

ОСТРЫЕ И НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ в практике врача

ISSN 2311-8652

Журнал основан в апреле 2006 года.

№6 (50) 2014

НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ

Зозуля Иван Саввич

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бабак О.Я.

Д. мед. н., профессор, Институт терапии НАМН Украины имени Л.Т. Малой, г. Харьков

Березняков И.Г.

Д. мед. н., профессор, ХМАПО, г. Харьков

Боброва В.И.

Д. мед. н., профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Бутылин В.Ю.

К. м. н., доцент, НМУ имени А.А. Богомольца, г. Киев

Верткин А.М.

Д. мед. н., профессор, Российский государственный медицинский стоматологический университет, г. Москва

Вершигора А.В.

Главный врач Киевской городской станции скорой помощи и медицины катастроф, г. Киев

Глумчук Ф.С.

Д. мед. н., профессор, НМУ имени А.А. Богомольца, главный внештатный специалист по анестезиологии и интенсивной терапии МЗ Украины, г. Киев

Денисюк В.И.

Д. мед. н., профессор, Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова

Дзяк Г.В.

Д. мед. н., профессор, академик НАМН Украины, Днепропетровская государственная медицинская академия

Заболотный Д.И.

Д. мед. н., профессор, академик НАМН Украины, ГУ «Институт отоларингологии им. А.И. Коломийченко НАМН Украины», г. Киев

Иванов Д.Д.

Д. мед. н., профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, главный детский нефролог МЗ Украины, г. Киев

Евтушенко С.К.

Д. мед. н., профессор, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького

Каложная Л.Д.

Д. мед. н., профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Кузнецов В.Н.

Профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Маньковский Б.Н.

Д. мед. н., профессор, член-корр. НАМН Украины, НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Мищенко Т.С.

Д. мед. н., профессор, ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», главный невролог МЗ Украины, г. Харьков

Мостовой Ю.М.

Д. мед. н., профессор, Винницкий медицинский университет имени Н.И. Пирогова

Пархоменко А.Н.

Д. мед. н., профессор, член-корр. НАМН Украины, Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Старжеско», г. Киев

Перцева Т.А.

Д. мед. н., профессор, член-корр. НАМН Украины, Днепропетровская государственная медицинская академия

Поворознюк В.В.

Д. мед. н., профессор, ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чуботарева НАМН Украины», Украинский научно-медицинский центр проблем остеохондроза, г. Киев

Радченко В.А.

Д. мед. н., профессор, Институт патологии позвоночника и суставов имени М.И. Ситенко НАМН Украины, г. Харьков

Рошин Г.Г.

Д. мед. н., профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Снисарь В.И.

Д. мед. н., профессор, Днепропетровская государственная медицинская академия

Троинко Н.Д.

Д. мед. н., профессор, академик НАМН Украины, ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

Хилобок-Яковенко Е.В.

Негосударственная акушерско-гинекологическая клиника ISIDA, член правления Ассоциации неонатологов Украины, г. Киев

Цымбалюк В.И.

Д. мед. н., профессор, академик НАМН Украины, ГУ «Институт нейрохирургии им. А.П. Ромоданова НАМН Украины», г. Киев

Шлапак И.П.

Д. мед. н., профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Шуба Н.М.

Д. мед. н., профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, г. Киев

Шунько Е.Е.

Д. мед. н., профессор, НМАПО имени П.Л. Шупика, главный неонатолог МЗ Украины, г. Киев

Яворская В.А.

Д. мед. н., профессор, ХМАПО, г. Харьков

Учредитель
Иванченко И.Д.

Издатель
ООО «Инфомедиа ЛТД»

Генеральный директор
Татьяна Артионина

Медицинский директор
Валерий Кидонь

Шеф-редактор
Валентина Пригожая
prigozhaya@id-zu.com

Менеджер по рекламе
Екатерина Панаевич
panasevich@id-zu.com

Медицинский редактор
Антон Вовчек
forvovchek@gmail.com

Литературный редактор/корректор
Леся Трохимец

Дизайн/верстка
Александр Воробьев

Начальник производственного отдела
Ивалин Крайчев

Отдел подписки и распространения
Алла Калугина
(044) 391-31-40
parubec@id-zu.com

Регистрационное свидетельство
КВ № 10775 от 22.12.2005

Подписной индекс 95403

Подписано в печать 19.12.2014
Печать – ООО «Принтинг Индастри».
01033, г. Киев, ул. Короленковская, 4.

Тираж 12 000 экз.

Редакция может публиковать материалы, не разделяя точки зрения авторов. За достоверность фактов, цитат, имен, географических названий и иных сведений отвечают авторы.

Материалы с пометкой ® публикуются на правах рекламы. Пометка ® используется для публикаций рекламного характера, содержащих информацию о медицинских лабораториях, услугах медицинских клиник, медицинской аппаратуре, иных, в т. ч. лекарственных, средствах, которые не внесены в перечень запрещенных к рекламированию. Публикации с пометкой *** содержат информацию о лекарственных средствах и предназначены для медицинских и фармацевтических работников. Правовой режим информации, изложенной в этом издании или предоставленной для распространения на специализированных мероприятиях по медицинской тематике, в первую очередь определяется Законом Украины от 04.04.1996 г. № 123/96-ВР «О лекарственных средствах». Ответственность за содержание рекламных и информационных материалов несут лица, подавшие материалы для размещения в журнале.

Перепечатка материалов допускается только с разрешения редакции. Рукописи не возвращаются и не рецензируются.

Адрес редакции: 04123, г. Киев,
ул. Светлицкого, 35 а, 2-й этаж.
Тел./факс: (044) 391-31-40, 391-31-44

содержание

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Обзор европейского руководства «Управление кровотечением и коагулопатией

вследствие тяжелой травмы» (2013)

И.А. Йовенко 5

Рациональна інфузійна терапія як запорука успішної інтенсивної терапії: сучасний погляд

С.М. Стадник 19

Інфекційно-токсичний шок: традиції та сучасні підходи

О.А. Галушко, С.М. Недашківський, Д.О. Дзюба та ін. 26

ХИРУРГИЯ

Клінічне обґрунтування використання багатокомпонентних поліонних

колоїдно-гіперосмолярних розчинів поліфункціональної дії в хірургії аорти і магістральних судин

В.Г. Мішалов, В.А. Черняк 35

АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ

Рациональное применение антибиотиков в ревматологии: избранные аспекты

Б.С. Белов, С.В. Шубин, Л.П. Ананьева 39

Левофлоксацин в лечении внебольничной пневмонии: 20 лет успешного применения

А.И. Синопальников, А.Г. Романовских 45

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Современный взгляд на антитиреоидную терапию

Н.А. Кравчун 56

АНАЛГЕЗИЯ

Принципы лечения и ведения больных невралгияй тройничного нерва

Л.С. Манвелов, В.М. Тюрников, А.В. Кадыков 60

Эффективность применения препарата Инфулган

в практике периоперационного обезболивания в онкологии

Д.Е. Коренюк, Ю.Н. Терзи, В.Я. Лагунов и др. 63

Календарь специалиста на 2015 год* 8.1

* В подарок читателям, оформившим годовую подписку.

Медичні журнали для лікаря-практика

Рациональная
фармакотерапия
96488
<http://rphl.com.ua>



Нейро News:
психоневрология
и нейропсихиатрия
96489
<http://neuro.health-ua.com>

Практична
ангіологія
94976
<http://angio.health-ua.com>



Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія 94977
<http://kiai.com.ua>

Острые
и неотложные
состояния
в практике врача
95403
<http://emergency.health-ua.com>



Дитячий Лікар
<http://dl.com.ua>

Дитячий лікар 37812
<http://dl.com.ua>

Медицинские
аспекты
здоровья женщины
95404
<http://mazg.com.ua>



Медицинские
аспекты
здравья мужчины
89519
<http://mazm.com.ua>

Адреса:
вул. Світлицького, 35а,
м. Київ, 04123
Тел.: 044 391-31-40



И.А. Йовенко,
КУ «Днепропетровская областная клиническая больница имени И.И. Мечникова»

Обзор европейского руководства «Управление кровотечением и коагулопатией вследствие тяжелой травмы» (2013)

Оказание квалифицированной и эффективной неотложной помощи пациентам с кровотечениями вследствие тяжелой травмы требует следования научно обоснованным рекомендациям, что поможет улучшить результат лечения таких пациентов.

С 2005 года создана и функционирует многопрофильная рабочая группа для разработки руководств по «продвинутому» лечению кровотечений вследствие тяжелой травмы (Advanced Bleeding Care). Рабочая группа состоит из представителей европейских медицинских профессиональных обществ, в том числе Европейского общества анестезиологии, Европейского общества интенсивной терапии, Европейского общества лечения шока, Европейского общества травматологии и экстренной хирургии, Европейского общества неотложной медицины. Представленный в данном обзоре документ является вторым обновлением руководства, опубликованного этой группой в 2007 году и обновленного в 2010 году.

Публикация данных рекомендаций является частью европейской «Кампании STOP кровотечение» (STOP the Bleeding Campaign) — международной инициативы, начатой в 2013 году с целью снижения заболеваемости и смертности, связанных с кровотечением вследствие травматического повреждения. Кампания направлена на поддержку гемостатической ресусцитации путем предоставления руководств по клинической практике обеспечения ранней диагностики и лечения травматических кровотечений и коагулопатии. Акроним STOP расшифровывается как «поиск» (Search) пациентов с риском коагулопатического кровотечения, «лечение» (Treat) кровотечения и коагулопатии в самом начале их разви-

тия, «наблюдение» (Observe) за ответом на вмешательство и «предотвращение» (Prevent) вторичного кровотечения и коагулопатии.

С полной версией рекомендация можно ознакомиться в сети Интернет: D.R. Spahn, B. Bouillon, V. Cerny et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline // Critical Care — 2013. — 17: R76. Доступно по ссылке: <http://ccforum.com/content/17/2/R76>.

Предлагаем вашему вниманию краткое изложение и интерпретацию указанных рекомендаций.

Введение

Тяжелая травма является одной из серьезных проблем здравоохранения, ежегодно уносящей жизни более 5 млн человек в мире, и, как ожидается, это число будет превышать 8 млн к 2020 году. Основной, потенциально предотвратимой причиной смерти у таких пациентов является неконтролируемое посттравматическое кровотечение. Надлежащее лечение пациентов с массивным кровотечением вследствие травмы включает раннее установление источника кровотечения с последующими неотложными мероприятиями по минимизации кровопотери, восстановлению перфузии тканей и достижению гемодинамической стабильности.

Примерно у трети всех пациентов с травматическими кровотечениями при госпитализации диагностируют коагулопатию. Эта подгруппа пациентов демонстрирует значительное увеличение частоты полиорганной недостаточности и смерти по сравнению с пациентами с похожими травмами при отсутствии коагулопатии. Ранняя острая коагулопатия,



связанная с травматическим поражением, недавно была признана многофакторным первичным состоянием, которое является результатом сочетания шока, вызванного кровотечением, образования комплекса тромбин-тромбомодулин в травмированной ткани и активации фибринолитических и антикоагулянтных механизмов. Различные факторы оказывают влияние на тяжесть нарушения коагуляции. С одной стороны, коагулопатия зависит от влияния факторов окружающей среды и терапии, которые приводят к или, по крайней мере, способствуют развитию ацидемии, гипотермии, дилатации, гипоперфузии и истощению факторов свертывания крови. С другой стороны, это состояние изменяется под влиянием индивидуальных факторов пациента, включая генетический фон, сопутствующие заболевания, воспаления и лекарственные средства, особенно пероральные антикоагулянты и введение жидкостей на догоспитальном этапе. Согласно недавнему исследованию тяжесть черепно-мозговой травмы (ЧМТ) представляет собой еще один индивидуальный фактор, который может способствовать острой травматической коагулопатии. Был предложен ряд терминов для описания состояния, которое отличается от диссеминированной внутрисосудистой коагуляции, в том числе острая травматическая коагулопатия, ранняя коагулопатия при травме, острая коагулопатия при травме-шоке, посттравматическая коагулопатия и травма-ассоциированная коагулопатия.

Материалы и методы

Данные рекомендации основаны на систематическом обзоре опубликованной литературы. Комплексный поиск в компьютерной базе данных литературы проводился с использованием индексированной онлайн базы данных MEDLINE/PubMed. Также были просмотрены списки цитируемой литературы в рамках соответствующих статей. Первичной целью обзора было выявление проспективных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), не-РКИ, существующих систематических обзоров и руководств. При отсутствии таких доказательств рассматривались исследования случай-контроль, обсервационные исследования и отдельные сообщения. Поиск ограничивался англоязычными тезисами и исследованиями у человека; пол и возраст не ограничивались. Период времени поиска, ограниченный 10 годами, в результате дал более 500 результатов.

Рекомендации руководства были сформулированы и оценивались в соответствии с Классификацией оценки рекомендаций и доказательств (GRADE):

- 1A — Сильная рекомендация. Высокое качество доказательств;
- 1B — Сильная рекомендация. Среднее качество доказательств;
- 1C — Сильная рекомендация. Низкое качество доказательств;
- 2A — Слабая рекомендация. Высокое качество доказательств;
- 2B — Слабая рекомендация. Среднее качество доказательств;
- 2C — Слабая рекомендация. Низкое качество доказательств.

Результаты и их обсуждение

I. Первичная реанимация и профилактика последующего кровотечения

Минимальная отсрочка начала оказания помощи

Рекомендация 1. Рекомендуют, чтобы время между травмой и операцией было минимальным для пациентов, нуждающихся в неотложной хирургической операции с целью контроля кровотечения. **1A**

Данная рекомендация является основополагающей с точки зрения протокола ATLS (Advanced Trauma Life Support). Приоритетным считают ранее оказание помощи пострадавшим с тяжелой травмой в специализированных многопрофильных лечебных учреждениях — центрах политравмы.

Применение кровоостанавливающего жгута

Рекомендация 2. Рекомендуют применять кровоостанавливающий жгут в качестве дополнительной меры для остановки угрожающего жизни кровотечения из открытой раны конечности на этапе дохирургической помощи. **1B**

Кровоостанавливающие жгуты должны оставаться наложенными до достижения хирургического контроля кровотечения, однако этот отрезок времени должен быть как можно короче. Неправильное или длительное наложение кровоостанавливающего жгута может привести к таким осложнениям, как паралич нерва и ишемия конечности, однако такие осложнения возникают редко. В большинстве публикаций предложено максимальное время наложения жгута — два часа, которое следует считать наиболее безопасным. В военно-полевых условиях описаны случаи, в которых кровоостанавливающий жгут оставался наложенным в течение шести часов с последующим полноценным выживанием конечности.

Вентиляция

Рекомендация 3. Рекомендуют начальную стратегию нормовентиляции у пациентов с травмой. **1C**

У пациентов с травмой, особенно при наличии ЧМТ, которые подвергаются гипервентиляции, по-видимому, повышен риск смерти по сравнению с пациентами, которые не подвергаются гипервентиляции. Для этой цели показатель артериального PaCO_2 должен составлять 5,0–5,5 кПа (1 кПа = 7,5 мм рт.ст.).

Пациентам с острым поражением легких рекомендуется вентиляция с низким объемом вдоха/выдоха (<6 мл/кг). В отношении пациентов с нормальной функцией легких данных недостаточно, но некоторые наблюдательные исследования указывают, что использование большого дыхательного объема является существенным фактором риска развития легочных нарушений. Хотя исследования этой проблемы продолжаются, рекомендуют раннее использование профилактической вентиляции с низким объемом вдоха/выдоха и умеренным PEEP, особенно у пациентов с травматическим кровотечением, из-за опасности острого поражения легких.

II. Диагностика и контроль кровотечения

Начальная оценка

Рекомендация 4. Рекомендуют клиническую оценку степени травматического кровотечения на основании комбинации следующих показателей: анатомо-физиологические данные пациента, анатомические особенности травмы, механизм травмы и реакция пациента на первичную реанимацию. **1C**

При принятии решения о начале немедленного хирургического контроля кровотечения, согласно протоколу ATLS, следует учитывать механизм травмы в сочетании с тяжестью травмы, определяемой с помощью систем балльной оценки травмы, и физиологические особенности пациентов, а также реакцию на реанимацию (табл. 1, 2).

Индекс Альговера (отношение значения пульса к значению систолического АД) мало чувствителен для исключения массивной кровопотери при тяжелой травме. В балльной шкале TASH (Trauma Associated Severe Hemorrhage) для оценки массивного кровотечения, связанного с травмой, использованы семь параметров (системическое артериальное давление, гемоглобин, наличие внутрибрюшной жидкости, сложный перелом трубчатых костей и/или таза, частота сердечных сокращений, избыток оснований (BE) и пол пациента), что позволяет прогнозировать вероятность массивного переливания крови.

Таблица 1. Классификация кровопотери на основании клинической картины пациента (мужчина, 70 кг) согласно протоколу ATLS

Показатель	Класс I	Класс II	Класс III	Класс IV
Кровопотеря (мл)	До 750	750–1500	1500–2000	>2000
Кровопотеря (%)	До 15%	15–30%	30–40%	>40%
Пульс (уд./мин)	<100	100–120	120–140	>140
Систолическое АД	Нормальное	Нормальное	Низкое	Низкое
Пульсовое давление	Нормальное/ повышенное	Низкое	Низкое	Низкое
ЧДД	14–20	20–30	30–40	>35
Объем мочи (мл/ч)	>30	20–30	5–15	Малый
ЦНС/психическое состояние	Легко возбужден	Слабо возбужден	Возбужден, спутанность сознания	Спутанность сознания, заторможен
Первичная инфузия	Кристаллоиды	Кристаллоиды	Кристаллоиды и кровь	Кристаллоиды и кровь

Таблица 2. Реакция на первичное восполнение жидкости (согласно протоколу ATLS)

Показатель	Быстрая реакция	Временная реакция	Минимальная реакция или ее отсутствие
Жизненно важные показатели	Возвращение к норме	Преходящее улучшение, рецидив снижения АД и повышения ЧСС	Остаются патологическими
Ожидаемая кровопотеря	Минимальная потеря крови (10–20%)	Умеренная и продолжающаяся (20–40%)	Тяжелая степень (>40%)
Потребность в большем количестве кристаллоидных растворов	Низкая (до 2000 мл для взрослых и до 20 мл/кг для детей)	Низкая или умеренная	Умеренная как переход к гемотрансфузии
Потребность в крови	Низкая	Умеренная или высокая	Срочная
Необходимость оперативного вмешательства	Возможно	Вероятно	Высокая степень вероятности
Раннее присутствие хирурга	Да	Нет	Да





Диагностическая визуализация

Рекомендация 7. Рекомендуют диагностическую визуализацию (УЗИ или КТ) на раннем этапе для обнаружения свободной жидкости у пациентов с подозреваемой травмой туловища. **1B**

Хирургическое вмешательство

Рекомендация 8. Рекомендуют, чтобы пациенты со значительным количеством жидкости в брюшной полости и гемодинамической нестабильностью подвергались неотложному хирургическому вмешательству. **1A**

Дальнейшая оценка

Рекомендация 9. Рекомендуют дальнейшую оценку с помощью КТ для гемодинамически стабильных пациентов. **1B**

Ряд проспективных наблюдательных исследований определили высокую специфичность, точность и чувствительность начального УЗИ для обнаружения травмы живота у взрослых и детей. Положительный результат УЗИ предполагает наличие крови в брюшной полости, а отрицательный начальный результат УЗИ брюшной полости требует дальнейших диагностических исследований. Хотя считается, что СКТ и лапароцентез более чувствительные методы, чем УЗИ, для обнаружения крови в брюшной полости, эти диагностические методы отнимают больше времени (КТ и лапароцентез) и более инвазивны (лапароцентез).

В последние годы визуальная диагностика пациентов с травмами сместилась в сторону мультисрезовой компьютерной томографии (МСКТ). Более быстрая постановка диагноза с использованием МСКТ обеспечивает более короткое время пребывания пациента в отделении неотложной помощи, операционной и отделении интенсивной терапии. Диагноз, поставленный по результату КТ, значительно увеличивает вероятность выживания у пациентов с политравмой. КТ всего тела в качестве стандартного диагностического метода в самой ранней фазе реанимации у пациентов с политравмой обеспечивает дополнительную возможность выявления травм головы, грудной клетки и других возможных источников кровотечения. Некоторые авторы продемонстрировали пользу КТ с введением контрастного вещества.

По сравнению с МСКТ все традиционные методы диагностики и визуального обследования связаны с некоторыми ограничениями. Если МСКТ недоступна в отделении неотложной помощи, проведение КТ-сканирования подразумевает транспортировку пациента в помещение, где проводится КТ; поэтому клиницист должен оценить значимость, потенциальные риски и предполагаемую пользу процедуры. Во время транспортировки необходимо контролировать все жизненно важные показатели и продолжать осуществлять реанимацию. У пациентов, гемодинамическая стабильность которых сомнительна, могут быть эффективными такие методы визуального обследования, как УЗИ и рентген грудной клетки и таза. Следует тщательно контролировать время транспортировки до любого диагностического оборудования и от него у всех пациентов, которые являются гемодинамически нестабильными.

В дополнение к начальной клинической оценке должно быть доступно лабораторное обследование пациента, включая общий анализ крови, газы крови и лактат.

Пациенты с артериальной гипотензией (системическое артериальное давление ниже 90 мм рт.ст.) и свободной жидкостью в брюшной полости по результатам УЗИ или КТ являются потенциальными кандидатами для неотложной хирургической операции, если стабилизация состояния не достигается при первичной жидкостной реанимации.

Гематокрит

Рекомендация 10. Не рекомендуют использовать показатель гематокрита (Ht) в качестве изолированного лабораторного маркера кровотечения. **1B**

Начальный показатель Ht не отражает точно кровопотерю, так как пациенты теряют цельную кровь и компенсаторные механизмы, которые перемещают жидкость из интерстициального пространства, требуют времени и не отражаются в начальных измерениях Ht. Показатель Ht существенно меняется вследствие введения внутривенных жидкостей и концентрата эритроцитов.

Уровень лактата и дефицит оснований

Рекомендация 11. Рекомендуют определять уровень лактата и дефицита оснований в качестве чувствительного теста для оценки и контроля степени кровотечения и шока. **1B**

Количество лактата, произведенного анаэробным гликолизом, является косвенным маркером недостатка кислорода, гипоперфузии тканей и тяжести геморрагического шока. Точно так же показатели дефицита оснований, полученные на основании анализа газов артериальной крови, дают косвенную оценку глобального ацидоза тканей из-за ухудшения перфузии. Доказана польза повторных измерений уровня лактата для прогнозирования выживания пациентов при циркуляторном шоке. Пациенты, у которых уровень лактата возвращается к нормальному диапазону (≤ 2 ммоль/л) в пределах 24 часов, имеют высокую вероятность выживания. Выживаемость снижается до 77%, если нормализация происходит в пределах 48 часов, и до 13% — у пациентов, у которых уровень лактата сохраняется выше 2 ммоль/л более 48 часов. Продолжительное время для нормализации уровня лактата связано с развитием посттравматической органной недостаточности. Польза определения лактата у пациентов с травмой хорошо известна; однако надежность этой меры может быть ниже, если травма связана с употреблением алкоголя, поскольку алкоголь сам по себе может увеличивать уровень лактата в крови. Поэтому при травме, связанной с алкоголем, дефицит оснований может быть лучшим прогностическим показателем, чем лактат. Дефицит оснований, полученный из артериальной или периферической венозной крови, считается мощным независимым прогностическим маркером смертности у пациентов с травматическим геморрагическим шоком. Выделяют три степени дефицита оснований: слабая (от -3 до -5 мЭкв/л), умеренная (от -6 до -9 мЭкв/л) и тяжелая (< -10 мЭкв/л). Существует значительная

связь между дефицитом оснований при госпитализации, необходимостью гемотрансфузии в первые 24 часа и риском посттравматической органной недостаточности или смерти.

Контроль коагуляции

Рекомендация 12. Рекомендуют, чтобы стандартная клиническая практика диагностики посттравматической коагулопатии включала немедленное и повторное определение комбинации протромбинового времени (ПВ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), уровней фибриногена и тромбоцитов. **1С**

Рекомендуют также применять тромбоэластометрические методы для выявления особенностей коагулопатии и контроля гемостатической терапии. **1С**

Акцент делается на важности определения числа тромбоцитов и фибриногена. Часто считают, что показатели стандартной коагуляции (международное нормализованное отношение (МНО) и АЧТВ) контролируют коагуляцию; однако эти тесты контролируют только первоначальную fazу свертывания крови и отображают только первые 4% производства тромбина. Поэтому традиционный анализ коагуляции может быть нормальным, а полный анализ состояния системы свертывания крови — патологическим. Кроме того, задержка обнаружения травматической коагулопатии может влиять на исход. Время выполнения тромбоэластометрии короче по сравнению с обычными лабораторными тестами приблизительно на 30–60 минут. Тромбоэластометрия может также быть полезной для обнаружения патологии коагуляции, связанной с использованием прямых ингибиторов тромбина (дабигатран, аргатробан). Доказано, что ранняя оценка свойств тромба при помощи тромбоэластометрии является хорошим прогностическим фактором необходимости массивного переливания, частоты возникновения тромбоэмболических осложнений и смертности у пациентов, которым выполнялось хирургическое вмешательство и у пациентов с травмами.

Применение тромбоэластометрии в настоящее время все еще дискутируется в отношении ее пользы для обнаружения посттравматической коагулопатии. Ограничением метода является его недостаточная чувствительность при обнаружении и контроле нарушения функции тромбоцитов вследствие применения антитромбоцитарных препаратов. Если предполагается нарушение функции тромбоцитов, необходимо выполнять ее анализ, например, проводить импедансную агрегометрию цельной крови в дополнение к тромбоэластометрии.

III. Оксигенация тканей, инфузионные жидкости и гипотермия

Оксигенация тканей

Рекомендация 13. Рекомендуют поддерживать sistолическое артериальное давление на уровне 80–90 мм рт.ст. до остановки массивного кровотечения в начальной фазе после травмы при отсутствии повреждения головного мозга. **1С**

Рекомендуют поддерживать среднее артериальное давление ≥80 мм рт.ст. у пациентов с сочетанием геморрагического шока и тяжелой ЧМТ (GCS ≤8). **1С**

С целью поддерживать оксигенацию тканей при традиционном подходе к лечению пациентов с травмами использовали раннее и агрессивное внутривенное (в/в) введение жидкостей для восстановления объема крови. Однако этот подход может увеличивать гидростатическое давление на рану, вызывать смещение тромбов, разжижение факторов коагуляции и нежелательное охлаждение пациента. Использование инфузационной ресусцитации малыми объемами, так называемой «допустимой гипотензии», позволяет избегать отрицательного воздействия ранней агрессивной ресусцитации, поддерживая перфузию тканей на достаточном уровне, хотя и ниже нормы, в течение коротких периодов. В целом, эффективность такой ресусцитации еще предстоит подтвердить в рандомизированных клинических исследованиях, поскольку имеющиеся на сегодняшний день данные противоречивы.

Введение малых объемов жидкости у пациентов с гипотензией противопоказано при ЧМТ и травме позвоночника, поскольку крайне важно обеспечить достаточное давление перфузии для гарантии оксигенации ткани пораженной центральной нервной системы. Кроме того, возможность применение разрешенной гипотензии следует тщательно оценивать у пожилых пациентов, и она может быть противопоказана, если пациент страдает хронической артериальной гипертензией.

Инфузионная терапия

Рекомендация 14. Рекомендуют неотложное начало инфузионной терапии у пациентов с гипотензией и травматическим кровотечением. **1А**

Рекомендуют на начальном этапе для лечения пациентов с гипотензией и травматическим кровотечением применять кристаллоидные растворы. **1В**

Рекомендуют избегать применять гипотонические растворы, такие как лактат Рингера, у пациентов с тяжелой травмой головы. **1С**

При введении коллоидных растворов рекомендуют использовать каждый раствор в указанных для него пределах. **1В**

В начале лечения рекомендуют использовать гипертонические растворы, но они не продемонстрировали преимущества по сравнению с кристаллоидными или коллоидными растворами при тупой травме и ЧМТ. **2В**

Рекомендуют использовать гипертонические растворы у гемодинамически нестабильных пациентов с пронациющей травмой туловища. **2С**

Все еще активно дискутируется вопрос, какие — коллоидные или кристаллоидные — растворы использовать в начале лечения пациента с травмой и кровотечением. Kokranovский мета-анализ (2011) о типах жидкостей и о коллоидных или кристаллоидных растворах не смог продемонстрировать, что коллоидные растворы снижают риск смерти по сравнению с ресусцитацией кристаллоидными растворами. Авторы заключили, что использование коллоидов оправдано только в контексте РКИ, так как они не могли показать благоприятное воздействие коллоидов, которые по стоимости дороже кристаллоидных растворов. Поэтому применение кристаллоидных растворов в начале лечения пациентов с гипотензией



вследствие травматического кровотечения, по-видимому, оправдано. Кроме того, было показано, что применение кристаллоидных растворов в больших количествах не имеет независимой связи с полиорганной недостаточностью. Напротив, при отсутствии возможности проведения трансфузии с высоким соотношением СЗП: эритроциты у пациентов с травмой, применение, по крайней мере, 1 л кристаллоидного раствора на единицу эритроцитов при реанимации, по-видимому, связано с уменьшением общего уровня смертности. При использовании кристаллоидных растворов следует избегать применения гипотонических растворов, такие как лактат Рингера, у пациентов с ЧМТ с целью сведения к минимуму попадание жидкости в поврежденную ткань головного мозга. Остается открытым вопрос о предпочтении конкретного изотонического кристаллоидного раствора в отношении уменьшения уровней заболеваемости или смертности.

До сих пор не ясно, следует ли применять (и если да — то какие) колloidные растворы после начального вливания кристаллоидных растворов. Опубликован Кокрановский мета-анализ (2011) для сравнения эффекта различных колloidных растворов у пациентов, которые, как считается, нуждаются в замещении объема. На основании этого обзора не обнаружено доказательств эффективности или безопасности какого-либо конкретного колloidного раствора, хотя доверительные интервалы были широкими и не исключают клинически значимые различия между колloidными растворами.

Другой мета-анализ, опубликованный в 2011 году, продемонстрировал развитие острой почечной недостаточности и нарушения коагуляции вследствие введения различных растворов ГЭК. До сих пор только одно небольшое РКИ, проведенное в 2011 году, описывало пользу применения раствора ГЭК. ГЭК (130/0,4) обеспечивал значительно лучшую элиминацию лактата и меньшую частоту возникновения почечной недостаточности, чем физиологический раствор, у 67 пациентов с проникающими травмами. При введении колloidных растворов их дозировка должна находиться в указанных пределах. Необходимо применять современные растворы ГЭК.

Были получены многообещающие результаты при использовании гипертонических растворов — меньшая частота полиорганной недостаточности и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), улучшение выживаемости в группе гипертонического солевого раствора декстрана при необходимости хирургической операции. Клиническое исследование у пациентов с травмой головного мозга обнаружило, что гипертонический раствор натрия хлорида уменьшал внутричерепное давление более эффективно, чем растворы декстрана с 20% маннитом. Однако практически не обнаружено разницы в отношении восстановления неврологических функций через шесть месяцев после ЧМТ у пациентов, которые получали в качестве реанимации до госпитализации гипертонический солевой раствор, по сравнению с обычной жидкостью. Имеющиеся данные предполагают, что гипертонические солевые растворы безопасны, но не будут улучшать ни выживание, ни неврологический исход после ЧМТ.

Сосудосуживающие и инотропные препараты

Рекомендация 15. Рекомендуют применять сосудосуживающие препараты для поддержания необходимого артериального давления при отсутствии ответа на инфузционную терапию. **2С**

Рекомендуют использовать инфузию инотропного препарата в присутствии дисфункции миокарда. **2С**

Первый этап реанимации при шоке направлен на быстрое восстановление среднего артериального давления и системного кровотока с целью профилактики регионарной гипоперфузии и гипоксии ткани. Жидкостная реанимация — стартовая стратегия, применяемая для восстановления среднего артериального давления при геморрагическом шоке. Однако сосудосуживающие средства могут также быть временно необходимы для поддержания жизни и сохранения перфузии ткани в присутствии опасной для жизни гипотензии, когда достигнуто увеличение объема жидкости, но гиповолемия еще не устранена.

Для восстановления артериального давления при септическом и геморрагическом шоке часто используется норэpineфрин (НЭ). Этот препарат в настоящее время рекомендуют в качестве препарата выбора в условиях септического шока. НЭ — симпатомиметик с преобладающим вазоконстрикторным действием. Артериальная α -адренергическая стимуляция увеличивает артериальное сопротивление и может увеличивать сердечную постнагрузку, а НЭ выполняет как артериальную, так и венозную α -адренергическую стимуляцию. Действительно, в дополнение к его артериальному вазоконстрикторному действию, НЭ оказывает суживающее действие на вены на уровне спланхнического кровотока, что в частности увеличивает давление в емкостных сосудах и активно перемещает спланхнический объем крови в системный кровоток. Кроме того, стимуляция β_2 -адренергических рецепторов уменьшает венозное сопротивление и увеличивает венозный возврат.

Исследования на животных с использованием моделей неконтролируемого кровотечения предположили, что вливание НЭ снижает потребность в жидкостной реанимации, требуемой для достижения конкретного артериального давления, и связано с более низкой кровопотерей и улучшением выживаемости. Однако влияние НЭ не было тщательно исследовано у лиц с геморрагическим шоком, и этот препарат следует применять осторожно. Сосудосуживающие препараты могут быть полезными, если они используются кратковременно для поддержания артериального давления и перфузии тканей в случае угрожающей для жизни гипотензии. При использовании таких средств важно соблюдать требования по артериальному давлению (системическое артериальное давление 80–90 мм рт.ст.).

Поскольку сосудосуживающие препараты могут увеличивать сердечную постнагрузку, если скорость вливания является слишком высокой или если уже нарушена функция левого желудочка, является важной оценка функции сердца посредством УЗИ. Нарушение функции сердца может отмечаться у пациентов с контузией сердца, перикардиальным выпотом или вследствие травмы головного мозга с внутричерепной гипертензией. Нарушение функции миокарда требует лечения



инотропными средствами (добутамин или эpineфрин). В отсутствии оценки сердечной функции или контроля сердечного выброса, как это часто бывает в ранней фазе лечения геморрагического шока, нарушение сердечной функции должно быть заподозрено при неблагоприятном ответе на расширение объема жидкости и применение НЭ.

Температурный контроль

Рекомендация 16. Рекомендуют раннее применение мер по уменьшению потерь тепла и согреванию пациентов с гипотермией для достижения и поддержания нормотермии. **1С**

Рекомендуют применять гипотермию от 33 до 35°C в течение ≥48 часов у пациентов с ЧМТ, как только обеспечен контроль кровотечения из других источников. **2С**

Гипотермия, определяемая как температура тела <35°C, связана с ацидозом, гипотензией и коагулопатией, сопровождающимися высокой смертностью и кровопотерей у пациентов с тяжелыми травмами. Влияние гипотермии включает изменение функции тромбоцитов, ослабление функции факторов коагуляции (снижение температуры тела на 1°C связано с 10% снижением функции), угнетение ферментов и фибринолиз. Для профилактики гипотермии и риска коагулопатии, вызванной гипотермией, следует снимать влажную одежду с пациента для того, чтобы избежать дополнительной потери тепла, повышать окружающую температуру, обеспечивать воздушный обогрев, проводить терапию теплыми жидкостями и, в крайних случаях, применять аппараты для искусственного согревания пациентов.

В заключение следует отметить, что продолжительную гипотермию можно рассматривать у пациентов с изолированной травмой головы после остановки кровотечения. Если при ЧМТ применяется легкая гипотермия, охлаждение следует применять в первые 3 часа после получения травмы, предпочтительно на селективных участках мозга, охлаждению подвергают голову и шею и поддерживают его минимум в течение >48 часов, обогрев должен длиться в течение 24 часов, давление перфузии головного мозга должно поддерживаться при >50 мм рт.ст. (системическое артериальное давление ≥70 мм рт.ст.). Вероятнее всего пользу от гипотермии получат пациенты с баллом 4–7 по Шкале комы Глазго (GCS) при госпитализации. Могут возникать следующие побочные эффекты: гипотензия, гиповолемия, дисбаланс электролитов, резистентность к инсулину, сниженная секреция инсулина и повышенный риск инфекции. Требуются дальнейшие исследования с целью изучения предполагаемой пользы гипотермии при ЧМТ, принимая во внимание эти важные факторы.

Эритроциты

Рекомендация 17. Рекомендуют стремиться к достижению уровня гемоглобина (Нв) 70–90 г/л. **1С**

Поступление кислорода к тканям — результат кровотока и артериального содержания кислорода, которое непосредственно связано с концентрацией Нв. Поэтому предполагают, что уменьшение Нв может вызывать гипоксию ткани. Однако физиологическая реакция на

острую нормоволемическую анемию, включая макро- и микроциркуляторные изменения в кровотоке, может компенсировать уменьшение концентрации Нв.

Ни одно из проспективных РКИ не сравнивало «ограничительные» и «либеральные» методы переливания крови при травме. Однако опубликованы данные о том, что ограничительный метод переливания (уровень гемоглобина <70 г/л) приводил к меньшему количеству переливаний по сравнению с либеральным режимом переливания (уровень гемоглобина <100 г/л), который, по-видимому, более безопасен. Однако не наблюдалось статистически значимой разницы в отношении полиорганный недостаточности или посттравматических инфекций. Нельзя исключать, что число переливаний единиц эритроцитов отражает тяжесть травмы. Однако, как было продемонстрировано во многих исследованиях, переливание эритроцитов было связано с повышенной смертностью, легочным повреждением, увеличением частоты инфицирования и почечной недостаточности у пациентов с травмами. Такой неблагоприятный эффект может быть особенно важен при хранении эритроцитов более 14 дней.

Несмотря на недостаток научных данных высокого уровня в отношении определения порога Нв для начала переливания крови у пациентов с ЧМТ, таким пациентам в настоящее время во многих центрах переливают кровь для достижения уровня Нв приблизительно 100 г/л с целью улучшения насыщения головного мозга кислородом.

Существуют данные, что увеличение Нт выше 28% во время начальной нестабильной фазы в операционной после тяжелой ЧМТ не связано с улучшением относительно возникновения осложнений, определяемых по расширенной шкале Глазго через шесть месяцев, а уровень Нв <100 г/л в отделении интенсивной терапии не является фактором риска неблагоприятного исхода. Поэтому к пациентам с тяжелыми ЧМТ не следует применять порог Нв для переливания крови, который отличается от других тяжело больных пациентов.

Оптимальные концентрации Нт или Нв, требуемые для поддержания гемостаза у пациентов с массивным переливанием, не установлены. Поэтому требуются дальнейшие исследования о роли концентрации Нв в гемостазе у пациентов с массивным переливанием.

Влияние Нт на свертываемость крови в достаточной мере не установлено. Острое снижение Нт приводит к увеличению времени кровотечения, с восстановлением его после повторного переливания. Это может быть связано с присутствием фермента эластазы на поверхности мембран эритроцитов, которые могут активизировать фактор коагуляции IX. Однако умеренное снижение Нт не увеличивало потерю крови вследствие стандартного повреждения селезенки, и изолированное *in vitro* снижение Нт не нарушило свертываемость крови при тромбоэластометрии.

IV. Быстрый контроль кровотечения

Контроль абдоминального кровотечения на раннем этапе

Рекомендация 18. Рекомендуют предпринимать срочные меры по контролю абдоминального кровотечения



путем вливания эритроцитов, неотложного хирургического вмешательства и использования местных кровоостанавливающих процедур. У пациентов с тяжелым кровотечением дополнительным средством может быть наложение зажима на аорту. **1С**

Тампонирование брюшной полости представляет собой ранний этап посттравматической лапаротомии до выявления тяжелых травм и источника кровотечения. Если кровотечение не контролируется после применения тампонирования и традиционных хирургических методов, а пациент в терминальном состоянии, или когда необходим проксимальный сосудистый контроль до открытия брюшной полости, — можно использовать зажим на аорте в качестве дополнительного средства для уменьшения кровотечения и перераспределения кровотока к сердцу и мозгу. При значительной кровопотере хирургические меры могут быть неэффективны, и/или если у пациента выражены гипотермия, ацидоз и коагулопатия, тампонирование может также быть первым хирургическим шагом для контроля повреждений.

Цель тампонирования — зажать разрывы в печени или оказать непосредственное давление на источники кровотечения. Тампонирование брюшной полости может позволить предпринимать дальнейшие попытки в достижении гемостаза посредством ангиографии и/или коррекции коагулопатии. Удаление тампонов предпочтительно выполнять только через 48 часов для снижения риска повторного кровотечения. Хотя клинический опыт с использованием концепции контроля повреждений (*damage control*) является достаточным, научных данных все еще мало.

Стабилизация тазового кольца

Рекомендация 19. Рекомендуют, чтобы пациенты с разрывом тазового кольца и геморрагическим шоком подвергались немедленной стабилизации тазового кольца. **1В**

Тампонада, эмболизация и хирургическая операция

Рекомендация 20. Рекомендуют, чтобы пациентам с сохраняющейся гемодинамической нестабильностью, несмотря на адекватную стабилизацию тазового кольца, проводилось раннее преперитонеальное тампонирование, ангиографическая эмболизация и/или хирургический контроль кровотечения. **1В**

Смертность пациентов с тяжелыми разрывами тазового кольца и гемодинамической нестабильностью остается недопустимо высокой. Поэтому крайне важно обнаруживать эти повреждения как можно скорее и предпринимать усилия, еще на раннем этапе, по стабилизации разрывов и таза, а также остановке кровотечения. Маркеры тазового кровотечения включают передне-задние и вертикальные трещины на стандартной рентгенограмме, КТ-признаки активной артериальной экстравазации, сдавливание мочевого пузыря, объемы гематомы таза >500 мл на КТ и продолжающуюся гемодинамическую нестабильность, несмотря на адекватную стабилизацию перелома.

Начальная терапия тазовых переломов включает контроль венозного кровотечения и/или кровотечения вследствие перелома трубчатой кости посредством укрепления тазового кольца. Некоторые учреждения используют

преимущественно внешние фиксаторы для контроля кровотечения вследствие тазовых переломов, но можно достигать укрепления тазового кольца, используя простынь, тазовый фиксатор или тазовый С-зажим. В дополнение к стабилизации тазового кольца, стабилизации перелома и «тампонадному эффекту» гематомы, тампонада предбрюшинного, внебрюшинного и заднебрюшинного пространства уменьшает или останавливает венозное кровотечение. Наружная тампонада брюшной полости уменьшает потребность в эмболизации сосудов таза и может выполняться одновременно или сразу после первичной стабилизации тазового перелома. Тампонирование таза может помочь при раннем контроле внутритазового кровотечения и обеспечить необходимое время для более селективного контроля кровотечения. При необходимости эту методику можно объединять с последовательной лапаротомией. Этим можно снижать высокую смертность, наблюдавшуюся у пациентов с тяжелыми травмами таза, которые подвергаются лапаротомии в качестве первичного вмешательства. Поэтому рекомендовано избегать нелечебных лапаротомий.

Ангиографию и эмболизацию в настоящее время считаются очень эффективными методами контроля артериального кровотечения, которое не контролируется посредством стабилизации перелома. Многие авторы подчеркивают, что допустимая гипотензия при стабилизации и/или ангиографии таза (*damage control* реанимация, гипертонические растворы, контроль гипотермии) помогает достигать лучшей выживаемости. Существуют противоречивые мнения о показаниях и оптимальном выборе времени для выполнения ангиографии у гемодинамически нестабильных пациентов. Различия каждого учреждения в возможностях для своевременного выполнения ангиографии и эмболизации могут объяснять различные алгоритмы лечения, предложенные разными авторами. Однако общее мнение состоит в том, что необходим многопрофильный подход к таким тяжелым травмам.

Хирургическая тактика этапного лечения повреждений

Рекомендация 21. Рекомендуют применять хирургическую тактику *damage control* (этапное лечение повреждений) у пациентов с тяжелыми травмами, с тяжелым геморрагическим шоком, признаками продолжающегося кровотечения и коагулопатией. **1В**

Другими факторами, требующими применения методики *damage control*, являются тяжелая коагулопатия, гипотермия, ацидоз, анатомически сложная тяжелая травма, необходимость применения процедур, отнимающих много времени, или сопутствующая тяжелая травма за пределами живота. **1С**

Рекомендуют первичное радикальное хирургическое лечение у гемодинамически стабильных пациентов в отсутствии любого из вышеперечисленных факторов. **1С**

У пациента с тяжелыми травмами, поступающего в больницу с непрерывным кровотечением или тяжелым геморрагическим шоком, как правило, плохие шансы на выживаемость, если не осуществлять ранний контроль кровотечения, соответствующие меры реанимации и переливание крови. Это особенно верно для пациентов с неконтролируемым кровотечением по причине



множественных проникающих ран или пациентов с тяжелой травмой брюшной полости и нестабильным переломом таза с кровотечением из участков перелома и ретроперитонеальных сосудов. Общим знаменателем у этих пациентов является истощение физиологических запасов с возникновением в результате тяжелого ацидоза, гипотермии и коагулопатии, также известных как «смертельная триада». В 1983 году Stone описал методы сокращенной лапаротомии, тампонирования для контроля кровотечения и отложенного радикального хирургического восстановления после восстановления гемокоагуляции. С тех пор многие авторы описывали положительные результаты этого подхода, называемого теперь «тактика этапного лечения повреждений» (damage control). В настоящее время точнее определен тип пациентов с множественными травмами, которые должны подвергаться тактике этапного лечения повреждений. Такую тактику необходимо рассматривать у пациентов с тяжелой травмой брюшной полости и необходимостью дополнительной ангиоэмболизации, тяжелой травмой брюшной полости и необходимостью ранней оценки других возможных травм, тяжелой травмой брюшной полости и травматической ампутацией конечностей. Факторами, которые должны способствовать применению тактики этапного лечения повреждений в операционной, является температура тела $\leq 34^{\circ}\text{C}$, $\text{pH} \leq 7,2$, тяжелое поражение вен с отсутствием доступа, необходимость в процедурах, отнимающих много времени, у пациента с субоптимальной реакцией на реанимацию или неспособность достигнуть гемостаза вследствие не поддающейся лечению коагулопатии.

Хирургическая тактика этапного лечения повреждений брюшной полости состоит из трех компонентов. Первый компонент — сокращенная лапаротомия для контроля кровотечения, восстановления кровотока (при необходимости) и контроль контаминации раны. Эти компоненты должны достигаться как можно быстрее без затрачивания ненужного времени на традиционную репаративно-восстановительную операцию на органе, которая может быть отсрочена до более поздней фазы. Брюшную полость тампонируют и выполняют временное закрытие брюшной полости. Второй компонент — интенсивная терапия, сосредоточенная на обогреве организма, коррекции кислотно-основного дисбаланса и коагулопатии, а также оптимизации вентиляции и гемодинамического статуса. При необходимости следует выполнить дополнительную ангиографию и/или дальнейшее исследование раны. Третий компонент — радикальная реконструктивно-восстановительная операция, выполняемая только при достижении целевых параметров. Хотя концепция «этапного лечения повреждения» интуитивно имеет смысл, РКИ в поддержку этой концепции не проводились. Эту концепцию подтверждают ретроспективные исследования, демонстрируя сниженную заболеваемость и смертность в селективной популяции пациентов.

Те же принципы «этапного лечения повреждений» были применены и к ортопедическим пациентам с тяжелыми травмами. Соответствующие переломы сначала стабилизируют внешними фиксаторами, а не первичным радикальным остеосинтезом. Менее травматичная

и более короткая хирургическая процедура направлена на уменьшение вторичного травматического повреждения. Через 4–14 дней может быть выполнен окончательный остеосинтез при достаточной степени восстановления пациента. Ретроспективные клинические исследования и проспективные когортные исследования, по-видимому, подтверждают концепцию «этапного лечения повреждений». Концепция «этапного лечения повреждения» была также описана для торакальной хирургии и нейрохирургии.

Местные гемостатические меры

Рекомендация 22. Рекомендуют использование местных кровоостанавливающих средств в сочетании с другими хирургическими мерами или тампонированием при венозном или умеренном артериальном кровотечении, связанным с паренхиматозными повреждениями. **1В**

Имеется широкий диапазон местных кровоостанавливающих средств для использования в качестве дополнения к традиционным хирургическим методам с целью контроля кровотечения. Эти местные средства могут быть особенно полезными в случае сложностей при доступе к участку кровотечения. Местные кровоостанавливающие средства включают коллаген, желатин или продукты на основе целлюлозы, фибрин и синтетические клеи или пластиры, которые могут использоваться как при наружном, так и при внутреннем кровотечении, в то время как гемостатические средства на основе полисахаридов и неорганические гемостатики все еще часто используются и одобрены при наружном кровотечении.

Использование местных кровоостанавливающих средств должно учитывать несколько факторов, таких как тип хирургической процедуры, стоимость, тяжесть кровотечения, состояние коагуляции и особенности каждого средства.

V. Лечение кровотечения и коагуляции

Поддержание коагуляции

Рекомендация 23. Рекомендуют как можно раньше начинать контроль и мероприятия по поддержанию коагуляции. **1С**

Тяжелая травма приводит не только к кровотечению из анатомически поврежденных участков, но и часто к коагулопатии, которая связана с увеличением смертности в несколько раз. Такая ранняя травматическая коагулопатия обнаруживается в основном у пациентов с гипоперфузией (дефицит оснований >6) и характеризуется увеличением уровня эндотелиального тромбомодулина, который формирует комплексы с тромбином.

Ранний контроль коагуляции является обязательным для обнаружения коагулопатии, вызванной травмой, и определения основных причин, включая гиперфибринолиз. Раннее терапевтическое вмешательство улучшает параметры коагуляции, уменьшает потребность в переливании эритроцитов, СЗП и тромбоцитов, уменьшает уровень посттравматической полиорганной недостаточности, сокращая длительность пребывания в стационаре, и может улучшать выживаемость. Поэтому раннее агрессивное лечение, вероятно, улучшит исход у пациентов с тяжелыми травмами. Однако существуют также



исследования, в которых не удалось продемонстрировать улучшение выживаемости; интересно, что в этих исследованиях для контроля коагуляции использовали только традиционные лабораторные параметры, такие как ПВ, АЧТВ и число тромбоцитов, а для лечения коагулопатии использовали только СЗП и тромбоциты.

Антифибринолитические средства

Рекомендация 24. Рекомендуют как можно ранее применять транексамовую кислоту у пациентов с травматическим кровотечением или при риске тяжелого кровотечения в нагрузочной дозе 1 г, которую вливают в течение 10 минут, с последующим внутривенным вливанием 1 г в течение 8 часов. **1A**

Рекомендуют применять транексамовую кислоту у пациентов с травматическим кровотечением в течение 3 часов после травмы. **1B**

Рекомендуют, чтобы протоколы по тактике ведения пациентов с кровотечением учитывали введение первой дозы транексамовой кислоты еще на пути в больницу. **2C**

Транексамовая кислота — синтетический аналог лизина, который является конкурирующим ингибитором профибринолизина.

ε-Аминокапроновая кислота является также синтетическим аналогом лизина, активность которого в 10 раз слабее, чем транексамовой кислоты. Ее применяют в нагрузочной дозе 150 мг/кг, с последующей непрерывной инфузией 15 мг/кг/ч.

Апротинин противопоказан у пациентов с кровотечением вследствие травмы.

Кальций

Рекомендация 25. Рекомендуют контролировать уровень ионизированного кальция и поддерживать его в пределах нормального диапазона во время массивной гемотрансфузии. **1C**

Низкий уровень ионизированного кальция при госпитализации пациента с травмой связан с увеличенной смертностью, а также повышенной необходимостью массивной гемотрансфузии. Кроме того, гипокальциемия в первые 24 часа может прогнозировать смертность и необходимость многократных переливаний лучше, чем самые низкие концентрации фибриногена, ацидоз и самое низкое число тромбоцитов. Измерение уровня ионизированного кальция при госпитализации может помочь для быстрого выявления пациентов, требующих массивного переливания, учитывая более раннюю подготовку и применение соответствующих продуктов крови. Однако отсутствуют данные для того, чтобы продемонстрировать, что профилактика гипокальциемии может уменьшать смертность среди пациентов с критическим кровотечением, требующим массивного переливания крови.

Кальций в плазме крови существует или в свободном ионизированном состоянии (45%) или связанный с белками и другими молекулами в биологически неактивном состоянии (55%). Нормальная концентрация ионизированной формы колеблется от 1,1 до 1,3 ммоль/л и зависит от pH плазмы. Увеличение pH на 0,1 уменьшает концентрацию ионизированного кальция приблизительно на 0,05 ммоль/л. Доступность ионизированного

кальция важна для своевременного образования и стабилизации участков полимеризации фибрина, а уменьшение концентрации кальция в цитозоли ускоряет снижение всех видов тромбоцитарной активности. Кроме того, при низких уровнях ионизированного кальция снижаются сократимость сердца и системное сосудистое сопротивление. С целью сохранения благоприятного влияния на сердечно-сосудистую систему и коагуляцию концентрация ионизированного кальция должна поддерживаться на уровне >0,9 ммоль/л.

Ранняя гипокальциемия после травмы демонстрирует существенную корреляцию с количеством перелитой свежезамороженной плазмы и с количеством введенных коллоидных растворов, но не влияет на количество кристалloidных растворов. Гипокальциемия развивается во время массивного переливания в результате использования цитрата в качестве антикоагулянта в продуктах крови. Цитрат проявляет антикоагулянтное действие, связывая ионизированный кальций. Гипокальциемия больше всего распространена на фоне переливания СЗП и тромбоцитарной массы, так как эти продукты содержат высокие концентрации цитрата. Цитрат подвергается быстрому печеночному метаболизму, и гипокальциемия — как правило, транзиторное явление во время стандартных процедур переливания крови. Метаболизм цитрата может значительно ослабевать вследствие гипоперфузии, гипотермии и у пациентов с печеночной недостаточностью.

Плазма крови

Рекомендация 26. Рекомендуют раннее введение свежезамороженной плазмы (**1B**) или фибриногена (**1C**) у пациентов с массивным кровотечением.

Если в дальнейшем вводится плазма, рекомендуют оптимальное соотношение плазма/эритроциты минимум 1:2. **2C**

Рекомендуют избегать переливания плазмы у пациентов без сильного кровотечения. **1B**

Ресuscитация в рамках концепции Damage Control нацелена на быстрое подавление острой травматической коагулопатии посредством раннего восполнения факторов свертывания крови. Плазму используют во всем мире как источник фибриногена и факторов свертывания крови. СЗП содержит приблизительно 70% нормального уровня всех факторов свертывания крови, поэтому является подходящим средством; однако различные препараты демонстрируют высокую вариабельность. Ацидоз как результат массивного кровотечения несет неблагоприятное воздействие на каскад коагуляции. Коагулопатия на фоне тяжелой травмы присутствует у 25–30% пациентов в момент прибытия в пункт неотложной помощи.

Использование плазмы небезопасно и связано с увеличенной частотой посттравматической полиорганной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), инфекций и повышением частоты развития осложнений в связи с гиперволемией. Как и для всех продуктов, получаемых из человеческой крови, риски, связанные с применением СЗП, включают увеличение массы циркулирующей крови, несовместимость по АBO, заражение инфекционными болезнями



(включая прионные инфекции) и аллергические реакции слабой степени. Синдром острого посттрансфузионного повреждения легких (СОПТПЛ) является серьезным нежелательным эффектом, связанным с присутствием антител лейкоцитов в перелитой плазме.

Хотя отсутствует формальная связь между введением СЗП, контролем кровотечения и улучшением исхода у пациентов с кровотечением, некоторые эксперты выражают общее мнение о том, что применение СЗП эффективно у пациентов с массивным кровотечением или значительным кровотечением, осложненным коагулопатией. На основании сообщений о войне в Ираке в мае 2005 года международная экспертная конференция по массивному переливанию в Американском военном институте исследований в области хирургии ввела новую концепцию реусситации пациентов с массивным кровотечением и рекомендовала немедленное введение компонентов коагуляции в соотношении 1:1:1 (эритроциты, плазма и тромбоциты). В последующие несколько лет получены ретроспективные данные, которые на основании военной и гражданской практики предполагают улучшение исходов у пациентов с массивным кровотечением после принятия протокола массивного переливания, включая немедленное введение высоких доз плазмы. Перед использованием свежезамороженную плазму следует разморозить; поэтому этот продукт часто не может быть доступен немедленно. Поскольку 50% пациентов с летальным исходом вследствие кровотечения умирают в первые 6 часов, многие из них не могут дожить до момента получения продуктов крови в запланированном соотношении, что вносит потенциальные систематические ошибки в отношении времени и выживаемости, которые могут способствовать неправильным результатам. В целом, исходы были благоприятными для пациентов, которые получили переливание более высокого соотношения плазма/эритроциты; однако оптимальное соотношение для достижения улучшения уровней выживаемости не было одинаковым. Большинство систематических обзоров сделало одни и те же выводы, предполагая уменьшение смертности при более высоком объеме плазмы, подчеркивая, что оптимальное и последовательное соотношение СЗП/эритроциты еще не установлено, и имеется недостаточно доказательств в поддержку использования фиксированного соотношения 1:1.

Интересно, что недавнее проспективное когортное исследование Davenport и коллег проанализировало параметры коагуляции тромбоэластометрией до и после переливания крови (по четыре единицы эритроцитов с разным объемом плазмы). Эти авторы наблюдали максимальный кровоостанавливающий эффект при соотношении плазма/эритроциты в диапазоне 1:2–3:4. Более высокое соотношение не приносило дополнительного улучшения, у некоторых пациентов ухудшалась гемостатическая функция. Эти данные совместимы с результатами компьютерных моделей массивного переливания.

Фибриноген и криопреципитат

Рекомендация 27. Рекомендуют применение концентрата фибриногена или криопреципитата при продолжении лечения пациентов, у которых сильное кровотечение

сопровождается тромбоэластометрическими признаками функционального дефицита фибриногена или плазменными уровнями фибриногена менее 1,5–2,0 г/л. **1С**

Рекомендуют применять начальную дозу концентрата фибриногена 3–4 г или 50 мг/кг криопреципитата, что приблизительно эквивалентно 15–20 единицам от одного донора у взрослого с массой тела 70 кг. Необходимость повторных доз регулируется тромбоэластометрическим контролем и лабораторной оценкой уровней фибриногена. **2С**

Фибриноген — конечный компонент в каскаде коагуляции, лиганд агрегации тромбоцитов, поэтому является важным фактором эффективной коагуляции и функции тромбоцитов. Гипofiбриногенемия — обычный компонент комплексных коагулопатий, связанный с массивным кровотечением.

Применение фибриногена под контролем тромбоэластометрии в сочетании с другими продуктами крови уменьшало смертность по сравнению с предполагаемой, снижало потребность в аллогенных продуктах крови и увеличивало 30-дневную выживаемость. Однако отсутствуют проспективные клинические исследования с адекватным контролем, которые могли бы продемонстрировать анализ соотношения польза/риска при использовании дополнительного источника фибриногена для лечения пациентов с травматическим кровотечением.

Применение фибриногена с использованием тромбоэластометрии может быть предпочтительнее, чем определение уровней фибриногена в условиях лаборатории. Остаются некоторые методологические проблемы в различных лабораторных методах для определения концентрации фибриногена и в случае применения инфузии искусственных коллоидов, таких как ГЭК.

Не было изучено, связано ли введение фибриногена с повышенным риском госпитальной венозной тромбоэмболии. Имеется острая необходимость в хорошо разработанных проспективных, рандомизированных двойных слепых исследованиях, оценивающих влияние фибриногена.

Обоснование для введения фибриногена должно быть оценено совместно с обоснованием для плазмы (R26).

Тромбоциты

Рекомендация 28. Рекомендуют вводить тромбоциты до поддержания уровня тромбоцитов выше $50 \times 10^9 / \text{л}$. **1С**

Рекомендуют поддерживать уровень тромбоцитов выше $100 \times 10^9 / \text{л}$ у пациентов с продолжающимся кровотечением и/или ЧМТ. **2С**

Рекомендуют начинать с дозы 4–8 единиц тромбоцитов от одного донора или одного пакета, полученного методом афереза. **2С**

Роль тромбоцитов в развитии травматической коагулопатии полностью не изучена, однако есть научные доказательства в поддержку определенного порога для переливания тромбоцитов у пациента с травмой.

Недавно было обнаружено, что число тромбоцитов $< 100 \times 10^9 / \text{л}$ являлось независимым прогностическим предиктором смертности у пациентов с ЧМТ.

Хотя сообщалось об уменьшении уровня заболеваемости из-за агрессивного использования плазмы и тромбоцитов, рутинное раннее профилактическое переливание



тромбоцитов в рамках протокола массивного переливания, по-видимому, в настоящее время является необоснованным.

Антитромбоцитарные средства

Рекомендация 29. Рекомендуют вводить тромбоциты пациентам с тяжелым кровотечением или внутричерепным кровоизлиянием, которым назначались антитромбоцитарные средства. **2С**

Если пациент принимал только ацетилсалициловую кислоту, рекомендуют назначать такому пациенту десмопрессин (0,3 мкг/кг). **2С**

Рекомендуют определять функции тромбоцитов у пациентов, которые получали лечение, или есть вероятность, что они получали лечение антитромбоцитарными средствами. **2С**

Если у пациента с длительным капиллярным кровотечением зарегистрирована дисфункция тромбоцитов, рекомендуют лечение концентратами тромбоцитов. **2С**

Десмопрессин

Рекомендация 30. Рекомендуют назначать десмопрессин (0,3 мкг/кг) пациентам, которые получали ингибиторы функции тромбоцитов или пациентам с болезнью фон Виллебранда. **2С**

Не следует применять десмопрессин в рутинной практике у пациентов с травматическим кровотечением. **2С**

Десмопрессин усиливает сцепление тромбоцитов и рост скоплений тромбоцитов в субэндотелиальном пространстве артерии человека и является препаратом первого выбора при лечении кровотечения у пациентов с болезнью фон Виллебранда, которая возникает примерно у 1 на 100 пациентов. Пациенты с нарушением функции тромбоцитов, определяемым с помощью анализатора функции тромбоцитов или мультиканального компьютерного агрегометра в цельной крови, могут получить пользу при применении десмопрессина.

Десмопрессин формально никогда не исследовался при общей травме или ЧМТ. Однако десмопрессин был рекомендован у пациентов, которым назначали ингибиторы тромбоцитов, с внутримозговым кровотечением, с травмой и с болезнью фон Виллебранда. Интересно отметить, что десмопрессин предотвращает развитие нарушений гемостаза, вызванных гипотермией, и значительно увеличивает агрегацию тромбоцитов во время гипотермии и ацидоза.

Концентрат протромбинового комплекса

Рекомендация 31. Рекомендуют использовать концентрат протромбинового комплекса (КПК) на раннем этапе для срочного прерывания действия пероральных антикоагулянтов, antagonистов витамина К. **1В**

Для целенаправленного применения рекомендуют применять КПК у пациентов с кровотечением и данными тромбоэластометрии об отсроченном начале коагуляции. **2С**

Несмотря на увеличивающееся использование КПК, не проводились крупные РКИ в поддержку его применения, кроме гемофилии или для быстрого прерывания действия пероральных антикоагулянтов витамина К. Что касается пациентов с травмой, которые принимали вар-

фарин до травмы, ретроспективный анализ показал, что использование КПК приводило к более быстрому времени до восстановления МНО. Тромбоэластометрия считается полезным орудием для контроля терапии КПК у пациентов с травматической коагулопатией. С учетом старения населения больше пациентов с травмой имеют вероятность ранее получать антикоагулянты витамина К; поэтому каждое лечебное учреждение должно иметь политику лечения таких пациентов.

Использование КПК несет повышенный риск венозного и артериального тромбоза в период восстановления; поэтому необходимо взвешивать риск тромботического осложнения вследствие применения КПК и необходимость быстрой и эффективной коррекции коагулопатии. Рекомендуют проводить как можно скорее меры по профилактике тромбообразования после достижения контроля кровотечения у пациентов, которые получали КПК.

Новые антикоагулянты

Рекомендация 32. Рекомендуют определять активность субстрат-специфического ингибитора фактора Ха у пациентов, которые получали или возможно получали пероральные ингибиторы фактора Ха, такие как ривароксабан, апиксабан или эндоксабан. **2С**

Если кровотечение опасно для жизни, рекомендуют прервать действие ривароксабана, апиксабана или эндоксабана высокой дозой (25–50 ед./кг) КПК. **2С**

Рекомендуют применять КПК у пациентов, которые принимали или возможно принимали пероральные прямые ингибиторы тромбина, такие как дабигатран. **2В**

Первичные механизмы действия этих новых препаратов — угнетение фактора Ха (rivaroxaban, apixaban и эндоксабан) или угнетение тромбина (dabigatran). Поэтому мы все чаще будем сталкиваться с пациентами с травмой, которых лечили одним из этих препаратов, влияющих на результаты тестов на коагуляцию и на гемостаз.

Рекомбинантный активированный фактор коагуляции VII

Рекомендация 33. Рекомендуют рассматривать применение рекомбинантного активированного фактора коагуляции VII (rFVIIa), если массивное кровотечение и травматическая коагулопатия сохраняются, несмотря на стандартные попытки контролировать кровотечение и использование лучших традиционных кровоостанавливающих методов. **2С**

Рекомендуют использовать rFVIIa у пациентов с внутримозговым кровоизлиянием, вызванным изолированной травмой головы. **2С**

rFVIIa не является терапией первой линии для контроля кровотечения и может быть эффективным только при установлении контроля за источником массивного кровотечения. Как только массивное кровотечение из поврежденных сосудов остановлено, rFVIIa может быть полезен для индуцирования коагуляции в местах диффузного коагулопатического кровотечения из малых сосудов. Следует рассматривать применение rFVIIa только если терапия первой линии в сочетании с хирургическими методами и использованием трансфузии



продуктов крови (эритроцитов, тромбоцитов, СЗП и криопреципитата/фибриногена, которые вызывают увеличение уровней Ht выше 24%, тромбоцитов выше $50 \times 10^9/\text{л}$ и фибриногена выше 1,5–2,0 г/л), применение антифибринолитиков и коррекция тяжелого ацидоза, тяжелой гипотермии и гипокальциемии — не эффективны для контроля кровотечения.

Поскольку rFVIIa действует на собственную систему коагуляции пациента, необходимы достаточные уровни тромбоцитов и фибриногена, чтобы мог возникнуть выброс тромбина в результате применения фармакологических доз выше физиологических уровней rFVIIa через прямое связывание с активированными тромбоцитами. Необходимо восстановить pH и температуру тела по возможности приблизительно до физиологических уровней, поскольку даже небольшое снижение pH и температуры приводят к замедлению кинетики коагуляции. Прогностическими факторами неблагоприятного ответа на rFVIIa были pH <7,2, число тромбоцитов <100×10⁹/л, и артериальное давление ≤90 мм рт.ст. во время введения rFVIIa. Кроме того, у пациентов с тяжелыми травмами часто присутствует гипокальциемия; поэтому необходим контроль ионизированного кальция и может потребоваться введение внутривенного кальция.

В случае назначения rFVIIa следует сообщить родственникам пациента, что rFVIIa используется вне одобренных показаний (применение за пределами зарегистрированных показаний), тем более что использование rFVIIa может увеличивать риск тромбоэмбологических осложнений.

Профилактика тромбообразования

Рекомендация 34. Рекомендуют как можно скорее после остановки кровотечения применять механическую профилактику тромбообразования посредством прерывистой пневматической компрессии (IPC) и/или использования антиэмбологических чулок. **2C**

Рекомендуют фармакологическую профилактику тромбообразования в пределах 24 часов после достижения контроля кровотечения. **1B**

Не рекомендуют использовать в обычной практике фильтр в нижней полой вене в качестве профилактики тромбообразования. **1C**

Существует высокий риск госпитальной венозной тромбоэмболии после политравмы, превышающий 50%.

Нефракционированный гепарин был не более эффективным, чем отсутствие профилактики тромбообразования. Низкомолекулярный гепарин был значительно более эффективным, чем нефракционированный.

У пациентов с риском кровотечения предпочтительны механические методы. Противопоказания к фармакологической профилактике тромбообразования включают пациентов, уже получавших большие дозы антикоагулянтов, пациентов с тяжелой тромбоцитопенией (число тромбоцитов <50×10⁹/л), нелеченные наследственные или приобретенные нарушения свертываемости крови, данные об активном кровотечении, неконтролируемая гипертензия (артериальное давление >230/120 мм рт.ст.), спинномозговая пункция/спинальная анестезия, планируемые в течение ближайших

12 часов или выполненные за последние 4 часа (24 часа при травме), процедуры с высоким риском кровотечения или нового геморрагического инсульта.

Выбор оптимального времени начала фармакологической профилактики тромбообразования часто является трудным решением. Рекомендуют начинать тромбопрофилактику в первые 24 часа. Это отражает беспокойство о том, что у пациентов с кровотечением выше риск венозной тромбоэмболии, чем у пациентов без кровотечения.

VI. Механизм лечения

Алгоритм лечения

Рекомендация 35. Рекомендуют, чтобы каждое учреждение приняло на основе доказательной базы алгоритм лечения пациентов с травмой и кровотечением. **1C**

Контрольные листы

Рекомендация 36. Рекомендуют использовать контрольные листы для клинической практики лечения. **1B**

Контроль качества

Рекомендация 37. Рекомендуют, чтобы каждое учреждение включало оценку соблюдения установленного алгоритма в стандартную практику контроля качества. **1C**

Многочисленные примеры демонстрируют важность алгоритма лечения для улучшения результата у пациентов с травмой; некоторые указывают также на экономию затрат. Наоборот, отклонения от методов лечения увеличивают заболеваемость и смертность у пациентов с травмами, с повышением уровня смертности в три раза в подгруппе со значительными отклонениями.

Выполнение этих рекомендаций и соблюдение требований местного алгоритма лечения облегчается при использовании контрольного листа, аналогичного предложенному в рамках инициативы по безопасной хирургии (Safe Surgery Initiative). Предлагаемые пункты, которые должны быть включены в такой контрольный лист, суммированы в таблице 3. Обучение лечению травмы должно быть неотъемлемой частью выполнения алгоритма.

Для оценки качества лечения пациента с кровотечением после тяжелой травмы рекомендуют использовать следующие стандарты качества:

- время от получения травмы до начала вмешательства для прекращения кровотечения (хирургия или эмболизация) у пациентов с гипотензией, которые не отвечают на начальные меры реанимации;
- время от прибытия в больницу до получения результатов анализа крови (общий анализ крови, ПВ, фибриноген, кальций, тромбоэластография (если имеется));
- доля пациентов, получавших транексамовую кислоту до того, как они покинут отделение неотложной помощи;
- время от прибытия в больницу до КТ у пациентов с кровотечением без выявленного источника кровотечения;
- хирургические методы этапного лечения повреждений используются в соответствии с Рекомендацией 21;
- тромбопрофилактика начата в соответствии с Рекомендацией 34.



Таблица 3. Контрольный лист для лечения травматического кровотечения

Фаза лечения	Да	Нет	Не применялось	Причины изменений
Начальная оценка и ведение				
Оценка степени травматического кровотечения	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Пациент в шоке с выявленным источником кровотечения получает немедленное лечение	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Пациент в шоке с невыявленным источником кровотечения отправляется на дальнейшее обследование	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Оценка коагуляции, гематокрита, лактата сыворотки, дефицита оснований	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Начало антифибринолитической терапии	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Оценка истории лечения пациента антикоагулянтами (антагонисты витамина K, антитромбоцитарные средства, пероральные антикоагулянты)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Ресусцитация				
Систолическое артериальное давление 80–100 мм рт.ст. достигнуто в отсутствии ЧМТ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Измерения для достижения нормотермии	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Целевой уровень Hb 70–90 г/л	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Хирургическое вмешательство				
Достижение контроля абдоминального кровотечения	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Стабилизация тазового кольца	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Выполнение тампонады брюшной полости, ангиографическая эмболизация или хирургический контроль кровотечения у гемодинамически нестабильных пациентов	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Хирургическая тактика Damage Control у гемодинамически нестабильных пациентов	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Применение местных кровоостанавливающих мер	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Тромбопрофилактика	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Лечение коагулопатии				
Повторная оценка коагуляции, гематокрита, лактата сыворотки, дефицита оснований, кальция	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Достижение целевого уровня фибриногена 1,5–2 г/л	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Достижение целевого уровня тромбоцитов	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Введение концентратов протромбинового комплекса при наличии показаний, вследствие применения антагониста витамина K или тромбоэластометрии	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Данное руководство является частью «Кампании STOP кровотечение», которая направлена на уменьшение числа пациентов, которые умирают в течение 24 часов после прибытия в больницу вследствие кровотечения по крайней мере на 20% в течение пяти лет. Чтобы достигнуть этой цели, необходимо предпринять шаги по обучению, внедрению и контролю соблюдения требований для каждого лечебного учреждения.

Многопрофильный подход к травматологической помощи остается краеугольным камнем оптимального лечения. Каждое учреждение должно разработать, внедрить и придерживаться научно обоснованного протокола ведения пациентов, который адаптируется под местные условия. Последовательное внедрение установленных протоколов обеспечит равный и высокий уровень медицинской помощи в различных медицинских учреждениях.



Раціональна інфузійна терапія як запорука успішної інтенсивної терапії: сучасний погляд

Інфузійна терапія — це розділ медицини про управління функціями організму за допомогою цілеспрямованого впливу на морфологічний склад та фізіологічні властивості крові шляхом парентерального введення органічних і неорганічних інфузійних засобів [10]. На сьогодні досить добре вивчено питання про основні просторові сектори (внутрішньосудинний, інтерстиціальний та внутрішньоклітинний), в яких рідина розподілена в організмі. Дефіцит рідини і об'єму зазвичай заповнюють за допомогою внутрішньовенної інфузії, оскільки для медичного працівника доступний прямий шлях введення розчинів тільки до внутрішньосудинного простору. А від властивостей вибраного для внутрішньовенної інфузії розчину (осмолярність, його колоїдний і осмотичний тиск) буде залежати обсяг розподілу рідин між просторами [11].

В останні роки зросла кількість публікацій про вибір типу інфузійного розчину в різних клінічних ситуаціях, виходячи з фізико-хімічних та біологічних властивостей різних кристалоїдів та колоїдів [22, 52]. Сучасні вимоги до розчинів для інфузійної терапії: здатність швидко відновлювати об'єм циркулюючої крові (ОЦК) і гемодинамічну рівновагу, значний і тривалий волемічний ефект, здатність поліпшувати мікроциркуляцію та реологічні властивості крові, поліпшувати доставку кисню і поживних речовин, оптимізувати тканинний обмін і функціонування органів, легко метаболізуватися і виводитися з організму, не накопичуватися в тканинах і добре переноситься, надавати мінімальний вплив на імунну систему, доступна комерційна вартість.

Використання збалансованих розчинів для корекції втрати рідини і електролітів на сьогоднішній день є

обґрутованим. До збалансованих розчинів належать розчин Рінгера лактат, розчин Хартмана і більш сучасні препарати (Йоностерил®, Волюлайт®). Хоча збалансовані розчини дещо відрізняються один від одного за складом, в цілому вони містять меншу кількість хлору, ніж фізіологічний розчин, до їх складу входять натрій, калій і двовалентні катіони, а також метаболізовані аніони, такі як ацетат або лактат.

Збалансовані електролітні розчини безпечні та ефективні у більшості клінічних ситуацій, що вимагають заповнення рідинних секторів організму. Збалансований електролітний розчин повинен мати фізіологічну іонну структуру, аналогічну плазмі в переводі на натрій, калій, кальцій, магній, хлорид; бути ізотонічним по відношенню до плазми і досягати фізіологічного кислотно-основного балансу з метаболізуючими аніонами.

Один із сучасних високоякісних збалансованих полііонних розчинів — розчин Йоностерил® (Fresenius Kabi). Він максимально наближений за електролітним складом до плазми крові, ізотонічний по відношенню до плазми. Відзначено менший вміст хлориду в розчині Йоностерил®. Хлорид несе відповідальність за третину всіх позаклітинних осмотично активних часток і є другим (після натрію) найбільш важливим детермінантом позаклітинного об'єму рідини. Він також відповідає за напрямок мембраниного потенціалу. Отже, в ідеалі збалансований розчин повинен мати концентрацію хлориду в межах 106 (110) ммоль/л. Йоностерил® містить ацетат (замість лактату).

Інфузійні рідини, що не містять фізіологічну буферну основу бікарбонат, створюють ділюційний ацидоз, оскільки вливання такого розчину зменшує концентрацію



HCO_3^- (буферної основи) у всьому позаклітинному просторі, тоді як парціальний тиск CO_2 (буферної кислоти) залишається постійним. Дилатаційний ацидоз можна попередити, використовуючи адекватні концентрації попередників бікарбонату — метаболізуючих аніонів для заміщення HCO_3^- [5].

Ацетат кращий як носій резервної лужності, оскільки його метаболізм не обмежується тільки печінкою та вимагає менших витрат кисню. Ацетат швидше включається у метаболізм з утворенням бікарбонату. Ацетат відіграє важливу роль у вуглеводному та ліпідному метаболізмі. «Ацетат заміщує жири як окисне паливо без впливу на окислення глюкози»; всі тканини мають ферменти, необхідні для метаболізму ацетату, особливо м'язи. Порівняно з лактатом, ацетат метаболізується значно швидше і не змінюється у пацієнтів з цукровим діабетом, при цьому відсутні будь-які зміни концентрації глюкози та інсуліну. Перетворення ацетату не показало будь-яких залежніх від віку відмінностей. Ацетат є джерелом енергії, що постачає 209 ккал/моль. На кожен моль окислюваного ацетату виробляється один моль бікарбонату — це очікуваний результат для ацетату щодо утворення HCO_3^- [1, 5].

Йоностерил® збалансований за електролітами та наближається до складу плазми крові: Na^+ — 137,0 ммоль/л, K^+ — 4,0 ммоль/л, Ca^{2+} — 1,65 ммоль/л, Mg^{2+} — 1,25 ммоль/л, Cl^- — 110,0 ммоль/л, CH_3COO^- — 36,8 ммоль/л, pH — 5,0–7,0. Електроліти служать для оновлення або корекції водно-електролітного гомеостазу (в тому числі об'єму крові, осмотичного балансу, кислотно-основного стану, а також дії специфічних іонів). Органічний аніон ацетату метаболізується у біокарбонат. Розчин можна застосовувати у пацієнтів, що мають тенденцію до розвитку метаболічного ацидозу. Основні показання до застосування Йоностерилу®: поповнення об'єму рідини та електролітів у хворих зі збалансованим кислотно-основним балансом і при існуючому або загрозливому ацидозі, короткотермінове поповнення ОЦК, ізотонічна дегідратація різного генезу, гіпотонічна дегідратація [5].

Терапія абсолютноного дефіциту об'єму, що орієнтується за втратою, передбачає використання колоїдних розчинів, які будуть залишатися у внутрішньосудинному просторі після внутрішньовенної інфузії та не приведуть до перевантаження інтерстиції [15]. Найбільш безпечними з точки зору впливу на гемостаз і алергічних реакцій є препарати розчинів гідроксиглюкозаміну (ГЕК), які наближаються до ідеального колоїдного препарату більшою мірою, ніж інші колоїдні сполуки [2]. Якщо індивідуалізована інфузійна терапія є найбільш ефективною, необхідно мати уяву про те, що може дати пацієнту застосування різних видів ГЕК [14].

Волювен® — розчин ГЕК, який отримують з амілопектину кукурудзи воскової стиглості та характеризують за молекулярною масою і ступенем заміщення. Волювен® — ГЕК, структурно споріднений із глікогеном, що пояснює його високу толерантність та низький ризик розвитку анафілактичних реакцій. Препарат відрізняється високою стабільністю розчину і не дає флокуляції при коливаннях температури. Волювен® є ізоонкотичним плазмозамінним розчином, завдяки чому при його введенні

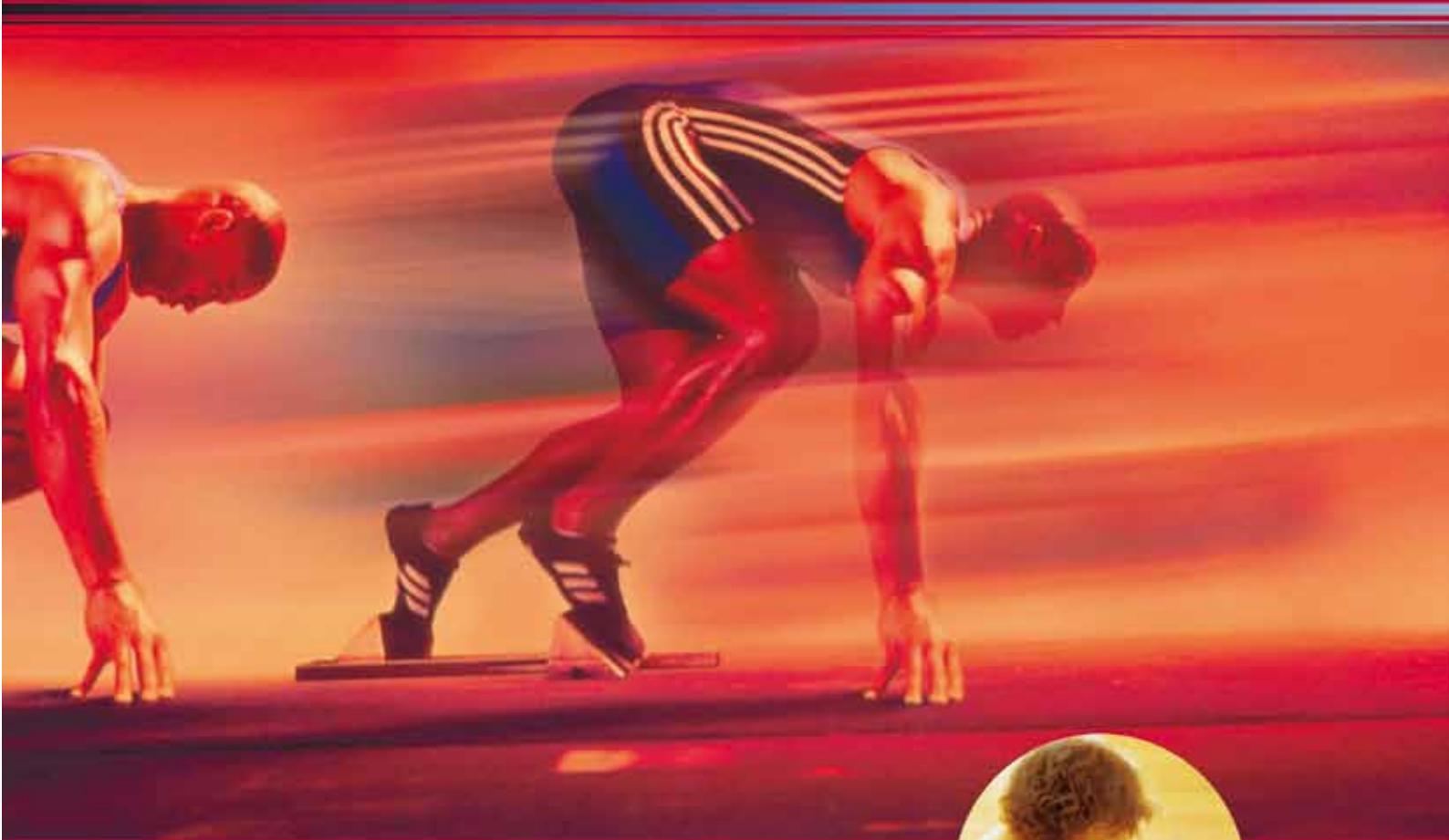
об'єм внутрішньосудинної рідини збільшується пропорційно введеному об'єму препарату. За даними літератури Волювен® чинить мінімальний негативний вплив на функцію нирок, легень і печінки [23, 34, 38], що зумовлено зменшенням молекулярної маси до 130 кДа і ступеня заміщення — до 0,4, а також сировиною, з якої препарат виробляється. Безпека препарату Волювен® підтверджується тим, що його допустима максимальна добова доза значно перевищує таку для інших синтетичних колоїдів. Водночас зміна характеру заміщення гідроксиглюкозамінних груп в положенні C2:C6 на 9:1 замість 5:1 забезпечує препарату більш стабільний (тривалий) волемічний ефект при схожому розмірі молекул та однаково му ступені заміщення [26]. Основні показання до застосування Волювену®: лікування та профілактика гіповолемії будь-якого генезу і шоку (внаслідок травм, у тому числі травми хребта з пошкодженням спинного мозку, крововтрати, опіків, сепсису, поліорганної недостатності, у післяопераційний період, гострої надніркової недостатності, анафілаксії та інших станів, що супроводжуються розвитком колапсу), гостра нормоволемічна гемоділюція, терапевтична гемоділюція, заповнення апарату екстракорпорального кровообігу.

Ефективність препарату Волювен® підтверджена у багатьох дослідженнях. R.C. Gallandat Huet та співавтори (2000), порівнюючи розчин ГЕК 200/0,5 (пентакрохмаль) з 6% розчином Волювен® (ГЕК 130/0,4/9:1), зазначили, що більш швидка елімінація ГЕК 130/0,4/9:1 (тетракрохмаль) не призводить до зменшення клінічної ефективності у кардіохірургічних хворих [28]. У дитячій кардіохірургії Волювен® показав еквівалентність порівняно з 5% людським альбуміном у комплексі замісної інфузійної терапії у дітей віком від 2 до 12 років [50]. Хоча накопичення тетракрохмалю (ГЕК 130/0,4/9:1) у плазмі крові мінімальне, у багатьох дослідженнях було встановлено, що тривалість його дії співставна з такою пентакрохмалю (ГЕК 200/0,5) і гетакрохмалю при відповідних концентраціях (6% ГЕК 650/0,7 або 6% ГЕК 670/0,75 у фізіологічному розчині) [33, 35]. Об'єми інфузії 2000 ± 424 для ГЕК 200/0,5 і 2035 ± 446 для ГЕК 130/0,4/9:1 були рівною мірою ефективні для стабілізації гемодинаміки протягом першого післяопераційного дня у пацієнтів, які перенесли ортопедичні операції [39].

S. Holbeck та співавтори (2001) показали на моделі скелетного м'яза кішки *in vivo*, що ГЕК 200/0,5 не чинить прямої дії на мікросудинну проникність для альбумінів [31]. На експериментальній моделі сепсису у свині G. Marx та колегами (2006) було доведено, що ГЕК 130/0,4/9:1 здатний значно зменшувати капілярну проникність порівняно з ГЕК 200/0,5 [46]. Отримані результати зменшення макромолекулярної проникності після введення ГЕК 130/0,4/9:1 у поєднанні з іншими експериментальними спостереженнями показують йомовірність попередження розвитку синдрому підвищеної капілярної проникності розчинами тетракрохмалю у постішемічних і септических умовах [30]. Отже, залишається менше підстав розглядати пентакрохмалі як активних борців з ендотеліальною проникністю.

M.F.M. James та співавтори (2011) опублікували результати рандомізованого контролюваного подвійного сліпого дослідження у пацієнтів з тяжкими травмами,

НЕ РИСКУЙ – ПРОСТО БУДЬ УВЕРЕН!



Лучший в своем классе

- > 10 лет клинического опыта
- > 18 000 000 пациентов пролечено
- > 130 научно-клинических исследований

Одобрен FDA с 2007 года

Единственный ГЭК в мире, разрешенный для применения в педиатрии с первых дней жизни

Регистрационное свидетельство Волювен № UA/4407/01/01

Информация о лекарственном средстве.

Информация для использования в профессиональной деятельности медицинскими и фармацевтическими работниками.

Показания. Лечение и профилактика гиповолемии, острая нормоволемическая гемодиализация.

Противопоказания. Повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата; гипергидратации, особенно в случаях отека легких или застойной сердечной недостаточности; тяжелая гипертония или тяжелая гипотония; внутривенит (кровотечение); тяжелая почечная недостаточность с олигурией или анурией; применение пациентам, которые находятся на гемодиализе.

Способ применения и дозы. Для градуированной инфузии. Первые 10–20 мл препарата вводить медленно.

Максимальная суточная доза: до 50 мл раствора Волювен на кг массы тела (эквивалентно 3 г гидроксиглицидилкрахмала и 7,7 ммоль натрия на килограмм массы тела). Волювен можно вводить повторно на протяжении нескольких дней согласно потребностям пациента.

Применение детям. Средняя доза составляет 36 ± 9 мл/кг, хорошо переносится и является безопасной для детей в возрасте до 2 лет, включая новорожденных.

Побочные реакции. Анафилактические реакции, включая гиперчувствительные симптомы, брадикардия, тахикардия, бронхоспазм, некардиальный отек легких. Поэтому все пациенты, которым проводят инфузию крахмала, нуждаются в тщательном мониторинге относительно развития анафилактических реакций. Во время введения гидроксиглицидилового крахмала может повышаться уровень амилазы в сыворотке крови. Известным побочным эффектом после продолжительного введения высоких доз гидроксиглицидилового крахмала является кожный зуд.

Упаковка. Полизтиленовые флаконы по 500 мл; по 10 флаконов в картонной коробке.

HOSPICO LLC

Официальный представитель

«Фрезениус Каби» в Украине:

02660, г. Киев, ул. Вискоznая, 17,

корпус 93а, офис 23.

Тел./факс: (044) 537 20 64



**FRESENIUS
KABI**

caring for life



яким потрібно було переливання більше 3 літрів рідини [36]. У пацієнтів з проникаючою травмою середня потреба у рідині становила 5,1 (2,7) літра з включенням розчинів ГЕК і 7,4 (4,3) літра — в групі з фізіологічним розчином натрію ($p<0,001$). Концентрація лактату у плазмі крові була нижчою при інфузії ГЕК порівняно з пацієнтами, які отримували великі об'єми фізіологічного розчину протягом перших 4 годин ($p=0,029$) і наступних перших діб (2,1 (1,4) та 3,2 (2,2) ммоль/літр $^{-1}$ відповідно; $p=0,017$). У пацієнтів, що отримували фізіологічний розчин, частіше зустрічалися ураження нирок, порівняно з групою хворих, яким переливали ГЕК (16% проти 0%; $p=0,018$). Таким чином, використання ГЕК у постраждалих з проникаючими пораненнями сприяє нормалізації рівня лактату у сироватці крові, у них значно менше частота пошкодження нирок порівняно з пацієнтами, що одержували фізіологічний розчин натрію.

A. Dubin та співавтори (2010) вивчали відновлення сублінгвальної мікроциркуляції після введення 0,9% розчину NaCl порівняно з 6% розчином ГЕК 130/0,4/9:1 (Волювен $^{\circledR}$) у пацієнтів з тяжким сепсисом [25]. Введення плазмозамінних розчинів і (за необхідності) судинозвужуючих засобів, добутаміну або переливання крові здійснювалися згідно з протоколом до досягнення цільових значень: центрального венозного тиску (ЦВТ) 8–12 мм рт.ст., середнього артеріального тиску (САД) 65 мм рт.ст. і насиження киснем гемоглобіну центральної венозної крові ($S_{cv}O_2$) 70%. В обох групах була досягнута мета з відновлення ОЦК: показники САД, ЦВТ і $S_{cv}O_2$ були досягнуті схожим чином. Слід зазначити, що в групі використання 0,9% розчину NaCl потрібно було більше рідини для заміщення внутрішньосудинного об'єму і відзначався більш високий позитивний водний баланс, ніж у групі препарата Волювен $^{\circledR}$ 6% ($2,857\pm1,596$ порівняно з $6,606\pm2,669$ мл на добу). Незважаючи на нормалізацію системної та регіонарної гемодинаміки в обох групах, було виявлено, що тільки використання препарату Волювен 6% поліпшувало щільність капілярів, їх наповнення і капілярну гетерогеність порівняно із введенням 0,9% розчину NaCl.

До одних з найбільш небезпечних гіповолемічних станів, що несуть безпосередню загрозу життя хворих, відносяться тяжкі травматичні ушкодження, а також кровотечі нетравматичного генезу. При травматичному і/або геморагічному шоку швидке відшкодування інтра-вазальних втрат рідини є найважливішим патогенетично зумовленим завданням інтенсивної терапії. При цьому своєчасність і повноцінність інфузійно-трансфузійної терапії, що проводиться на всіх етапах надання медичної допомоги, — основні фактори, що визначають розвиток ранніх, відстрочених та пізніх ускладнень у даного контингенту хворих. Враховуючи інтенсивність крововтрати, заповнення внутрішньосудинного об'єму має забезпечуватися великим обсягом інфузійної терапії, що здійснюється з високою лінійною швидкістю.

Стандартна схема інфузійної терапії при травматичних або нетравматичних кровотечах включає використання кристалоїдних і синтетичних колойдних препаратів, послідовність введення і співвідношення яких залежать від величини передбачуваної крововтрати. Згідно з дослідженнями найменш модифікуючу дію на систему гемостазу має Волювен $^{\circledR}$ [4, 28].

При плануванні схеми інфузійної терапії травматичного шоку необхідно враховувати фазність даного патологічного процесу [8]. Тому в цій фазі шоку патогенетично більш обґрутовано початкове введення кристалоїдних препаратів з подальшою стабілізацією внутрішньосудинного об'єму інфузією ізоволемічних колойдних розчинів, яким і є Волювен $^{\circledR}$. Подібна схема інфузійної терапії дозволяє ефективно відновити і підтримувати параметри центральної гемодинаміки у хворих і потерпілих з шоком різного ступеня тяжкості.

При декомпенсації шоку, навпаки, тканинний метаболічний ацидоз сприяє збільшенню проникності судинної стінки та посиленому відтоку рідини із судинного русла в інтерстиціальний простір. Тому в цей період доцільно починати інфузійну терапію з введення розчинів із вихідним гіперволемічним ефектом, які додатково залишають всередину судин рідину з інтерстиціального простору і швидше коригують критичну депресію гемодинаміки [9, 16]. Подібна тактика допустима і у випадках масивних кровотеч.

При виборі інфузійного препарату для терапії травматичного шоку важливим є його вплив на систему гемостазу. При поєднаній травмі майже у 40% випадків зустрічається також пошкодження органів черевної порожнини з можливою внутрішньою кровотечею [13]. Даною патологією не завжди легко діагностується, і рутинне використання розчинів, що провокують кровоточивість, може мати фатальні наслідки для пацієнтів. За даними літератури розчини ГЕК безпечніші за дектранні в плані впливу на систему гемостазу [3], а Волювен $^{\circledR}$ є єдиним із 6% розчинів ГЕК, що не впливає на функцію тромбоцитів [27], і розглядається як препарат вибору в ситуаціях, коли вплив інфузійної терапії на систему гемостазу має бути суверено обмежений [3]. З усіх механізмів впливу на гемостаз для ГЕК 130/0,4 зазначено тільки вплив на гемодилюцію [17, 20]. За даними літератури навіть тривале введення препарату Волювен $^{\circledR}$ у великих дозах (до 70 мл/кг на добу протягом 28 днів) хорім з тяжкою черепно-мозковою травмою є безпечним [11].

Волювен $^{\circledR}$ є ефективним і безпечним інфузійним розчином, що застосовується при травматичному шоку III ступеня тяжкості як базовий препарат у комплексі з кристалоїдними розчинами. Профіль безпеки Волювену $^{\circledR}$ дозволяє вважати його препаратом вибору при шлунково-кишкових кровотечах або при травмі, що супроводжується внутрішньою кровотечею.

Використання розчинів Волювену $^{\circledR}$ дозволяє адекватно і головне швидко відновити об'єм циркулюючої крові при кровотечах під час операції у дітей [7].

Роль інфузійної терапії у періопераційний період полягає у зменшенні та усунення розладів, що виникають в організмі під впливом основного захворювання і операційної травми. Інфузійна терапія, що проводиться для корекції гіповолемії, підтримки ефективного ОЦК і профілактики неадекватною тканинної перфузії, поряд з підтримкою анестезії, забезпеченням аналгезії та міорелаксації, є одним з основних компонентів у періопераційний період [29].

Вважається, що інфузійна інтраопераційна терапія включає забезпечення основних фізіологічних потреб у рідині та електролітах, заповнення передоперацийного

дефіциту води, пов'язаного з періодом передопераційного голодування та проведеннем багаторазових очисних кілозм, заповнення інтраопераційних втрат (втрати з випаровуванням через операційну рану, шкіру і легені, перерозподіл рідини, відшкодування крововтрати) [1].

До чинників, що впливають на об'єм інфузійної терапії під час операції, відносяться: функція серця до і під час операції, метод знеболення, фармакологія анестетиків, положення хворого на операційному столі, стан терморегуляції, тривалість оперативного втручання, локалізація та обсяг операції, наявність ішемії внутрішніх органів, стан проникності капілярів. Тому при призначенні об'єму, складу і темпу інфузійної терапії необхідно керуватися показниками гемодинамічного моніторингу (системної та центральної гемодинаміки, частоти серцевих скорочень і ритму серця, ознаками інтраопераційної ішемії міокарда), що поліпшить результат періопераційної терапії [48].

На підставі необхідності оптимізації кровообігу W.C. Shoemaker та співавтори (1988) висунули концепцію оптимізації періопераційного циркуляторного статусу [49]. Нормалізація періопераційного метаболізму досягалася за рахунок підтримки серцевого індексу (CI) та забезпечення нормальної доставки кисню (DO_2). Показано, що у пацієнтів групи спостереження значно знижується кількість післяопераційних ускладнень, тривалість штучної вентиляції легень і тривалість лікування у відділенні інтенсивної терапії, зменшуються тривалість госпіталізації та втрати на лікування. Показано зниження смертності та перебування у стаціонарі хірургічних пацієнтів з високим ризиком, у яких на фоні проведеної інфузійної терапії з добутаміном або без нього вдалося досягти збільшення серцевого викиду і доставки кисню до супранормальних значень, що запобігає розвитку інтраопераційної гіповолемії та тканинної гіпоксії [45].

Індивідуальний підхід до періопераційної інфузійної терапії у конкретного пацієнта залежить від тяжкості основного хірургічного захворювання і обсягу оперативного втручання, супутньої патології та компенсаторних можливостей хворого, ступеня дегідратації. Раціональна інфузійна терапія — це найважливіший аспект підтримки функції гемодинаміки під час операції [18]. Помилки при призначенні інфузійно-трансфузійної терапії можуть стати причиною тяжких ускладнень і навіть летальних випадків.

При проведенні періопераційної інфузійної терапії перевагу слід надавати програмі збалансованої інфузійної терапії на основі кристалоїдів. Якщо операція супроводжується мінімальною крововтратою і не викликає перерозподілу рідини — використовують розчини підтримуючого типу. Дефіцит води і електролітів заповнюють ізотонічними електролітними розчинами замісного типу. В даний час застосовується два види розчинів: розчин натрію хлориду 0,9% і збалансовані розчини, які створюють таким чином, щоб вони наближалися до біохімічного складу плазми крові людини. Збалансовані електролітні розчини мають бути безпечними і ефективними у більшості клінічних ситуацій, що вимагають заповнення рідинних секторів організму. Збалансований електролітний розчин повинен мати фізіологічну іонну

структуру, аналогічну плазмі в переводі на Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , бути ізотонічним по відношенню до плазми і досягати фізіологічного кислотно-основного балансу з метаболізуючими аніонами. Слідуючи осмотичному градієнту, вода і розчинені у ній дрібні молекулярні частки безперешкодно проходять через судинний ендотелій, у судинному просторі залишається близько 20% введеного об'єму кристалоїдів. Тому головна мета інфузії ізотонічних кристалоїдів — відновлення позасудинного компартменту (при позаклітинному дефіциті).

Інтраопераційна гіповолемія призводить до зниження перфузії органів та вважається основним чинником, визначальним для розвитку післяопераційних ускладнень [37]. Традиційно дана задача вирішувалася за рахунок рутинної інфузії великих об'ємів кристалоїдів, введення яких у перші години при гіповолемії забезпечує швидке заповнення венозного відділу судинного русла і адекватний серцевий викид [19]. Швидке заповнення ОЦК сольовими розчинами ліквідує спазм судин, зменшує в'язкість крові і знижує вираженість ацидотичних порушень при дегідратації [32]. Однак у хворих в критичному стані використання великого об'єму інфузійної терапії не може відновити трофічний потенціал кровообігу і клітинний гомеостаз, особливо у паренхіматозних органах, не попереджає трансформації шоку у синдром поліорганної недостатності [41].

Як при абсолютному, так і при відносному внутрішньосудинному дефіциті ні з фізіологічної, ні з клінічної точки зору лікування зниженого серцевого переднавантаження шляхом інфузії кристалоїдів не є обґрунтованим [12]. Необхідність підтримки онкотичного градієнту «судина—інтерстиції» очевидна, що зумовлює призначення колоїдів у програмі інфузійної терапії екстреної регідратації [15].

P. van der Linden та співавтори (2013) проаналізували 59 публікацій (4529 пацієнтів) з результатами рандомізованих досліджень, в яких 2139 пацієнтів отримували тетракрохмалі (ГЕК 130/0,4/9:1), а 2390 — компаратор [51]. Не було жодних вказівок, що використання тетракрохмалю під час операції викликає несприятливі ниркові ефекти, що було оцінено зміною або абсолютними концентраціями креатиніну в сироватці крові або необхідністю замісної терапії (39 випробувань, 3389 пацієнтів), збільшує втрату крові (38 досліджень, 3280 пацієнтів) та потребу у переливанні алогенних еритроцитів (20 досліджень, 2151 хворий, відношення шансів для переливання ГЕК 0,73 [95% довірчий інтервал (ДІ) — 0,61–0,87], $p=0,0005$) або підвищує смертність (відношення шансів для смертності в групі ГЕК — 0,51 [0,24–1,05], $p=0,079$). Зроблено висновок, що фармакокінетичні і фармакодинамічні властивості ГЕК залежать від їх хімічного складу вихідного матеріалу, тому різні клінічні фактори можуть привести до різної ефективності та безпеки цих препаратів.

За даними S.A. Kozek-Langenecker та співавторів (2009), більш низький ступінь молекулярного заміщення у ГЕК третього покоління 130/0,4/9:1 є єдиним найбільш важливим параметром, що призводить до значного зменшення впливу на коагуляцію [42].

K. Lang та співавтори (2001) показали, що препарати ГЕК 130/0,4/9:1 позитивно впливають на оксигенацию



тканин та мікроциркуляцію [23]. У пацієнтів, яким проводиться велике втручання на органах черевної порожнини, заповнення ОЦК за допомогою 6% розчину ГЕК 130/0,4/9:1 сприяло більш значному поліпшенню тканинної оксигенації при порівнянні із заповненням на основі кристалоїдних розчинів з використанням розчину Рінгера лактату. У ряді публікацій наведено дослідження, що свідчать про позитивний вплив тетракрохамалів на процеси запалення, було висвітлено можливі механізми прямого (зниження адгезії нейтрофілів *in vitro*) та опосередкованого (зниження проникливості капілярів і набряку легень, індукованих гіпоксією) впливу ГЕК 130/0,4/9:1 [24, 44].

Таким чином, сучасні препарати ГЕК третього покоління 130/0,4/9:1 мають найкращий профіль безпеки та ефективності, у зв'язку з чим є препаратами вибору для поповнення об'єму у проведенні раціональної інтенсивної терапії.

Отже, інфузійна терапія є одним з основних методів інтенсивної терапії, що постійно розвивається і вдосконалюється. Інтенсивна інфузійна терапія здатна вирішувати багато клінічних завдань, серед яких — відновлення ОЦК, ліквідація порушень обміну речовин та розладів мікроциркуляції тощо. Відбувається не тільки уточнення показань, створення та впровадження нових препаратів, але й кардинальний перегляд уявлень, які донедавна вважалися базовими та непорушними. Як наслідок — основні тенденції в інфузійній терапії, що склалися на сьогоднішній день, коротко виглядають таким чином.

Підставами для призначення внутрішньовенної інфузії, як правило, є:

- гіповолемія (в тому числі гостра крововтрата);
- набряк та інфільтрація тканин;
- парез кишечника;
- інтоксикація;
- порушення згортання крові;
- розлади водно-електролітного гомеостазу;
- введення лікарських препаратів та поживних речовин.

Головними складовими частинами інфузії є кристалоїди (сольові розчини та глукоза); синтетичні колоїди, компоненти крові (еритроцитна маса). Серед синтетичних колоїдів препарати ГЕК, що постійно вдосконалюються, вважаються на сьогодні найбільш перспективними.

Висновки

1. Раціональна інфузійна терапія має бути адаптованою до конкретного пацієнта і конкретної ситуації. Індивідуальний підхід залежить від виду й обсягу оперативного втручання, об'єму крововтрати, ступеня та виду дегідратації, компенсаторних можливостей хворого і супутньої патології.

2. При проведенні інфузійної терапії у хворих хірургічного профілю перевагу слід надавати програмі збалансованої інфузійної терапії на основі збалансованих розчинів кристалоїдів Йоностерил[®] та ГЕК третього покоління Волювен[®] (130/0,4/9:1), які мають кращі фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості.

3. Вибір інфузійних розчинів для поповнення дефіциту об'єму циркулюючої крові має ґрунтуватися на фармакокінетичних і фармакодинамічних характеристиках у хворих хірургічного профілю, а дотримання

вимог проведення та моніторингу інфузійної терапії зробить її ефективним та безпечним методом лікування пацієнтів із різноманітною патологією внутрішніх органів.

Список літератури

1. Аnestезиология: Пер. с англ. / Под ред. А.Р. Айткенхеда, Г. Смита, Д. Дж. Роуботама. — М.: РИД ЭЛСИВЕР, 2010. — 437 с.
2. Беляев А.В. Выбор препарата для коррекции гиповолемии: кристаллоидно-колоидная и коллоидно-колоидная дилемма // Мистецтво лікування. — 2004. — №7. — С. 54–57.
3. Буланов А.Ю. Влияние различных типов коллоидных объемозамещающих растворов на измененную систему гемостаза // Аnestезиология и реаниматология. — 2004. — №2. — С. 25–30.
4. Буланов А.Ю. Волювен — препарат нового поколения в терапии критических состояний // Вестник службы крови. — 2002. — №4. — С. 4–9.
5. Бутров А.В. Современные синтетические коллоидные плазмозамещающие растворы в интенсивной терапии острой кровопотери / А.В. Бутров, А.Ю. Борисов // Consilium Med. — 2005. — Т. 7, №6. — С. 3–6.
6. Голяновский О.В. Клиническое применение комбинированных гипертонических/коллоидных растворов у родильниц при тяжелом геморрагическом шоке / О.В. Голяновский, А.А. Жежер, М.М. Кулаковский // Медицина неотложных состояний. — 2013. — Т. 51, №4. — С. 49–53.
7. Дмитриев Д.В. Клинический опыт использования 6% ГЭК 130/0,4 при периоперативных кровотечениях у детей, или зачем нужны 6% ГЭК 130/0,4 в педиатрии. Взгляд на проблему / Д.В. Дмитриев, А.В. Шумило // Медицина неотложных состояний. — 2013. — №7 (54). — С. 104–107.
8. Леонова Н.М. Травматический шок: Учебно-методическое пособие. — М., 2004. — 32 с.
9. Марусанов В.Е. Тактика инфузационной поддержки плазмозамещающими растворами при травматическом шоке на догоспитальном этапе / В.Е. Марусанов // Современные направления и пути развития анестезиологии-реаниматологии в Российской Федерации. — М., 2006. — С. 248–249.
10. Рагимов А.А., Щербакова Г.Н. Руководство по инфузционно-трансфузционной терапии. — М.: МИА, 2003. — 184 с.
11. Сорокина Е.Ю. Рациональная инфузционная терапия как компонент периоперационной интенсивной терапии у больных хирургического профиля / Е.Ю. Сорокина // Медицина неотложных состояний. — 2013. — №5 (52). — С. 100–107.
12. Терапия коллоидными плазмозаменителями / Сибилла Козек-Лангенеккер. — 1-е изд. — Бремен: UNI-MED, 2012. — 80 с.
13. Цыбуляк Г.И. Лечение тяжелых и сочетанных повреждений. — СПб., 1995. — 45 с.
14. Шифман Е.М. Целесообразность применения растворов гидроксизтилизированного крахмала: патофизиологическое обоснование или «хитросплетения брюссельских кружев»? / Е.М. Шифман, С.Е. Флока // Вестник интенсивной терапии. — 2007. — №4. — С. 41–46.
15. Шмаков А.Н. Шок: волемическая и инотропная поддержка / А.Н. Шмаков // Росс. вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. — 2011. — №3. — С. 43–52.
16. Ярмагомедов А.А. Выбор растворов гидроксизтилкрахмалов на догоспитальном этапе / А.А. Ярмагомедов // Скорая медицинская помощь. — 2006. — №4. — С. 32–38.
17. Asskali F. Thrombelastographic coagulation analysis following *in vitro* and *in vivo* haemodilution with hydroxyethyl starch (HES) / F. Asskali // Anasthesiol Intensivmed Not-fallmed Schmerzther. — 2002. — Vol. 37. — P. 258–266.

18. Bamboat Z.M. Perioperative Fluid Management / Z.M. Bamboat, L. Bordeianou // Clin. Colon. Rectal. Surg. – 2009. – Vol. 22, №1. – P. 28–33.
19. Barbara A.L. Critical Care of the Burn Patient: The First 48 Hours / A.L. Barbara // Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 37, №10. – P. 2819–2826.
20. Baron J.F. // Kidney Blood Press Res. – 2001. – Vol. 24. – P. 213–244.
21. Boldt J. Volume therapy with a new hydroxyethyl starch solution in cardiac surgical patients before cardiopulmonary bypass / J. Boldt // J. Cardiothor. and Vascul. Anesth. – 2000. – Vol. 14 (3). – P. 264–268.
22. Boyd J.H. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality / Boyd J.H., Forbes J., Nakada T.A. et al. // Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 39. – P. 259–265.
23. Dehne M.G. Hydroxyethyl starch (HES) does not directly affect renal function in patients with no prior renal impairment / M.G. Dehne // J. Clin. Anesth. – 2001. – Vol. 13 (2). – P. 103–111.
24. Dieterich H.J. Effect of hydroxyethyl starch on vascular leak syndrome and neutrophil accumulation during hypoxia / H.J. Dieterich, T. Weissmuller, P. Rosenberger, H.K. Eltzschig // Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 34. – P. 775–782.
25. Dubin A. Comparison of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 and saline solution for resuscitation of the microcirculation during the early goal-directed therapy of septic patients / Dubin A., Pozo M.O., Casabella C.A. et al. // J. Crit. Care. – 2010. – Vol. 25, №4. – 659 p.
26. Entholzner E.K. Coagulation effects of a recently developed hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) compared to hydroxyethyl starches with higher molecular weight / E.K. Entholzner // Acta Anaesth. Scand. – 2000. – Vol. 44 (9). – P. 1116–1121.
27. Franz A. The effects of hydroxyethyl starches of varying molecular weights on platelet function A. Franz // Anesth. Analg. – 2001. – Vol. 92. – P. 1402–1407.
28. Gallandat Huet R.C. A novel hydroxyethyl starch (Voluven) for effective perioperative plasma volume substitution in cardiac surgery / R.C. Gallandat Huet // Can. J. Anaesth. – 2000. – Vol. 47 (12). – P. 1207–1215.
29. Grocott M.P.W. Perioperative Fluid Management and Clinical Outcomes in Adults / M.P.W. Grocott, M.G. Mythen, T.J. Gan // Anesthesia & Analgesia. – 2005. – Vol. 100, №4. – P. 1093–1106.
30. Hoffmann J.N. Hydroxyethyl starch (130 kd), but not crystalloid volume support, improves microcirculation during normotensive endotoxemia / J.N. Hoffmann, B. Vollmar, M.W. Laschke, D. Inthorn, F.W. Schildberg, M.D. Menger // Anesthesiology. – 1994. – Vol. 97. – P. 460–470.
31. Holbeck S. Dextran, gelatin, and hydroxyethyl starch do not affect permeability for albumin in cat skeletal muscle / S. Holbeck, P. Bentzer, C. Wikstrand, P.O. Grande // Crit. Care Med. – 2001. – №29. – P. 123–128.
32. Holm C. Effect of crystalloid resuscitation and inhalation injury on extravascular lung water / C. Holm, J. Tegeler, M. Mayr // Chest. – 2002. – Vol. 121. – P. 1956–1962.
33. Jacob M. Exact measurement of the volume effect of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 (Voluven) during acute preoperative normovolemic hemodilution / Jacob M., Rehm M., Orth V. et al. // Anaesthesia. – 2003. – Vol. 52. – P. 896–904.
34. Jamnicki M. The effect of potato starch derived and corn starch derived hydroxyethyl starch on in vitro blood coagulation / M. Jamnicki // Anaesthesia. – 1998. – Vol. 53 (7). – P. 638–644.
35. James M.F. Plasma volume changes associated with two hydroxyethyl starch colloids following acute hypovolaemia in volunteers / James M.F., Latoo M.Y., Mythen M.G. et al. // Anaesthesia. – 2004. – Vol. 59. – P. 738–742.
36. James M.F.M. Resuscitation with hydroxyethyl starch improves renal function and lactate clearance in penetrating trauma in a randomized controlled study: the FIRST trial (Fluids in Resuscitation of Severe Trauma) / James M.F.M., Michell W.L., Joubert I.A. et al. // Br. J. Anaesth. – 2011. – Vol. 107, №5. – P. 693–702.
37. Junghans T. Hypovolemia after traditional preoperative care in patients undergoing colonic surgery is underrepresented in conventional hemodynamic monitoring / Junghans T., Neuss H., Strohauer M. et al. // Int. J. Colorectal. Dis. – 2006. – Vol. 21. – P. 693–697.
38. Jungheinrich C. The pharmacokinetics and tolerability of an intravenous infusion of the new hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%, 500 ml) in mild-to-severe renal impairment / C. Jungheinrich // Anesth. Analg. – 2002. – Vol. 95 (3). – P. 544–551.
39. Jugheinrich C. Volume efficacy and reduced influence of measures of coagulation using hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%) with an optimized in vivo molecular weight in orthopaedic surgery: a randomized, double blind study / C. Jugheinrich, W. Sauermann, F. Bepperling, N.H. Vogt // Drugs. – 2004. – Vol. 5. – P. 1–9.
40. Kasper S.M. Evaluation of a new hydroxyethyl starch solution (HES 130/0.4) in patients undergoing preoperative autologous blood donation / S.M. Kasper // J. Clin. Anesth. – 2001. – Vol. 13. – P. 486–490.
41. Klein M.B. The association between fluid administration and outcome following major burn: A multicenter study / M.B. Klein, D. Hayden, C. Elson // Ann. Surg. – 2007. – Vol. 245. – P. 622–628.
42. Kozek-Langenecker S.A. Hydroxyethyl starch 130/0.4 and surgical blood loss / S.A. Kozek-Langenecker, C. Jungheinrich, W. Sauermann, P. van der Linden // A & A. – 2009. – Vol. 108, №2. – P. 672–673.
43. Lang K. Colloids versus crystalloids and tissue oxygen tension in patients undergoing major abdominal surgery / K. Lang, J. Boldt, S. Suttner, G. Haisch // Anesth. Analg. – 2001. – Vol. 93. – P. 405–409.
44. Lang K. Volume replacement with HES 130/0.4 may reduce the inflammatory response in patients undergoing major abdominal surgery / Lang K., Suttner S., Boldt J. et al. // Can. J. Anaesth. – 2003. – Vol. 50. – P. 1009–1016.
45. Lobo S.M.A. Effects of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality in high risk surgical patients / Lobo S.M.A., Salgado P.F., Castillo V.G. et al. // Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 28. – P. 3396–3404.
46. Marx G. Attenuation of capillary leakage by hydroxyethyl starch (130/0.42) in a porcine model of septic shock / Marx G., Pedder S., Smith L. et al. // Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 34. – P. 3005–3010.
47. Mudge G.H. Sodium acetate as a source of fixed base / G.H. Mudge, J.A. Manning, A. Gilman // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1949. – Vol. 71. – P. 136–138.
48. Rosenthal M.H. Intraoperative Fluid Management – What and How Much? / M.H. Rosenthal // Chest. – 1999. – Vol. 115. – P. 106–112.
49. Shoemaker W.C. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients / Shoemaker W.C., Appel P.L., Kram H.B. et al. // Chest. – 1988. – Vol. 94. – P. 1176–1186.
50. Van der Linden P. Six percent hydroxyethyl starch 130/0.4 (Voluven) versus 5% human serum albumin for volume replacement therapy during elective open-heart surgery in pediatric patients / van der Linden P., de Vill A., Hofer A. et al. // Anesthesiology. – 2013. – PMID. – P. 2393–4169.
51. Van Der Linden P. Safety of modern starches used during surgery / P. Van Der Linden, M. James, M. Mythen, R.B. Weiskopf // Anesth. Analg. – 2013. – Vol. 116, №1. – P. 35–48.
52. Westphal M. Get to the point in intensive care medicine – the sooner the better? / M. Westphal // Critical Care. – 2013. – Vol. 17, №1. – 8 p.



О.А. Галушко¹, С.М. Недашківський¹, Д.О. Дзюба¹, С.І. Бабак², В.В. Юрків²,

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

²КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня»

Інфекційно-токсичний шок: традиції та сучасні підходи

Шок — одна з основних причин летальності пацієнтів у відділень інтенсивної терапії. Незважаючи на успіхи, досягнуті в лікуванні цієї патології в останні роки, летальність при шоку залишається все ще високою. Так, при септичному шоку вона сягає 40–60%, при кардіогенному — 30–90% (Беляєв А.В. и соавт., 2004).

Шок — це гострий небезпечний для життя стан, що характеризується неадекватною доставкою і споживанням кисню тканинами внаслідок порушення перфузії. Існує й інше визначення шоку, яке акцентує увагу читача на важливості адекватної доставки кисню: «Шок — це циркуляторно-метаболічний синдром, при якому доставка кисню (перфузія тканин) не забезпечує метаболічні потреби тканин» [6].

Таким чином, шок є наслідком зменшення ефективного об'єму циркулюючої крові (ОЦК) — тобто відношення ОЦК до ємності судинного русла, або наслідком погіршення насосної функції серця. Ці зміни можуть виникати при гіповолемії будь-якого генезу, сепсисі, травмах і опіках, серцевій недостатності чи зниженні симпатичного тонусу.

Пусковим механізмом патологічних змін при шоку є абсолютний або відносний дефіцит ОЦК при:

- крововтраті — геморагічний шок;
- плазмовтраті — опіковий шок;
- гострій дегідратації (блювання, пронос, нориці) — гіповолемічний шок;
- зменшенні насосної функції серця (інфаркт міокарда, аритмії) — кардіогений шок;
- впливі токсинів — септичний шок;
- алергічних реакціях — анафілактичний шок.

Класифікація шоку за нозологічними формами [9]

I. Гіповолемічний шок, що виникає внаслідок втрати ОЦК:

1. Геморагічний, зумовлений значною крововтратою через: травму (зовнішня, внутрішня, ретроперитонеальна, інтроперитонеальна кровотеча); у разі шлунково-кишкової кровотечі.

2. Негеморагічний шок, зумовлений дегідратацією (блювання; діарея; фістули), втратою рідини в «третій» простір (перитоніт, панкреатит, асцит, опіки).

II. Кардіогений шок виникає через первинне зниження насосної функції серця:

1. Міокардіального генезу: інфаркт міокарда; контузія серця; міокардит (вірусний, аутоімунний, паразитичний); кардіоміопатії (гіпертрофічна, амілоїдна); через фармакологічну/токсичну депресію (блокатори β-адренорецепторів, блокатори кальцієвих каналів, трициклічні антидепресанти, антрацикліни).

2. Механічного генезу: недостатність клапанів або динамічний стеноз; регургітація (пролапс клапана); дефект міжшлуночкової перетинки; аневризма шлуночків; порушення ритму (тахікардія, брадікардія, передсердно-шлуночкова блокада).

3. Внутрішня перепона кровотоку (синдром «загати»): емболія легень; повітряна емболія; пухлини; розшарування аорти; коартація аорти; перикардіальний випіт із тампонадою (травма, розрив міокарда, синдром Дресслера, запальний, аутоімунний, інфекційний, злоякісний, уремічний констриктивний перикардит).

III. Перерозподільний, або дистрибутивний шок виникає при відносній невідповідності ОЦК ємності судинного русла:

1. Септичний шок (інфекційно-токсичний, далі — ІТШ).

2. Анафілактичний/анафілактоїдний шок.

3. Нейрогенний (спінальна травма).

Враховуючи особливості тематики цієї статті, ми зупинмося переважно на септичному (інфекційно-токсичному) шоку (ІТШ).

У США щороку реєструють понад 900 тисяч випадків тяжкого сепсису, тобто близько 2500 випадків щодня. При цьому ІТШ (септичний) розвивається в 58% випадків тяжкого сепсису. За іншими даними, пацієнти з ІТШ становлять 15–33% від загальної кількості хворих, які перебувають на лікуванні у відділеннях реанімаційного профілю. На жаль, в Україні такої статистики немає. Водночас, під час багатоцентрового епідеміологічного когортного проспективного дослідження, в яке було включено 14 364 пацієнта з 28 відділень інтенсивної терапії з країн Європи, а також Ізраїлю та Канади, встановлено, що частка хворих із сепсисом (сепсис, тяжкий сепсис, септичний шок) становить 17,4% від усіх осіб, які пройшли інтенсивний етап лікування, при цьому в 63,2% випадків сепсис був ускладненням госпітальних інфекцій. Тому питання частоти розвитку ІТШ не лише при окремих нозологічних одиницях, а й при усіх інфекційних захворюваннях до кінця не вивчено.

Інфекційно-токсичний шок — критичний стан, зумовлений впливом мікробних токсинів, що характеризується порушенням системного кровообігу та мікроциркуляції з неадекватною перфузією тканин оксигенованою кров'ю, метаболічними розладами, порушеннями гемостазу та поліорганною недостатністю [3]. ІТШ є бурхливим патологічним процесом, який при неадекватних або несвоєчасних терапевтических заходах набуває незворотного характеру.

ІТШ може ускладнювати перебіг різних захворювань, спричинених живим збудником. Найчастіше він розвивається при інфекційній патології: генералізований формі менінгококової інфекції, сальмонельозі, шигельозі, спричиненому паличкою Григор'єва—Шига, чумі, сибірці, хворобі легіонерів тощо. Отже, загалом інфекціоністи стикаються з ІТШ значно частіше, ніж лікарі іншого фаху. У розвинутих країнах найчастішою причиною ІТШ є гострий сепсис, тому іншою, поширенішою назвою цього стану є «септичний шок». Саме цей термін застосовує більшість лікарів-«неінфекціоністів»: акушери, гінекологи, хірурги й урологи. На користь такого підходу говорить і відсутність терміна «інфекційно-токсичний шок» у розділах МКХ-10.

Клініко-статистична класифікація шоку (згідно з МКХ 10)

- Р.57 — шок, не класифікований в інших рубриках;
- R.57.1 — гіповолемічний шок;
- T.79.4 — травматичний шок;
- R.57.0 — кардіогенний шок;
- A.41.9 — септичний шок;
- T.78.2 — анафілактичний шок;
- T.20-T.32 — термічні та хімічні опіки;
- R.57.8 — інші форми шоку.

В чому ж причина такої різниці в підходах до назви цього патологічного стану? Справа в тому, що стан ІТШ

(септичного шоку) раніше пов'язуали з безпосереднім впливом бактеріальних токсинів і продуктів тканинного розпаду, що утворилися під їх впливом. Сьогодні загальнознанішим є той факт, що тільки екзотоксики деяких бактерій — білкові токсики (дифтерійний, ботулінічний тощо) — здатні прямо викликати незворотні некротичні зміни клітин хворого. Ендотоксики — ліпополісахариди кліткової оболонки бактерій — самі по собі некрозу клітин не викликають. Вони лише стимулюють синтез макрофагами медіаторів запалення, цитокінів, які уражують клітини власного організму (своєрідний «канібалізм»). Цитокіни викликають так званий синдром системної запальної відповіді (ССЗВ, англ. — SIRS). SIRS визнається як системна реакція, яку ініціюють різні інфекційні та неінфекційні фактори. Згідно з критеріями погоджувальної конференції 1992 року SIRS характеризується наявністю двох або більше клінічних ознак:

- температура тіла (центральна) $>38^{\circ}\text{C}$ або $<36^{\circ}\text{C}$;
- ЧСС >90 уд. за 1 хв;
- ЧД >20 дихань за 1 хв або $\text{PaCO}_2 <32$ мм рт.ст.;
- лейкоцити $>12\ 000/\text{мм}^3$ або $<4000/\text{мм}^3$ або коли $>10\%$ юніх форм.

Генералізована реакція типу SIRS та клінічна картина, схожа на септичний шок, може також виникати у разі наявності великого масиву уражених змертвілих тканин, наприклад при опіках, панкреанекрозі, тяжкій травмі, крововтраті. Виявилося, що клінічно неможливо диференціювати патологічні стани, зумовлені інфекцією, від змін, що відбуваються під впливом продуктів розпаду тканин [1].

З іншого боку, на думку багатьох інфекціоністів, термін «інфекційно-токсичний шок» більшою мірою відповідає сутності цього патологічного процесу [4]. Тому в цій статті ми будемо використовувати саме другий термін як більш близький для фахівців, що борються з інфекційними захворюваннями.

Етіологічні фактори

Причиною ІТШ є масивний вплив мікробних токсинів, який може розвинутися при таких захворюваннях:

- бактеріальні інфекції — менінгококова інфекція, черевний тиф, дизентерія, сальмонельоз, лептоспіроз, дифтерія, скарлатина, туляремія, сибірська виразка;
- вірусні інфекції — геморагічні лихоманки (Денге, Ласса, Ебола), грип та інших ГРВІ, особливо у разі їх ускладнення бактеріальною суперінфекцією;
- генералізовані та вогнищеві інфекції, зумовлені як патогенною, так і умовно-патогенною мікрофлорою (сепсис, пневмонії, піелонефрит тощо);
- деякі протозойні інфекції (малярія), при захворюваннях, викликаних грибами та іншими збудниками.

У виникненні ІТШ суттєву роль відіграють вірулентність збудника, масивність ендотоксемії та реактивність організму хворого.

З інфекційних захворювань найбільш небезпечними щодо розвитку шоку є генералізовані форми менінгококової інфекції, сальмонельозів, чуми, сибірської виразки, а також лептоспіроз та геморагічні лихоманки. У випадках госпітальної інфекції основний пул збудників, що провокують ІТШ, представлений стафілококами, ентеробактеріями, синьогнійною паличкою та протеєм. Серед



збудників ендогенної інфекції 2/3 відносяться до грамнегативної та 1/3 — до грампозитивної флори. Останнім часом роль грампозитивних бактерій в етіології ІТШ зросла [3].

Ендотоксемія, зазвичай, спостерігається в період разгару інфекційних захворювань, у випадку прориву мікробів із вогнищ інфекції, при масивному бактеріолізі внаслідок застосування антибактеріальних препаратів, особливо з бактерицидним механізмом дії. Небезпека шоку підвищується в осіб похилого віку і у дітей, а також при зниженні функціональних можливостей організму внаслідок застосування імунодепресантів, антиметаболітів та засобів, що збільшують проникність тканинних бар'єрів; внаслідок променевої терапії, при аліментарному виснаженні, авітаміозах тощо [3].

Класифікація

Як було зазначено вище, досі не існує загальнознаної класифікації ІТШ. Проте незалежно від етіологічного чинника ІТШ прийнято поділяти на певні стадії (фази, етапи) розвитку.

Найбільш вдалою вважають класифікацію ІТШ за R.M. Hardaway (1963).

Стадія 1. Зворотний шок, що має три фази розвитку:

- 1.1 Ранній зворотний шок.
- 1.2 Пізній зворотний шок.
- 1.3 Стійкий зворотний шок.

Стадія 2. Незворотний шок.

Фаза 1.1 характеризується нормальним артеріальним тиском (АТ), спазмом у мікроциркуляторному руслі (бліда шкіра та слизова оболонка, олігурія), клітинною гіпоксією в тканинах.

Фаза 1.2 відрізняється зниженням АТ, дилатацією мікроциркуляторного русла та депонуванням у ньому крові, нарощанням гіпоксії клітин, початком ферментативного метаболізму в клітинах тканин найчутливіших і найуразливіших органів.

Фаза 1.3 — це стійкий зворотний шок з будь-яким рівнем АТ і розвитком ДВЗ-синдрому не нижче 2-ї стадії. Внаслідок вираженої гіпоксії клітини стають постачальниками недоокислених метаболітів, які поширюються по всьому організму і грубо змінюють кислотно-основний стан (КОС). З'являються ознаки порушення функції окремих органів — поліорганна недостатність.

У 2-ї стадії (nezворотний шок) АТ часто дуже знижений, розвивається виражений ДВЗ-синдром зі значими розладами мікроциркуляції та згортання крові. Виражений внутрішньоклітинний ацидоз призводить до дезорганізації та загибелі клітин. Усе разом зумовлює тяжку незворотну системну поліорганну недостатність.

Патогенез

Розвиток ІТШ зумовлений проникненням у кров великої кількості сторонніх бактерій та їх токсинів. Найважливішим класом бактеріальних антигенів є ліпополісахариди (ЛПС) грамнегативних бактерій, які становлять основу так званого ендотоксину — основного пускового чинника розвитку ІТШ. Ендотоксики мало дифундують у навколоишнє середовище: більша частина їх вивільняється лише після загибелі бактеріальної клі-

тини. Токсичний ефект ЛПС визначається ендогенними медіаторами, що активно продукують клітини лімфоцитарної системи, які вступили в контакт із ЛПС. Масивна стимуляція клітин цієї системи призводить до вивільнення великої кількості прозапальних медіаторів, які мають основне значення в розвитку гарячки, артеріальної гіпотензії, ушкодженні тканин при цьому виді шоку. Саме на згаданому етапі визначають тяжкість патологічного процесу: чим більше ендотоксину, чим активніша імунна система — тим тяжчим є шок.

ЛПС розташований на поверхні мембрани грамнегативних бактерій. Токсичність ЛПС, найімовірніше, зумовлює ліпід А, структура якого практично однотипна в усіх грамнегативних бактерій. ЛПС спочатку з'язується із сироватковим білком і утворює ЛПС-з'язаний білок. Цей комплекс, у свою чергу, сполучається з поверхневим клітинним рецептором CD14 макрофагів і сегментоядерних лейкоцитів, активує їх, стимулює продукцію цитокінів та інших медіаторів системної запальної відповіді та шоку. Крім того, ендотоксин спричиняє пряму цитотоксичну, а також міокардіодепресивну дію. Різниця в «потужності» ендотоксину різних бактерій, наприклад менінгококу та сальмонели, пов'язана насамперед з повноцінністю цього токсина, який утворюється під час руйнування бактерій: у різних збудників утворюється різна кількість повноцінного ендотоксину, що й зумовлює різницю у швидкості та тяжкості розвитку ІТШ.

У мембраних більшості грампозитивних бактерій ендотоксину немає. Проте вони містять інші чинники, здатні стимулювати продукцію цитокінів, активувати альтернативні шляхи комплементу, змінювати активність макрофагів і лімфоцитів, з'язуватися з гуморальними факторами. Комплекс реакцій у відповідь на інвазію грампозитивної мікрофлори значно складніший порівняно з ендотоксиною.

В обох випадках у відповідь на стимуляцію сегментоядерні лейкоцити, моноцити, макрофаги секретують велику кількість речовин групи прозапальних чинників (цитокіни, γ -інтерферон, комплемент, вазоактивні медіатори, метаболіти арахідонової кислоти, кініни, фактор активації тромбоцитів, гістамін, ендотелін, ендотефін, фактори коагуляції, активні кисневі радикали). Одночасно ЛПС і чинники агресії грампозитивних бактерій стимулюють виділення групи регуляторних білків із протизапальним ефектом.

Дисбаланс між рівнем продукції речовин — похідних цих двох груп — у бік значного переважання прозапальних чинників призводить до розвитку синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) — патогенетичної основи ІТШ.

Стимуляція комплементу зумовлює продукцію анафілотоксинів C3a і C5a, що спричиняють вазодилатацію, підвищення судинної проникності, стимулюють агрегацію тромбоцитів та агрегацію й активацію нейтрофілів.

Подальше вивільнення дериватів арахідонової кислоти, активних кисневих радикалів, лізосомальних ферментів спричиняє локальні вазоактивні ефекти на рівні мікроциркуляції: виникає цитотоксичний ефект на клітинах ендотелію судин і як наслідок — підвищується проникність капілярів. Крім того, зазначені ефекти стимулюють розвиток ДВЗ-синдрому.

Внаслідок активації нейтрофілів продукують токсичні кисневі метаболіти та лізосомальні ферменти, здатні ушкоджувати тканини, клітинні мембрани, органели шляхом перекисного окислювання ліпідів, денатурувати ферменти, структурні білки, ядра тощо. Також відбувається адгезія нейтрофілів із судинним ендотелієм, стимуляція його клітин, які починають безконтрольно продукувати низку медіаторів, найважливішими серед яких є фактор агрегації тромбоцитів і надзвичайно потужний вазодилататор NO, який спричиняє розширення судин, нечутливе до дії вазопресорів.

Наслідком дилатаційних процесів у мікроциркуляторному руслі є зниження загального периферійного опору судин (ЗПОС) і значне зменшення об'єму перфузії. Під впливом медіаторів ССЗВ виникає спазм пре- і посткапілярів, відкриваються короткі артеріовенозні шунти, за допомогою яких кров повз капілярну сітку спрямовується з артеріального русла у венозне. Зменшуються перед- і післянавантаження, пригнічується скоротлива здатність міокарда. На це реагують специфічні рецептори, активація яких є пусковим чинником нейроендокринної реакції. Внаслідок останньої збільшується секреція адренокортикотропного гормону (АКТГ), антидіуретичного гормону (АДГ), гормону росту, адреналіну та норадреналіну. Підвищення продукції АКТГ, ішемічна активація ренін-ангіотензинової системи стимулюють вивільнення наднірковими залозами кортизолу й альдостерону. Вивільнення катехоламінів з розвитком тахікардії та збільшенням серцевого викиду (СВ), вплив АДГ, кортизолу й альдостерону, що призводить до затримки Na⁺ і води, забезпечують деяку оптимізацію гемодинаміки: тимчасово трохи збільшується перед- і післянавантаження, хвилинний об'єм серця (ХОС), ЗПОС. Це розсінюють як гіпердинамічну реакцію циркуляції. Через мембрани капілярів у судинну систему надходить інтерстиційна рідина. Її проплив відбувається в 1-й стадії шоку.

Однак усі ці процеси призводять до погіршення мікроциркуляції, що спричиняє гіпоксію тканин. Активується анаеробний метаболізм, який і зумовлює розвиток метаболічного ацидозу, що визначає значне порушення обмінних процесів у тканинах організму та розвиток у подальшому поліорганної недостатності.

Хоча подібний тип метаболізму невигідний для організму, він дає змогу на першому етапі короткочасно поліпшити умови гемодинаміки й оптимізувати обмін вуглеводів у міокарді та мозку.

Якщо на цьому етапі розвитку патологічного процесу вжити заходів для усунення причини ІТШ (призначити етіотропну терапію), відновити ОЦК і мікроциркуляцію, то подальше прогресування його припиняється. Цей етап відповідає фазі 1.1 ІТШ — ранньому зворотному шоку.

Проте якщо бактеріальна стимуляція переважає над відновними процесами, а лікувальні заходи недостатні — шок прогресує. Збільшуються відносна гіповолемія (депонування рідини в тканинах), гіпоксія й ацидоз, які посилюють катехоламінову стимуляцію мікроциркуляції. Це призводить до ще більшої вазоконстрикції на периферії. Зазначена адаптаційна реакція, що має швидкий перебіг, посилює започатковані реологічні розлади: сладж-синдром, ДВЗ-синдром. Внаслідок

локальних гіпоксичних порушень обміну речовин, які при цьому розвиваються, істотно посилюється ацидоз, накопичуються тканинні метаболіти, що спричиняють розширення прекапілярів, тоді як посткапілярі залишаються спазмованими. Відбувається своєрідне «закачування» крові в мікроциркуляторне русло з підвищеною проникністю стінок судин і випотіванням плазми крові в інтерстиційний простір, що призводить до додаткових втрат ОЦК. Капілярне русло розширяється і депонує до 10% ОЦК.

Вазоконстрикція ніколи не охоплює всі периферійні судини рівномірно: в одних органах вона більш виражена, в інших — її взагалі може не бути. Це пов'язано з наявністю α-адренорецепторів. Найбільш вираженою вазоконстрикцією буває в печінці, підшлунковій залозі, кишківнику, нирках, шкірі, м'язовій системі, найменш виражена — в серці та мозку. Ці два органи в умовах шоку отримують крові значно більше, ніж у нормі. Таку зміну кровообігу називають централізацією кровообігу.

У процесі симпатоадреналової реакції підвищується тонус не лише периферійних, а і великих судин: відбувається рівномірний розподіл крові венозного русла на фоні зменшення ОЦК. Цей етап патогенезу приблизно відповідає фазі 1.2 ІТШ — пізньому зворотному шоку.

Легені є найбільш уразливим органом при розвитку шоку. Вони визначають стан оксигенації крові, а отже — можливість виживання хворого. Однак ще більше значення мають так звані негазообмінні функції легенів.

Легені є природним фільтром для клітинних агрегантів, ліпідів, токсичного детриту та синтетичних субстанцій, які циркулюють у плазмі крові під час шоку. Усі вони осаджуються в легеневих капілярах і частково або повністю закупорюють їх, спричинюючи розвиток запальної інфільтрації, що супроводжується підвищеннем проникності. Цей стан стає підґрунтам для розвитку інтерстиційного набряку легенів, який значно погіршує перфузію кисню та діоксиду вуглецю, посилюючи тим самим гіпоксію. Вазоактивні речовини, такі як гістамін, серотонін і кініні, інактивуються в легенях, ушкоджуючи стінки капілярів і спричинюючи мікроемболії. При цьому також стимулюється подальший розвиток ДВЗ-синдрому, який істотно погіршує функцію легенів, спричиняє виникнення внутрішньолегеневого шунтування, що зумовлює тяжку гіпоксію.

Робота серця має вирішальне значення для прогнозу при ІТШ. Завдяки централізації кровообігу в мозок і серце надходить максимальна кількість крові, тому протягом певного часу зберігається мінімально необхідні СВ і ХОС. Однак несприятливий метаболічний фон, на якому міокард в умовах шоку зазнає великого навантаження, без ефективного лікування поступово погіршується: зменшується ОЦК, знижується PaO₂ і підвищується PaCO₂, нарощують токсичний вплив, ацидоз. Зазвичай у цій фазі знижується АТ, хоча є вищим від необхідного для збереження ниркової фільтрації.

Зі зменшенням ОЦК і спазмуванням ниркових судин розвивається своєрідна ниркова ішемія: зменшується фільтраційний тиск, виникає олігурія, порушується концентраційна функція. У тканині нирок виникають дистрофічні порушення. Існує певна залежність: чим більш виражений ацидоз — тим меншим є нирковий кровотік.



Ушкоджуються також такі органи травного тракту, як печінка, підшлункова залоза тощо. Постійне тривале зниження ОЦК призводить до відкривання все нових артеріовенозних шунтів і до подальшого зменшення периферійного кровотоку, що спричиняє збільшення гіпоксії тканин і клітин. Аеробний шлях утворення АТФ та інших фосфатергічних сполук цілком перемикається на анаеробний, ефективність якого значно нижча. До того ж, в процесі синтезу АТФ утворюються кислі продукти, що істотно змінюють реакцію внутрішньоклітинного середовища. Цій стадії відповідає значне погіршення обміну речовин. Клінічно зазначений етап приблизно відповідає фазі 1.3 — стійкому зворотному шоку.

Сама по собі гіпоксія є поштовхом до посилення кровопостачання ділянки, що активно функціонує. Однак якщо такого посилення кровообігу не відбувається, гіпоксія набуває патологічного ушкоджувального характеру. Найбільше страждає при цьому ЦНС (астроцити витримують гіпоксію без серйозних наслідків не більше 15 с), найменше — шкіра та м'язи (останні мають певний запас кисню у вигляді сполук з міоглобіном). Глибокий ацидоз істотно змінює всі судинні реакції організму, погіршує кровообіг і може привести до незворотних змін в органах. Таким чином, стадія стійкого зворотного шоку переходить у стадію незворотного.

Якщо ішемічна гіпоксія в мікроциркуляторному руслі є зворотною, то наступний етап — застійна гіпоксія-аноксія — незворотний, оскільки вже виникають грубі клітинні морфологічні ураження. Прогресивний ацидоз, який є показником клітинного метаболічного виснаження, досягає критичної межі — припинення ферментативних процесів, унаслідок чого зникає архітектоніка клітин, відбувається їх повна дезорганізація, що зумовлює появу вогнищ некрозу, які надалі зливаються і стають генералізованими.

Легені: за рахунок винятково високого (до 51%) шунтування кровообігу значно зменшується кількість капілярів, які функціонують, скорочується дихальна поверхня, порушується дифузія газів, що призводить до гіпоксемії та гіперкарбоксемії. Крім того, порушується утворення сурфактанту, виникають дисеміновані ателектази, формуються генералізовані інтерстиційний набряк і крововиливи в альвеоли, унаслідок чого легені стають вологими і щільними. Зовнішнє дихання при цьому малоекективне, різко посилюється залишка. Досить часто при ІТШ розвивається респіраторний дистрес-синдром.

Нирки: у разі збереження та/або збільшення дефіциту ниркового кровотоку розвивається «шокова» нирка з явищами олігурії або анурії. Ішемія спричиняє прогресуючий некроз канальців. У крові збільшується рівень сечовини та креатиніну. Навіть після нормалізації АТ (виведення зі стану шоку) тривало зберігаються спазм ниркових судин і виражені прояви гострої ниркової недостатності.

Зміни з боку судинної системи та мікроциркуляції: під постійним впливом ацидозу, різних біологічно активних речовин швидко прогресує ДВЗ-синдром з акумуляцією великої кількості плазми крові та її формених елементів у мікроциркуляторному руслі. Внаслідок цього розвиваються мікротромбози та тотальна тканинна гіпоксія, причинами якої є неможливість утилізувати доставлений

кисень, а також безпосереднє токсичне ураження метаболічно активних клітин. Обидва феномени прогностично несприятливі.

Зміни з боку міокарда: незважаючи на максимально можливий об'єм кровопостачання, серце продовжує функціонувати у вкрай несприятливих умовах, до яких призвели постійне зростання гіпоксемії, ацидоз, токсичний вплив різних метаболітів, міокардіодепресивна дія ендотоксіну, секреторних фракцій підшлункової залози. В серці також розвивається токсично й гіпоксично зумовлена дистрофія. На фоні зниження периферійного опору в черговий раз зменшуються об'єм повернення венозної крові, скоротлива здатність міокарда, відтак знижується СВ, оскільки за даних умов немає компенсаторних можливостей для його збільшення. Знижується кровопостачання міокарда та мозку.

Зміни з боку ЦНС: зменшення нижче від мінімально необхідного рівня СВ і ХОС негайно позначається на ЦНС. Діоксид вуглецю починає наркотично діяти на нейрони кори головного мозку. Поступово пригнічується серцевий і дихальний рефлекси, розвивається гальмування судиноруковогого центру. Після зниження АТ до 40–50 мм рт.ст. зникають умовні рефлекси.

Клінічна картина

Фаза 1.1 нетривала, клінічно її не завжди виявляють. За цієї фази розвиваються гіпердинамічний стан і периферійна вазодилатація. Зазвичай вона супроводжується значним мовним і руховим збудженням, занепокоєнням хворого. Пацієнти можуть скаржитися на помірно виражену спрагу. Судинний тонус при цьому збережений, найчастіше спостерігають генералізований артеріолоспазм, який зумовлює блідість шкіри та видимої слизової оболонки. Шкіра хворого на дотик тепла, іноді дешо волога, зрідка — рожевого кольору. Пульс прискорений, напруженій, причому частота його трохи перевищує необхідну в умовах підвищення температури тіла. Наповнення шийних вен задовільне. Зіниці звужені, дихання досить глибоке, ритмічне, трохи прискорене на фоні гарячки. Найчастіше в цю фазу шоку АТ не знижується або навіть дешо підвищується. Тони серця стають голосними. Дефіцит ОЦК компенсується шляхом надходження крові з депо, тахікардії, за рахунок чого і зростає СВ. Проте систолічна та діастолічна функції шлуночків часто пригнічені, незважаючи на високий СВ. Діурез знижується, але годинний дебіт сечі ще не стає менше 40 мл/год. Центральний венозний тиск (ЦВТ) — в межах норми або незначно знижений. У крові — незначний метаболічний ацидоз, гіперкоагуляція, гіперглікемія.

У більшості випадків стан хворого не викликає занепокоєння. Це знаходить відображення й у діагностичних міркуваннях: фазу 1.1 шоку практично ніколи не фіксують у діагнозі.

Якщо компенсаторні механізми першого етапу виявляються недостатньо ефективними та/або вплив патологічних чинників продовжується і можливості компенсації виснажуються, — шок переходить у наступну стадію.

Подальше збільшення гіповолемії, сповільнення капілярного кровотоку, розвиток ДВЗ-синдрому, гальмування симпатичної нервової системи, метаболічні розлади, парез прекапілярних сфинктерів призводять до переходу



шоку у фазу 1.2. Вона характеризується поступовим зменшенням СВ і ХОС, розвитком спазму периферійних судин і функціонуванням артеріовенозних шунтів. Відносно адекватним кровоток зберігається лише в серці та мозку. Відзначають поступове зниження АТ і посилення тахікардії. Критичним стає зниження систолічного АТ нижче 60–50 мм рт.ст., за якого майже припиняється ниркова фільтрація та нарощає гіпоксія нирок. З цієї миті кожна хвилина визначає можливість виведення із шоку. Вимірювання АТ у фазі 1.2 шоку стає складнішим, ЦВТ істотно знижується. Психомоторне збурження поступово змінюється пригніченням свідомості. Посилюється блідість шкіри. Вона набуває мармурового відтінку, стає холодною та вологою, з вираженим периферійним ціанозом: синюшність кінчика носа, губ, вух, кінцевих фаланг пальців, обличчя (сіро-цианотичне).

Значне зниження тиску кисню в артеріях (нижче 50 мм рт.ст.) зумовлює виникнення стану гіпоксії-гіперкапнії. Розвивається досить виражена задишка, що поступово посилюється, дихання в легенях стає жорстким. Зменшується діурез (нижче 20 мл/год). Внаслідок прогресування ДВЗ-синдрому може з'явитися різний, найчастіше геморагічний висип. Температура тіла знижується до субфебрильної або нормальної, але загальний стан хворого не поліпшується.

Фаза 1.3 ІТШ характеризується подальшим прогресуючим погіршенням стану хворого. Наростає тахікардія, АТ уже може не визначатися, пульс зазвичай настільки м'який і частий, що підрахувати його практично неможливо. Тони серця глухі, різко ослаблені. Дихання поверхневе та неефективне, частота його перевищує 30 за 1 хвилину. У термінальній стадії шоку, коли рН знижується до 7,25 і нижче, може з'явитися дихання за типом Куссмауля. Виявляють ознаки початку набряку легенів: жорстке дихання, одиничні вологі хріпи в нижніх частках. Поступово вологих хріпів стає більше, вони поширяються на інші ділянки легенів. Ціаноз посилюється, поширяється по всьому тілу, часто стає тотальним. Температура тіла знижується до субнормальної. Поглиблюються симптоми гіпоксії мозку, розвивається сопорозний стан, що поступово переходить у кому.

У фазі 1.3 хворого ще можна вивести із шоку. За 2-ї, незворотній стадії ІТШ зробити це вже неможливо, оскільки дистрофічні зміни в паренхіматозних органах стають незворотними. Клінічно розрізнати їх вкрай складно.

Іноді в клінічній практиці зустрічаються стани, за яких приховані причини можуть стимулювати незворотність шоку. Найбільш часті причини подібних ситуацій:

- недостатній об'єм рідини, що вводиться;
- гіпоксія у зв'язку з недостатньою штучною вентиляцією легень (ШВЛ);
- токсичність лікарських препаратів та посилення їх дії у випадку поліпрагмазії;
- неадекватна корекція зсуvin кислотно-основної рівноваги;
- недіагностований ДВЗ-синдром;
- необґрунтоване лікування білковими препаратами (альбумін, плазма) в умовах ураження капілярних мембрани легень, посилення інтерстиційного набряку легень та гіпоксії [2].

Відповідно, у випадках резистентності шоку до інтенсивної терапії обов'язково слід проаналізувати передліченні можливі приховані причини і провести ряд відповідних лікувально-діагностичних дій. Про особливості інфузійної терапії цього стану ми докладно зупинимося трохи нижче. Тут же відзначимо, що при лікуванні хворого в стані ІТШ лікарю-інфекціоністу в жодному разі не можна передчасно «опускати руки». Потрібно «боротися» за хворого, ретельно шукати причини неефективності лікування та намагатися їх усунути. Тож, відповідно до сучасних поглядів припиняти лікувальні заходи недоцільно навіть у тих випадках, коли незворотність шоку у хворого виглядає очевидною.

Методи діагностики

Загальноклінічні методи в діагностиці шоку та його стадій мають другорядне значення.

Загальний аналіз крові відображає бактеріальний характер ушкодження: лейкоцитоз, нейтрофільоз, збільшення ШОЕ. У разі глибокого шоку можлива навіть лейкопенія. Досить гострою є проблема в'язкості крові, тому що при ІТШ посилюється агрегаційна здатність не лише тромбоцитів, а й еритроцитів. З іншого боку, зі зниженням гематокриту погіршуються і кисневотранспортні властивості крові. Тому найсприятливішим прийнято вважати рівень гематокриту близько 0,33–0,35 (з можливими коливаннями від 0,30 до 0,40).

За результатами загального аналізу сечі можлива наявність ціліндрурії, еритроцитурії.

Виявлення й оцінювання метаболічних розладів здійснюють за допомогою біохімічних методів досліджень, найпоширенішим з яких є діагностика за зміною КОС й обміну глюкози. Глибина, характер і форма розладів КОС залежать від стадії розвитку шоку. У початковій стадії можливий респіраторний алкалоз, який досить швидко змінюється на метаболічний ацидоз різної вираженості, причому переважно за рахунок лактату. В крові також нарощають явища респіраторного алкалозу.

Існує виражена кореляція між рівнями лактату й ендотоксину, а також зворотна залежність між вмістом глюкози та ендотоксину. Пропонують навіть як прогностичний критерій і терапевтичний орієнтир використовувати співвідношення «глюкоза/лактат».

Визначення концентрації лактату також може бути важливим прогностичним чинником. Так, підвищення його концентрації з 2,1 до 8 ммол/л знижує ймовірність виживання пацієнта з 90 до 10%, а рівень вищий 7–8 ммол/л завжди є критичним. Високий вміст лактату може поєднуватися з метаболічним алкалозом (у разі введення лугів) або дихальним алкалозом (при гіпервентиляції).

Необхідність корекції ацидозу визначається рівнем тканинної перфузії. Рівень рН нижче 7,25 є небезпечним, тому що спричиняє депресію міокарда і знижує його чутливість до катехоламінів. При шоку корекцію ацидозу натрію гідрокарбонатом варто проводити дуже обережно, оскільки в умовах алкалозу погіршується кисневотранспортна властивість крові через зсув кривої дисоціації гемоглобіну вліво, що сприяє нагромадженню натрію в організмі на фоні зниженої перфузії нирок. Внаслідок цього можливий розвиток справжнього гіперосмолярного синдрому [8].



Вміст глюкози в крові, особливо на початковому етапі розвитку шоку, може бути підвищеним (через гіперкатехоламінією), нормальним і навіть зниженим. Прогресування процесу спричиняє зниження її рівня, тому вміст глюкози є важливим прогностичним чинником виживаності таких пацієнтів.

Коагуляційний статус: часто розвивається ДВЗ-синдром, який стає однією з причин тяжких ускладнень, а іноді — й летального наслідку.

Оцінка водно-електролітного стану та функції нирок: вираженість порушення водно-електролітного стану найчастіше корелює з тяжкістю стану хворого та глибиною шоку. Потрібно визначати концентрацію електролітів у крові й сечі не менше 2 разів на добу, погодинний і добовий діурез, добову екскрецію електролітів, осмолярність плазми й сечі, рівень креатиніну й сечовини, а також їх кліренс. У фазах 1.2 та 1.3 шоку знижується рівень калію та підвищується вміст натрію. В артеріальній крові через неможливість ниркової компенсації зменшується концентрація діоксиду вуглецю та гідрокарбонатів плазми.

Оцінка серцевого викиду — найважливіше й водночас найскладніше питання діагностики шоку. Отримання об'єктивної інформації можливе лише в разі застосування інвазивних методів. Найінформативнішим вважають терmodиллюційний метод із застосуванням плаваючого катетера Свена–Ганса. Крім отримання інформації про СВ ця методика дає змогу визначати так званий тиск заклинивання легеневої артерії (капілярів) (ТЗЛК), тобто, власне кажучи, рівень тиску в лівому передсерді, що характеризує переднавантаження. Цей метод також сприяє швидкому визначення типу гемодинамічної відповіді у хворого (гіпердинамічний чи гіподинамічний), що вкрай важливо для прогнозу перебігу шоку. Найчастіше гіпердинамічна відповідь свідчить про фази 1.1–1.2 ITSH, гіподинамічна — про фазу 1.3 або 2-гу стадію ITSH, хоча можливі й винятки.

Оцінка стану транспортування кисню та рівня гіпоксії — одна з найважливіших проблем діагностики шоку. Гіпердинамічний стан серцево-судинної системи на початковому етапі ITSH зумовлює збільшення як доставки кисню, так і його споживання. Однак витрати кисню знижаються, тому що зменшується його екстракція на периферії (arteriovenozni shunty).

Гіпоксія при шоку може бути зумовлена чотирма основними чинниками:

- гіпоксемія внаслідок ураження легенів;
- циркуляційна гіпоксія внаслідок значного зниження СВ;
- анемія (ДВЗ-синдром);
- високе споживання кисню, що не компенсується його надлишковою доставкою, навіть якщо воно близьке до норми (гіпердинамічна фаза ITSH).

Крайній ступінь гіпоксії найчастіше виникає внаслідок нездатності тканин споживати доставлений кисень (блокада мікроциркуляторного русла та токсичне ураження метаболічно активних клітин). Чим менше артеріовенозна різниця за киснем — тим гірший прогноз.

Критерії діагнозу

В практиці лікування пацієнтів з інфекційними захворюваннями надзвичайно важливо не тільки встановити

наявність шоку, але й визначити його стадію. Критерії ITSH:

- наявність лихоманки і токсикозу у дебюті захворювання;
- тахікардія перевищує рівень лихоманки, в подальшому настає нормалізація температури тіла;
- зниження АТ;
- акроціаноз, задишка, олігурія;
- зміни серцевого викиду, хвилинного об'єму серця, ТЗЛК, ЗПОС;
- розвиток ДВЗ-синдрому;
- лейкоцитоз або лейкопенія і паличкоядерний зсув більше 10%;
- високий рівень лактату, значний метаболічний ацидоз [2].

Лікування

Лікування ITSH — надзвичайно серйозна проблема навіть для спеціалізованих стаціонарів. Обсяг допомоги залежить від стадії шоку під час госпіталізації хворого. Крім того, велике значення, як уже зазначалося, мають терміни надання лікарської допомоги. Чи не тому в країнах, де першу медичну допомогу надають так звані парамедики (при шоку якість і терміни надання кваліфікованої лікарської допомоги мають основне значення), ефективність препаратів і взагалі лікування шоку оцінюють лише у фазі 1.3, коли навіть висококваліфіковані заходи виявляються недієвими.

Обов'язковим є лікування основного захворювання. При цьому потрібно враховувати так званий ендотоксіновий потенціал бактерицидних антибіотиків, які не можна призначати за наявності ITSH, оскільки вони посилюють утворення цього токсину, а тому можуть обтяжувати перебіг шоку. Можливе застосування бактеріостатичних препаратів, а також з обережністю — бактерицидних з найнижчим ендотоксинутворювальним потенціалом. До останніх належать іміденем, фторхілони, амікацин. Лікування основного захворювання переривати не можна!

За тяжкого перебігу основного захворювання значно знижується ефективність антибактеріальних препаратів, тому актуальною є проблема раннього й адекватного призначення антимікробних засобів. Вибір препарату емпіричної антибактеріальної терапії залежить від нозологічної форми захворювання, можливого збудника, локалізації первинного вогнища, тяжкості стану, супутніх захворювань, алергологічного анамнезу.

Безпосереднє лікування шоку. Терапія шоку в будь-якій стадії включає препарати та заходи, що їх застосовували (або мали застосовувати) в попередніх стадіях.

Важливі моменти в лікуванні ITSH:

- у пізніх стадіях шок передбігає на фоні зниженого СВ і значно порушеній загальної периферійної тканинної перфузії або нормального (підвищеного) СВ і порушеного розподілу периферійного;
- систолічний АТ варто утримувати на рівні 80–85% від «робочого»;
- після стабілізації гемодинаміки лікування шоку не закінчують. Через імовірність розвитку післяреанімаційних ушкоджень потрібно продовжувати терапію, спрямовану на підвищення оксигенації тканин [7].



Оскільки основним патогенетичним механізмом у фазі 1.1 є патологічний перерозподіл рідини в організмі й розвиток дефіциту ОЦК, основою лікування є відновлення ОЦК із застосуванням кристалоїдів: поєднання ізотонічного розчину натрію хлориду, розчину Рінгера та глюкозо-інсульн-калієвої (ГІК) суміші.

Внутрішньовенна інфузія ГІК-суміші поліпшує гемодинаміку в пацієнтів із серцевим індексом нижче 4 л/хв на 1 м². Механізм її дії на клітинному рівні до кінця не з'ясований. Певними критеріями тривалості інфузійної терапії можуть бути стабілізація систолічного АТ на рівні 90–100 мм рт.ст. (за «робочого» 120–130 мм рт.ст.), ЦВТ — 8–10 см вод.ст., досягнення швидкості сечовиділення понад 20 мл/год.

Основним салуретиком, який застосовують у невідкладній терапії шоку, є фуросемід. Безпосередньо діуретичний ефект препарату виявляється через 20 хвилин після введення і триває близько 2 годин, причому він може спричинити стійке зниження швидкості клубочкової фільтрації, аж до 10 мл/хв. Починати введення фуросеміду необхідно з дози 40 мг. Якщо бажаного ефекту не спостерігають протягом 1 години, препарат вводять повторно.

Важливим елементом лікувальних заходів є підтримання дихальної функції, тому від самого початку важливо забезпечити вільне дихання та надходження кисню через носовий катетер, маску або трахеостому, щоб запобігти розвитку ацидоzu і гіпоксії.

Відновлення мікроциркуляції ѹ усунення гіпоксії тканин є найважливішим моментом у лікуванні шоку. По суті, від того, наскільки швидко вдається це зробити, багато в чому залежить ефективність терапії. Уже у фазі 1.1 показане лікування ДВЗ-синдрому або його профілактика з обов'язковим застосуванням дезагрегантів, антикоагулянтів та інгібітора протеаз у дозі 500–1500 МО/кг на добу. В останніх дослідженнях установлено ефективність замісної терапії рекомбінантним людським активованим протеїном С. Зазначений препарат рекомендують до застосування у пацієнтів з високим ризиком (APACHE II ≥25, сепсис-індукована поліорганна недостатність, ІТШ, сепсис-індукований респіраторний дистрес-синдром). Абсолютним противоказанням є високий ризик кровотечі.

У разі тяжкого ацидоzu (рН <7,1) корекцію КОС здійснюють 3% розчином натрію гідрокарбонату. У більшості випадків його вводять для того, щоб довести рН крові до 7,3 з метою оптимізування дисоціації оксигемоглобіну. Останніми роками більш безпечним вважається застосування буферованих розчинів, наприклад содибуфер. У хворих з ІТШ потрібно утримувати рівень глюкози крові на позначці 8,3 ммоль/л.

У фазі 1.2 шоку одними з основних засобів лікування хворих є глюкокортикоїди (ГКС). Припускають, що вони блокують вивільнення арахідонової кислоти з клітинних мембрани, підвищують СВ, зумовлюють периферійну вазодилатацію, посилюють фагоцитоз, позитивно впливають на систему макрофагів (ретикулоендотеліальних), перенесення кисню гемоглобіном, знижують активність лізосомальних ферментів, справляють дезагрегаційну дію на тромбоцити, посилюють кліренс ендотоксинів. ГКС пригнічують комплемент-зумовлену активацію сегментоядерних клітин. Якщо врахувати, що активація нейтрофілів є одним з основних патогенетичних механізмів, які визначають розвиток синдрому капілярного

просочування в легенях, а отже — гострої дихальної недостатності, стає зрозумілим їх значення в лікуванні шоку. Доцільним є раннє призначення великих доз ГКС протягом відносно короткого періоду — 24–48 годин. Найефективнішим ГКС є преднізолон, добова доза якого може досягати 30 мг/кг. Можливе застосування дексаметазону в дозі до 3 мг/кг на добу. Після виведення із шоку препарат зазвичай швидко відміняють.

Показане застосування дофаміну. Препарат є попередником норадреналіну, прямо стимулює дофамінові рецептори й опосередковано активує α - і β -адренорецептори, причому ефект стимуляції залежить від дозування. Дофамін зумовлює розширення ниркових, мозкових і мезентеріальних судин і одночасно впливає на дофамінові рецептори непосмугованих м'язів та спричиняє спазм легеневих вен, завдяки чому підвищується тиск у легеневих капілярах. Однак останнім часом з'явилися повідомлення про недостатню ефективність малих доз дофаміну (5 мкг/кг за 1 хв) для профілактики ниркової недостатності. За умови нормального СВ препарат застосовують у малих дозах (1–2 мкг/кг за 1 хв), у разі зниження — у середніх (3–10 мкг/кг за 1 хв), що сприяє збільшенню зазначеного показника [2].

Фаза 1.3 шоку є критичною. Терапія вазопресорними амінами, що проводять у цій стадії розвитку процесу, є терапією розпачу. По суті, вони дають час (іноді його буває недостатньо) для ліквідації тих порушень мікроциркуляції та гіпоксії органів і тканин, які розвинулися внаслідок шоку. Тому обов'язковим є проведення лікувальних заходів, які мали б бути застосовані на попередніх етапах розвитку процесу. Вазопресорні аміни чинять судинозвужувальну та кардіотонічну дію, однак при фазі 1.3 ІТШ надмірна вазоконстикція може бути небезпечною з таких причин:

- вазопресорні засоби можуть посилити лактацидемію, насамперед через надмірний спазм артеріол на периферії. Це посилює порушення мікроциркуляції, гіпоксію тканин, метаболізм, що може виявлятися фатальним;
- катехоламіни стимулюють метаболізм і тим самим мінімізують свій позитивний ефект, зумовлений збільшенням СВ;
- адrenalін здатний також збільшувати вміст лактату в крові внаслідок глікогенолітичної дії.

Дофамін для лікування хворих із шоком фази 1.3 застосовують у дозі 10–20 мкг/кг за 1 хв внутрішньовенно краплинно. У такій дозі він сприяє підвищенню АТ без надмірної вазоконстикції та посиленню ниркового кровообігу, що зменшує ризик ниркових ускладнень.

Іншим вазопресорним препаратом є норадреналін. Ризик розвитку вираженої вазоконстикції після введення норадреналіну обмежує його застосування. Деякі фахівці вважають, що щодо поліпшення гемодинаміки та споживання кисню в органах черевної порожнини та нирках норадреналін значно ефективніший, ніж дофамін. Норадреналін є стимулятором α -адренорецепторів, але за умови введення малих доз (менше 2 мкг/хв) може справляти кардіостимулючу дію завдяки активації β_1 -адренорецепторів. У разі призначення препарату в більших дозах його стимулюючу дію на β_1 -адренорецептори значною мірою нівелюють рефлекторні механізми. Норадреналін зумовлює вазоконстикцію всіх судин, у тому числі ниркових, однак його поєднання



з алими дозами дофаміну (1 мг/кг за 1 хв) сприяє збереженню ниркового кровотоку.

Тривала інфузія норадреналіну може спричинити гангрену кінцівок. У разі його потрапляння в тканини виникає некроз, який значно поширюється, а також можливий розвиток гострої ниркової недостатності й інших проявів периферійної вазоконстрикції. Останніми роками доведено вищу ефективність норадреналіну порівняно з дофаміном і адреналіном у лікуванні хворих з ІТШ.

У разі зниження СВ, високого ЗПОС показане застосування добутаміну — синтетичного катехоламіну, який знижує ЗПОС. Це покращує умови функціонування серця та сприяє зменшенню перед- і післянавантаження, причому частота серцевих скорочень зазвичай залишається без змін (у хворих з гіповолемією розвивається тахікардія). Добутамін суттєво збільшує СВ, хоча цей його ефект є дозозалежним, тобто порівняно з дофаміном добутаміну властива більша кардіотонічна активність, він рідше спричиняє шлуночкові аритмії. Звичайна доза препарату становить 5–15 мкг/кг за 1 хв внутрішньовоенно повільно краплинно. Добутамін несумісний з лужними розчинами. Навіть короткочасна інфузія добутаміну може забезпечити тривале збільшення СВ (до 4 тижнів). Протипоказанням до його призначення є гіпертрофічна кардіоміопатія. Під час використання добутаміну потрібно враховувати також його β_2 -агоністичні властивості: його комбінація з вазопресорами (норадреналіном) дає змогу уникнути вазодилатації [2].

Найсучаснішим вазопресорним препаратом є вазопресин (гормон задньої частки гіпофіза, який спричиняє спазм судин, підтримує на потрібному рівні зворотне всмоктування води в прямих канальцях нирок), який може бути застосований у пацієнтів з рефрактерним шоком, тобто у разі збереження артеріальної гіпотензії після адекватної інфузійної терапії й уведення високих доз звичайних вазопресорів. Згідно з даними останніх досліджень віддалені результати лікування вазопресином (у дозі від 0,01 до 0,05 ОД/хв) не відрізняються від таких у разі застосування норадреналіну. Саме тому основним показанням до його застосування є рефрактерний шок.

За наявності артеріальної гіпотензії олігурія не є протипоказанням до продовження введення рідини. Для запобігання розвитку набряку легенів, коли ЦВТ становить приблизно 10–11 см вод.ст., а тиск у легеневій артерії — 16–18 см вод.ст., потрібно вводити салуретики. Критерієм тривалості інфузійної терапії може бути стабілізація систолічного АТ на рівні 90–100 мм рт.ст. (за «робочого» 120–130 мм рт.ст.), ЦВТ — 8–10 см вод.ст., досягнення швидкості сечовиділення понад 20 мл/год.

Як зазначалося вище, основним салуретиком у лікуванні шоку є фуросемід, однак він може спричиняти небажані ефекти:

- внаслідок внутрішньовоенного застосування фуросеміду (1 мг/кг) швидко збільшується ЗПОС і зменшується СВ. Ефект виникає через 5 хвилин після введення препарату, триває близько 30 хвилин. Вазоконстрикція може бути спричинена активацією ренін-ангіотензинової системи;

- раніше від настання діуретичного ефекту змінюється тиск наповнення шлуночків серця — як у бік підвищення, так і зниження. Передбачити напрямок змін неможливо;

- безпосередній діуретичний ефект, який проявляється через 20 хвилин після введення препарату і триває близько 2 годин, може стати причиною стійкого зниження швидкості клубочкової фільтрації до 10 мл/хв.

Варто пам'ятати, що нестероїдні протизапальні засоби здатні зменшити або повністю блокувати дію фуросеміду й деяких інших діуретиків, також можлива перехресна алергія з сульфаніламідами.

Важливим елементом лікування ІТШ є харчування хворого. Його необхідно розпочинати після корекції гіповолемії, артеріальної гіпотензії, гіпоксемії, за відсутності ознак гіпоперфузії та розладів мікроциркуляції. Якщо зберігаються ознаки гіпоперфузії, пріоритетним напрямом лікування є гемодинамічна підтримка. В такому разі проводять ентеральне харчування на рівні 20 мл/год лише для запобігання атрофії слизової оболонки травного тракту, транслокації й розвитку синдрому поліорганної недостатності. Основний об'єм поживних речовин потрібно вводити парентерально.

Усім пацієнтам із шоком потрібно проводити профілактику стресових виразок. Найефективнішими в цьому сенсі вважають Н2-блокатори. Оскільки порівняння їх з інгібіторами протонної помпи не проводили, відносна ефективність зазначених засобів невідома. Адже вони мають однакову здатність до підвищення рН шлунка.

Штучна вентиляції легень (ШВЛ) показана багатьом хворим із шоком фази 1.3. Основним показанням до її проведення є неефективне зовнішнє дихання. ШВЛ потрібно починати, якщо показник PaO_2 нижче 60 мм рт.ст. у разі дихання атмосферним повітрям або нижче 80 мм рт.ст. у разі дихання киснем, а рівень PaCO_2 при цьому — вище 56 мм рт.ст.

У період відновлення системного АТ внаслідок комплексної медикаментозної терапії потрібно контролювати ступінь ішемії органів і тканин. Основним напрямом лікування є компенсація тканинної ішемії. Однак високий рівень постачання кисню не гарантує компенсацію попередньої ішемії й відповідності рівню метаболізму. Тому часто ішемія тканин зберігається. У цій ситуації важливим показником задоволення метаболічних потреб є лактат (молочна кислота утворюється в тканинах у разі нездовільного постачання O_2 та надходить у кров). У нормі в артеріальній крові в стані спокою рівень лактату становить менше 2 ммол/л, в умовах стресу — не перевищує 4 ммол/л. Печінка дуже активно метаболізує молочну кислоту, навіть тяжка патологія органа не призводить до накопичення лактату в крові. Тому надзвичайно важливим є проведення лікування, спрямованого на поліпшення мікроциркуляції, зменшення гіпоксемії та гіпоксії тканин у відновний період, який за своїми наслідками є не менш важливим.

Профілактика

Профілактика шоку полягає у проведенні загальних заходів для запобігання захворюваності на інфекційну патологію, що нерідко супроводжується розвитком ІТШ, та ранній госпіталізації таких хворих. Ранній початок етіотропного та патогенетичного лікування, адекватне й інтенсивне спостереження за хворими, своєчасна діагностика ІТШ дають змогу вчасно втрутитися в перебіг цього ускладнення й досягти позитивного результату.

Список літератури знаходиться в редакції.



Клінічне обґрунтування використання багатокомпонентних полііонних колоїдно-гіперосмолярних розчинів поліфункціональної дії в хірургії аорти і магістральних судин

Головними завданнями інфузійної терапії у практиці сучасної медицини є відновлення об'єму циркулюючої крові і ліквідація гіповолемії, відновлення водно-електролітного балансу і кислотно-основної рівноваги, покращення мікроциркуляції крові, усунення порушень реологічних та коагуляційних властивостей крові, ліквідація розладів обміну речовин, забезпечення ефективного транспорту кисню, дезінтоксикація. Інфузійна терапія широко застосовується як при невідкладних станах, так і при проведенні планової інфузійної терапії у хворих із тяжкими гострими й хронічними захворюваннями, які супроводжуються істотними порушеннями деяких видів гомеостазу, особливо щодо захворювань аорти і магістральних судин.

У сучасній медицині використовується доволі широкий спектр інфузійних засобів та плазмоламінників. Останнім часом цей перелік якісно змінився, що зумовлено різними причинами.

Застосування для інфузійно-трансфузійної терапії загальноприйнятих монокомпонентних плазмоламінників сприяє реалізації одного або максимум кількох терапевтичних завдань, залишаючи інші, не менш важливі, на другому плані. Це ускладнює своєчасне, максимально адекватне лікування хворих.

В останні роки в клінічній практиці для інфузійно-трансфузійної терапії все ширше застосовуються багатокомпонентні інфузійні препарати. Комбіновані лікарські засоби, створені на основі композиції спеціально підібраних субстанцій, які впливають на різноманітні ланки патологічного процесу, мають низку переваг порівняно з монопрепаратами. До таких переваг відносяться: комплексна фармакологічна дія, потенціювання терапевтичної дії компонентів, можливість зменшення дозування окремих компонентів порівняно з їх дозами в монокомпонентних препаратах, менша ймовірність виникнення побічних реакцій та ускладнень.

Таким чином, створення нових багатокомпонентних плазмоламінних препаратів поліфункціональної дії, розширення їх асортименту з урахуванням спрямованого

механізму дії залишається актуальною проблемою клінічної трансфузіології (Б.В. Качоровський та ін., 1990; М.В. Миндюк та ін., 1995).

Мета — вивчення ефективності препаратору Гекотон для періопераційної інфузійної терапії при оперативних втручаннях на аорти та магістральних судинах.

Матеріали та методи дослідження

Проаналізовано і узагальнено результати клінічного і лабораторного дослідження 560 хворих із захворюваннями аорти і магістральних судин, комплексне лікування яких включало інфузійно-трансфузійну терапію із застосуванням препаратору Гекотон для періопераційної інфузійної терапії при оперативних втручаннях. Більшість прооперованих пацієнтів — чоловіки у віці від 66 до 87 років. У всіх пацієнтів діагностували інфра-люстра-ренальну локалізацію аневризми або зони критичного атеросклеротичного звуження аорти. Оперативне втручання проводили в умовах комбінованого знеболення при поєднанні епідуральної та загальної анестезії. Всім хворим виконано реконструктивні операції за традиційною відкритою методикою, а також за розробленими в клініці методиками: біfurкаційне аорт-клубово-стегнове або екстраанатомічне шунтування, або резекція аневризми черевного відділу з різними варіантами протезування. Комплекс передопераційної підготовки включав загальноклінічні методи з обов'язковим ультразвуковим моніторингом функції міокарда, екстракраніальних судин, кровопостачання нирок, кішківника, нижніх кінцівок, вивченням показників коагулограми і гемограми: вмісту гемоглобіну, еритроцитів гематокриту, біохімічних показників. Дослідження виконували під час госпіталізації, під час і після операції. Тривалість оперативного лікування становила 1,5–7,5 годин, об'єм крововтрати у всіх хворих — $8,1 \pm 0,3$ мл/кг на годину. До ретроспективної (ІІ) групи увійшов 301 хворий, прооперований у 2009–2012 роках. У цій групі використовували ліберальну стратегію інфузійної терапії (за D. Chappell та співавт.) [6]: гіперволемічна гемоділюція в об'ємі $70,0 \pm 0,3$ мл/кг,

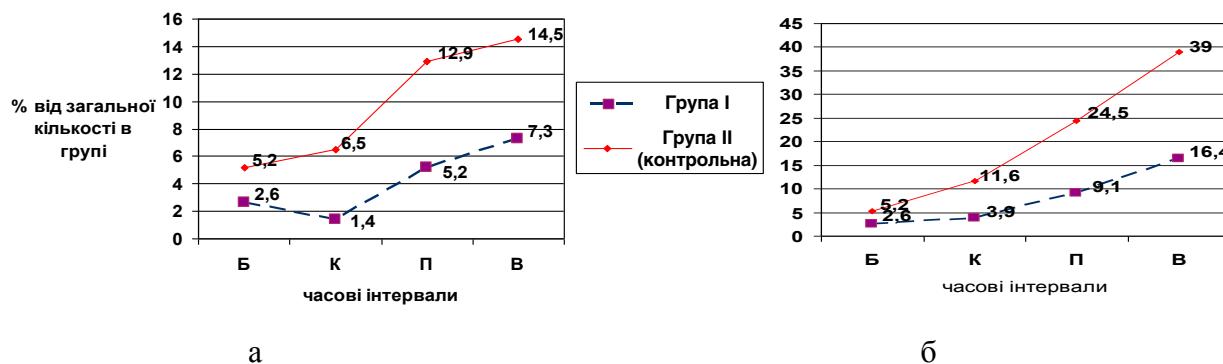


Рисунок. Летальність у хворих обох груп на кожному з часових інтервалів (а) та її поетапний кумулятивний аналіз (б),
де: Б — період до 30 діб після 1-ї операції (безпосередній); К — період від 30 діб до 12 місяців після 1-ї операції (короткостроковий);
П — період від 12 до 24 місяців після 1-ї операції (проміжний); В — період від 24 місяців і більше після 1-ї операції (віддалений)

що включає кристалоїди, препарати гідроксигелатину, модифікованого желатину, а також 2–3 дози еритромаси і 2–3 дози свіжозамороженої плазми. З метою профілактики гіпотензії перед проведеннем епідуральної анестезії використовували ізотонічні 6% розчини гідроксигелатину в дозі 5 мл/кг.

В І (основній) групі, до якої увійшло 259 хворих, застосовували рестриктивну стратегію інфузійної терапії (за Chappell D. та співавт.) [6] з використанням кристалоїдів і багатокомпонентного полійонного колоїдно-гіперосмолярного розчину Гекотон як колоїдного плазмоекспандера. Препарат Гекотон вводили в об'ємі 5 мл/кг з метою профілактики гемодинамічних порушень перед виконанням епідуральної анестезії, потім — перед кліпіюванням аорти (у дозі 3 мл/кг) і для попередження синдрому ішемії-реперфузії після декліпіювання аорти.

За наявності крововтрати, що відповідає критеріям геморагічного шоку І–ІІ ступеня, а також при розвитку вираженого синдрому ішемії-реперфузії після зняття затискача з аорти продовжували використовувати препарат Гекотон для корекції вказаних порушень, не перевищуючи зазначене в інструкції дозування. За показаннями пацієнтам ІІ групи проводили гемотрансфузію. В обох групах пацієнтів вивчали параметри гемодинаміки, загальний об'єм інфузії, об'єм інфузії препаратів крові, кількість використаних симпатоміметиків після виконання епідуральної анестезії та зняття затискача з аорти, показники насичення артеріальної крові киснем (SpO_2) і гемограми.

Дані, отримані в нашій роботі, представлені у вигляді $M \pm m$. Статистичну значущість відмінностей між групами пацієнтів визначали з допомогою непараметричних критеріїв Уїлкоксона (Wilcoxon test) і Манна–Уїтні (Mann–Whitney). Для співставлення двох вибірок використовували критерій Фішера (F-критерій). Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Аналіз отриманих результатів показав, що превентивне використання препаратору Гекотон дозволило ефективно запобігти гіпотензивній реакції після розвитку ефекту епідуральної анестезії. Також авторами було виявлено, що на фоні рестриктивної стратегії інфузійної терапії в І групі пацієнтів з використанням багатокомпонентного полійонного колоїдно-гіперосмолярного розчину Гекотон порівняно з ІІ групою спостерігалися більш

стабільні показники гемодинаміки. Так, якщо до передавлення аорти статистично значимих відмінностей показників гемодинаміки між двома групами не було, то після декліпіювання аорти в І групі відмічалося зниження системи артеріального тиску на 34,44%, а на фоні застосування препаратору Гекотон — на 21,3%, причому в 22% пацієнтів цієї групи показники системного артеріального тиску (САТ) знизилися лише на 10%. При цьому у 58% пацієнтів ІІ групи для стабілізації артеріального тиску необхідним було введення симпатоміметичного препарату мезатон в дозі 10–30 мг, а половині з них мезатон вводили повторно для досягнення цільових цифр САТ. Пацієнтам І групи введення препараторів симпатоміметичної дії не було потрібно. Цікавими є також результати вивчення показників насичення артеріальної крові киснем (SpO_2). У ІІ групі після декліпіювання аорти рівень SpO_2 знизився на 13%, що вимагало короткоспільні збільшення оксигенациї, в І групі зменшення насичення артеріальної крові киснем не спостерігалося. Використання багатокомпонентного полійонного колоїдно-гіперосмолярного розчину Гекотон дозволило зменшити об'єм препаратів крові для переливання в І групі. Так, в даній групі застосовували в середньому на 1–2 дози еритроцитарної маси менше, а свіжозамороженої плазми — на 1 дозу менше, ніж у ІІ групі. У ІІ групі знизився і загальний об'єм інфузійної терапії — до $47,0 \pm 0,4$ мл/кг, що дозволило дотримуватися рестриктивної тактики інфузійної терапії у пацієнтів даної категорії. Важливо зазначити, що в ІІ групі, незважаючи на менший об'єм препараторів крові для переливання при співставній за об'ємом крововтраті, показники гемограми порівняно з даними пацієнтів І групи статистично значимо не розрізнялися.

Результати досліджень показали, що одноразові та багаторазові інфузії Гекотону добре переносилися хворими із захворюванням аорти і магістральних судин — під час та після переливань не було зафіксовано посттрансфузійних реакцій та ускладнень, хворі не мали жодних неприємних відчуттів у групі регіонарної анестезії. Інфузії Гекотону сприяли стабілізації гемодинамічних показників та поліпшенню загального стану хворих. Після застосування препаратору Гекотон порівняно з початковими даними спостерігалося статистично достовірне підвищення концентрації гемоглобіну та зниження швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ). З боку

інших показників гемограми істотних змін не відзначено. Інфузійна терапія Гекотоном не призводила до зменшення рівня фібриногену і здовжнення часу фібринолізу. Водночас спостерігалося незначне зниження коагуляційної здатності крові, що, ймовірно, пов'язано із застосуванням у перед- та післяопераційний період антикоагулянтної терапії.

Після переливання препарату Гекотон хворим із захворюванням аорти і магістральних судин виявлено тенденцію до зниження деяких основних біохімічних показників (сечовини, білірубіну, тимолової проби). Активність ферментів АлАТ і AcAT практично не змінювалася. Наведені дані свідчать про покращення загального стану хворих та функції печінки після операційного втручання внаслідок дії Гекотону.

Проведено дослідження вмісту глукози у крові хворих із захворюванням аорти і магістральних судин до і після введення Гекотону. Виявлено, що відразу після переливання препарату рівень глукози зростав на 20–25% від початкового. Через 2–3 години рівень глукози знижувався до початкового значення і не перевищував $5,4 \pm 0,5$ ммоль/л.

Після інфузій Гекотону відзначено суттєве збільшення об'єму виділеної за добу сечі. До інфузії добовий діурез у хворих був $750,0 \pm 22,0$ мл. На другий день (через 24 години після інфузії) добовий діурез становив $1250,0 \pm 37,0$ мл ($p < 0,05$).

Як відомо, у хворих, прооперованих на аорті і магістральних судинах, в післяопераційний період можуть виникати явища парезу кишечника. Проведені спостереження показали, що застосування у цих хворих інфузій Гекотону, особливо повторних, зумовлювало ефект стимулювання перистальтики кишечника. У багатьох хворих функція шлунково-кишкового тракту відновлювалася вже на 2-гу добу після операційного втручання, що значно поліпшувало загальний стан пацієнтів. У контрольній групі відновлення функції шлунково-кишкового тракту спостерігали не раніше 3-ї доби за умови використання інших медикаментозних засобів.

Отже, інфузії препарату Гекотон добре переносилися хворими із захворюванням аорти і магістральних судин під час операції та у ранній післяопераційний період, не викликали негативних змін клініко-лабораторних показників. Побічних піrogенних та алергічних реакцій не спостерігали.

Підсумовуючи результати вивчення ефективності, безпечності та переносимості Гекотону, слід зазначити, що у жодного хворого ми не спостерігали побічних явищ, зокрема піrogенних чи алергічних реакцій. На підставі сумарних клінічних показників можна зробити висновок, що препарат забезпечує підтримку адекватного об'єму циркулюючої крові, що гарантує достатню перфузію і доставку кисню до тканин, що було оцінено за нормалізацією значень сатурації кисню у венах (ScvO_2), концентрації лактату менш за $2,5$ ммоль/л та корекцією дефіциту основ.

Виявлено незначні коливання електролітного складу, які перебували у межах нормальних величин, незважаючи на те, що хворі перенесли операційне втручання.

У більшості хворих II групи нормалізувалися показники гемодинаміки та лабораторні показники, скорочувався час перебування хворих у реанімаційному відділенні.

Важливим показником ефективності лікування хворих є післяопераційна летальність (рисунок). Так, за рахунок використання модернізованої хірургічної тактики, сучасних методів знеболення, запропонованих хірургічних доступів і способів оперативних втручань, а також сучасних високоефективних лікарських засобів вдалося зменшити летальність у безпосередній період з 5,2 до 2,6%, в короткостроковий — з 6,5 до 1,4%, в проміжний — з 14,6 до 5,4%, у віддалений — з 15,1 до 3,5% ($p < 0,001$) порівняно з контролем для всіх часових інтервалів. Аналіз наведених даних показує, що на всіх етапах спостереження летальність в основній групі була достовірно нижчою, ніж у контрольній (16,4% проти 39,0%; $p < 0,001$).

Хірургічне лікування захворювань аорти і магістральних судин є найважливішим розділом ангіохірургії. Найбільш частими причинами необхідності оперативних втручань з цього приводу є такі види патології, як аневризми і облітеруючий атеросклероз аорти, клубових і стегнових артерій (синдром Леріша), при цьому оперативне втручання часто є єдиним ефективним способом поліпшення якості і подовження тривалості життя пацієнтів.

Актуальність проблематики хірургічного лікування захворювань аорти і магістральних судин пов'язана з вираженою поширеністю вказаної патології, значною технічною складністю реконструктивних втручань на великих судинах, а також високою частотою як інтра-операційних, так і післяопераційних ускладнень [1].

Важливо зазначити успіхи хірургічного лікування аорти і магістральних судин у світі. У 2013 році було опубліковано результати 13-річного вивчення довгострокових результатів після реконструктивних операцій на аорти, що свідчать про зниження показників летальності при даному вигляді нозології у зазначеній термін [2]. Проте летальність при даних оперативних втручаннях все ще залишається високою [1].

Одному із значимих завдань профілактики і лікування дисбалансу інтра- і післяопераційного гомеостазу при реконструктивних операціях на аорти і магістральних судинах, отже — і усунення причин летальності є попередження і своєчасна корекція крововтрати, яка по своїй частоті і прогностичному значенню лідирує серед ускладнень і причин летальності.

Можливість використання в даний час джерел інформації, що базуються на беззаперечній доказовій базі (evidence-based medicine), вдосконалення хірургічних технологій, а також створення нових інфузійних середовищ дозволяє вдосконалювати методи корекції крововтрати при масивних хірургічних втручаннях і покращувати їх результати.

Розглядаючи сучасні підходи до інфузійної терапії в цілому, треба зазначити, що сприйняття цього вигляду втручання в гомеостаз організму за останні роки значно змінилося [3]. Сучасна інфузійна терапія — це окрема галузь медичних знань і одна з найбільш дискутабельних тем періопераційного ведення хворих. Збільшується кількість відомостей про неадекватне внутрішньовенне введення інфузійних середовищ, особливо при масивних хірургічних втручаннях, що наводить замість очікуваного терапевтичного ефекту до збільшення показників ускладнень і летальності [4]. З іншого боку, при деяких



видах оперативних втручань, де залучений кишківник, розумний підхід до введення рідини в організм покращує результат [5, 6]. Частим недоліком інфузійної терапії називають її надмірне використання, що призводить до виникнення позитивного водного балансу, секвестрації рідини, викиду прозапальних цитокінів і зниження серцевого викиду [7, 8]. Отже, єдиною розумною метою періопераційної інфузійної терапії є підтримка адекватного об'єму циркулюючої крові, що гарантує достатню перфузію і доставку кисню до тканин, що може бути оцінено за нормалізацією значень сатурації кисню у венах (ScvO_2), концентрації лактату менше 2,5 ммол/л та корекцією дефіциту основ.

З інструментальних методів дослідження, безумовно, виправдано вживання череззтравохідної ехокардіографії, що дозволяє адекватно оцінити параметри гемодинаміки і об'єм необхідної інфузії. В даний час вибір препаратів для інфузійної терапії кровотрати великий, проте все більше уваги привертають до себе інфузійні середовища з багатофункціональними властивостями, що дозволяє одночасно досягти кількох цілей і не перенасичувати організм надлишковим об'ємом рідини. В 1944 році вперше було запропоновано використання гіперосмолярних кристалоїдних розчинів для корекції гострої масивної кровотрати [9]. Пізніші роботи стали поштовхом до подальших досліджень і виникнення поняття малооб'ємної реанімації (small-volume resuscitation) як одного з методів екстреної терапії гіповолемії. Проте основним недоліком гіперосмолярних кристалоїдів була невелика тривалість їх дії, після чого введений розчин переміщувався в інтерстиціальний простір, а порушення параметрів гемодинаміки поновлювалися. Способом вирішення цієї проблеми стала спроба додати колоїд (гідроксіетилкрохмаль 130/0,4) для збереження досягнутого збільшення внутрішньосудинного об'єму за рахунок високої здатності зв'язувати рідину. У даний час до подібних інфузійних середовищ відносять гіпертонічні гідроксіетилкрохмалі.

На сьогоднішній день накопичено значний досвід вживання гіпертонічних гідроксіетилкрохмалів у різних галузях медицини [10, 11], але в першу чергу — для екстременої корекції кровотрати [12], у тому числі при реконструктивних операціях на аорті і магістральних судинах [13]. Вітчизняним варіантом інфузійного середовища, що має властивості кристалоїдно-гіперосмолярного розчину і колоїду гідроксіетилкрохмалю, є препарат Гекотон. Важливими особливостями Гекотону, окрім швидкого досягнення ефекту кровозамінника і тривалої підтримки внутрішньосудинного об'єму, є безпека і поліфункціональність розчину за рахунок розширеного складу, який дозволяє не лише швидко відновлювати і надійно підтримувати гемодинамічні показники, але й компенсувати порушення водно-електролітного та кислотно-основного стану, а також осмолярність 890 мОsm/l, що надає можливість проводити інфузію розчину в периферичні вени.

Висновки

1. Отримані в даній роботі результати показали, що використання багатокомпонентного полійонного колоїдно-гіперосмолярного розчину Гекотон для періопераційної

терапії при реконструктивних операціях на аорті і магістральних судинах сопровожувалося більш вираженою стабільністю показників гемодинаміки і насичення артеріальної крові киснем, що особливо важливо для пацієнтів з мультифокальним атеросклерозом і серцево-судинною патологією.

2. Вживання препарату Гекотон на фоні розвитку кровотрати і синдрому ішемії-реперфузії після декліпіювання аорти дозволило зменшити як об'єм препаратів крові, так і загальний об'єм інфузійної терапії порівняно з пацієнтами, в лікуванні яких використовували ізоловемічні розчини гідроксіетилкрохмалю.

3. Таким чином, наведені дані свідчать про доцільність вживання багатокомпонентного полійонного колоїдно-гіперосмолярного розчину Гекотон для періопераційної терапії при реконструктивних операціях на аорті і магістральних судинах.

4. Запропоновані методи реконструкції та вдосконалений алгоритм знеболення, використання багатокомпонентного полійонного колоїдно-гіперосмолярного розчину Гекотон для періопераційної терапії переважно сприяли зменшенню післяоператійної летальності у безпосередній період у 2 рази (з 5,2 до 2,6%), в короткостроковий — у 4,6 разу (з 6,5 до 1,4%), в проміжний — у 2,7 разу (з 14,6 до 5,4%), у віддалений — у 4,3 разу (з 15,1 до 3,5%) ($p < 0,001$ порівняно з контролем для всіх часових інтервалів).

Список літератури

1. Мазур А.П. Анестезіологічне забезпечення хірургічного лікування хворих з аневризмою черевного відділу аорти: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Донецьк, 2010. — 32 с.
2. Total aortic arch replacement; our current surgical management and outcomes / A. Omura, K. Okada, H. Kano // Kyobu Geka. — 2013. — Vol. 66, №11. — P. 969–975.
3. Инфузионная терапия в периоперационный период / С.Г. Решетников, А.В. Бабаянц, Д.Н. Проценко [и др.] // Медicina неотложных состояний. — 2009. — №7. — С. 55–62.
4. Reengineering intravenous drug and fluid administration processes in the operating room: step one: task analysis of existing processes / Fraind D.B., Slagle J.M., Tubbesing V.A. [et al.] // Anesthesiology. — 2002. — Vol. 97, №1. — P. 139–147.
5. Joshi G.P. Intraoperative fluid restriction improves outcome after major elective gastrointestinal surgery // Anesth. Analg. — 2005. — Vol. 101, №2. — P. 601–605.
6. A rational approach to perioperative fluid management / D. Chappell, M. Jacob, K. Hofmann-Kiefer, P. Conzen, M. Rehm // Anesthesiology. — 2008. — Vol. 109, №4. — P. 723–740.
7. Jacob M. Perioperative fluid administration: another form of «worklife balance» / M. Jacob, D. Chappell, M. Rehm // Anesthesiology. — 2011. — Vol. 114, №3. — P. 483–484.
8. Svensen C.H. Intravascular fluid administration and hemodynamic performance during open abdominal surgery / C.H.Svensén, J. Olsson, R.G. Hahn // Anesth. Analg. — 2006. — Vol. 103, №3. — P. 671–676.
9. Конради Г.П. Механизмы патологических реакций / Под ред. В.С. Галкина. — Л.: Медицина, 1944. — Ч. 1. — С. 56–57.
10. Hetastarch with hypertonic saline loading is a better choice for the maintenance of systemic and pulmonary circulation during general and epidural anaesthesia / Yang Z., Zong Z., Ke C. [et al.] // Panminerva Med. — 2013, Nov 4 [Epub ahead of print].
11. Comparison of 7.2% hypertonic saline — 6% hydroxyethyl starch solution and 6% hydroxyethyl starch solution after the induction of anesthesia in patients undergoing elective neurosurgical procedures / Shao L., Wang B., Wang S. [et al.] // Clinics (Sao Paulo). — 2013. — Vol. 68, №3. — P. 323–328.
12. Hypertonic hydroxyethylstarch solution for hypovolaemia correction following heart surgery / Svagzdine M., Vaskelyte J., Raliene L. [et al.] // Perfusion. — 2007. — Vol. 22, №2. — P. 121–127.
13. Hemodynamic effects of hypertonic hydroxyethyl starch 6% solution and isotonic hydroxyethyl starch 6% solution after declamping during abdominal aortic aneurism repair / Ragaller Müller M., Bleyl J.U., Strecker A. [et al.] // Shock. — 2000. — Vol. 130. — P. 367–373.



Б.С. Белов, С.В. Шубин, Л.П. Ананьева,
ГУ «Институт ревматологии РАМН», г. Москва, РФ

Рациональное применение антибиотиков в ревматологии: избранные аспекты

В современных условиях борьба с инфекциями инфекционными осложнениями представляет собой одну из наиболее актуальных проблем медицины. При этом важное место отводится рациональной терапии антиинфекционными препаратами. В ревматологии необходимость применения антибиотиков связана, по меньшей мере, с двумя факторами: эрадикацией возбудителя-триггера (инфекционного агента, запускающего иммунопатологические механизмы воспаления), а также лечением коморбидной инфекции.

Несмотря на обширный арсенал антимикробных средств, разработанных и внедренных в клиническую практику в течение последних 60 лет, вопросы рациональной терапии инфекционной патологии в различных областях медицины, в том числе в ревматологии, по-прежнему требуют к себе самого пристального внимания как в научном, так и в практическом плане.

А-стрептококковый тонзиллит/фарингит

В настоящее время доказана тесная ассоциация острой ревматической лихорадки (ОРЛ) с высоковирулентными («ревматогенными») А-стрептококковыми штаммами, компоненты которых обуславливают иммунизирующий эффект и развитие иммуноопосредованного патологического процесса. Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что по крайней мере в пределах нескольких следующих десятилетий человечество не сможет быть избавлено от β-гемолитического стрептококка группы А (БГСА). Таким образом, сохраняется возможность вспышек ОРЛ в различных регионах мира, особенно среди детей в возрасте 7–15 лет.

В соответствии с современными рекомендациями пенициллин V (феноксиметилпенициллин) или амоксициллин рассматриваются в качестве средств выбора для лечения БГСА-инфекции глотки у больных с хорошей переносимостью этих лекарственных препаратов (табл. 1). Оптимальным препаратом из группы пероральных пенициллинов является амоксициллин, который по противострептококковой активности аналогичен ампициллину и феноксиметилпенициллину, но существенно превосходит их по своим фармакокинетическим характеристикам, отличаясь большей биодоступностью (95%, 40% и 50% соответственно) и меньшей степенью связывания с сывороточными белками (17%, 22% и 60% соответственно).

Назначение ампициллина в пероральной форме для лечения БГСА-тонзиллита, а также инфекций дыхательных путей иной локализации в настоящее время большинством авторов признано нецелесообразным по причине неудовлетворительных фармакокинетических характеристик препарата (в первую очередь — низкой биодоступности).

Применение феноксиметилпенициллина оправданно только у младшего контингента больных, учитывая наличие лекарственной формы в виде суспензии, а также несколько большую комплаентность, контролируемую со стороны родителей, чего нельзя сказать о подростках.

Показаниями к назначению однократной инъекции бензатин пенициллина являются следующие:

- низкая исполнительность больных;
- ОРЛ и/или хроническая ревматическая болезнь сердца в анамнезе у ближайших родственников;



Таблица 1. Дозы и режим введения антибиотиков при остром БГСА-тонзиллите/фарингите [1]

Антибиотики	Суточная доза (кратность)		Длительность, дни
	Взрослые	Дети	
Пенициллины			
Бензатина пенициллин	2,4 млн Ед.	1,2 млн Ед.	Однократно
Феноксиметилпенициллин	1,5 г (3)	0,75 г (3)	10
Амоксициллин	1,5 г (3)	50 мг/кг (3)	10
Цефалоспорины			
Цефадроксил	1 г (2)	30 мг/кг (1–2)	10
<i>При непереносимости β-лактамных антибиотиков</i>			
Макролиды			
Спирамицин	6 млн Ед. (2)	3 млн Ед. (2)	10
Азитромицин	0,5 г — 1-й день, затем 0,25 г (1)	12 мг/кг (1)	5
Рокситромицин	0,3 г (2)	5 мг/кг (2)	10
Кларитромицин	0,5 г (2)	15 мг/кг (2)	10
Мидекамицин	1,2 г (3)	50 мг/кг (3)	10
Джозамицин	1,5 г (3)	30–50 мг/кг (3)	10
Эритромицин	1,5 г (3)	40 мг/кг (3)	10
<i>При непереносимости макролидов и β-лактамных антибиотиков</i>			
Линкозамиды			
Линкомицин	1,5 г (3)	30 мг/кг (3)	10
Клиндамицин	0,6 г (4)	20 мг/кг (3)	10

- неблагоприятные социально-бытовые условия (фактор скученности);
- вспышки БГСА-инфекции в организованных коллективах;
- невозможность перорального приема.

При непереносимости β-лактамных антибиотиков целесообразно назначение макролидов (спирамицин, азитромицин, рокситромицин, кларитромицин, мидекамицин, джозамицин), противострептококковая активность которых сопоставима с таковой пенициллина. Эти препараты также обладают способностью создавать высокую тканевую концентрацию в очаге инфекции и хорошей переносимостью. Применение эритромицина — первого представителя антибиотиков данного класса — в настоящее время существенно снизилось, особенно в терапевтической практике, поскольку он наиболее часто по сравнению с другими макролидами вызывает нежелательные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), обусловленные его стимулирующим действием на моторику желудка и кишечника.

В современной действительности приобретенная устойчивость БГСА к эритромицину распространена достаточно широко, превышая в отдельных европейских регионах 40%. По данным многоцентрового проспективного исследования ПЕГАС-3 в России за период 2006–2009 гг. резистентность БГСА к макролидам была следующей: эритромицин — 0,8%, кларитромицин — 3,3%, азитромицин — 10%, спирамицин — 1,4%, джозамицин — 1,7%, мидекамицин — 4,1% [2].

Общепризнано, что в условиях повсеместно нарастающей резистентности БГСА к макролидам эти антибиотики следует рассматривать лишь как альтернативные средства для лечения БГСА-тонзиллита и назначать их только больным с аллергией на β-лактамы. Несоблюдение данного требования, т.е. широкое применение макролидов в качестве стартовой эмпирической терапии БГСА-инфекции глотки, может повлечь за собой весьма серьезные последствия вплоть до развития ОРЛ [3].

Длительность лечения БГСА-инфекции глотки макролидами составляет 10 дней, азитромицином — 5 дней. Согласно последним данным [4, 5] ранее одобренная Фармкомитетом РФ схема (10 мг/кг в сутки в 1 прием в течение 3 дней, курсовая доза — 30 мг/кг) значительно уступает по бактериологической эффективности как 5-дневной схеме (12 мг/кг в сутки в 1 прием в течение 5 дней, курсовая доза — 60 мг/кг), так и препаратам сравнения.

Антибиотики-линкозамиды (линкомицин, клиндамицин) также обладают высокой противострептококковой активностью, но их назначают при БГСА-тонзиллите только при непереносимости β-лактамов и макролидов. Широкое применение этих препаратов при данной нозологической форме не рекомендуется. Известно, что при частом применении пероральных пенициллинов чувствительность к ним со стороны зеленящих стрептококков, локализующихся в ротовой полости, существенно снижается. Поэтому у данной категории пациентов, среди которых достаточное количество больных с ревматическими

пороками сердца и клапанными протезами, линкозамиды рассматриваются как препараты первого ряда для профилактики инфекционного эндокардита при выполнении различных стоматологических манипуляций.

При наличии хронического рецидивирующего БГСА-тонзиллита достаточно высока вероятность колонизации очага инфекции микроорганизмами, продуцирующими специфические ферменты — β -лактамазы, которые обусловливают гидролиз пенициллиновых антибиотиков. В этих случаях целесообразно проведение курса лечения ингибитор-защищенными пенициллинами (амоксициллин/claveulanat) или пероральными цефалоспоринами II поколения (цефуроксим аксетил), а при непереносимости β -лактамных антибиотиков — линкозамидами (табл. 2). Указанные антибиотики также рассматриваются как препараты второго ряда для случаев безуспешной пенициллинотерапии острого БГСА-тонзиллита (что чаще встречается при использовании феноксиметилпенициллина). Универсальной схемы, обеспечивающей 100% элиминацию БГСА из носоглотки, в мировой клинической практике не имеется.

Необходимо отметить, что применение тетрациклинов, сульфаниламидов, котримоксазола и хлорамфеникола при БГСА-инфекции глотки в настоящее время не оправдано по причине высокой частоты резистентности и, следовательно, низких показателей эффективности терапии. Назначение ранних фторхинолонов (ципрофлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин) также не обосновано по причине низкой природной противострептококковой активности этих препаратов. Фторхинолоны II поколения — так называемые «респираторные» (левофлоксацин, моксифлоксацин), несмотря на их высокую противострептококковую активность, не показаны для стандартного лечения БГСА-инфекций глотки из-за широкого спектра antimикробного действия (что может послужить побудительным моментом к формированию резистентности к этим препаратам со стороны других возбудителей инфекций), менее благоприятного (по сравнению с пенициллином) профиля нежелательных лекарственных реакций, а также более высокой стоимости.

Реактивные артриты

Реактивные артриты (PeA) — это воспалительные негнойные заболевания суставов, развивающиеся в тесной хронологической связи (обычно не позднее чем через 2 месяца) с перенесенной кишечной или урогенитальной инфекцией. Согласно заключению международной экспертной комиссии [6] определенными триггерами постэнтероколитических или

энтерогенных PeA (ЭPeA) признаны иерсинии, шигеллы, сальмонеллы и кампилобактер; урогенных PeA (УPeA) — *Chlamydia trachomatis*. В качестве возможных триггеров УPeA рассматриваются уреаплазмы и гонококки. PeA относятся к группе серонегативных спондилоартритов и, как правило (около 80%), ассоциируются с наличием антигена HLA-B 27.

На сегодняшний день большинством авторов признано целесообразным раннее назначение антибиотиков при остром PeA, ассоциированном с хламидийной инфекцией. Следует отметить, что санация организма больного УPeA от хламидийной инфекции представляет собой достаточно сложную задачу. Показано, что при УPeA практически у всех больных воспалительный процесс в урогенитальном тракте не ограничивается уретрой, а распространяется на вышележащие отделы его, что значительно затрудняет санацию этого очага. Данное обстоятельство в определенной степени может служить объяснением того, что 7–10-дневные курсы антибиотикотерапии, применяемые для лечения неосложненного урогенитального хламидиоза, совершенно неэффективны при PeA, ассоциированном с хламидийной инфекцией. Однако даже при адекватной длительной антимикробной терапии частота бактериологических неудач при PeA может достигать 40%, что, по всей видимости, связано с биологическими особенностями возбудителя.

Известно, что носители видовых признаков хламидий — элементарные тельца — метаболически не активны, существуют во внеклеточной среде и в ряде случаев могут неопределенно долгое время находиться в состоянии покоя. Более того, у пациентов с PeA, которые ранее уже лечились антибиотиками, возможно развитие персистирующей инфекции, когда изначально метаболически активные ретикулярные тельца, локализующиеся внутри клетки, останавливаются на определенном этапе развития и не превращаются в элементарные тельца. Эти промежуточные формы по сравнению с обычными имеют меньшие размеры и не чувствительны к действию антибиотиков.

Для лечения урогенитального хламидиоза при PeA в качестве препаратов выбора рекомендуются антибиотики из групп макролидов или тетрациклинов (табл. 3), назначаемые в течение 28–30 дней. При непереносимости или неэффективности указанных препаратов применяют фторхинолоны.

Контрольные исследования на хламидиоз следует выполнять через 1, 2 и 3 месяца после окончания лечения. Контроль излеченности предпочтительно проводить методом выделения хламидий в культуре клеток.

Таблица 2. Антибактериальная терапия рецидивирующего БГСА-тонзиллита [1]

Антибиотик	Суточная доза (кратность)		Длительность лечения, дни
	Взрослые	Дети	
Амоксициллин/ клавуланат	1,875 г (3)	40 мг/кг (3)	10
Цефуроксим аксетил	0,5 г (2)	20 мг/кг (2)	10
Клиндамицин	0,6 г (4)	20 мг/кг (3)	10
Линкомицин	1,5 г (3)	30 мг/кг (3)	10



Таблица 3. Антибактериальная терапия урогенитального хламидиоза при РeA [7]

Препараторы	Суточная доза (кратность)	Длительность, дни
<i>Средства выбора</i>		
Макролиды		
Азитромицин	1,0 г в 1-й день, затем 0,5 г (1)	29
Кларитромицин	1,0 г (2)	30
Спиралицин	9 млн Ед. (3)	28
Рокситромицин	0,3 г (2)	30
Эритромицин	2,0 г (4)	30
Тетрациклины		
Доксициклин	0,2 г (2)	30
<i>Альтернативные средства</i>		
Фторхинолоны		
Ципрофлоксацин	1500 мг (2)	28
Офлоксацин	400 мг (2)	28
Ломефлоксацин	400–800 мг (1–2)	28
Спарфлоксацин	400 мг в 1-й день, затем 200 мг (1)	28

В случае невозможности проведения данного исследования рекомендуется использование 2 методов диагностики хламидийной инфекции: иммунофлуоресцентного и метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). Использование серологических методов диагностики не рекомендуется, поскольку хламидийные антитела обнаруживаются не у всех больных текущим хламидиозом, а IgG-антитела могут сохраняться в крови достаточно долго после излечения от инфекции.

Как свидетельствует опыт, накопленный в НИИР РАМН, частота эрадикации *Chlamydia trachomatis* у больных РeA колеблется от 65 до 76%, что является весьма действенным стимулом к постоянному поиску новых схем и методов лечения данной инфекции у этих пациентов.

В целом, признавая необходимость длительного применения антибиотиков при РeA, ассоциированном с хламидийной инфекцией, следует отметить, что единого мнения в отношении схем лечения в мировой литературе нет. Для решения этой проблемы необходимы широкомасштабные многоцентровые клинические исследования. Вопрос о влиянии антибиотиков на поражение суставов при УРeA остается дискуссионным и требует дальнейшего изучения. Однако лечение хламидиоза является необходимым, так как эта инфекция относится к заболеваниям, передающимся половым путем. Необходимо также адекватное лечение половых партнеров этих лиц. В то же время, общепризнано, что назначение антибиотиков при ЭРeA является нерациональным, поскольку к моменту развития суставного синдрома возбудитель в большинстве случаев уже элиминируется из макроорганизма.

Боррелиоз Лайма (иксодовые клещевые боррелиозы)

В последние годы ревматологи проявляют неослабевающий интерес к боррелиозу Лайма (БЛ), поскольку

при этой инфекции нередко встречается поражение опорно-двигательного аппарата. Клинические проявления обусловлены наличием живого микробы в тканях, поэтому для купирования симптомов необходимо достаточно длительное антибактериальное воздействие. Возбудители БЛ чувствительны к широкому спектру антибактериальных препаратов (тетрациклины, пенициллины, цефалоспорины II–III генераций, макролиды) и, в то же время, устойчивы к аминогликозидам, фторхинолонам, сульфаниламидам. Вследствие неэффективности (или отсутствия доказательств эффективности) не рекомендуются к применению для любой стадии БЛ цефалоспорины I генерации, карбапенемы, ванкомицин, метронидазол, изониазид, рифампицин. Антибактериальные препараты назначаются как перорально, так и парентерально в разовых и курсовых дозах в зависимости от выраженности клинических проявлений и периода болезни. Доказано, что ранняя (т.е. назначенная по поводу клещевой мигрирующей эритемы) антибактериальная терапия снижает риск развития вторичной эритемы и поражения суставов и, таким образом, является важным фактором дальнейшего благоприятного течения БЛ. Выявлена высокая степень корреляции между лечением, начатым в первый месяц болезни, и выздоровлением. Таким образом, при БЛ прогноз четко коррелирует не только с оптимальной антибактериальной терапией, но и с ранними сроками ее начала. Применительно к ревматологии это означает, что своевременная адекватная терапия локальной кожной инфекции, по сути, является первичной профилактикой развития артрита и других системных осложнений. В таблице 4 представлены схемы антибактериальной терапии БЛ, разработанные экспертами Американского общества инфекционных болезней. Необходимо отметить, что лечение антибиотиками является обязательным во всех случаях БЛ независимо от давности и стадии заболевания.



Таблица 4. Антибактериальная терапия БЛ [3]

Антибиотики	Суточная доза (кратность)		Длительность, дни	
	Взрослые	Дети		
<i>Ранняя стадия (локальная/диссеминированная)</i>				
Препараты выбора				
Доксициклин	200 мг (2)	4 мг/кг (2)*	10–21	
Амоксициллин	1,5 г (3)	50 мг/кг (3)	14–21**	
Цефуроксим аксетил	1 г (2)	30 мг/кг (2)	14–21**	
Альтернативные средства				
Кларитромицин***	1 г (2)	15 мг/кг (2)	14–21	
Эритромицин***	2 г (4)	50 мг/кг (4)	14–21	
Азитромицин***	0,5 г	10 мг/кг (1)	7–10	
<i>Ранняя стадия — поражение ЦНС (менингит) или радикулопатии</i>				
Препарат выбора				
Цефтриаксон****	2 г (1)	50–75 мг/кг (1)	10–28	
Альтернативные средства				
Цефотаксим****	6 г (3)	150–200 мг/кг (3)	14–28	
Пенициллин G	18–24 млн Ед. (6)	200–400 тыс Ед. (6)	14–28	
<i>При непереносимости β-лактамов</i>				
Доксициклин*	200–400 мг (2)	4–8 мг/кг (2)	10–28	
<i>Поздняя стадия — Лайм-артрит</i>				
Доксициклин*	200 мг (2)	4 мг/кг (2)*	28	
Амоксициллин	1,5 г (3)	50 мг/кг (3)	28	
Цефуроксим аксетил	1 г (2)	30 мг/кг (2)	28	
Цефтриаксон****	2 г (1)	50–75 мг/кг (1)	14–28	
<i>Поздняя стадия — нейроборрелиоз</i>				
Препарат выбора				
Цефтриаксон****	2 г (1)	50–75 мг/кг (1)	14–28	
Альтернативные средства				
Цефотаксим****	6 г (3)	150–200 мг/кг (3)	14–23	
Пенициллин G	18–24 млн Ед. (6)	200–400 тыс Ед. (6)	14–28	

Примечания: * — не назначать детям до 8 лет; ** — эффективность 10-дневных курсов не доказана; *** — не назначают при беременности и кормлении грудью; **** — вводят внутривенно и внутримышечно.

При Лайм-артрите без сопутствующих неврологических симптомов лечение начинают с доксициклина. Преимущества такого подхода — пероральный прием, меньшая частота побочных действий и более низкая стоимость препарата. При одновременном развитии Лайм-артрита и неврологических проявлений рекомендуют цефтриаксон. Альтернативные антибиотики — цефотаксим или пенициллин G. Повторный курс проводится не ранее чем через 3 месяца, поскольку эффект антимикробной терапии наступает медленно. При перsistенции или рецидивах артрита рекомендуется 4-недельный курс лечения пероральными препаратами или цефтриаксоном в течение 2–4 недель. Повторное лечение антимикробными средствами, начатое поздно,

может быть малоэффективным. При его неэффективности добавляются нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды внутрисуставно, проводится артроскопическая синовэктомия.

Для лечения пациентов детского возраста на ранней стадии рекомендуется амоксициллин или цефуроксима аксетил. При поражении нервной системы и хроническом Лайм-артрите оптимальным является цефтриаксон. В качестве альтернативы возможно использование цефотаксима. Продолжительность лечения — 2–4 недели.

На фоне лечения антибиотиками примерно у 5–10% больных (обычно при использовании пенициллина или цефалоспоринов) может развиться реакция Яриша–Герксгеймера. Она возникает, как правило, в 1-е сутки



от начала лечения при остром варианте и на 2–3 сутки — при хроническом варианте течения болезни. Основные проявления реакции: озноб, повышение температуры тела, головная и мышечная боль, усиление местных кожных реакций в области очагов эритемы (увеличение ее размеров, отечности и болезненности), лейкоцитоз, а также ухудшение общего самочувствия больного. Важно отличать эту реакцию от аллергической реакции на антибиотик. Реакция Яриша–Герксгеймера не рассматривается в качестве основания для отмены применяемого антибиотика, так как она не является результатом непереносимости препарата больными и обычно быстро купируется либо самостоятельно, либо в результате усиления дезинтоксикационной терапии.

При БЛ микробиологические критерии излеченности для практики недоступны. По этой причине исследования, посвященные изучению связи между чувствительностью микроорганизма к данному антибиотику *in vitro* и клиническим исходом, не проводились. Применяемые схемы лечения носят рекомендательный характер, их эффективность основывается только на клиническом опыте. На практике результаты лечения оценивают по динамике клинических симптомов. Эффективность терапии на ранней стадии БЛ оценивают через 6–12 месяцев, поскольку поздние проявления болезни могут развиться в течение года после лечения мигрирующей эритемы.

По окончании курса антибактериальной терапии у ряда больных сохраняются плохое самочувствие, головная боль, снижение памяти, нарушение концентрации внимания, неопределенная мышечно-скелетная боль, признаки хронической усталости, вегетативной дисфункции и др. Эти симптомы, объединяемые термином «постлаймский» синдром, персистируют от 6 до 18 месяцев и значительно снижают качество жизни пациента, перенесшего болезнь Лайма. Доказано, что назначение антибактериальной терапии больным с постлаймским синдромом к улучшению не приводит.

Список литературы

1. Насонова В.А., Белов Б.С., Страчунский Л.С. и др. Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита (ангины) и фарингита // Росс. ревматология. — 1999. — №4. — С. 20–27.
2. Азовская О.В., Иванчик Н.В., Дехнич А.В. и др.; исследовательская группа «ПеГАС». Динамика антибиотико-резистентности респираторных штаммов *Streptococcus pyogenes* в России за период 1999–2009 гг. // Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2012. — №14 (4). — С. 309–321.
3. Logan L.K., McAuley J.B., Shulman S.T. Macrolide treatment failure in streptococcal pharyngitis resulting in acute rheumatic fever // Pediatrics. — 2012. — Vol. 129 (3). — P. 798–802.
4. Casey J.R., Pichichero M.E. Higher dosages of azithromycin are more effective in treatment of group A streptococcal tonsillo-pharyngitis // Clin. Infect. Dis. — 2005. — Vol. 40 (12). — P. 1748–1755.
5. Altamimi S., Khalil A., Khalaiwi K.A. et al. Short versus standard duration antibiotic therapy for acute streptococcal pharyngitis in children // Cochrane Database Syst. Rev. — 2009 (1). — CD004872.
6. Braun J., Kingsley G., van der Heijde D., Sieper J. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, Germany, July 3–6, 1999 // J. Rheumatol. — 2000. — Vol. 27 (9). P. 2185–2192.
7. Насонов Е.Л., Ананьева Л.П., Белов Б.С. и др. Рациональное применение антибиотиков в ревматологии. Метод. рекомендации №8. — М., 2008. — 24 с.
8. Wormser G.P., Dattwyler R.J., Shapiro E.D. et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America // Clin. Infect. Dis. — 2006. — Vol. 43 (9). — P. 1089–1134.

Ранее статья была опубликована в РМЖ, 2014, №7



Левофлоксацин в лечении внебольничной пневмонии: 20 лет успешного применения

Введение

В 1993 году на фармацевтическом рынке Японии появился левофлоксацин (рис. 1) — фторхинолон, относящийся к так называемым «респираторным» представителям данной группы антибиотиков и обладающий, в отличие от своего предшественника офлоксацина, повышенной активностью в отношении грамположительных и внутриклеточных микроорганизмов.

В 1997 году началось широкое применение препарата в других странах. В настоящее время, как свидетельствуют результаты международных пострегистрационных исследований, левофлоксацин является одним из наиболее востребованных антимикробных препаратов (АМП) [1]. К настоящему времени в мире накоплен опыт его применения у более 300 млн человек. Популярность левофлоксацина обусловлена рядом причин, среди которых, помимо широкого спектра антимикробной активности, следует отметить оптимальные фармакокинетические характеристики и хороший профиль безопасности. Одним из приоритетных показаний для назначения препарата служат внебольничные инфекции нижних дыхательных путей, в том числе внебольничная пневмония (ВП). Высокая эффективность левофлоксацина при данном заболевании подтверждена результатами многочисленных клинических исследований, а также огромным опытом практического применения антибиотика. В настоящем обзоре представлены актуальные данные, характеризующие спектр антимикробной активности препарата, его фармакокинетические особенности и профиль безопасности. Обсуждается место левофлоксацина в лечении ВП с позиций современных международных рекомендаций.

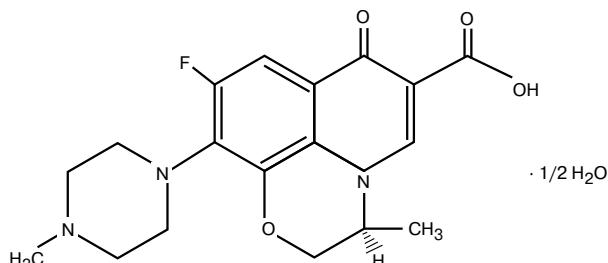


Рис. 1. Химическая структура левофлоксацина

Механизм действия

Установлено, что бактериальная клетка продуцирует ДНК-токоизомеразы — ферменты, участвующие в процессе репликации ДНК путем формирования пространственной структуры ее молекулы. Левофлоксацин, как и другие фторхинолоны, ингибирует два фермента класса токоизомераз — ДНК-гиразу (токоизомераза II) и токоизомеразу IV [2]. ДНК-гираза представляет собой тетramer из двух гугA и двух гугB субъединиц, катализирующий расщепление (отрицательную спиральизацию) нитей ДНК. Токоизомераза IV участвует (преимущественно) в процессе разъединения (декатенации) полученных при репликации дочерних хромосом. Ингибируя ДНК-токоизомеразы, фторхинолоны нарушают процессы деления и роста бактериальной клетки, тем самым вызывая ее гибель [3].

Механизмы резистентности

Развитие резистентности микроорганизмов к фторхинолонам связано с возникновением мутаций в генах,



кодирующих ДНК-гиразу и топоизомеразу IV, а также в гене, кодирующем мембранные белки, ответственные за активный выброс (эффлюкс) антибиотиков из бактериальной клетки [4]. В ходе проведенных исследований установлено, что ДНК-гираза грамположительных бактерий, в отличие от грамотрицательных, менее чувствительна к ингибирующему влиянию фторхинолонов, а основной мишенью препаратов в грамположительных микроорганизмах является топоизомераза IV [5].

Спектр антимикробной активности

Левофлоксацин характеризуется широким спектром антимикробного действия, обладая высокой активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, а также внутриклеточных возбудителей.

Грамположительные микроорганизмы

Согласно данным, полученным при мониторинге резистентности микроорганизмов к действию АМП, грамположительные аэробы (за исключением *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, метициллинорезистентных штаммов *Staphylococcus aureus* — MRSA) остаются высокочувствительными к бактерицидному действию левофлоксацина. Активность «респираторного» фторхинолона в отношении этих возбудителей, в том числе *Streptococcus pneumoniae*, превосходит таковую ципрофлоксацина — эталонного препарата II поколения фторхинолонов (табл. 1).

Проблема лечения респираторных инфекций связана, в первую очередь, с высоким уровнем резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину и другим традиционно применяемым АМП. Данные мониторинга устойчивости *S. pneumoniae* к АМП в европейских странах, полученные в рамках исследования EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System), свидетельству-

ют о широком распространении штаммов пневмококка, резистентных к пенициллину и эритромицину. Частота выделения пневмококков, нечувствительных к данным антибиотикам, в некоторых европейских странах (Кипр, Мальта) достигает 47%.

«Респираторные» фторхинолоны, в том числе левофлоксацин, сохраняют высокую активность в отношении данного возбудителя: частота выявления устойчивости к препаратам данной группы в европейских странах составляет около 1%, в ряде стран (Италия, Испания) этот показатель достигает 2–3% [13].

Состояние резистентности основных респираторных патогенов в России в 1999–2009 гг. было изучено в ходе многоцентровых проспективных исследований ПeГAC I, II и III. Согласно данным, полученным в ходе исследования ПeГAC III (2006–2009), частота выделения пневмококков, нечувствительных к пенициллину, в нашей стране не превышает 11%. Резистентности к левофлоксацину и другим «респираторным» фторхинолонам среди исследованных штаммов *S. pneumoniae* (n=715) выявлено не было [14].

Грамотрицательные микроорганизмы

Левофлоксацин демонстрирует хорошую активность в отношении грамотрицательных аэробных микроорганизмов. К действию препарата чувствительны такие часто встречающиеся респираторные патогены, как *Haemophilus influenzae* и *Moraxella catarrhalis* (включая штаммы, продуцирующие β-лактамазы). В России среди штаммов *H. influenzae*, включенных в исследование ПeГAC II в 2003–2005 гг., устойчивости к левофлоксацину и другим фторхинолонам выявлено не было [15]. Активность левофлоксацина против *Pseudomonas aeruginosa* превосходит таковую моксифлоксацина, но уступает активности ципрофлоксацина (табл. 2).

Таблица 1. Активность левофлоксацина и других фторхинолонов против аэробных грамположительных микроорганизмов

Возбудитель	Левофлоксацин		Ципрофлоксацин		Гатифлоксацин		Моксифлоксацин		Ссылка
	МПК ₉₀ , мг/л	Ч, %	МПК ₉₀ , мг/л	Ч, %	МПК ₉₀ , мг/л	Ч, %	МПК ₉₀ , мг/л	Ч, %	
<i>E. faecalis</i> (n=114)	8–32		≥32		≥16		≥8		[6–8]
<i>S. aureus</i> , метициллино-чувствительные (n=4247)	0,25–4,0	87,6–96,2	0,5–4,0	87,9–95,6	0,12–0,5	94,8–96,7	0,06	95,6	[6, 9, 10]
<i>S. aureus</i> , метициллинорезистентные (n=2689)	4,0–64,0	3,8–20,8	>4,0	1,9–19,1	4,0–8,0	21,1–24,0	>4,0	3,1	[6, 9, 10]
<i>S. pneumoniae</i> , чувствительные к пенициллину (n=14 429) ^a	1,0	96,9–100,0	2,0		0,5	99,5–100,0	0,25	98,0	[6, 11, 12]
<i>S. pneumoniae</i> , умеренно резистентные к пенициллину (n=4706) ^b	1,0	97,3–100,0	2,0		0,5	97,9–100,0	0,12–0,25	100,0	[6, 11, 12]
<i>S. pneumoniae</i> , резистентные к пенициллину (n=7265) ^c	1,0	94,6–100,0	2,0		0,25–1,0	98,1–100,0	0,12–0,25	97,3	[6, 11, 12]

Примечание: Ч — чувствительные штаммы; ^a — МПК ≤0,06 мг/л; ^b — МПК 0,12–1 мг/л; ^c — МПК ≥2 мг/л; в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI, США) значение МПК ≤2 мг/л для левофлоксацина и ≤1 мг/л для гатифлоксацина и моксифлоксацина определяет порог чувствительности микроорганизмов.

ЛЕФЛОЦИН 750

5 дней

5 дней Кратчайший путь к цели

ЛЕФЛОЦИН

Левофлоксацин является одним из наиболее безопасных антибактериальных препаратов, доступных сегодня

Короткие высокодозовые курсы левофлоксацина официально одобрены FDA

Многочисленными исследованиями доказаны клинические и фармакоэкономические преимущества левофлоксацина перед препаратами других групп в лечении инфекций различной этиологии и локализации



ЮРІЯ·ФАРМ

03680, г. Киев, ул. Н. Амосова, 10
тел./факс: 044-275-01-08; 275-92-42
www.uf.ua





Таблица 2. Активность левофлоксацина и других фторхинолонов против аэробных грамотрицательных микроорганизмов

Возбудитель	Левофлоксацин		Ципрофлоксацин		Гатифлоксацин		Моксифлоксацин		Ссылка
	МПК ₉₀ , мг/л	Ч, %	МПК ₉₀ , мг/л	Ч, %	МПК ₉₀ , мг/л	Ч, %	МПК ₉₀ , мг/л	Ч, %	
<i>Escherichia coli</i> (n=2562)	≤0,06–8,0	80,4–94,5	≤0,06–2,0	80,1–94,4	≤0,06–4,0	80,8–92,3	>4,0		[6, 9, 12, 16]
<i>H. influenzae</i> , без β-лактамаз (n=14 669)	0,015–0,06	99,6–100,0	0,015–0,12	>99,9	0,015–0,03	99,9	≤0,03–0,06	99,9	[8, 12, 17]
<i>H. influenzae</i> , продуцирующие β-лактамазы (n=4606)	0,015–0,06	99,9–100,0	0,015–0,12	100,0	<0,03	99,6	≤0,03	99,6	[6, 11]
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=458)	0,5–8,0	95,0–100,0	0,25–1	95,0–98,0	0,5–1,0	100,0	0,25	98,0	[6, 12, 16]
<i>M. catarrhalis</i> (n=10 088)	0,03–0,06	99,5–100	0,015–0,25	99,9–100	≤0,03	100,0	0,06	99,0–100,0	[8, 12]
<i>Proteus mirabilis</i> (n=428)	≤0,05–2,0	91,6	0,12–2,0	85,9	4,0	86,6	>4,0		[6, 8, 9]
<i>P. aeruginosa</i> (n=1515)	0,5–64,0	71,0–94,2	0,25–2,0	72,5	2,0–64,0	69,3–90,4	>4,0		[6, 8, 9, 16]

Внутриклеточные микроорганизмы

Внутриклеточные микроорганизмы также высокочувствительны к действию левофлоксацина. Исследование 146 штаммов *Legionella pneumophila*, выделенных в Северной Америке и Европе, продемонстрировало высокую антилегионеллезную активность препарата, превышающую таковую эритромицина, азитромицина и доксициклина. Активность левофлоксацина в отношении других внутриклеточных патогенов (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*) сопоставима с таковой доксициклина, но уступает макролидным антибиотикам [18]. Следует отметить, что левофлоксацин по действию в отношении атипичных возбудителей превосходит фторхинолоны II поколения [19].

Анаэробы

Активность левофлоксацина в отношении анаэробов, включая *Bacteroides spp.* и *Clostridium difficile*, ограничена [20].

Постантибиотический эффект

Постантибиотический эффект (ПАЭ) заключается в ингибировании роста бактерий после короткой экспозиции антибиотика и в сохранении этого действия в его отсутствие в течение определенного отрезка времени. Чем более выражен ПАЭ — тем менее вероятно, что бактерии продолжат свой рост в период наличия субингибитирующих концентраций препарата в тканях и сыворотке крови. Отсюда очевидно, что ПАЭ предотвращает развитие устойчивости возбудителей. В исследованиях *in vitro* левофлоксацин обладает выраженным ПАЭ в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов [20]. Его длительность определяется концентрацией антибиотика. Так, при концентрации препарата, в 10 раз превышающей минимальную подавляющую концентрацию (МПК), длительность ПАЭ для *S. pneumoniae* достигает 4,5 часов [21].

Фармакокинетика

Фармакокинетические характеристики лекарственных препаратов в значительной степени определяют их клиническую эффективность и безопасность. Оптимальный фармакокинетический профиль левофлоксацина — один из важных факторов, обуславливающий его привлекательность для практического применения. Возможность введения препарата в парентеральной и пероральной лекарственной формах позволяет использовать препарат в рамках ступенчатой терапии.

Абсорбция

Важным преимуществом левофлоксацина является практически абсолютная (>99%) биодоступность (F) при его пероральном приеме (рис. 2), что позволяет использовать одинаковую дозу препарата как при приеме внутрь, так и при внутривенном введении.

По уровню создаваемой сывороточной концентрации левофлоксацин выигрывает сравнение как с «классическими», так и с другими «респираторными» фторхинолонами (табл. 3). При приеме 500 мг препарата его максимальная концентрация в сыворотке крови (C_{max}) в зависимости от способа введения достигает 5,2–6,3 мг/л [23, 24]. Отмечается линейная зависимость между C_{max} и применяемой дозой антибиотика. При использовании левофлоксацина в дозе 750 мг C_{max} достигает 11,3 мг/л в случае внутривенного введения и 7,1 мг/л — при пероральном приеме [25, 26]. Необходимо отметить, что бактерицидный эффект левофлоксацина, как и других фторхинолонов, прямо пропорционален его концентрации в организме, а наиболее важным диагностическим фактором успешного применения препарата является отношение C_{max} /МПК. Таким образом, при лечении инфекций, вызванных штаммами микроорганизмов со сниженной чувствительностью к левофлоксации, целесообразно назначение более высокой дозы антибиотика.

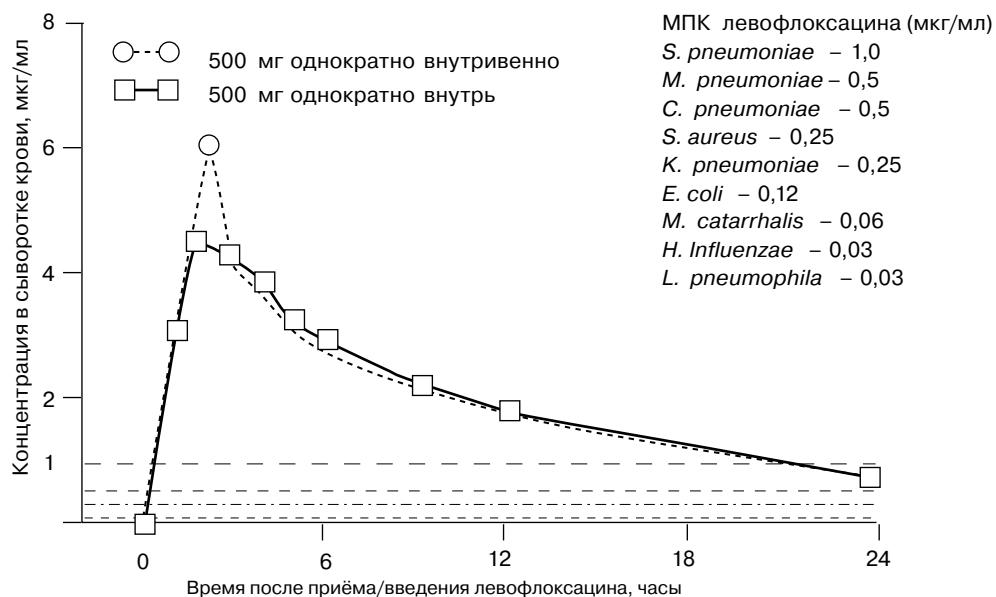


Рис. 2. Динамика концентраций левофлоксацина в сыворотке крови при его внутривенном введении и приеме внутрь [22]

Распределение в организме

От 24 до 38% поступившего в организм левофлоксацина связывается с белками плазмы крови, образуя неактивную фракцию препарата, остальные 76–62% представляют собой фракцию, оказывающую антимикробный эффект [22]. Степень сродства к белкам плазмы определяет количество активного вещества в крови, а также является предиктором эффективности применения лекарственного средства. Наименьшая из всех фторхинолонов степень связывания с протеинами является еще одним немаловажным преимуществом левофлоксацина (табл. 3).

Помимо высокой C_{max} левофлоксацин создает значительные тканевые (внутри- и внеклеточные) концентрации, многократно превосходящие значения МПК для чувствительных микроорганизмов, что в значительной степени определяет антимикробную эффективность препарата [22]. Концентрации, достигаемые в слизистой оболочке бронхов, в жидкости, выстилающей эпителий дыхательных путей, в альвеолярных макрофагах и полиморфоядерных лейкоцитах, значительно превышают C_{max} . По данным D.L. Drusano и соавторов, отношение концентрации левофлоксацина в жидкости, выстилающей эпителий дыхательных путей, к концентрации препарата в плазме крови составляет 3,18:1,0 [34].

Метаболизм и экскреция

Еще одним достоинством левофлоксацина является устойчивость его молекулы к метаболизму. Всего лишь 5% препарата выводится в измененном виде, т.е. в виде фармакологически неактивной фракцией [22]. Левофлоксацин не подвергается метаболизму ферментами системы цитохрома P450, что определяет отсутствие клинически значимых лекарственных взаимодействий [35]. Элиминация препарата осуществляется преимущественно через почки путем гломерулярной фильтрации и канальцевой секреции, в связи с чем при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин) требуется коррекция дозы антибиотика [33].

Длительный период полувыведения и высокие концентрации, создаваемые левофлоксацином в организме, позволяют вводить препарат один раз в сутки.

Возраст и пол пациентов не оказывают существенного влияния на фармакокинетический профиль вводимого антибиотика [36].

Лекарственные взаимодействия

К уменьшению всасывания левофлоксацина, как и других фторхинолонов, приводят одновременный прием антацидов, железо- и цинксодержащих препаратов,

Таблица 3. Фармакокинетические характеристики фторхинолонов (после однократного введения)

Фторхинолон	Доза (мг), путь введения	F, %	C_{max} , мг/л	T_{max} , мин	$T_{1/2}$, ч	Связь с белками, %	Ссылка
Ципрофлоксацин	500, внутрь 400, в/в	55,6	2,26 $4,5 \pm 0,8$	80	3,69 $3,4 \pm 0,5$	35	[27] [28]
Моксифлоксацин	400, внутрь 400, в/в	86,2	2,5 3,6	90	13,1 15,4	39,4–48	[29, 30] [31]
Гatifлоксацин	400, внутрь 400, в/в	96	$3,8 \pm 1,0$ $5,5 \pm 1,0$	60	$7,8 \pm 1,3$ $7,4 \pm 1,6$		[32] [32]
Левофлоксацин	500, внутрь 500, в/в	>99	5,2±1,3 6,3	48±23	6,9±0,8 6,6	24–38	[33] [24]

Примечание: T_{max} — время достижения максимальной сывороточной концентрации, $T_{1/2}$ — период полувыведения, в/в — внутривенно.



поливитаминов, а также сукральфата и молочных продуктов [37].

При одновременном приеме левофлоксацина с теофиллином, варфарином, дигоксином, циклоспорином клинически значимого взаимодействия между препаратами не выявлено [22].

Клиническая и бактериологическая эффективность

Данные, полученные при изучении этиологии респираторных инфекций, свидетельствуют о том, что структура возбудителей ВП в последние годы не претерпела существенных изменений. Ключевым возбудителем ВП по-прежнему остается *S. pneumoniae*. Существенное значение в этиологии заболевания имеет *H. influenzae*. Среди внутриклеточных патогенов ведущая роль принадлежит *M. pneumoniae*, несколько реже встречаются представители *Legionella* spp. и *Chlamydia* spp. У пациентов, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), возрастает этиологическая роль *S. aureus*, *Legionella* spp., грамотрицательных бактерий. Отмечается высокая распространенность микст-инфекции. Так, частота выделения двух и более микроорганизмов (в том числе внеклеточных и внутриклеточных возбудителей, бактерий и вирусов) у госпитализированных иммунокомпетентных пациентов с ВП составляет, согласно имеющимся данным, от 6 до 26% [13]. Особого внимания заслуживают данные, свидетельствующие о распространении во внебольничной среде такого исходно нозокомиального возбудителя, как метициллинорезистентный *S. aureus* (MRSA), получившего название «внебольничный MRSA» («community-acquired MRSA», CA-MRSA) [13].

Безсловное лидерство *S. pneumoniae* в ряду возбудителей ВП ограничивает применение фторхинолонов II поколения (ципрофлоксацин, офлоксацин), обладающих субоптимальной антипневмококковой активностью в программе терапии данного заболевания. Левофлоксацин, напротив, характеризуется высокой активностью *in vitro* в отношении всех потенциальных возбудителей ВП, включая пенициллинорезистентные пневмококки, внутриклеточные и грамотрицательные

микроорганизмы. Доказательства эффективности препарата в лечении больных ВП получены в ходе многочисленных контролируемых исследований (табл. 4).

Показательны результаты многоцентрового открытого рандомизированного сравнительного исследования, в ходе которого была продемонстрирована сопоставимая клиническая и микробиологическая эффективность ступенчатой монотерапии левофлоксацином и комбинированной ступенчатой терапии β-лактамом и макролидом у больных ВП с высоким риском неблагоприятного исхода. Больным, получавшим левофлоксацин ($n=132$), препарат в первые сутки вводился внутривенно в дозе 500 мг однократно, затем пациенты принимали антибиотик внутрь 500 мг один раз в сутки в течение 7–14 дней. В группе сравнения ($n=137$) пациентам внутривенно или внутримышечно вводился цефтриаксон (1–2 г один раз в сутки) и внутривенно эритромицин (500 мг 4 раза в сутки) с последующим переходом на пероральный прием амоксициллина/claveуланата (875 мг 2 раза в сутки) в сочетании с кларитромицином (500 мг 2 раза в сутки). Анализ полученных данных продемонстрировал, что эффективность монотерапии левофлоксацином не уступает таковой комбинированной антибактериальной терапии [39].

Применение левофлоксацина по 750 мг один раз в сутки у госпитализированных больных ВП сопровождается достоверным уменьшением продолжительности парентерального введения антибиотиков и длительности пребывания пациентов в стационаре по сравнению с таковыми комбинированной терапии (цефтриаксон 1 г один раз в сутки и азитромицин 500 мг один раз в сутки) (рис. 3).

Подтверждением высокой эффективности левофлоксацина при лечении ВП у больных, нуждающихся в госпитализации и парентеральном введении антибиотиков, явились также результаты недавно опубликованного рандомизированного двойного слепого многоцентрового исследования [45]. Часть пациентов, включенных в исследование, получала тигециклин по 500 мг два раза в сутки ($n=138$), другая часть — левофлоксацин 500 мг один раз в сутки ($n=156$). Оба препарата вводились внутривенно. В случае достижения

Таблица 4. Эффективность левофлоксацина (500 мг в сутки) при внебольничной пневмонии

Группы пациентов	Эффективность, %		Ссылка
	Клиническая	Бактериологическая	
Левофлоксацин vs цефтриаксон ± цефуроксим ± эритромицин или доксициклин	96*	98*	[38]
	90	85	
Левофлоксацин vs цефтриаксон + эритромицин (амоксициллин/claveуланат + кларитромицин)	89,5	90,6	[39]
	83,1	82,8	
Левофлоксацин vs амоксициллин/claveуланат	95	95	[40]
	95	94	
Левофлоксацин vs кларитромицин	86	88	[41]
	88	86	
Левофлоксацин vs азитромицин	94	92	[42]
	90	91	
Левофлоксацин vs азитромицин + цефтриаксон	94	90	[43]
	92	93	

Примечание: * — различия достоверны.

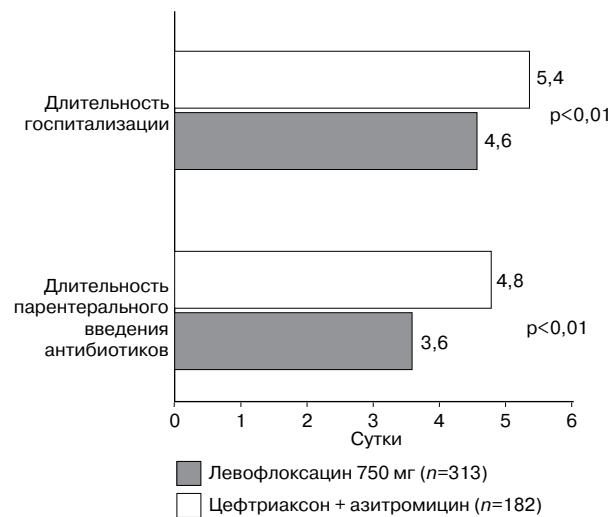


Рис. 3. Эффективность антибиотиков у госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией [44]

критериев, указывающих на возможность перорального приема антибиотика, всем пациентам назначался левофлоксацин по 500 мг один раз в сутки. Согласно полученным данным средняя продолжительность парентерального введения АМП в обеих группах составила 5,0 дней. Клиническая эффективность тигециклина и левофлоксацина также оказалась сопоставимой: среди пациентов, получавших ступенчатую терапию, данный показатель составил 96,8% и 95,6% соответственно [45].

Клиническая неэффективность стартовой эмпирической антибактериальной терапии ВП сопровождается значительным повышением риска летального исхода заболевания. В связи с этим особый интерес вызывают результаты проспективного многоцентрового исследования с участием госпитализированных пациентов с ВП (n=1424). Авторами исследования было показано, что монотерапия фторхинолонами (в 89,5% случаев пациентам назначался левофлоксацин) сопровождается достоверно меньшей частотой терапевтических неудач по сравнению с назначением β-лактамов [46].

Показательны и недавно опубликованные результаты исследования, целью которого явилось изучение сравнительной эффективности антибиотикотерапии ВП тяжелого течения у пациентов, госпитализированных в ОРИТ. В ходе исследования часть больных (n=32) получала β-лактам в комбинации с левофлоксацином, другая (n=38) — β-лактам в комбинации с фторхинолонами II поколения (офлоксацином либо ципрофлоксацином). При анализе полученных данных были выявлены три независимых фактора, ассоциирующихся с повышением летальности у данной категории пациентов: возраст >70 лет, наличие септического шока и стартовая терапия β-лактамом в комбинации с фторхинолоном II поколения [47].

Особого внимания заслуживают данные мета-анализа 23 randomизированных контролируемых исследований, посвященных оценке эффективности применения антибиотиков при ВП. Согласно данным, полученным в ходе открытых исследований, клиническая эффективность «респираторных» фторхинолонов, в том числе

левофлоксацина, превосходит таковую других групп АМП, в том числе β-лактамов в комбинации с макролидами. Вместе с тем, следует отметить, что в ходе двойных слепых randomизированных исследований данного преимущества продемонстрировать не удалось: летальность пациентов при лечении ВП различными группами АМП оказалась сопоставимой [48].

Подтверждена успешность применения левофлоксацина и при «атипичной» этиологии ВП. Так, в ходе исследования, проведенного V.L. Yu и соавторами, пациенты с установленным диагнозом ВП, вызванной *L. pneumophila*, получали левофлоксацин по 500 мг один раз в сутки внутривенно или внутрь в течение 7–14 дней. Анализ полученных результатов продемонстрировал высокую клиническую и бактериологическую эффективность проводимой терапии, составившую при легионеллезной пневмонии легкого/среднетяжелого течения 92,2% и 100%, а при тяжелой пневмонии — 88,9% и 88,9% соответственно [49]. При сравнении эффективности левофлоксацина и макролидных антибиотиков у пациентов данной категории было показано превосходство «респираторного» фторхинолона: его назначение ассоциируется с более быстрым достижением стойкой апирексии и сокращением длительности пребывания пациентов в стационаре [50–52]. Полученные данные позволили рассматривать левофлоксацин в качестве препарата выбора при лечении легионеллезной пневмонии [13].

Большое внимание в настоящее время уделяется длительности применения антибиотиков при ВП. Немаловажным преимуществом левофлоксацина является возможность его использования в программе короткого курса терапии заболевания [53]. Согласно результатам проведенных исследований клиническая и бактериологическая эффективность применения антибиотика в дозе 750 мг один раз в сутки в течение 5 дней сопоставима с таковыми при 10-дневном назначении «респираторного» фторхинолона в дозе 500 мг один раз в сутки (табл. 5).

Так, в частности, в ходе многоцентрового randomизированного двойного слепого исследования, выполненного L.M. Dunbar и соавторами, часть пациентов с ВП (n=256) получала левофлоксацин по 750 мг один раз в сутки в течение 5 дней, другая часть (n=272) — по 500 мг один раз в сутки в течение 10 дней. Антибиотик вводился внутривенно или принимался внутрь. При стратификации по шкале PSI (Pneumonia Severity Index) число пациентов, соответствующих III–IV классам, составило в группах сравнения 39,5% и 45,2% соответственно. Результаты исследования продемонстрировали, что клиническая и микробиологическая эффективность сравниваемых режимов дозирования «респираторного» фторхинолона оказались сопоставимыми [54].

Безопасность

Применение фторхинолонов, как и любых других АМП, ассоциируется с возможностью развития нежелательных явлений (НЯ). Следует отметить, что вероятность их возникновения, спектр и выраженность различны при использовании отдельных представителей данной группы антибиотиков. Среди НЯ, ассоциирующихся



Таблица 5. Эффективность различных режимов дозирования левофлоксацина при внебольничной пневмонии

Категория пациентов	Количество пациентов	Режим дозирования	Эффективность, %		Ссылка
			Клиническая	Бактериологическая	
Внебольничная пневмония	256	750 мг 1 раз в сутки 5 дней	92,4	93,2	[54]
	272	500 мг 1 раз в сутки 10 дней	91,1	92,4	
ВП, вызванная «атипичными» возбудителями	77	750 мг 1 раз в сутки 5 дней	95,5		[55]
	57	500 мг 1 раз в сутки 10 дней	96,5		
ВП тяжелого течения	101	750 мг 1 раз в сутки 5 дней	90,8	88,9	[56]
	118	500 мг 1 раз в сутки 10 дней	85,5	87,5	
ВП у лиц пожилого возраста (≥ 65 лет)	80	750 мг 1 раз в сутки 5 дней	89	90,3	[57]
	97	500 мг 1 раз в сутки 10 дней	91,9	87,5	

Примечание: ВП — внебольничная пневмония.

с приемом фторхинолонов, традиционно упоминаются артритопатии и тендинопатии, гастроинтестинальные реакции, фотосенсибилизация, влияние на центральную нервную систему, удлинение электрокардиографического интервала *QT*, гепатотоксичность.

Вместе с тем, многочисленные исследования, посвященные изучению эффективности и безопасности применения левофлоксацина, и самое главное — многолетний опыт его успешного клинического использования свидетельствуют о хорошей переносимости препарата. В большинстве случаев НЯ, возникающие при приеме антибиотика, являются дозозависимыми, носят транзиторный характер и не требуют отмены фторхинолона [36]. Профиль безопасности высокодозового режима дозирования левофлоксацина характеризуют обобщенные результаты ряда клинических исследований препарата у пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей, в ходе которых суммарно 1141 больной принимал препарат в дозе 750 мг один раз в сутки в течение 5 дней и 3268 больных — по 500 мг один раз в сутки в течение 10 дней. Согласно полученным данным различий в частоте выявленных НЯ установлено не было (рис. 4).

Как и большинство других антибиотиков, левофлоксацин может способствовать росту *Clostridium difficile*, что, в свою очередь, может привести к подавлению нормальной микрофлоры кишечника и развитию *C.difficile*-ассоциированной диареи.

Прием препарата, как и других фторхинолонов, может сопровождаться повреждением опорно-двигательного аппарата [59]. Благодаря своей химической структуре левофлоксацин обладает малым потенциалом фототоксичности (частота повреждения кожи при приеме антибиотика составляет всего 0,03%) и характеризуется минимальной вероятностью аритмогенного действия [59]. Левофлоксацин не рекомендован для применения у лиц младше 18 лет, беременных и кормящих женщин.

Заключение

За два десятилетия, прошедших с появления левофлоксацина на фармацевтическом рынке, накоплен огромный фактический опыт, свидетельствующий о терапевтической привлекательности препарата. К очевидным достоинствам антибиотика следует отнести высокую активность в отношении респираторных

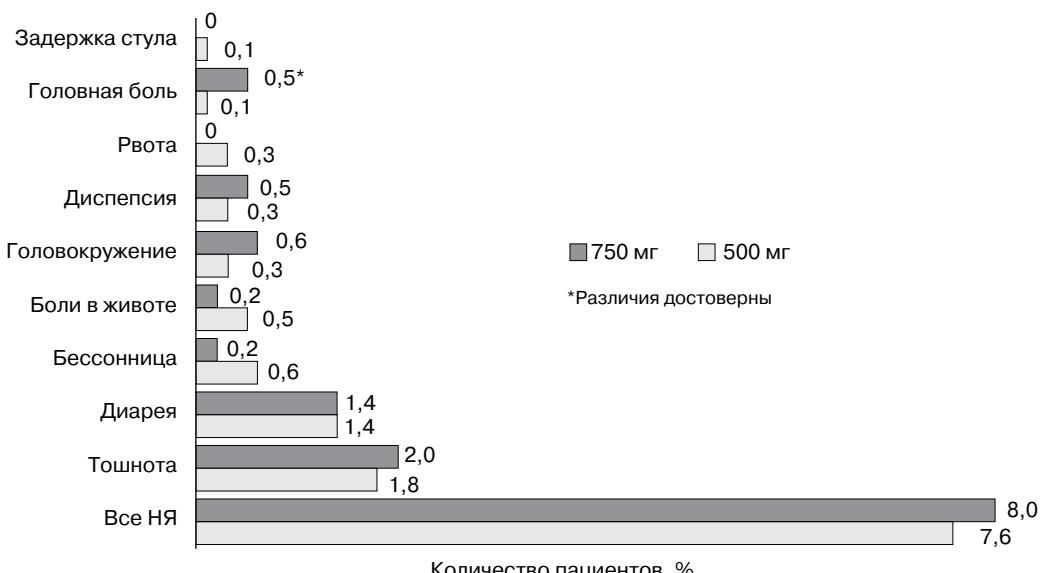
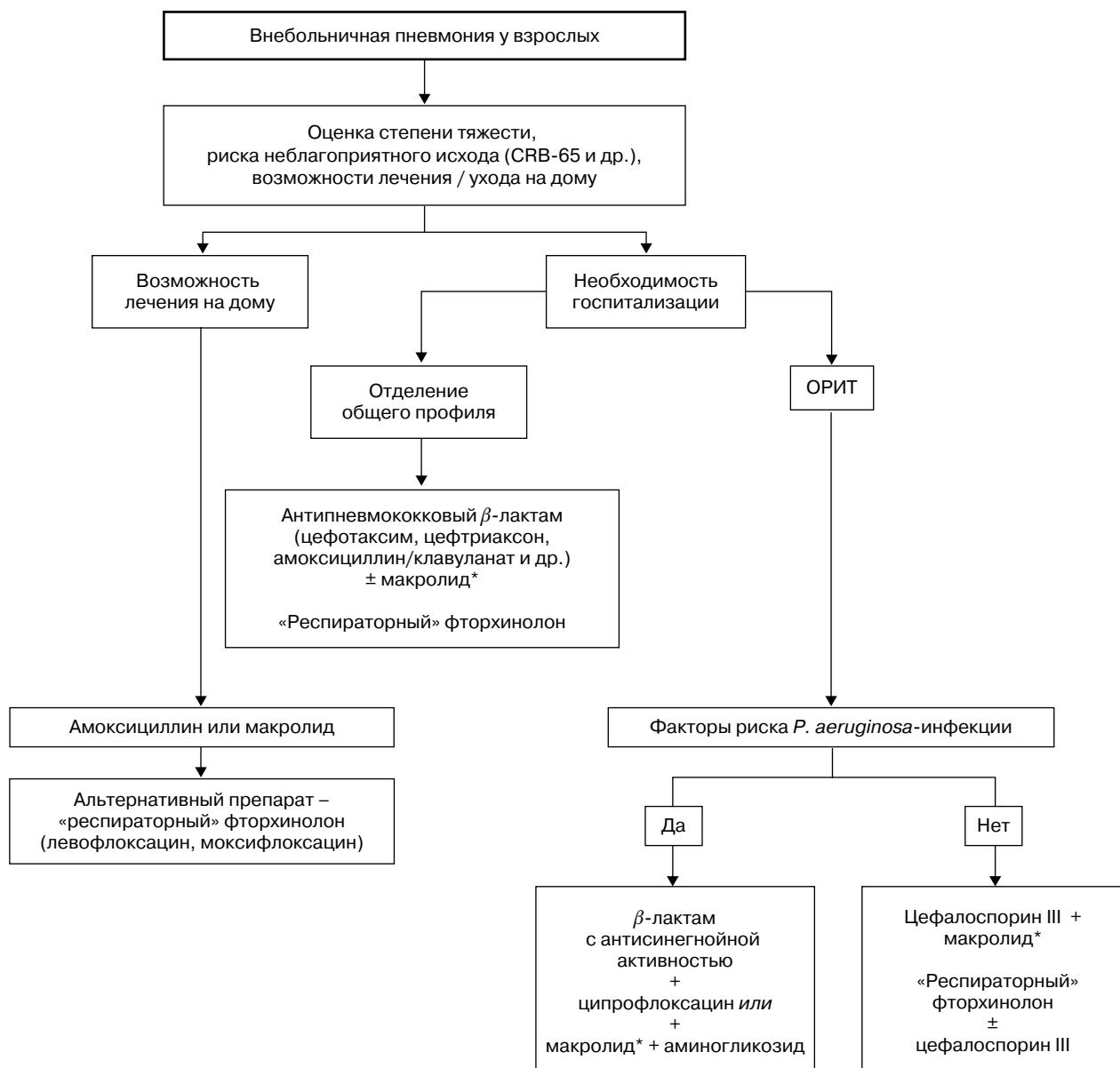


Рис. 4. Частота нежелательных явлений при различных режимах дозирования левофлоксацина у пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей [58]



* следует отдавать предпочтение «новым» макролидным антибиотикам

Рис. 5. Схема эмпирической антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у взрослых [13]

патогенов, оптимальные фармакокинетические характеристики, доказанную эффективность и хорошую переносимость.

Несмотря на многолетнюю историю широкого использования, левофлоксацин остается одним из наиболее успешных антибиотиков, применяемых для лечения ВП, что находит отражение на страницах современных рекомендаций по ведению пациентов данной категории. В частности, в последней версии согласительных рекомендаций ERS/ESCMID (Европейское респираторное общество / Европейское общество по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям) «респираторные» фторхинолоны, в том числе левофлоксацин, рассматриваются в качестве альтернативных препаратов для лечения ВП в амбулаторных условиях и одного из вариантов выбора антибактериальной терапии в стационаре [13].

Рекомендации европейских экспертов по эмпирической терапии ВП представлены на рисунке 5.

Вместе с тем, следует отметить, что, несмотря на успешное применение левофлоксацина, будущее препарата, в том числе и его эффективность при ВП, зависит от его обоснованного использования и рационального назначения в качестве «респираторного» препарата.

Список литературы

1. Andriaenssens N., Coenen S., Versporten A. et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient quinolone use in Europe (1997–2009) // J. Antimicrob. Chemother. – 2011. – Vol. 66 (Suppl. 6). – P. 47–56.
2. Drlica K., Zhao X. DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones // Microbiology and Molecular Biology Reviews. – 1997. – Vol. 61. – P. 377–392.
3. Hawkey P.M. Mechanisms of quinolone action and microbial response // J. Antimicrob. Chemother. – 2003. – Vol. 51 (Suppl. S1). – P. 29–35.
4. Hooper D.C. Mechanisms of fluoroquinolone resistance // Drug Resistance Updates. – 1999. – Vol. 2. – P. 38–55.
5. Hoshino K., Kitamura A., Morrissey I. et al. Comparison of inhibition of *Escherichia coli* topoisomerase IV by quinolones with DNA



- gyrase inhibition // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1994. — Vol. 38. — P. 2623–2627.
6. Huband M.D., Cohen M.A., Zurack M. et al. In vitro and in vivo activities of PD 0305970 and PD 0326448, new bacterial gyrase/topoisomerase inhibitors with potent antibacterial activities versus multi-drug-resistant gram-positive and fastidious organism groups // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2007. — Vol. 51 (4). — P. 1191–1201.
 7. Huband M.D., Brightly K.E., Monohan R. et al. In vitro antibacterial activity of CE-156811, CP-919474, and CP-929898: novel hygromycin A analogs compared to levofloxacin and other antibacterial agents against 1220 recent clinical isolates [abstract no. F1–1963]. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2006 Sep 27–30; San Francisco.
 8. Nilius A.M., Shen L.L., Hensey–Rudolf D. et al. In vitro antibacterial potency and spectrum of ABT–492, a new fluoroquinolone // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2003. — Vol. 47 (10). — P. 3260–3269.
 9. Fritsche T.R., Sader H.S., Jones R.N. Potency and spectrum of garenofloxacin tested against an international collection of skin and soft tissue infection pathogens: report from SENTRY antimicrobial surveillance program (1999–2004) // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* — 2007. — Vol. 58 (1). — P. 19–26.
 10. Goff D.A., Dowzicky M.J. Prevalence and regional variation in meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in the USA and comparative in vitro activity of tigecycline, a glyccylcycline antimicrobial // *J. Med. Microbiol.* — 2007. — Vol. 56 (9). — P. 1189–1195.
 11. Hoban D., Waites K., Felmingham D. Antimicrobial susceptibility among community-acquired respiratory tract pathogens in North America in 1999–2000: findings of the PROTEKT surveillance study // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 45 (4). — P. 251–259.
 12. Gordon K.A., Sader H.S., Jones R.N. Contemporary re-evaluation of the activity and spectrum of grepafloxacin tested against isolates in the United States // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 47 (1). — P. 377–383.
 13. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. and the ERS/ESCMID Task Force. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2011. — Vol. 17 (Suppl. 6). — P. 1–59.
 14. Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И. и группа исследователей проекта «Пегас». Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования Пегас) // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. — 2010. — №12 (4). — С. 29–41.
 15. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. — М., 2010. — 106 с.
 16. Bouchillon S., Hackel M., Johnson J. et al. The carbapenem PZ-601 has potent in vitro Gram-positive, Gram-negative and anaerobic bacterial activity (poster F1–343). 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2007 Sep 17–20; Chicago.
 17. Soriano F., Granizo J.J., Coronel P. et al. Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis* isolated from adult patients with respiratory tract infections in four southern European countries. The ARISE project // *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 2004. — Vol. 23 (3). — P. 296–299.
 18. Critchley I., Jones M.E., Heinze P. et al. In vitro activity of levofloxacin against contemporary clinical isolates of *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* from North America and Europe // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2002. — Vol. 8. — P. 214–221.
 19. Anderson M.I., MacGowan A.P. Development of the quinolones // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2003. — Vol. 51 (Suppl. S1). — P. 1–11.
 20. Croom K.F., Goa K.L. Levofloxacin: a review of its use in the treatment of bacterial infections in the United States // *Drugs.* — 2003. — Vol. 63 (24). — P. 2769–2802.
 21. Spangler S., Bajaksouzian S., Jacobs M.R. et al. Postantibiotic effect of levofloxacin against pneumococci // *Drugs.* — 1999. — Vol. 58 (Suppl. 2). — P. 378–380.
 22. Fish D.N., Chow A.T. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin // *Clin. Pharmacokinet.* — 1997. — Vol. 32. — P. 101–119.
 23. Holland M., Chien S., Corrado M. et al. The pharmacokinetic profile of levofloxacin following once- or twice-daily 500 mg administration. Proceedings of Fifth International Symposium on New Quinolones; 1994 Aug 25–27; Singapore.
 24. Holland M., Chien S., Corrado M. et al. The pharmacokinetic profile of intravenous levofloxacin following once- or twice-daily administration. Proceedings of Fifth International Symposium on New Quinolones; 1994 Aug 25–27; Singapore.
 25. Chow A.T., Fowler C.L., Williams R.R., et al. Safety and pharmacokinetics of multiple 750 mg doses of intravenous levofloxacin in healthy volunteers // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2001. — Vol. 45 (7). — P. 2122–2125.
 26. Chien S.C., Wong F.A., Fowler C.L. et al. Double-blind evaluation of the safety and pharmacokinetics of multiple oral once-daily 750 mg and 1gram doses of levofloxacin in healthy volunteers // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1998. — Vol. 42 (4). — P. 885–888.
 27. LeBel M., Vallee F., Bergeron M. Tissue penetration of ciprofloxacin after single and multiple doses // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1986. — Vol. 29. — P. 501–505.
 28. Gonzalez M., Moranelch A., Duran S. et al. Multiple-doses pharmacokinetics of ciprofloxacin administered intravenously to normal volunteers // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1985. — Vol. 28. — P. 235–239.
 29. Stass H., Dalhoff A., Kubitzka D. et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of ascending single doses of moxifloxacin, a new 8-methoxy quinolone, administered to healthy subjects // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1998. — Vol. 42. — P. 2060–2065.
 30. Stass H., Kubitzka D. Basic pharmacokinetics of moxifloxacin // *Drugs.* — 1999. — Vol. 58 (Suppl. 2). — P. 225–226.
 31. Stass H., Kubitzka D. Pharmacokinetics and elimination of moxifloxacin after oral and intravenous administration in man // *J. Antimicrob. Chemother.* — 1999. — Vol. 43. — P. 83–90.
 32. Gatifloxacin T. Princeton (NJ): Bristol-Meyers Squibb Co, 2000 (Data on file).
 33. Keller I., Lubasch A., Rau M. et al. Comparative pharmacokinetics of ciprofloxacin, gatifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, and trovafloxacin after a single in healthy volunteers [abstract 30]. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 1999 Sep 26–29; San Francisco.
 34. Drusano G.L., Preston S.L., Gotfried M.H. et al. Levofloxacin penetration into epithelial lining fluid as determined by population pharmacokinetic modeling and Monte Carlo simulation // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2002. — Vol. 46. — P. 586–589.
 35. Guay D.R.P. Implications of quinolones pharmacokinetic drug interactions // *Hosp. Pharm.* — 1997. — Vol. 32. — P. 677–690.
 36. Langtry H.D., Lamb H.M. Levofloxacin: its use in infections of respiratory tract, skin, soft tissues and urinary tract // *Drugs.* — 1998. — Vol. 56. — P. 487–515.
 37. Zhanell G.G., Walkty A., Vercaigne L. et al. The new fluoroquinolones: a critical review // *Can. J. Infect. Dis.* — 1999. — Vol. 10 (3). — P. 207–238.
 38. File TM Jr., Segreti J., Dunbar L. et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1997. — Vol. 41 (9). — P. 1965–1972.
 39. Kahn J.B., Weisinger B.A., Olson W.H. et al. Treatment of patients with community-acquired pneumonia at high risk of mortality (abstract); American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) Midyear Clinical Meeting. — New Orleans, 2001.
 40. Carbon C., Ariza H., Rabie W.J. et al. Comparative study of levofloxacin and amoxycillin/clavulanic acid in adults with mild-to-moderate community-acquired pneumonia // *Clin. Microbiol. Infect.* — 1999. — Vol. 5 (12). — P. 724–732.
 41. Gotfried M.H., Dattani D., Riffer E. et al. A controlled, double-blind, multicenter study comparing clarithromycin extended-release tablets with levofloxacin tablets in the treatment of community-acquired pneumonia // *Clin. Ther.* — 2002. — Vol. 24. — P. 736–751.
 42. D'Ignazio J., Camere M.A., Lewis D.E. et al. Novel, single-dose microsphere formulation of azithromycin versus 7-day levofloxacin therapy for treatment of mild to moderate community-acquired pneumonia in adults // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2005. — Vol. 49. — P. 4035–4041.
 43. Frank E., Liu J., Kinasewitz G. et al. A multicenter, open-label, randomized comparison of levofloxacin and azithromycin plus ceftriaxone in hospitalized adults with moderate to severe community-acquired pneumonia // *Clin. Ther.* — 2002. — Vol. 24. — P. 1292–1308.



44. Frei C.R., Jaso T.C., Mortensen E.M. et al. Medical resource utilization among community-acquired pneumonia patients initially treated with levofloxacin 750 mg daily versus ceftriaxone 1000 mg plus azithromycin 500 mg daily: a US-based study // Curr. Med. Res. Opin. – 2009. – Vol. 25. – P. 859–868.
45. Ramirez J.A., Cooper A.C., Wiemken T. et al. Switch therapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: Tigecycline vs. Levofloxacin // BMC Infectious Disease. – 2012. – Vol. 12. – P. 159.
46. Menendez R., Torres A., Zalacain R. et al. Risk factors of treatment failure in community-acquired pneumonia: implications for disease outcome // Thorax. – 2004. – Vol. 59. – P. 960–965.
47. Olive D., Georges H., Devos D. et al. Severe pneumococcal pneumonia: impact of new quinolones on prognosis // BMC Infectious Diseases. – 2011. – Vol. 11. – P. 66.
48. Vardakas K.Z., Siempos I.I., Grammatikos A. et al. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials // CMAJ. – 2008. – Vol. 179 (12). – P. 1269–1277.
49. Yu V.L., Williams R.R., Stout J.E. et al. Levofloxacin is safe and effective in the management of community-acquired pneumonia (CAP) due to Legionella // J. Antimicrob. Chemother. – 2001. – Vol. 47 (Suppl. 1). – P. 45.
50. Blazquez-Garrido R.M., Espinosa Parra F.J., Alemany France's L. et al. Antimicrobial chemotherapy for Legionnaire's disease: levofloxacin versus macrolides // Clin. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 40. – P. 800–806.
51. Mykietiuk A., Carratala J., Fernandez-Sabe N. et al. Clinical outcomes for hospitalized patients with Legionella pneumonia in the antigenuria era: the influence of levofloxacin therapy // Clin. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 40. – P. 794–799.
52. Sabria M., Pedro-Botet M.L., Gomez J. et al. For the Legionnaires' disease therapy group. Fluoroquinolones versus macrolides in the treatment of Legionnaire's disease // Chest. – 2005. – Vol. 128. – P. 1401–1415.
53. Anderson V.R., Perry C.M. Levofloxacin. A review of its use a high-dose, short-course treatment for bacterial infection // Drugs. – 2008. – Vol. 68 (4). – P. 535–565.
54. Dunbar L.M., Wunderink R.G., Habib M.P. et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm // Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 37 (6). – P. 752–760.
55. Dunbar L.M., Khashab M.M., Kahn J.B. et al. Efficacy of 750 mg, 5 days levofloxacin in the treatment of community-acquired pneumonia caused by atypical pathogens // Curr. Med. Res. Opin. – 2004. – Vol. 20 (4). – P. 555–563.
56. Shorr A.F., Khashab M.M., Xiang J.X. et al. Levofloxacin 750 mg for 5 days for the treatment of hospitalized fine risk class III/IV community-acquired pneumonia patients // Respir. Med. – 2006. – Vol. 100 (12). – P. 2129–2136.
57. Shorr A.F., Zadeikis N., Xiang J.X. et al. A multicenter, randomized, double-blind, retrospective comparison of 5 and 10 day regimens of levofloxacin in a subgroup of patients aged >65 years with community-acquired pneumonia // Clin. Ther. – 2005. – Vol. 27 (8). – P. 1251–1259.
58. Khashab M.M., Xiang J., Kahn J.B. Comparison of the adverse event profiles of levofloxacin 500 mg and 750 mg in clinical trial for the treatment of respiratory infections // Curr. Med. Res. Opin. – 2006. – Vol. 22 (10). – P. 1997–2006.
59. Owens R.C., Ambrose P.G. Atimicribial safety: focus on fluoroquinolones // Clin. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 41 (Suppl. 2). – P. 144–157.



ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского НАМН Украины»,
г. Харьков

Современный взгляд на антитиреоидную терапию

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) — одно из распространенных заболеваний щитовидной железы (ЩЖ), которое в среднем наблюдается у 1–2% населения. Пик заболеваемости отмечается в возрастном интервале 20–40 лет, женщины болеют примерно в 7–10 раз чаще мужчин [1]. ДТЗ относится к органоспецифическим аутоиммунным заболеваниям, в 80–85% случаев синдром тиреотоксикоза обусловлен именно ДТЗ [2].

Частота ДТЗ в Украине за последние 10 лет остается относительно стабильной — 80–83 случая на 100 тысяч населения [3].

Несмотря на относительно стабильные показатели заболеваемости, в проблеме диагностики и лечения ДТЗ имеются определенные трудности, связанные с изменениями клинической картины течения заболевания в последние годы.

Обсуждается патогенетическая значимость различных дополнительных факторов развития ДТЗ, к которым относятся: генетическая предрасположенность, патологическая экспрессия антигенов II класса главного комплекса гистосовместимости тиреоцитов, количественная неполнота Т-супрессоров, влияние факторов окружающей среды (стресс, инфекции, количество йода в воде и почве и т.д.).

При подозрении на гипертиреоз в первую очередь необходимо определить уровень тиреоидных гормонов и тиреотропного гормона (ТТГ). Диагностически значимым является повышенный (или на верхней границе нормы) уровень тироксина (T4) или трийодтиронина (T3) в крови в сочетании со сниженным уровнем ТТГ. Гипертиреоз гипофизарного генеза встречается редко, поэтому если ТТГ не снижен, диагноз нельзя считать достоверным без дополнительных методов обследования (визуализация гипофиза). Уточнить причину тиреотоксикоза помогает сцинтиграфия ЩЖ, определение тиреоглобулина и антитиреоидных антител в крови (к тиреоидной пероксидазе, рецепторам ТТГ) [5, 6].

Первоочередной задачей лечения гипертиреоза является достижение эутиреоидного состояния и купирование его сердечно-сосудистых проявлений. В настоящее время для лечения гипертиреоза используется три метода: консервативный (тиреостатики и симптоматические

средства), хирургический и терапия радиоактивным йодом.

Интересно, что в разных странах стратегия лечения гипертиреоза отличается. Так, в США у 70–90% пациентов терапией первой линии является лечение радиоактивным йодом. Этот метод в США разрешен к применению в амбулаторных условиях, чем и обусловлена его значительно более высокая популярность по сравнению с другими странами. Вместе с тем, этот метод имеет ряд ограничений. Противопоказаниями к применению радиоийодтерапии являются беременность и лактация. Планирование беременности можно начинать не ранее чем через 4 месяца после завершения лечения. Примерно у трети пациентов первый курс лечения оказывается недостаточно эффективным и возникает необходимость в повторном курсе. Не следует забывать, что частым последствием радиоийодтерапии является развитие гипотиреоза (от 25–50% пациентов через 1 год и до 90% — спустя 10 лет), что требует постоянной заместительной гормонотерапии.

По указанным причинам, а также в связи с организационными моментами (не разрешено проводить в амбулаторных условиях из-за норм радиационной безопасности) в Европе радиоийодтерапию используют значительно реже.

Таким образом, в европейских странах в качестве терапии первой линии рекомендовано использовать тиреостатики. По данным Европейской тиреоидной ассоциации антитиреоидные препараты назначаются в 84% случаев, тогда как тиреоидэктомия выбирается в качестве терапии первой линии всего у 10% пациентов, а радиоийодтерапия — только у 6% больных. Если консервативная терапия не оказывает должного эффекта, врачи в 43% случаев прибегают к хирургическому вмешательству, в 25% — выбирают радиоийодтерапию, а для трети пациентов (32%) — повторный курс тиреостатиков.

Выбор в пользу тиреостатической терапии в странах Европы обусловлен тем, что позволяет добиться ремиссии со значительно меньшим риском развития гипотиреоза, чем в случае радиоийодтерапии и хирургического лечения. Так, по данным литературы частота достигаемой ремиссии в европейских странах выше, чем в США, и составляет 50–60% через 5–6 лет после проведенного лечения.

Еспа-карб

КАРБІМАЗОЛ



Новий в Україні препарат для лікування гіпертиреозу

- Багаторічний досвід застосування в європейських країнах
 - Сприятливий профіль безпечності
 - Можливість гнучкого підбору дозування
 - Доведена ефективність*



* Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism (Review). Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS. The Cochrane Library 2010, Issue 1.
Інформація для медичних і фармацевтических працівників. Представництво в Україні: 02002, Київ, вул. Р. Окіпної, 117
www.esparma.com.ua *******

* * *

esparma®



Общепринятым показанием для назначения консервативного лечения являются две клинические ситуации:

- в качестве базового длительного курса лечения в течение 12–18 месяцев (более высокой эффективности можно ожидать у лиц с умеренным увеличением объема щитовидной железы);
- для достижения эутиреоза перед оперативным лечением и радиоийодтерапией.

Украина, традиционно ориентируясь на европейские стандарты диагностики и лечения, разделяет основные европейские подходы к терапии. Первой линией в лечении гипертиреоза в нашей стране является назначение тиреостатиков. При выборе конкретного препарата, безусловно, будет не лишним учитывать опыт европейских коллег.

В качестве основных тиреостатических препаратов на протяжении многих десятилетий в клинической практике во всем мире используются тионамиды: карбимазол, тиамазол, пропилтиоурацил.

Механизм действия этих препаратов заключается в подавлении действия тиреоидной пероксидазы, окисления йода, йодирования тиреоглобулина и конденсации йодтирозинов [2]. Другими словами, они блокируют выработку гормонов щитовидной железы, что дает возможность проводить коррекцию гиперфункции щитовидной железы независимо от ее этиологии. В Великобритании, Австралии, Новой Зеландии и ряде других стран именно карбимазол является препаратом первого выбора среди тиреостатиков. Карбимазолу часто отдают предпочтение из-за удобства его применения — всего один раз в сутки, что существенно повышает комплайанс. Согласно современным рекомендациям ATA/AACE (2011) пропилтиоурацил следует использовать только у беременных в первом триместре и при непереносимости тиамазола и карбимазола, принимается он 3 раза в сутки [7]. Говоря о переносимости лечения тиреостатиками, следует отметить важное преимущество карбимазола по сравнению с тиамазолом. Хотя прямое сравнение препаратов не проводилось, однако есть данные Кокрановского обзора, о том, что **более благоприятный профиль безопасности имеет карбимазол.**

В начале лечения доза карбимазола составляет 20–40 мг. Дозу титруют в зависимости от выраженности гиперфункции щитовидной железы до достижения эутиреоидного состояния пациента, чтобы снизить риск гипотиреоза. Дальнейшее лечение проводят одним из двух способов. В первом случае после достижения эутиреоидного состояния можно снизить дозу препарата до поддерживающей — 5–15 мг в сутки. Такую терапию продолжают на протяжении 12–18 месяцев. У детей длительность терапии тиреостатиками может быть больше 2 лет. При этой схеме рекомендован постоянный контроль функции щитовидной железы с соответствующей коррекцией дозы для поддержания эутиреоидного состояния. Технически более простым является режим блокирования — замещения. В таком случае пациент продолжает принимать дозу тиреостатика, которая обеспечила достижение эутиреоидного состояния (15–20 мг в сутки), и дополнительно — 25–50 мкг тироксина в сутки с целью исключения риска развития гипотиреоза. Есть мнение, что второй подход более эффективен с точки зрения снижения

риска рецидива, но, в то же время, этот подход ассоциируется с более высокой частотой нежелательных явлений.

Критерием адекватности терапии гипертиреоза является стойкое поддержание нормального уровня T₄ и ТТГ в течение 1 года после завершения лечения, что расценивается как наступление ремиссии [8, 9].

Карбимазол, хорошо зарекомендовавший себя в Европе, в Украине используется с 2013 года.

Карбимазол (1-метил-2-тио-3-карбетоксиimidазол) является неактивным соединением, но после абсорбции в желудочно-кишечном тракте он полностью конвертируется в активную форму и оказывает должное терапевтическое воздействие. **Замена тиамазола на карбимазол сопровождается уменьшением побочных эффектов и исчезновением имеющихся аллергических проявлений, что и позволяет больным продолжить лечение ДТЗ** [10]. Во многих странах для лечения гипертиреоза доступны оба препарата, как тиамазол, так и карбимазол. Это позволяет врачу-практику выбрать наиболее подходящий препарат с учетом индивидуальных особенностей течения заболевания, переносимости терапии и удобства применения.

В течение последнего года многим отечественным эндокринологам уже удалось получить опыт использования одного из самых часто назначаемых тиреостатиков в мире — карбимазола. Этот препарат применяется уже много десятилетий, он всесторонне изучен и является препаратом первого выбора при гипертиреозе во многих странах мира. **В Австралии, например, карбимазол — единственный рекомендованный сегодня представитель группы тионамидов, внесенный в протоколы лечения гипертиреоза.**

В Украине карбимазол представлен единственным лекарственным средством — препаратом ЭСПА-КАРБ, который производится в Германии. Для большего удобства применения на разных этапах антитиреоидной терапии ЭСПА-КАРБ доступен в двух дозировках — 5 мг и 10 мг. Важным преимуществом препарата ЭСПА-КАРБ по сравнению с другими антитиреоидными лекарственными средствами является его экономическая доступность широкому кругу украинских пациентов при высокой эффективности.

Совсем недавно в Украинском научно-практическом центре эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины проведено исследование по оценке спектра действия, терапевтической эффективности и переносимости препарата ЭСПА-КАРБ в сравнении с тиамазолом (Мерказолил — «Здоровье») [12]. В исследовании участвовало 55 пациентов в возрасте 23–68 лет со впервые выявленным тиреотоксикозом. В результате проведенной работы установлена большая эффективность карбимазола в сравнении с тиамазолом, проявляющаяся:

- более быстрым достижением клинического эффекта и компенсации тиреотоксикоза;
- уменьшением объема щитовидной железы (рис. 1);
- более выраженным снижением уровня антител к рецепторам ТТГ (рис. 2);
- снижением уровня свободных Т₃ и Т₄ (рис. 3);

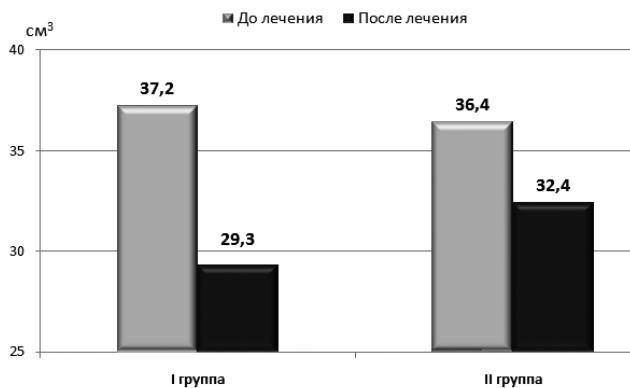


Рис. 1. Изменения среднего объема щитовидной железы у больных ДТЗ I группы (карбимазол) и II группы (тиамазол) под влиянием лечения [12]

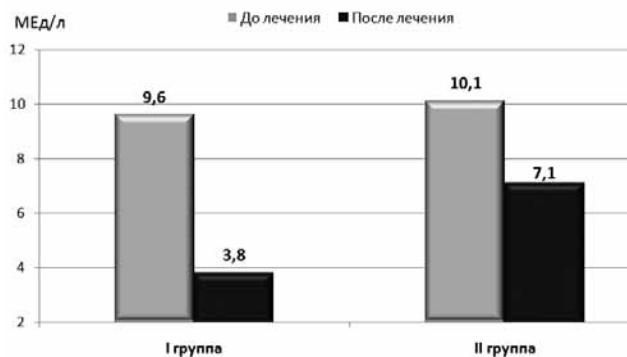


Рис. 2. Динамика показателей концентрации антител к рецепторам ТТГ у больных ДТЗ I и II групп под влиянием лечения [12]

• большим числом пациентов, у которых отмечена нормализация уровня ТТГ через 6 месяцев лечения (рис. 4) [12].

Показано, что использование карбимазола способствовало уменьшению суточной дозы тиреостатических препаратов у больных ДТЗ.

У больных ДТЗ на фоне лечения карбимазолом наблюдалось повышение количества Т-лимфоцитов супрессоров.

С учетом того, что длительность действия карбимазола непосредственно связана с концентрацией активного вещества в щитовидной железе, а не с периодом полувыведения из плазмы крови, это приводит к увеличению антитиреоидной активности препарата, а также способствует суточной длительности действия и возможности применять карбимазол 1 раз в сутки.

Таким образом, представленные положительные аспекты действия карбимазола позволяют рекомендовать его для широкого использования у пациентов с синдромом тиреотоксикоза.

Следует обратить внимание, что в лечении гипертиреоза важна как переносимость лечения с учетом его длительности (18–24 месяца), так и его результаты: быстрая нормализация уровней тиреоидных гормонов, уменьшение активности аутоиммунного процесса. Данные показатели непосредственно влияют на общее состояние пациентов на фоне лечения и прогноз заболевания. В связи с этим, преимущества ЭСПА-КАРБА как в переносимости, так и в быстроте эффекта помогут облегчить состояние многих больных с гипертиреозом, а также ускорить излечение заболевания.

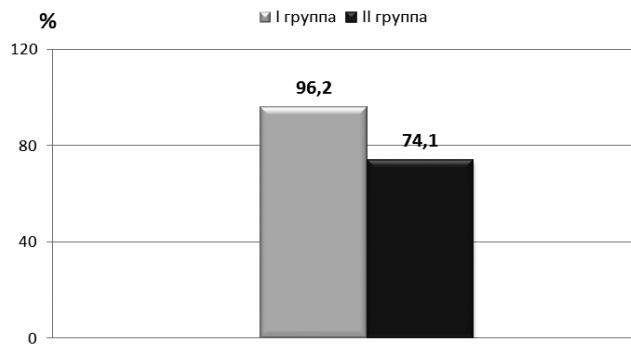


Рис. 3. Количество больных, которые достигли нормализации содержания периферических гормонов (свободного T4 и T3) через 90 дней наблюдения ($p<0,05$) [12]

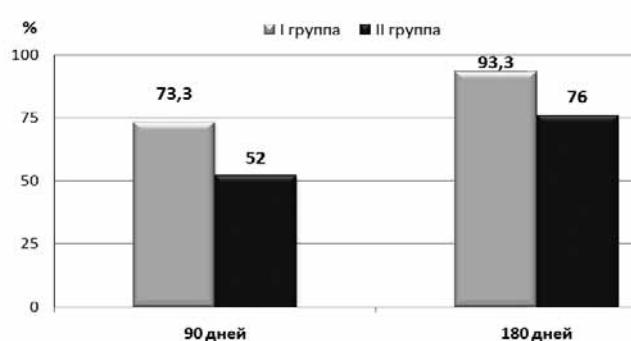


Рис. 4. Количество больных, которые достигли нормального уровня ТТГ в I и II группах [12]

Список литературы

- Incidence of hyperthyroidism in Stockholm, Sweden, 2003–2005 [Text] / M. Abraham-Nordling, O. Torring, M. Lantz [et al.] // Eur. J. Endocrinol. – 2008. – Vol. 158. – P. 823–827.
- Петунина Н.А. Болезни щитовидной железы [Текст] / Н.А. Петунина, Л.В. Трухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 2016 с.
- Тронько М.Д. Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2013 рік [Текст] / М.Д. Тронько // Ендокринологія. – 2014. – Т. 17, №1. – 36 с.
- Кравчун Н.А. Гипертреоз: клиника, диагностика, терапия [Текст] / Н.А. Кравчун // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2013. – №6. – С. 5–9.
- Кравчун Н.А. Диффузный токсический зоб, классические и атипичные формы (клиника, диагностика, лечение) [Текст] / Н.А. Кравчун // Пробл. ендокрин. патології. – 2006. – №2. – С. 88–94.
- 100 избранных лекций по эндокринологии / Под ред. Ю.И. Каракенцева, А.В. Казакова, Н.А. Кравчуна, И.М. Ильиной. – Харьков: С.А.М, 2009. – 948 с.
- Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists [Text] / R.S. Bahn, H.B. Burch, D.S. Cooper [et al.] // Endocr. Pract. – 2011. – Vol. 17 (3). – P. 456–520.
- Абрамова Н.А. Консервативное лечение болезни Грейвса: принципы, маркеры рецидива и ремиссии [Текст] / Н.А. Абрамова, В.В. Фадеев // Проблемы эндокринологии. – 2005. – Т. 51, №6. – С. 44–49.
- Мкртумян А.М. Заболевания щитовидной железы. Руков. для врачей / А.М. Мкртумян, С.В. Подачина, Н.А. Петунина. – М.: Медфорум, 2012. – 128 с.
- Паньків В.І. Тиреостатические препараты в терапии диффузного токсического зоба [Текст] / В.І. Паньків // Міжнарод. ендокринологіческий журн. – 2013. – №3 (51). – С. 1–7.
- Antithyroid drug regimen for treating Graves'hyperthyroidism (Review) [Text] / P. Abraham, A. Avenell, S.C. McGeoch [et al.] // The Cochrane Library. – 2010. – Issue 1.
- Паньків В.І. Порівняльна оцінка ефективності препарату ЕСПА-КАРБ у лікуванні хворих із гіпотиреозом [Текст] / В.І. Паньків // Міжнарод. ендокринол. журн. – 2014. – №4 (60). – С. 93–98.



Л.С. Манвелов, В.М. Тюрников, А.В. Кадыков,
НИИ неврологии РАМН, г. Москва, РФ

Принципы лечения и ведения больных невралгией тройничного нерва

Невралгия тройничного нерва (НТН) — заболевание, проявляющееся резкой лицевой болью в зонах иннервации его ветвей. Болевые приступы часто провоцируются легким прикосновением к коже так называемых курковых зон: участков губ, крыльев носа, бровей. В то же время, сильное давление на эти зоны облегчает приступ.

Тактика ведения больных НТН должна предусматривать:

- диагностику заболевания, включающую общее клиническое, отоларингологическое, стоматологическое и инструментальное обследование;
- выявление этиологических факторов;
- консервативное лечение;
- хирургическое лечение.

Основными целями лечения НТН являются купирование болевого синдрома и предупреждение рецидивов заболевания.

Консервативное лечение подразумевает лекарственное лечение и физиотерапию.

Примерно в 90% случаев НТН эффективно применение противоэпилептических препаратов. Первым из них был применен фенитоин, однако с 1961 года до настоящего времени широко применяется более эффективное средство — карбамазепин, справедливо считающийся препаратом первого выбора для лечения больных с НТН. Начальная доза составляет 200–400 мг в сутки, постепенно ее увеличивают до прекращения боли, в среднем — до 800 мг в сутки в 4 приема, затем уменьшают до минимально эффективной дозы. При лечении карbamазепином в 70% случаев удается купировать болевой синдром.

Препаратами второго ряда являются фенитоин, баклофен, валпроевая кислота, тизанидин, антидепрессанты.

Фенитоин при обострениях заболевания назначают в дозе 15 мг/кг внутривенно капельно в течение 2 часов однократно.

Баклофен принимают внутрь во время еды. Начальная доза — 5 мг 3 раза в сутки, последующее увеличение дозы — на 5 мг каждые 3 дня до достижения эффекта, но не более 20–25 мг 3 раза в сутки. Максимальная доза — 100 мг в сутки, назначаемая на короткое время в условиях стационара. Окончательная доза устанавливается так, чтобы при приеме препарата снижение мышечного тонуса не приводило к чрезмерной миастении и не ухудшало двигательные функции. При повышенной чувствительности начальная суточная доза баклофена — 6–10 мг с последующим медленным увеличением. Отменять препарат следует постепенно — в течение 1–2 недель.

Валпроевая кислота назначается в качестве терапии взрослым в начальной дозе 3–15 мг в сутки в 2 приема независимо от приема пищи. При необходимости дозу препарата увеличивают на 5–10 мг/кг в неделю. Максимальная доза составляет 30 мг/кг в сутки или 3000 мг в сутки. При комбинированном лечении взрослым назначают 10–30 мг/кг в сутки с последующим повышением на 5–10 мг/кг в неделю. Если принимается решение о переходе на внутривенное введение препарата, его выполняют через 4–6 часа после перорального приема в дозе 0,5–1 мг/кг в час.

Тизанидин назначается внутрь. Режим дозирования устанавливают индивидуально. Начальная суточная доза составляет 6 мг (1 капсула). При необходимости суточ-



ную дозу можно постепенно увеличивать — на 6 мг (1 капсула) с интервалами 3–7 дней. Для большинства больных оптимальная доза препарата составляет 12 мг в сутки (2 капсулы). В редких случаях может потребоваться увеличение суточной дозы до 24 мг.

Амитриптилин рекомендуется принимать внутрь после еды. Начальная доза взрослым составляет 25–50 мг на ночь, затем дозу увеличивают в течение 5–6 дней до 150–300 мг в сутки в 3 приема. Большая часть дозы принимается на ночь. Если в течение 2 недель не наступает улучшение, суточную дозу увеличивают до 300 мг. Больным в пожилом возрасте при легких нарушениях препарат назначается в дозе 30–100 мг на ночь. После достижения терапевтического эффекта переходят на минимальные поддерживающие дозы — 25–50 мг в сутки. Amitriptylin вводят внутримышечно или внутривенно капельно в дозе 25–40 мг 4 раза в сутки, постепенно заменяя приемом внутрь. Длительность лечения составляет не более 8–10 месяцев [2, 3].

Показана витаминотерапия, в основном — применение витаминов группы В. Хорошо зарекомендовали себя комбинированные препараты.

Прием анальгетиков считается малоэффективным. К тому же, употребление больших доз этих препаратов, связанное с желанием быстро купировать приступ, может привести к появлению абузусной головной боли.

Из физиотерапевтических методов в острый период заболевания и во время приступа показано умеренное тепловое воздействие: лампа «Соллюкс», электрическая грелка, ультрафиолетовое облучение больной половины лица. Анальгезирующее и противовоспалительное действие оказывают широко применяющиеся диадинамические токи. На курс лечения назначают 6–10 процедур, которые проводят ежедневно. Рекомендуют 2–3 таких курса с перерывом в 1 неделю. Кроме того, эту процедуру в течение 2–3 минут проводят на области височной артерии и звездчатого узла. При упорной боли с помощью диадинамических и синусоидальных модулированных токов вводят прокаин, тетракаин, эpineфрин. Анестезирующий эффект при этом выражен больше, чем при использовании гальванического тока. При длительном упорном болевом синдроме, хроническом течении заболевания увеличивают время воздействия диадинамическими токами до 8–10 минут. На курс лечения назначают 10–18 процедур с 4-дневным перерывом после 10 сеансов.

При лицевой боли, связанной с шейным остеохондрозом, симпатико-радикулярным симптомокомплексом хороший эффект дает воздействие ультразвуком не только паравертебрально, но и на места выхода тройничного нерва по 2 минуты на каждую точку через день. В результате такого воздействия лицевая боль не возобновляется в течение 1 года после лечения [4]. Противопоказаниями к лечению ультразвуком являются склонность к носовым кровотечениям, отслойка сетчатки глаза, острые воспалительные процессы в носовых пазухах, среднем ухе, нарушения мозгового кровообращения. В период лечения ультразвуком уменьшается не только болевой синдром, но и регионарные и общие вегетативно-сосудистые нарушения.

В подострый период при наличии триггерных зон применяется эндоназальный электрофорез 4% раствора прокаина и 2% раствора тиамина, продолжительность воздействия составляет от 10 до 30 минут. Кроме того, его можно осуществлять в виде полумаски и маски Бургонье (при двустороннем поражении нервов). Применяется также электрофорез дифенгидрамина, пахикарпина гидрояодида, платифиллина на большую сторону лица. При артрозе височно-нижнечелюстного сустава проводят электрофорез метамизола натрия, гиалуронидазы; при ревматической этиологии заболевания — салицилатов; при малярийной — хинина; при обменных нарушениях — йода и прокаина.

Эффективно также применение электрического поля ультравысоких частот в олиготермической дозе.

При хронических формах НТН, шейном остеохондрозе с лицевой болью тригеминального характера назначают массаж лица по 6–7 минут ежедневно или через день. Положительное воздействие оказывают грязевые аппликации на воротниковую область при температуре 36–37°C по 10 минут. На курс назначают 10 процедур. Используют озокерит, парафин или торф. Успешно применяют бальнеотерапию: сульфидные, морские, радоновые ванны. Нельзя переоценить благотворное воздействие лечебной гимнастики. Санаторно-курортное лечение в санаториях для больных с заболеваниями периферической нервной системы рекомендуют в теплое время года при хроническом течении заболевания и редких приступах. Положительно влияет рефлексотерапия (иглоукалывание, прижигание, лазеротерапия).

Если консервативная терапия оказывается неэффективной или наблюдаются выраженные побочные действия лекарств — обсуждается необходимость хирургического вмешательства.

В 1884 году американский хирург Д.Э. Мирс при хронической НТН впервые произвел удаление его ганглия. В 1890 году английский хирург У. Рос и американский хирург Э. Эндерюс независимо друг от друга разработали специальный метод удаления гассерова узла, который вошел в практику нейрохирургов в конце XIX и начале XX вв. В настоящее время при НТН используются следующие способы оперативного вмешательства:

- микрохирургическая декомпрессия нерва на выходе из ствола мозга;
- частичная сенсорная ризотомия;
- периферическая блокада или перерезка нерва проксимальнее узла Гассера;
- нейроэктомия;
- криохирургические методы;
- диатермокоагуляция;
- высокочастотное излучение.

Наиболее распространенными современными эффективными методами хирургического лечения НТН являются микроваскулярная декомпрессия и пункционные деструктивные операции. Среди деструктивных операций, входящих в состав арсенала хирургических вмешательств при НТН, выделяют чрескожную высокочастотную селективную ризотомию (ЧВСР), баллонную микрокомпрессию и глицероловую ризотомию [8].



Наиболее распространенным деструктивным методом является ЧВСР, представляющая собой контролируемую термическую деструкцию гассерова узла, которая препятствует передаче сенсорных импульсов и развитию болевых пароксизмов. Локация электрода контролируется по отношению к порциям узла. Этот метод успешно применяется в ведущих клиниках, занимающихся проблемой боли [1, 6, 7].

Значительный опыт ЧВСР накоплен в Mayfield Clinic Chincinati (доктор медицины John Tew). В этой клинике с использованием данного метода прооперировано более 3 тысяч больных. Хорошие результаты были получены у 93% больных. Рецидивы боли в течение 15 лет наблюдались у 25% больных [7]. Рецидивы болезни в течение первых 5 лет отмечены у 15% больных, до 10 лет — у 7%, от 10 до 15 лет — у 3% больных. Отмечается прямая связь между выраженностью гипалгезии после чрескожной ризотомии, частотой рецидивов боли и дизестезий. При достижении легкой гипалгезии после операции и наблюдении в течение 3 лет частота рецидивов боли достигала 60%, при этом дизестезии наблюдаются у 7% больных. При достижении выраженной гипалгезии и наблюдении больных в течение 15 лет частота рецидивов боли составила 25%, вероятность дизестезий увеличилась до 15%. При получении полной аналгезии после чрескожной ризотомии и наблюдении больных в течение 15 лет частота рецидивов боли наблюдалась в 20% случаев, число дизестезий увеличилось до 36%. Таким образом, наиболее благоприятным является второй вариант — достижение выраженной гипалгезии.

К сожалению, в нейрохирургические отделения довольно часто попадают больные с запущенными формами НТН, в том числе после многочисленных деструктивных процедур. Несомненно, это ухудшает функциональный результат нейрохирургических вмешательств и в некоторых случаях требует сложных и более опасных

операций на уровне центральной нервной системы [1, 5].

Преимущества ЧВСР: бескровность, быстрота и безопасность вмешательства, местная анестезия в качестве обезболивания и, наконец, высокий процент положительных результатов. ЧВСР гассерова узла при НТН и кластерной головной боли является высокоэффективным и безопасным методом хирургического вмешательства.

Обострения заболевания чаще всего бывают весной и осенью. При отсутствии рецидивов прогноз благоприятный.

Список литературы

- Григорян Ю.А. Чрескожная высокочастотная, селективная ризотомия и микроваскулярная декомпрессия корешка тройничного нерва в лечении тригеминальной невропатии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1989.
- Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В., Манвелов Л.С. Невралгия тройничного нерва. В кн.: Практическая неврология / Под ред. А.С. Кадыкова, Л.С. Манвелова, В.В. Шведкова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — С. 26–27.
- Лекарственные средства / Под ред. Р.У. Хабриева, А.Г. Чучалина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 753 с.
- Стрелкова Н.И. Физические методы лечения в неврологии. — М.: Медицина, 1991. — С. 134–137.
- Оглезнев К.Я., Григорян Ю.А., Шестериков С.А. Патофизиологические механизмы возникновения и методы лечения лицевых болей. — Новосибирск: Наука, 1990. — 192 с.
- Broggi G., Franzini A., Lasio G. et al. Long time results of percutaneous retrogasserian Thermorhizotomy for essential trigeminal neuralgia consdarations in 1000 patients // Nerosurgery. — 1995. — Vol. 83. — P. 989–993.
- Taha J.M., Bumer U.R. A prospective 15-year follow up of 154 consecutive patients with trigeminal neuralgia treated by percutaneous stereotactic radiofre-quency thermal rhizotomy // J. Neurosurgery. — 1995. — Vol. 83. — P. 989–993.
- Wegel G., Kasey K. String Back Trigeminal neuralgia Association. 2000.

*Ранее статья была опубликована
в РМЖ, 2014, №16*



Д.Е. Коренюк, Ю.Н. Терзи, В.Я. Лагунов, А.Г. Антоненко,
Клинический онкологический диспансер, г. Днепропетровск

Эффективность применения препарата Инфулган в практике периоперационного обезболивания в онкологии

Ежегодно в Украине впервые диагностируются злокачественные новообразования приблизительно у 170 тысяч человек. В дальнейшем подвергаются комбинированному или комплексному лечению 32,5% из них, только хирургическому лечению — 35,3%, которое требует послеоперационного обезболивания. Особенностью больных со злокачественными новообразованиями является то, что в большинстве случаев — это люди пожилого возраста, имеющие ряд хронических заболеваний, а также то, что течение основного заболевания и предшествующая оперативному лечению химио- и лучевая терапия вызывают нарушения гомеостаза, требующие осторожного подхода к выбору методики обезболивания в послеоперационный период. Устранение послеоперационной боли по-прежнему остается важной проблемой. В настоящее время около трети больных после операции, несмотря на проводимую аналгезию, отмечают болевые ощущения разной степени выраженности. Постоянное пополнение арсенала анальгетических средств новыми препаратами, однако, до сих пор не привело к решению указанной проблемы.

Очевидно, требуется применение стратегий послеоперационного обезболивания, учитывающих патофизиологию болевого синдрома, общее состояние пациента, особенности фармакологического профиля препаратов, возможность сочетания различных методик с целью улучшения качества протекания послеоперационного периода.

В настоящее время такой подход реализован в концепции мультиodalной аналгезии, предполагающей комбинацию различных средств и методов обезболивания. Влияя на различные звенья ноцицепции, можно добиться более выраженного анальгетического эффекта меньшими дозами используемых средств, следовательно — снизить выраженность их побочных нежелательных эффектов.

Парацетамол является препаратом с доказанной эффективностью и безопасностью, рекомендованным к применению международными руководствами, такими как Acute Pain Management: Scientific Evidence (2005), Postoperative Pain Management — Good Clinical Practice (2005).

В связи с появлением на рынке Украины препарата Инфулган («Юрия-Фарм») теперь есть возможность использования инфузионной формы парацетамола как компонента мультиodalного обезболивания после операций на органах брюшной полости.

Цель исследования — оценить эффективность парацетамола в форме раствора для внутривенных инфузий как компонента послеоперационного обезболивания при операциях на органах брюшной полости в онкологии.

Материалы и методы исследования

Проанализирована интенсивность боли в течение первых трех суток после операции у 30 больных, подвергшихся абдоминальным операциям, относящимся к группе высокой травматичности (гастрэктомия, субтотальная дистальная резекция желудка, брюшно-анальная резекция и брюшно-промежностная резекция прямой кишки).

Возраст больных составил в среднем 62 года. Все пациенты относились к категории риска III по ASA. Вмешательства выполняли под комбинированным наркозом с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) эндотрахеальным методом с индукцией пропофолом или тиопентал-натрием, поддержанием низкопоточной анестезией сеофлюраном в сочетании с фентанилом и недополяризующими релаксантами. В исследование не включались пациенты с выраженной алиментарной недостаточностью, печеночной, почечной недостаточностью, а также наркоманией и хроническим алкоголизмом.

Все пациенты были разделены на 2 группы.

Пациенты обеих групп за 40 минут до операции получали стандартную премедикацию, включавшую раствор промедола 2% — 1 мл и раствор димедрола 1% — 1 мл.

Пациенты I группы получали после операции в течение всего периода наблюдения нестероидный противовоспалительный препарат — НПВП (кетопрофен 100 мг внутримышечно 2 раза в сутки) в сочетании с продленной эпидуральной аналгезией бупивакаином 2,5 мг/мл со скоростью 4 мл/ч, а также раствор промедола 2%

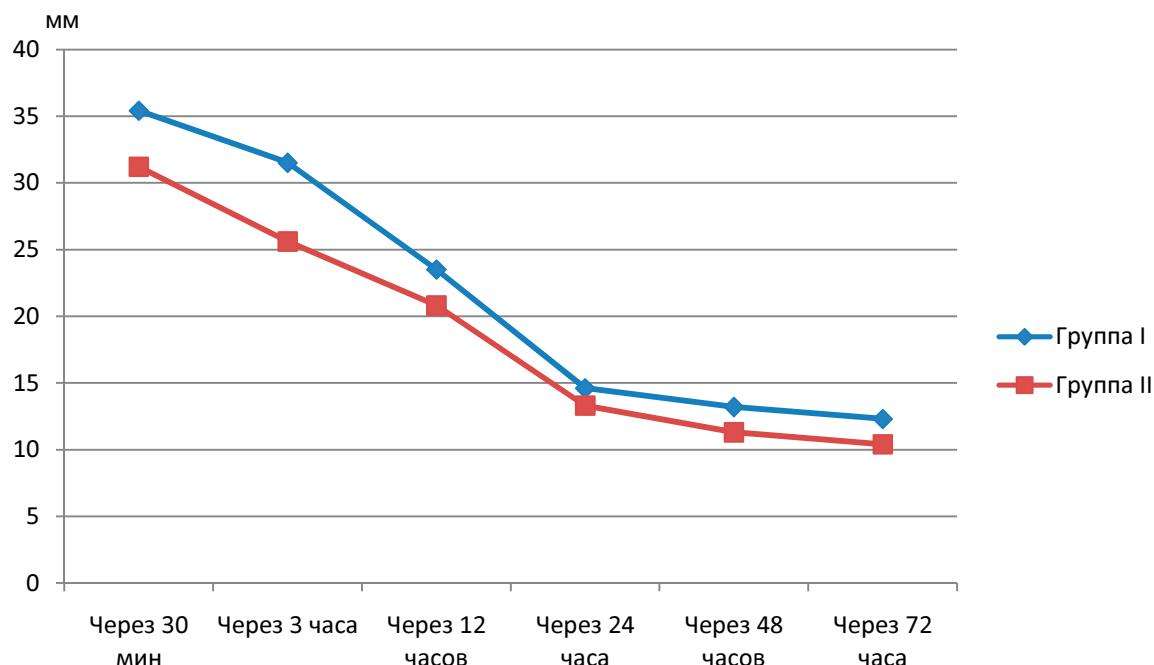


Рисунок. Интенсивность боли по ВАШ

Таблица 1. Оценка выраженности интенсивности боли по ВАШ (мм)

Время проведения оценки	Группа	
	первая	вторая
Через 30 мин	35,4	31,2
Через 3 часа	31,5	25,6
Через 12 часов	23,5	20,8
Через 24 часа	14,6	13,3
Через 48 часов	13,2	11,3
Через 72 часа	12,3	10,4

1 мл внутримышечно (1–2 введения) с последующим переходом на раствор трамадола 5% — 2 мл (до двух суток).

Пациентам II группы дополнительно к схеме послеоперационного обезболивания I группы применялся парацетамол (1 г в виде 15-минутной инфузии 4 раза в сутки); первая инфузия парацетамола — за 30 минут до окончания операции.

Наблюдение осуществляли в течение 3 суток с оценкой выраженности интенсивности боли пациентами при помощи визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) через 30 минут, 3 часа, 12 часов, 24, 48 и 72 часа после операции (табл. 1, рисунок).

Оценивали расход наркотических анальгетиков, использованных в послеоперационный период, срок от окончания хирургического вмешательства до подъема пациента в постели, продолжительность пребывания в стационаре (табл. 2).

Результаты и их обсуждение

Не было выявлено негативных побочных эффектов применения инфузии парацетамола в ходе исследования.

Больные во II группе были активизированы ранее, чем в I группе (см. табл. 2).

Сроки пребывания в стационаре больных обеих групп существенно не отличались (см. табл. 2).

Таблица 2. Оценка количества инъекций, времени активизации и пребывания пациентов в стационаре

Оцениваемый показатель	Группа	
	первая	вторая
Количество инъекций наркотических анальгетиков	7,0	5,4
Активизация пациентов, час	48±4	36±4
Пребывание в стационаре, сутки	12±2	12±2

Выводы

Мультимодальная аналгезия, включающая парацетамол в инфузионной форме, обеспечивала адекватное обезболивание в послеоперационный период у онкологических больных после абдоминальных вмешательств.

Применение упреждающей мультимодальной аналгезии с инфузией парацетамола позволяло снизить дозы используемых совместно наркотических анальгетиков, способствовало ускорению процесса реабилитации после абдоминальных онкологических операций.

Парацетамол является безопасным для применения у онкологических пациентов.

Список литературы

- Усенко Л.В., Воликов И.О. Сравнительная оценка различных вариантов упреждающей аналгезии при операциях у геронтологических больных // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2008. – №1. – С. 48–53.
- Сидоренко А.П., Турчановский Е.А., Мельник А.Ф. и др. Эффективность и безопасность применения внутривенного парацетамола в ранний послеоперационный период при малых оперативных вмешательствах // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2012. – №4–5. – С. 64–67.
- Овечкин А.М., Свиридов С.В. Послеоперационная боль и обезболивание: современное состояние проблемы // Медicina неотложных состояний. – 2011. – №6 (37). – С. 20–31.
- Srinivas Pyati, Tong J. Gan. Postoperative Pain Management // CNS Drugs. – 2007. – №21 (3). – P. 185–211.
- Postoperative Pain Management – Good Clinical Practice. General recommendations and principles for successful pain management. – 2005.
- Acute Pain Management: Scientific Evidence. Second edition. – 2005.
- Бюллетень Національного канцер-реєстру №14 – «Рак в Україні, 2011–2012».

Издания для врача-практика



«Практическая ангиология» — издание для практикующих врачей (кардиологов, неврологов, эндокринологов, сосудистых хирургов, кардиохирургов, терапевтов, семейных врачей), в основу редакционной политики которого положен комплексный, междисциплинарный подход к рассмотрению проблем сосудистой патологии. На страницах журнала обсуждаются вопросы лечения и профилактики таких распространенных заболеваний, как атеросклероз, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, инфаркт миокарда, инсульт, патология периферических артерий и вен, тромбоэмбические осложнения и др. В издании оперативно публикуются отечественные и зарубежные руководства по диагностике и лечению различной сосудистой патологии и ее осложнений, статьи ведущих зарубежных и отечественных авторов, результаты передовых клинических исследований, описание сложных клинических случаев. Ежегодно издается 4 номера журнала, а также сборник рекомендаций. Тираж журнала — 10 000 экземпляров.



«Рациональная фармакотерапия» — научно-практический журнал об эффективности, безопасности и целесообразности применения лекарственных препаратов.

В издании представлены результаты новых клинических исследований, данные доказательной медицины, фармакоэкономического анализа и многое другое.

Для терапевтов, семейных врачей и других медицинских специалистов, интересующихся вопросами рационального использования лекарственных препаратов.

Журнал издается 4 раза в год. Тираж журнала — 10 000 экземпляров.



«Астма и аллергия» — издание о новейших достижениях в лечении больных бронхиальной астмой, хроническим обструктивным заболеванием легких, аллергическим ринитом, другими аллергическими заболеваниями. Рассматриваются особенности течения бронхиальной астмы у детей и взрослых на фоне различной соматической и эндокринной патологии. Излагаются принципы достижения контроля бронхиальной астмы.

Для пульмонологов, аллергологов, врачей общей практики.

Периодичность выхода журнала — 4 раза в год. Тираж — 2 500 экземпляров.

Передплатний купон

Для оформлення передплати:

- Заповніть купон-замовлення.
- Оплатіть квитанцю в будь-якому банку (найменший комісійний збір в Ощадбанку).
- Купон-замовлення та квитанцю або їх ксерокопії надішліть на адресу редакції:
вул. Світлицького, 35а, 2-й пов., редакція журналу «Острые и неотложные состояния в практике врача», м. Київ, 04123 або факсом: (044) 391-31-40

**Увага! Передплата дійсна тільки після надходження
до редакції копії квитанції та купона-замовлення!**

КУПОН

П.І.Б.

Місце роботи (найменування медичної установи, відділення)

Спеціальність

Посада, учений ступінь

Домашня адреса:

вулиця, номер будинку, квартири, місто (село), область, індекс

Телефон / e-mail:

**Прошу оформити передплату на журнал
«Острые и неотложные состояния в практике врача» на 2015 рік**

ПОВІДОМЛЕННЯ

Отримувач платежу ТОВ «Інфомедія ЛТД»

Рахунок Код
отримувача ЄДРПОУ

Банк отримувача: філія «Розрахунковий центр
ПАТ КБ «Приватбанк» МФО 320649

Платник

Прізвище, ім'я, по-батькові

Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Дата	Сума
Передплата журналу «Острые и неотложные состояния в практике врача» на 2015 р.		

Касир

Підпис платника _____

КВИТАНЦІЯ

Отримувач платежу ТОВ «Інфомедія ЛТД»

Рахунок Код
отримувача ЄДРПОУ

Банк отримувача: філія «Розрахунковий центр
ПАТ КБ «Приватбанк» МФО 320649

Платник

Прізвище, ім'я, по-батькові

Поштовий індекс та адреса платника

Вид платежу	Дата	Сума
Передплата журналу «Острые и неотложные состояния в практике врача» на 2015 р.		

Касир

Підпис платника _____

Дорогие читатели!

Информируем Вас, что начата подписка на журнал

«Острые и неотложные состояния в практике врача»

на 2015 год

На страницах журнала рассматриваются темы:

- Анетезиология
- Интенсивная терапия
- Аналгезия
- Хирургия и травматология
- Реабилитация после операций и кризисных состояний
- Ревматология

Размещаются новейшие клинические рекомендации.

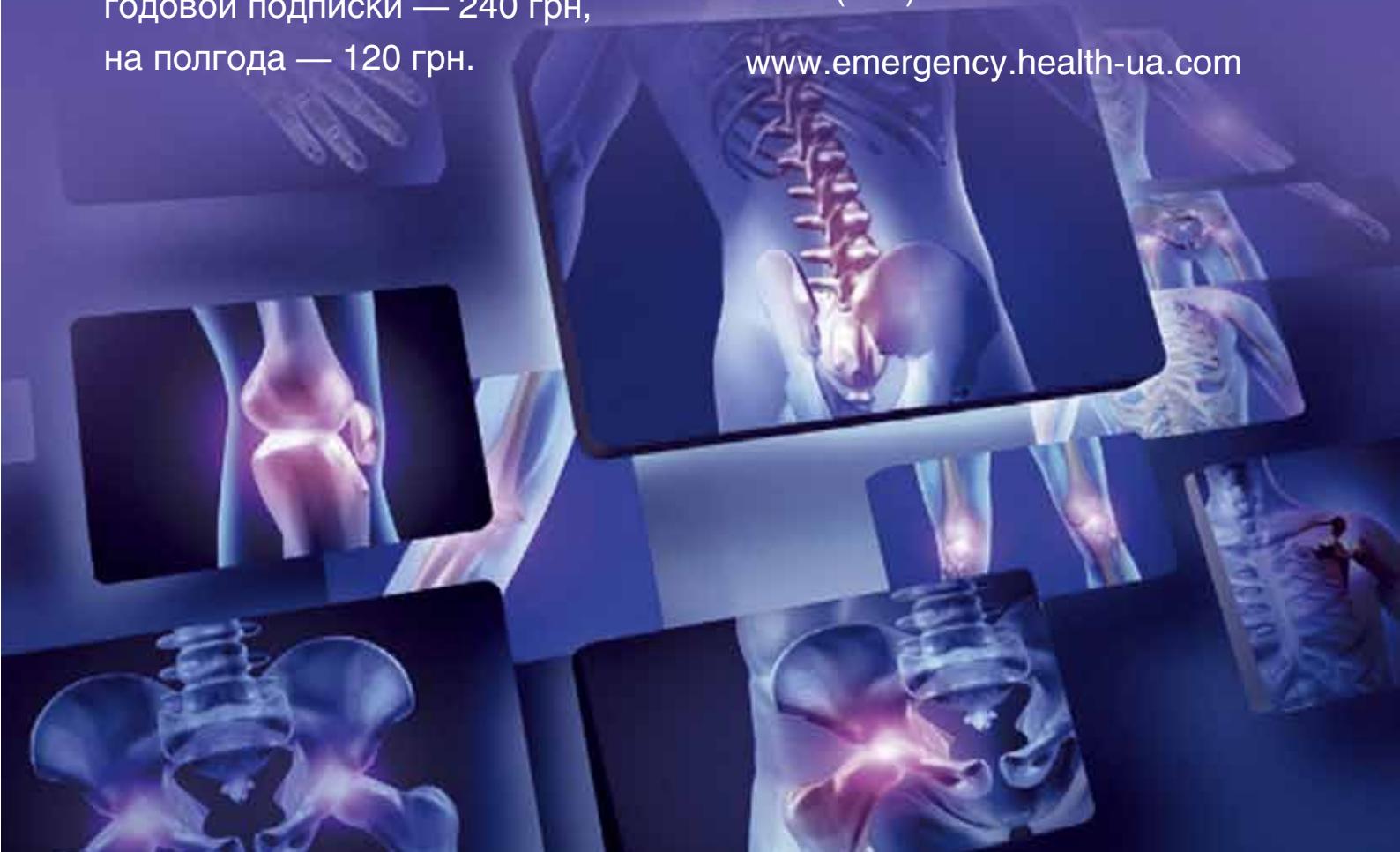
Журнал выходит 6 раз в году.

Стоимость
годовой подписки — 240 грн,
на полгода — 120 грн.

Подписной индекс — 95403.

Тел.: (044) 391-31-40

www.emergency.health-ua.com



ГОЛОВНІ ПОДІЇ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ



VI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ - ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ



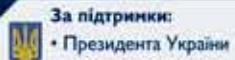
IV МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

«Впровадження сучасних досягнень медичної науки
в практику охорони здоров'я України»

15–17 квітня 2015 року

Україна, Київ,
вул. Салютна, 2-Б

За підтримки:



• Президента України



Під патронатом:

• Консультації Верховної Ради України з питань охорони здоров'я

Офіційна підтримка:



• Кабінету Міністрів України



• Державної служби України з лікарських засобів

• Кіївської міської державної адміністрації

Організатор:



LMT

Компанія LMT

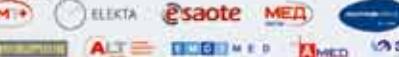
Міжнародні партнери:



Співорганізатори:



Партнери:



Генеральний партнер:



Leading Innovation >>



MEDICAEXPO

Міжнародна виставка охорони здоров'я

PHARMAEXPO

Міжнародна фармацевтична виставка

ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ ДЛЯ МЕДИЦИНІ, НОВИНКИ
ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ

У РАМКАХ ФОРУМУ ТА КОНГРЕСУ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ, ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ,
ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ, ВИДАЧА СЕРТИФІКАТІВ

Спеціальні програми:

- Організація та управління охороною здоров'я
- Дні лабораторної медицини
- Медична радіологія
- Онкологія
- Терапія
- Фізіотерапія та реабілітація
- HEALTH BEAUTY

Спеціальні напрямки:

- Хірургія та нейрохірургія
- Медicina невідкладних станів
- Акушерство, гінекологія та педіатрія
- Інфекційні хвороби та епідеміологія
- Організація та управління фармацією

ДОДАТКОВА ІНФОРМАЦІЯ НА САЙТІ WWW.MEDFORUM.IN.UA

Міжнародні інформаційні партнери: labor&more medicalsports network



CanBionics
Trade Contacts

Генеральний стратегічний партнер:
ДАСЛАНСЬКИЙ

Генеральний інформаційний
партнер виставки PHARMAEXPO:

Аптека
www.apteka.ua

Генеральний інтернет-партнер: **ZDOROV-INFO**

Офіційні інформаційні партнери: Здоров'я України



Генеральний інформаційний
партнер виставки PHARMAEXPO:

Аптека
www.apteka.ua

З питань участі у Форумі:

+380 (44) 526-93-09

З питань участі у Конгресі:

+380 (44) 526-94-87

+380 (44) 526-92-89

@ med@lmt.kiev.ua

@ expo@lmt.kiev.ua

@ congress@medforum.in.ua