях MRSA, VRSA і VRE¹**
- **Високий профіль тканинної penetрації²**
- **Високий профіль безпеки³**



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

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

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

³ Див. Інструкції для мед. застосування лікарських засобів Лінезолідин, розчин для інфузії та Лінезолідин, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Інформація наведено в скороченому вигляді. Повна інформація викладена в Інструкціях для медичного застосування лікарських засобів Лінезолідин, розчин для інфузії та Лінезолідин, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. Випуск лікарських засобів відбувається в умовах ГМР на сучасному обладнанні на АТ «Київмедпрепарат», Україна, 01032, м. Київ, вул. Сакаганського 139 та АТ «Галичфарм», Україна, 79024, м. Львів, вул. Опришківська 6/8. Р. П.: № UA/11948/01/01 необмежений з 15.12.2016 р.; № UA/14297/01/01 необмежений з 11.12.2019 р. Інформація виключно для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 30.11.2023 р.

ЖИТТЯ

ТАКТИКА

ДІАГНОЗ?

ЛІКУВАННЯ?

ПРОГНОЗ?

ДІЄ, КОЛИ ІНШІ ЗДАЮТЬСЯ!

МЕПЕНАМ

MEPENAM

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

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

ПОКАЗАННЯ.

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

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

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

ПРОТИПОКАЗАННЯ.

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

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ.

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

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

Міжнародне непатентоване найменування: Меропенем.

ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ.

Інформація наведено в скороченому вигляді, повна інформація викладена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Мепенам, порошок для розчину для ін'єкцій. Інформація виключно для медичних та фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Виробник: АТ «Київмедпрепарат» (01032, Україна, м. Київ, вул. Саксаганського, 139). Дата останнього перегляду інформаційного матеріалу: 30.11.2023 р.

РП № ІА/10759/01/01, необмежено з 24.06.2015;
РП № ІА/10759/01/02, необмежено з 24.06.2015



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

Увага! Нова форма та нові можливості застосування!

Препарат Мепенам у дозуванні 0,5 г доцільно використовувати:

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

Інфекція

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

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
 ARTERIUM

Таблиця 3. Узагальнені положення комплексного лікування сепсису/септичного шоку

Складові лікування	Рекомендації
Антимікробна терапія	<ul style="list-style-type: none"> - Забір зразків для дослідження необхідно провести перед уведенням протимікробних препаратів - Лікування має ґрунтуватися на клінічних/епідеміологічних критеріях та розпочинатися негайно - Для розробки адекватної стратегії деескалації рекомендована часта повторна оцінка стану пацієнта та рівня прокальцитоніну - Можуть бути показані короткі курси протимікробного лікування
Інфузійна терапія	<ul style="list-style-type: none"> - Збалансовані кристалоїди є препаратами вибору - Перевага віддається індивідуалізованій стратегії ресусцитації, основаній на толерантності та сприйнятливості до рідини - Рекомендовані підходи, що ґрунтуються на невеликих та повторних болюсах (250-500 мл) кристалоїдів із постійним гемодинамічним моніторингом
Вазоактивні препарати	<ul style="list-style-type: none"> - Вазопресори необхідні, якщо САТ пацієнта <65 мм рт. ст., незважаючи на поповнення рідини - Норадреналін у дозі 0,1-1,2 мкг/кг/хв є препаратом вибору у пацієнтів із сепсисом - Раннє введення норадреналіну може запобігти перевантаженню рідиною, тим самим знижуючи ризик смерті - Вазопресин у дозі 0,25-0,5 мкг/кг/хв можна комбінувати з норадреналіном, якщо не досягається цільовий САТ
Оксигенація та вентиляційна підтримка	<ul style="list-style-type: none"> - Оксигенацію слід починати зі швидкістю 15 л/хв через резервуарну маску - Цільові значення для титрування мають становити SpO₂ 94-98% або SpO₂ 88-92% за наявності ризику розвитку гіперкапічної дихальної недостатності - Якщо необхідна неінвазивна вентиляція легень/механічна вентиляція, рекомендований низький дихальний об'єм (6 мл/кг) - Високопоточова назальна канюля може використовуватися у септичних пацієнтів із гіпоксичною дихальною недостатністю
Інші складові лікування	<p>Гепарин</p> <ul style="list-style-type: none"> - Для запобігання венозному тромбоемболізму (VTE) слід використовувати низькомолекулярний гепарин, а не нефракціонований гепарин - Рекомендована механічна профілактика VTE у пацієнтів, яким протипоказане лікування гепарином <p>Інсулін</p> <ul style="list-style-type: none"> - Використання інсуліну рекомендоване для досягнення цільового рівня глюкози 144-180 мг/дл <p>Інгібітори протонної помпи</p> <ul style="list-style-type: none"> - Призначення інгібіторів протонної помпи може бути необхідним для запобігання стресовим виразкам <p>Замісна ниркова терапія</p> <ul style="list-style-type: none"> - Хоча гостре ураження нирок є частим ускладненням сепсису, замісна ниркова терапія може бути показана лише деяким групам пацієнтів <p>Стероїди</p> <ul style="list-style-type: none"> - Гідрокортизон можна розглянути у пацієнтів із резистентністю до вазопресорів та нецільовими рівнями САТ <p>Натрію бікарбонат</p> <ul style="list-style-type: none"> - Натрію бікарбонат можна призначати пацієнтам із рівнями бікарбонату <5 мЕкв/л і/або рН <7,1 або гострим ураженням нирок 2-3-ї стадії <p>Ацетамінофен</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ацетамінофен слід призначати як симптоматичний препарат

призначення багатокомпонентної антимікробної терапії (як зазначено у двох останніх стовпцях табл. 2). Більше того, використання ехінокандинів (наприклад, каспофунгіну) можна розглянути при підозрі на інвазивний фебрильний кандидоз або інші потенційно небезпечні для життя мікози, особливо в пацієнтів з ослабленим імунітетом (Lamoth F. et al., 2023).

Стосовно тривалості емпіричного антимікробного лікування слід зазначити, що за результатами рандомізованих клінічних досліджень не виявлено відмінностей у смертності між коротко- та довгостроковою терапією (Pugh R. et al., 2015; Montravers P. et al., 2018; Tansarli G.S. et al., 2019), що спонукало фахівців кампанії боротьби із сепсисом (SSC) рекомендувати більш короткотривале лікування (Evans L. et al., 2021). Більше того, існують прямі докази того, що тривалість лікування має визначатися рівнем прокальцитоніну (De Jong E. et al., 2016; Xu X.L. et al., 2017).

Для ефективного лікування перед початком антибіотикотерапії необхідно провести забір відповідних зразків для культурального дослідження. Призначення протимікробних препаратів має ґрунтуватися на клінічних/епідеміологічних критеріях та проводитися негайно, в ідеалі – протягом 1 год.

Для планування адекватної стратегії дескалації антибіотикотерапії рекомендована часта повторна оцінка стану пацієнта та рівня прокальцитоніну. Якщо це можливо, можуть бути проведені короткі курси протимікробного лікування.

Інші важливі аспекти лікування сепсису/септичного шоку

Як було зазначено вище, першочергові рекомендації з лікування сепсису включають негайний початок антибактеріальної терапії. Визначення джерела інфекції та застосування адекватного протимікробного препарату є критичними кроками у цьому процесі.

Утім не менш важливою ланкою ефективного лікування сепсису/септичного шоку є ефективна підтримка гемодинаміки. Інфузія рідин, зокрема збалансованих кристалоїдних розчинів, та застосування вазопресорів допомагають стабілізувати артеріальний тиск та забезпечують достатню перфузію органів і тканин. Моніторинг вітальних параметрів, показників кислотно-основного стану, ниркової функції відіграє ключову роль в оцінці ефективності терапії. Крім того, важливими є профілактика венозних тромбоемболічних ускладнень та стресових виразок.

Загалом, успішне подолання сепсису потребує координованого підходу, включаючи ранню діагностику, адекватне лікування інфекції, підтримання життєво важливих функцій органів та поступове відновлення пацієнта після критичного періоду хвороби. Узагальнені рекомендації представлені в табл. 3.

Сепсис – це небезпечний для життя і залежний від часу стан, який, як і раніше, супроводжується несприятливим загальним прогнозом. Сепсис і септичний шок є серйозним викликом у рутинній практиці лікарів інтенсивної терапії, що зумовлено кількома чинниками: його непомітний клінічний початок; неправильна постановка діагнозу, що веде до затримки лікування та подальшого погіршення клінічних результатів; мультидисциплінарне й складне лікування з різними терапевтичними аспектами, які досі обговорюються, наприклад час до початку антимікробного лікування, адекватна інфузійна ресусцитація, раннє введення вазопресорів та цільовий рівень кисню. Інформація, представлена у цьому огляді, спрямована на мінімізацію незадовільних результатів лікування цього тяжкого стану.

*Реферативний огляд підготувала **Марія Пригода***

За матеріалами: M. Guarino et al., 2023, 2023 Update on Sepsis and Septic Shock in Adult Patients: Management in the Emergency Department.

Кальцій і вітамін D у практиці хірурга-ортопеда: стратегія покращення процесів післяопераційного відновлення та запобігання повторним переломам

Кальцій і вітамін D відіграють ключову роль у процесі мінералізації кісток. Із віком в організмі відбуваються численні фізіологічні зміни, які можуть спричинити дефіцит цих мікроелементів. Жінки у постменопаузальному періоді та люди похилого віку, як правило, мають знижений рівень кальцію в сироватці крові через недостатнє споживання його з їжею та погіршене всмоктування у шлунково-кишковому тракті, а також уповільнене вироблення вітаміну D шкірою й знижену активацію його у нирках. З огляду на ці метаболічні зміни такі пацієнти мають високий ризик розвитку остеопорозу, переломів та ускладнень після ортопедичного хірургічного втручання. До того ж певні групи населення мають підвищений ризик стресових переломів через надмірні навантаження на кістково-м'язову систему. Комбіновані добавки кальцію та вітаміну D є ефективним і безпечним підходом для корекції дефіциту мікроелементів в осіб, які належать до групи ризику або не отримують достатню кількість кальцію й/або вітаміну D із їжею.

Ключові слова: вітамін D, добавки кальцію, дефіцит кальцію, остеопороз, остеопоротичний перелом, ортопедичне хірургічне втручання, стресовий перелом, післяопераційне відновлення, Кальцій-D₃ Нікомед Остеофорте.

Роль вітаміну D і кальцію у патогенезі остеопоротичних переломів та процесах післяопераційного відновлення

Остеопороз є небезпечною патологією насамперед через постійний ризик перелому, у тому числі атравматичного. За статистикою, у світі кожні 3 секунди відбувається один остеопоротичний перелом. За оцінками експертів, кожна третя жінка та кожен дванадцятий чоловік старше 50 років страждають від остеопорозу протягом життя, що приблизно дорівнює 3 млн осіб [1]. Загалом, у жінок ризик перелому шийки стегна внаслідок остеопорозу перевищує сумарний ризик раку молочної залози, яєчників і матки, у чоловіків – ризик виникнення раку передміхурової залози (Рекалов Д.Г., 2020). Всесвітня організація охорони здоров'я прогнозує зростання остеопоротичних переломів з $1,66 \times 10^6$ у 1990 році до $6,26 \times 10^6$ у 2050 році, що передбачає величезні майбутні економічні наслідки для всіх країн світу [2].

Вітамін D має важливе значення в ортопедичній хірургії [3]. Низькі рівні вітаміну D

у пацієнтів, яким проводили повне ендопротезування кульшового суглоба, були пов'язані з нижчим до- та післяопераційним балом за шкалою Harris [4], збільшенням кількості післяопераційних ускладнень, включаючи перипротезну інфекцію суглоба [5], а також довшим періодом госпіталізації [6]. Тяжкий дефіцит вітаміну D спричиняє виникнення м'язового болю і слабкості, а також порушення ходи [7]. У перехресному дослідженні D.L. Matossian-Motley et al. (2016) рівень 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) у сироватці крові у дорослих пацієнтів на момент надходження їх до реабілітаційного відділення негативно корелював із неспецифічним болем в опорно-руховому апараті. Дефіцит вітаміну D асоціюється зі слабкістю проксимальних м'язів, збільшенням хиткості ходи та підвищеним ризиком падінь [8].

Рівень вітаміну D у сироватці крові знижується на етапі лікування перелому, натомість низька концентрація активованого вітаміну D корелює з уповільненим зрощенням перелому

[9, 10]. Це означає, що вітамін D утилізується та метаболізується під час процесу загоєння кісток. За висновками R. St-Arnaud et al. (2011), 24,25-дигідроксихолекальциферол покращує диференціацію та дозрівання хондроцитів ростової пластини через мембранний рецептор у кістковому мозолі перелому [11]. Крім того, вітамін D регулює низку генів, які беруть участь у ремоделюванні кістки після перелому [12].

P. Chen et al. (2021) довели, що дефіцит вітаміну D негативно впливає на процес загоєння переломів, зумовлюючи таким чином тривале незрошення [13]. У дослідженні типу «випадок–контроль» рівень 25(OH)D нижче 23 нмоль/л діагностувався у 60% пацієнтів у групі незрошених закритих переломів великогомілкової кістки [14]. У великій базі даних, яка містить інформацію щодо 300 тис. пацієнтів із переломами, зазначено, що дефіцит вітаміну D позитивно корелює з частотою незрошення переломів (відношення шансів [ВШ] 1,14) [15], що може бути пов'язано з порушенням утворення інтерлейкінів 4 і 13 у пацієнтів із нестачею вітаміну D, оскільки ці цитокіни сприяють збільшенню кісткової тканини та прискорюють регенерацію [16].

Позитивний вплив вітаміну D і його метаболітів на загоєння переломів та регресування симптомів остеопорозу шляхом підвищення мінеральної щільності кісткової тканини був доведений у систематичному огляді O'Donnell et al. (2008), дослідженні Institute of Medicine of the National Academies (1997) та роботі M.F. Holick (2007) [17-19]. За висновками рандомізованих контрольованих досліджень, добавки кальцію та вітаміну D значно знижують ризик падінь і переломів стегна [20-22]. Доведено, що щоденне вживання добавок, які містять 1200 мг кальцію та 20 мкг вітаміну D, сприяють збільшенню мінеральної щільності кісткової тканини й зниженню ризику переломів стегна та невертебральних переломів удвічі [23].

Вплив дефіциту кальцію та вітаміну D на ризик розвитку стресових переломів

Стресові переломи поширені серед жінок-бігунів та військових новобранців, у яких перші місяці тренувань асоційовані з підвищеним кістковим обміном як результат високих навантажень.

Такі переломи виникають внаслідок накопичення мікротріщин у кістці, що при виконанні вправ із ваговим навантаженням

або за умов посиленої метаболічної реакції у процесі ремоделювання кісток, що виникає у відповідь на силу, яка діє на кістку (у тому числі внаслідок накопичення мікроушкоджень), призводить до виникнення перелому. Повторювані та надмірні навантаження здатні спричинити стрес-індуковані травми кісток (bonestress injury, BSI), які за відсутності своєчасної діагностики або лікування можуть призвести до повного перелому, повторної травми, сповільненого зрощення або аваскулярного некрозу [24]. BSI може являти собою патологічний континуум від помірного набряку або періостальної реакції до рентгенологічних ознак стресового перелому [25].

Результати біохімічного аналізу крові спортсменів у дослідженні J. Sturznickel et al. (2022) виявили стан порівняно низького рівня утворення кісткової тканини та підвищеної її резорбції за умови регулярних значних фізичних навантажень. Крім того, майже у половини учасників дослідження був виявлений дефіцит вітаміну D.

Роль вітаміну D у моделюванні кісткової тканини та важливість збалансованого гомеостазу кальцію були предметом багатьох наукових робіт [26, 27]. Доведено, що дефіцит вітаміну D надзвичайно поширений у спортсменів загалом [28] і є ключовим фактором ризику виникнення як BSI [29], так й інших захворювань опорно-рухового апарату, зокрема розсікаючого остеохондриту (хвороба Кеніга).

Вітамін D є головним модулятором ремоделювання кісток, який відіграє вирішальну роль у патогенезі стресових переломів. Критичний огляд доказів щодо впливу статусу вітаміну D на патогенез стресових переломів продемонстрував, що пацієнти з високим ризиком стресового перелому отримують значні переваги від прийому комбінованих добавок кальцію та вітаміну D, особливо якщо високе фізичне навантаження планується в зимові або весняні місяці, коли запаси вітаміну знаходяться на найнижчому рівні [30]. Автори зазначають, що лікування вітаміном D₃ у дозі від 800 до 1000 МО, і навіть до 2000 МО, які отримували більшість пацієнтів із ризиком стресового перелому, має високий терапевтичний індекс, тому є безпечним.

Існує п'ять основних доказово доведених переваг застосування добавок кальцію та вітаміну D для запобігання стресовим переломам:

- у жінок групи ризику (спортсмени або військові) віком до 30 років, які не досягли максимальної кісткової маси та мають потенціал для її збільшення, що вимагає оптимального балансу кальцію в організмі [31];

- при тренуваннях в інтенсивному режимі, які стимулюють формування кісток, збільшуючи потребу в кальції [32];

- для відновлення мікротріщин шляхом ремоделювання, яке відбувається за участю кальцію [33];

- під час тренувань, коли можуть відбуватися значні втрати кальцію шкірою [34];

- у молодих жінок, харчування яких, як правило, не забезпечує достатній рівень споживання кальцію і вітаміну D [35].

Для оптимального здоров'я кісток необхідно щонайменше 1000 мг кальцію на добу, натомість для певних груп пацієнтів рекомендована доза має бути збільшена до 1200 мг для досягнення терапевтичної мети. На думку експертів, профілактичні дози комбінованих препаратів кальцію та вітаміну D є ефективною стратегією запобігання травмам, пов'язаним з ушкодженням кісток, у пацієнтів групи ризику (Larpe J. et al., 2008; Avenell A., Mak J.C.S. et al., 2014).

Перед- і післяопераційний статус вітаміну D та кальцію як потенційний предиктор прогнозу після ортопедичного хірургічного втручання

Поширеність дефіциту вітаміну D у пацієнтів з остеоартритом, які перенесли операцію на коліні або стегні, висока [36]. M. Meurer et al. (2021) оцінювали вплив недоїдання та дефіциту вітамінів, зокрема вітаміну D, на післяопераційні результати геріатричних пацієнтів після ортопедичного хірургічного втручання. Було доведено, що недостатнє харчування та дефіцит вітамінів призводять до збільшення частоти повторних операцій (13% проти 5,5%; $p=0,01$), складнішого й більш тривалого процесу загоєння післяопераційних ран (7,4% проти 1,3%, $p=0,001$), а також більшої кількості ускладнень IV ст. за Clavien – Dindo (7,4% проти 2,4%; $p=0,03$). Дефіцит вітаміну D був визначений як незалежний фактор підвищеного ризику падінь (відносний ризик [ВР] 3,1; 95% довірчий інтервал [ДІ] 1,3-7,6). Пацієнти з тяжким дефіцитом вітаміну D мали більшу кількість післяопераційних ускладнень (13% проти 6,7%; $p=0,02$) і більш високий ризик

розвитку делірію (5,9% проти 3,1%; $p=0,2$), ніж пацієнти з вищим рівнем вітаміну у сироватці крові.

У метааналізі Bischoff-Ferrari et al. (2009) призначення вітаміну D знижувало ризик падінь у літніх пацієнтів на 19%. Bowman et al. (2019) надали докази захисної ролі вітаміну D у виникненні внутрішньолікарняного делірію. У сукупності зібрані докази свідчать про те, що тяжкий дефіцит вітаміну D є предиктором високого ризику побічних ефектів після ортопедичної операції (Maier et al., 2016; Shin et al., 2017; Hegde et al., 2018).

Передопераційний дефіцит вітаміну D у пацієнтів із переломом стегна був пов'язаний із подовженою тривалістю перебування у стаціонарі після ендопротезування, гіршою здатністю до ходьби та самообслуговування після операції (за шкалою KOVAL) і більш високим ризиком розвитку делірію та пневмонії [37]. Крім того, було виявлено, що рівні вітаміну D позитивно корелюють як із до-, так і з післяопераційними балами за шкалою Харріса [38, 39]. Передопераційний дефіцит вітаміну D був ідентифікований як фактор ризику виникнення стійкого болю середньої або високої інтенсивності після ендопротезування колінного суглоба [40]. Крім того, результатами дослідження J.M. Smith et al. (2021), дефіцит вітаміну D був пов'язаний із більшою частотою ревізій з усіх причин при тотальній артропластиці плечового суглоба [41]. Було відзначено, що може існувати зв'язок між розвитком перипротезної інфекції суглоба та низьким рівнем вітаміну D у сироватці крові [42, 43]. Hegde et al. (2018) виявили кореляцію між передопераційним дефіцитом вітаміну D і частотою повторних операцій, а також частотою різних ускладнень, включаючи тромбоз, інфаркт міокарда та порушення мозкового кровообігу після тотального ендопротезування колінного суглоба.

Окрім вітаміну D ключова роль у прогнозуванні передопераційних результатів належить сироватковому кальцію. Кальцій є найбільш поширеним мінералом в організмі людини, частка якого у скелеті дорослого складає 98,9%. Адекватне споживання кальцію з їжею сприяє підтриманню достатньої щільності кісткової тканини, посилює антирезорбтивний ефект естрогенів і є важливою складовою лікування та профілактики остеопорозу (Benevolenskaia L.I. et al., 2004; Kanis J.A. et al., 2008). D.Y. Li

et al. (2023) довели, що передопераційний рівень кальцію в сироватці крові пов'язаний зі смертністю серед літніх людей з остеопоротичним переломом стегна, з U-подібною асоціацією, і може використовуватися як потенційний предиктор післяопераційного прогнозу [44].

Y. Kong et al. (2021) довели, що комбіноване застосування кальцію і вітаміну D (у дозі 800 МО або протягом >1 року) сприяло значному зниженню ризиків ревізійної операції після тотальної артропластики колінного суглоба [45]. Аналогічно було показано, що добавки вітаміну D покращують функціональний результат у пацієнтів після тотального ендопротезування колінного суглоба [46].

Додатковий прийом вітаміну D як стратегія запобігання серцево-судинним ускладненням після ортопедичної операції

Більшість людей похилого віку, яким проводять серйозні ортопедичні операції, такі як ендопротезування кульшового або колінного суглоба, страждають від серцево-судинних захворювань (ССЗ) та дефіциту 25(OH)D [47]. Обидва стани вважаються факторами ризику післяопераційних ускладнень і можуть бути пов'язані між собою [48]. Учені передбачають, що корекція гіповітамінозу D, розпочата одразу після операції, здатна забезпечити довгострокові й, можливо, більш ранні переваги у пацієнтів із ССЗ та покращити результати хірургічного втручання. Низькі рівні циркулюючого вітаміну D негативно впливають на анатомію серця, серцевий викид, судинну перфузію, процес загоєння ран, баланс протапротизапальних цитокінів, а також провокують окислювальний стрес.

M. Briguglio et al. (2020) дослідили вплив на серцево-судинну систему (ССС) добавок вітаміну D, прийом яких був розпочатий одразу після виписки з лікарні після ортопедичної операції. За результатами проведеної трансторакальної ехокардіографії, така стратегія сприяла значному покращенню серцевої функції. Вітамін D перешкоджає вивільненню фактора некрозу пухлини альфа (TNF- α), який, як відомо, асоційований із багатьма хронічними ССЗ, а також сприяє зниженню рівня асиметричного диметиларгініну (ADMA), маркера ендотеліальної дисфункції. Проведені дослідження підтвердили негативний зв'язок між концентрацією вітаміну D у сироватці крові та рівнем

ADMA. Контроль статусу вітаміну D у пацієнтів після перенесених ортопедичних операцій є важливою стратегією запобігання ускладненням як із боку опорно-рухового апарату, так і з боку ССС (Briguglio M. et al., 2020).

Клінічно доведеної профіль безпеки добавок кальцію та вітаміну D

J. Hsia et al. (2007) довели, що терапія кальцієм і вітаміном D протягом семи років не впливала на ризик розвитку кардіальних і церебральних ускладнень у здорових жінок у менопаузальному періоді [49]. Раніше H. Iso et al. (1999) виявили, що жінки, які споживали більше кальцію, включно з дієтою та добавками у середній кількості 1145 мг/добу, мали нижчий ризик розвитку ішемічного інсульту порівняно з тими, хто мав найнижчий квантиль протягом 14-річного періоду спостереження. Аналогічно висновки дослідження Y. Zhang et al. (2021) не засвідчили вплив прийому добавок кальцію на частоту серцево-судинних подій (BP 1,14; 95% ДІ 0,92-1,41), інсульту (BP 1,12; 95% ДІ 0,92-1,36), смертності з усіх причин (BP 1,07; 95% ДІ 0,95-1,19) або значних несприятливих серцево-судинних подій (BP 1,21; 95% ДІ 0,85-1,72) [50]. Метааналіз 23 рандомізованих контрольованих досліджень продемонстрував відсутність зв'язку прийому добавок вітаміну D із ризиком розвитку значних несприятливих серцево-судинних подій (BP 0,98; 95% ДІ 0,91-1,05), інфаркту міокарда (BP 0,96; 95% ДІ 0,85-1,09), смертю від усіх причин (BP 0,95; 95% ДІ 0,68-1,32) або серцево-судинною смертю (BP 1,00; 95% ДІ 0,85-1,18) [51]. Отримані результати підтверджують висновки попереднього метааналізу 51 дослідження, які свідчать про відсутність впливу вітаміну D на ризик виникнення інсульту (BP 1,05; 95% ДІ 0,88-1,25), інфаркту міокарда (BP 1,02; 95% ДІ 0,93-1,13) або смерті (BP 0,96; 95% ДІ 0,93-1,00) [52]. Метааналізи, проведені S.U. Khan et al. (2019) та D.J.A. Jenkins et al. (2018), також не виявили негативного впливу добавок вітаміну D (з/без добавок кальцію) на ССС.

Застосування добавок кальцію в межах рекомендованих дозувань виключає ризик розвитку нефролітіазу та нефрокальцинозу. Доведено, що прийом препаратів кальцію в дозі до 2500 мг/добу не асоціюється з ризиком камнеутворення [53, 54], а побічні явища з боку нирок можуть бути наслідком тривалого передозування.

Оновлена клінічна настанова Китайської асоціації ортопедії: стандарти лікування остеопоротичних переломів таза

Остеопоротичний перелом як тяжкий наслідок прогресуючого остеопорозу є результатом низькоенергетичної травми, зокрема падіння з висоти власного зросту або нижче [55]. Остеопоротичний перелом таза (ОПТ) є менш поширеним серед людей літнього віку порівняно з переломами стегна, хребта та верхніх кінцівок, однак прогнозується, що його поширеність зросте втричі до 2025 року у світовій популяції і майже у вісім разів у Сполучених Штатах Америки [56]. Консервативне лікування залишається золотим стандартом терапії ОПТ у літніх людей. Результати ретроспективного дослідження Loggers et al. (2018) продемонстрували, що 49% пацієнтів із ОПТ втратили можливість самостійно рухатися, 40% не змогли повернутися до функціонального стану до травми, а рівень смертності протягом 1 року становив 23% [57]. Немає сумніву, що по мірі старіння населення абсолютна кількість остеопоротичних переломів продовжуватиме зростати.

Учені з Китаю досліджували морфологію остеопоротичних переломів, клінічні характеристики пацієнтів, найбільш раціональні й ефективні терапевтичні стратегії, хірургічні альтернативи лікування та довгострокові результати. На основі зібраних даних, у тому числі даних літератури щодо ОПТ у всьому світі, експерти Китайської ортопедичної асоціації, а також спеціалісти Національного клінічного дослідницького центру ортопедії, спортивної медицини та реабілітації розробили 22 рекомендації, спрямовані на покращення стандартів медикаментозної терапії та впровадження новітніх мініінвазивних методів хірургічного втручання у пацієнтів літнього віку з ОПТ. У Рекомендаціях із діагностики та лікування остеопорозу остеопоротичні переломи визначені як переломи кісток у пацієнтів із первинним остеопорозом, спричинені незначним повсякденним навантаженням внаслідок зниження щільності кісткової тканини, кісткової маси та міцності кісток. Найпоширенішими місцями остеопоротичних переломів є хребет, стегно, дистальний відділ променевої кістки, проксимальний відділ плечової кістки та кістки таза [58]. ОПТ характеризуються великою поширеністю, високим рівнем інвалідизації та високою смертністю.

Попередні дослідження продемонстрували, що остеопороз, перенесена променева терапія органів малого таза, ревматоїдний артрит, тривале застосування стероїдів і менопауза є факторами високого ризику ОПТ у літніх людей. Консервативне лікування рекомендоване у пацієнтів із ОПТ I та II типу (тобто легкий або помірний нестабільний перелом) за умови проведення динамічної оцінки (ступінь доказовості та рекомендація: 2B). Медикаментозна терапія має включати прийом вітаміну D, добавок кальцію, антирезорбтивних засобів й анаболічного агента паратиреоїдного гормону. Механічну та фармакологічну профілактику тромбозу глибоких вен слід проводити відповідно до рекомендацій, поки пацієнт не буде належним чином мобілізований. Показання до медикаментозної терапії остеопорозу включають наявність в анамнезі переломів, пов'язаних із крихкістю, значення T (показник щільності кісток) $< -2,5$ або $T > -1$, але $< -2,5$ та інші фактори ризику.

Відповідно до висновків попередніх досліджень, медикаментозна терапія є ефективним підходом до лікування остеопорозу та зниження ризику переломів [59]. Згідно із Клінічною настановою з діагностики та лікування ОПТ Китайської асоціації ортопедії (2023), підтримка достатнього рівня кальцію та вітаміну D за допомогою дієти й/або добавок є стандартним підходом до лікування остеопорозу [60].

Комбіновані добавки кальцію і вітаміну D у практиці хірурга-ортопеда: які дози є оптимальними для пацієнтів групи ризику?

B. Sheth et al. (2021) зазначили, що середнє споживання кальцію різко зменшилося з еволюцією типу харчування, і більшість країн, що розвиваються, все ще не досягли оптимального рівня споживання кальцію з їжею серед населення. Тому добавки кальцію часто призначаються хірургами-ортопедами в рутинній практиці, зокрема з метою профілактики переломів та розвитку остеопорозу. Адекватний рівень споживання є одним із ключових принципів другої фази реабілітації після перенесеного ортопедичного хірургічного втручання, на думку спеціалістів мережі ортопедичних центрів «ROC» у Неваді, США. Експерти зазначають, що додатковий прийом вітаміну D у дозі 800-1000 МО та кальцію в дозі 1200 мг/добу

сприяють прискоренню реабілітації після ортопедичної операції.

Експерти Міжнародного фонду остеопорозу (IOF), Німеччини, Австрії та Швейцарії (DACH) та Європейського товариства з клінічних та економічних аспектів остеопорозу, остеоартриту та захворювань опорно-рухового апарату (ESCEO) рекомендують прийом добавок вітаміну D у дозі 800 МО для жінок від 50 до 70 років та 800-1000 МО (до 2000 МО/добу), якщо це необхідно для досягнення достатнього рівня вітаміну D. Відповідно до настанови IOF, рекомендована доза добавок кальцію для чоловіків від 50 до 70 років становить 1000 мг/добу, для чоловіків старших 70 років та жінок старших 50 років – 1200 мг/добу. Національний фонд остеопорозу США рекомендує призначення добавок кальцію при недосягненні норми споживання мікроелемента з їжею (1000 мг/добу – для чоловіків віком від 50 до 70 років; 1200 мг/добу – для жінок віком ≥ 51 року та чоловіків ≥ 71 року) [61].

Метааналіз В.М. Tang et al. (2007) продемонстрував, що прийом добавок кальцію й вітаміну D літніми пацієнтами чинить дозозалежний ефект на ризик переломів, при цьому більш ефективними виявилися дози кальцію ≥ 1200 мг/добу та вітаміну D ≥ 800 МО/добу [62]. Таким чином, пацієнти віком від 50 років за наявності ризику розвитку дефіциту вітаміну D

і/або кальцію та переломів мають отримувати мінімум 1000-1200 мг/добу кальцію і 800 МО вітаміну D.

Враховуючи дані численних досліджень, проведених за участю жінок у постменопаузальному періоді, літніх людей з остеопорозом, осіб із високим ризиком переломів та пацієнтів, які перенесли ортопедичні хірургічні втручання, а також міжнародних рекомендацій щодо профілактики й лікування стресових та остеопоротичних переломів, комбіновані добавки кальцію у дозі 1000 мг/добу та холекальциферолу (вітаміну D₃) у дозі 800 МО/добу є оптимальною стратегією для покращення процесів післяопераційного відновлення, прискорення зрощення переломів і профілактики повторних переломів [61-62].

Серед доступних солей кальцію карбонат, цитрат та гліцерофосфат характеризуються найбільшим відсотковим вмістом елементарного кальцію (таблиця). При цьому карбонат кальцію відзначається більшою дозою всмоктування елементарного кальцію серед усіх солей. Отже, для отримання однакової кількості елементарного кальцію необхідно прийняти вдвічі менше таблеток карбонату кальцію, ніж цитрату, тому прийом добавки карбонату кальцію забезпечує більший комплаєнс і є більш прийнятним (David I. et al., 1994; Palacios C. et al., 2020).

Критерієм вибору препарату кальцію перш за все мають служити якість, гарантована

Таблиця. Вміст елементарного кальцію в деяких солях кальцію та його біодоступність

Сіль кальцію	Вміст елементарного кальцію, мг/г солі	Біодоступність, %	Всмоктування кальцію, мг/г солі
Карбонат кальцію	400 (40%) ¹	27 ³	108
Цитрат кальцію	210 (21%) ¹	35 ³	74
Гліцерофосфат кальцію	191 (19%) ²	19 ²	36
Лактат кальцію	130 (13%) ¹	32 ¹	42
Глюконат кальцію	90 (9%) ¹	34 ¹	30
Трифосфат кальцію*	380 (38%) ¹	25 ³	95

* Найкращий показник вмісту елементарного кальцію (мг/г солі) має карбонат кальцію (40%).

* Карбонат кальцію має більшу дозу всмоктування елементарного кальцію – 108 мг/г солі порівняно з іншими солями, представленими в таблиці.

1. David I. Levenson, M.D. and Richard S. Bockman, M.D., Ph.D. A Review of Calcium Preparations. Lead Review Article. July 1994, p. 221-232.

2. Головач І.Ю. Фармакологічні і нефармакологічні напрямки сучасної стратегії профілактики остеопорозу і остеопоротичних переломів кісток. Науково-практичне видання для лікарів «Рациональна фармакотерапія», № 1 (18), 2011.

3. Cristina Palacios, Gabriela Cormick. Calcium-fortified foods in public health programs: considerations for implementation, 2020.

* Використовується в сільськогосподарській промисловості.



КІСТОЧКИ ТРЕБА НЕ ПЕРЕМІВАТИ, А ЗМІЦНЮВАТИ!

КАЛЬЦІЙ-Д₃ НІКОМЕД ОСТЕОФОРТЕ

перші жувальні таблетки¹
зі смаком лимону, які містять

1000 мг кальцію + **800 МО вітаміну D₃**

**1 ТАБЛЕТКА
НА ДОБУ** 

- Допомогає усунути дефіцит кальцію та вітаміну D²
- Знижує ризик переломів³
- Покращує дотримання призначеної терапії^{4*}



*Приймання ЛЗ 1 таблетка 1 раз на добу. 1. Morion Data Q3 2017 в Україні. 2. Адаптовано з інструкції з медичного застосування лікарського засобу Кальцій-Д₃ Нікомед Остеофорте. 3. У пацієнтів старше 66 років при застосуванні комбінації кальцію 1000 мг та віт D 400 МО згідно з дослідженням Larsen ER et al. Vitamin D and Calcium Supplementation Prevents Osteoporotic Fractures in Elderly Community Dwelling Residents: A Pragmatic Population-Based 3-Year Intervention Study. JBMR 2004;19(3):370-8. 4. Saini SD et al. Am J Manag Care 2009;15(6):e22-e33. **КАЛЬЦІЙ-Д₃ НІКОМЕД ОСТЕОФОРТЕ** (Р.П. № УА/12922/01/01 від 16.08.2018). **Діючі речовини:** 1 таблетка містить кальцію карбонату 2500 мг, що еквівалентно 1000 мг кальцію, холекальциферолу (вітаміну D₃) – 20 мкг (800 МО) у вигляді концентрату холекальциферолу 8 мкг. **Форма випуску:** таблетки жувальні. **Фармакотерапевтична група.** Мінеральні домішки. Кальцій, комбінації з вітаміном D та/або іншими препаратами. Код АТХ А12А Х. **Показання:** профілактика та лікування дефіциту кальцію та вітаміну D у дорослих пацієнтів з виявленим ризиком. Додаткове застосування вітаміну D та кальцію як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів з ризиком розвитку дефіциту кальцію та вітаміну D. **Противопоказання:** гіперчутливість до активної речовини або інших компонентів препарату; тяжкий ступінь ниркової недостатності (швидкість клубочкової фільтрації <30 мл/хв/1,73м²); захворювання та/або стани, пов'язані з гіперкальціемією та/або гіперкальціурією; сечокам'яна хвороба (нефролітаз); гіпервітаміноз D. **Побічні реакції:** Небажані ефекти за частотою виникнення класифікують таким чином: нечасто (≥1/1000, <1/100), рідко (≥1/10000, <1/1000), дуже рідко (<1/10000), невідомо (частота не визначена за даними). 3 ефекти імунної системи: невідомо – реакції гіперчутливості, включаючи ангіоневротичний набряк, набряк гортані. З боку обміну речовин: нечасто – гіперкальціємія, гіперкальціурія. Дуже рідко – молочно-лужний синдром (часті позиви до сечовипускання, постійний головний біль, постійна відсутність апетиту, нудота або блювота, нетипова втома або слабкість, гіперкальціємія, алкалоз, ниркова недостатність) спостерігається тільки при передозуванні. З боку травної системи: рідко – запор, диспепсія, метеоризм, нудота, болі у животі, діарея. З боку шкіри і підшкірної клітковини: дуже рідко – свербіж, висипання, кропив'янка. Особливі групи пацієнтів: пацієнти з нирковою недостатністю – можливий ризик розвитку гіперфосфатемії, нефролітазу та нефрокальцинозу. **Фармакологічні властивості:** Фармакодинаміка. Вітамін D₃ збільшує всмоктування кальцію в кишечнику. Застосування кальцію та вітаміну D₃ перешкоджає підвищенню рівня паратиреоїдного гормону (ПТГ), яке спричиняє дефіцитом кальцію та призводить до підсилення кісткової резорбції (вимивання кальцію з кісток). Клінічне дослідження у госпіталізованих пацієнтів з дефіцитом вітаміну D показало, що щоденний прийом таблеток кальцію по 1000 мг та вітаміну D₃ у дозі 800 МО протягом 6 місяців нормалізував рівень 25-гідроксильованого метаболіту вітаміну D₃ і зменшував прояви вторинного гіперпаратиреозу та рівень лужних фосфатів. **Категорія відпуску.** Без рецепта. **Виробник:** Такеда АС, Норвегія. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату Ви можете до ТОВ «АСІНО УКРАЇНА».

Уповноважений представник в Україні: ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» Україна, 03124, м. Київ, бул. В. Гавела, б. 8. www.acino.ua

 **acino**

виробником, зручність застосування і хороша переносимість. Солі кальцію у якості монотерапії мають менш сильні абсорбтивні властивості порівняно з комбінацією їх із вітаміном D. Додатки кальцію та вітаміну D рекомендовані як доповнення до медикаментозної терапії остеопорозу за умови недостатнього споживання кальцію з їжею та/або ризику дефіциту вітаміну D (сильна рекомендація) (Клінічні рекомендації з профілактики та лікування остеопорозу – The National Osteoporosis Guideline Group, NOGG 2021).

В Україні для профілактики та лікування дефіциту кальцію та вітаміну D, а також як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із ризиком розвитку дефіциту кальцію та вітаміну D широко використовується препарат Кальцій-Д₃ Нікомед Osteoforte.

Одна таблетка Кальцій-Д₃ Нікомед Osteoforte містить 2500 мг кальцію карбонату, що еквівалентно 1000 мг кальцію, та 800 МО холекальциферолу (вітаміну D₃), що є оптимальним для коригування статусу кальцію та вітаміну D*. Завдяки вмісту у складі саме карбонату кальцію препарат Кальцій-Д₃ Нікомед Osteoforte забезпечує більший рівень надходження елементарного кальцію в організм шляхом прийому лише 1 таблетки на добу* (на відміну від цитрату кальцію, який містить удвічі менше елементарного кальцію на 1 г солі у відсотковому співвідношенні до одиниці діючої речовини) (Лесняк О.М., Беневоленская Л.И., 2010).

Кальцій-Д₃ Нікомед Osteoforte є першими жувальними таблетками зі смаком лимона, які містять 1000 мг кальцію та 800 МО вітаміну D (Morion Data Q3 2017 в Україні).

Кальцій-Д₃ Нікомед Osteoforte рекомендований до застосування як додаткове джерело кальцію і вітаміну D дорослим чоловікам і жінкам, а також літнім людям. Його можна використовувати під час вагітності та грудного вигодовування*. Кальцій-Д₃ Нікомед сприяє зниженню ризику переломів (Larsen E.R. et al., 2004) і поліпшенню мінеральної щільності кісток (Charu M.C. et al., 1992). Зручність застосування, сприятливий профіль безпеки й приємні смакові якості створюють необхідні умови для регулярного прийому препарату та забезпечення комплаєнсу.

Завдяки оптимальному вмісту кальцію і вітаміну D в одній таблетці, широкій доказовій базі та сприятливому профілю переносимості Кальцій-Д₃ Нікомед Osteoforte може бути рекомендований для профілактики та лікування дефіциту кальцію й вітаміну D, терапії остеопорозу, покращення процесів післяопераційного відновлення пацієнтів після ортопедичного втручання, а також із метою запобігання повторним переломам.

Література

1. Van Staa T.P., Dennison E.M., Leufkens H.G. & Cooper C. (2001) Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone* 29, 517-522.
2. World Health Organization (1994) Study Group on Assessment of Fracture Risk and Its Application to Screening and Postmenopausal Osteoporosis. Report of a WHO Study Group. Technical Report Series no. 84.
3. Moon A.S., Boudreau S., Mussell E., He J.K., Brabston E.W., Ponce B.A., Momaya A.M. Current concepts in vitamin D and orthopaedic surgery. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2019; 105:375-382. doi: 10.1016/j.otsr.2018.12.006.
4. Nawabi D.H., Chin K.F., Keen R.W., Haddad F.S. Vitamin D deficiency in patients with osteoarthritis undergoing total hip replacement: a cause for concern? *J Bone Joint Surg (Br)* 2010;92:496-499. doi: 10.1302/0301-620X.92B3.23535.
5. Maier G.S., Horas K., Seeger J.B., Roth K.E., Kurth A.A., Maus U. Is there an association between periprosthetic joint infection and low vitamin D levels? *Int Orthop.* 2014;38:1499-1504. doi: 10.1007/s00264-014-2338-6.
6. Maier G.S., Maus U., Lazovic D., Horas K., Roth K.E., Kurth A.A. Is there an association between low serum 25-OH-D levels and the length of hospital stay in orthopaedic patients after arthroplasty? *J Orthop Traumatol.* 2016;17:297-302. doi: 10.1007/s10195-016-0414-y.
7. Holick M.F., Chen T.C. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:1080S-1086S. doi: 10.1093/ajcn/87.4.1080S.
8. Broe K.E., Chen T.C., Weinberg J., Bischoff-Ferrari H.A., Holick M.F., Kiel D.P. A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc.* 2007; 55:234-239. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01048.x.
9. Ettehad H., Mirbolook A., Mohammadi F. et al. Changes in the serum level of vitamin D during healing of tibial and femoral shaft fractures. *Trauma Mon* 2014;19: e10946.
10. Seo E.G., Norman A.W. Three-fold induction of renal 25-hydroxyvitamin D₃-24-hydroxylase activity and increased serum 24,25-dihydroxyvitamin D₃ levels are correlated with the healing process after chick tibial fracture. *J Bone Miner Res* 1997;12:598-606.
11. St-Arnaud R., Naja R.P. Vitamin D metabolism, cartilage and bone fracture repair. *Mol Cell Endocrinol* 2011;347:48-54.
12. Ormsby R.T., Findlay D.M., Kogawa M. et al. Analysis of vitamin D metabolism gene expression in human bone: evidence for autocrine control of bone remodelling. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;144 Pt A:110-3.
13. Chen P., Cao Y., Duan X. et al. Bioavailable 25(OH)D level is associated with clinical outcomes of patients with diffuse large B-cell lymphoma: An exploratory study. *Clin Nutr* 2021;40:157-65.
14. Brinker M.R., O'Connor D.P., Monla Y.T. et al. Metabolic and endocrine abnormalities in patients with nonunions. *J Orthop Trauma* 2007;21:557-70.
15. Jesudason D., Need A.G., Horowitz M. et al. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and bone resorption markers in vitamin D insufficiency. *Bone* 2002;31:626-30.
16. Pourfeizi H.H., Tabriz A., Elmi A. et al. Prevalence of vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in nonunion of traumatic fractures. *Acta Med Iran* 2013;51:705-10.
17. Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 357:266-281, 2007.
18. Institute of Medicine of the National Academies. Dietary reference intakes: calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington, DC: National Academy Press, 1997.
19. O'Donnell S., Cranney A., Horsley T. et al: Efficacy of food fortification on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations: systematic review. *Am J Clin Nutr.* 88:1528-1534, 2008. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26415>.
20. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Staehelin H.B. et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339: b3692.

* Адаптовано з інструкції для медичного застосування Кальцій-Д₃ Нікомед Osteoforte.

21. Bischoff-Ferrari H.A., Willett W.C., Orav E.J. et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012;367:40-9.
22. Maier G.S., Weissenberger M., Rudert M., Roth K.E., Horas K. The role of vitamin D and vitamin D deficiency in orthopaedics and traumatology—a narrative overview of the literature. *Ann Transl Med*. 2021 Jun;9(11):942. doi: 10.21037/atm-21-779. PMID: 34350257; PMCID: PMC8263860.
23. Chapuy M.C., Meunier P.J. Prevention of secondary hyperparathyroidism and hip fracture in elderly women with calcium and vitamin D₃ supplements. *Osteoporos Int* 1996; 6 Suppl 3:60-3.
24. Arendt E.A., Agel J., Heikes C., Griffiths H. Stress injuries to bone in col-league athletes: a retrospective review of experience at a single institution. *Am J Sports Med*. 2003;31(6):959-968.
25. Hoenig T., Ackerman K.E., Beck B.R. et al. Bone stress injuries. *Nat RevDis Primers*. 2022;8(1):26.
26. Priemel M., von Demarus C., Klatt T.O. et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliaccross bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res*. 2010; 25(2):305-312.32.
27. Rolvien T., Krause M., Jeschke A. et al. Vitamin D regulates osteocytosurvival and perilacunar remodeling in human and murine bone. *Bone*. 2017;103:78-87.
28. Angelina M.E., Gee A.O., Shindle M., Warren R.F., Rodeo S.A. The effect of vitamin D deficiency in athletes. *Am J Sports Med*. 2013;41(2):461-464.
29. Ruohola J.P., Laaksi I., Ylikomi T. et al. Association between serum 25(OH) D concentrations and bone stress fractures in Finnish youngmen. *J Bone Miner Res*. 2006;21(9):1483-1488.
30. McCabe M.P., Smyth M.P., Richardson D.R. Current Concept Review: Vitamin D and Stress Fractures. *Foot & Ankle International*. 2012;33(6):526-533. doi:10.3113/FAI.2012.0526.
31. Recker R., Davies M., Hinders S., Heaney R., Stegman M., Kimmel D. 1992 Bone gain in young adult women. *JAMA* 268: 2403-2408.
32. Boppart M., Kimmel D., Yee J., Cullen D. 1998 Time course of osteoblast appearance after in-vivo mechanical loading. *Bone* 23: 409-415.
33. Parfitt A. 2002 Targeted and nontargeted bone remodeling: Relationship to basic multicellular unit origination and progression. *Bone* 30: 5-7.
34. Bullen B., O'Toole M., Johnson K. 1999 Calcium losses resulting from an acute bout of moderate-intensity exercise. *Int J Sport Nutr* 9: 275-284.
35. Gordon C., DePeter K., Feldman H., Grace E., Emans J. 2004 Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 158: 531-537.
36. Maier G.S., Jakob P., Horas K. et al. Vitamin D deficiency in orthopaedic patients: a single center analysis. *Acta Orthop Belg* 2013;79:587-91; Zhang H., Zhu X.H., Dong W. et al. Vitamin D Status and Patient Outcomes after Knee or Hip Surgery: A Meta-Analysis. *Ann Nutr Metab* 2018;73:121-30.
37. Lim C., Roh Y.H., Kim S., Nam K.W. Preoperative Vitamin D Deficiency is Associated with Postoperative Functional Recovery and Complications after Hip Fracture Surgery. *J Bone Metab*. 2021 Nov; 28(4):333-338. doi: 10.11005/jbm.2.021.28.4. 333. *Epib* 2021 Nov 30. PMID: 34905680; PMCID: PMC8671027.
38. Nawabi D.H., Chin K.F., Keen R.W. et al. Vitamin D deficiency in patients with osteoarthritis undergoing total hip replacement: a cause for concern? *J Bone Joint Surg Brit* 2010;92:496-9.
39. Laverman C.J., Villa J.M., Iacobelli D.A. et al. Vitamin D insufficiency in patients with THA: prevalence and effects on outcome. *Clin Orthop Relat Res* 2014;472:681-6.
40. Lee A., Chan S.K.C., Samy W. et al. Effect of Hypovitaminosis D on Postoperative Pain Outcomes and Short-Term Health-Related Quality of Life After Knee Arthroplasty: A Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94: e1812.
41. Smith J.M., Cancellone J.M., Brockmeier S.F. et al. Vitamin D deficiency and total shoulder arthroplasty complications. *Shoulder Elbow* 2021;13:99-105.
42. Maier G.S., Horas K., Seeger J.B. et al. Is there an association between periprosthetic joint infection and low vitamin D levels? *Int Orthop* 2014;38:1499-504.
43. Emara A.K., Nageeb E., George J. et al. Hypovitaminosis D in lower extremity joint Arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *J Orthop* 2020;21:109-16.
44. Li D.Y., Zhang K., Wang H., Zhuang Y., Zhang B.F., Zhang D.L. Preoperative Serum Calcium Level Predicts Postoperative Mortality in Older Adult Patients with Hip Fracture: A Prospective Cohort Study of 2333 Patients. *J Am Med Dir Assoc*. 2023 Aug 31; 15125-8610(23)00712-0. doi: 10.1016/j.jamda. 2023.08.004. *Epib* ahead of print. PMID: 37660723.
45. Kong Y., Han M., Lee M. et al. The Association of Calcium and Vitamin D Use With Implant Survival of Total Knee Arthroplasty: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *J Arthroplasty* 2021;36:542-9.e3.
46. Jansen J., Tahmassebi J., Haddad F.S. Vitamin D Deficiency Is Associated With Longer Hospital Stay And Lower Functional outcome After Total Knee Arthroplasty. *Acta Orthop Belg* 2017;83:664-70.
47. Matteo Briguglio, Giovanni Lombardi, Veronica Sansoni, Silvia Perego, Vito De Gennaro Colonna, Daniele Stella, Chiara Colombo, Marika Bonadies, Giuseppe De Blasio, Giuseppe Banfi, Maurizio Turletti. Vitamin D, cardio-inflammation, and endothelial dysfunction in older adults after orthopedic surgery: Results from an open-label trial to ameliorate cardiac function. *Nutrition Clinique et Metabolisme*, Volume 34, Issue 4, 2020, Pages 313-318, ISSN 0985-0562, <https://doi.org/10.1016/j.nupar. 2020.06.003>.
48. Klaus K. Witte, Rowena Byrom, John Gierula, Maria F. Paton, Haqael A. Jamil, Judith E. Lowry, Richard G. Gillott, Sally A. Barnes, Hemant Chumun, Lorraine C. Kearney, John P. Greenwood, Sven Plein, Graham R. Law, Sue Pavitt, Julian H. Barth, Richard M. Cubbon, Mark T. Kearney. Effects of Vitamin D on Cardiac Function in Patients With Chronic HF: The VINDICATE Study. *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 67, Issue 22, 2016, Pages 2593-2603, ISSN0735-1097, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.508>.
49. Hsia J., Heiss G., Ren H., Allison M., Dolan N.C., Greenland P., Heckbert S.R., Johnson K.C., Manson J.E., Sidney S., Trevisan M. Women's Health Initiative Investigators. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation*. 2007 Feb 20; 115(7): 846-54. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.673491. *Erratum in: Circulation*. 2007 May 15;115(19): e466. PMID: 17309935.
50. Zhang Y., Li Y., Liu J. et al. Association of vitamin D or calcium supplementation with cardiovascular outcomes and mortality: a meta-analysis with trial sequential analysis. *J Nutr Health Aging* 2021; 25(2): 263-270.
51. Kittithaworn A., Toro-Tobon D., Sfeir J.G. Cardiovascular benefits and risks associated with calcium, vitamin D, and antiresorptive therapy in the management of skeletal fragility. *Womens Health (Lond)*. 2023 Jan-Dec; 19: 17455057231170059. doi: 10.1177/17455057231170059. PMID: 37129172; PMCID: PMC10159251.
52. Elamin M.B., Abu Elnour N.O., Elamin K.B. et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7): 1931-1942.
53. Curhan G.C., Willett W.C., Knight E.L., Stampfer M.J. Dietary factors and the risk of incident kidney stones in younger women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med*. 2004 Apr 26;164(8):885-91. doi: 10.1001/archinte.164.8.885. PMID: 15111375.
54. Hall W.D., Pettinger M., Oberman A., Watts N.B., Johnson K.C., Paskett E.D., Limacher M.C., Hays J. Risk factors for kidney stones in older women in the southern United States. *Am J Med Sci*. 2001 Jul;322(1):12-8. doi: 10.1097/00000441-200107000-00003. PMID: 11465241.
55. Clynes M.A., Harvey N.C., Curtis E.M., Fuggle N.R., Dennison E.M., Cooper C. The epidemiology of osteoporosis. *Br Med Bull*. 2020;133(1):105-17. doi: 10.1093/bmb/ldaa005.
56. Burge R., Dawson H.B., Solomon D.H. et al. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res*. 2007;22(3): 465-75. doi: 10.1359/jbmr.061113.
57. Loggers S.A.L., Joosse P., Jan P.K. Outcome of pubic rami fractures with or without concomitant involvement of the posterior ring in elderly patients. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2018;45:1021-9. doi: 10.1007/s00068-018-0971-2.
58. Osteoporosis Group of Orthopedic Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of osteoporotic fractures. *Chin J Orthop*. 2017;37(1):1-10. doi: 10.3760/cma.j.issn. 0253-2352.2017. 01.001.
59. Suhm N., Egger A., Zech C., Eckhardt H., Morgenstern M., Gratz S. Low acceptance of osteoanabolic therapy with parathyroid hormone in patients with fragility fracture of the pelvis in routine clinical practice: a retrospective observational cohort study. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2020;140(3):321-9. doi: 10.1007/s00402-019-03241-4.
60. Zhang J., Zhang L., Li C., Chai W., Zhang L., Chen H., Zhang W., Hou Z., Chen B., Sun T., Tang P., Zhang Y. Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Fragility Fractures of the Pelvis. *Orthop Surg*. 2023 Sep; 15(9): 2195-2212. doi: 10.1111/os.13755. *Epib* 2023 Jul 12. PMID: 37435891; PMCID: PMC10475682.
61. LeBoff M.S., Greenspan S.L., Insogna K.L., Lewiecki E.M., Saag K.G., Singer A.J. et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2022;33:2049-102.
62. Tang B.M., Eslick G.D., Nowson C., Smith C., Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet*. 2007 Aug 25; 370(9588): 657-66. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61342-7. *Erratum in: Lancet*. 2012 Sep 1;380(9844):806. PMID: 17720017.

Підготувала Дарина Чернікова

П. Гловіцкі¹, П.Ф. Лоуренс², С.М. Васан³, М.Х. Мейснер⁴, Ж. Алмейда⁵ та співавт.

¹Відділення судинної та ендovasкулярної хірургії, Судинний центр Gonda, Клініка Mayo, Рочестер;

²Відділення судинної та ендovasкулярної хірургії Департаменту хірургії Університету Каліфорнії, Лос-Анджелес;

³Департамент медицини, Університет Північної Кароліни, Чапел-Гілл, Rex Vascular Specialists, UNC Health, Ролі;

⁴Університет Вашингтона, Сіетл;

⁵Відділ судинної та ендovasкулярної хірургії, Медична школа Міллера Університету Маямі, Маямі

Рекомендації Товариства судинної хірургії (США), Американського венозного форуму та Американського товариства вен і лімфатичних судин щодо лікування варикозного розширення вен нижніх кінцівок (2023)



Схвалено Товариством інтервенційної радіології та Товариством судинної медицини

Варикозне розширення вен нижніх кінцівок є одним із найпоширеніших захворювань, на яке страждають мільйони людей у всьому світі. Воно часто може бути причиною відчуття дискомфорту, болю, набряку в нижніх кінцівках, значно погіршуючи якість життя пацієнта. Крім того, варикозне розширення вен нижніх кінцівок може призводити до розвитку тромбозу, кровотечі та виразок шкіри, спричиняючи стійку втрату працездатності пацієнта. Представляємо до вашої уваги огляд ключових рекомендацій Товариства судинної хірургії (США), Американського венозного форуму та Американського товариства вен і лімфатичних судин щодо лікування варикозного розширення вен нижніх кінцівок.

Ключові слова: варикозне розширення вен нижніх кінцівок, рекомендації, аксіальний рефлюкс, дуплексне ультразвукове сканування, компресійна терапія, медикаментозна терапія, мікронізована очищена флавоноїдна фракція, абляція, склеротерапія.

1. Обстеження пацієнтів із варикозним розширенням вен

1.1. Класифікація та градація клінічної тяжкості хронічних захворювань вен

1.1.1. Рекомендовано використовувати оновлену систему класифікації CEAP 2020 для хронічних захворювань вен. Клінічна, або базова, класифікація CEAP має використовуватися

у клінічній практиці, а повна система класифікації CEAP – у клінічних дослідженнях.

1.1.2. Рекомендовано використовувати переглянуту Шкалу тяжкості венозної патології (Venous Clinical Severity Score, VCSS) у пацієнтів із хронічними захворюваннями вен для визначення клінічної тяжкості та оцінки результатів лікування (табл. 1).

Таблиця 1. Переглянута Шкала тяжкості венозної патології
(Venous Clinical Severity Score, VCSS) (Vasquez M.A. et al., 2010)

Характеристики	Немає: 0	Легкий: 1	Середній: 2	Тяжкий: 3
Біль або інший дискомфорт (відчуття важкості, втоми, печіння і т.д.). Передбачається венозне походження симптомів	Немає: 0	Періодичний біль або інший дискомфорт, який не обмежує регулярну щоденну активність	Щоденний біль або інший дискомфорт, який заважає, але не перешкоджає регулярній щоденній активності	Щоденний біль або дискомфорт, який обмежує більшість регулярних повсякденних дій
Варикозне розширення вен («варикозні» вени мають бути ≥ 3 мм у діаметрі, щоб відповідати вимогам)	Немає: 0	Легкий: 1 Нечисленні, розсіяні (тобто ізольовані варикозні розширення гілок або їх скупчення). Також включає <i>сogona phlebectatica</i>	Помірний: 2 Обмежується голілкою або стегном	Тяжкий: 3 Охоплює голілку та стегно
Венозний набряк	Немає: 0	Легкий: 1 Обмежується ділянкою стопи та щиколотки	Середній: 2 Поширюється вище щиколотки, але нижче коліна	Тяжкий: 3 Поширюється на коліно та вище
Пігментація шкіри. Передбачається венозне походження. Не включає вогнищеву пігментацію над варикозним розширенням вен або пігментацію внаслідок інших хронічних захворювань (наприклад, геморагічний васкуліт)	Відсутній: 0 Відсутній або вогнищевий	Легкий: 1 Обмежений перималеолярною ділянкою	Помірний: 2 Дифузний у нижній третині голілки	Тяжкий: 3 Поширюється на більшу ділянку вище нижньої третини голілки
Запалення. Передбачається не лише нещодавня пігментація (наприклад, еритема, целюліт, венозна екзема, дерматит)	Немає: 0	Легкий: 1 Обмежений перималеолярною ділянкою	Помірний: 2 Дифузний у нижній третині голілки	Тяжкий: 3 Поширюється на більшу ділянку вище нижньої третини голілки
Ущільнення. Передбачається венозне походження вторинних змін шкіри та підшкірної клітковини (тобто хронічний набряк із фіброзом, гіподерміт); включає білу атрофію та ліподерматосклероз	Немає: 0	Легкий: 1 Обмежений перималеолярною ділянкою	Помірний: 2 Дифузний у нижній третині голілки	Тяжкий: 3 Поширюється на більшу ділянку вище нижньої третини голілки
Число активних виразок	0	1	2	3
Тривалість активної виразки (найдовше активної)	Не визначається	<3 міс	>3 міс, але <1 року	>1 року
Розмір активної виразки (найбільше активної)	Не визначається	Діаметр <2 см	Діаметр 2-6 см	Діаметр >6 см
Використання компресійної терапії	0: Не використовувалася	1: Періодичне використання панчіх	2: Використання панчіх більшість часу	3: Постійне використання панчіх

1.2-1.5. Оцінка за допомогою дуплексного ультразвукового сканування

1.2.1. У пацієнтів із захворюваннями судин нижніх кінцівок рекомендовано дуплексне ультразвукове сканування (ДУС) для оцінки венозного рефлюксу. *Ступінь рекомендації: I (сильна), якість доказів: B (помірна).*

Зауваження щодо практичного використання

1.3.1. Рефлюкс визначається як мінімальне значення >500 мс зворотного потоку крові у поверхневих венах (велика й мала підшкірні вени, передня й задня додаткові) й у великогомілковій, глибокій стегновій та перфорантних венах. Мінімальне значення зворотного потоку крові >1 с є діагностичною ознакою рефлюксу в загальній стегновій, стегновій і підколінній венах. Не встановлено мінімального діаметра вени, необхідного для появи патологічного рефлюксу.

1.3.2. Аксиальний рефлюкс по великій підшкірній вені визначається як безперервний ретроградний венозний потік від паху до верхньої частини гомілки. Аксиальний рефлюкс по малій підшкірній вені визначається як рефлюкс від коліна до щиколотки. Аксиальний рефлюкс по передній та задній додатковим венам — це ретроградний потік між двома вимірюваннями на відстані ≥ 5 см одне від одного. Ретроградний потік може відбуватися в поверхневих або глибоких венах, із перфорантними венами або без них. Сполучний рефлюкс обмежений сафено-фemorальним або сафено-підколінним з'єднанням. Сегментарний рефлюкс виникає лише у частині поверхневої або глибокої вени.

1.3.3. Визначення «патологічних» перфорантних вен у пацієнтів із варикозним розширенням вен (клінічний клас C2 за CEAP) включає ті, у яких тривалість зовнішнього кровотоку становить >500 мс і діаметр $>3,5$ мм при ДУС.

Основні положення належної клінічної практики

1.4.1. Рекомендовано, щоб оцінка рефлюксу за допомогою ДУС проводилася в акредитованій Міжсоціальною акредитаційною комісією

або Американським коледжем радіології су-динній лабораторії сертифікованим ультрасонографом. При цьому пацієнт має перебувати у положенні стоячи, коли це можливо. В іншому випадку можна використовувати положення сидячи або зворотне положення Тренделенбурга.

1.4.2. Рекомендовано для оцінки рефлюксу за допомогою ДУС використовувати або маневр Вальсальви, або дистальну аугментацію для оцінки загальної стегнової вени та сафено-фemorального з'єднання. Дистальну аугментацію слід використовувати або з ручним стисненням, або зі здуванням манжети для оцінки більш дистальних сегментів. Поверхневий рефлюкс необхідно простежити до його джерела, включаючи сафено-фemorальне з'єднання, стовбурові чи перфорантні вени або варикозно розширені вени таза. Дослідження має оцінити лікар, який пройшов навчання з інтерпретації ДУС вен.

1.4.3. Рекомендовано, щоб ДУС для діагностики венозного рефлюксу в нижніх кінцівках включало поперечні сірі зображення без і з компресією датчиком загальної стегнової вени, проксимального, середнього й дистального відділів стегнової вени, підколінних вен, сафено-фemorального з'єднання і принаймні двох сегментів уздовж великої та малої підшкірних вен.

1.4.4. Рекомендовано, щоб ДУС для діагностики венозного рефлюксу в нижніх кінцівках включало вимірювання спектрального доплерівського сигналу за допомогою штангенциркуля. Необхідно задокументувати рефлюкс на початковому рівні й у відповідь на маневр Вальсальви або дистальну аугментацію на загальній стегновій вені та сафено-фemorальному з'єднанні. Необхідно також задокументувати рефлюкс у відповідь на дистальну аугментацію на середньому відділі стегнової вени і підколінній вені, великій підшкірній вені на рівні проксимального відділу стегна і коліна, а також на передній додатковій вені та малій підшкірній вені на сафено-підколінному з'єднанні або на проксимальному відділі гомілки.

1.4.5. Рекомендовано, щоб ДУС для діагностики венозного рефлюксу в нижніх кінцівках включало вимірювання діаметра нижньої кінцівки пацієнта залежно від положення, від передньої до задньої стінки, на рівні сафено-фemorального з'єднання, великої підшкірної вени на 1 см дистальніше сафено-фemorального з'єднання, проксимального відділу стегна, коліна, а також на рівні передньої додаткової вени та малої підшкірної вени на сафено-підколінному з'єднанні або на проксимальному відділі гомілки. Зображення як нормальних, так і аномальних знахідок мають бути задокументовані в історії пацієнта.

Консенсусні заяви

1.5.1. У пацієнтів із телеангіоектазіями або ретикулярними венами, які не виявляють скарг (клас С1 за СЕАР), ДУС вен нижніх кінцівок не слід проводити рутинно, оскільки це може призвести до непотрібних процедур абляції підшкірних вен.

1.5.2. У пацієнтів із класом С1 за СЕАР та кровотечею або сильними скаргами на біль чи печіння внаслідок телеангіоектазій або ретикулярних вен можна провести ДУС вен нижніх кінцівок, щоб виключити венозну недостатність. Однак абляція підшкірних вен при С1 без кровотечі показана рідко.

1.5.3. У пацієнтів із варикозним розширенням вен, які виявляють скарги (клас С2 за СЕАР), слід регулярно перевіряти глибoku венозну систему на наявність інфраінгвінальної обструкції або клапанної недостатності.

1.5.4. У пацієнтів із варикозним розширенням вен, які виявляють скарги (клас С2 за СЕАР), слід проводити оцінку ілео-фemorальної венозної обструкції за допомогою ДУС або інших візуалізаційних досліджень, якщо наявне варикозне розширення вен надлобкової ділянки або черевної стінки, а також у пацієнтів із симптомами проксимальної обструкції, включаючи збільшення об'єму стегон і нижніх кінцівок, відчуття важкості, набряк і венозну кульгавість. Класи С3-С6 за СЕАР потребують ДУС або інших візуалізаційних досліджень для оцінки ілео-фemorальної венозної обструкції.

1.5.5. Пацієнтам жінкам із варикозним розширенням вен медіального відділу стегна або вульви оцінка патології тазових вен за допомогою ДУС або інших візуалізаційних досліджень не показана, якщо вони не мають симптомів захворювання тазових вен.

2. Компресійна терапія

2.1. Компресійна терапія чи втручання

2.1.1. Пацієнтам із варикозним розширенням вен, які виявляють скарги і мають аксіальний рефлюкс у поверхневих венах, пропонується компресійна терапія як первинне лікування, якщо стан пацієнта чи наявні у нього супутні захворювання вимагають консервативного підходу до лікування або якщо пацієнт віддає перевагу консервативному лікуванню протягом пробного періоду чи як остаточному лікуванню. *Ступінь рекомендації: 2 (слабка), якість доказів: С (від низької до дуже низької).*

2.1.2. Пацієнтам із варикозним розширенням вен, які виявляють скарги і мають аксіальний рефлюкс у великій або малій підшкірних венах і які є кандидатами на втручання, рекомендовано втручання на поверхневих венах замість довгострокової компресійної терапії. *Ступінь рекомендації: 1, якість доказів: В.*

2.1.3. Пацієнтам із варикозним розширенням вен, які виявляють скарги і мають аксіальний рефлюкс у передній або задній додатковій вені і які є кандидатами на втручання, пропонується втручання на поверхневих венах замість довгострокової компресійної терапії. *Ступінь рекомендації: 2, якість доказів: С.*

2.1.4. Пацієнтам із варикозним розширенням вен, які виявляють скарги і які є кандидатами на ендовенозну терапію та бажають продовжити лікування, не рекомендовано проводити тримісячну пробну компресійну терапію перед втручанням. *Ступінь рекомендації: 2, якість доказів: В.*

2.2. Компресійна терапія після втручання

2.2.1. Пацієнтам, які перенесли термічну абляцію із приводу недостатності підшкірних вен із супутньою флєбектомією або без неї,

пропонується постпроцедурна компресійна терапія протягом як мінімум одного тижня для зменшення болю.

Ступінь рекомендації: 2, якість доказів: В.

3. Медикаментозна терапія (табл. 2)

3.1. Пацієнтам із варикозним розширенням вен, які виявляють скарги і які не є кандидатами на втручання, або які очікують на втручання, або які мають симптоми після втручання, показаний прийом мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції (МОФФ) або екстракту рускусу для полегшення болю, відчуття важкості в ногах і/або відчуття набряку.

Ступінь рекомендації: 2, якість доказів: В.

3.2. Пацієнтам із варикозним розширенням вен, які виявляють скарги і які не є кандидатами на втручання, або які очікують на втручання, або які мають симптоми після втручання, пропонується прийом препаратів гідроксиетилрутозидів, або кальцію добезилату, або екстракту кінського каштана, або

екстракту листя червоного винограду, або сулодексиду для полегшення болю, відчуття важкості в ногах, зменшення нічних судом і/або відчуття набряку.

Ступінь рекомендації: 2, якість доказів: С.

Клінічна користь МОФФ

Обґрунтування. МОФФ складається з 90% діосмінової та 10% гесперидинової фракцій (гесперидин, діосметин, лінарин та ізороіфолін). Її сприятливий вплив у пацієнтів із варикозним розширенням вен, які виявляють скарги, пов'язаний із впливом на венозний тонус, мікроциркуляцію, трофічні порушення, набряки, запалення, адгезію та активацію лейкоцитів (Mansilha A., Sousa J., 2018). Фармацевтичні препарати, які підвищують кишкову абсорбцію у мікронізованих формах, включаючи МОФФ, є інноваційними та покращують терапевтичну ефективність.

Докази. При застосуванні МОФФ у пацієнтів із варикозним розширенням вен

Таблиця 2. Фармакологічні властивості веноактивних препаратів, які застосовуються при хронічних захворюваннях вен (Nicolaides A. et al., 2018)

Веноактивні препарати	Фармакологічні властивості							
	Тонус вен	Стінка і клапан вени	Капілярна проникність	Лімфодренаж	Гемореологічні розлади	Антиоксидантні властивості	Запальна реакція	Функція ендотелію
МОФФ	+	+	+	+	+	+	+	+
Екстракт рускусу	+	+	+	+	+		+	
Гідроксиетилрутозиди	+		+	+	+	+	+	
Кальцію добезилат	+		+	+	+	+		
Екстракт кінського каштана / есцин	+		+			+		+
Екстракт листя червоного винограду			+			+		
Сулодексид							+	+

і хронічним захворюванням вен (ХЗВ) було виявлено декілька корисних ефектів, а саме: підвищення венозного тонуусу (Ibegbuna V. et al., 1997), посилення венозної відповіді на норадrenalін (Juteau N. et al., 1995), антиоксидантні та протизапальні властивості (Krzysciak W. et al., 2011; Pietrzycka A. et al., 2015). Інгібування молекул адгезії лейкоцитів паралельно зі зменшенням вираженості важкості в ногах було підтверджено у пацієнтів, які мали клас від С2 до С4 за CEAP (Shoab S.S. et al., 1999). У пацієнтів із телеангіектазіями та ретикулярними венами, які отримували МОФФ, відмічалось зменшення транзитного венозного рефлюксу (Tsukanov Y.T. et al., 2017).

Результати метааналізу S.K. Kakkos та A.N. Nicolaidis (2018) (7 рандомізованих клінічних досліджень, 1692 пацієнти із ХЗВ) продемонстрували високоякісні докази того, що МОФФ є дуже ефективною в полегшенні симптомів із боку нижніх кінцівок, зменшенні набряку та покращенні якості життя у пацієнтів із ХЗВ. Дослідження RELIEF охопило 4527 пацієнтів, які мали клас С0-С4 за CEAP (приблизно 40% із них – клас С2). Учасники отримували лікування протягом 6 міс, під час якого відмічалось значне прогресуюче полегшення симптомів, покращення якості життя, оціненої за допомогою опитувальника CIVIQ, і зменшення набряку, оціненого за допомогою вимірювання окружності ніг. Нещодавнє рандомізоване клінічне дослідження порівнювало дві галенові форми МОФФ, таблетки та саше, і включало 1139 пацієнтів із класом С2s, що становило від 44,95 до 49,46% (Carpentier P. et al., 2017). Автори дійшли висновку, що обидва препарати призвели до однакового покращення симптомів і якості життя.

Метааналіз 10 досліджень включав 1010 пацієнтів, які отримували МОФФ, гідроксиетилрутозиди, екстракт рускусу та діосмін. Результати показали, що прийом МОФФ призвів до значного зменшення набряку щиколотки ($p < 0,0001$), тоді як ефективність інших веноактивних препаратів була зіставною (Allaert F. et al., 2012). Інший метааналіз

(Pompilio G. et al., 2021) порівнював ефективність сулодексиду, МОФФ, гідроксиетилрутозидів, кальцію добезилату, екстракту рускусу, екстракту кінського каштана та пентоксифіліну щодо загоєння виразки, а також зменшення об'єму ніг, окружності щиколоток, полегшення симптомів, покращення якості життя (оцінка за CIVIQ-20). МОФФ продемонструвала вищу ефективність у зменшенні об'єму ніг, полегшенні болю та покращенні якості життя. Хоча це не входить до сфери застосування даної настанови, слід зазначити, що за результатами метааналізу п'яти рандомізованих клінічних досліджень МОФФ покращувала загоєння виразки (Coleridge-Smith P. et al., 2005; Pompilio G. et al., 2021). Основний компонент МОФФ, діосмін, ефективний при окремому застосуванні, хоча значно менше, ніж у складі МОФФ (Ramelet A. et al., 2005; Allaert F.A. et al., 2012).

П'ять несліпих відкритих клінічних досліджень були включені до систематичного огляду впливу веноактивних препаратів на відновлення після хірургічного втручання, ендовенозної абляції або склеротерапії (Mansilha A. et al., 2019). В усіх дослідженнях використовувалась МОФФ; в одному також призначали сулодексид. У трьох дослідженнях повідомлялося про значне зменшення постпроцедурного болю, в одному не було відзначено істотного ефекту. У двох дослідженнях повідомлялося про значне зниження частоти післяопераційних кровотеч. У трьох – про більш значне полегшення симптомів після лікування МОФФ. Ґрунтуючись на цих результатах, автори дійшли висновку, що МОФФ може допомогти зменшити післяопераційний біль, кровотечу та симптоми, специфічні для ХЗВ. Такі позитивні ефекти спостерігалися, якщо лікування розпочиналося за 2 тижні до процедури. Не було відзначено жодної користі від застосування веноактивних препаратів, коли лікування було розпочато вже після операції із приводу варикозного розширення вен (Mazzaccaro D. et al., 2018).

У нерандомізованому контрольованому багатоцентровому проспективному дослідженні (DEFANCE) (Saveljev V.S. et al., 2008) 245 пацієнтів із класом C2 за CEAP пройшли флебектомію з високим перев'язуванням і зачисткою (HL&S) у поєднанні з авульсією ножем. Пацієнти групи лікування (n=200) отримували 1000 мг МОФФ щодня, а контрольна група (n=45) не отримувала медикаментозного лікування. Компресію (2 клас) призначали протягом 4 тижнів після операції всім пацієнтам. Післяопераційна гематома (p<0,05) і біль (за візуально-аналоговою шкалою) (p<0,05) були значно нижчими у групі лікування МОФФ. Такі ж результати спостерігалися щодо відчуття важкості та втоми в ногах. Компресійна терапія протягом одного тижня після ендотермічного лікування також була корисною для зменшення болю без лікування МОФФ.

4. Втручання при поверхневому венозному рефлюксі

4.1. Ендовенозна абляція проти високого перев'язування та зачистки

4.1.1. Пацієнтам із варикозним розширенням вен, які виявляють скарги і мають аксіальний рефлюкс у великій підшкірній вені та є кандидатами на втручання, рекомендовано лікування за допомогою ендовенозної абляції замість високого перев'язування та зачистки великої підшкірної вени. *Ступінь рекомендації: 1, якість доказів: B.*

4.1.2. Пацієнтам із варикозним розширенням вен, які виявляють скарги і мають аксіальний рефлюкс у малій підшкірній вені та є кандидатами на втручання, рекомендовано лікування за допомогою ендовенозної абляції замість перев'язування та зачистки малої підшкірної вени. *Ступінь рекомендації: 1, якість доказів: C.*

4.1.3. Пацієнтам із варикозним розширенням вен, які виявляють скарги і мають аксіальний рефлюкс у передній або задній додатковій вені та які є кандидатами на втручання, пропонується лікування за допомогою ендовенозної абляції з додатковою

флебектомією, за необхідності, замість перев'язування та зачистки додаткової вени. *Ступінь рекомендації: 2, якість доказів: C.*

4.1.4. Пацієнтам із варикозним розширенням вен, які виявляють скарги і мають аксіальний рефлюкс у великій або малій підшкірній вені, рекомендовано лікування за допомогою високого перев'язування та зачистки підшкірної вени, якщо технологія чи досвід ендовенозної абляції недоступні або якщо венозна анатомія перешкоджає ендовенозному лікуванню. *Ступінь рекомендації: 1, якість доказів: B.*

4.1.5. Пацієнтам із варикозним розширенням вен, які виявляють скарги і мають аксіальний рефлюкс у передній або задній додатковій вені, пропонується лікування з перев'язуванням і зачисткою додаткової вени із супутньою флебектомією, за необхідності, якщо технологія чи досвід ендовенозної абляції недоступні або якщо венозна анатомія виключає ендовенозне лікування. *Ступінь рекомендації: 2, якість доказів: C.*

4.1.6. Пацієнтам із варикозним розширенням вен, які виявляють скарги і мають аксіальний рефлюкс у великій підшкірній вені та надають пріоритет довгостроковим результатам лікування (покращення якості життя й відсутність рецидиву), пропонується лікування за допомогою ендовенозної лазерної абляції (EVLA), радіочастотної абляції (RFA) або високого перев'язування та зачистки замість пінної склеротерапії під ультразвуковим контролем (UGFS). *Ступінь рекомендації: 2, якість доказів: B.*

4.1.7. Пацієнтам із варикозним розширенням вен, які виявляють скарги і мають аксіальний рефлюкс у малій підшкірній вені, пропонується лікування за допомогою EVLA, RFA або перев'язування та зачистки від рівня колінного суглоба до верхньої чи середньої частини гомілки замість UGFS. *Ступінь рекомендації: 2, якість доказів: C.*

4.1.8. Пацієнтам із варикозним розширенням вен, які виявляють скарги і мають аксіальний рефлюкс у передній або задній додаткових венах і надають пріоритет довгостроковим

Normoven

Нормовен

діосмін+гесперидин



Турбується про судини!

- ЛІКВІДУЄ ВЕНОЗНИЙ СТАЗ
- ЗАБЕЗПЕЧУЄ НЕОБХІДНУ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЮ
- ПОЛІПШУЄ ЛІМФАТИЧНИЙ ДРЕНАЖ

Нормовен 1000
МІКРОНІЗОВАНА ФРАКЦІЯ



результатам лікування (покращення якості життя та відсутність рецидиву), пропонується усунення поверхневого стовбурового рефлюксу за допомогою EVLA, RFA або перев'язування та зачистки, із додатковою флебектомією, за необхідності, замість UGFS. *Ступінь рекомендації: 2, якість доказів: C.*

4.2. Термічна абляція проти нетермічної абляції поверхневих вен

4.2.1. Пацієнтам із симптоматичним аксіальним рефлюксом у великій підшкірній вені рекомендовано термічну або нетермічну абляцію від рівня паху до рівня нижче коліна, залежно від наявного досвіду лікуючого лікаря та вподобань пацієнта. *Ступінь рекомендації: 1, якість доказів: C.*

4.2.2. Пацієнтам із симптоматичним аксіальним рефлюксом у малій підшкірній вені пропонується термічна або нетермічна абляція від рівня колінного суглоба до рівня верхньої чи середньої частини гомілки, залежно від наявного досвіду лікуючого лікаря та вподобань пацієнта.

Ступінь рекомендації: 1, якість доказів: B.

4.2.3. Пацієнтам із симптоматичним аксіальним рефлюксом у передній або задній додатковій вені пропонується термічна або нетермічна абляція з додатковою флебектомією, за необхідності, залежно від наявного досвіду лікуючого лікаря та вподобань пацієнта. *Ступінь рекомендації: 2, якість доказів: C.*

5. Фактори, які впливають на вибір методу абляції та її результати

5.1.1. У пацієнтів, які виявляють скарги і мають клас C2 за САЕР, не рекомендовано використовувати діаметр стовбурової вени для визначення потреби у венонній абляції. *Ступінь рекомендації: 2, якість доказів: B.*

5.2.1. У пацієнтів, які не виявляють скарг і мають клас C2 за САЕР, профілактичне втручання не запобігає прогресуванню захворювання вен. Можуть бути корисними контроль ваги, компресійні панчохи та уникнення тривалого перебування у положенні стоячи.

5.2.2. Втручання для лікування варикозного розширення вен можуть проводитися як в амбулаторних, так і в стаціонарних умовах, на розсуд лікаря-флеболога. Повідомлялося про кращий досвід пацієнтів і нижчу вартість процедур, які виконуються в амбулаторних умовах.

5.2.3. У пацієнтів, які виявляють скарги, мають клас C2 за САЕР та ізольовану недостатність сафено-фemorального з'єднання, абляція в іншому спроможній великій підшкірній вені є недоцільною.

5.2.4. У пацієнтів, які виявляють скарги і мають клас C2 за САЕР, може бути показана абляція неспроможній великій підшкірній вені, навіть якщо відсутній повний аксіальний рефлюкс і залишається спроможним сафено-фemorальне з'єднання. Абляція ізольованих рефлюксних сегментів великої підшкірної вени за наявності спроможних проксимальних і дистальних сегментів показана рідко. Спільне прийняття рішень із пацієнтом є виправданим.

5.2.5. У пацієнтів, які мають рефлюкс у великій підшкірній вені нижче рівня коліна, абляція до найнижчої точки рефлюксу призводила до кращого раннього результату. Щоб уникнути термічного ушкодження нерва, для абляції дистальних підшкірних вен гомілки віддають перевагу нетермічним методам.

5.2.6. У пацієнтів із варикозним розширенням епіфасціальної або поверхневої підшкірної вени термічна абляція може призвести до опіків шкіри. Крім того, термічні та нетермічні методи можуть спричинити гіперпігментацію або ущільнення шкіри. Мініфлебектомія або обмежений стріпінг є безпечними й ефективними, якщо підшкірна вена знаходиться близько до шкіри (<0,5 см).

5.2.7. У пацієнтів із великими (>10 мм) неаневризмальними підшкірними венами слід виконувати термічну абляцію за допомогою EVLA або RFA замість нетермічних методів.

5.2.8. Повідомлялося, що частота поверхневого тромбофлебиту однакова для термічної та нетермічної абляції.

5.2.9. У пацієнтів із неускладненим класом С2 за САЕР (відсутність венозної кульгавості, набряку стегна, надлобкової ділянки або черевної стінки) через одночасну поверхневу венозну недостатність і клубову або клубово-стегнову венозну обструкцію спочатку показано лікування поверхневої венозної недостатності.

6. Втручання для збереження великої підшкірної вени

6.1.1. У пацієнтів із ранніми стадіями варикозного розширення вен, які виявляють скарги, пропонується, за можливості, проведення втручання для збереження великої підшкірної вени, зокрема амбулаторної селективної варикозної абляції під місцевою анестезією (ASVAL).
Ступінь рекомендації: 2, якість доказів: B.

6.1.2. У пацієнтів із варикозним розширенням вен, які виявляють скарги, пропонується для збереження великої підшкірної вени проведення, за можливості, амбулаторної консервативної гемодинамічної корекції венозної недостатності (CHIVA).
Ступінь рекомендації: 2, якість доказів: C.

7. Лікування венозних притоків

7.1. Телеангіоектазії і ретикулярні вени

7.1.1. Для пацієнтів із телеангіоектазіями та ретикулярними венами, які виявляють скарги, рекомендована склеротерапія рідиною або піною.

Ступінь рекомендації: 1, якість доказів: B.

7.1.2. Для пацієнтів із телеангіоектазіями та ретикулярними венами, які виявляють скарги, пропонується черезшкірне лазерне лікування, якщо пацієнт має алергію

на склерозанти, страх ін'єкцій, неефективність склеротерапії або малий розмір вен (<1 мм).

Ступінь рекомендації: 2, якість доказів: B.

7.2. Варикозні притоки

7.2.1. Для лікування симптоматичних варикозних притоків рекомендована мініфлебектомія або склеротерапія під контролем ультразвуку з використанням медичної піни (PCF) або ендовенозної мікропіни полідоканолу (PEM).

Ступінь рекомендації: 1, якість доказів: B.

7.2.2. Для лікування симптоматичних варикозних притоків пропонується транслюмінальна флебектомія як альтернативне лікування у пацієнтів із великими кластерами варикозних утворень.

Ступінь рекомендації: 2, якість доказів: C.

7.2.3. У пацієнтів із симптоматичним варикозним розширенням притоків слід проводити їх лікування, навіть якщо поверхневі венозні стовбури спроможні.

7.2.4. Немає клінічних доказів того, що склеротерапія піною з використанням кімнатного повітря є менш безпечною та ефективною, ніж використання газової суміші CO₂.

7.2.5. На сьогодні немає жодного клінічного дослідження, яке б показало, що склеротерапія за допомогою PCF, виготовленої за методом Tessari, менш безпечна чи ефективна, ніж склеротерапія за допомогою PEM.

Реферативний огляд підготувала Марія Пригода

За матеріалами: Głowiczki P. et al. (2023)

The 2023 Society for Vascular Surgery, American Venous Forum, and American Vein and Lymphatic Society clinical practice guidelines for the management of varicose veins of the lower extremities. Part II.

Стандарт медичної допомоги «Профілактика інфекційних ускладнень бойових поранень антибактеріальними лікарськими засобами на догоспітальному етапі»

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони здоров'я України
від 01.06.2023 р. № 1004

Розробники:

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

Кузін Ігор Володимирович – заступник Міністра охорони здоров'я – Головний державний санітарний лікар України, заступник голови робочої групи;

Машкевич Олександра Григорівна – директор Департаменту медичних послуг Міністерства охорони здоров'я України;

Бекетова Галина Володимирівна – професор кафедри педіатрії, дитячої неврології та медичної реабілітації Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;

Водяник Аркадій Аркадійович – національний фахівець ВООЗ із профілактики інфекцій та інфекційного контролю (за згодою);

Глушкевич Тетяна Георгіївна – завідувач референс-лабораторії мікробіологічних та паразитологічних досліджень ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України»;

Зінчук Олександр Миколайович – завідувач кафедри інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького;

Колесник Роман Олександрович – завідувач відділу антимікробної резистентності та інфекційного контролю державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України», секретар консультативної експертної групи;

Крамарьов Сергій Олександрович – завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;

Медведь Володимир Ісаакович – керівник відділу ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (за згодою);

Олещук Олександра Михайлівна – завідувач кафедри фармакології з клінічною фармакологією Тернопільського національного медичного університету;

Петренко Василь Іванович – завідувач кафедри фтизіатрії та пульмонології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;

Хайтович Микола Валентинович – завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;

Чабан Тетяна Володимирівна – завідувачка кафедри інфекційних хвороб Одеського національного медичного університету.

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення:

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

Рецензенти:

Бугай Олександр Олександрович – начальник клініки невідкладної медичної допомоги, інтенсивної терапії, анестезіології, реанімації та детоксикації НВМКЦ «ГВКГ», головний анестезіолог Збройних сил України;

Мищенко Оксана Яківна – завідувач кафедри клінічної фармакології інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, д. фарм. н., професор.

Перелік скорочень

АЛЗ – антибактеріальний лікарський засіб
АМР – антимікробна резистентність
в/в – внутрішньовенно

Розділ I. Загальні вимоги до профілактики інфекційних ускладнень бойових поранень антибактеріальними лікарськими засобами на догоспітальному етапі

1. Положення стандарту медичної допомоги

Стандарт встановлює загальні вимоги до проведення профілактики АЛЗ у пацієнтів, поранених внаслідок бойових дій (далі – пацієнти), на догоспітальному етапі з метою зменшення кількості інфекційних ускладнень бойових травм.

Медичні (фармацевтичні) працівники, фахівці з реабілітації та особи, які не мають медичної освіти, мають бути обізнані щодо основних вимог до профілактики АЛЗ.

2. Обґрунтування

Інфікування – основне ускладнення, пов'язане з травмами, отриманими внаслідок бойових дій. Окрім іммобілізації і хірургічної обробки рани, введення постраждалим АЛЗ сприяє зменшенню частоти інфекційних ускладнень, які спричинені бактеріями ранньої контамінаційної флори. Бактерії, що спричиняють інфекції, пов'язані з бойовими діями, переважно є позитивними за Грамом.

Метою профілактики АЛЗ є досягнення такої плазмової та тканинної концентрації АЛЗ, яка значно перевищує його мінімальну інгібуючу концентрацію щодо найбільш імовірних мікроорганізмів, які контамінують тканини

ділянки рани у поранених внаслідок бойових дій (далі – поранення), і підтримка цієї концентрації протягом усього часу до надання пацієнту спеціалізованої медичної допомоги.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) Існують локально узгоджені письмові документи, що координують та інтегрують медичну допомогу на догоспітальному етапі для забезпечення своєчасного проведення профілактики АЛЗ постраждалому з пораненням.

2) Для досягнення ефективної антибактеріальної профілактики необхідно правильно обрати АЛЗ, ввести його своєчасно та у коректному дозуванні, а також дотриматися необхідної тривалості профілактики АЛЗ.

Розділ II. Проведення профілактики АЛЗ

1. Положення стандарту медичної допомоги

Основні принципи профілактики АЛЗ полягають у такому: раннє введення, використання АЛЗ, ефективного проти мікроорганізмів, які ймовірно будуть виявлені, застосування високих доз АЛЗ упродовж короткого періоду часу.

2. Обґрунтування

Раннє введення АЛЗ після поранення сприяє зниженню частоти інфекційних ускладнень. Щоб досягти ефективності при проведенні профілактики АЛЗ, препарат слід вводити протягом перших 6 год після отримання поранення особою (найбільш ефективним є введення АЛЗ протягом перших 3 год).

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) Для досягнення найбільшої ефективності рекомендовано введення АЛЗ протягом 3 год після поранення.

2) При проведенні профілактики АЛЗ слід обирати антибактеріальний препарат із найвужчим спектром дії, що здатний впливати на очікувану бактеріальну флору.

3) Застосування АЛЗ, призначених для негативних за Грамом бактерій, не рекомендоване, так як призводить до селекції бактерій з АМР та спричиняє інфекційні хвороби, викликані *Clostridium difficile*.

4) Рекомендовано застосовувати АЛЗ, які мають пероральну та парентеральну форми.

5) Вибір АЛЗ для антибактеріальної профілактики залежно від типу ураження наведено у додатку до цього Стандарту.

6) Тривалість проведення профілактики АЛЗ наведено у додатку до цього Стандарту.

7) Антибактеріальна профілактика має тривати до 24 год після проведення хірургічної обробки рани (видалення некротизованих і контамінованих тканин).

8) Антибактеріальну профілактику тривалістю понад 24 год застосовують при таких ураженнях/станах:

- перфорація шлунково-кишкового тракту (антибактеріальна профілактика продовжується до 24 год після усунення дефекту шлунково-кишкового тракту);

- відкриті переломи (антибактеріальна профілактика продовжується до хірургічного закриття відкритого перелому м'якими тканинами);

- якщо антибактеріальну профілактику розпочато після 6 год від отримання ураження, то її продовжують до 48 год;

- якщо затримка хірургічного втручання від моменту отримання поранення перевищує 12 год, антибактеріальна профілактика продовжується до 72 год та, за необхідності, призначається антибактеріальна терапія.

9) У разі наявності численних поранень тривалість антибактеріальної профілактики визначається за пораненням, що вимагає найдовшої антибактеріальної профілактики.

10) Тривалість антибактеріальної профілактики не залежить від наявності відкритих ран, дренажів або пристроїв зовнішньої фіксації.

11) Антибактеріальна профілактика при наданні медичної допомоги на догоспітальному етапі у поранених осіб старших за 18 років проводиться шляхом одноразового перорального застосування таких АЛЗ:

- левофлоксацин у дозі 500 мг одноразово або
- моксифлоксацин у дозі 400 мг одноразово.

Перелік літературних джерел, використаних при розробці Стандарту медичної допомоги

1. Guidelines for the Prevention of Infections Associated With Combat-Related Injuries: 2011 Update Endorsed by the Infectious Diseases Society of America and the Surgical Infection Society.
2. Prevention of combat-related infections: Antimicrobial therapy in battlefield and barrier measures in French military medical treatment facilities.
3. Infection Prevention in Combat-related Injuries (CPG ID:24).
4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 17 травня 2022 року № 822 «Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Парентеральна періопераційна антибіотикопрофілактика».
5. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 18 травня 2022 року № 823 «Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою».
6. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 13 червня 2022 року № 1011 «Про затвердження чотирнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності».
7. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрований у Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313.

Директор департаменту медичних послуг
Олександра Машкевич

**Додаток до Стандарту медичної допомоги
«Профілактика інфекційних ускладнень бойових поранень антибактеріальними
лікарськими засобами на догоспітальному етапі» (підпункт 5 пункту 3 розділу II)**

Вибір АЛЗ для антибактеріальної профілактики, її режим і тривалість залежно від типу ураження			
Ураження	АЛЗ вибору	Альтернативний АЛЗ	Тривалість антибактеріальної профілактики
Ураження кінцівок (включаючи шкіру, м'які тканини та кістки)			
Шкіра, м'які тканини, без відкритого перелому	Цефазолін 2 г в/в кожні 8 год	Кліндаміцин 450 мг перорально або 900 мг в/в кожні 8 год	24 год
Шкіра, м'які тканини з відкритим переломом, оголенням кісток або суглобів	Цефазолін 2 г в/в кожні 8 год	Кліндаміцин 900 мг в/в кожні 8 год	Первинно протягом 24 год і повторно після кожної хірургічної обробки рани та промивання до закриття дефекту м'яких тканин
Ураження грудної клітки			
Проникаючі травми грудної клітки без порушення цілісності стравоходу	Цефазолін 2 г в/в кожні 8 год	Кліндаміцин 450 мг перорально або 900 мг в/в кожні 8 год	24 год
Проникаючі травми грудної клітки з порушенням цілісності стравоходу	Цефазолін 2 г в/в кожні 8 год та метронідазол 500 мг в/в кожні 8-12 год	Ертапенем 1 г в/в одноразово або моксифлоксацин 400 мг в/в одноразово	Припинити через 24 год після остаточного хірургічного закриття
Ураження черевної порожнини			
Проникаюче поранення живота з підозрою/відомим пораненням порожнистого органа, включно з пораненням прямої кишки/промежини	Цефазолін 2 г в/в кожні 8 год та метронідазол 500 мг в/в кожні 8-12 год	Ертапенем 1 г в/в одноразово або моксифлоксацин 400 мг в/в одноразово	Припинити через 24 год після хірургічного усунення дефекту порожнистого органа та/або прямої кишки
Щелепно-лицеві ураження та ураження шиї			
Відкриті щелепно-лицеві переломи або щелепно-лицеві переломи зі стороннім тілом або фіксуючим приладом	Цефазолін 2 г в/в кожні 8 год	Кліндаміцин 900 мг в/в кожні 8 год	24 год

Вибір АЛЗ для антибактеріальної профілактики, її режим і тривалість залежно від типу ураження			
Ураження	АЛЗ вибору	Альтернативний АЛЗ	Тривалість антибактеріальної профілактики
Ураження центральної нервової системи			
Проникаюче поранення головного мозку	Цефазолін 2 г в/в кожні 8 год та (при сильному забрудненні органічними залишками) метронідазол 500 мг в/в кожні 8-12 год	Цефтріаксон 2 г в/в кожні 24 год та (при сильному забрудненні органічними залишками) метронідазол 500 мг в/в кожні 8-12 год або (у пацієнтів з анафілаксією або алергією на цефалоспорици в анамнезі) ванкомицин 15-20 мг/кг в/в кожні 8-12 год та ципрофлоксацин 400 мг в/в кожні 8-12 год	Не менше 5 діб або доки витік спинномозкової рідини не буде хірургічно усунено
Проникаюче поранення спинного мозку	Цефазолін 2 г в/в кожні 8 год та (при додатковому ураженні черевної порожнини) метронідазол 500 мг в/в кожні 8-12 год	Цефтріаксон 2 г в/в кожні 24 год та (при додатковому ураженні черевної порожнини) метронідазол 500 мг в/в кожні 8-12 год або (для пацієнтів з анафілаксією або алергією на цефалоспорици в анамнезі) ванкомицин 15-20 мг/кг в/в кожні 8-12 год та ципрофлоксацин 400 мг в/в кожні 8-12 год та (при додатковому ураженні черевної порожнини) метронідазол 500 мг в/в кожні 8-12 год	Не менше 5 діб або доки витік спинномозкової рідини не буде хірургічно усунено
Ураження очей			
Поранення очей, опіки або садно	Місцево: очні краплі з фторхінолоном по 1 краплі кожні 6 год	–	До загоєння епітелію (без фарбування флюоресцеїном)

Вибір АЛЗ для антибактеріальної профілактики, її режим і тривалість залежно від типу ураження			
Ураження	АЛЗ вибору	Альтернативний АЛЗ	Тривалість антибактеріальної профілактики
Проникаючі поранення очей	Левофлоксацин 500 мг в/в або 750 мг перорально один раз на добу та ванкомицин 15-20 мг/кг в/в кожні 8-12 год до первинного відновлення заборонено використовувати місцеві лікарські засоби, окрім випадків, коли таке використання призначено лікарем-офтальмологом	Моксифлоксацин 400 мг в/в або перорально один раз на добу	7 діб або до огляду офтальмолога
Опіки			
Поверхневі опіки (I-IIa ступеня)	Місцево: АЛЗ для місцевого застосування або срібла сульфодіазин із щоденною заміною пов'язки	–	До загоєння
Дермальні опіки (IIb ступеня)	Місцево: антибіотики для місцевого застосування із щоденною заміною пов'язки	–	До загоєння або пересадки
Глибокі опіки III ступеня	Місцево: антибіотики для місцевого застосування із щоденною заміною пов'язки	–	До загоєння або пересадки
Особливі умови (відкладена евакуація)			
Очікувана затримка з наданням хірургічної допомоги більш ніж на 3 год	Моксифлоксацин 400 мг перорально одноразово або (за наявності проникаючого ураження черевної порожнини, шоку, або неможливості перорального прийому) Ертапенем 1 г в/в одноразово	Левофлоксацин 500 мг перорально одноразово	Одноразово
<p>Примітки:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Цефазолін максимальна добова доза – 6 г. 2. Кліндаміцин слід вводити за наявності в анамнезі задокументованої алергії на β-лактаміні антибіотики. 3. При опіках слід використовувати виключно місцеві антибактеріальні лікарські засоби. 4. Дозування в педіатрії: <ol style="list-style-type: none"> 1) цефазолін – 20-30 мг/кг в/в кожні 6-8 год (максимальна доза – 100 мг/кг/добу); 2) метронідазол – діти віком від 8 тижнів до 12 років: звичайна добова доза 20-30 мг/кг/добу одноразово або по 7,5 мг/кг кожні 8 год. Добову дозу можна збільшити до 40 мг/кг залежно від тяжкості інфекції; діти віком до 8 тижнів: 15 мг/кг 1 раз на добу або по 7,5 мг/кг кожні 12 год; 3) кліндаміцин – 10-12,5 мг/кг в/в кожні 6-8 год; 4) ертапенем – 15 мг/кг в/в або в/м (діти до 12 років) один раз на добу; максимальна доза – 1 г/добу; 5) цефтріаксон – 50-100 мг/кг в/в один раз на добу (дозування при ураженні ЦНС); 6) ванкомицин – 15 мг/кг в/в кожні 6 год (дозування при ураженні ЦНС; максимальна доза – 2 г/добу); 7) ципрофлоксацин (дітям старше 12 років) – 10 мг/кг в/в (або 10-20 мг/кг перорально) кожні 12 год. 			

Й. Норданстіг, К.А. Берендт, І. Баумгартнер, Дж. Белч, М. Бек та співавт.

Консервативна терапія захворювань периферичних артерій нижніх кінцівок

Європейське товариство судинної хірургії (ESVS) 2024

Представляємо до вашої уваги реферативний огляд Рекомендацій Європейського товариства судинної хірургії (ESVS) 2024 року щодо лікування захворювань периферичних артерій нижніх кінцівок.

Ключові слова: захворювання периферичних артерій нижніх кінцівок, переміжна кульгавість, атеросклероз, фармакотерапія, консервативна терапія.

ESVS спеціалізується на розробці клінічних рекомендацій для менеджменту пацієнтів із захворюваннями судин. Представлені рекомендації є першою настановою, що фокусується на діагностиці та лікуванні пацієнтів з атеросклеротичним захворюванням периферичних артерій нижніх кінцівок, яке включає такі клінічні стадії: безсимптомний перебіг захворювання периферичних артерій нижніх кінцівок (ступінь 0 за Резерфордом/стадія I за Фонтейном) та переміжна кульгавість (ступінь I-III за Резерфордом/стадія IIa та IIb за Фонтейном).

Основною метою розробки цих настанов було допомогти клініцистам у виборі оптимальної тактики ведення пацієнтів із захворюванням периферичних артерій нижніх кінцівок. Рекомендації було розроблено міждисциплінарною групою спеціалістів у галузі судинної хірургії, що мало сприяти дотриманню високих стандартів медичної допомоги на основі наявних доказів найвищої якості.

Для оцінки рівня доказовості та класу кожної рекомендації використовувалася система Європейського товариства кардіологів (ESC):

Рівні доказовості:

- рівень А – дані, отримані з кількох рандомізованих досліджень або метааналізів рандомізованих досліджень;
- рівень В – дані, отримані з одного рандомізованого дослідження або великих нерандомізованих досліджень;
- рівень С – консенсусна думка експертів і/або невеликі дослідження, ретроспективні дослідження, реєстри;

Клас рекомендацій:

- I – докази і/або загальна згода щодо того, що дане лікування чи процедура є корисними та ефективними (рекомендовано);
- IIa – суперечливі докази і/або розбіжності в думках щодо корисності чи ефективності даного лікування або процедури: вагомість доказів/думок на користь корисності чи ефективності (слід враховувати);
- IIb – суперечливі докази і/або розбіжності в думках щодо корисності чи ефективності даного лікування або процедури: корисність чи ефективність менш точно підтверджується доказами/думкою (можна розглянути);
- III – докази або загальна згода щодо того, що те чи інше лікування або процедура не є корисними чи ефективними, а в деяких випадках можуть бути шкідливими (не рекомендовано).

Актуальність проблеми, визначення, класифікація, клінічні прояви

Результати дослідження P. Song et al. (2015) показали, що за 5 років поширеність захворювань периферичних артерій нижніх кінцівок зросла на 17%. Така тенденція спостерігається в країнах із низьким і середнім рівнем доходу (відносно збільшення на 22,6% проти 4,5% у країнах із високим доходом), що може бути пов'язано з епідеміологією вживання тютюну, демографічними змінами та доступом до наданої медичної допомоги.

За захворювання периферичних артерій нижніх кінцівок, які призводять до стенозу або оклюзії артерій, приблизно в 95% випадків зумовлені атеросклерозом. Інші 5% переважно спричинені васкулітами, спадковими захворюваннями,

перенесеними емболією або місцевим тромбозом, аневризмами артерій нижніх кінцівок, травмою та іншими станами, не охопленими цими рекомендаціями (Gordon T. et al., 1972; Hirsch A.T. et al., 2006; Frank U. et al., 2019).

Захворювання периферичних артерій нижніх кінцівок можна визначити як обструктивне атеросклеротичне ураження артерій від дистального відділу аорти до стопи з відповідними скаргами, клінічними ознаками та відхиленнями при візуалізації, яке призводить до порушення кровообігу в одній або обох нижніх кінцівках. Цей діагноз зазвичай встановлюється на підставі вимірювання кісточно-плечового індексу (КПІ), який виходить за межі нормального діапазону

(0,91-1,39), що підтверджує наявність стенозу або оклюзії артерій нижніх кінцівок і водночас виявляє пацієнтів із високим ризиком майбутніх серцево-судинних подій (Xu D. et al., 2013; Hardman R.L. et al., 2014; Criqui M.H. et al., 2015; Sartipy F. et al., 2019).

Як було зазначено вище, розрізняють такі клінічні стадії захворювання:

- безсимптомний перебіг захворювання периферичних артерій нижніх кінцівок (ступінь 0 за Резерфордом/стадія I за Фонтейном);
- переміжна кульгавість (ступінь I-III за Резерфордом/стадії Па та ІІb за Фонтейном) (таблиця).

Клінічні прояви захворювань периферичних артерій нижніх кінцівок дуже різноманітні.

Таблиця. Переглянута класифікація захворювань периферичних артерій за Фонтейном і Резерфордом

За Фонтейном		За Резерфордом			
Клас	Симптоми	Ступінь	Категорія	Симптоми	Об'єктивні критерії
I стадія	Немає	0	0	Немає	Нормальний тредміл-тест або тест на реактивну гіперемію
II стадія	Переміжна кульгавість IIA: на відстані ≥ 200 м; IIb: на відстані < 200 м	I	1	Легка кульгавість	Завершує тредміл-тест; AP після фізичного навантаження > 50 мм рт. ст., але щонайменше на 20 мм рт. ст. нижчий, ніж значення у спокої
			2	Помірна кульгавість	Між категоріями 1 і 3
			3	Сильна кульгавість	Не може виконати стандартний тредміл-тест, а AP після тренування < 50 мм рт. ст.
III стадія	Біль у спокої, переважно у стопах	II	4	Ішемічний біль у спокої	AP у спокої < 40 мм рт. ст., плоский або ледь пульсуючий гомілковостопний чи метатарзальний PVR; TP < 30 мм рт. ст.
IV стадія	Виразка і/або гангрена кінцівки	III	5	Незначна втрата тканин – виразка, що не загоюється, вогнищева гангрена з дифузною ішемією стопи	AP у спокої < 60 мм рт. ст., плоский або ледь пульсуючий гомілковостопний чи метатарзальний PVR; TP < 40 мм рт. ст.
			6	Значна втрата тканин – поширюється вище трансметатарзального рівня, функціональну здатність стопи вже неможливо врятувати	Те саме, що для категорії 5

Примітки: AP – тиск на рівні щиколотки; PVR – запис об'єму пульсу; TP – тиск на великому пальці.

Найпоширенішим симптомом є біль у нижніх кінцівках, спричинений фізичним навантаженням, який полегшується під час відпочинку (переміжна кульгавість). Переміжна кульгавість була вперше описана й охарактеризована лондонським епідеміологом G. Rose (1962) як біль у литках під час фізичного навантаження, який не починається у спокої та не зникає під час ходьби, але зникає протягом 10-хвилинного відпочинку.

Однак ішемічний біль у нижніх кінцівках може маскуватися кількома іншими факторами та станами, що можуть призводити до недостатньої діагностики. Наприклад, такими, як недостатня фізична активність, малорухливий спосіб життя, периферична нейропатія, обмежувальне активність супутне захворювання або неправильне тлумачення нетипових проявів захворювання (Ciriqi M.H. et al., 1996; McDermott M.M. et al., 1999; Gardner A.W. et al., 2007). Пацієнти також можуть відчувати більш проксимальний біль, локалізований у стегнах, сідницях або (рідше) у стопах. При клінічному обстеженні пацієнта слід враховувати важливі аспекти анамнезу, такі як куріння, гіпертонічна хвороба, дисліпідемія та цукровий діабет (Santoro L. et al., 2018; Serhal A. et al., 2018).

У багатьох пацієнтів можуть не спостерігатися симптоми ішемічного болю в нижніх кінцівках (безсимптомний перебіг захворювання периферичних артерій). Наприклад, у фізично неактивних пацієнтів зі значними артеріальними ураженнями можуть не розвинути симптоми, доки не виникне потреба в посиленні кровотоку до м'язів ніг. Пацієнти з тяжкою застійною серцевою недостатністю, стенокардією, хронічною обструктивною хворобою легень і захворюваннями опорно-рухового апарату можуть не досягти порога відстані, що провокує симптоми (Tummala S. et al., 2018). Змінене сприйняття болю, яке спостерігається у пацієнтів із цукровим діабетом і периферичною нейропатією, також може маскувати симптоми захворювання периферичних артерій. Таким чином, у пацієнтів, які не повідомляють про будь-які симптоми, може розвинути біль у ногах під час об'єктивної оцінки, наприклад під час тесту шестихвилинної ходьби (McDermott M.M. et al., 2001).

Інструментальна діагностика захворювань периферичних артерій нижніх кінцівок

У клінічно безсимптомних пацієнтів без підвищеного серцево-судинного ризику

не рекомендовано проводити скринінг на захворювання периферичних артерій нижніх кінцівок із вимірюванням КПП через відсутність прямих доказів ефективності скринінгу в загальній популяції (*клас III, рівень B*).

У клінічно безсимптомних пацієнтів із підвищеним серцево-судинним ризиком можна розглянути цілеспрямований скринінг захворювань периферичних артерій із вимірюванням КПП на основі найнижчого зареєстрованого АТ на щиколотці для підтримки стратегії вторинної профілактики (*клас IIb, рівень B*).

До пацієнтів із підвищеним серцево-судинним ризиком відносяться:

- особи віком ≥ 65 років;
- особи віком від 50 до 64 років із факторами ризику розвитку атеросклерозу:
 - цукровий діабет;
 - куріння;
 - гіперліпідемія;
 - гіпертонія;
 - хронічна хвороба нирок;
 - обтяжений сімейний анамнез захворювань периферичних артерій;
- особи віком < 50 років із цукровим діабетом та іншим фактором ризику атеросклерозу або з відомим атеросклеротичним захворюванням в іншому судинному руслі.

Значення КПП рекомендоване як відповідний тест для встановлення діагнозу захворювання периферичних артерій нижніх кінцівок (*клас I, рівень B*).

Рекомендовано граничне значення КПП $\leq 0,9$ використовувати для діагностики захворювання периферичних артерій нижніх кінцівок, а значення $\geq 1,4$ вважати безрезультатним (*клас I, рівень C*).

Коли КПП використовується для оцінки тяжкості захворювання периферичних артерій нижніх кінцівок у пацієнтів із симптомами або під час спостереження після ревазуляризації, рекомендовано розраховувати його шляхом ділення найвищого систолічного АТ на рівні щиколотки на найвищий систолічний АТ на рівні плеча (*клас I, рівень C*).

Коли КПП використовується як маркер ризику серцево-судинних захворювань, рекомендовано розраховувати його шляхом ділення найнижчого зареєстрованого систолічного АТ на рівні щиколотки на найвищий систолічний АТ на рівні плеча через вищу чутливість для виявлення захворювання периферичних артерій (*клас I, рівень B*).

Менеджмент пацієнтів із захворюваннями периферичних артерій нижніх кінцівок

Усім пацієнтам із захворюваннями периферичних артерій нижніх кінцівок рекомендована модифікація факторів ризику, зокрема:

- відмова від куріння;
- раціональне харчування;
- нормалізація маси тіла;
- збільшення фізичної активності;
- антитромботична терапія (у пацієнтів із симптоматичним перебігом захворювання);
- нормалізація рівня глюкози (глікований гемоглобін <7%);
- нормалізація АТ (120-129/80 мм рт. ст. (вік <70 років) або 130-139/80 мм рт. ст. (вік ≥70 років);
- нормалізація рівня ліпідів (рівень холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл) або зниження на ≥50% від вихідного рівня).

Рекомендації ESVS щодо найбільш оптимальних стратегій ведення пацієнтів із захворюваннями периферичних артерій представлені на рис. 1.

Специфічні аспекти менеджменту пацієнтів із переміжною кульгавістю Загальні рекомендації

У пацієнтів із переміжною кульгавістю рекомендований комплексний поетапний підхід, який передбачає модифікацію факторів ризику, найкраще медикаментозне лікування та лікувальну фізкультуру як перший крок і реваскуляризацію як другий крок лікування у пацієнтів, які дотримуються комплаєнсу, але мають інвалідизуючі симптоми з боку кінцівок, що зберігаються (*клас I, рівень B*).

Пацієнтам із переміжною кульгавістю рекомендована програма фізичних вправ під наглядом спеціаліста як терапія першої лінії для покращення максимальної безболісної дистанції ходьби та якості життя (*клас I, рівень A*).

У пацієнтів із переміжною кульгавістю слід розглянути структуровану домашню програму вправ зі стратегіями поведінкового втручання, щоб покращити максимальну безболісну дистанцію ходьби, у разі якщо програма фізичних вправ під наглядом спеціаліста неможлива (*клас IIa, рівень A*).

У пацієнтів із переміжною кульгавістю слід розглянути альтернативні режими програм фізичних вправ під наглядом спеціаліста, включаючи ергометрію рук, силові вправи, їзду на велосипеді, аеробні вправи, скандинавську ходьбу та комбінації вправ, щоб покращити максимальну безболісну дистанцію ходьби, якщо програма

фізичних вправ під наглядом спеціаліста неможлива (*клас IIa, рівень A*).

У пацієнтів із переміжною кульгавістю можна розглянути участь у програмі кардіореабілітації на основі фізичних вправ, щоб покращити максимальну дистанцію ходьби та функціональні порушення, про які пацієнти повідомляють самостійно, якщо програма фізичних вправ під наглядом спеціаліста неможлива (*клас IIb, рівень B*).

Пацієнтам із переміжною кульгавістю, які пройшли процедуру реваскуляризації, рекомендовано розпочати або продовжити програму фізичних вправ під наглядом спеціаліста, щоб підвищити здатність до ходьби та покращити якість життя і зменшити потребу в повторних процедурах реваскуляризації (*клас I, рівень A*).

Фармакотерапія для поліпшення дистанції ходьби

У кількох дослідженнях було визначено, як впливають цилостазол, нафтидрофурил, пентоксифілін та інші препарати на максимальну дистанцію ходьби в пацієнтів із переміжною кульгавістю, утім їх результати були неоднорідними.

Momsen et al. (2009) виявили 220 досліджень, із яких лише 43 відповідали критеріям якості. За їхніми результатами було виявлено помірний вплив медикаментозного лікування на поліпшення максимальної дистанції ходьби. Автори дійшли висновку, що статини видаються найбільш ефективними препаратами для полегшення симптомів переміжної кульгавості.

В іншому систематичному огляді та метааналізі ефективності цилостазолу, нафтидрофурилу та пентоксифіліну для лікування переміжної кульгавості Stevens et al. (2012) виявили 26 рандомізованих контрольованих досліджень, із яких 11 випробувань надали відповідні дані. Автори дійшли висновку, що і цилостазол, і нафтидрофурил є ефективними методами лікування переміжної кульгавості з мінімальними серйозними побічними ефектами.

Bedenis et al. (2014) і Brown et al. (2021) виявили 16 подвійних сліпих рандомізованих контрольованих досліджень за участю 3972 пацієнтів, які порівнювали цилостазол із плацебо, із яких у п'яти дослідженнях також порівнювали цилостазол із пентоксифіліном. Було показано, що цилостазол збільшує максимальну дистанцію ходьби, але пов'язаний із вищою ймовірністю виникнення головного болю. Крім того, автори

Цилостазол у лікуванні захворювань периферичних артерій: настанови, новітні метааналізи та результати порівняльних досліджень

Захворювання периферичних артерій нижніх кінцівок: сучасна епідеміологія, існуючі недоліки лікування та майбутні перспективи. Наукова заява Американської асоціації серця (2021)

Цилостазол є єдиним препаратом, рекомендованим настановою Американської асоціації серця та Американським коледжем кардіологів для полегшення симптомів із боку нижніх кінцівок та збільшення дистанції ходьби у пацієнтів із захворюваннями периферичних артерій [1].

Вплив цилостазолу на больові симптоми та дистанцію безболісної ходьби у пацієнтів із захворюваннями периферичних артерій: результати реальної клінічної практики (2022)

Цилостазол достовірно збільшував дистанцію безболісної ходьби у середньому на 285 та 387 метрів через 3 та 6 міс прийому відповідно. Цей ефект був значущим у пацієнтів віком 50-74 роки і не залежав від статусу курця, змін фізичної активності, коморбідних станів та супутнього прийому інших препаратів (таких, як ацетилсаліцилова кислота та клопідогрель). Крім того, спостерігалось значне зниження систолічного ($p < 0,001$) і діастолічного ($p < 0,001$) артеріального тиску. Більшість учасників повідомили про припинення куріння та збільшення фізичної активності.

Таким чином, було показано, що цилостазол, маючи гарну переносимість, зменшує больові відчуття і покращує дистанцію безболісної ходьби у пацієнтів із захворюваннями периферичних артерій та переміжною кульгавістю в реальних умовах. Також така терапія мала переваги з точки зору покращення артеріального тиску та способу життя [2].

Цилостазол при лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом, які перенесли ендоваскулярне втручання з приводу захворювання периферичних артерій (2022)

У пацієнтів із цукровим діабетом, яким було проведено ендоваскулярне лікування з приводу захворювання периферичних артерій, прийом цилостазолу у складі потрійної антитромбоцитарної терапії в поєднанні з аспірином і клопідогрелем був пов'язаний зі зниженням ризику малих ампутацій [3].

Систематичний огляд ефективності та безпеки цилостазолу, пентоксифіліну та берапросту в лікуванні переміжної кульгавості: мережевий метааналіз 2022 року

Цилостазол з гарною переносимістю, ймовірно, був найефективнішим щодо збільшення як максимальної,

так і безболісної дистанції ходьби порівняно з берапростом та пентоксифіліном. При цьому берапрост і цилостазол у поєднанні з берапростом були більш ефективними в поліпшенні показника гомілково-плечового індексу. І цилостазол, і берапрост були ефективними засобами для лікування переміжної кульгавості [4].

Здатність дивитися наперед: лікування захворювань периферичних артерій у 2023 році

Цилостазол – інгібітор фосфодіестерази 3, який підвищує внутрішньоклітинний рівень циклічного аденозинмонофосфату, що призводить до пригнічення агрегації тромбоцитів і вазодилатації. Ефективність цилостазолу в лікуванні пацієнтів із захворюваннями периферичних артерій була продемонстрована ще понад 20 років тому в метааналізі результатів восьми досліджень. У ньому повідомлялося про збільшення максимальної здатності ходьби на 50% і збільшення дистанції безболісної ходьби на 67% порівняно з плацебо (Thompson P.D., 2002). Оскільки ці результати також були підтверджені нещодавно опублікованим метааналізом (Brown T., 2021), у діючих настановах рекомендовано призначення цилостазолу (100 мг двічі на день протягом щонайменше 6 міс) як ефективного лікування для поліпшення симптомів і збільшення дистанції ходьби у пацієнтів із переміжною кульгавістю (Gerhard-Herman M.D., 2017) [5].

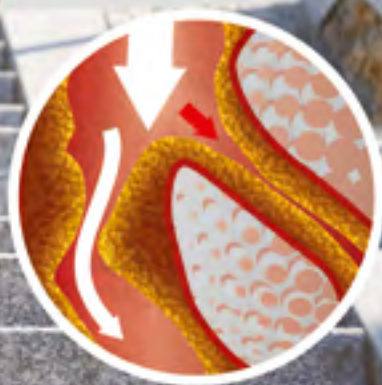
В Україні цилостазол представлений препаратом Плестазол (виробництво фармацевтичної компанії «Київський вітамінний завод»).

1. Criqui M.H., Matsushita K. et al. Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Contemporary Epidemiology, Management Gaps, and Future Directions: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021 Aug 31;144(9): e171-e191. doi: 10.1161/CIR.0000000000001005. Epub 2021 Jul 28. Erratum in: *Circulation*. 2021 Aug 31;144(9): e193.
2. Katsiki N., Tentolouris N., Marakomichelakis G. et al. CI-WIN Investigators. Real world data from a multi-centre study on the effects of cilostazol on pain symptoms and walking distance in patients with peripheral arterial disease. *BMC Res Notes*. 2022 Dec 20;15(1):373.
3. Cha J.J., Cho J.Y., Lim S., Kim J.H. et al. Effect of Cilostazol on Patients With Diabetes Who Underwent Endovascular Treatment for Peripheral Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 2023 Jun 20;12(12): e027334.
4. Liang X., Wang Y., Zhao C., Cao Y. Systematic review the efficacy and safety of cilostazol, pentoxifylline, beraprost in the treatment of intermittent claudication: A network meta-analysis. *PLoS One*. 2022 Nov 1;17(11): e0275392.
5. Sirignano P., Margheritini C., Ruggiero F., Panzano C., Filippi F., Rizzo L., Taurino M. The Ability to Look Beyond: The Treatment of Peripheral Arterial Disease. *J Clin Med*. 2023 Apr 23;12(9):3073.



Cilostazol

Плестазол



**ЗБЕРЕЖИ
ЗДОРОВ'Я
ПЕРИФЕРИЧНИХ
СУДИН!**



Виробник: АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД», Україна, 04073, м. Київ, вул. Колетівська, 35. Інформація для медиків і фармацевтичних працівників, а також для поширення в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/13432/01/01 та № UA/13438/01/01 з 11.01.2019



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

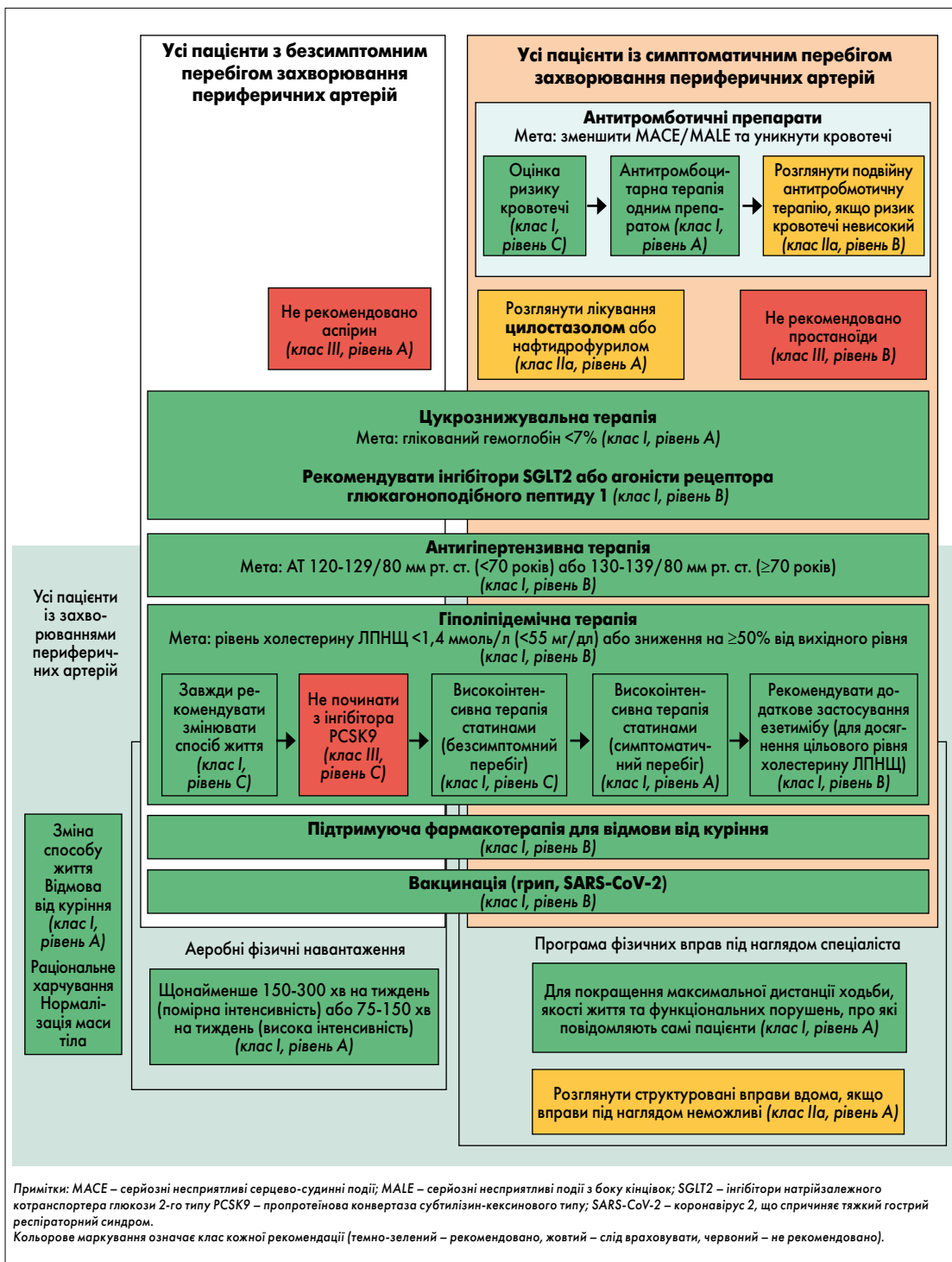


Рис. 1. Алгоритм найкращих стратегій ведення пацієнтів із захворюваннями периферичних артерій

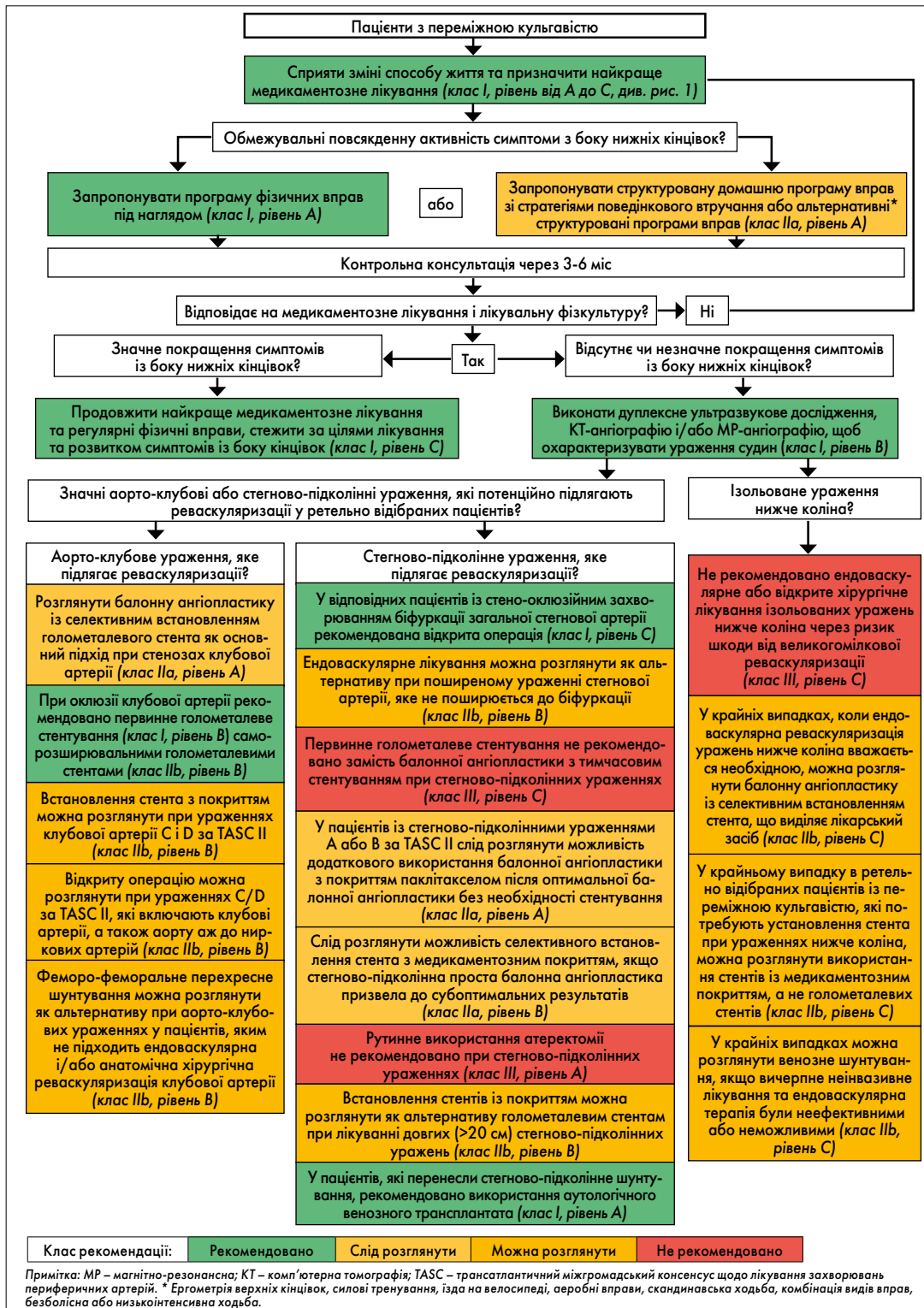


Рис. 2. Схема доказового лікування перемірної кульгавості

в подальшому дійшли висновку, що, хоча у цілому пентоксифілін добре переносився, високоякісних даних для підтвердження його переваг при переміжній кульгавості недостатньо.

При використанні цилостазолу або нафтидрофурилу рекомендовано припинити лікування, якщо не було відмічено покращення через 3-6 міс терапії, оскільки всі дослідження показали, що користь у пацієнтів, які відповідали на лікування, виявлялася протягом цього часового вікна.

У пацієнтів з обмеженим переміжною кульгавістю способом життя, які дотримуються найкращих рекомендацій, включаючи лікувальну фізкультуру, слід розглянути можливість призначення цилостазолу або нафтидрофурилу для поліпшення дистанції ходьби, але якщо не спостерігається покращення, лікування слід припинити через 3-6 міс терапії (*клас ІІа, рівень А*).

Простаноїди, що являють собою сімейство ліпідних медіаторів, отриманих від циклооксигеназ або простагландинсинтаз, чинять вплив на нирки, серцево-судинну систему, процес атеротромбозу та активність тромбоцитів. На сьогодні більшість досліджень, що були зосереджені на пацієнтах, які страждають від хронічної ішемії кінцівок, демонструють неоднорідні результати (Ruffolo A.J. et al., 2010; Salhiyyah K. et al., 2012; Robertson L. et al., 2013). Немає достатніх

доказів щодо впливу простаноїдів на покращення дистанції ходьби у пацієнтів із переміжною кульгавістю.

Пацієнтам із переміжною кульгавістю не рекомендовано застосовувати простаноїди для збільшення дистанції ходьби (*клас ІІІ, рівень В*).

Рекомендації щодо консервативного та хірургічного лікування переміжної кульгавості представлено на рис. 1, 2.

Отже, сучасний менеджмент захворювань периферичних артерій нижніх кінцівок полягає у призначенні медикаментозного лікування з доведеною ефективністю в поєднанні з нефармакологічними методами, такими як зміна способу життя та збільшення фізичної активності. Крім того, важливо враховувати роль гіполіпідемічної, антигіпертензивної та цукрознижувальної терапії в досягненні оптимального клінічного ефекту. Урахування всіх аспектів рекомендацій дозволяє досягти максимального зменшення симптомів і покращення якості життя у пацієнтів із захворюваннями периферичних артерій нижніх кінцівок.

Реферативний огляд підготувала **Марія Пригода**

За матеріалами: Nordanstig J. et al. (2023) European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2024 Clinical Practice Guidelines on the Management of Asymptomatic Lower Limb Peripheral Arterial Disease and Intermittent Claudication.

Р. Россен¹, А. Афшарі² та співавт.

¹ Кафедра анестезіології Університетської клініки Аахена, Німеччина;

² Кафедра дитячої та акушерської анестезіології Університету Копенгагена, Данія

Основні положення Європейського керівництва з лікування масивних кровотеч і коагулопатії внаслідок травми

Кровотечавнаслідок травми та пов'язана з нею коагулопатія залишаються основними причинами поліорганної недостатності та смерті, які можна попередити за умови вчасної діагностики й правильного лікування. До вашої уваги представлено основні положення шостого видання «Європейського керівництва з лікування масивних кровотеч і коагулопатій травматичного генезу», розроблені для спеціалістів, які надають допомогу пацієнтам із кровотечею на початкових етапах лікування.

Ключові слова: невідкладна медична допомога, травма, масивна кровотеча, травматична коагулопатія, гемостаз.

КЛЮЧОВІ ТЕЗИ

- ✓ Негайне виявлення та лікування травматичної коагулопатії покращує результати лікування тяжкопоранених пацієнтів.
- ✓ У цій настанові у хронологічному порядку описано ведення пацієнта з тяжкою травмою з акцентом на запобігання тяжкій крововтраті.
- ✓ Представлені покрокові рекомендації, у яких обґрунтовано пріоритетність оптимізації ресурсів задля контролю кровотечі відповідно до наявних наукових доказів.
- ✓ Емпіричне лікування не слід застосовувати за відсутності можливостей моніторингу кровотечі та процесів коагуляції.
- ✓ Оптимальна організація роботи реанімаційної бригади при лікуванні пацієнта із кровотечею внаслідок травми включає виконання цих рекомендацій.

Тяжкі травматичні ушкодження є основним тягарем для системи охорони здоров'я, а лікування посттравматичних кровотеч залишається складним завданням для медиків в усьому світі. Загальноєвропейська мультидисциплінарна робоча група з удосконалення медичної допомоги при кровотечах внаслідок травм представила оновлення попередньої версії цього керівництва з використанням структурованого консенсусного підходу на основі доказових даних.

До складу авторської групи увійшли експерти в галузі медицини невідкладних станів, хірургії, анестезіології, гематології та інтенсивної терапії, у тому числі представники

шести європейських професійних товариств: Європейського товариства анестезіології та інтенсивної терапії (ESAIC), Європейського товариства інтенсивної терапії (ESICM), Європейського товариства шоку (ESS), Європейського товариства травматології та невідкладної хірургії (ESTES), Європейського товариства медицини невідкладних станів (EUSEM) та Мережі з удосконалення менеджменту крові, гемостазу та тромбозу (NATA). Формат цього видання було скориговано, щоб відобразити настанови більш стисло, із цитуванням найбільш якісних та релевантних досліджень. Рекомендації були сформульовані й оцінені відповідно

до системи оцінки GRADE (табл. 1) (Guyatt G. et al., 2006).

1. Початкова реанімація та попередження подальшої кровотечі

Мінімізація часу

Рекомендація 1. Транспортувати тяжкопораних пацієнтів необхідно безпосередньо у відповідний травматологічний заклад (ступінь рекомендацій – 1B).

Рекомендовано звести до мінімуму час між отриманням травми та зупинкою кровотечі (1B).

Зупинка місцевої кровотечі

Рекомендація 2. Рекомендована місцева компресія відкритих ран для обмеження кровотечі, що загрожує життю (1B).

Рекомендовано додаткове накладання джгута для зупинки небезпечної для життя

кровотечі з відкритих травм кінцівок на період до проведення хірургічного втручання (1B).

Вентиляція легень

Рекомендація 3. Рекомендовано негайне проведення ендотрахеальної інтубації або альтернативний менеджмент дихальних шляхів за наявності їх обструкції, порушення свідомості (за шкалою коми Глазго ≤ 8), гіповентиляції або гіпоксемії (1B).

Рекомендовано уникати гіпоксемії (1A) та гіпероксемії, за винятком випадків, коли є загроза швидкого знекровлення (2B).

Пацієнтам із травмами рекомендовано проведення нормовентиляції (1B).

Проведення гіпервентиляції показано у якості рятувального заходу за наявності ознак вибухання головного мозку (2C).

Таблиця 1. Градація рекомендацій за силою та якістю

Ступінь рекомендації	Співвідношення ризик/користь	Якість доказів	Висновки
1A Сильна рекомендація, докази високої якості	Користь явно переважає ризик і витрати, або навпаки	РКД без важливих обмежень або переконливі докази з обсерваційних досліджень	Сильна рекомендація, може застосовуватися до більшості пацієнтів у більшості обставин без застережень
1B Сильна рекомендація, докази середньої якості	Користь явно переважає ризик і витрати, або навпаки	РКД із серйозними обмеженнями (непослідовні результати, методологічні недоліки, непрямі або неточні) або виключно сильні докази з обсерваційних досліджень	Сильна рекомендація, може бути застосована до більшості пацієнтів у більшості обставин без застережень
1C Сильна рекомендація, докази низької або дуже низької якості	Користь явно переважає ризик і витрати, або навпаки	Обсерваційні дослідження або серії випадків	Сильна рекомендація, але може змінитися, якщо з'являться докази більш високої якості
2A Слабка рекомендація, докази високої якості	Переваги баланують із ризиками та витратами	РКД без суттєвих обмежень або переконливі докази з обсерваційних досліджень	Слабка рекомендація, оптимальні дії залежать від обставин, пацієнта та соціальних факторів
2B Слабка рекомендація, докази середньої якості	Переваги баланують із ризиками та витратами	РКД із серйозними обмеженнями (непослідовні результати, методологічні недоліки, непрямі або неточні) або виключно сильні докази з обсерваційних досліджень	Слабка рекомендація, оптимальні дії залежать від обставин, пацієнта та соціальних факторів
2C Слабка рекомендація, докази низької або дуже низької якості	Невизначеність в оцінці переваг, ризиків та витрат	Обсерваційні дослідження або серії випадків	Дуже слабка рекомендація, рівною мірою можуть бути використані інші альтернативи

Примітка: РКД – рандомізоване контрольоване дослідження.

Використання препаратів крові на догоспітальному етапі

Рекомендація 4. На теперішній момент не можна надати чітких рекомендацій чи пропозицій на користь або проти використання препаратів крові на догоспітальному етапі.

II. Діагностика та моніторинг кровотечі

Початкова оцінка

Рекомендація 5. Рекомендована клінічна оцінка ступеня тяжкості кровотечі за даними фізикального обстеження, анатомічних особливостей, механізму травми та реакції пацієнта на початкові реанімаційні заходи (1С).

Для оцінки ступеня гіповолемічного шоку та потреби у трансфузії рекомендовано визначення шокowego індексу (ШІ) та/або пульсового тиску (ПТ) (1С).

Залежно від об'єму крововтрати виділяють 4 ступені тяжкості кровотеч (табл. 2) (American College of Surgeons; 2018*)

* American College of Surgeons: ATLS®-advanced trauma life support student course manual, 10th ed. Chicago, IL: American College of Surgeons; 2018.

Негайне втручання

Рекомендація 6. Усім пацієнтам із відомим джерелом кровотечі, ознаками геморагічного

шоку крайнього ступеня та припущенням щодо джерела кровотечі слід негайно провести втручання для зупинки кровотечі (1В).

Подальше обстеження

Рекомендація 7. Пацієнтам із невстановленим джерелом кровотечі, але без необхідності негайної її зупинки слід якомога швидше провести подальше обстеження для визначення джерела кровотечі (1С).

Візуалізація

Рекомендація 8. Необхідним є проведення догоспітального ультразвукового дослідження (PHUS) для виявлення гемо-/пневмотораксу, гемоперикарду та/або вільної рідини у черевній порожнині пацієнтів із торакоабдомінальними ушкодженнями, якщо це можливо виконати без затримки транспортування до медичного закладу (2В).

Рекомендовано використовувати ультрасонографію безпосередньо в місці надання допомоги (POCUS), включаючи FAST-протокол, у пацієнтів із торакоабдомінальними травмами (1С).

Показано проведення ранньої візуалізації з використанням контрастної комп'ютерної томографії всього тіла для виявлення та ідентифікації типу травми і потенційного джерела кровотечі (1В).

Таблиця 2. Класифікація крововтрати на основі первинного огляду пацієнта. Ознаки та симптоми кровотечі за класами тяжкості

Показник	I клас	II клас (помірна)	III клас (середньої тяжкості)	IV клас (тяжка)
Орієнтовний об'єм крововтрати, %	<15	15-30	31-40	>40
ЧСС	↔	↔/↑	↑	↑/↑↑
Артеріальний тиск	↔	↔	↔/↓	↓
Пульсовий тиск	↔	↓	↓	↓
Частота дихання	↔	↔	↔/↑	↑
Діурез	↔	↔	↓	↓↓
Оцінка за шкалою коми Глазго	↔	↔	↓	↓
Дефіцит основ, мкЕв/л*	Від 0 до -2	Від -2 до -6	Від -6 до -10	-10 або менше
Потреба у препаратах крові	Моніторинг	Можливо	Так	Протокол масивної гемотрансфузії

* Надлишок основ – це кількість основ (HCO_3^- , мкЕв/л), яка є вищою або нижчою за нормальний діапазон в організмі. Від'ємне число вказує на дефіцит основ і свідчить про метаболічний ацидоз.

<p>Критерії для проведення негайної комп'ютерної томографії всього тіла у пацієнтів із травмою (Treskes K. et al., 2020):</p> <ul style="list-style-type: none"> • наявність хоча б одного з нижченаведених показників у пацієнтів із травмою при надходженні до лікарні: <ul style="list-style-type: none"> - систолічний артеріальний тиск (АТ) <100 мм рт. ст. - орієнтовний об'єм зовнішньої крововтрати ≥500 мл - оцінка за шкалою коми Глазго ≤13 балів або порушення реакції зіниць
та/або
<ul style="list-style-type: none"> • пацієнти, у яких за клінічними ознаками припускається наявність одного з наступних діагнозів: <ul style="list-style-type: none"> - переломи щонайменше двох довгих кісток; - забій грудної клітки, відкрита рана грудної клітки або множинні переломи ребер; - тяжка травма живота; - перелом таза; - нестабільні переломи хребців/здавлення спинного мозку
та/або
<ul style="list-style-type: none"> • пацієнти з одним із наступних механізмів травми: <ul style="list-style-type: none"> - падіння з висоти (>4 м); - вклинення або защемлення грудної клітки/живота.

Гемоглобін

Рекомендація 9. Рекомендовано повторне вимірювання рівня гемоглобіну (Hb) і/або гематокриту (Hct) у якості лабораторного маркера кровотечі, оскільки початкове нормальне значення цих показників може маскувати кровотечу на ранній стадії (1В).

Відхилення рівнів Hct та Hb від початкових значень є простими і надійними параметрами, за допомогою яких можна виявити крововтрату (незважаючи на ряд обмежень) і які можна визначати безпосередньо біля ліжка хворого.

Лактат крові та дефіцит основ

Рекомендація 10. Рекомендовано визначення рівня лактату крові у якості чутливого тесту для оцінки та моніторингу об'єму крововтрати та гіперфузії тканин. За неможливості

вимірювання лактату прийнятною альтернативою може бути показник дефіциту основ (1В).

Моніторинг коагуляції

Рекомендація 11. Рекомендовано раннє та повторюване проведення моніторингу гемостазу з використанням або традиційних лабораторних показників, таких як протромбіновий час (ПЧ)/міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), рівень фібриногену за Клаусом і кількість тромбоцитів та/або портативних пристроїв для використання у місці надання медичної допомоги (point-of-care, POC) ПЧ/МНВ та/або віскоеластичного методу (1С).

Моніторинг функції тромбоцитів

Рекомендація 12. Рекомендовано уникати рутинного використання POC для моніторингу функції тромбоцитів у пацієнтів із травмою, які отримують антитромбоцитарну терапію або у яких є підозра на дисфункцію тромбоцитів (1С).

III. Оксигенація тканин, об'єм, розчини та температура

Об'ємозамісна терапія та цільовий артеріальний тиск

Рекомендація 13. На початковому етапі лікування рекомендована рестриктивна об'ємозамісна стратегія із цільовим значенням систолічного АТ 80-90 мм рт. ст. (середній АТ – 50-60 мм рт. ст.) до зупинки масивної кровотечі без клінічних ознак черепно-мозкової травми (ЧМТ) (1В).

У пацієнтів із тяжкою ЧМТ (шкала коми Глазго ≤8) рекомендовано підтримувати середній АТ на рівні ≥80 мм рт. ст. (1С).

Вазопресори та інотропні засоби

Рекомендація 14. Якщо рестриктивна об'ємозамісна стратегія не дозволяє досягти цільового АТ, додатково до розчинів рекомендовано введення норадреналіну з метою підтримання цільового АТ (1С).

За наявності дисфункції міокарда показана інфузія добутаміну (1С).

Тип розчину

Рекомендація 15. У травмованих пацієнтів із гіпотонічною кровотечею рекомендовано розпочинати інфузійну терапію з 0,9% розчину

хлориду натрію або збалансованого розчину кристалоїдів (1B).

У пацієнтів із тяжкою травмою голови не слід застосовувати гіпотонічні розчини, такі як розчин Рінгера лактат (1B).

Використання колоїдних розчинів рекомендовано обмежити через несприятливий вплив на гемостаз (1C).

Коментар. Для початкової фази травматичного геморагічного шоку загальноприйнятною є стратегія обмеженого об'єму введеної рідини з використанням кристалоїдних розчинів. Основним обґрунтуванням першочергового використання кристалоїдів є те, що всі розчини гідроксипроцетил-крохмалю та желатину погіршують коагуляцію та функцію тромбоцитів. Цей негативний вплив на коагуляцію можна частково усунути за допомогою концентрату фібриногену. Однак, якщо кровотеча масивна і введення кристалоїдів із вазопресорами не дозволяє підтримувати перфузію тканин на мінімально необхідному рівні, інфузія колоїдів є одним із можливих варіантів відновлення перфузії. Якщо на початковому етапі проводиться інфузія 0,9% розчином хлориду натрію, його об'єм необхідно обмежити до максимум 1-1,5 л. Фізіологічний розчин не слід застосовувати при тяжкому ацидозі, особливо якщо він поєднаний з гіперхлоремією.

Еритроцити

Рекомендація 16. У разі необхідності переливання еритроцитарної маси рекомендований цільовий рівень Hb становить 70-90 г/л (1C).

Стратегія «cell salvage»

Рекомендація 17. За наявності тяжкої кровотечі у черевній, тазовій або грудній порожнині слід розглянути можливість застосування стратегії «cell salvage» (2B).

Немає доказів того, що екстрена аутологічна трансфузія при травмі погіршує клінічні результати, однак брак якісних рандомізованих досліджень не дозволяє сформулювати загальну рекомендацію.

Контроль температури

Рекомендація 18. Рекомендовано якнайшвидше вжити заходів для зменшення тепловтрат та зігріти пацієнта з гіпотермією до досягнення і підтримання нормотермії (1C).

Оскільки коагулопатія при травмі збільшує ризик смерті, необхідним є досягнення

нормотермії з температурою ядра у межах 36 і 37 °C, щоб створити оптимальні умови для згортання крові.

IV. Швидка зупинка кровотечі

Хірургічний контроль ушкоджень

Рекомендація 19. Проведення хірургічного втручання для контролю ушкоджень (damage control surgery, DCS) рекомендовано у тяжкопоранених пацієнтів із геморагічним шоком, ознаками триваючої кровотечі, коагулопатією та/або комбінованими ушкодженнями судин черевної порожнини та підшлункової залози (1B).

Іншими факторами, за наявності яких має бути проведений контроль ушкоджень, є гіпотермія, ацидоз, анатомічно важкодоступне велике ушкодження, необхідність проведення довготривалих маніпуляцій (1C).

За відсутності будь-якого з вищезазначених факторів рекомендовано проведення повноцінного хірургічного лікування (1C).

Тяжкопоранений пацієнт із триваючою кровотечею або у стані тяжкого геморагічного шоку, як правило, має низькі шанси на виживання. Без ранньої зупинки кровотечі та належної реанімації у таких пацієнтів настає виснаження фізіологічних резервів, що призводить до вкрай вираженого ацидозу, гіпотермії та коагулопатії, також відомих як «летальна тріада».

DCS слід застосовувати лише у пацієнтів із наявною «летальною тріадою», коли повноцінне хірургічне втручання не може бути виконане.

Закриття та фіксація тазового кільця

Рекомендація 20. Рекомендовано додаткове використання тазового биндажу на догоспітальному етапі для зупинки життєзагрозової кровотечі за підозри на перелом кісток таза (1C).

Пацієнтам із порушенням цілісності тазового кільця, які перебувають у стані геморагічного шоку, слід якомога швидше закрити і зафіксувати тазове кільце (1B).

Емболізація, стентування, хірургічне втручання та реанімаційна ендovasкулярна балонна оклюзія аорти (REBOA)

Рекомендація 21. Рекомендовано проведення тимчасової екстраперитонеальної тампонади у випадках, коли кровотеча продовжується та/

або за неможливості своєчасного виконання емболізації судин. За необхідності екстраперитонеальну тампонаду можна поєднувати з відкритим хірургічним втручанням на черевній порожнині (1С).

У пацієнтів із травматичною життєзагрозливою кровотечею, яку неможливо зупинити компресією, слід розглянути застосування REBOA, щоб не втратити баланс між гемодинамічним колапсом та зупинкою кровотечі (2С).

Місцеві кровоспинні засоби

Рекомендація 22. Рекомендовано використання місцевих гемостатичних засобів у поєднанні з іншими хірургічними маніпуляціями або тампонадою при венозній або помірній артеріальній кровотечі внаслідок ушкодження паренхіматозних органів (1В).

V. Початкове лікування кровотечі та коагулопатії

Антифібринолітичні засоби

Рекомендація 23. Пацієнтам із кровотечею або ризиком значної крововтрати необхідне якомога швидше введення транексамової кислоти, за можливості вже під час транспортування до лікарні, та протягом 3 год після травми у навантажувальній дозі 1 г в/в протягом 10 хв, із подальшою в/в інфузією 1 г протягом 8 год (1А).

Введення транексамової кислоти рекомендовано без очікування результатів оцінки віскоеластичності (1В).

Підтримання коагуляції

Рекомендація 24. Рекомендовано розпочати моніторинг та проведення заходів для підтримання коагуляції одразу після госпіталізації пацієнта (1В).

Початкові невідкладні заходи для відновлення коагуляції

Рекомендація 25. На початку лікування у пацієнтів з очікуваною масивною крововтратою рекомендовано застосовувати одну із двох наступних стратегій:

- концентрат фібриногену або кріопреципітат та еритроцитарна маса (pRBC) (1С);
- свіжозаморожена плазма (FFP) або патогенінактивована FFP у співвідношенні FFP/pRBC щонайменше 1:2 за потреби (1С).

Крім того, рекомендовано високе співвідношення тромбоцити/pRBC (2В).

VI. Подальший менеджмент коагуляції для досягнення цільових показників

Цільова терапія

Рекомендація 26. Рекомендовано продовжувати реанімаційні заходи, дотримуючись стратегії досягнення цільових параметрів коагуляції за результатами стандартних лабораторних досліджень та/або віскоеластометричним методом (1В).

Використання свіжозамороженої плазми

Рекомендація 27. Якщо під час реанімаційних заходів проводилася інфузія FFP, рекомендовано подальше використання FFP керуючись результатами стандартних лабораторних скринінгових коагуляційних тестів (ПЧ та/або активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ) >1,5 раза від норми та/або ознаки дефіциту факторів згортання за даними віскоеластометрії) (1С).

Рекомендовано уникати застосування FFP для корекції гіпофібриногенемії, якщо доступний концентрат фібриногену й/або кріопреципітат (1С).

Застосування концентратів факторів згортання крові

Рекомендація 28. При використанні концентратів факторів згортання крові (CFCs) рекомендовано орієнтуватися на рівень показників коагуляції за даними стандартних лабораторних досліджень та/або на наявність ознак функціонального дефіциту факторів згортання за даними віскоеластометрії (1С).

За умови, що рівень фібриногену в нормі, пацієнту із кровотечею рекомендовано вводити концентрат протромбінового комплексу (КПК) на основі доказів затримки ініціації коагуляції за даними віскоеластометрії (2С).

Необхідно включити моніторинг рівня фактора згортання крові XIII (FXIII) в алгоритми дій щодо підтримання коагуляції й призначати його пацієнтам при кровотечах із функціональним дефіцитом цього фактора (2С).

Використання фібриногену

Рекомендація 29. Призначення концентрата фібриногену або кріопреципітату показано за наявності масивної кровотечі, яка супроводжується гіпофібриногенемією (ознаки функціонального дефіциту фібриногену за даними віскоеластометрії або рівень фібриногену у плазмі за Клаусом $\leq 1,5$ г/л) (1С).

Рекомендоване початкове додавання фібриногену має складати 3-4 г. Це еквівалентно 15-20 одиницям кріопреципиту від одного донора або 3-4 г концентрату фібриногену. Введення наступних доз слід визначати за результатами віскоеластометрії та рівнем фібриногену за даними лабораторного дослідження (2С).

Тромбоконцентрат

Рекомендація 30. Введення тромбоконцентрату рекомендовано: травмованим пацієнтам із триваючою кровотечею для підтримання рівня тромбоцитів $>50 \times 10^9/\text{л}$ та пацієнтам із ЧМТ для підтримання рівня тромбоцитів $>100 \times 10^9/\text{л}$ (2С).

У разі призначення рекомендована початкова доза становить від 4 до 8 доз тромбоцитів або один пакет тромбоцитів, отриманих методом аферезу (2В).

Кальцій

Рекомендація 31. Рекомендовано контролювати та підтримувати в межах норми рівень іонізованого кальцію у крові після тяжкої травми, особливо під час масивної трансфузії (1С).

Для корекції гіпокальціємії рекомендовано введення хлориду кальцію (1С).

Рекомбінантний активований фактор коагуляції VII

Рекомендація 32. Не рекомендовано використання рекомбінантного активованого фактора коагуляції VII (rFVIIa) у якості препарату першої лінії лікування (1В).

Застосування rFVIIa поза показаннями (off-label) можливе лише у випадку триваючої масивної кровотечі та травматичної коагулопатії, незважаючи на всі інші заходи зупинки кровотечі, контроль системного гомеостазу та застосування найкращих загальноприйнятих методик гемостазу (2С).

VII. Лікувальна тактика у випадку використання антитромботичних засобів Відміна вітамін К-залежних пероральних антикоагулянтів

Рекомендація 33. У травмованого пацієнта із кровотечею, який приймає вітамін К-залежні пероральні антикоагулянти, рекомендована їх негайна відміна та раннє застосування як КПК, так і фітоменадіону (вітамін K_1) в/в у дозі 5-10 мг (1А).

Тактика у випадку, коли пацієнт приймає прямі пероральні антикоагулянти – інгібітори фактора Ха

Рекомендація 34. Рекомендовано визначення плазмових рівнів прямих пероральних інгібіторів фактора Ха, таких як апіксабан, едоксабан або ривароксабан, у пацієнтів, які приймають їх або, можливо, отримують лікування одним із цих препаратів (2С).

Важливо, щоб вимірювання анти-Ха активності було відкаліброване для конкретного препарату. Якщо це неможливо або недоступно, як надійну альтернативу можна використати анти-Ха аналіз, калібрований за низькомолекулярним гепарином (2С).

За наявності життєзагрозливої кровотечі під дією апіксабану або ривароксабану, особливо у пацієнтів із ЧМТ, рекомендовано введення андексанету альфа (2С).

Якщо андексанет альфа недоступний або пацієнт приймає едоксабан, рекомендовано призначення КПК (25-50 Од/кг) (2С).

Ведення пацієнтів, які приймають прямі пероральні антикоагулянти – прямі інгібітори тромбіну

Рекомендація 35. У пацієнтів, які приймають або, можливо, отримують лікування дабігатраном, рекомендовано вимірювання його рівня у крові з використанням розведеного ТЧ (2С).

Якщо вимірювання неможливе або недоступне, показано визначення стандартного ТЧ для якісної оцінки наявності дабігатрану (2С).

За наявності життєзагрозливої кровотечі у пацієнтів, які отримують дабігатран, необхідно призначити лікування ідаруцизумабом в/в у дозі 5 г (1С).

Ведення пацієнтів, які приймають антитромбоцитарні засоби

Рекомендація 36. У пацієнтів із триваючою кровотечею, які отримували антиагреганти, рекомендовано уникати рутинної трансфузії тромбоцитів (1С).

VIII. Тромбопрофілактика Тромбопрофілактика

Рекомендація 37. Рекомендований ранній початок механічної тромбопрофілактики з використанням переривчастої пневматичної компресії на період іммобілізації пацієнта та наявного ризику кровотечі (1С).

Рекомендовано застосування комбінованої фармакологічної та механічної тромбoproфілактики протягом 24 год після зупинки кровотечі до моменту, коли пацієнт стане мобільним (1B).

Використання панчіх із градуйованою компресією з метою тромбoproфілактики не рекомендоване (1C).

Рутинне застосування кава-фільтрів для тромбoproфілактики не рекомендоване (1C).

ІХ. Впровадження настанов та контроль якості

Впровадження настанов керівництва та контроль якості

Рекомендація 38. Рекомендовано впровадження на місцевому рівні доказово обґрунтованих клінічних настанов щодо ведення пацієнтів із кровотечею при травмі (1B).

Оцінка ефективності гемостазу та результатів лікування

Рекомендація 39. Рекомендовано включити оцінку ключових показників зупинки кровотечі та результатів лікування в місцеві системи менеджменту клінічної якості та безпеки (1B).

Під час тренінгів із надання допомоги при травмі слід наголошувати на ключовій ролі коагуляції в кінцевому результаті. Підвищення рівня знань і навичок лікарів у цій сфері має

бути невід'ємною частиною впровадження алгоритму.

Для оцінки якості медичної допомоги, наданої пацієнту із кровотечею після тяжкої травми, запроновано оцінювати наступні параметри якості.

- Час від моменту травми до початку втручання для зупинки кровотечі (хірургічне втручання або емболізація) у гіпотензивних пацієнтів, які не реагують на початкові реанімаційні заходи.

- Час від моменту прибуття до лікарні й до отримання повного аналізу крові (загальний аналіз крові, ПЧ, рівні фібриногену, кальцію, віскоеластометрія [за наявності]).

- Відсоток пацієнтів, які отримують правильне лікування відповідно до результатів аналізів крові.

- Відсоток пацієнтів, які отримали транексамову кислоту протягом 3 год після травми.

- Хірургічні методи контролю ушкоджень, що застосовуються відповідно до рекомендації 19.

- Початок тромбoproфілактики відповідно до рекомендації 37.

*Реферативний огляд підготувала **Марія Ареф'єва***

За матеріалами: Rossaint R., Afshari A. et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition. Crit Care. 2023. Mar 1;27(1):80.

Н. де Анджеліс^{1,2}, К.А. Шена¹, Ф. Марчеджіані¹ та співавт.

¹ Відділення колоректальної та травної хірургії, департамент DIGEST, Університетська лікарня Veaujon, AP-HP, Кліші, Париж, Франція;

² Медичний факультет, Університет Paris Cité, Париж, Франція

Профілактика, діагностика та лікування ятрогенних ушкоджень сечових шляхів при невідкладних хірургічних втручаннях на органах ШКТ

Рекомендації Всесвітнього товариства невідкладної хірургії (WSSES) 2023

Ятрогенне ушкодження сечових шляхів (IUTI) є тяжким ускладненням невідкладних операцій на органах шлунково-кишкового тракту (ШКТ), що призводить до збільшення післяопераційної захворюваності та смертності, а також має довгостроковий вплив на якість життя. За даними різних досліджень, частота IUTI варіюється від 0,3 до 1,5%. Цей гайдлайн був розроблений Всесвітнім товариством невідкладної хірургії (World Society of Emergency Surgery – WSES) після систематичного огляду літератури та міжнародної експертної дискусії з метою створення рекомендацій, заснованих на доказах, та підтримки лікарів-клініцистів і хірургів у профілактиці, діагностиці та лікуванні IUTI під час невідкладних операцій на органах ШКТ.

Ключові слова: ятрогенне ушкодження сечових шляхів, невідкладні операції на органах ШКТ, ушкодження сечоводів, ушкодження сечового міхура, сечовий катетер, стентування, антибіотикотерапія.

Актуальність

Ризик виникнення IUTI слід враховувати як при невідкладних, так і при планових хірургічних втручаннях на черевній і тазовій порожнинах [1], однак наразі існує обмежена кількість доказових даних щодо частоти цього ускладнення, а також ефективних стратегій його профілактики та лікування у невідкладній хірургії. Під час оперативного втручання можуть бути ушкоджені нирки, сечоводи, сечовий міхур і уретра, проте сечоводи вважаються найбільш уразливими органами, які часто піддаються ушкодженню [1]. Відомо, що гінекологічні, колоректальні та урологічні операції стають причиною IUTI у 64, 26 і 11% випадків відповідно [2]. Частота ятрогенного ушкодження сечоводів під час планової абдомінальної хірургії коливається від 0 до 1,5% [3-6]; цей показник збільшується при невідкладних хірургічних втручаннях. Місцеве запалення, спричинене дивертикулітом або ускладненим запальним захворюванням кишечника, фіброз внаслідок попередніх

операцій на черевній/тазовій порожнинах або променевої терапії, а також місцево-поширене новоутворення можуть бути пов'язані з анатомічними спотвореннями та призвести до більш складного хірургічного розсічення, що підвищує ризик виникнення IUTI [7-9]. Опубліковані дані щодо інтраопераційної діагностики та лікування IUTI в умовах невідкладної допомоги обмежені. Крім того, тривають дискусії щодо зв'язку між мінімально інвазивною хірургією та частотою IUTI [2, 10]. Більшість постопераційних IUTI (у 50-70% випадків) діагностуються з середньою затримкою у 10 днів після втручання [11, 12], що може призвести до потенційно тяжких ускладнень, таких як уринома та утворення абсцесу, стриктура сечоводу, ренальна аутотрансплантація та втрата нирки [13]. IUTI можуть додатково сприяти розвитку або погіршенню гострого ураження нирок, яке має місце у 17,4% пацієнтів, що перенесли велику невідкладну операцію на черевній порожнині [14].

Ключові питання**Питання № 1: Якою є ефективність профілактичних заходів щодо виникнення IUTI під час невідкладних операцій на органах ШКТ?***Положення 1.1*

Тяжка дивертикулярна хвороба, колоректальний рак T4 стадії, попередні операції на черевній порожнині або органах малого таза, недоїдання та ожиріння є факторами ризику підвищеної складності хірургічного втручання та прогностичними чинниками IUTI. У разі наявності факторів ризику IUTI, пов'язаних із пацієнтом і захворюванням, ми рекомендуємо хірургічній команді розглянути профілактичні заходи, обговорюючи з пацієнтом їхні можливі ризики та переваги.

Слабка рекомендація, низька якість доказів (рівень доказовості 2C). Ступінь узгодженості: 98%.

Положення 1.2

Спеціальне передопераційне візуалізаційне дослідження для оцінки анатомічних орієнтирів і подальший вибір оптимального оперативного доступу до черевної порожнини (наприклад, розміщення троакара або лапаротомний розріз) є ефективними та надійними стратегіями для запобігання виникненню IUTI.

Слабка рекомендація, дуже низька якість доказів (рівень доказовості 2D). Ступінь узгодженості: 90%.

Положення 1.3

Встановлення уретральних стентів слід розглядати як цінну стратегію для профілактики та виявлення ятрогенного ушкодження сечоводу у відібраних пацієнтів з групи високого ризику, яким проводиться відкрита та мінімально інвазивна екстрена операція на органах ШКТ. У відібраних пацієнтів з групи високого ризику використання флуоресцентних та з підсвічуванням уретральних катетерів слід розглядати як корисний інструмент при проведенні мінімально інвазивної хірургії.

Слабка рекомендація, низька якість доказів (рівень доказовості 2C). Ступінь узгодженості: 98%.

Положення 1.4

Флуоресцентні барвники (внутрішньосечоводний індоціанін зелений і внутрішньовенний

метиленовий синій) можуть бути розглянуті як допоміжні засоби для ідентифікації сечоводу в режимі реального часу та профілактики IUTI в окремих пацієнтів, яким проводять мінімально інвазивну екстрену операцію на органах ШКТ, у разі очікуваних труднощів із визначенням локалізації сечоводів.

Слабка рекомендація, низька якість доказів (рівень доказовості 2C). Ступінь узгодженості: 94%.

Питання № 2: Які існують стратегії лікування інтраопераційно виявлених IUTI та які критерії для прийняття рішення слід враховувати?*Положення 2.1*

Невідкладна інтраопераційна діагностика та визначення стадії IUTI відповідно до гемодинамічного статусу пацієнта є важливими умовами для забезпечення оптимального лікування та зниження післяопераційної захворюваності та смертності. У осіб із групи високого ризику слід зважати на високий рівень підозри на IUTI.

Слабка рекомендація, низька якість доказів (рівень доказовості 2C). Ступінь узгодженості: 94%.

Положення 2.2

Золотим стандартом інтраопераційного виявлення IUTI є діагностична цистоскопія з ретроградною пієлограмою. Проведення цієї процедури вимагає, щоб пацієнт був гемодинамічно стабільним і знаходився у певній позиції під час втручання. Крім того, існують обмеження, пов'язані з наявністю спеціального обладнання (наприклад, мобільний рентгенапарат типу C-дуга, операційна із захищеними від радіації стінами та дверима, операційний стіл, сумісний із C-дугою) та досвідченістю уролога. Альтернативні діагностичні інструменти, такі як інтраопераційні тести з барвником (наприклад, внутрішньовенна ін'єкція індігокарміну), безпосереднє обстеження сечоводу або ретроградна його катетеризація, можуть бути використані як допоміжні заходи для виявлення IUTI, коли попередні умови не виконуються.

Слабка рекомендація, низька якість доказів (рівень доказовості 2C). Ступінь узгодженості: 96%.

Положення 2.3

У випадку підтвердженого IUTI інтраопераційна корекція є кращим варіантом залежно від стану пацієнта та досвідченості уролога (див. положення 2.5, 3.5, 3.6 і 3.7).

Слабка рекомендація, низька якість доказів (рівень доказовості 2C). Ступінь узгодженості: 94%.

Положення 2.4

У випадку IUTI, яке виникло під час проведення мінімально інвазивного втручання, може бути виконана лапароскопічна/роботизована корекція за наявності достатнього хірургічного досвіду. У разі недостатнього хірургічного досвіду може бути застосований підхід drain now, fix later («дренувати зараз, усунути пізніше») або розглянута можливість переходу на відкриту операцію для усунення IUTI.

Слабка рекомендація, низька якість доказів (рівень доказовості 2C). Ступінь узгодженості: 96%.

Положення 2.5

Внутрішньоочеревинні ушкодження сечового міхура мають бути безпосередньо усунені двошаровим адсорбуючим швом. Сечовий катетер має бути встановлений на період щонайменше 7 діб. Перед його видаленням обов'язковим є отримання негативного результату ретроградної цистографії. Стентування сечоводу або встановлення нефростомічних трубок є можливим у разі обширних ушкоджень сечового міхура або ушкоджень поблизу отворів сечоводів.

Сильна рекомендація, докази середньої якості (рівень доказовості 1B). Ступінь узгодженості: 98%.

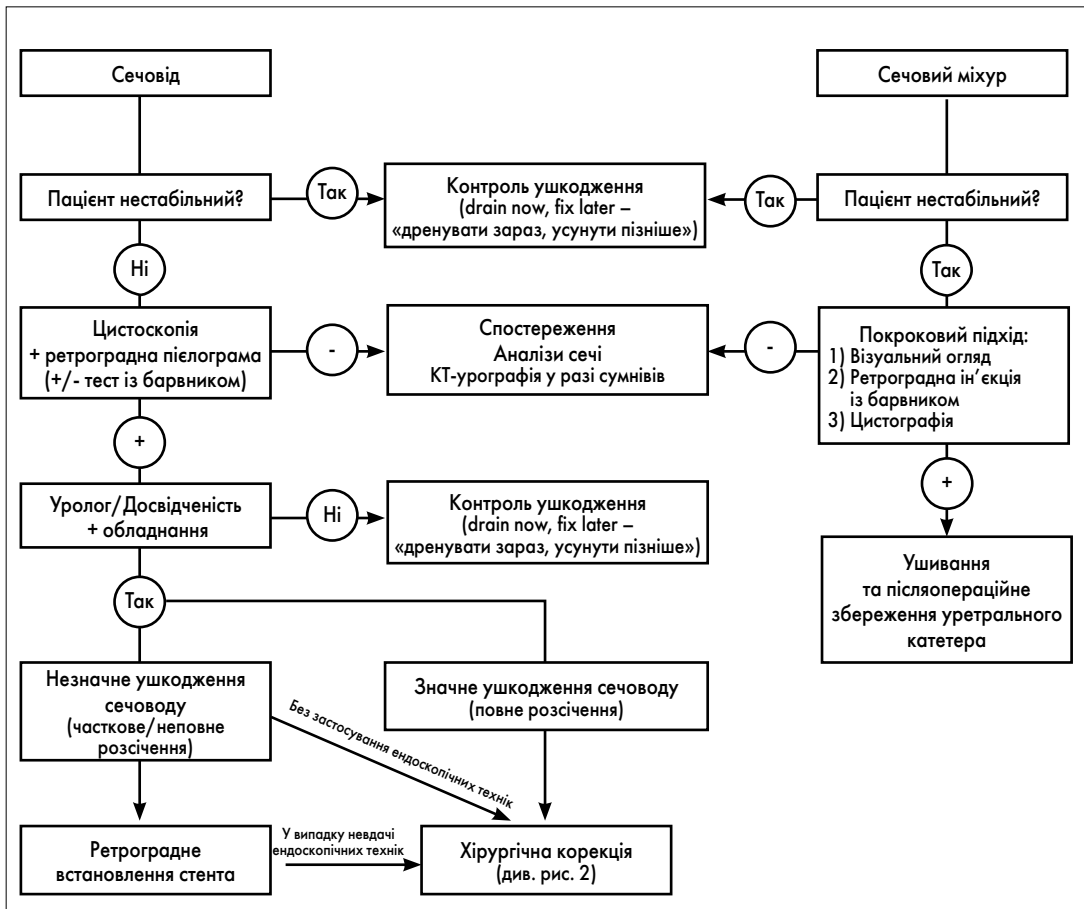


Рис. 1. Алгоритм прийняття рішень у випадку інтраопераційної підозри на IUTI під час екстреного хірургічного втручання на органах ШКТ

На рис. 1 представлено алгоритм прийняття рішень у випадку інтраопераційного діагностування IUTI.

Питання № 3: У випадку IUTI, виявленого після операції, які можливі стратегії лікування та оптимальний час для втручання?

Положення 3.1

Визначення біохімічних маркерів у сироватці та перитонеальній рідині можна розглядати як корисний діагностичний інструмент у випадку підозри на IUTI, якщо КТ-урографія недоступна або в умовах обмежених ресурсів. IUTI часто асоціюється із підвищенням рівня сироваткових маркерів запалення (наприклад, С-реактивний білок), зниженням функції нирок, підвищенням концентрацій креатиніну та сечовини в перитонеальній рідині або змінним співвідношенням креатиніну в перитонеальній рідині.

Сильна рекомендація, докази середньої якості (рівень доказовості 1С). Ступінь узгодженості: 90%.

Положення 3.2

КТ-урографія як з нефрографічною, так і з екскреторною фазами є золотим стандартом післяопераційної діагностики IUTI.

Сильна рекомендація, докази середньої якості (рівень доказовості 1В). Ступінь узгодженості: 98%.

Положення 3.3

Ятрогенне ушкодження сечоводу, діагностоване після операції, необхідно усувати якомога швидше, щоб уникнути ускладнень і сепсису.

Сильна рекомендація, докази середньої якості (рівень доказовості 1В). Ступінь узгодженості: 100%.

Положення 3.4

При частковому розсіченні сечоводу мінімально інвазивні техніки (ендоскопічні або радіологічні), такі як ретро- або антероградне розміщення стента, слід застосувати як лікування першої лінії.

Сильна рекомендація, низька якість доказів (рівень доказовості 1С). Ступінь узгодженості: 98%.

Положення 3.5

Уретероуретеростомія є хірургічною технікою, якій надають перевагу для лікування IUTI верхньої та середньої третини сечоводу. Анастомоз повинен бути стентований і, якщо можливо, вкритий очеревиною або іншою тканиною.

Сильна рекомендація, докази низької якості (рівень доказовості 1С). Ступінь узгодженості: 96%.

Положення 3.6

IUTI нижньої третини сечоводу потребує прямої реімплантації. Якщо це неможливо, показані більш складні процедури, такі як техніка psoas hitch або Boari flap. Необхідно встановити уретральний стент.

Сильна рекомендація, докази низької якості (рівень доказовості 1С). Ступінь узгодженості: 98%.

Положення 3.7

Великі внутрішньоочеревинні ушкодження сечового міхура, діагностовані після операції, слід усувати хірургічним шляхом, як зазначено вище (положення 2.5), тоді як післяопераційне нехірургічне лікування із встановленням сечового катетера може бути розглянуте у випадку ізольованих неускладнених (без ознак перитоніту чи кишкової непрохідності) внутрішньо- та позаочеревинних ушкоджень. При внутрішньоочеревинних ушкодженнях сечового міхура слід встановлювати на період щонайменше 7 діб, при позаочеревинних ушкодженнях сечового міхура – не менш ніж на 5 діб. Перед видаленням катетера обов'язковим є отримання негативного результату ретроградної цистографії.

Сильна рекомендація, докази низької якості (рівень доказовості 1С). Ступінь узгодженості: 92%.

На рис. 2 представлено алгоритм прийняття рішень у випадку післяопераційного діагностування IUTI.

Питання № 4: Якою є ефективність антибіотикотерапії у випадку IUTI? Які антибіотики та тривалість їх застосування є рекомендованими?

Положення 4.1

У разі інтраопераційного діагностування IUTI не слід призначати антибактеріальну терапію.

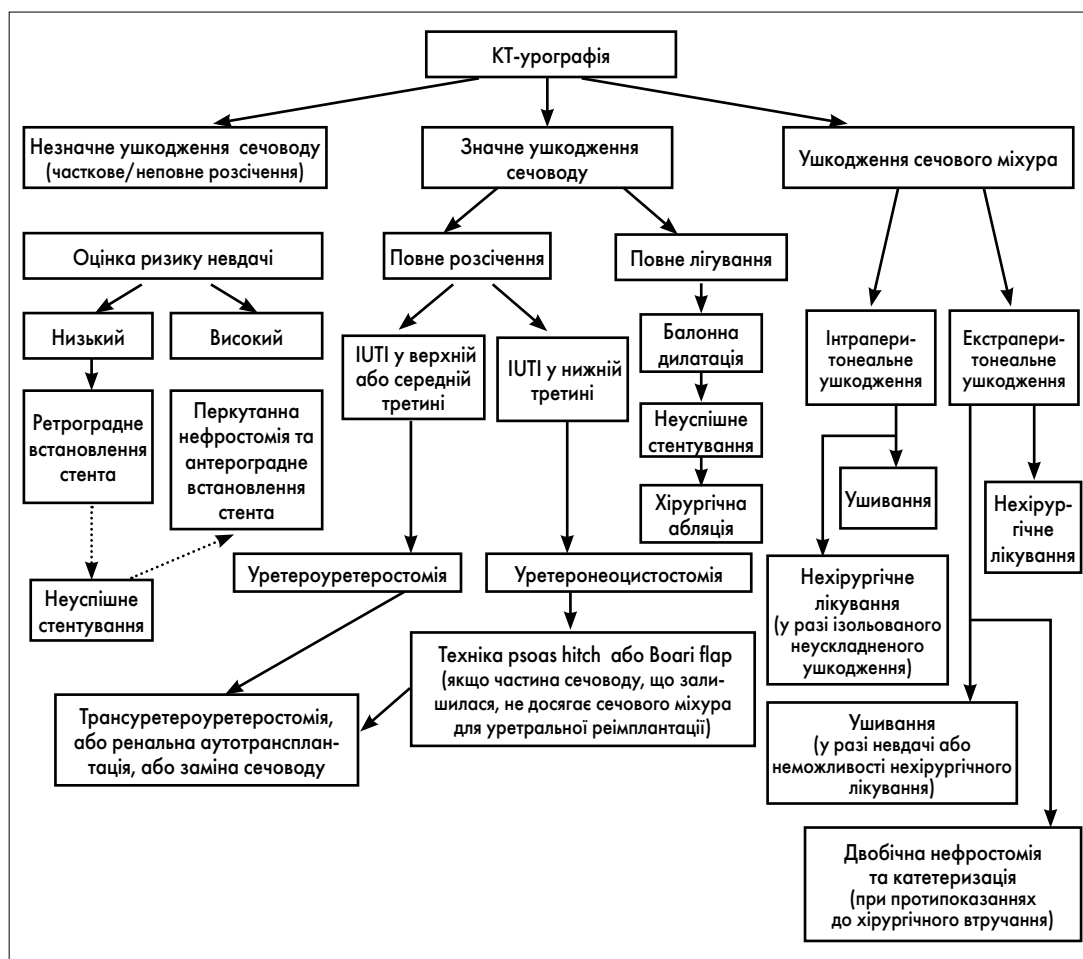


Рис. 2. Алгоритм прийняття рішень у випадку післяопераційної підозри на IUTI під час екстреного хірургічного втручання на органах ШКТ

Слабка рекомендація, докази дуже низької якості (рівень доказовості 2D). Ступінь узгодженості: 81%.

Положення 4.2

Емпіричну антибіотикотерапію із застосуванням антибіотиків широкого спектра дії проти *Enterobacteriaceae* та *Enterococci* у поєднанні з адекватним і своєчасним контролем джерела інфекції рекомендується розпочинати якнайшвидше у випадку діагностування IUTI з ознаками інфекції, сепсису або септичного шоку. Дозу та час введення антибактеріальних препаратів слід адаптувати до ваги пацієнта, ниркового кліренсу та функції печінки.

Антибіотикотерапію необхідно призначати з урахуванням результатів виділення гемокультури та мікробіологічних посівів.

Сильна рекомендація, докази високої якості (рівень доказовості 1B). Ступінь узгодженості: 100%.

Положення 4.3

Емпірична протигрибкова терапія не рекомендована при IUTI.

Сильна рекомендація, докази середньої якості (рівень доказовості 1C). Ступінь узгодженості: 98%.

Положення 4.4

За наявності адекватного контролю джерела інфекції рекомендується проведення короткого

курсу антибіотикотерапії (3-5 днів) із ранньою повторною оцінкою клінічного перебігу та лабораторних показників, у тому числі у критично хворих пацієнтів.

Сильна рекомендація, докази високої якості (рівень доказовості 1A). Ступінь узгодженості: 100%.

Положення 4.5

У пацієнтів із постійним сечовим катетером або стентами сечоводів, у яких після IUTI розвиваються симптоматичні інфекції сечових шляхів, слід розпочати емпіричну антибіотикотерапію та продовжувати її до моменту, коли буде ідентифіковано збудника та визначено його чутливість до антибіотиків.

Слабка рекомендація, помірні докази (рівень доказовості 2B). Ступінь узгодженості: 98%.

Висновки

IUTI, яке виникає під час екстреного хірургічного втручання на органах ШКТ, є серйозним ускладненням, яке потребує швидкої діагностики та лікування з метою уникнення подальшої захворюваності та смертності. Тому здійснення

профілактичних заходів та опанування стратегій лікування при інтра- або післяопераційному діагностуванні IUTI є вкрай важливими. Представлені рекомендації WSES роз'яснюють складний процес прийняття рішень у випадку виявлення IUTI під час екстреної операції на органах ШКТ. Цей гайдлайн містить огляд і критичну оцінку поточної літератури для розробки клінічних рекомендацій для лікарів-клініцистів і хірургів, які мають справу з IUTI. Треба визнати, що наразі існує обмежена кількість публікацій на цю тему; більшість наявних доказів отримано з ретроспективних досліджень середньої та низької якості. Однак, незважаючи на ці обмеження, колективний досвід та експертний консенсус дозволив сформулювати рекомендації, засновані на доказах, які були представлені та обговорені під час 10-го конгресу WSES у м. Пізі в червні 2023 року.

Реферативний огляд підготувала **Дарина Чернікова**

За матеріалами: de'Angelis N., Schena C.A., Marchegiani F. et al. 2023 WSES guidelines for the prevention, detection, and management of iatrogenic urinary tract injuries (IUTIs) during emergency digestive surgery. *World J Emerg Surg* 18, 45 (2023). doi.org/10.1186/s13017-023-00513-8.

О.М. Нестеренко, д. мед. н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Донецького національного медичного університету, Р.О. Ткаченко, д. мед. н., професор, завідувач курсу акушерської реанімації кафедри акушерства, гінекології і репродуктології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика

Від клінічних рекомендацій до клінічної практики: сучасні можливості знеболення в онкохірургії, паліативній медицині та амбулаторних умовах

За матеріалами конференції

Протягом життя 25-50% людей у світі страждають на больовий синдром. Біль є однією з основних причин втрати працездатності та низької якості життя. У рамках науково-практичної конференції «AURA: щорічна школа медицини болю та знеболення», що відбулась у жовтні, спікери представили сучасні рекомендації й настанови в галузі лікування больового синдрому та особливості їх застосування у клінічній практиці.

Ключові слова: біль, рак, паліативна медицина, опіоїди, нестероїдні протизапальні препарати, декскетопрофен, мультимодальна аналгезія.



Завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Донецького національного медичного університету, доктор медичних наук, професор Олексій Миколайович Нестеренко представив надзвичайно актуальну для сьогодення доповідь

«Сучасні можливості знеболення в онкохірургії та паліативній медицині», де широко висвітлив сучасні тенденції в лікуванні болю у пацієнтів з онкологічними захворюваннями.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), онкологічні захворювання є однією з головних причин смерті в усьому світі. Так, у 2020 року від них померло майже 10 млн людей, а найбільш розповсюдженими видами раку (з точки зору кількості нових випадків) були наступні:

- рак грудної залози (2,26 млн випадків);
- рак легень (2,21 млн випадків);
- рак товстої та прямої кишки (1,93 млн випадків);
- рак передміхурової залози (1,41 млн випадків);
- рак шкіри (1,20 млн випадків);

- рак шлунка (1,09 млн випадків).

У 2020 році найбільш часто смерть констатували від наступних видів раку: рак легень (1,80 млн); рак товстої та прямої кишки (935 тис.); рак печінки (830 тис.); рак шлунка (769 тис.); рак грудної залози (685 тис.).

Таким чином, існує необхідність в удосконаленні методів протиракової та паліативної допомоги при прогнозованому збільшенні строків лікування онкологічних хворих та зростанні серед них числа таких, які будуть довше жити з активним онкологічним захворюванням, а отже, у все більшій кількості пацієнтів виникатиме потреба в адекватному знеболенні. Так, згідно з даними Н. Breivik et al. (2009), скарги на біль пред'являють від 50 до 90% онкологічних хворих.

Сучасний погляд на застосування опіоїдів в онкологічній практиці

Використання опіоїдів у пацієнтів онкологічного профілю на сьогодні викликає суперечки. Адже епідеміологічні дослідження показали, що ризик рецидиву та метастазування раку збільшується, якщо хірургічне видалення пухлини виконується під загальною анестезією із системним введенням опіоїдів. Було виявлено, що виживаність

пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями знижується при використанні загальної анестезії на основі опіоїдів. Криза опіоїдів як знеболювальних препаратів в онкології полягає в ризику прогресування раку при їх використанні в онкологічних пацієнтів (Triplot S. et al., 2021).

Питання впливу опіоїдів на імунну систему й канцерогенез є важливим моментом фармакотерапії гострого та хронічного болю. Спікер зауважив, що ця тема менш актуальна для онкологічних хворих на етапі паліативної медицини, коли різноспрямована медична діяльність, у тому числі фармакологічне лікування, зосереджена на забезпеченні якості життя. З іншого боку, вивчення впливу опіоїдів на розвиток і прогресування злоякісних новоутворень – нове та актуальне питання. Знання про імуносупресивні ефекти та канцерогенез, пов'язані з використанням опіоїдів, дозволяють припустити, що існують багатофакторні, складні механізми, які лежать у їх основі. Слід зауважити, що сучасні публікації вказують на необхідність обмеження використання опіоїдів для лікування гострого та хронічного болю (Kosciuczuk U. et al., 2020).

Сьогодні відбулася зміна парадигми менеджменту онкологічного болю. Старий підхід покладав в основу анестезії застосування опіоїдів, натомість як новий підхід базується на використанні регіонарної анестезії, ацетамінофену, нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) (Thota R.S. et al., 2019).

Анестезіологічний менеджмент в онкохірургії має запобігати періопераційній гіпералгезії та хронізації гострого післяопераційного болю, а також періопераційному імунному дистресу (імуносупресії), який призводить у післяопераційному періоді не тільки до розвитку гнійно-септичних ускладнень, а й до метастазування із прогресуванням онкологічного захворювання.

Професор О.М. Нестеренко навів періопераційні фактори, які впливають на прогресування раку (Zajaczkowska R. et al., 2018):

- трансфузія крові та препаратів крові, особливо тих, які зберігалися протягом тривалого часу;
- гіпотермія, яка призводить до викиду глюкокортикоїдів та порушення клітинної й гуморальної ланок імунної відповіді;
- стрес та біль, які пацієнти часто відчувають у періопераційному періоді, з викидами гормонів стресу, що впливає на клітинний імунітет, включаючи порушення активності НК-клітин;

- анестезіологічний менеджмент: вид анестезії (загальна або регіонарна), вибір певних анестетиків (особливо опіоїдів).

T.K. Oh et al. (2017) провели ретроспективне дослідження впливу післяопераційного використання високих доз опіоїдів на ризик рецидиву в пацієнтів, хворих на плоскоклітинний рак стравоходу (n=258). Дослідники встановили, що високі дози опіоїдів для післяопераційного знеболення виявилися значущим фактором, який підвищував ризик рецидиву (відношення ризиків [BP] – 2,162; 95% довірчий інтервал [ДІ] 1,583-2,954; p<0,0001). Разом із тим, за результатами цього дослідження, післяопераційне використання опіоїдів не впливало на загальну виживаність (BP-1,274; 95% ДІ 0,922-1,761; p=0,1422).

Ще одним негативним ефектом нераціонального використання опіоїдів є гіпералгезія. Це стан ноцицептивної сенсibiliзації, який характеризується парадоксальною реакцією, коли пацієнт, який отримує опіоїди для лікування болю, стає більш чутливим до певних больових подразників. Тип болю, який відчуває пацієнт, може бути таким же, як і основний біль, або відрізнятись від вихідного основного болю. Це явище може виникати при використанні дуже малих доз опіоїдів (на початку лікування), але найчастіше спостерігається при прийомі саме знеболювальних доз (Varzas-Schaffer G. et al., 2020).

Також розрізняють гіпералгезію, яка пов'язана з відміною прийому опіоїдів – це відчуття дифузного болю в суглобах та болю в тілі, що виникають при проведенні детоксикації після вживання опіоїдів або внаслідок пропуску запланованої дози (так звана «ломка»); цей період обмежений у часі, і біль може бути відкоригований НПЗП, клонідином, контрольованим зниженням дози опіоїдів (за бажанням) або строгим графіком їх дозування (Varzas-Schaffer G. et al., 2020).

Запобігти розвитку післяопераційної опіоїдної гіпералгезії дозволяють такі заходи, як використання епідуральної анестезії (навіть обмеженої тільки періопераційним періодом), зниження загальної (системної) запальної відповіді на хірургічну травму, застосування периферичної локо-регіонарної анестезії.

Мультимодальна аналгезія як сучасна стратегія знеболення онкологічних пацієнтів

Мультимодальна аналгезія – це застосування лікарських засобів і технік, які мають різні

механізми дії на периферичну й/або центральну нервову систему (можливе також поєднання з нефармакологічними техніками знеболення) задля забезпечення синергічного, адитивного ефекту та досягнення більш високої якості знеболення порівняно із застосуванням кожного препарату або техніки окремо (Chou R. et al., 2016).

Спікер навів стратегію обмеження використання опіоїдів в онкологічній практиці, в основі якої лежать принципи мультимодальної анальгезії (Thota R.S. et al., 2019):

- техніки регіональної анестезії (фасціальна блокада та центральна нейроаксіальна блокада);
- техніки місцевої інфільтраційної анестезії (ліпосомальний бупівакаїн);
- ацетамінофен, НПЗП;
- опіоїди виключно як анальгетики порятунку при нестерпному онкологічному болю;
- ад'юванти (габапептин, прегабалін, α_2 -агоністи, магнію сульфат, лідокаїн, дексаметазон);
- нефармакологічні техніки.

НПЗП як важлива складова знеболення в онкохірургії

За рекомендаціями Європейського товариства невідкладної медицини (EUSEM, 2020) неселективні НПЗП та коксиби однаково ефективні в лікуванні гострого болю. Комбіноване використання ацетамінофену (парацетамолу) та НПЗП забезпечує краще знеболення, ніж кожен препарат окремо. Парацетамол є ефективним ненаркотичним анальгетиком для лікування гострого болю з мінімальними побічними ефектами протягом тривалого часу застосування у вірно підібраній дозі. Таким чином, НПЗП та парацетамол є важливими компонентами мультимодальної анальгезії. Спікер зауважив, що передопераційне застосування НПЗП дозволяє знизити інтенсивність ноцицептивного потоку і ступінь периферичної й центральної сенситизації ноцицептивних структур, зменшити наслідки операційної травми та післяопераційний больовий синдром. Окрім того, НПЗП зменшують рівень медіаторів запалення саме в місці операційної травми, де блокують синтез простагландинів, і, таким чином, запобігають розвитку компенсаторної відповіді на операційну травму.

Крім того, цікавими є результати дослідження X. Zhao et al. (2017), які провели

метааналіз 16 досліджень за участю 202 780 пацієнтів, хворих на рак простати, грудної залози, легень та колоректальний рак, із метою виявити зв'язок між використанням НПЗП та метастазуванням у лімфатичні вузли й віддаленим метастазуванням. Було виявлено, що використання НПЗП до і після встановлення онкологічного діагнозу асоціювалося зі значним зниженням ризику віддалених метастазів, у тому числі в пацієнтів, хворих на рак простати та рак грудної залози.

Кетопрофен – один із найпотужніших лікарських засобів групи НПЗП, являє собою суміш двох стереоізомерів. Проте тільки правообертальний ізомер – декскетопрофен – має потужний знеболювальний і протизапальний ефект. Він інгібує циклооксигеназу (ЦОГ) у 2 рази активніше, ніж кетопрофен, та у 100 разів активніше, ніж лівообертальний ізомер кетопрофену.

Декскетопрофен (Дексалгін®) має здатність селективно блокувати NMDA-рецептори (іонотропні рецептори глутамату, що селективно зв'язують N-метил-D-аспартат), які беруть участь у модуляції больового імпульсу. Крім того, він інгібує утворення кінуренової кислоти, антагоніста NMDA, і чинить пряму та швидку дію на трансмісію болю. Ці два механізми дії декскетопрофену дозволяють використовувати препарат для проведення преанальгезії, тому його можна вважати повноцінною складовою мультимодальної анестезії. Для цього Дексалгін® слід вводити внутрішньовенно як компонент премедикації за 30-40 хв або втрутітьшом'язово за 40-60 хв до операції в дозі 50 мг (2 мл). Саме попереджувальне використання НПЗП дозволяє значною мірою усунути ефекти, пов'язані з активацією NMDA-рецепторів.

Вибір анестезії: як запобігти імносупресії та рецидиву раку

Професор О.М. Нестеренко зазначив, що доступні на сьогодні доклінічні дослідження вказують на те, що імносупресія, яка спричинена анестезією, може сприяти рецидиву певних видів раку. Леткі анестетики, морфін або синтетичні опіоїди чинять різноманітні ефекти на ракові клітини, що залежать від дози, тривалості та термінів їх використання. Водночас локо-регіонарна анестезія та анестезія пропофолом здатні зменшувати хірургічний

стрес, періопераційну імуносупресію та ангіогенез порівняно із загальною анестезією лєткими анестетиками та опіоїдами. Утім причинно-наслідковий зв'язок між анестетиками, імунною функцією, виживаністю та пролонгацією онкологічного захворювання ще належить з'ясувати в ході триваючих проспективних рандомізованих клінічних досліджень, які мають дати більш суттєву інформацію про вплив анестезії на рецидив раку після операції (Kim R., 2018).

Завдяки широкій терапевтичній дії, потужним протизапальним властивостям і мінімальному негативному впливу на систему вродженого імунітету лідокаїн може стати ідеальним препаратом в онкології, що дозволить істотно вплинути на результат лікування пацієнтів. Окрім уже доведених сприятливих ефектів періопераційного внутрішньовенного введення лідокаїну, наприклад для лікування післяопераційного болю та запалення у пацієнтів із раком грудної залози, відзначено також його антиметастатичний ефект. Тому необхідні подальші клінічні дослідження, які б оцінили ефекти введення лідокаїну в періопераційному періоді в онкохірургії (Chamaraux-Tran T.N. et al., 2017).

Однак, як зазначають I. Foo et al. (2021), внутрішньовенне введення лідокаїну може бути фатальним при неналежному його застосуванні. Співвідношення ризику та користі при внутрішньовенному введенні лідокаїну залежить від типу хірургічного втручання і від наявних факторів ризику у пацієнта, таких як супутні захворювання, хронічний больовий синдром. Автори стверджують, що внутрішньовенний лідокаїн слід розглядати як препарат «високого ризику». Рекомендовано введення лідокаїну в початковій дозі не більше 1,5 мг/кг, розрахованій виходячи з ідеальної маси тіла пацієнта, зі швидкістю інфузії протягом 10 хвилин. Після цього рекомендовано введення в дозі не більше 1,5 мг/кг/год протягом не більше 24 год за умови перегляду і повторної оцінки ефективності дозування.

Спікер наголосив, що внутрішньовенне введення лідокаїну не слід проводити одночасно з іншими техніками місцевої анестезії в період їх виконання. Крім того, його слід розпочинати не раніше ніж через 4 год від виконання будь-якої блокади нерва, як і починати виконання блокади нерва лише через 4 год після припинення внутрішньовенного введення лідокаїну.

Сучасні можливості знеболення в паліативній медицині

У рейтингу за індексом якості смерті Україна посідає 69-те місце у світі з 80 держав (The 2015 Quality of Death Index, The Economist Intelligence Unit, 2015). На сьогодні в українській медичній статистиці відсутній системний підхід, котрий би надавав на основі детального, сфокусованого й структурованого аналізу інформацію щодо смертності, захворюваності, поширеності термінальних стадій онкологічних та інших захворювань, які потребують паліативної допомоги. Таким чином, із достатньо високим ступенем достовірності неможливо сказати, скільки людей в Україні закінчують своє життя в муках або живуть із хронічним больовим синдромом, як, де і скільки з них мають постійний доступ до ефективного знеболення.

Паліативна допомога – це комплекс заходів, спрямованих на поліпшення якості життя пацієнтів із діагнозом, який загрожує їхньому життю, шляхом запобігання та полегшення їхніх страждань (Генеральна асамблея ООН, 2010). Паліативна допомога є визнаним компонентом права на найвищий досяжний стандарт здоров'я, який гарантується статтею 12 Міжнародного пакту про економічні, соціальні та культурні права, а також статтею 24 Конвенції ООН із прав дитини.

Пацієнти із загрозовими для життя захворюваннями потребують лікування, націленого на одужання, але вони також потребують паліативної допомоги, спрямованої на знеболення та підвищення якості життя. Близько 80% пацієнтів на пізніх стадіях раку мають скарги на біль від помірного до сильного, так само як і пацієнти з іншими загрозовими для життя невиліковними захворюваннями. Досягнення сучасної медицини, нові знання про формування та лікування больових синдромів дозволяють успішно усувати фізичний біль у більшості випадків. У випадках тривалого сильного болю розвивається хронічний больовий синдром, характерний для багатьох хронічних захворювань та практично для всіх поширених видів злоякісних пухлин у III-IV клінічній стадії.

Типи хронічного болю

Хронічний біль, зокрема при прогресуючому раку (III-IV стадії), може бути постійним або нападаподібним, залежно від локалізації

патологічного джерела, його поширеності або попереднього лікування.

За інтенсивністю біль поділяють на слабкий, середній, сильний і дуже сильний, який кваліфікують також як «нестерпний» біль. З урахуванням рекомендацій Міжнародної асоціації з вивчення болю (IASP) виділяють різні патогенетично зумовлені типи болю, залежно від джерела його походження. Кожен тип болю спричинений різним ступенем ушкодження м'язких тканин, кісток і внутрішніх органів як злоякісною пухлиною, так і метастазами:

- ноцицептивний біль
 - а) соматичний (ураження кісток; м'язких тканин; м'язовий спазм);
 - б) вісцеральний (канцероматоз серозних оболонок; гідроторакс; асцит; перерозтягнення стінок порожнистих органів або капсули паренхіматозних органів);
- нейропатичний біль (внаслідок подразнення або ушкодження неврологічних структур);
- каузалгія (біль, посилений симпатичною іннервацією – змішане порушення периферичної іннервації у первинних ноцицептивних та постгангліонарних симпатичних волокнах внаслідок росту пухлини).

Патопсихологічні наслідки персистування хронічного болю

Нейрофізіологічні реакції та патобіохімічні зміни при хронічному болю призводять до розвитку патопсихологічних змін у головному мозку, що формує стійкий хронічний больовий синдром, який у термінальний період життя значно відрізняється від гострого болю багатьма проявами, зумовленими стійкістю та силою болю, що відчуває пацієнт. До таких проявів відносять суттєві зміни психіки, зокрема виникнення стійкого до медикаментів та інших терапевтичних дій больового синдрому.

Біль, що завдає фізичних страждань пацієнту, часто деформує його психіку. Нестерпний фізичний біль та психологічні переживання призводять до відчаю, до відчуття безсилля перед обставинами, самотності та непотрібності суспільству, залежності від лікарів і найближчого оточення. Патопсихологічні зміни при тривалому інтенсивному больовому синдромі можуть призводити

до суїциду. Патопсихологічні наслідки персистування хронічного болю потребують особливої уваги з боку медичного персоналу, а в разі їх діагностування у пацієнта – залучення до лікування фахівців із психічного здоров'я.

Комплекс діагностичних критеріїв для оцінки хронічного больового синдрому

- Збір анамнезу хронічного больового синдрому:
 - тривалість, інтенсивність, тип проявів, локалізація;
 - фактори, які посилюють або послаблюють інтенсивність хронічного больового синдрому;
 - лікувальні засоби, які були використані раніше, та їхня ефективність.
- Клінічний огляд пацієнта, дані якого дають інформацію про характер і поширеність онкологічного процесу або інших причин болю; оцінка фізичного, неврологічного та психічного статусу пацієнта.
- Оцінка інтенсивності больового синдрому (як на початку лікування, так і в процесі лікування болю з метою оцінки ефективності знеболення):
 - 5-бальна шкала вербальних оцінок інтенсивності хронічного болю: 0 – болю немає, 1 бал – слабкий, 2 бали – помірний, 3 бали – сильний, 4 бали – надсильний біль;
 - візуально-аналогова шкала інтенсивності болю від 0 до 100% у вигляді лінії довжиною 10 см, на якій пацієнт сам відмічає силу болю.

Загальні клінічні підходи до лікування хронічного больового синдрому

- Системна фармакотерапія: переважно неінвазивне (ентеральне та трансдермальне), а також парентеральне введення анальгетиків.
- Локальна фармакотерапія: епідуральне, інтратекральне, інтравентрикулярне введення анальгетиків.
- Блокада нервів, нейролізис, кріоаналгезія.
- Електростимуляційна аналгезія: черезшкірна, спінальна, церебральна.
- Деструктивна нейрохірургія: термокоагуляція ганглію Гассера, висока черезшкірна хордотомія, відкрита хордотомія.
- Психотерапія.

- Допоміжні методи (корсети, протези, протипролежневі пристрої та ін.).

Медикаментозне лікування, спрямоване на контроль хронічного болю, засноване на концептуальному уявленні про те, що, виходячи з можливостей сучасної клінічної медицини, зокрема фармакотерапії високоефективними анальгетиками, біль може бути купіруваний у 80-90% хворих (у тому числі у пацієнтів із IV стадією онкологічного захворювання). Медикаментозна знеболювальна терапія полягає в застосуванні таких класів лікарських засобів, як НПЗП, наркотичні анальгетики та ад'ювантні препарати.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ та Міжнародної асоціації паліативної та хоспісної допомоги (IARNС) (2008), існують три основні рівні знеболення при хронічному больовому синдромі в онкологічних пацієнтів:

I рівень – за наявності слабкого болю призначають ненаркотичні анальгетики та НПЗП, за необхідності – із використанням ад'ювантних препаратів, дія яких спрямована на потенціювання дії анальгетиків та контроль інших симптомів захворювання, зокрема шляхом використання седативних препаратів;

II рівень – за наявності помірного болю при неефективності монотерапії ненаркотичними анальгетиками додатково до препаратів I рівня призначають слабкі наркотичні анальгетики, а також вищезгадані ад'ювантні препарати;

III рівень – за наявності сильного, нестерпного болю та неефективності терапії препаратами I-II рівнів призначають препарати потужних опіоїдних анальгетиків із групи морфіну, не виключаючи при цьому застосування ненаркотичних анальгетиків та ад'ювантних препаратів.

Отже, застосування принципів мультимодальної аналгезії посідає важливе місце в сучасному лікуванні пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Адже цей підхід передбачає використання препаратів, що мають диференційований вплив на різні ланки процесу ноцицепції. Завдання мультимодальної аналгезії – досягти адекватного знеболення за рахунок синергічного ефекту різних анальгетиків, що дозволяє призначити їх у мінімальних дозах при зниженні частоти побічних ефектів.



Доповідь «Мультимодальна аналгезія в амбулаторній практиці» представив завідувач курсу акушерської реанімації кафедри акушерства, гінекології і репродуктології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Руслан Опанасович Ткаченко.

Біль є однією з найчастіших причин візиту до лікаря загальної практики (Green L.A. et al., 2003). Серед дорослого населення близько 90% осіб відчувають біль принаймні один раз на місяць, 42% мають щоденний біль, а 22% усіх пацієнтів первинної медичної допомоги живуть із хронічним болем. На больовий синдром протягом життя страждають 25-50% людей, він є основною причиною втрати працездатності та низької якості життя (Fornasari D., 2014).

Дані літератури вказують, що лікарі загальної практики мають низьку задоволеність лікуванням пацієнтів із хронічним болем, і лише 34% лікарів первинної ланки почувуються комфортно під час ведення таких пацієнтів (O'Rourke J.E. et al., 2007). Окрім того, 82% лікарів вважають, що вони не мають належної підготовки в медичному університеті (або інституті післядипломної освіти) для лікування пацієнтів із хронічним болем (Upshur C.S. et al., 2006). Найбільш поширеними типами болю у пацієнтів, які звертаються до лікаря загальної практики, є біль у спині, головний біль, біль у суглобах, кінцівках, грудях, животі (Gurege O. et al., 1998).

Крім того, існує проблема недооцінювання медичним персоналом інтенсивності болю в пацієнта: у той час як 95% медичних працівників вважали, що аналгезія адекватна, лише 41% пацієнтів дійсно відчували полегшення болю.

Неадекватний контроль больового синдрому призводить до сенситизації центральних і периферичних нервових структур, змінюючи рецептори та їхні іонні канали, а також впливаючи на симпатичну нервову систему. При цьому різко підвищується ризик розвитку хронічного больового синдрому.

Певні групи анальгетиків діють на різні шляхи передачі больового імпульсу. Так, НПЗП чинять вплив на рівні периферичних структур, парацетамол – на рівні спіноталамічного шляху та головного мозку, опіоїди – на рівні спінального ганглію та головного мозку, а препарати для

загальної анестезії – тільки на рівні головного мозку. Таким чином, застосування комбінації різних анальгетиків дозволяє заблокувати больовий сигнал на різних рівнях, тим самим збільшуючи ефективність анальгезії. Це базовий принцип мультимодальної анальгезії, яка передбачає одночасне використання двох і більше анальгетиків із різними механізмами дії, що дозволяє досягти адекватної анестезії з мінімальною кількістю побічних ефектів (Kehlet H. et al., 1993).

Фармакологія лікування болю

Парацетамол

Парацетамол є одним із найбільш часто призначуваних анальгетиків через його високу ефективність і відносно незначні побічні ефекти. Цей препарат має як жарознижувальні, так і знеболювальні властивості, але не володіє протизапальною дією. Парацетамол працює шляхом модуляції центральних шляхів болю, включаючи антагонізм NMDA-рецепторів та інгібування гіпоталамічних простагландинів.

Спінкер зазначає, що стандартна доза парацетамолу в 1 г, призначена пацієнтам із масою тіла понад 50 кг (у дозі 20 мг/кг) кожні 4-6 год, у 46% із них забезпечує зменшення інтенсивності болю принаймні на 50%.

Слід зауважити, що в пацієнтів із печінковою або нирковою недостатністю, швидкою втрапою маси тіла та гіпоальбумінемією (оскільки активна вільна фракція препарату є більшою) дози парацетамолу мають бути зменшені. Парацетамол діє синергічно із НПЗП і, як було показано, зменшує загальну кількість морфіну, якої потребують пацієнти, особливо при призначенні в комбінації з іншими анальгетиками.

НПЗП

НПЗП є високоефективними в лікуванні гострого й хронічного болю та мають значний опіоїд-зберігаючий ефект (30-50%) (Frampton S., Quinlan J., 2009). Вони діють шляхом пригнічення ферментів ЦОГ-1 і ЦОГ-2, зменшуючи вироблення медіаторів запалення: простагліну, простагліну та тромбоксану, які вивільнюються у відповідь на uszkodження клітин, і є ключем до периферичної й центральної передачі та модуляції болю.

Професор Р.О. Ткаченко зауважив, що слід враховувати співвідношення ризику та користі від застосування НПЗП у кожного пацієнта, особливо у пацієнтів віком >65 років, а також в осіб

із серйозними супутніми захворюваннями, зокрема серцево-судинними, захворюваннями печінки та нирок. Крім того, усі пацієнти, які приймають НПЗП довше двох тижнів або у високих дозах, потребують захисту слизової оболонки шлунка.

Враховуючи можливий розвиток побічних ефектів на шлунково-кишковий тракт, науковці продовжують пошук «безпечних» НПЗП. Утім дослідження високоселективних НПЗП показали, що ризик розвитку інфаркту міокарда при їх застосуванні становить 13-15:10000, у той час як ризик гастроінтестинальних ускладнень від традиційних НПЗП – 7-10:10000.

З огляду на це останні надії досягти балансу між безпекою та ефективністю покладені на стереоселективні НПЗП. Один із таких препаратів – декскетопрофен (Дексалгін®) є активним S(+)-енантіомером кетопрофену та відносно збалансованим подвійним інгібітором ЦОГ-1 і ЦОГ-2 (Mauleón D. et al., 1996; Barbanoj M.I. et al., 2001). Створення препарату у вигляді триметамолової солі дозволило збільшити розчинність, зменшити час до досягнення максимальної концентрації у плазмі крові та забезпечити швидкий початок дії, скоротивши час його перебування у шлунку з метою зниження впливу вільної кислоти на слизову оболонку (Rodriguez M.I. et al., 2008).

На думку професора Р.О. Ткаченка, оптимальним режимом застосування препарату Дексалгін® є старт із парентерального введення протягом 1-2 днів із подальшим переходом на таблетовану форму препарату.

Крім системного застосування НПЗП, ефективним у лікуванні м'язово-скелетного болю є також їх застосування у вигляді місцевих форм, зокрема у формі гелю. На сьогодні більшість настанов рекомендують використовувати місцеві НПЗП (окремо або в поєднанні з іншими засобами) в алгоритмах лікування болю, пов'язаного із захворюваннями опорно-рухового апарату (McMahon S.V. et al., 2021).

Результати дослідження С.М. Vincent et al. (1999) показали, що дифузія кетопрофену з гелевої форми через шкіру була значно вищою, ніж у всіх інших досліджуваних НПЗП. Кетопрофен дифундував значно швидше та інтенсивніше, ніж інші НПЗП. Зокрема, було показано, що кетопрофен у формі гелю (Фастум® гель) проникав через шкіру на 281%, або у 3,8 раза, ефективніше, ніж диклофенак натрію.

Результати метааналізу 26 рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих досліджень (n=2853) продемонстрували, що місцеві НПЗП були ефективними та безпечними в лікуванні гострого болю. Непрямі порівняння окремих місцевих НПЗП показали, що кетопрофен був значно ефективнішим, ніж усі інші місцеві НПЗП, натомість як індометацин майже не відрізнявся від плацебо. Місцеві та системні побічні явища, а також відміна через побічну дію були рідкісними та не відрізнялися між місцевими НПЗП і плацебо (Mason L. et al., 2004).

Трамадол

Вважається, що трамадол, аналог кодеїну, діє як на опіоїдні μ -рецептори, так і шляхом інгібування зворотного захоплення норадреналіну та серотоніну. Така його мультирецепторна дія значно збільшує профіль побічних ефектів. На жаль, близько 7% загальної популяції не мають ферменту, необхідного для перетворення трамадолу на його активний метаболіт, і тому не отримують жодної знеболювальної користі (Vellucci et al., 2014).

Спікер зазначив, що трамадол знижує судомний поріг, тому його слід з обережністю застосовувати у пацієнтів з епілепсією, наркотичною та алкогольною залежністю. Хоча й існує дозозалежне підвищення ефективності трамадолу, навіть у дозі 150 мг він виявився менш ефективним, ніж 400 мг ібупрофену (Оксфордська таблиця болю, 2003). При такій дозі трамадолу побічні ефекти, наприклад запаморочення, млявість, нудота та блювання, є майже типовими.

Ад'юванти

Антидепресанти і протисудомні препарати все частіше використовують як частину мультимодального підходу для коротко- та довгострокового лікування болю через їх опіоїд-зберігаючий ефект.

Амітриптилін виявився ефективним у лікуванні хронічного та нейропатичного болю. Крім того, він також показав ефективність у профілактиці мігрени, діабетичної нейропатії, атипичного лицьового болю та фіброміалгії. Амітриптилін зменшує біль щонайменше на 50% протягом 3-6 тижнів після початку прийому порівняно з плацебо. У порівнянні з новими антидепресантами, такими як пароксетин і флуоксетин, амітриптилін більш ефективний у зменшенні інтенсивності болю, але асоціюється з більшою кількістю холінергічних побічних ефектів, зокрема сухістю

в роті, запамороченням, головним болем, порушенням настрою та збільшенням ваги. Спікер зауважив, що трициклічні антидепресанти проти-показані пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями, зокрема аритміями, оскільки можуть спричиняти ортостатичну гіпотензію та синусову тахікардію. Амітриптилін у поєднанні з трамадолом підвищує ризик виникнення судом.

Габапентин використовується для лікування нейропатичного болю, синдрому неспокійних ніг, діабетичної нейропатії та постгерпетичної невралгії. Препарат гірше переноситься, ніж прегабалін, із точки зору таких побічних ефектів, як запаморочення, сексуальна дисфункція, збільшення ваги та сонливість. Однак, оскільки вартість габапентину вдсятеро нижча від вартості прегабаліну, його, як правило, слід призначати першочергово (HSCIC, 2015).

Початкова доза 100 мг 3 рази на день може бути збільшена до 3600 мг на день за хорошої переносимості. Пацієнтам зазвичай призначають більшу дозу ввечері, щоб поліпшити сон.

Прегабалін показаний для лікування нейропатичного болю, фіброміалгії, генералізованого тривожного розладу. Дозозалежні побічні ефекти, такі як запаморочення та сонливість, виникають у 15-45% пацієнтів при дозах, що перевищують 600 мг на добу. Приблизно 18-28% пацієнтів припиняють прийом препаратів через побічні ефекти (Шотландська міжвузівська мережа з розробки методичних настанов — SIGN, 2013). Пацієнтам із нирковою недостатністю дозу слід зменшити, оскільки, як і габапентин, прегабалін виводиться у незміненому вигляді й може накопичуватися в організмі, що призводить до його токсичної дії. Зазвичай лікування починають зі 150 мг на день у 2-3 прийоми, збільшуючи дозу до загальної — 600 мг на день, із повільним титруванням протягом кількох тижнів залежно від переносимості пацієнтом (Joint Formulary Committee, 2016).

Мультимодальний підхід забезпечує оптимальне полегшення болю за мінімізації побічних реакцій. Збільшення дози препарату не завжди означає полегшення болю, але підвищує ризик виникнення небажаних ефектів. Необхідною умовою ефективного лікування болю є індивідуальний план, адаптований до фізіології та потреб пацієнта. Навчання хворих дає можливість успішного подолання больового синдрому в домашніх умовах, зменшує побічні ефекти, а також недоцільні подальші призначення.

Підготувала **Марія Пригода**

Ф. Янотті¹, П. Праті², А. Фіданца³, Р. Йоріо¹, А. Ферретті¹, Д.П. Прісто⁴

¹ Кафедра хірургічних і медичних наук та трансляційної медицини, Римський університет ла Сап'єнца, м. Рим, Італія

² Територіальне управління громадського здоров'я Західного Бергамо, Лікарня м. Тревізо, Італія

³ Кафедра ортопедичної хірургії та біоінженерії, Медична школа Стенфордського університету, м. Стенфорд, шт. Каліфорнія, США

⁴ Відділення ортопедичної хірургії, Госпіталь дель Мар, Автономний університет Барселони, м. Барселона, Іспанія

Профілактика перипротезної суглобової інфекції у пацієнтів групи високого ризику: клінічні настанови

В Україні кожний десятий пацієнт із деформуючими артрозами різної етіології потребує заміни суглоба. При цьому число хворих, яких готують до протезування колінного суглоба у вітчизняних клініках, тільки за останні роки збільшилося вдвічі. Вкрай важливим при цьому є профілактика періопераційних ускладнень, особливо у пацієнтів із коморбідною патологією, які складають групу високого ризику. Перипротезні суглобові інфекції є одним із найсерйозніших ускладнень тотальної артропластики суглоба, показник п'ятирічної смертності від якого зіставний із таким серед пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Представляємо до вашої уваги реферативний огляд клінічних настанов експертів Європейської асоціації колінного суглоба щодо профілактики перипротезної суглобової інфекції у пацієнтів групи високого ризику.

Ключові слова: клінічні настанови, перипротезна суглобова інфекція, тотальна артропластика суглоба, колінний суглоб, профілактика, фактори ризику.

1. Вступ

Перипротезні суглобові інфекції (ПСІ) є одним із найсерйозніших ускладнень тотальної артропластики суглоба (ТАС) загалом та тотальної артропластики колінного суглоба (ТАКС) зокрема. Вражає клінічний вплив цих інфекцій на здоров'я пацієнтів, а саме: показник п'ятирічної смертності після ПСІ зіставний із таким в онкологічних пацієнтів [1]. Крім того, показники повторної госпіталізації після експлантації вдвічі перевищують аналогічні показники при багатьох кардіологічних та онкологічних втручаннях [1], створюючи додатковий тягар для системи охорони здоров'я. У наш час, коли підвищення показників антибіотикорезистентності супроводжується зростанням кількості культурально-негативних ПСІ [2], основним аспектом реконструктивних

втручань у дорослих є профілактика періопераційних ускладнень, яка запобігає підвищенню частоти ПСІ та виникненню інфекцій м'язово-скелетної системи.

На даний час ефективні стратегії щодо профілактики ПСІ та зменшення їх негативних наслідків остаточно не визначені. Рішення щодо критеріїв відбору та обстеження пацієнтів, виявлення супутніх захворювань, кількісного визначення періопераційного ризику та застосування протиінфекційних заходів зазвичай приймає лікуючий лікар. При цьому діючих стандартизованих протоколів для профілактики ПСІ доволі небагато [3].

Таким чином, на сьогодні вкрай важливою є розробка інноваційного мультимодального періопераційного протоколу для профілактики ПСІ після ТАКС у пацієнтів

групи високого ризику. Для досягнення цієї мети Європейська асоціація колінного суглоба (ЕКА) сформувала трансатлантичну групу експертів, які займаються переважно питаннями та профілактикою ПСІ. На основі перегляду відповідних сучасних публікацій та рекомендацій, виданих загальноновизнаними міжнародними науковими товариствами, ці автори спершу проаналізували численні фактори ризику виникнення ПСІ (як із боку пацієнта, так і періопераційні), які можна коригувати, а згодом розробили настанови щодо кожної із трьох фаз (перед-, інтра- та післяопераційної) виконання ТАКС.

У представленому протоколі вказано думки експертів ЕКА, однак він не є консенсусним документом ЕКА.

2. Передопераційні фактори, які підвищують ризик виникнення ПСІ

2.1. Ожиріння

У відповідних клінічних настановах Американської академії хірургів-ортопедів (AAOS) [4] ожиріння вказується як помірний критерій підвищеного ризику ПСІ. За даними деяких досліджень, у пацієнтів, у яких індекс маси тіла (ІМТ) становить ≥ 35 кг/м², ризик виникнення ПСІ зростає у 2-6 разів [5, 6]. У відповідному консенсусному документі Американської асоціації хірургів, що виконують втручання на кульшовому та колінному суглобах (AANKS) запропоновано відтермінування тотальної артропластики суглоба у пацієнтів із ІМТ > 40 кг/м², особливо за наявності в них інших порушень, зокрема недостатньо контрольованого діабету або неповноцінного харчування [7].

2.2. Неповноцінне харчування

У 42,9% осіб із ожирінням виявляють парадоксальну неповноцінність харчування, коли на фоні висококалорійного раціону вміст необхідних поживних речовин є недостатнім [8], що супроводжується підвищеним у 5-7 разів ризиком виникнення тяжкого ускладнення в ділянці

післяопераційної рани [9] і зрештою призводить до ПСІ. Тому, щоб задовольнити післяопераційні метаболічні потреби організму і мінімізувати ризик виникнення ПСІ, спеціалісти наполегливо рекомендують призначати таким пацієнтам відповідні харчові добавки [10].

2.3. Цукровий діабет

Цукровий діабет є поширеним фактором ризику виникнення ускладнень після ТАС [11]. Раніше вважалося, що пацієнти з неконтрольованим цукровим діабетом мають у 2,8 раза вищий ризик виникнення інфекції після таких втручань [12, 13]. У нещодавніх дослідженнях встановлено, що у пацієнтів, які підлягають ТАС, дуже важливо здійснювати постійний контроль глікемії, адже, за даними численних досліджень, в осіб із періопераційною гіперглікемією (а не лише цукровим діабетом) виявлено значно вищий ризик виникнення ускладнень [14, 15]. *Доведено, що для виконання планової ТАКС оптимальними є наступні показники: рівень глюкози у крові від 110 до 180 мг/дл, показник рівня глюкози натще < 200 мг/дл і показник глікованого гемоглобіну $HbA_{1c} < 7,5-8\%$ [13-15].*

2.4. Паління

Вживання тютюну та паління є істотними факторами ризику, що сприяють поганому загоєнню ран та виникненню інфекції. При цьому доведено, що профіль ризику колишніх курців зіставний із таким осіб, які не палять. Щоб знизити ризик хірургічних ускладнень, слід відмовитися від тютюнопаління не менш ніж за чотири тижні до планового хірургічного втручання, що встановлено за даними кількох досліджень [16, 17]. Нормальним рівнем котиніну при його визначенні у сироватці крові вважають показник ≤ 10 нг/дл [18].

2.5. Деколонізація шкіри перед хірургічним втручанням

За результатами останніх досліджень, щоб знизити ризик виникнення ПСІ після

ТАС, запропоновано виконувати передопераційну деколонізацію шкіри хлоргексидином, оскільки цей препарат ефективніший, ніж звичайне мило, зокрема при його застосуванні реєструють нижчі показники інфекцій, викликаних метицилін-резистентними штамми *Staphylococcus aureus* (*MRSA*) [19, 20]. Крім того, доведено, що застосування октенідин-пальмітату (OL 11) знижує ризик виникнення інфекції ділянки хірургічного втручання (ІДХВ) [21].

2.6. Деколонізація порожнини носа

Рівень колонізації порожнини носа *S. aureus* корелює з підвищеним ризиком виникнення ІДХВ [22], тоді як застосування затверджених протоколів деколонізації сприяє зменшенню загальних показників інфікування [23]. *З огляду на це робоча група AAOS [4] запропонувала проводити передопераційну деколонізацію порожнини носа мупіроцином усім пацієнтам-носіям MRSA, обґрунтувавши це мінімальним потенційним ризиком подразнення слизової носа та відносно низькою вартістю препарату.*

3. Інтра- та періопераційні фактори, які підвищують ризик виникнення ПСІ

3.1. Видалення волосся в ділянці хірургічного втручання

За рекомендацією Kowalski et al. [24] усім пацієнтам, які підлягають плановій артропластиці суглоба, слід запропонувати видалення волосся, яке виконують машинками для стрижки, до переміщення пацієнта в операційну.

3.2. Періопераційне застосування антибіотиків

У зв'язку з підвищенням показників ПСІ, викликаних *MRSA* та грамнегативними бактеріями [25], останнім часом учені оспорожують ефективність класичної антибіотикопрофілактики одним препаратом перед проведенням ТАС [26]. З іншого боку, Sewick et al. [27] довели, що додавання до схеми антибіотикопрофілактики

ванкоміцину суттєво не знижує показники ІДХВ порівняно із призначенням лише цефазоліну, але зменшує загальну частоту інфекцій, викликаних *MRSA*. Зважаючи на це автори даного протоколу припустили, що профілактика ванкоміцином може бути ефективною лише у пацієнтів, які є підтвердженими чи потенційними носіями *MRSA* або мають алергію на цефалоспорицини. Крім того, доведено, що використання такої профілактичної стратегії мінімізує ризик виникнення інфекцій, викликаних ванкоміцин-резистентними штамми *Enterococcus* [26, 27].

3.3. Терміни періопераційного призначення антибіотиків

У відповідних настановах Центрів із контролю та профілактики захворювань США (CDC) вказано, що пацієнтам, які підлягають ТАС, показане одноразове застосування антибіотика, однак така рекомендація підтверджена дуже невеликою кількістю наукових праць [28, 29]. Доведено, що однократне періопераційне застосування антибіотика порівняно з багаторазовим його застосуванням не супроводжується підвищенням частоти ІДХВ/ПСІ [28].

Крім того, цікавим є факт, встановлений Inabathula et al. [30]: у пацієнтів групи високого ризику розширена післяопераційна антибіотикопрофілактика тривалістю до 7 днів призвела до статистично і клінічно значущого зниження показників 90-денного інфікування. Claret et al. [31] також довели зниження показників ПСІ при тривалій післяопераційній антибіотикотерапії, яку проводили під час ревізійних ТАС.

3.4. Деколонізація шкіри в ділянці хірургічного втручання

Найбільш ефективним препаратом для інтраопераційної обробки ділянки хірургічного втручання вважають хлоргексидину глюконат [10]; крім того, позитивні ефекти виявлено після подвійної обробки шкіри, до і після застосування

операційного покриття та після додавання спирту на етапі вторинної обробки шкіри [20, 32], що застосовували у якості профілактики ПСІ.

3.5. Внутрішньосуглобове зрошування

Останнім часом ведуться дослідження різних розчинів для інтраопераційного зрошування. У відповідних клінічних настановах Всесвітньої організації охорони здоров'я, CDC та Міжнародної консенсусної наради обґрунтовано застосування розведеного повідон-йоду під час хірургічних втручань [29, 33, 34]; за даними досліджень цитотоксичності, бактерицидний ефект від повідон-йоду виникає раніше, ніж уражаються окремі клітини людського організму [35]. Також проведено численні дослідження, щоб визначити оптимальне розведення повідон-йоду у фізіологічному розчині [36-38], що застосовується для зрошування. Cichos et al. [38] визначили мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) і час до загибелі бактерій для 1% розчину повідон-йоду, 0,05% розчину хлоргексидину глюконату та ванкомицину у концентрації 5 мкг/мл, що застосовували проти багатьох видів бактерій. Автори встановили, що розчин повідон-йоду, МІК якого становила 0,63%, елімінував усі досліджувані мікроорганізми відразу після застосування, і підсумували, що точне внутрішньосуглобове введення розчину повідон-йоду є ефективнішим, ніж подовжений час експозиції.

3.6. Антифібринолітичні препарати

Оскільки поширеним фактором ризику виникнення ПСІ та ІДХВ є післяопераційна гематома, у численні мультимодальні протоколи ТАКС нещодавно було введено рекомендацію із застосування транексамової кислоти; її призначення достовірно корелює зі зменшенням об'єму крововтрати та зниженням показників переливання крові без підвищення частоти тромбоемболічних ускладнень [40].

3.7. Закриття рани

Доведено, що тривале (>5 днів) дренивання рани підвищує ризик виникнення ПСІ до 13 разів [41]. Зважаючи на це основними заходами, що запобігають проникненню бактерій у суглобову щілину, є належне закриття операційної рани та післяопераційне спостереження за нею [41].

У нещодавніх дослідженнях щодо застосування із цією метою мононитки із насічками встановлено, що такий шовний матеріал забезпечує більш водонепроникний шов, не потребує зав'язування вузлів і може використовуватися для швидкого й косметичного закриття рани [42, 43]. Цікавими є також результати кількох метааналізів, у яких встановлено, що частота ІДХВ або інфекцій операційної рани зменшилася після накладання швів, оброблених триклозаном [44, 45]. Оскільки вологе середовище захищає ділянку розрізу від забруднення, встановлено, що використання пов'язок із гідроволокна, просочених сріблом, знижує частоту ускладнень післяопераційної рани, кількість необхідних перев'язок і частоту ПСІ у 4,6 раза [46, 47].

У пацієнтів групи високого ризику слід щодня обстежувати післяопераційну рану й, за потреби, здійснювати перев'язку, якщо призначено післяопераційне дренивання рани. Для зниження ризику виникнення ПСІ можна застосовувати вакуумну пов'язку (iVAC) або терапію рани негативним тиском (ТРНТ) [48].

3.8. Поверхні імплантатів

Оскільки основним етапом утворення біоплівки є адгезія бактерій до поверхні імплантата, було проведено кілька досліджень, де вивчали зв'язок між видом протезного біоматеріалу та підвищенням ризику виникнення ПСІ [49-51]. Завдяки технічному вдосконаленню протезних матеріалів і поверхонь було розроблено модифіковані моделі імплантатів із бактерицидними/бактеріостатичними поверхнями, зокрема вкриті антимікробними препаратами, що

забезпечують хімічну іммобілізацію патогенів, вкриті різноманітними антибактеріальними сполуками (полімером гентаміцину, гідрогелем DAC[®], сріблом та йодом), імпланти із мікротекстурованими поверхнями або поверхнями з антиадгезійною структурою. Незважаючи на це жоден із зазначених варіантів не вважається оптимальним: учені отримали різні результати щодо їх застосування і не досягли згоди на користь якоїсь конкретної бактерицидної поверхні [28].

3.9. Місцеве введення антибіотиків

У випадку гострих або хронічних ПСІ бактеріальну інфільтрацію виявляють переважно у суглобовій щілині, якій властива низька васкуляризація і більша толерантність до проліферації бактерій, що відбувається швидше, ніж місцева імунна реакція. У зв'язку із цим лікарі потребують стратегії, яка запобігатиме колонізації бактеріями та утворенню біоплівки, підтримуючи уповільнену й ослаблену імунну відповідь. За допомогою місцевого введення антибіотиків можна забезпечити їх високі концентрації, яких неможливо досягти при системному призначенні. Найвні дані про ефективність застосування під час первинної ТАКС кісткового цементу, імпрегнованого антибіотиками (КЦІА), є недостатньо достовірними [10, 21, 52].

В останніх дослідженнях значну увагу було приділено розсмоктувальним кулькам сульфату кальцію з додаванням антибіотиків, що зумовлено швидшим і тривалішим вивільненням із них антибіотиків порівняно із КЦІА і поліметилметакрилатними кульками. На відміну від останніх, кульки сульфату кальцію не потребують видалення із суглобової щілини і не виступатимуть потенційним стороннім тілом, яке б сприяло бактеріальній колонізації [53, 54]. За даними досліджень *in vitro* доведено, що застосування кульок сульфату кальцію пригнічує розмноження бактерій, запобігає первинній бактеріальній

колонізації та утворенню біоплівки із *MRSA*, *Staphylococcus epidermidis* і грам-негативних бактерій, забезпечуючи місцеві концентрації антибіотиків, що перевищують МІК і зберігаються до 39 днів. Однак при застосуванні кульок більшого об'єму зареєстровані різні ускладнення, зокрема транзиторна гіперкальціємія, дренивання операційної рани і гетеротопічна осифікація [55, 56].

4. Післяопераційні фактори, які підвищують ризик виникнення ПСІ

Пацієнти групи високого ризику виникнення ПСІ мають перебувати під післяопераційним спостереженням відповідно до спеціалізованих протоколів. Слід також врахувати, що застосування програм прискореного одужання зі скороченою тривалістю стаціонарного лікування супроводжується нижчими показниками ПСІ, ніж лікування за стандартними протоколами [20, 57]. Деякі автори описали типові часові закономірності динаміки показників С-реактивного білка (СРБ), швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), інтерлейкіну 6 (ІЛ-6) і D-димеру у ранньому післяопераційному періоді [58-64]. Доведено, що показник СРБ значно підвищується й досягає максимального рівня між 2-м і 3-м післяопераційними днями, а досягнувши вказаного максимуму, знижується до нормального рівня, що відбувається до початку другого післяопераційного тижня [25, 44, 48, 65]. ШОЕ зазвичай підвищується після 1-го післяопераційного дня, досягає максимуму на 5-й післяопераційний день і повертається до передопераційного рівня між 12-м і 26-м тижнями після операції [59, 62, 63]. Рівень сироваткового ІЛ-6 зазвичай підвищується у 1-й післяопераційний день, але знижується до передопераційного показника через два тижні після операції [58, 59, 62]. Рівень D-димеру, як правило, досягає максимуму у 1-й післяопераційний день, потім, на 2-й день, знижується майже до вихідного рівня і знову повільно

підвищується, досягаючи другого максимуму на 2-му післяопераційному тижні [61, 64]. Встановлено, що постійне підвищення або патологічні рівні наведених біомаркерів після ТАС є достовірними показниками для діагностики ранньої післяопераційної інфекції [60, 61, 64, 66].

5. Протокол профілактики ПСІ у пацієнтів групи високого ризику

Наведені рекомендації групи експертів ЕКА засновані на достовірних доказах того, що передопераційна оптимізація стану пацієнтів, яка полягає в лікуванні супутніх захворювань, може зменшити ризик виникнення ПСІ.

5.1. Калькулятор ризиків

Tan et al. [67] запропонували інноваційну цифрову модель калькулятора відносного ризику ПСІ, що визначає вплив демографічних, хірургічних та специфічних для пацієнта факторів на виникнення ПСІ. До демографічних факторів належать вік, етнічна приналежність, ІМТ, стать і наявність медичного страхування, тоді як хірургічними факторами є ділянка розташування суглоба та анамнез попередніх втручань, тобто первинних або ревізійних операцій. Специфічними для пацієнта факторами вважались усі основні супутні захворювання. Кумулятивні значення балів і відповідні прогнозовані показники ПСІ можна встановити, зібравши відповідні дані в кожному конкретному випадку. Ця модель була розроблена на підставі достовірних доказів того, що найбільш значущими факторами ризику виникнення ПСІ є зловживання наркотиками, ВІЛ-позитивний статус, наявність первинної коагулопатії, захворювання нирок, застійної серцевої недостатності, психозу, колагенозу, цукрового діабету, неповноцінне харчування, захворювання печінки, паління та високий ІМТ.

Зазначена вище група експертів ЕКА та автори цього протоколу, узявши за зразок

вказаний калькулятор ризиків [67], пропонують виконувати передопераційну стратифікацію всіх хворих, які підлягають ТАС, виявляючи пацієнтів групи високого ризику, у яких прогнозований відносний ризик виникнення ПСІ становить $>10\%$ (130 балів). У цьому документі автори представили клінічний протокол профілактики ПСІ, первинно розроблений для пацієнтів із високим ризиком, однак дію цього протоколу можна поширити на всіх хворих, які підлягають ТАС, впровадивши зазначені у ньому перед-, інтра- та післяопераційні заходи.

5.1.1. Передопераційні заходи

У передопераційному періоді основними профілактичними факторами є навчання пацієнта та оптимізація його стану (табл. 1). Щонайменше за 30 днів до хірургічного втручання слід провести попереднє обстеження пацієнта, яке передбачає консультації відповідних спеціалістів, щоб, за можливості, оптимізувати лікування супутніх захворювань.

Група авторів цього протоколу рекомендує пацієнтам із $\text{ІМТ} >35 \text{ кг/м}^2$ і високим ризиком виникнення ПСІ, а також пацієнтам із $\text{ІМТ} >40 \text{ кг/м}^2$ і середнім або низьким ризиком виникнення ПСІ відкласти ТАС й оптимізувати свій стан, отримавши консультації у сфері харчування та баріатричної хірургії [4, 7, 68, 69]. У разі стійкого високого ІМТ, поєданого з інвалідизуючим болісним остеоартрозом, основними методами профілактики є інтраопераційні заходи.

Пацієнтам із незадовільним передопераційним харчовим статусом слід оптимізувати раціон, поставивши за мету досягнути кількість лімфоцитів >1500 клітин/мл, показник альбуміну $>3,5$ г/дл, рівень цинку >5 мг/дл і показник трансферину >200 мг/дл [8-10].

Особам із гіперглікемією та цукровим діабетом ТАС слід відкласти до досягнення наступних передопераційних серологічних показників [13, 14]:

Таблиця 1. Профілактичні заходи у пацієнтів групи високого ризику (>130 балів), які мають резистентність до *MRSA*

Високий ризик виникнення <i>MRSA</i> -інфекції	Заходи	
Пацієнти з високим ризиком виникнення інфекції, викликаної <i>MRSA</i> :		
- Особи з мікробною колонізацією носа + мешканці будинку престарілих	Деколонізація порожнини носа Деколонізація шкіри	Мупіроцин – двічі на добу протягом 5 днів Ванна із хлоргексидином – щодня протягом 5 днів перед операцією
- Медичні працівники	Антибіотикопротекція	Профілактичне застосування ванкоміцину в дозі 15-20 мг/кг, поєднаного зі стандартним антибіотиком
Заклади із високою поширеністю <i>MRSA</i>	Місцеве застосування антибіотиків	Кульки сульфату кальцію з ванкоміцином

- рівень глюкози натще <180 мг/дл;
- рівень глюкози після їди <200 мг/дл;
- рівень глікованого гемоглобіну HbA_{1c} <7,5%;
- рівень фруктозаміну <292 мкмоль/л.

Пацієнтам-курцям автори цього протоколу рекомендують кинути палити не пізніше ніж за чотири тижні до втручання, щоб забезпечити під час операції показник котиніну у сироватці крові на рівні ≤ 10 нг/дл [16, 17].

Крім того, автори пропонують скринінг на назальне носійство *MRSA* та лікування позитивних пацієнтів відповідною формою мупіроцину, який застосовують двічі на день протягом 5 днів перед операцією [70]. Ще одна рекомендація пацієнтам групи високого ризику – приймати ванну з милом/розчином, що містить хлоргексидин, або використовувати серветки із хлоргексидину глюконатом напередодні хірургічного втручання та вранці після нього.

У пацієнтів із високим ризиком виникнення ПСІ, викликаної *MRSA* (позитивний результат посіву з носа, є мешканцями будинку престарілих або медичними працівниками), автори рекомендують щодня приймати ванну із хлоргексидином протягом 5 днів

перед операцією (табл. 1). Передопераційну підготовку шкіри слід проводити в домашніх умовах шляхом гоління електричними машинками для стрижки.

5.1.2. Інтраопераційні заходи

У пацієнтів із високим ризиком виникнення ПСІ дуже важливою є періопераційна антибіотикопротекція. Зважаючи на це група авторів даного протоколу не рекомендує профілактику шляхом застосування одного препарату. До традиційної профілактики цефалоспорином можна додати гентаміцин, з урахуванням ваги пацієнта розрахувавши дозу препарату на ідеальну масу тіла й додавши 40% різниці між фактичною та ідеальною масою [28]. Інфузію цефазоліну рекомендовано припинити за 30-60 хв до розрізу шкіри. При цьому стандартну передопераційну дозу (1 г цефазоліну) у пацієнтів вагою >80 кг слід подвоїти, а в осіб вагою >120 кг – збільшити втричі.

Також автори протоколу рекомендують призначати додаткову інтраопераційну дозу антибіотиків у разі значної крововтрати під час втручання (>1500 см³), значного об'єму

введеної рідини ($>1500 \text{ см}^3$) і тривалості операції, яка перевищує період напіврозпаду введеного профілактично антибіотика (або $>3-4$ год) [28, 71].

У пацієнтів із ризиком виникнення інфекції, викликаной *MRSA*, або в установах із високою поширеністю *MRSA* ($>20\%$) автори рекомендують профілактичне застосування ванкомицину в дозі 15-20 мг/кг, поєданого зі стандартним антибіотиком (табл. 1) [71-73]. Відповідно до нещодавно отриманих даних [29], у пацієнтів групи високого ризику пероральну антибіотикопрофілактику доцільно продовжувати протягом щонайменше тижня після операції.

У хірургічній клініці Римського університету ла Сап'єнца всім пацієнтам групи високого ризику проводять передопераційну обробку шкіри Бетадином і хлоргексидином. До та після остаточного встановлення імплантату виконують зрошування 0,65% розчином повідон-йоду, який отримують, змішуючи 30 мл стерильного 10% розчину повідон-йоду з 500 мл 0,9% фізіологічного розчину.

У нових наукових працях вказано, що розчин повідон-йоду необхідно залишати в порожнині суглоба не протягом 3 хв, як було зазначено у попередніх публікаціях [29, 33, 34], а впродовж періоду часу, достатнього для ретельної обробки всіх ділянок суглоба. Після відсмоктування розчину виконують пульсуючий лаваж із 1 л фізіологічного розчину.

Посилаючись на відповідний нещодавній систематичний огляд Abosala et al. [74], автори цього протоколу рекомендують пацієнтам групи високого ризику виникнення ПСІ внутрішньосуглобове введення кульок сульфату кальцію, імпрегнованих антибіотиками.

Пацієнтам Медичної школи Стенфордського університету при виконанні ТАС рутинно призначають транексамову кислоту, яку вводять і місцево (1 г інтраопераційно), і внутрішньовенно (1 г перед операцією, 1 г через 3 год і 1 г через 6 год після

виконаної ТАС). Крім того, лікарі дотримуються рекомендацій Wu et al. [45], які передбачають накладання швів із мононитки з насічками, оброблених триклозаном, оскільки доведено, що застосування субкутикулярних швів ниткою із насічками, вкритих спеціальним клеєм, ефективно запобігає тривалим виділенням з операційної рани. Також на операційну рану можна накласти оклюзійну пов'язку з гідроволокна, просочену сріблом, залишивши її на рані протягом щонайменше 48 год.

5.1.3. Післяопераційні заходи

Метою програм прискореного одужання має бути більш рання виписка, як вказано у попередніх рекомендаціях експертів ЕКА [75]. Однак у ранньому післяопераційному періоді необхідно звернути увагу на контроль глікемії, лікування інфекції сечових шляхів та дренивання післяопераційної рани [70]. Автори наводять відповідний післяопераційний протокол щодо пацієнтів групи високого ризику (табл. 2).

Стан післяопераційної пов'язки слід контролювати, міняючи її протягом перших 48 год після операції, лише якщо просочено понад 50% поверхні. Якщо виділення із дренажів спостерігаються протягом ≥ 72 год, автори протоколу наполегливо рекомендують використання iVAC або TRNT. Слід ретельно спостерігати за станом пацієнта, і, якщо виділення із дренажів триває >7 днів після операції, пацієнту показані невідкладне зрошування та санація операційної рани [48, 76].

Підвищені рівні або патологічні значення ШОЕ, СРБ, D-димеру та ІЛ-6 після ТАС є достовірними ознаками ранньої післяопераційної інфекції. Розвиток гострої ПСІ слід запідозрити, якщо на другий день після операції відсутнє зниження рівня D-димеру, через два тижні відсутнє зниження СРБ та ІЛ-6, а через шість тижнів після хірургічного втручання не відбулася нормалізація всіх серологічних

Таблиця 2. **Протокол післяопераційного спостереження за пацієнтами групи високого ризику (>130 балів)**

Післяопераційний період	Серологічний показник	Лікування операційної рани	
1-й день	ШОЕ, СРБ, D-димер, ІЛ-6	Перевірка стану дренажів	
2-3-й дні	ШОЕ, СРБ, D-димер, ІЛ-6	Просочено <50% пов'язки – спостереження	Просочено >50% пов'язки – перев'язка
3-5-й дні	Виділення з операційної рани	Тривале дренивання – iVAC	
5-7-й дні		Перев'язка операційної рани	Тривале дренивання – DAIR/DAPRI
14-й день	Високий рівень СРБ, ІЛ-6 – повторити через 4 тижні	Зняття швів або перевірка стану операційної рани (якщо накладено клей)	
4-й тиждень	Високий рівень СРБ, ІЛ-6 – показаний аналіз синовіальної рідини		
6-й тиждень	Патологічні показники ШОЕ, СРБ, D-димеру – аналіз синовіальної рідини – DAIR/DAPRI		

маркерів. У такому разі слід обов'язково виконати аналіз синовіальної рідини. За цих обставин можливе застосування новітнього і дуже перспективного методу виділення мікроорганізмів, що полягає у секвенуванні безклітинної ДНК нового покоління [77].

Автори цього протоколу наполегливо рекомендують своєчасно виконувати процедури DAIR (дебрідмент, антибіотики, ретенція імплантату) або DAPRI (дебрідмент, кульки антибіотиків, ретенція імплантату) [76], щоб запобігти утворенню на імплантаті стійкої до медикаментів біоплівки та розвитку остеомієліту в перипротезній кістковій тканині.

6. Висновки

Профілактика є найважливішим аспектом у зниженні частоти ПСІ, тому з метою запобігання виникненню цього ускладнення

хірургам слід застосовувати різні доказові профілактичні заходи на кожному етапі хірургічного лікування. Група авторів цього протоколу виступає за стратифікацію ризиків, що полягає у визначенні пацієнтів групи високого ризику, які потребують специфічних заходів – від навчання і максимальної передопераційної оптимізації їхнього стану до окремих періопераційних заходів та ретельного післяопераційного спостереження.

Реферативний огляд підготувала **Анна Сакалош**

За матеріалами: Iannotti F., Prati P., Fidanza A., Iorio R., Ferretti A., Perez P.D., Kort N., Violante B., Pipino G., Schiavone Panni A., Hirschmann M., Mugnaini M., Francesco Indelli P. Prevention of Periprosthetic Joint Infection (PJI): A Clinical Practice Protocol in High-Risk Patients. *Trop Med Infect Dis.* 2020 Dec 11;5(4):186. doi: 10.3390/tropicalmed5040186. PMID: 33322463; PMCID: PMC7768381.

Прискорення росту кровоносних судин є перспективним для порятунку кінцівок

У США приблизно 2 млн людей живуть з ампутаціями, а ще 185 тис. ампутацій відбуваються щороку, за даними Коаліції людей із ампутаціями, групи підтримки, що базується у Вашингтоні. Приблизно 54% випадків втрати кінцівок були спричинені захворюваннями судин, у тому числі через діабет і захворювання периферичних артерій, або облітеруючий ендартеріт. І оскільки у Сполучених Штатах та в усьому світі у все більшій кількості людей діагностують діабет, частота ампутацій продовжує зростати.

Тепер експерти Медичного центру Дитячої лікарні Цинциннаті (США) у співпраці з колегами з Університету Канадзави (Японія) відкрили новий спосіб прискорити ріст кровоносних судин, який є перспективним для запобігання ампутаціям, спричиненим ішемією. Їхні відкриття були засновані на досягненні глибшого розуміння того, чому двоє пацієнтів під час клінічного випробування в Японії пішли з повністю відновленими кінцівками, які, здавалося, підлягали ампутації.

Команда вчених повідомляє, що конкретна підгрупа стовбурових клітин, виділених із жирової тканини, які містять маркер клітинної поверхні CD271, перевершила всі інші подібні типи клітин в індукції утворення кровоносних судин. Дослідження також детально описує ключові молекулярні механізми, що беруть участь у цьому процесі. Учені підтвердили ці висновки, пересадивши популяцію стовбурових клітин людини мишам з ішемією кінцівок. У цьому разі лікування врятувало кінцівки, які в іншому випадку потребували б ампутації.

Потім дослідники проаналізували дані клінічних випробувань, щоб надати первинні докази того, що така трансплантація клітин уже спрацювала на людях. Людей із виразками стопи лікували узагальненою сумішшю стовбурових клітин, зібраних із власних тканин пацієнта. Із невеликої когорти проаналізованих пацієнтів двоє з повністю відновленими кінцівками отримали велику кількість CD271-позитивних стовбурових клітин. Співавтори зазначають, що ці результати у поєднанні з дуже послідовними перевагами, виявленими під час тестування на мишах, виправдовують подальшу роботу над запуском офіційного клінічного випробування.

Джерело: [https://www.cell.com/cell-reports-medicine/fulltext/S2666-3791\(23\)00554-2?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2666379123005542%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell-reports-medicine/fulltext/S2666-3791(23)00554-2?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS2666379123005542%3Fshowall%3Dtrue)

Сиртуїн 6: потенційний захист хряща від старіння та остеоартриту

Похилий вік визнано найбільшим фактором ризику остеоартриту, однак біологічні механізми цього зв'язку залишаються незрозумілими. Попередні дослідження показали, що хондроцити від старших трупних донорів мають підвищений рівень пошкодження ДНК порівняно з хондроцитами від молодших донорів. У новому дослідженні Університету в Чапел-Гілл, Університету Північної Кароліни, Медичного центру Університету Раша та Університету Томаса Джефферсона вчені мали на меті визначити, чи є зниження ефективності репарації ДНК одним із пояснень появи остеоартриту, і кількісно оцінити покращення репарації за допомогою активації сиртуїну 6 (SIRT6).

SIRT6 – це ядерно локалізована NAD-залежна деацетилаза, яка, як було показано, відіграє значну роль у клітинних процесах, що поширюються зі старінням. SIRT6 швидко локалізується в місцях пошкодження ДНК й ініціює ремоделювання хроматину, щоб полегшити залучення та активність білків, які беруть участь у відновленні ДНК. Алостеричним активатором, який збільшив активність сиртуїну до 22 разів у пептидному аналізі, є молекула під назвою MDL-800.

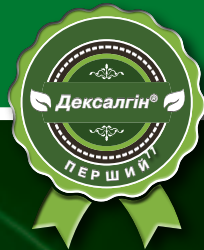
Науковці використовували опромінення як гостру модель пошкодження ДНК, щоб довести рівень пошкодження до еквівалентного у хондроцитах від донорів різного віку. Після гострого пошкодження опроміненням було показано, що репарація ДНК є більш ефективною у хондроцитах молодих (≤ 45 років) трупних донорів порівняно із такими середнього віку (50–65 років) або старшими (> 70 років). Активація SIRT6 покращила ефективність відновлення, тоді як інгібування молекули знизило швидкість відновлення та збільшило відсоток клітин, які зберігають високий рівень пошкодження.

Окрім впливу на репарацію після гострого пошкодження лікування хондроцитів від старих донорів із використанням MDL-800 протягом 48 год значно зменшило кількість базового пошкодження ДНК. У хондроцитах, виділених із колінних суглобів мишей віком від 4 до 22 міс, виявили як збільшення пошкодження ДНК зі старінням, так і його зменшення після лікування MDL-800. Нарешті, обробка експлантів мишачого хряща MDL-800 знизила відсоток уражених хондроцитів. Це підтверджує концепцію, що використання активації SIRT6 для підтримки низького рівня пошкодження ДНК може запобігти ініціації старіння хряща. Дослідники планують використати здобуті знання для «лікування» пошкоджених клітин хрящової тканини людини.

Джерело: <https://www.aging-us.com/article/205394/text>

Дексалгін®

декскетопрофену трометамол



ШВИДКА ^{3,4,5} та ЕФЕКТИВНА ^{1,6,7,8,9,10} знеболювальна дія



Інформація про рецептурні лікарські засоби для спеціалістів охорони здоров'я¹ для медичних і фармацевтичних працівників. Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A E17.

ДЕКСАЛГІН®. Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкріті плівковою оболонкою. **Показання.** Симптоматична терапія болю від легкого до помірного ступеня, наприклад, м'язово-скелетний біль, болісні менструації (дисменорея), зубний біль. **Протипоказання.** Падивлена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-Пью). Та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 12,5 мг (1/2 таблетки, вкріті плівковою оболонкою) кожні 4-6 годин або 25 мг (1 таблетка, вкріта плівковою оболонкою) кожні 8 годин. Добова доза не повинна перевищувати 75 мг. Небажані дії препарату можна звести до мінімуму шляхом застосування мінімально ефективних доз протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. **Побічні реакції.** Найчастіше не передбачений для тривалої терапії; лікування триває, поки є симптоми. Одночасний прийом з іншою спільнодіючою лікарською засобу, тому при гострому болю рекомендовано приймати препарат не менше ніж за 30 хвилин до їди. **Побічні реакції.** Найчастіше спостерігаються побічні реакції з боку травного тракту. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Дексалгін® від 03.03.2023 № 428, РП. № UA/9258/01/01. **Виробник.** Laboratorios Menarini S.A. Альфонс XII, 587, Бадалона, Барселона, 08918 Іспанія. А. Менаріні Мануфактурінг Логістік енд Сервісес С.р.Л. Віа Кампо ді П'єне, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія.

ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ. Склад: 1 мл розчину для ін'єкції/інфузії містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг (одна ампула розчин містить декскетопрофену трометамолу 73,8 мг, що еквівалентно декскетопрофену 50 мг). **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкції/інфузії. **Показання.** Симптоматичне лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату неадекватне, наприклад, при післяопераційних болях, ниркових коликах та болю у попереку. **Протипоказання.** Падивлена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Тяжке порушення функції нирок середнього або тяжкого ступеня (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). При тяжкому порушенні функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-Пью). Та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі. Рекомендована доза становить 50 мг з інтервалом 6-8 годин. При необхідності повторну дозу вводять через 6 годин. Максимальна добова доза не має перевищувати 150 мг. **ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ** призначений для короточасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2-х діб). Пацієнтів слід переводити на пероральне застосування анагетиків, якщо це можливо. Побічні реакції можна скоротити за рахунок застосування найменшої ефективної дози протягом якомога коротшого часу, необхідного для покращення стану. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту спостерігаються найчастіше. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ від 18.10.2022 № 1808, РП. № UA/3764/01/01. **Виробник.** АльфаСма С.П.А. вул. Енріко Фермі, 1-65020 Аланно (Некара), Італія.

ДЕКСАЛГІН® САШЕ. Склад: декскетопрофену трометамол; 1 однодозовий пакет містить декскетопрофену трометамолу 36,90 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг. **Лікарська форма.** Гранули для орального розчину. **Показання.** Короточасне симптоматичне лікування гострого болю від легкого до середнього ступеня тяжкості, наприклад, м'язово-скелетний біль, дисменорея та зубний біль. **Протипоказання.** Падивлена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-Пью). Та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослі. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 25 мг кожні 8 годин. Добова доза не повинна перевищувати 75 мг. Побічні дії можна звести до мінімуму шляхом застосування мінімально ефективної дози протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. Перед застосуванням розчинити весь вміст 1 пакета у скляній воді та добре перемішати для кращого розчинення. Отриманий розчин слід приймати відразу після приготування. **ДЕКСАЛГІН® САШЕ** призначений тільки для короточасного застосування, необхідного для усунення симптомів. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту спостерігаються найчастіше. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Дексалгін® саше від 03.03.2023 № 428, РП. № UA/9258/02/01. **Виробник.** Laboratorios Menarini S.A. Альфонс XII, 587, Бадалона, Барселона, 08918 Іспанія.

¹ Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Дексалгін® від 03.03.2023 № 428, РП. № UA/9258/01/01. ² Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін® ін'єкт від 18.10.2022 № 1808, РП. № UA/3764/01/01. ³ Sanchez-Carpena J, et al. Comparison of dexketoprofen trometamol and celecoxib in the treatment of renal colic. Clin Drug Invest 2003; 23:139-152. ⁴ Barbanjo MJ, et al. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. Clin Pharmacokinetics 2001; 40:245-262. ⁵ Marengo JL, et al. A multicentre, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of dexketoprofen trometamol versus diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis. Clin Drug Invest 2000; 19:247-256. ⁶ Metscher B, et al. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. Fortsch Med Orig 2001; 118:147-151. ⁷ Leman P, et al. Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dexketoprofen and diclofenac in lower limb injury. Emerg Med J 2003; 20:511-513. ⁸ Ay, MÖ et al. Comparison of the Analgesic Efficacy of Dexketoprofen Trometamol and Mepredine HCl in the Relief of Renal Colic. American Journal of Therapeutics 2013; May 9; 1-8. ⁹ Karanamy V, et al. Efficacy of Dexketoprofen trometamol for acute postoperative pain relief after ENT surgery: a comparison with paracetamol and metamizole. Nobei Medicus, 2010, 6(2), 47-52. ¹⁰ Дексалгін® та Дексалгін® ІН'ЄКТ є першими лікарськими засобами в Україні, що були зареєстровані у 2004 та 2005 рр. відповідно та мають дозу речовини «декскетопрофен» (База даних «Pharmprote» © ТОВ «Проєкма Рісерч», 2009-2023. Year 2003-2022, MOTA mark). Націантам особливих чотв літнього віку, при порушеннях функції печінки легкого та помірного ступеня тяжкості, при порушеннях функції нирок легкого ступеня тяжкості дозу препарату слід підбирати індивідуально. Обов'язково уважно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Дексалгін® від 03.03.2023 № 428, ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ від 18.10.2022 № 1808, Дексалгін® саше від 03.03.2023 № 428, а саше з повним переліком побічних ефектів, спосібності застосування, спосібом застосування та дозами. ДЕКСАЛГІН® не передбачений для тривалої терапії лікування уражень, поки є симптоми. ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ призначений для короточасного лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату неадекватне. ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ призначений для короточасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2-х діб). Пацієнтів слід переводити на пероральне застосування анагетиків, якщо це можливо. ДЕКСАЛГІН® САШЕ призначений тільки для короточасного застосування, необхідного для усунення симптомів.