



Здоров'я нації — добробут держави

Здоров'я України[®]

М Е Д И Ч Н А Г А З Е Т А

www.health-ua.com

Хірургія

Ортопедія. Травматологія

Інтенсивна терапія



№ 4 (46) 2021

15 000 примірників*

Передплатний індекс 49561



Доктор медичних наук,
професор
Наталія Матолінець

Клінічні та правові
аспекти констатації
смерті мозку

Читайте на сторінці **24**



Професор
Marzia Lugli

Стратегії лікування
пацієнтів із хронічними
захворюваннями вен
класу C0s-C1s
за класифікацією CEAP

Читайте на сторінці **16**



Доктор медичних наук,
професор
Ростислав Сабадош

Класифікаційна система
CEAP як стандарт звітності:
перегляд 2020

Читайте на сторінці **13**



Кандидат медичних наук,
доцент
Денис Миргородський

Особливості діагностики
та лікування ЗПА
в лікарській практиці

Читайте на сторінці **21**



Професор
Антоніо Монтеро

Пероральний
та ін'єкційний
декскетопрофен
у клінічній практиці:
розбір клінічних випадків

Читайте на сторінці **33**



Доведений та передбачуваний захист¹



Наявність
мультидозового
флакона²



Висока ефективність
та безпека, що доведено
клінічними дослідженнями¹



Шприц-доза
з захисною
системою голки³



SANOFI

Інформація про препарат: Клексан[®], розчин для ін'єкцій, КЛЕКСАН[®] 300, розчин для ін'єкцій по 10 000 анти-Ха МО/мл по 3 мл у багатодозовому флаконі № 1. РП № UA/10143/01/01, Наказ МОЗ України №527 від 25.02.2020, КЛЕКСАН[®], розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл по 2000 анти-Ха МО/0,2 мл, по 4000 анти-Ха МО/0,4 мл у шприц-дозах з захисною системою голки № 10. РП № UA/7182/01/01, Наказ МОЗ України №1500 від 02.07.2020, КЛЕКСАН[®], розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл, № 2: по 8000 анти-Ха МО/0,8 мл у шприц-дозі із захисною системою голки, РП № UA/7181/01/01, Наказ МОЗ України №978 від 26.04.2019. **Склад.** Діюча речовина: еноксапарин; 1 мл розчину містить еноксапарину натрію 10 000 анти-Ха МО, що еквівалентно еноксапарину натрію 100 мг; 1 шприц-доза містить 2000 МО анти-Ха/0,2 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 20 мг, або 4000 МО анти-Ха/0,4 мл, що еквівалентно еноксапарину натрію 40 мг, або 8000 анти-Ха МО/0,8 мл, що еквівалентно 80 мг еноксапарину натрію; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій (і спирт бензиловий в КЛЕКСАН[®] 300). Еноксапарин натрію — це біологічна речовина, яку отримують шляхом лужної деполімеризації бензильового ефіру гепарину, який походить зі слизової оболонки кишечника свиней. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Антитромботичні засоби. Група гепарину. Код АТХ B01A B05. **Показання.** Препарат показаний для застосування дорослим для: профілактики венозних тромбоемболічних (ВТЕ) ускладнень у хірургічних пацієнтів з помірним та високим ризиком, особливо у пацієнтів, які підлягають ортопедичним або загальному хірургічному оперативним втручанням, в тому числі оперативним втручанням з приводу онкологічних захворювань. Профілактики ВТЕ ускладнень у терапевтичних пацієнтів з гострими захворюваннями (такими як гостра серцева недостатність, дихальна недостатність, тяжкі інфекції або ревматичні захворювання) та зниженою рухливістю, які мають підвищений ризик виникнення венозної тромбоемболії. Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), за винятком випадків ТЕЛА, при яких може бути необхідним проведення тромболітичної терапії або хірургічного втручання. Профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу. При гострому коронарному синдромі: для лікування нестабільної стенокардії та інфаркту міокарда без підйому сегмента ST (NSTEMI), у комбінації з пероральним прийомом ацетилсалicyлової кислоти; для лікування гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI), в тому числі у пацієнтів, яким планується медикаментозне лікування або подальше черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до еноксапарину натрію, гепарину або його похідних, в тому числі інших низькомолекулярних гепаринів, або до будь-якої з допоміжних речовин. Наявність в анамнезі імуносупресивної гепариніндукованої тромбоцитопенії у межах останніх 100 днів за наявності циркулюючих антитіл. Активна клінічно значуща кровотеча і стан з високим ризиком виникнення кровотечі, в тому числі нещодавно перенесеної геморагічної інсульту, виразки шлунково-кишкового тракту, присутність зловисного новоутворення з високим ризиком кровотечі, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному мозку, спинному мозку або очях, відоме або підозрюване варикозне розширення вен стравоходу, артеріовенозні мальформації, судинні аневризми або серйозні вади розвитку інтраспінальних або інтрацеребральних судин. Спінальна або епідуральна анестезія або локальна анестезія або локаторіонарна анестезія, якщо еноксапарин натрію використовувався для лікування у межах попередніх 24 годин. **Додатково для КЛЕКСАН[®] 300:** підвищена чутливість до бензилового спирту; з огляду на вміст бензилового спирту еноксапарин натрію у формі випуску в багатодозових флаконах не повинен призначатися новонародженим та недоношеним новонародженим. **Спосіб застосування та дози.** Препарат не можна вводити внутрішньом'язово. Для профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень після оперативних втручання, лікування ТГВ і ТЕЛА, лікування нестабільної стенокардії та NSTEMI еноксапарин натрію слід вводити шляхом п/ш ін'єкцій. Для лікування гострого STEMI застосування препарату слід розпочинати з однократної ін'єкції з подальшим негативним п/ш введенням. Для профілактики утворення тромбів у екстракорпоральному кровообігу під час гемодіалізу препарат вводиться у артеріальну лінію діалітичного контуру. Див. повну інструкцію для медичного застосування препарату. **Побічні реакції.** Дуже часто: підвищення рівнів печінкових ферментів (головним чином рівнів трансаміназ більш ніж у 3 рази від верхньої межі норми). Часто: геморагічні явища, геморагічна анемія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз; алергічна реакція; головний біль; кропив'янка, свербіж, еритема; гематома у місці ін'єкції, біль у місці ін'єкції, інша реакція у місці ін'єкції (наприклад набряк, крововилив, гіперчутливість, запалення, об'ємне утворення, біль або інші реакції). **Категорія відпуску.** За рецептом.

*Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

1. Zafar Iqbal et al. Enoxaparin: a pharmacologic and clinical review Expert Opin. Pharmacother. (2011) 12(7):1157-1170. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН[®] 300, розчин для ін'єкцій по 10 000 анти-Ха МО/мл по 3 мл у багатодозовому флаконі № 1. РП № UA/10143/01/01, Наказ МОЗ України №527 від 25.02.2020. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КЛЕКСАН[®], розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл по 2000 анти-Ха МО/0,2 мл, по 4000 анти-Ха МО/0,4 мл у шприц-дозах з захисною системою голки № 10. РП № UA/7182/01/01, Наказ МОЗ України №1500 від 02.07.2020, КЛЕКСАН[®], розчин для ін'єкцій, 10 000 анти-Ха МО/мл, по 8000 анти-Ха МО/0,8 мл у шприц-дозі із захисною системою голки № 2. РП № UA/7181/01/01, Наказ МОЗ України №978 від 26.04.2019.

ТОВ «Санofi-Авентіс Україна» Україна, 01033, Київ, вул. Жилиньська, 48-50а, тел.: 0 (44) 354-20-00, факс: +380 (44) 354 20 01. www.sanofi.ua

MAT-UA-2001097 (31.12.20)

Інформація для лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

*Загальний наклад із 15.08.2014 р.

Флексбумін

людський альбумін

ПЕРШИЙ АЛЬБУМІН
В ЗАКРИТІЙ СИСТЕМІ^{1*}



ЗАКРИТА СИСТЕМА ДОСТАВКИ

на **73%** зниження
частоти клінічного сепсису²

на **23%** зниження
смертності пацієнтів²

при отриманні інтенсивної інфузійної
терапії завдяки переходу з відкритої
на закриту інфузійну систему

* Закрита система – пакетна система з розчином для інфузій, що має здатність до самостійного спадання протягом введення препарату без додаткового потрапляння до системи повітря (Graves N. et al. BMJ Open 2011;2:e000188). 1. Державний реєстр лікарських засобів України (<http://www.drz.com.ua/>). 2. Maki DG, Rosenthal VD, Salomao R, Franzetti F, Rangel-Frausto MS. Infection Control and Hospital Epidemiology. 2011 Jan; 32(1): 50-8.

ДІЮЧОЮ РЕЧОВИНОЮ препарату Флексбумін є людський альбумін (human albumin). ЛІКАРСЬКА ФОРМА. Розчин для інфузій. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА: кров та споріднені препарати; кровозамінники та білкові фракції плазми крові; альбумін. Код АТС B05A A01. ПОКАЗАННЯ. Відновлення і підтримання об'єму циркуляції крові при проявах недостатності об'єму і необхідності застосування колоїдів. Вибір альбуміну, а не штучних колоїдів, залежить від індивідуальної клінічної ситуації для кожного пацієнта на основі офіційних рекомендацій. ПРОТИПОКАЗАННЯ. Підвищена чутливість до альбуміну або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ. Концентрацію альбуміну, дозування та швидкість інфузії необхідно підбирати залежно від індивідуальних потреб пацієнта. Мішок об'ємом 100 мл містить 20 г альбуміну людини. Мішок об'ємом 50 мл містить 10 г альбуміну людини. Необхідна доза залежить від маси тіла пацієнта, ступеня тяжкості травми або хвороби, від тривалості втрат рідини та протеїну. Щоб визначити необхідну дозу, треба встановити відповідність об'єму циркулюючої крові і рівень неплазмового альбуміну. При введенні альбуміну людини необхідно регулярно перевіряти гемодинамічні характеристики, що включають: артеріальний тиск крові і частоту пульсу; центральний венозний тиск; тиск заклинювання легеневої артерії; діурез; концентрацію електролітів; гематокрит/гемоглобін; клінічні прояви кардіологічної/респіраторної недостатності (наприклад, диспное); клінічні прояви підвищення внутрішньочерепного тиску (наприклад, головний біль). Флексбумін можна вводити внутрішньовенно безпосередньо або після розведення ізотонічним розчином (наприклад, 5 % розчином глюкози або 0,9 % розчином натрію хлориду). Швидкість інфузії необхідно підбирати згідно з індивідуальними обставинами і показаннями. При плазмаферезі швидкість інфузії необхідно підбирати відповідно до швидкості виведення. ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ. Анафілактичні реакції, підвищена чутливість/алергічні реакції; головний біль, дисгевзія; інфаркт міокарда, фібриляція передсердь, тахікардія; артеріальна гіпотензія; набряк легень, задишка; блювання; кропив'янка, свербіж; озноб. КАТЕГОРІЯ ВІДПУСКУ. За рецептом. УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ: зберігати при температурі не вище 25°C! Зберігати у недоступному для дітей місці! РП UA/18128/01/01, затверджено Наказом МОЗ України №1285 від 01.06.2020. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість лікарського засобу Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел. (044) 390 0909. E-mail: AE.Ukraine@takeda.com. ТОВ «Такеда Україна»: 03110, м. Київ, вул. Солом'янська, 11, тел.: (044) 390 0909, www.takeda.ua



Закриті інфузійні системи — must-have відділення інтенсивної терапії

Пацієнти відділення інтенсивної терапії (ВІТ) мають підвищений ризик розвитку нозокоміальних інфекцій, у тому числі й інфекцій кровотоку, які значно збільшують тривалість перебування у стаціонарі, вартість лікування та смертність. Більшість інфекцій кровотоку пов'язані з використанням центральних венозних катетерів, без яких неможливо уявити медичну допомогу у ВІТ. У статті розглянуто особливості використання закритих інфузійних систем як способу зменшення захворюваності на інфекції кровотоку у пацієнтів ВІТ.

Ключові слова: закриті інфузійні системи, центральний венозний катетер, інфекції кровотоку.

Інфузійні системи для внутрішньовенного введення не є середньовічним винаходом, але ідея такого способу лікування виникла у Середні віки. Того часу проводилися експерименти з метою переливання крові від людини тваринам, від людини людині, проте вони не мали успіху й невдовзі були заборонені офіційним наказом Ватикану. Перший вдалий інфузійний пристрій був створений англійським архітектором та математиком сером К. Реном (1632-1723): він складався зі свинячого міхура та пташиного пера для письма. Завдяки своєму винаходу Рену вдалося вводити сторонні речовини у кровоток собаки. Його інфузійний пристрій, хоча й був складним у застосуванні, проклав шлях до майбутніх інфузійних систем, які використовуються сьогодні.

На початку 30-х років XIX ст. лікар Т. Латта у журналі The Lancet опублікував дані про ефективність введення у кров солоної води при лікуванні холери. Через декілька років лікарем Дж. Бланделлом було вперше виконано успішне переливання людської крові під час післяпологової кровотечі. Пізніше, у 1881 році, пацієнту було вперше успішно введено внутрішньовенно «фізіологічний розчин кухонної солі». Цікаво, що лише у 1940-х роках медсестрам дозволили проводити внутрішньовенну терапію

(до цього часу венопункція вважалася виключно лікарською маніпуляцією).

У першій половині XX ст. розчини для інфузії містилися у відкритих контейнерах, які накривали марлею, щоб запобігти забрудненню. У 1930-х роках розчини почали зберігати у скляних вакуумних пляшках, а ще через кілька десятиліть — у поліетиленових пакетах. Сьогодні в усьому світі використовуються три типи контейнерів для інфузійних розчинів: жорсткі, напівжорсткі та гнучкі (таблиця), які є складовою двох типів інфузійних систем. Перший тип, відкриті інфузійні системи (використовуються жорсткі та напівжорсткі контейнери), потребує доступу повітря ззовні для спорожнення контейнера. Другий тип — закриті, що являють собою нерозбірну систему з гнучким контейнером, використання якої не потребує потрапляння повітря всередину [1].

Відкриті системи використовувалися у світовій практиці понад 75 років, доки у 1971 році у США не стався загальнонаціональний спалах інфекції *Enterobacter cloacae*, причиною якої було внутрішнє забруднення корків скляних пляшок із розчинами для внутрішньовенної інфузії одного американського виробника (CDC, 1971). До початку 1980-х років Північна Америка

та Західна Європа повсюдно перейшли на використання закритих систем [1].

Центральні венозні катетери (ЦВК) є найважливішими пристроями, які використовуються у пацієнтів ВІТ, адже вони дозволяють вводити лікарські засоби, розчини та продукти крові безпосередньо у центральну венозну систему, а також проводити гемодіалізу терапію та гемодинамічний моніторинг (Blot K. et al., 2014). Незважаючи на це ЦВК можуть піддавати тяжко хворих пацієнтів ризику розвитку ЦВК-асоційованих інфекцій кровотоку (ЦВК-АІК). ЦВК-АІК визначаються як інфекції крові, що починаються щонайменше через 48 год після встановлення центрального катетера й не пов'язані з іншим джерелом інфекції. ЦВК-АІК пов'язані зі збільшенням смертності та захворюваності, терміну перебування у стаціонарі та вартості лікування [2].

Міжнародний консорціум із контролю за нозокоміальними інфекціями (INICC) заявив, що загальна частота ЦВК-АІК у ВІТ у країнах Африки, Азії, Східної Європи та Латинської Америки становить 4,9 інфекції на 1000 днів використання центрального катетера, що майже у п'ять разів вище, ніж у США (Rosenthal V.D. et al., 2014). Цікавим є факт, що саме у цих регіонах ще досі використовують відкриті системи для інфузії [1].

Використання відкритих інфузійних систем асоціюється з підвищеною захворюваністю на інфекції кровотоку серед пацієнтів ВІТ, що доведено численними дослідженнями. Так, дослідження, проведене у чотирьох країнах (Аргентина, Бразилія, Італія та Мексика), у яких переходили з відкритих систем для інфузії на закриті, виявило, що частота ЦВК-АІК знизилася із 10,1 інфекції до 3,3 на 1000 днів використання центрального катетера, тобто частота ЦВК-АІК зменшилась на 64%. Крім того, результати цього дослідження продемонстрували зниження смертності на 91% (Maki D.G. et al., 2011). За результатами іншого дослідження, проведеного в Латинській Америці того ж року, виявлено, що відношення ризику розвитку ЦВК-АІК при використанні закритої та відкритої систем становило від 0,15 до 0,31 ($p < 0,001$), що свідчить про клінічно значуще зниження ризику (Graves N. et al., 2011). Метааналіз 7 досліджень ($n=4373$) показав, що використання закритих систем поряд зі зниженням інфекцій кровотоку на 67% асоціюється зі зменшенням показників внутрішньолікарняного сепсису на 73% і госпітальної смертності у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії на 23%. Тобто впровадження стратегії використання закритих інфузійних систем сприяє зменшенню захворюваності на інфекції кровотоку та смертності у пацієнтів ВІТ.

Крім того, М. Vilins та співавт. (2009) виявили, що захворюваність на ЦВК-АІК залишається стало нижчою із часом при використанні закритих систем. Дослідники з Бразилії провели перспективне когортне дослідження ($n=1125$), за результатами якого виявили, що при використанні відкритих систем для інфузії швидкість виникнення ЦВК-АІК була значно вищою, ніж при використанні закритих систем (6,5 проти 3,2 ЦВК-АІК/1000 днів використання центрального катетера; відносний ризик [ВР] 0,49; 95% довірчий інтервал [ДІ] 0,26-0,95; $p=0,031$). Ймовірність розвитку ЦВК-АІК залишалася відносно сталою протягом усього часу використання ЦВК та закритої системи (з 0,8% [2-4-й день] до 0,7% [11-13-й день]), натомість невпинно зростала при використанні відкритої (з 1,5% [2-4-й день] до 2,3% [11-13-й день]) (рис. 1).

Пізніше подібні результати отримали й мексиканські дослідники (Rangel-Frausto M.S. et al., 2010): при використанні закритих систем ймовірність розвитку ЦВК-АІК залишалася відносно сталою протягом усього періоду застосування (рис. 2).

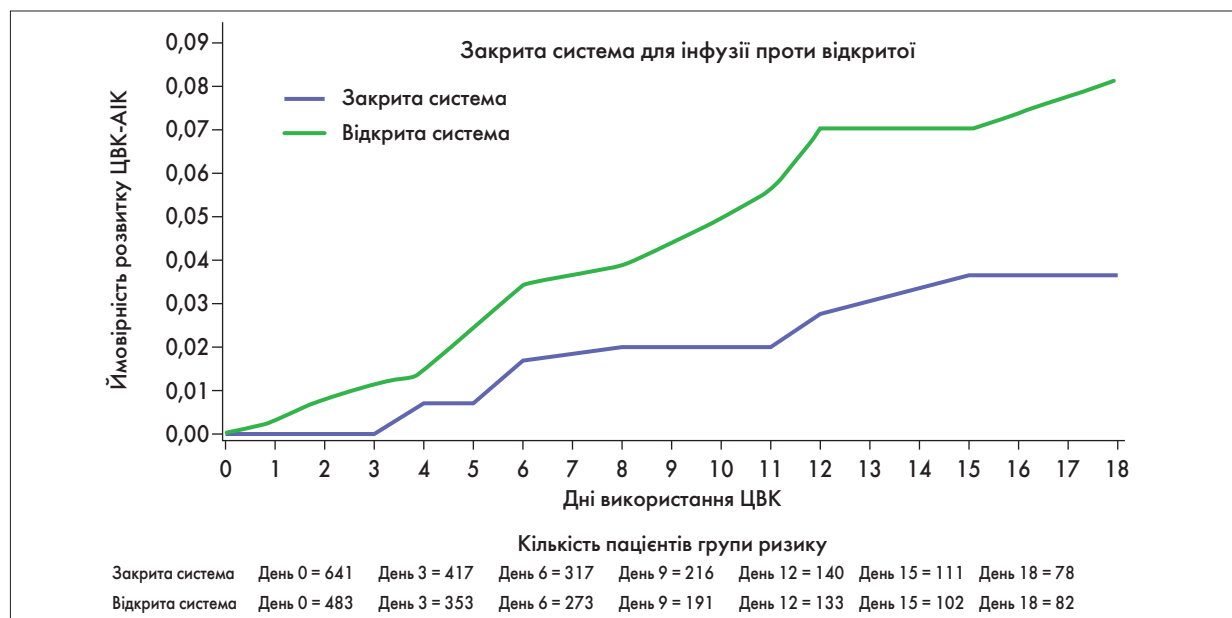


Рис. 1. Ймовірність розвитку ЦВК-АІК залежно від часу (Vilins M. et al., 2009)

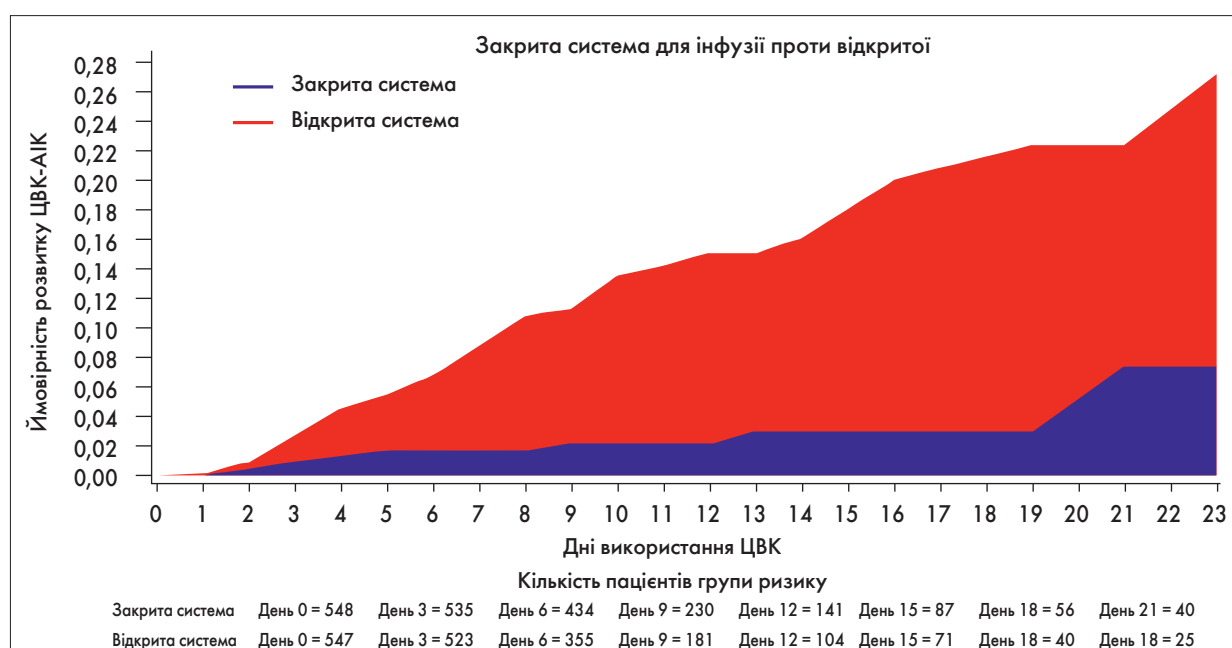


Рис. 2. Ймовірність розвитку ЦВК-АІК залежно від часу (Rangel-Frausto M.S. et al., 2010)

Продовження на стор. 7.

Фастум® гель

Кетопрофен 2,5 % гель



Лікування БОЛЮ в м'язах та суглобах¹



30, 50, 100 г гелю у тубі

1. Показання: посттравматичний біль у м'язах та суглобах, запалення сухожиль.

За повною інформацією щодо можливих побічних ефектів звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Фастум® гель, затвердженої наказом МОЗ України № 824 від 09.04.2020. Р.П. № UA/10841/01/01.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я, для медичних і фармацевтичних працівників.

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ФАСТУМ® ГЕЛЬ (FASTUM® GEL)

Склад. 1 г гелю містить кетопрофену 0,025 г. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні засоби для місцевого застосування. Код АТХ M02A A10.

Показання. Посттравматичний біль у м'язах та суглобах, запалення сухожиль. **Протипоказання.** Наявність в анамнезі гіперчутливості до будь-якої із допоміжних речовин лікарського засобу, наявність в анамнезі реакції фоточутливості, відомі реакції гіперчутливості, **вплив сонячних променів, навіть у вигляді розсіяного світла чи УФ-опромінення в солярії під час лікування і протягом двох тижнів після його припинення**, III триместр вагітності та інші.

Особливості застосування. Під час лікування та протягом 2 тижнів після його завершення рекомендується носити одяг, який закриває ділянку нанесення, для уникнення фоточутливості. 

Спосіб застосування та дози. Гель слід наносити тонким шаром (3-5 см) на уражені ділянки від 1 до 3 разів на добу, а для кращого проникнення застосувати легкі масажні рухи. **Побічні ефекти.** Іноді: місцеві шкірні реакції, такі як еритема, екзема, свербіж і відчуття печіння; рідко: дерматологічні реакції (фотосенсибілізація, бульозні висипи і кропив'янка); дуже рідко: пептична виразка, шлунково-кишкова кровотеча, діарея, контактний дерматит, ниркова недостатність або погіршення стану у разі наявності такої та інші. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник: А. Менаріні Мануфактурінг Логістік енд Сервісес С.р.Л. **Адреса.** Via Сете Санті 3, 50131 Флоренція (ФІ), Італія.

За повною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування лікарського засобу Фастум® гель № 824 від 09.04.2020.

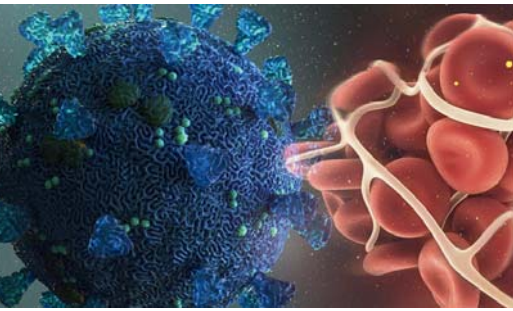
Представництво "Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ". Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, 7-й поверх.

Тел: +38 (044) 494 33 85, факс +38 (044) 494 33 89.

UA_Fas_07-2020_V1_Press. Останній перегляд 22.04.2020.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**



А. Чандра¹, У. Чакраборті², С. Гош¹, С. Дасгупта¹,
¹Медичний коледж та лікарня RG Kar, ²Інститут післядипломної медичної освіти та досліджень, Інститут неврології ім. Бангура, м. Колката, Індія

Тромбопрофілактика при коронавірусній інфекції: від рекомендацій до практики

Збільшення частоти тромбоемболій, спричинених COVID-19, стало глобальною проблемою. Вважається, що тромbogenний потенціал вірусу SARS-CoV-2 зумовлений його здатністю викликати надмірну запальну реакцію, що призводить до ендотеліальної дисфункції. Антикоагулянти залишаються основним засобом лікування тромбоемболії протягом десятиліть. Однак немає універсального консенсусу щодо часу проведення, дозування та тривалості антикоагулянтної терапії при COVID-19, а також щодо необхідності профілактичного введення антикоагулянтів після виписки. У статті переглянуті нинішні вказівки та рекомендації, а також поточні дослідження застосування антикоагулянтів при COVID-19 і запропонована стратегія щодо застосування цих препаратів під час пандемії.

Ключові слова: тромбопрофілактика, COVID-19, антикоагулянти, тромбоемболія, ендотеліальна дисфункція.

11 березня 2020 року інфекційне захворювання COVID-19 було оголошене Всесвітньою організацією охорони здоров'я пандемією і призвело до глобальної кризи системи охорони здоров'я. Протягом останніх кількох місяців у літературі з'явилася велика кількість даних про підвищений ризик тромбоемболії через COVID-19 [2]. Одна з гіпотез пояснює патофізіологію розвитку протромботичного стану при COVID-19 надмірною запальною реакцією, що призводить до активації каскаду згортання крові та uszkodження ендотелію [3, 4]. Сьогодні антикоагулянти при COVID-19 застосовуються навмання, адже не опубліковано чітких вказівок щодо вибору препаратів, а також оптимальних термінів, дозування та тривалості антикоагулянтної терапії. Більшість опублікованих на міжнародному рівні рекомендацій, заснованих на консенсусних заявах та висновках експертів, передбачають уведення терапевтичних доз гепарину лише пацієнтам із діагнозом чи підозрою на тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА) або тромбоз глибоких вен (ТГВ). Однак ці вказівки, включаючи рекомендації CHEST, рідко містять настанови щодо тромбопрофілактики після виписки пацієнта.

Типи антикоагулянтів та підходи до їх використання

Антикоагулянти є основою профілактики й лікування тромбозу. Вони класифікуються виходячи з механізмів дії.

Гепарин був першим справжнім антикоагулянтом. Очищений гепарин, включно з нефракціонованим (НФГ) та низькомолекулярним (НМГ) гепарином, діє, сприяючи утворенню проміжного комплексу «протезаза — гепарин — антитромбін», який, у свою чергу, сприяє пригніченню тромбіну та активованого фактора X (Ха) [7]. Він використовується для профілактики й лікування макротромбозів, таких як ТГВ та ТЕЛА. Кровотеча є основним ускладненням при використанні гепарину; крім того, у пацієнтів можуть виникати тромбоцитопенія (приблизно у 30%), облісіння, місцеві ускладнення та гіперкаліємія.

Історично антагоністи вітаміну К (АВК), такі як варфарин (дикумарол) та інші похідні кумарину, були одними з найперших антикоагулянтів, схвалених для клінічного застосування. Варфарин конкурентно пригнічує ген комплексу епоксидредуктази вітаміну К (VKORC1), що призводить до зниження печінкового синтезу вітаміну К-залежних факторів згортання крові, а також протеїну С та S. Терапія варфарином потребує ретельного моніторингу через вузьке терапевтичне вікно, взаємодію між препаратами та широкий діапазон дозування, необхідний для підтримки рівня міжнародного нормалізованого відношення (МНВ).

Розробка нових оральних антикоагулянтів (НОАК) дозволила підвищити рівень безпеки та ефективності терапії, до того ж лікування цими препаратами не потребує такого ретельного контролю дозування [10, 11]. НОАК включають два класи препаратів, а саме прямі інгібітори тромбіну, такі як дабігатран, та прямі інгібітори фактора Ха, такі як апіксабан, едоксабан та ривароксабан [12]. Побічні ефекти цих препаратів, не пов'язані

із кровотечами, відзначаються рідко, але включають тяжке ураження печінки та шлунково-кишкові розлади [13].

Фондапаринукс був схвалений для використання у США у 2001 році. Його антикоагулянтна дія досягається шляхом селективного пригнічення фактора Ха, опосередкованого антитромбіном [15]. Токсичність фондапаринуксу становить додаткову проблему через його тривалий період напіввиведення.

При виборі ідеального антикоагулянту для терапії будь-якого захворювання мають бути враховані різні специфічні для пацієнта фактори, такі як основний тромбоемболічний стан, наприклад ішемічний інсульт або фібриляція передсердь, а також прийнятний ризик кровотечі та наявність супутніх захворювань, таких як захворювання печінки або нирок [16].

Роль антикоагулянтів у профілактиці та лікуванні ТЕЛА

Рівень смертності від ТЕЛА досягає 30% протягом першого місяця від початку розвитку тромбоемболії, при цьому до 30% тих, хто вижив, мають рецидив ТЕЛА або стійку втрату працездатності [17, 18]. Враховуючи щорічний рівень захворюваності від 0,2 до 0,8 на 1000 випадків, було висунуто гіпотезу, що ТЕЛА має багатфакторну етіологію [19-21]. Гостра ТЕЛА потребує обов'язкової стратифікації ризиків для визначення відповідної терапевтичної тактики. Індекс оцінки тяжкості ТЕЛА (PESI) та його спрощений варіант (sPESI) є інструментами для ідентифікації пацієнтів із низьким та високим ризиком. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC), лікування гострої ТЕЛА високого ризику передбачає ранню оксигенацію, забезпечення гемодинамічної стабільності та лікування серцевої недостатності, включаючи введення вазопресорів та розширену підтримку життя (Advanced Life Support, ALS) у тяжких випадках [23].

Керівництво CHEST містить конкретні рекомендації щодо вибору антикоагулянту відповідно до фази венозної тромбоемболії (ВТЕ) [24]. У гострій фазі рекомендовано введення швидкодіючих парентеральних антикоагулянтів, таких як НФГ, НМГ або фондапаринукс. НМГ та фондапаринукс є кращими за НФГ через менший ризик кровотечі. НОАК, такі як апіксабан, також схвалені для лікування гострого ТГВ та ТЕЛА [25].

АВК із рекомендованим терапевтичним діапазоном МНВ від 2 до 3 (цільовий рівень

МНВ — 2,5) або НОАК, такі як дабігатран або ривароксабан, є кращими для тривалого (>10 днів) та подовженого (>3 міс) лікування ТЕЛА [23, 24].

Кілька ключових клінічних випробувань, що оцінювали ефективність АВК для вторинної профілактики, показали наступне:

- лікування АВК має тривати щонайменше 3 міс;
- ризик рецидиву ВТЕ після менш тривалої профілактики (3-6 міс) є вищим порівняно з більш тривалою (12-24 міс).

За оцінками Fernandes та співавт. (2019), тривала антикоагуляція може зменшити ризик рецидиву ВТЕ на 95% [26]. Однак це супроводжується збільшенням ризику кровотечі.

Спектр клінічних проявів COVID-19

Спектр клінічних проявів COVID-19 дуже широкий, починаючи від легкої інфекції верхніх дихальних шляхів і закінчуючи тяжкими формами захворювання, такими як небезпечна для життя пневмонія, гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), сепсис, коагулопатія та смерть. Крім характерних респіраторних проявів захворювання COVID-19 також асоціюється із численними позалегеновими проявами (табл. 1) [28].

Більшість тяжких проявів COVID-19 пов'язані з надмірною запальною реакцією. Переважною мішенню SARS-CoV-2 є епітелій дихальних шляхів, де вірус через рецептор ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (АПФ2) потрапляє всередину клітин-господарів [29]. Близько 83% клітин, що експресують АПФ2 у легенях, складають альвеолоцити II типу. Однак рецептори АПФ2 експресуються також клітинами серця, судин, мозку, кишечника та нирок, що пояснює патогенез позалегенових проявів COVID-19. Можливими механізмами позалегенових проявів, опосередкованих SARS-CoV-2, є надмірна та нерегульована імунна відповідь, порушення функції опосередкованих АПФ2 шляхів, uszkodження ендотелію через тромбозапалення та прямий вплив на тканини вірусних частинок [29].

Зміни коагуляції при COVID-19

Хоча респіраторні прояви є головною ознакою захворювання, за останні кілька місяців з'явилося багато даних про те, що COVID-19 асоціюється із порушеннями згортання крові, які можуть спричиняти такі тромботичні прояви, як ВТЕ і ТЕЛА [2]. Tang та співавт. (2020) у дослідженні за участю 183 пацієнтів

із пневмонією при COVID-19 представили первинні дані, що підкреслюють зміни параметрів згортання крові серед тих, хто вижив та не вижив [30]. Після вторинного аналізу цих даних було відзначено різке збільшення протромбінового часу (ПТЧ), активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ), фібриногену, D-димеру та продуктів розпаду фібрину (ПРФ), а також різке зниження рівня антитромбіну серед осіб, що не вижили.

Дослідження 1561 пацієнта з лабораторно підтвердженим COVID-19, проведене Yu та співавт. (2020), також показало значне підвищення параметрів згортання крові [31]. Авторами повідомлялося про збільшення D-димеру на 260% у пацієнтів із тяжким захворюванням, із його рівнем від 0,9 до 4,6 мкг/мл із середнім значенням 1,8 мкг/мл. Guan та співавт. (2020) відзначили аномально підвищені рівні D-димеру у 260 (46,4%) із 560 пацієнтів відділення інтенсивної терапії [32].

Точний механізм порушення функції згортання крові у пацієнтів із COVID-19 невідомий, оскільки сам вірус SARS-CoV-2 не має прокоагулянтної активності. Було запропоновано кілька гіпотез для розуміння патофізіології розвитку протромботичного стану при COVID-19 [33]. Одне з можливих пояснень — це вплив інфекції SARS-CoV-2 на окремі процеси тріади Вірхова, а саме: uszkodження ендотелію, сповільнення кровотоку та гіперкоагуляційний стан [3].

Тромbogenний потенціал SARS-CoV-2 в основному зумовлений комбінацією надмірної запальної реакції разом із тромбозапаленням та uszkodженням ендотелію. COVID-19 також асоціюється з підвищеною в'язкістю крові. У дослідженні, проведеному Maier та співавт. (2020), усі 15 оцінених пацієнтів мали в'язкість плазми, на 95% більшу за норму [34]. Пригнічення системи плазміногену, дисфункція тромбоцитів та активація комплексу при COVID-19 відповідають за розвиток гіперкоагуляційного стану. Застосування центральних венозних катетерів та штучна вентиляція легень (ШВЛ) разом із тривалою іммобілізацією у тяжкохворих пацієнтів можуть виступати додатковими факторами ризику розвитку тромбоемболії [35]. У кількох дослідженнях був виявлений можливий зв'язок між синтезом антифосфоліпідних антитіл, особливо вовчакового антикоагулянту (LAC), та COVID-19, що також може сприяти гіперкоагуляції. Bowles та співавт. (2020) виявили присутність LAC у 31 із 34 пацієнтів із підвищеним рівнем АЧТЧ [36].

Дослідження в Китаї показало, що до 40% пацієнтів із COVID-19 мали більший ризик розвитку ТГВ за шкалою оцінки ризику Падуа [39]. У французькій проспективній когорті ТЕЛА виникала незважаючи на профілактичну антикоагуляцію у 16,7% пацієнтів [40]. Нідерландське дослідження повідомило про частоту ВТЕ 27% незважаючи на тромбопрофілактику [41]. Італійське дослідження також виявило високий рівень ВТЕ — 22,2% [42].

Васкулопатія та тромбоз були виявлені у легеневих тканинах пацієнтів, які померли від тяжкої форми захворювання, під час аутопсії. Askermann та співавт. (2020) досліджували сім зразків легень пацієнтів, які померли від тяжкого COVID-19, і виявили в них, крім дифузного uszkodження альвеол та периваскулярної Т-клітинної інфільтрації, серйозні uszkodження ендотелію, посилений ангіогенез, а також поширений тромбоз у легеневих судинах [43].

Продовження на стор. 6.

А. Чандра¹, У. Чакраборті², С. Гош¹, С. Дасгупта¹,

¹Медичний коледж та лікарня RG Kar, ²Інститут післядипломної медичної освіти та досліджень, Інститут неврології ім. Бангурса, м. Колката, Індія

Тромбопрофілактика при коронавірусній інфекції: від рекомендацій до практики

Продовження. Початок на стор. 5.

Сучасні методи лікування COVID-19 також можуть бути пов'язані з порушеннями системи згортання крові, однак доказів у цій галузі вкрай бракує. Відомо, що кортикостероїди підвищують ризик ВТЕ. Утім дослідження RECOVERY широко виступало за використання низьких доз кортикостероїдів, а саме дексаметазону, для боротьби із запаленням та «цитокіновим штормом», вторинним до інфекції SARS-CoV-2 [44]. Кілька досліджень також намагалися оцінити прокоагулянтну дію ремдесивіру. У дослідженні Grein та співавт. було показано, що у 3 (5,66%) із 53 пацієнтів із діагнозом COVID-19 після введення ремдесивіру розвинувся ТГВ [45].

Рівень смертності при коагулопатіях, викликаних COVID-19

Частота тромбоемболій при COVID-19 у різних опублікованих звітах дуже різнилася. Зв'язок між смертністю у пацієнтів із COVID-19 та тромбоемболією також є предметом дискусій. У кількох дослідженнях виявлено, що тромбоемболічні прояви пов'язані зі збільшенням смертності та захворюваності у пацієнтів із COVID-19. Дослідження Zhang (2020) показало вищу смертність у пацієнтів із COVID-19 із тромбоемболією [46]. В іншому дослідженні Tang та співавт. (2019) виявили значно вищий рівень D-димеру та ПРФ на момент надходження до стаціонару серед пацієнтів, які потім померли, що вказує на гірший прогноз у пацієнтів із COVID-19 та коагулопатією [47].

Метааналіз Malas та співавт. (2020) показав загальну частоту артеріальної тромбоемболії (АТЕ) 2%, ВТЕ – 21%, ТГВ – 20% і ТЕЛА – 13% серед осіб, інфікованих SARS-CoV-2. Частота АТЕ, ВТЕ, ТГВ і ТЕЛА становила відповідно 5, 31, 28 і 19% у пацієнтів, які знаходилися у відділенні інтенсивної терапії [38]. Навпаки, у дослідженні Hippensteel (2020) автори не виявили істотної різниці у смертності серед тяжкохворих пацієнтів, але також відзначили більш високу поширеність ВТЕ у тяжкохворих пацієнтів із COVID-19 [48].

Антикоагулянти при COVID-19: сучасний консенсус

До цього часу не було завершено й опубліковано жодного великого надійного дослідження, де б висвітлювалися терміни початку, тривалість терапії, препарати вибору та їх дозування у пацієнтів із COVID-19; усі рандомізовані контрольовані дослідження тривають [49]. Настанови, опубліковані на міжнародному рівні до цього моменту, ґрунтуються лише на консенсусних та експертних висновках [55-57]. Таким чином, сьогодні відсутня надійна стратегія використання антикоагулянтів при COVID-19, і рішення щодо тромбопрофілактики приймаються окремо в кожному конкретному випадку.

Основним обмеженням наявних настанов є рекомендації призначення гепарину у терапевтичних дозах лише при діагностованих або підозрюваних макротромбозах (ТЕЛА/ТГВ), без урахування недіагностованих мікротромбозів. Не існує окремої системи оцінки ризику ВТЕ при госпіталізації пацієнта, специфічної для COVID-19. Хоча значно підвищений рівень D-димеру, швидше за все, асоціюється з ВТЕ, на даний момент важко визначити поріг, який можна використовувати лише для неінвазивної діагностики тромбозу [58]. Швидше, рішення про подальшу діагностичну візуалізацію має ґрунтуватися на загальній клінічній оцінці. D-димер може бути корисним при дослідженні на наявність можливої гострої ВТЕ/ТЕЛА у пацієнтів, у яких з'являється або посилюється задишка. Однак

загально визнано, що, хоча високий рівень D-димеру є доведеним негативним прогностичним фактором, його рівень не має впливати на тактику антикоагулянтної терапії.

Було проведено одноцентрове рандомізоване дослідження (n=20) для порівняння ефективності профілактичної та терапевтичної антикоагуляції у тяжкохворих пацієнтів на ШВЛ із високим рівнем D-димеру (>1000 мкг/л) [59]. Воно показало значне поліпшення оксигенації у групі, що отримувала терапевтичні дози антикоагулянтних засобів, хоча різниці між двома групами щодо внутрішньолікарняної або 28-денної смертності не відзначалося.

Наразі, після розгляду всіх консенсусних та експертних висновків, було сформовано наступні головні тези:

1. Парентеральні антикоагулянти показані будь-яким госпіталізованим пацієнтам, тобто рекомендовані при помірній, тяжкій та критичній формі захворювання.
2. НМГ/фондапаринукс є кращими за НФГ, оскільки не потребують моніторингу АЧТЧ і дозволяють зменшити контакт із медичним персоналом.
3. Еноксапарин є препаратом вибору серед НМГ.
4. Дозування антикоагулянтів:

I. Захворювання помірної тяжкості (пацієнт зі стандартним ризиком): стандартна профілактична доза, скоригована на вагу (наприклад, еноксапарин 40 мг один раз на день для дорослої людини вагою 70 кг із кліренсом креатиніну (CrCl) >30 мл/хв);

II. Тяжка та критична форми захворювання (пацієнт високого ризику: потребує інвазивної вентиляції/безперервного позитивного тиску в дихальних шляхах (CPAP)/неінвазивної вентиляції/високопоточної кисневої терапії, у тому числі з використанням назальної канюлі: середня доза НМГ (еноксапарин 40 мг двічі на день для дорослого вагою 70 кг із CrCl >30 мл/хв); III. Діагностований/підозрюваний макротромбоз (ТЕЛА/ТГВ): терапевтична доза (еноксапарин підшкірно 1 мг/кг/12 год або 1,5 мг/кг один раз на день);

IV. Ниркова недостатність: еноксапарин зі зменшенням дози є кращим порівняно з іншими препаратами НМГ та фондапаринуксом. НФГ із моніторингом АЧТЧ показані при швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) <15 мл/хв/1,73 м².

Тромбопрофілактика після виписки при COVID-19

Тромбопрофілактика після виписки пацієнтів із COVID-19 залишається предметом багатьох дискусій. Рутинне призначення пероральних антикоагулянтів усім пацієнтам із COVID-19 під час виписки не рекомендоване. Настанови Американського коледжу пульмонологів, опубліковані у CHEST, а також настанови Американського коледжу кардіологів (ACC), опубліковані у Журналі Американського коледжу кардіології, не розкривають питання тромбопрофілактики після виписки пацієнтів [5, 55]. Консensusна заява CHEST спростовує необхідність тромбопрофілактики, спираючись на відсутність доказів. Однак у рекомендаціях Національного

інституту здоров'я США (NIH), оновлених 11 лютого цього року, а також у рекомендаціях Міжнародного товариства із тромбозу та гемостазу (ISTH), рекомендаціях Британського торакального товариства (BTS) та Шотландської міжвузівської мережі рекомендацій (SIGN) є інформація щодо тромбопрофілактики після виписки на підставі висновків експертів [50, 51, 61, 62].

На підставі нинішніх рекомендацій, а також минулих та поточних досліджень щодо застосування антикоагулянтів можна зробити висновок, що пацієнти з помірним та тяжким перебігом захворювання, які відповідають будь-якому з нижченаведених критеріїв, були б ідеальними кандидатами для тромбопрофілактики після виписки [50]:

1. Модифікований показник ризику ВТЕ IMPROVE (MIV) ≥4 (табл. 2).
2. MIV ≥2 зі значенням D-димеру, у 2 рази вищим за верхню межу норми.
3. Вік ≥75 років.
4. Вік >60 років зі значенням D-димеру, у 2 рази вищим за верхню межу нормального діапазону.
5. Вік 40-60 років зі значенням D-димеру, у 2 рази більшим за верхню межу нормального діапазону, та ВТЕ або злякисним новоутворенням в анамнезі.

Таким чином, кандидатів на тромбопрофілактику слід оцінювати на ризик ВТЕ за допомогою показника MIV [63]. Також слід оцінити ризик кровотечі за оцінкою VTE-BLEED або HAS-BLED.

НОАК не потребують моніторингу МНВ і, таким чином, є кращими у цьому відношенні порівняно з АВК. Згідно з результатами дослідження, бажані НОАК включають ривароксабан (10 мг один раз на день), бетриксабан (160 мг у перший день, потім 80 мг один раз на день) та апіксабан (2,5 мг два рази на день) [63, 64].

При нирковій недостатності варфарин має перевагу перед НОАК. Однак при ШКФ 30-15 мл/хв/1,73 м² можна застосовувати 2,5 мг апіксабану двічі на день. При ШКФ <15 мл/хв/1,73 м² та пацієнтам із хронічною хворобою нирок (ХХН), які перебувають на діалізі, бажано уникати НОАК. Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) схвалило апіксабан у дозі 2,5 мг двічі на день при ШКФ <15 мл/хв/1,73 м² та 5 мг двічі на день у пацієнтів із ХХН, що перебувають на діалізі, оскільки він частково піддається діалізу. Однак, оскільки європейські рекомендації заперечують використання НОАК при ШКФ <15 мл/хв/1,73 м², можливо все ж раціонально уникати введення цих препаратів у таких випадках.

Що стосується тривалості антикоагулянтної терапії, то FDA рекомендує використовувати ривароксабан (10 мг на день) протягом 31-39 днів та бетриксабан (160 мг у перший день, потім 80 мг на день) протягом 35-42 днів. Експерти ACC запропонували розширену тромбопрофілактику з використанням НМГ або НОАК протягом максимум 45 днів у разі високого ризику ВТЕ, наприклад за рівня D-димеру, що більш ніж у два рази перевищує верхню межу норми, або за наявності активного онкологічного захворювання [55].

Натомість ISTH пропонує тривалість тромбопрофілактики 14-30 днів [54].

Після ретельного дослідження існуючих протоколів, поточних відомостей та досліджень було сформовано єдине керівництво щодо антикоагулянтної терапії у пацієнтів із COVID-19. У випадках помірного та тяжкого COVID-19 рекомендована антикоагуляція еноксапарином у комплексі з наступною профілактикою після виписки НОАК, такими як ривароксабан та апіксабан, для запобігання можливим недіагностованим мікротромбозам.

Основні тези

- ВТЕ, вторинна по відношенню до COVID-19, призводить до збільшення смертності.
- Переважна більшість пацієнтів мають недіагностовану тромбоемболію після COVID-19.
- Антикоагулянта терапія доцільна у помірних, тяжких та критичних випадках COVID-19.
- Еноксапарин є кращим низькомолекулярним гепарином для антикоагулянтної терапії у гострій фазі ВТЕ.
- Після оцінки ризику кровотечі у пацієнтів із високим ризиком тромбоемболічних подій можна розглядати профілактику після виписки.
- Ривароксабан та апіксабан є кращими для профілактики після виписки.

Актуальні питання дослідження

- Чи слід рекомендувати тромбопрофілактику антикоагулянтами після виписки усім госпіталізованим пацієнтам із COVID-19?
- Якщо так, якою має бути тривалість такої профілактики?
- Чи слід застосовувати прямі пероральні антикоагулянти у пацієнтів із COVID-19 та порушенням функції нирок?

1. Що з перерахованого є позалеженими проявами COVID-19?

- а. Міокардит
- б. Гостре пошкодження нирок
- в. Ендокардит
- г. Енцефалопатія
- д. Гіполікемія

2. COVID-19 сприяє виникненню коагулопатії за допомогою всіх перерахованих нижче механізмів, окрім?

- а. Запалення, що викликає ушкодження ендотелію
- б. Порушення функції тромбоцитів
- в. Активізація фактора X
- г. Активізація комплексу

3. Які з перелічених антикоагулянтів краще призначати пацієнтам із COVID-19 та порушенням функції нирок?

- а. НФГ
- б. Фондапаринукс
- в. Еноксапарин
- г. Варфарин
- д. Ривароксабан

4. Які з наведених антикоагулянтів є кращим вибором для тромбопрофілактики після виписки пацієнтів із COVID-19?

- а. Фондапаринукс
- б. Еноксапарин
- в. Варфарин
- г. Ривароксабан
- д. Апіксабан

5. Які фактори слід враховувати перед призначенням профілактики після виписки пацієнтам із COVID-19?

- а. Попередня ВТЕ
- б. Відома тромбофілія
- в. Імобілізація
- г. Рівень D-димеру
- д. Наявність вторинної бактеріальної інфекції

Відповіді

1. а+, б+, в-, д+, е-
2. а-, б-, в+, д+, е-
3. а-, б-, в+, д+, е-
4. а-, б-, в-, д+, е+
5. а+, б+, в+, д+, е-

Підготувала **Анастасія Романова**

Реферативний огляд за матеріалами: Chandra A., Chakraborty U., Ghosh S. et al. Anticoagulation in COVID-19: current concepts and controversies. Postgrad Med J 2021;0:1-8. doi:10.1136/postgradmedj-2021-139923.

Закриті інфузійні системи – must-have відділення інтенсивної терапії

Продовження. Початок на стор. 3.

Таблиця. Порівняльна характеристика контейнерів для інфузійних розчинів		
Тип контейнера для інфузії	Переваги	Недоліки
Жорсткі: виготовлені зі скла, поліетилену високої щільності або поліпропілену	- Прозорі; дозволяють провести належну візуалізацію й огляд вмісту - Градуювання легко читається - Інертні; не містять пластифікаторів	- Відкриті системи можуть збільшити ймовірність забруднення розчину - Крихкість скла - Потребують більше місця для зберігання - Жорсткість - Контейнер зі змішаних матеріалів - При проколюванні гумового корка у розчин для ін'єкцій можуть потрапляти частинки гуми
Напівжорсткі: виготовлені з поліетилену або поліпропілену	- Легка вага - Градуювання легко читається	- Відкриті системи можуть збільшити ймовірність забруднення розчину - Потребують більше місця для зберігання - Складний процес утилізації - Жорсткість - Крихкість - Несумісність із деякими лікарськими засобами - Піддаються проколюванню
Гнучкі: виготовлені з полівінілхлориду або ламінованого поліолефіну	- Повністю закрита система може знизити ризик зараження повітряно-крапельним шляхом - Компактність та зручність у зберіганні - Легка вага - Гнучкість - Можуть змінювати форму без тріщин та протікань	- Несумісність з деякими лікарськими засобами - Піддаються проколюванню - Градуювання важко читається

Також дослідження показало, що шанс інфікування кровотоку був значно знижений (на 81%) у разі використання закритих систем (коефіцієнт пропорційних небезпек Кокса становив 0,19, $p < 0,0001$), і при цьому показники смертності були статистично достовірно нижчими (23,4% проти 16,1%; ВР 0,69; 95% ДІ 0,54–0,88; $p < 0,01$).

Ще однією, не менш важливою, перевагою використання закритих систем є те, що це стратегія економії коштів за рахунок зниження рівня інфекцій кровотоку без збільшення витрат на лікування. Адже вони сприяють зменшенню призначень антибіотиків, не потребують відповідного нагляду з боку персоналу й скорочують тривалість госпіталізації.

Також їх застосування дозволяє знизити витрати, пов'язані з транспортуванням та утилізацією відходів.

N. Graves та співавт. (2011) проаналізували, що впровадження використання закритих систем у Латинській Америці зменшує фінансові витрати та смертність, тобто сприяє покращенню економіки країни. А у дворічному проспективному дослідженні типу «випадок – контроль», проведеному в одній італійській лікарні, нижчі показники ЦВК-АІК (3,5 проти 8,2 на 1000 днів використання ЦВК) при порівнянні закритої та відкритої систем зумовили скорочення тривалості госпіталізації на 8,86 дня (8,55 проти 17,41). Загальні прямі медичні витрати на одного пацієнта без ЦВК-АІК склали 9087 євро проти 18 241 євро у пацієнта із ЦВК-АІК (Tarricone W.T. et al., 2010).

Іншими важливими перевагами використання закритих інфузійних систем є їхня більша зручність у використанні (вони легші на 40%, небиткі, займають менше складського простору на 55–60%). Завдяки конструктивним особливостям підготовка закритої системи до початку інфузії потребує менше часу, усього 45 секунд, що вкрай важливо при наданні допомоги хворим у критичному стані.

Отже, перехід на закриті інфузійні системи є доцільним та економічно вигідним, адже їх використання знижує захворюваність, смертність, тривалість перебування пацієнтів у стаціонарі через нозокоміальні інфекції кровотоку, що підтверджено численними дослідженнями.

Література

- 1. The Joint Commission. Preventing central line-associated bloodstream infections: Useful Tools, An International Perspective. Nov. 20, 2013.
- 2. Foka M. et al. Prevention of Central Line-Associated Bloodstream Infections Through Educational Interventions in Adult Intensive Care Units: A Systematic Review. Cureus 13(8): e17293. August 18, 2021.

Підготувала **Марія Грицуля**



Здоров'я України

Шановні читачі!

Оформити передплату на наші видання Ви можете:

- ✓ через редакцію, написавши листа на адресу: podpiska@health-ua.com або за телефоном: (044) 364-40-28;
- ✓ через онлайн-сервіс передплати на сайті Укрпошти <https://peredplata.ukrposhta.ua>
- ✓ в будь-якому поштовому відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я. Медицина».
- ✓ через регіональні передплатні агентства.

Медична газета «Здоров'я України».

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

Передплатний індекс – 49561

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на 1 місяць – 128,65 грн.

Вартість передплати на півріччя – 251,30 грн.

Вартість передплати на рік – 497,60 грн.

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- ♦ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку згідно з такими реквізитами: р/р UA 413510050000026006636475400 в АТ «УкрСиббанк», МФО 351005, код ЄДРПОУ 38391849
- ♦ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників
- ♦ вказати адресу доставки примірників.

Наша адреса: «Медична газета «Здоров'я України», 04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35

Телефон відділу передплати +380(44) 364-40-28

e-mail: podpiska@health-ua.com

ПОВІДОМЛЕННЯ

Касир

Одержувач платежу: ТОВ «МЕДИЧНІ АСПЕКТИ ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ»

Код ЄДРПОУ 38391849

П/р UA 413510050000026006636475400

Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк»

МФО: 351005

Платник: П.І.Б.

Поштовий індекс та адреса платника

Період

Сума

Вид платежу

Період

Сума

Вид платежу

Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія. Ортопедія. Травматологія. Інтенсивна терапія» (передплатний індекс – 49561)

місяців (2022 р.)

Період

Сума

Вид платежу

Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія. Ортопедія. Травматологія. Інтенсивна терапія» (передплатний індекс – 49561)

місяців (2022 р.)

Період

Сума

Вид платежу

Підпис платника

Дата «__» __ 20__ р.

Підпис платника

Дата «__» __ 20__ р.

КВИТАНЦІЯ

Касир

Одержувач платежу: ТОВ «МЕДИЧНІ АСПЕКТИ ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ»

Код ЄДРПОУ 38391849

П/р UA 413510050000026006636475400

Банк отримувача: АТ «УкрСиббанк»

МФО: 351005

Платник: П.І.Б.

Поштовий індекс та адреса платника

Період

Сума

Вид платежу

Період

Сума

Вид платежу

Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія. Ортопедія. Травматологія. Інтенсивна терапія» (передплатний індекс – 49561)

місяців (2022 р.)

Період

Сума

Вид платежу

Передплата на «Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія. Ортопедія. Травматологія. Інтенсивна терапія» (передплатний індекс – 49561)

місяців (2022 р.)

Період

Сума

Вид платежу

Підпис платника

Дата «__» __ 20__ р.

Підпис платника

Дата «__» __ 20__ р.

Здоров'я України

7

Місце топічних НПЗП у клінічній практиці: п'ять розповсюджених міфів та фактів

М'язово-скелетний біль є надзвичайно поширеною проблемою у усьому світі. Його усунення потребує комплексного підходу з використанням немедикаментозних заходів та фармакологічного лікування, яке може включати препарати як місцевої, так і системної дії. Топічні нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) зручні та прості у використанні, але їх призначення й застосування часто обмежують міфи, які спростовуються у цій публікації.

Ключові слова: топічні нестероїдні протизапальні препарати, остеоартрит, біль у попереку, кетопрофен, м'язово-скелетний біль.

М'язово-скелетний біль — надзвичайно поширена проблема. Нещодавнє перехресне опитування M. Hagen (2020) більш ніж 52 тис. осіб у 14 країнах виявило, що близько половини респондентів переживали біль, асоційований з ураженням опорно-рухового апарату, який мав істотний вплив на їхнє життя. Дослідження H. Breivik (2006) показало, що пацієнти з м'язово-фасціальним болем стикалися з такими його наслідками: 19% хворих втратили роботу через біль, у 21% була діагностована депресія, а понад 40% повідомили про почуття безпорадності.

Для лікування м'язово-скелетного болю доцільно використовувати комплексні нефармакологічні (зниження ваги, фізіотерапія) та фармакологічні заходи (Alrushud, 2017). Було показано, що місцеве застосування НПЗП, таких як кетопрофен, диклофенак та ібупрофен, є ефективним для полегшення гострого й хронічного м'язово-скелетного болю.

Варто додати, що парацетамол має обмежену користь при остеоартриті (Machado G.C., 2020), а опіоїди взагалі часто неефективні при хронічному м'язово-скелетному болю й можуть викликати залежність (Megale R.Z., 2018).

НПЗП діють шляхом інгібування циклооксигенази, ферменту, що каталізує вироблення простагландинів і тромбоксану (Derry S., 2015). Пригнічення цього ферменту призводить до зменшення болю, лихоманки, агрегації тромбоцитів та запальної реакції (Jorge L.L., 2011). Місцеві НПЗП діють за тим самим механізмом, що й пероральні, але з локалізованою абсорбцією й ефектом. Місцеві НПЗП забезпечують знеболювальні концентрації у місці болю/запалення, без системного розподілу препарату (McPherson M.L., 2013). Незважаючи на переваги топічних форм НПЗП, навколо їх використання досі зберігається багато міфів, які обмежують їх призначення й застосування у пацієнтів із гострим і хронічним м'язово-скелетним болем.

Міф № 1. Топічні НПЗП не ефективніші за плацебо

Існує хибна думка, що топічні НПЗП при лікуванні болю працюють не краще за плацебо. Однак їхня ефективність була доведена у численних випробуваннях та метааналізах, де застосовувалися жорсткі критерії для включення результатів рандомізованих клінічних досліджень (РКД) (Rafanan B.S., 2017). Включені дослідження порівнювали місцеві НПЗП у формі крему, гелю, пластиру, розчину з плацебо.

Метааналіз 2004 року Mason та співавт. включав 14 досліджень застосування місцевих НПЗП у 1502 дорослих із хронічними порушеннями опорно-рухового апарату, 38% з яких мали остеоартрит коліна. Первинним результатом був показник клінічного успіху, який визначався як частка пацієнтів зі зменшенням інтенсивності болю на $\geq 50\%$ через 2 тижні або еквівалентним показником. Аналіз показав, що місцеві НПЗП за ефективністю значно перевершували плацебо (показник клінічного успіху становив 48% проти 26%).

До метааналізу Lin та співавт. (2004) було включено 13 РКД, що порівнювали місцеві НПЗП із плацебо або пероральними НПЗП у 1983 пацієнтів з остеоартритом, переважно коліна або кисті, які лікувалися до 4 тижнів. Було встановлено, що місцеві НПЗП значно ефективніші порівняно з плацебо у зменшенні болю та функціональному поліпшенні протягом перших 2 тижнів лікування. Сукупний ефект полегшення болю на 1-му та 2-му тижнях лікування становив 0,41 (95% довірчий інтервал [ДІ] 0,16–0,66) та 0,40 (95% ДІ 0,15–0,65) відповідно.

Останній Кокранівський огляд (2016) місцевих НПЗП у дорослих із хронічним м'язово-скелетним болем включав 39 РКД ($n=10631$) тривалістю від 2 до 12 тижнів (Derry S., 2016). Первинним показником результату був показник клінічного успіху (зниження інтенсивності болю на $\geq 50\%$). У дослідженнях тривалістю 6–12 тижнів кількість хворих, яких необхідно лікувати (number needed to treat, NNT) для отримання позитивного ефекту, становила 9,8 (95% ДІ 7,1–16) при місцевому застосуванні диклофенаку (6 досліджень; 2343 учасники; докази помірної якості) та 6,9 (95% ДІ 5,4–9,3) при місцевому застосуванні кетопрофену (4 дослідження; 2573 учасники; докази помірної якості). Таким чином, місцеві диклофенак і кетопрофен забезпечували хороший рівень знеболення при остеоартриті коліна у людей старше 40 років.

У дослідженні M. Serinken та співавт. (2016) порівнювали 2,5% місцевий кетопрофен (у формі гелю) із плацебо у пацієнтів, які зверталися до відділення невідкладної допомоги з розтягненням зв'язок щиколотки. Середнє зменшення болю у групах кетопрофену та плацебо за візуально-аналоговою шкалою через 15 хв становило 27 (19,8–33,4) та 9 (7,6–17) відповідно; через 30 хв — 42 (36–50,8) та 20 (17,6–24,4) відповідно. Поліпшення болю через 15 хв (середня різниця: 16 [9–22]) або 30 хв (середня різниця:

21 [15–27]) у групі кетопрофену було кращим, ніж у групі плацебо. Таким чином, гель кетопрофену значно перевершував плацебо у полегшенні болю, спричиненого розтягненням зв'язок гомілковостопного суглоба. У 2020 році M. Serinken також показав ефективність гелю кетопрофену порівняно з плацебо у зменшенні болю в дітей із розтягненням зв'язок щиколотки з високим профілем безпечності.

Міф № 2. Топічні НПЗП поступаються системним при лікуванні хронічного та гострого м'язово-скелетного болю

Систематичні огляди та метааналізи, які порівнювали місцеві НПЗП із пероральними у пацієнтів з остеоартритом, постійно повідомляли про подібний рівень ефективності, таким чином підтримуючи позиціювання місцевих НПЗП у клінічній практиці нарівні з пероральними у якості першої лінії лікування.

Порівняльний огляд ефективності анальгетиків для лікування остеоартриту (коліна або пальців) виявив 8 досліджень, у яких місцеві НПЗП порівнювали безпосередньо з пероральними (Chou R., 2011). У 7 дослідженнях тривалістю 2–12 тижнів не було виявлено статистично значущих відмінностей у ефективності між місцевими НПЗП (диклофенак, ібупрофен, кетопрофен, піроксикам) та пероральними (целекосиб, диклофенак, ібупрофен). Огляд також включав рандомізоване дослідження, у якому брали участь люди старшого віку (≥ 50 років) із хронічним болем у коліні (Underwood M., 2008). Після 12-місячного спостереження клінічні результати були еквівалентними серед пацієнтів, які застосовували місцевий і пероральний анальгетик.

S.A. Klinge та G.A. Sawyer (2013) також порівнювали місцеві й пероральні НПЗП при лікуванні гострих і хронічних травм опорно-рухового апарату. Їхній аналіз включав 6 досліджень за участю 600 пацієнтів із різними гострими травмами та 9 досліджень за участю 2403 пацієнтів із хронічними травмами. У всіх порівняннях місцеві та пероральні НПЗП показали зрівняну ефективність при лікуванні гострих і хронічних травм.

Кокранівський систематичний огляд застосування топічних НПЗП при хронічному м'язово-скелетному болю включав 5 досліджень (тривалість 3–12 тижнів), у яких порівнювали місцеві НПЗП із пероральними в дорослих переважно з остеоартритом коліна (Derry S., 2016). Частка пацієнтів, які пройшли успішне лікування (зменшення інтенсивності болю на $\geq 50\%$), становила 55% при використанні місцевих НПЗП та 54% — при прийомі пероральних.

Всесвітнє визнання важливої ролі місцевих НПЗП у боротьбі з остеоартритичним болем є очевидним з огляду на настанови численних міжнародних товариств і комітетів з управління клінічною практикою, які рекомендують їх як варіант раннього лікування. Керівні принципи Американського коледжу ревматології 2012 визначають місцеві НПЗП як початковий терапевтичний вибір при остеоартриті кисті та коліна й містять наставні рекомендації використовувати місцеві НПЗП замість пероральних у пацієнтів віком ≥ 75 років (Hochberg M.C., 2012). Китайська ортопедична асоціація, Європейська ліга проти ревматизму та NICE (Національний інститут охорони здоров'я й досконалості медичної допомоги Великої Британії) виступають за використання місцевих НПЗП перед системним лікуванням у якості препаратів першої лінії при остеоартриті рук і колін з огляду на їх відмінний профіль безпечності.

Міф № 3. Топічні НПЗП проникають неглибоко, тому неефективні при болю у спині та суглобах

В експериментальних і клінічних дослідженнях було доведено здатність топічних НПЗП забезпечувати ефективні концентрації лікарського засобу в місці дії в підлеглих тканинах при одночасному зниженні системного впливу (Brunner et al., 2005; Miyatake et al., 2009), тому в актуальних міжнародних настановах із ведення гострого та хронічного болю в суглобах і м'язах рекомендовано топічні НПЗП як першу лінію фармакотерапії. Топічні НПЗП розглядаються як безпечна альтернатива пероральним у пацієнтів із гострим болем у спині, яким пероральні НПЗП протипоказані.

Але проникність топічних НПЗП може бути досить різною. Щоб потрапити в місце дії, препарат для місцевого застосування має пройти крізь кілька шарів шкіри: роговий шар, епідерміс, базальну мембрану та дерму. Фактори, які впливають на трансдермальну проникність препаратів НПЗП для місцевого застосування, включають хімічну структуру, властивості лікарського засобу (наприклад, молекулярна маса, гідрофільні або гідрофобні властивості, вільна кислота або вільна основа, порівняно із сольовою формою молекули) і склад рецептури, наприклад

наявність допоміжних речовин, які підсилюють проникнення через шкіру (Marwah et al., 2016; Nivsarkar et al., 2015; Vitorino et al., 2015). Препарати з меншою молекулярною масою, у вільному стані, зі збалансованими ліпофільними й гідрофільними властивостями є придатними для трансдермальної доставки.

Мазі на жировій основі відносно гірше всмоктуються й утворюють шар на шкірі, який, як правило, робить їх нанесення незручним. Порівняно з мазями та кремами добре сформовані гелі мають чудову проникність через шкіру завдяки високому вмісту водного компонента, що дозволяє препарату легко розчинятися й мігрувати (Haroutiunian S., 2010). Гелі також мають кращу косметичну прийнятність, оскільки, будучи позбавлені жирових компонентів, легше розподіляються й поглинаються без залишків жиру.

Міф № 4. Усі топічні НПЗП однаково ефективні

Порівняти знеболювальну дію різних топічних НПЗП досить складно через суб'єктивність оцінки болю, однак можливо оцінити їх клінічну ефективність за показником NNT (number needed to treat; кількість пацієнтів, яким необхідно призначити препарат, щоб принаймні 1 хворий досяг значущого зменшення болю порівняно з плацебо), який був кращим для гелю кетопрофену (2,2) порівняно з гелем ібупрофену (2,7) та будь-якими топічними формами диклофенаку (4,2) (Derry S. et al., 2015).

Якщо оцінювати топічні НПЗП за швидкістю проникнення препарату та відсотком потрапляння активної речовини в місце ураження, топічний кетопрофен також мав перевагу над іншими НПЗП. У дослідженні, що вивчало кінетику дифузії та вивільнення місцевих НПЗП, кетопрофен у формі гелю мав проникну здатність *in vitro* 21,9%, натомість як емульсія диклофенаку, гелі ніфлумової кислоти та піроксикаму вивільняли діючу речовину з надбавкою меншою швидкістю: 11,2, 4,4 та 0,5% відповідно (Montastier P. et al., 1994). Дифузія кетопрофену з гелем була також значно швидшою й інтенсивнішою, ніж в інших місцевих гелів НПЗП (диклофенак у вигляді гелю або емульгелю, гелі піроксикаму та ніфлумової кислоти) (Vincent C.M., 1999). До того ж кетопрофен має найнижче значення коефіцієнта розподілу ($\log P=0,97$) з-поміж інших місцевих НПЗП, тобто майже однаково виражені гідрофільні й гідрофобні властивості, що робить його ідеальним для ефектної трансдермальної доставки (Beetge E., 2006).

Як правило, місцевий кетопрофен досягає високих концентрацій діючої речовини у синовіальній рідині та суглобовій тканині, натомість як його рівень у плазмі залишається низьким (Audeval-Gerard C., 2000). Концентрація кетопрофену швидко зменшується у плазмі, проте довше зберігається у суглобовій капсулі та синовіальній рідині, що робить його ідеальним анальгетиком для боротьби з болем у суглобах та запаленням при мінімальному системному впливі. Коли оцінювали легкість нанесення, швидкість проникнення, відчуття та запах, кетопрофен-гель отримав вищу оцінку, ніж гелі з диклофенаком, піроксикамом та ніфлумовою кислотою (Vroniks P. et al., 1994).

Міф № 5. Усі топічні НПЗП викликають місцеві реакції

Систематичний огляд та Кокранівський метааналіз стосовно безпечності НПЗП (Derry S., 2016) включав 39 досліджень ($n=10631$). Локальні побічні явища, про які повідомлялося у дослідженнях, стосувалися насамперед подразнення на ділянці нанесення, включаючи переважно сухість шкіри, почервоніння та свербіж. Порівняно з плацебо частка пацієнтів, які зазнали місцевих несприятливих явищ, була значно вищою при місцевому застосуванні диклофенаку (14% проти 7,8%; коефіцієнт ризику [RR] 1,8), але не при застосуванні місцевого кетопрофену (15% проти 13%; RR 1,0). Порівняно з плацебо значно більше пацієнтів відмовлялися від лікування через несприятливі явища при місцевому застосуванні диклофенаку (RR 1,6), але не кетопрофену (RR 1,3).

Таким чином, кетопрофен має сприятливий профіль безпечності як при системному, так і при місцевому застосуванні.

Місцеві НПЗП, особливо кетопрофен, мають сприятливий профіль безпечності, високу ефективність порівняно з плацебо й так само виражену дію, як у системних НПЗП. Вони дають змогу зручно й швидко усувати м'язово-скелетний біль, як гострий, так і хронічний.

Література

- McMahon S.B. The burden of musculoskeletal pain and the role of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in its treatment. Ten underpinning statements from a global pain faculty. Current Medical Research and Opinion. Volume 37, 2021 — Issue 2.
- Primorac D. Comprehensive Review of Knee Osteoarthritis Pharmacological Treatment and the Latest Professional Societies' Guidelines. Pharmaceuticals (Basel). 2021 Mar; 14(3):205. doi: 10.3390/ph14030205
- Serinken M. Topical Ketoprofen Versus Placebo in Treatment of Acute Ankle Sprain in the Emergency Department. Foot Ankle Int. 2016 Sep; 37(9):989-93. doi: 10.1177/1071100716650530.
- Rafanan B.S. Consensus recommendations for managing osteoarthritic pain with topical NSAIDs in Asia-Pacific. Pain Manag. (2018) 8(2), 115-128.

Підготувала **Анастасія Романова**

З М І С Т

ХІРУРГІЯ

Захворювання периферичних артерій: від теорії до практики**За матеріалами конференції**

П.О. Колесник, Д.С. Миргородський, Я.А. Саєнко, С.В. Болгарська,
9 вересня в Києві відбулося чергове засідання Школи інноваційної медицини, науковими організаторами якої є Асоціація метаболічної медицини та ДНУ «Центр інноваційних технологій НАН України». Співкери приділили значну увагу проблемі захворювань периферичних артерій нижніх кінцівок, висвітлили стандарти їх діагностики та лікування, а також поділилися власним досвідом ведення таких пацієнтів. 21-22

Сучасна роль антисептиків у лікуванні хронічних ран

П. Дж. Алвес, Р. Баррето, Б. Барруа, Л. Грісон, С. Мім

До вашої уваги представлено основні результати дослідження міжнародної групи експертів стосовно ефективності, безпечності та переносимості місцевих антисептиків при лікуванні критично колонізованих, інфільтрованих біоплівками хронічних ран. Розглянуто особливості застосування повідон-йоду для догляду за ранами. Представлено новий алгоритм лікування хронічних ран, що довго не загоюються, із критичною колонізацією або інфільтрацією біоплівками. 28-29

ТРАНСПЛАНТОЛОГІЯ

Діагностика смерті мозку: юридичні та практичні аспекти трансплантології**За матеріалами конференції**

Д.М. Коваль

Трансплантологія, як одна з найперспективніших галузей сучасної медицини, не має подальшого розвитку без знань та дотримання алгоритму діагностики смерті мозку. Це є чітко визначеною лікарською процедурою, яка виконується у країнах із прогресивним розвитком медицини та широкою практикою проведення органозамісних операцій. Досвід закордонних колег є відмінною базою для українських лікарів. 23

Трансплантациа и рак

А.А. Ковалев

Величайшим достижением медицины второй половины XX века является трансплантация жизненно важных органов. Она объединила успехи хирургии, иммунологии, фармакологии и стала эффективным способом продления жизни пациентов с неизлечимыми заболеваниями сердца, легких, печени, почек, поджелудочной железы, тонкой кишки. Однако, решив сложные биологические вопросы замещения функции органов, трансплантация привела к появлению новых медицинских проблем – возрастанию частоты инфекционных, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, показатели которых у этой категории больных повышены в 2-4 раза. Основной причиной развития злокачественных опухолей после трансплантации является введение иммуносупрессивных лекарственных препаратов, применяемых с целью предотвращения острого отторжения, что обуславливает сходство этих пациентов с ВИЧ-инфицированными. 36-37

ФЛЕБОЛОГІЯ

2-й Міжнародний флебологічний мітинг: у фокусі – хронічні захворювання вен**За матеріалами конференції**

У серпні цього року відбувся 2-й Міжнародний флебологічний мітинг, присвячений останнім новинам флебології, за підтримки компанії «Серв'є». Провідні вітчизняні та міжнародні експерти представили сучасні погляди щодо патогенезу хронічних захворювань вен, діагностики й лікування, оновленої класифікації CEAP, поділилися власним клінічним досвідом лікування пацієнтів із тазовими венозними розладами. 12-13

2-й Міжнародний флебологічний мітинг: контрверсії у флебології

М. Lugli, A.D. Giannoukas, I.M. Гудз, I. Удріс, С.С. Юрець, О.В. Соколов, В.С. Горбовець, М.В. Чехлов, О.О. Сергєєв, О.І. Гудз

28 серпня у Києві відбулася гучна подія в галузі української флебології – 2-й Міжнародний флебологічний мітинг за підтримки компанії Servier. У заході взяли участь гості з Франції, Греції та Італії, які охоче ділилися своїм досвідом лікування пацієнтів із хронічними захворюванням вен. 16-19

ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ

Закриті інфузійні системи – must-have відділення інтенсивної терапії

Пацієнти відділення інтенсивної терапії (ВІТ) мають підвищений ризик розвитку нозокоміальних інфекцій, у тому числі й інфекцій кровотоку, які значно збільшують тривалість перебування у стаціонарі, вартість лікування та смертність. Більшість інфекцій кровотоку пов'язані з використанням центральних венозних катетерів, без яких неможливо уявити медичну допомогу у ВІТ. У статті розглянуто особливості використання закритих інфузійних систем як способу зменшення захворюваності на інфекції кровотоку у пацієнтів ВІТ. 3, 7

Порушення ритму у хворих на COVID-19: власний досвід корекції тахіаритмій із використанням селективного β-блокатора есмололу

О.М. Мазур, Р.В. Мазур

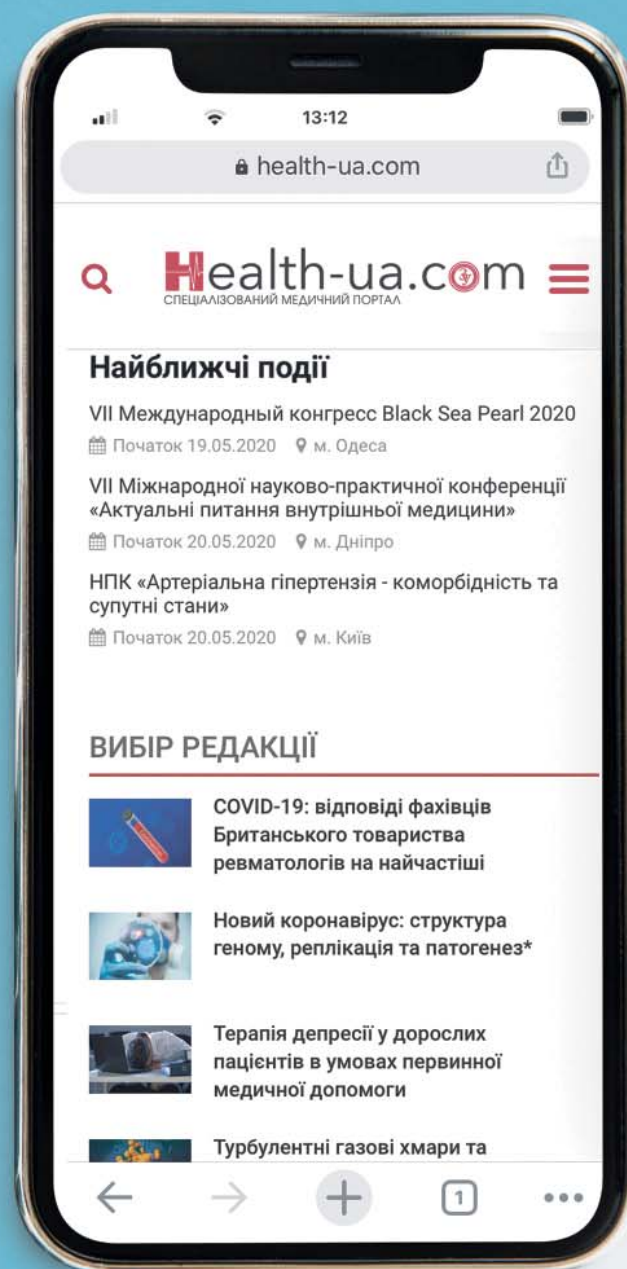
Нова коронавірусна інфекція, викликана вірусом SARS-CoV-2, що у 2020 році сколихнула світ, згуртувала медиків навколо респіраторної проблеми, залишивши поза увагою ураження серця. При цьому когорту найбільш вразливих пацієнтів складають саме особи із серцево-судинними захворюваннями та цукровим діабетом. У статті розглянуто можливі порушення серцевого ритму у хворих на COVID-19 та представлений власний досвід корекції тахіаритмій за допомогою селективних β-блокаторів. 30-31

Мистецтво лікування болю: досвід європейських експертів**За матеріалами конференції**

С. Перро, М. Ханна, А. Монтеро

Усунення больового синдрому є важливим завданням для лікаря будь-якої спеціальності. Біль не лише впливає на самопочуття та якість життя пацієнта, а й затримує процес одужання. Провідні спеціалісти світу з лікування болю розглянули сучасні тренди ефективного менеджменту больового синдрому, окреслили особливості анальгезії у пацієнтів із супутньою патологією та сформулювали правила безпечної й ефективного призначення нестероїдних протизапальних препаратів як компонента мультимодальної анестезії на другій сесії міжнародної онлайн-зустрічі «Синдром подразненого кишечника та біль: 4-й випуск». Учасники заходу акцентували увагу на перевагах місцевого застосування кетопрофену та системного застосування декскетопрофену у різних клінічних ситуаціях. 32-33

Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ



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



Медична газета «Здоров'я України».

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

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України
- О.Я. Бабак**, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет
- Г.М. Бутенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
- Б.М. Венцківський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
- Ю.В. Вороненко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- С.І. Герасименко**, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.І. Горпинченко**, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний сексопатолог МОЗ України
- Ю.І. Губський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- Д.І. Заболотний**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
- Д.Д. Іванов**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний дитячий нефролог МОЗ України
- В.М. Коваленко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- В.В. Корпачов**, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Б.М. Маньковський**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України
- Ю.М. Мостовий**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
- В.І. Паньків**, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
- О.М. Пархоменко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
- Н.В. Пасечнікова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
- С.С. Страфун**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
- І.М. Трахтенберг**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАМН України»
- М.Д. Тронько**, д. мед. н., професор, академік НАМН, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Ю.І. Фещенко**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
- Н.В. Харченко**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
- В.І. Цимбалюк**, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України, заступник директора ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України»
- В.П. Черних**, д. ф. н., д. х. н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

Видавництво – ТОВ «МАЗЛ»

Медична газета «Здоров'я України».

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

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР СЕРГІЙ ЧЕРКАСОВ
ДИРЕКТОР З РОЗВИТКУ ЛЮДМИЛА ЖДАНОВА

Адреса для листів:

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

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

Контактні телефони:

Редакція (044) 364-40-22
Відділ маркетингу (044) 364-40-27
Відділ передплати та розповсюдження (044) 364-40-28
Підписано до друку жовтень 2021 р.

Газету віддруковано: ТОВ «СТУДІЯ 69»
04070, м. Київ, вул. Петра Сагайдачного, буд. 11

Замовлення №120102021. Наклад 15 000 прим.

Свідоцтво KB №23098-12938ПР від 11.12.2017 р.
Передплатний індекс 49561

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.
За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.
Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

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

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія. Ортопедія. Травматологія. Інтенсивна терапія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

Здоров'я України

МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Шановні читачі!

Оформити передплату на наші видання Ви можете

- через редакцію, написавши листа на адресу podpiska@health-ua.com або за телефоном (044) 364-40-28;
- через онлайн-сервіс передплати на сайті Укрпошти <https://peredplata.ukrposhta.ua>
- в будь-якому поштовому відділенні зв'язку України за каталогом «Укрпошти» в розділі «Охорона здоров'я. Медицина».
- через регіональні передплатні агентства.

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку.
При оплаті в призначенні платежу вказати обране видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- надіслати адресу доставки в зручний для Вас спосіб:
тел./факс відділу передплати: **+380 (44) 364-40-28**;
поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України»,
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123,
електронною поштою: podpiska@health-ua.com

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці

Передплатний індекс – **35272**

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

Вартість редакційної передплати:

- на 1 місяць – 201,19 грн
- на 3 місяці – 601,07 грн
- на 6 місяців – 1196,14 грн
- на 12 місяців – 2387,28 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «РЕКЛАМНЕ АГЕНТСТВО «Здоров'я України»

04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35. e-mail: podpiska@health-ua.com

ЄДРПОУ 39530644, UA633510050000026004629765000

АТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс – **89326**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 497,60 грн,

на півріччя – 251,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – **37635**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 497,60 грн,

на півріччя – 251,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – **37634**

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 733,90 грн,

на півріччя – 369,95 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – **37638**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 500,16 грн,

на півріччя – 252,58 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – **37632**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 497,60 грн,

на півріччя – 251,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – **37639**

Періодичність виходу – 6 разів на рік

Вартість передплати на рік – 739,00 грн,

на півріччя – 372,50 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – **37633**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 501,00 грн,

на півріччя – 253,00 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – **37631**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 497,60 грн,

на півріччя – 251,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

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

Передплатний індекс – **49561**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 497,60 грн,

на півріччя – 251,30 грн

«Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – **86683**

Періодичність виходу – 4 рази на рік

Вартість передплати на рік – 495,88 грн,

на півріччя – 250,44 грн



НАША АДРЕСА:

«Видавничий дім «Здоров'я України»,

04123, м. Київ,

вул. Світлицького, 35

Телефон відділу передплати

+38(044) 364-40-28,

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

www.health-ua.com

www.health-ua.com



З М І С Т

АНЕСТЕЗІОЛОГІЯ

Місце кеторолаку в післяопераційному знеболенні

Ю.Ю. Кобеляцький

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) широко застосовуються для знеболення в різних клінічних ситуаціях. Призначення НПЗП рекомендовано Всесвітньою організацією охорони здоров'я у якості «першого кроку» післяопераційного знеболення. До 2009 року єдиним НПЗП, схваленим для внутрішньовенного введення при післяопераційному болю у США й багатьох інших країнах, був кеторолак. 15

Діагностика та встановлення смерті мозку

За матеріалами конференції

С.О. Дубров, Н.В. Матолінець

На сучасному етапі розвитку медичної галузі й, зокрема, трансплантології питання констатації смерті мозку людини є вкрай актуальним, оскільки пацієнти даної категорії можуть розглядатися як потенційні донори органів. Ця тема знайшла широке висвітлення на вебінарі «Смерть мозку для анестезіологів» у доповідях завідувача кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, президента ГО «Асоціація анестезіологів України», доктора медичних наук, професора Сергія Олександровича Дуброва і завідувача відділення анестезіології та інтенсивної терапії КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова», професора кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктора медичних наук Наталії Василівни Матолінець. 24-25

ТРАВМАТОЛОГІЯ

Місце топічних НПЗП у клінічній практиці:

п'ять розповсюджених міфів та фактів

М'язово-скелетний біль є надзвичайно поширеною проблемою в усьому світі. Його усунення потребує комплексного підходу з використанням немедикаментозних заходів та фармакологічного лікування, яке може включати препарати як місцевої, так і системної дії. Топічні нестероїдні протизапальні препарати зручні та прості у використанні, але їх призначення й застосування часто обмежують міфи, які спростовуються у цій публікації. 8

ПРОКТОЛОГІЯ

Лікування гемороїдальної хвороби: сукральфат та флєботонік

А. Амуро, М. Меуччі, Ф.С. Марі

Гемороїдальна хвороба – надзвичайно поширене захворювання, яке характеризується наявністю випадіння слизової оболонки прямої кишки та варикозом гемороїдальних сплетень. Консервативна терапія при геморої спрямована на зменшення кровотечі, болю та свербежу. Флєботонік на основі мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції (МОФФ) уже зарекомендував себе як ефективний засіб для лікування симптомів геморою, так само як і сукральфат показав хороші результати у зменшенні болю та свербежу при гемороїдальній хворобі. У статті представлено досвід комбінованого застосування МОФФ та сукральфату у вигляді ректальної мазі для зменшення болю й набряків та контролю свербежу при гемороїдальній хворобі. 35

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Тромбопрофілактика при коронавірусній інфекції:

від рекомендацій до практики

А. Чандра, У. Чакраборті, С. Гош, С. Дасгупта

Збільшення частоти тромбоемболій, спричинених COVID-19, стало глобальною проблемою. Вважається, що тромбогенний потенціал вірусу SARS-CoV-2 зумовлений його здатністю викликати надмірну запальну реакцію, що призводить до ендотеліальної дисфункції. Антикоагулянти залишаються основним засобом лікування тромбоемболії протягом десятиліть. Однак немає універсального консенсусу щодо часу проведення, дозування та тривалості антикоагулянтної терапії при COVID-19, а також щодо необхідності профілактичного введення антикоагулянтів після виписки. У статті переглянуті нинішні вказівки та рекомендації, а також поточні дослідження застосування антикоагулянтів при COVID-19 і запропонована стратегія щодо застосування цих препаратів під час пандемії. 5-6

Ниркова колька: переваги застосування комбінованих препаратів

За матеріалами конференції

В.П. Стусь

17 червня у рамках науково-практичної конференції «Конгрес Асоціації урологів України» завідувач кафедри урології Дніпровського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Віктор Петрович Стусь представив доповідь «Ниркова колька: переваги застосування комбінованих препаратів», у якій широко висвітлив консервативні методи лікування ниркової кольки й пов'язаного з нею больового синдрому, спираючись на дані сучасних досліджень. 27

ЩЕ 614 ПОРАД БАТЬКА

як ВАЖЛИВО ЦЕ ЗБЕРЕГТИ!

Ксарелто® – зниження ризику гострої ішемії та ампутацій кінцівок, а також серцево-судинних подій*^{1,2}

Препарат Ксарелто® призначати у комбінації з АСК для профілактики атеротромботичних явищ у дорослих пацієнтів з ІХС або з симптомним ЗПА з високим ризиком ішемічних явищ^{1,2}

Ксарелто® (Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2,5 мг і 1 таблетка, вкриті плівковою оболонкою, містить 2,5 мг ривароксабану. **Будь ласка, зверніть увагу!** Повна інформація викладена в Інструкції з медичного застосування лікарського засобу, також її можна отримати в ТОВ «БАЙЕР». **Показання** Препарат Ксарелто® призначати у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) або у комбінації з АСК та клопидогрелем або тиклопидолом для профілактики атеротромботичних явищ у дорослих пацієнтів після перенесеного гострого коронарного синдрому (ГКС) з підвищеним рівнем серцевих біомаркерів. Препарат Ксарелто® призначати у комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (АСК) для профілактики атеротромботичних явищ у дорослих пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) або симптомним захворюванням периферичних артерій (ЗПА) з високим ризиком ішемічних явищ. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до ривароксабану або до допоміжних речовин препарату. Хронічно значуща активна кровотеча. Усунення або стан, що супроводжується значним ризиком розвитку кровотеч. Вони можуть включати наявність на даній момент або нещодавно виниклих виразки шлунково-кишкового тракту, зловживання новотворення з високим ризиком кровотеч, нещодавно перенесену травму голови або спинного мозку, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному, спинному мозку чи очях, нещодавній внутрішньочеревній кровотік, виникненні чи підозрюване варикозне розширення вен стравоходу, артеріовенозні мальформації, анемізми судин або значні внутрішньочеревні чи внутрішньочеребральні судинні аномалії. Одночасне застосування з будь-якими іншими антикоагулянтами, наприклад з нефракціонованим гепарином, низькомолекулярними гепаринами (еноксапарин, далтепарин), похідними гепарину (фондапаринукс), пероральними антикоагулянтами (варфарин, дабігратру етесилат, апіксан), окрім специфічних обставин переходу на антикоагулянтну терапію або випадків, коли нефракціонований гепарин призначають у дозах, необхідних для забезпечення функціонування катетера центрального вен чи артерії. Супутня терапія ГКС з використанням антиагрегантних засобів у пацієнтів з інсультом або транзиторною ішемічною атакою (ТІА) в анамнезі. Супутня терапія ІХС/ЗПА з використанням АСК у пацієнтів із геморагічним або лаунарним інсультом в анамнезі або з будь-яким інсультом, перенесеним протягом останнього місяця. Захворювання печінки, що асоціюються з коагулопатією та клінічно значущим ризиком розвитку кровотеч, у тому числі цироз печінки класу B та C та хронічний Чолд-Піто. Період вагітності або годування. **Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому:** Безпечу ривароксабану вивчали в 13 дослідженнях. ІІ фази з участю 33103 пацієнтів, які отримували терапію ривароксабаном. Найчастіше у пацієнтів, які отримували ривароксабан, повідомляли про такі відзначені побічні реакції, як: кровотечі. Найчастішими були повідомлення про носові кровотечі (4,5 %) та кровотечі шлунково-кишкового тракту (3,8 %). Детальна інформація про клінічні побічні реакції міститься в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу. **Особливості застосування/Застереження:** У пацієнтів з ГКС

ТОВ «БАЙЕР»
(04071) м. Київ, вул. Верхній Вал, 4-Б.
Тел.: (044) 220-33-00
www.bayer.ua



АНОНС

Міністерство охорони здоров'я України
Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
Асоціація анестезіологів, перфузіологів та лікарів інтенсивної терапії України
Асоціація анестезіологів України
Інститут серця МОЗ України
Фонд сприяння респіраторній медицині Української медичної асоціації Великої Британії
University College London Centre for Anaesthesia
National Hospital for Neurology and Neurosurgery
The Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland

VI Молодіжна анестезіологічна конференція
«ТРИЩИНСЬКІ ЧИТАННЯ»

20-22 жовтня 2021 року, м. Київ

У роботі конференції візьмуть участь більш ніж 10 спікерів із країн ЄС. До участі запрошуються студенти, лікарі-інтерни, анестезіологи, лікарі відділень інтенсивної терапії та інші спеціалісти.

Програма конференції включає актуальні питання анестезіології та інтенсивної терапії:

- ✓ Огляд останніх гайдлайнів, новітніх публікацій та матеріалів провідних конгресів
- ✓ Дискусійні клуби з проблемних питань
- ✓ Школа молодого науковця
- ✓ Секція з персоналізованої медицини та генетики
- ✓ Досягнення в науці та практиці.

Детальна інформація буде доступна на сайті:
<http://mak.anaesthesiaconference.kiev.ua/uk>.

Адреса оргкомітету: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9,
Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика.
Тел.: (044) 518 41 57.

Л.М. Чернуха, д. мед. н., професор, віце-президент Асоціації судинних хірургів, флебологів та ангіологів України, головний науковий співробітник Національного інституту хірургії і трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України; **E. Bouskela**, професор, Державний університет Ріо-де-Жанейро (Бразилія); **Р.В. Сабадош**, д. мед. н., професор, Івано-Франківський національний медичний університет; **М.Г. Орел**, кафедра оперативної хірургії з топографічною анатомією, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького; **І.І. Кобза**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри хірургії № 2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького; **А.О. Ніконенко**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри госпітальної хірургії Запорізького державного медичного університету; **О.А. Власенко**, к. мед. н., керівник Angiology expert centre Verum

2-й Міжнародний флебологічний мітинг: у фокусі — хронічні захворювання вен

За матеріалами конференції

У серпні цього року відбувся 2-й Міжнародний флебологічний мітинг, присвячений останнім новинам флебології, за підтримки компанії «Серв'є». Провідні вітчизняні та міжнародні експерти представили сучасні погляди щодо патогенезу хронічних захворювань вен, діагностики й лікування, оновленої класифікації CEAP, поділилися власним клінічним досвідом лікування пацієнтів із тазовими венозними розладами.

Ключові слова: хронічні захворювання вен, варикозне розширення вен, лікування ХЗВ, класифікація CEAP, венозна гіпертензія, зміни мікроциркуляції.



Віце-президент Асоціації судинних хірургів, флебологів та ангіологів України, головний науковий співробітник Національного інституту хірургії і трансплантології ім. О.О. Шалімова НАМН України, доктор медичних наук, професор Лариса Михайлівна

Чернуха у доповіді «Патогенез хронічних захворювань вен нижніх кінцівок. Від теорії до практики» представила найсучасніші дані щодо патогенезу хронічних захворювань вен (ХЗВ).

Доповідач наголосила, що ХЗВ — одне з найпоширеніших порушень венозної системи нижніх кінцівок, де стійка амбулаторна венозна гіпертензія призводить до різних патологічних станів. За даними популяційних епідеміологічних досліджень у різних країнах, телеангіктазії та сітчасті вени наявні приблизно у 80% чоловіків та 85% жінок, а варикозне розширення вен — у 25-32% жінок та 7-40% чоловіків. Поширеність відкритої та загоєної венозної виразки спостерігається приблизно в 1% населення.

Відсутність лікування ХЗВ призводить до розвитку больового синдрому, варикозного розширення вен, набряку, появи гіперпигментації, ліподерматосклерозу, венозної екземи, білої атрофії шкіри, виразок на ногах та тромбозу вен. При цьому у значній частині пацієнтів із неускладненим варикозним розширенням вен (C2) захворювання може перейти у вищі клінічні класи згідно класифікації CEAP (C3-C6).

Незважаючи на постійний прогрес у розумінні молекулярних аспектів ХЗВ, терапія варикозного розширення вен спрямована на анатомічні та механічні втручання. Але ці підходи не повністю усувають причини ХЗВ. Краще розуміння патогенезу цього захворювання є важливим кроком у визначенні нових потенційних терапевтичних цілей і сучасних стратегій лікування та персоналізованої терапії.

Повсякденна клінічна практика показує, що можлива ситуація, коли відсутні початкові ознаки ХЗВ (навіть підсилені венозні малюнок), а результати інструментального обстеження венозної системи нижніх кінцівок реєструють «легкий» рефлюкс у поверхневій венозній системі наприкінці робочого дня та після статичних навантажень, і при цьому пацієнт скаржиться на біль та важкість у нижніх кінцівках. Chiesa та співавт. (2007) показали, що приблизно 80% пацієнтів без видимих ознак венозного захворювання, включаючи відсутність варикозу, скаржаться на симптоми. Згідно з результатами досліджень, кожен п'ятий пацієнт на стадії C0s має сильний больовий синдром без клінічних ознак. Це свідчить про те, що зміни відбуваються не лише на макро-, а й на мікросудинному рівні.

Патогенез хронічних захворювань вен

Точний механізм розвитку ХЗВ залишається неясним. Ранні теорії припускали, що варикозне розширення вен виникає внаслідок функціональної неспроможності венозних клапанів і венозної гіпертензії. На сьогодні недостатньо даних про конститутивні аномалії клапанів при первинних венозних захворюваннях. Крім того, варикозні розширення стовбурів часто зустрічаються за нормально функціонуючих клапанів.

Ось чому за останні десятиліття відбувся перехід від початкових теорій, заснованих виключно

на механічних чинниках — включаючи зміну гідростатичного тиску, неспроможність клапанів, обструкцію глибоких вен, неефективну функцію м'язової помпи гомілки, до теорій та гіпотез, які акцентують увагу на підвищеній проникності капілярів, ендотеліальній дисфункції, активації лейкоцитів, мікротромбозі капілярів, складних молекулярних змінах, що призводять до ХЗВ.

Венозна гіпертензія, яка є основною причиною ХЗВ, із часом призводить до екстравазації макромолекул у шкірний інтерстицій і до хронічного запалення венозної стінки. Також через гіпертензію вени розширюються, що веде до деформації стулок клапанів та втрати їхніх функцій. Збій у роботі клапанів, у свою чергу, призводить до турбулентного току, застою крові та розвитку рефлюксу, що також провокує місцеві запальні та тромботичні реакції.

Ці події спонукають до вироблення протромботичних агентів (моноцитарний хемоаттрактантний білок 1 та молекула адгезії судинних клітин 1) та агентів, що стимулюють ріст (ангіотензин II, ендотелін 1 та фактор росту, що походить від тромбоцитів), міграцію лейкоцитів та нейтрофілів і сприяють апоптозу.

Згідно з даними досліджень, внаслідок венозної гіпертензії, що супроводжує ХЗВ, виникають зміни у венозних судинах, а саме:

- нерегулярне потовщення інтими;
- фіброз між інтимою та адвентицією;
- атрофія та порушення еластичних волокон;
- потовщення окремих колагенових волокон;
- дезорганізація м'язових шарів, які гетерогенно розподілені по великій підшкірній вені та її притоках.

Розтяжність венозної стінки контролюється клітинами колагену, еластину та гладкої мускулатури. Її структурні зміни сприяють патологічному ослабленню і призводять до розширення вен. Надмірне вироблення колагену I типу негативно впливає на еластичні волокна й порушує розташування клітин гладкої мускулатури, а головне — знижує синтез колагену III типу, який визначає розтяжність та еластичність кровоносних судин. Тому зміни співвідношення між колагеном I та III типів можуть негативно вплинути на цілісність стінки вени й призвести до її ослаблення та варикозного розширення.

Роль ендотелію та глікокаліксу в патогенезі хронічних захворювань вен

При ХЗВ помітно змінюється структура глікокаліксу, через ушкодження якого виникає ендотеліальна дисфункція, що супроводжується появою запальних клітин та запалення. Ендотелій та глікокалікс за допомогою спеціалізованих рецепторів реагують на зміни напруги зсуву (розтягнення судин при гіпертензії) та експресують молекули адгезії, що дозволяє активувати лейкоцити. Активовані лейкоцити прикріплюються до ендотелію як венозної стінки, так і клапанів, потім відбуваються процеси діapedезу, які призводять до ушкодження венозної стінки та накопичення запальних клітин. Активація ендотелію, стимуляція захоплення лейкоцитів та вивільнення ряду факторів росту можуть призводити до потовщення гладком'язових клітин судин, утворення неоінтими, зменшуючи просвіт венозної судини.

Крім факторів росту у результаті запалення активуються також матричні металопротеїнази (ММП). ММП — це сімейство шонайменше 25 цинкозалежних ендопептидаз, здатних руйнувати широкий спектр субстратів, включаючи компоненти позаклітинного матриксу, такі як колаген.

Лейкоцити є важливим джерелом ММП, тому активація молекул адгезії й подальша адгезія та інфільтрація лейкоцитів у стінці вени можуть збільшити вироблення та вивільнення ММП. У свою чергу, експресія та активність ММП може бути пов'язана з прогресуванням ХЗВ.

Патогенез больового синдрому при хронічних захворюваннях вен

N. Danziger (2007) у своїй статті про патогенез венозного болю підкреслює, що капілярний і венозний застій активує ендотеліальні клітини. Це призводить до синтезу й місцевого вивільнення таких медіаторів запалення, як брадікінін, та інших факторів, що активують тромбоцити. У свою чергу, ці медіатори запалення активують С-ноцицептори у стінках капілярів і вен, що призводить до появи дифузного болю, який часто описується як дискомфорт, стиснення або важкість у ногах. Пацієнти з такими симптомами, що вже свідчать про розвиток захворювання, не завжди звертаються до лікаря. Як наслідок, лікарі спілкуються з пацієнтами, у яких уже розвинулися зовнішні ознаки захворювання, із прогресуванням яких симптоми можуть нівелюватися або залишатися «у тіні» домінуючих ознак.

Доповідач наголосила, що для початку терапії не потрібно чекати появи об'єктивних ознак захворювання. На стадії, коли у пацієнта вже виявлено незначний рефлюкс та наявний біль, може бути призначено патогенетичне лікування із застосуванням мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції (МОФФ). Згідно з результатами досліджень, застосування МОФФ зменшує інфільтрацію лейкоцитів у судинній стінці та кла-



панях, пригнічуючи експресію молекул адгезії, розриває порочне коло запалення при ХЗВ. Також МОФФ підвищує тонус вен, покращує мікроциркуляцію та підсилює лімфатичний відтік.

Лікування хронічних захворювань вен

Протягом останнього десятиліття у керівних принципах, оглядах та консенсусних висновках щодо ХЗВ з'являється постійне повідомлення: веноактивні препарати, зокрема МОФФ, ефективні для контролю симптомів на всіх стадіях захворювання, включно з найбільш ранньою стадією хронічних венозних розладів (C0s), коли пацієнти не мають видимих або відчутних ознак венозного захворювання. Роль веноактивних препаратів у менеджменті ХЗВ у настановах 2014-2018 років описується як «центральна

та унікальна». Ці керівні принципи також виступають за зміну способу життя у пацієнтів із C0s.

Бесіда з пацієнтом, порівняння отриманих даних клінічного обстеження та інструментальних досліджень й — обов'язково — активне медичне мислення є ключем до встановлення правильного діагнозу та визначення оптимальних підходів до лікування, коли за появи перших симптомів можна уповільнити або запобігти розвитку хвороби, а тим більше її тяжких форм.



У продовження теми мікросудинних змін при ХЗВ професор Державного університету Ріо-де-Жанейро (Бразилія) Eliete Bouskela у доповіді «Аналіз зміни мікроклапанів та оцінки ефективності лікування МОФФ в експериментальній моделі венозної гіпертензії» представила

результати власних досліджень. За допомогою ортогональної поляризаційної спектральної візуалізації із застосуванням цитоскану дослідники визначили, який малюнок мають капіляри в нормі та на різних стадіях ХЗВ:

- норма — у центрі дермального сосочка незмінений капіляр, розширення вен відсутнє;
- C1 — морфологія капілярів порушена, наявні телеангіктазії;
- C2-3 — дуже змінені капіляри, присутній набряк;
- C4 — крім змін капілярів та набряку присутнє потемніння дермальних сосочків;
- C5 — капіляри виглядають як клубочки, дермальні сосочки ще більш темні.

Також автори визначали функціональну щільність капілярів (кількість капілярів), діаметр дермального сосочка, найбільший діаметр капіляра в основній частині, середній діаметр усіх капілярів та морфологію капілярів.

При прогресуванні ХЗВ, особливо вище стадії C4, відбувалося зменшення функціональної щільності капілярів, що відповідало гіпоксії тканин. Діаметр дермального сосочка, навпаки, із розвитком ХЗВ збільшувався вже на стадії C3. Діаметр основи капіляра також починав збільшуватися на стадії C3. При цьому середній діаметр капілярів збільшувався вже починаючи зі стадії C2. Так само із цієї стадії починала збільшуватись кількість різних типів капілярів.

Професор із командою також оглядали пацієнтів із ХЗВ на безсимптомній стадії C0 (30 жінок) та симптоматичній C0s (20 жінок) і з'ясували, що у хворих вже є зміни мікроциркуляції навіть на стадії C0. Чим більше змін відзначалося на мікроциркуляторному рівні, тим гіршим був перебіг і тяжкими симптоми.

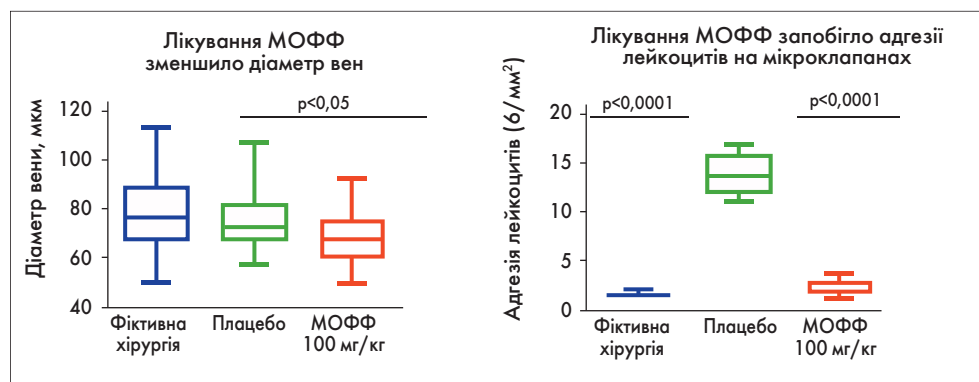


Рис. Вплив МОФФ на діаметр вен та адгезію лейкоцитів в експериментальній моделі ХЗВ

Також під час дослідження була створена експериментальна модель ХЗВ для оцінки ефективності веноактивних препаратів. Застосування МОФФ зменшує набряк, запобігає збільшенню діаметра вен та знижує щільність капілярів, а також зменшує кількість лейкоцитів та їх наближення до стінок капілярів (рисунк).

Терапія із застосуванням МОФФ майже повністю запобігла адгезії лейкоцитів на мікроклапанах ($p < 0,0001$) і зменшила венозний діаметр ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою (плацебо). Венозна протизапальна та венотонізуюча дія МОФФ була продемонстрована на рівні мікроклапанів, що вказує на її здатність запобігати прогресуванню венозного захворювання.



Професор Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук Ростислав Васильович Сабодаш у доповіді «Класифікаційна система CEAP як стандарт звітності, перегляд 2020» презентував головні зміни нового перегляду системи CEAP.

Насамперед доповідач наголосив на важливості розмежування двох основних термінів класифікації — «хронічні венозні розлади» та «хронічні венозні захворювання».

- Термін «хронічні венозні розлади» (ХВР) включає у себе увесь спектр морфологічних та функціональних порушень венозної системи.
- Термін «хронічні захворювання вен» (ХЗВ) позначає будь-які довготривалі морфологічні та функціональні порушення венозної системи, що проявляються венозними скаргами й/або об'єктивними симптомами, які потребують обстеження й/або лікування хворого.

Отже, ХЗВ є складовою частиною ХВР і включає у себе всі клінічні класи за класифікацією CEAP, крім C0a, натомість як ХВР може мати місце і при клінічному класі C0a. Тривало існуючі ХВР переростають у ХЗВ, як тільки починають проявлятися венозними скаргами або об'єктивними симптомами.

Венозні скарги включають поколювання, печіння, свербіж шкіри, лому, біль, м'язові судороги, набряк, відчуття пульсації, тяжкість у ногах, втомлюваність ніг, синдром неспокійних ніг (посилюється під вечір та за високої зовнішньої температури й зменшуються після відпочинку та підняття ніг догори).

Об'єктивні венозні симптоми (за CEAP) — це телеангіектазії, ретикулярні або розширені вени, набряк ніг, трофічні зміни шкіри, гіперпигментація, екзема, біла атрофія шкіри, согопа phlebectatica, виразки.

Оновлення класифікації CEAP

Як відомо, кожна літера класифікації CEAP має своє значення, а саме: С — клінічна картина, Е — етіологія, А — анатомія, Р — патофізіологія. Правильна ідентифікація ХЗВ за цією класифікацією дозволяє покращити комунікацію між лікарями різних спеціальностей і підібрати коректне лікування.

Критерій С (Clinical)

Критерій С зазнав важливих змін. Зокрема, були додані дескриптори, що дозволяють позначати рецидиви ХЗВ:

- C2r — повторне варикозне розширення вен;
- C6r — повторна активна венозна виразка.

Також з'явився дескриптор C4c для позначення согопа phlebectatica, і цей стан було віднесено до тяжких проявів хронічних венозних

проблем. Однак через назву дескриптора C4c можливе хибне уявлення, що ця проблема більш тяжка, ніж ліподерматосклероз (C4b) чи екзема (C4a).

Також дуже важливо після виставлення дескриптора С вказати, яким є перебіг захворювання — симптоматичним (s) чи асимптомним (a).

Критерій Е (Etiologic)

Внесено зміни щодо критерію Е. Так, вторинне ХЗВ було розділено на інтравенозне (Esi) та екстравенозне (Ese).

- Вторинне інтравенозне — ушкодження стінок вен і/або клапанів, що виникає внаслідок будь-яких внутрішньовенозних захворювань: тромбозу глибоких вен (ТГВ), травматичних артеріовенозних норниць, первинної внутрішньовенозної саркоми або інших внутрішньопросвітних змін вен.
- Вторинне екстравенозне — немає ушкодження венозної стінки або клапанів, проте симптоми є внаслідок стану, що впливає на гемодинаміку вен, місцево чи системно: центральна венозна гіпертензія (ожиріння, застійна серцева недостатність, «синдром Лускунчика», синдром тазового повнокрів'я), зовнішня компресія (позавенна пухлина та місцевий фіброз, зокрема ретроперитонеальний) або дисфункція м'язової помпи внаслідок рухових порушень (паралегія, артрит, хронічна нерухомість, адгезивний капсуліт або постійне сидяче положення).

- Дескриптор Es так само призначений для позначення природженого ХВР (етіологічні чинники присутні з народження і пов'язані з порушеннями розвитку венозної системи).
- Дескриптором Ep позначають первинний ХЗВ (немає ознак, які могли б класифікувати ХЗВ як вторинний чи природжений). Первинний ХЗВ — це дегенеративний процес венозного клапана й/або венозної стінки, що призводить до слабкості та розширення клапана й/або стінки вени, зумовлюючи розвиток патологічного рефлюксу, виявленого за допомогою візуалізаційних методів;
- Дескриптор Ep залишився для позначення ХЗВ невстановленої етіології.

- У новому перегляді класифікації CEAP можна вказувати кілька етіологічних чинників. Наприклад, первинне варикозне розширення вен (Ер) може мати місце до тромбозу глибоких вен (ТГВ). Якщо після ТГВ виникає посттромботичний синдром (Esi), то етіологія ХВР у такого пацієнта має бути описана як «Ersi» (тобто первинна «р» і вторинна інтравенозна «si»).

У новому перегляді класифікації CEAP можна вказувати кілька етіологічних чинників. Наприклад, первинне варикозне розширення вен (Ер) може мати місце до тромбозу глибоких вен (ТГВ). Якщо після ТГВ виникає посттромботичний синдром (Esi), то етіологія ХВР у такого пацієнта має бути описана як «Ersi» (тобто первинна «р» і вторинна інтравенозна «si»).

У новому перегляді класифікації CEAP можна вказувати кілька етіологічних чинників. Наприклад, первинне варикозне розширення вен (Ер) може мати місце до тромбозу глибоких вен (ТГВ). Якщо після ТГВ виникає посттромботичний синдром (Esi), то етіологія ХВР у такого пацієнта має бути описана як «Ersi» (тобто первинна «р» і вторинна інтравенозна «si»).

Критерій А (Anatomic)

Щодо критерію А також внесено зміни. Раніше уражені вени у класифікації потребували відповідного цифрового позначення, яке зараз змінено на аббревіатури. Також до класифікації було додано притоку малої підшкірної вени — переносно додаткову велику підшкірну вену, однак дотепер немає можливості відобразити всі притоки вен. Що стосується глибоких вен, то було деталізовано осяві міжм'язові вени гомілки: малогомілкові, передньо- та задньовеликогомілкові (раніше всі ці вени мали одне цифрове позначення). Також були деталізовані внутрішньом'язові вени гомілки — литкові та камбалоподібні (також раніше позначалися однією цифрою).

Критерій Р (Pathophysiologic)

Критерій Р майже не зазнав змін. Дескриптор Рг позначає рефлюкс, Ро — оклюзію, Рго — рефлюкс з оклюзією, Рп — відсутність ідентифікованих патофізіологічних змін. Після кожного значення критерію Р повинні вказуватися не цифри, а нові скорочення відповідних уражених вен.



У класифікації CEAP також обов'язково вказується дата (у круглих дужках після всіх дескрипторів CEAP), права або ліва уражена кінцівка (квадратні дужки перед дескрипторами CEAP) та рівень обстеження (після дати у круглих дужках).

Рівні обстеження пацієнтів

- рівень I (L I): фізикальне обстеження пацієнта (скарги, анамнез, огляд), яке може включати використання портативного доплер-сканера;
- рівень II (L II): неінвазивне дослідження судин, яке включає колірне дуплексне (триплексне) сканування й, за бажанням, плетизмографію;
- рівень III (L III): інвазивне або більш складні візуалізаційні дослідження, включаючи висхідну та низхідну флебографію, вимірювання венозного тиску, комп'ютерно-томографічну флебографію або магнітно-резонансну томографію.

Після позначення клінічного класу С у базовому варіанті слід вказувати лише один, найвищий, дескриптор, а у вдосконаленому — усі. Наприклад, у пацієнта з варикозним розширенням вен, набряком та гіперпигментацією у базовому варіанті необхідно записати «C4a», а у вдосконаленому — «C2, 3, 4a».

У базовому варіанті класифікації CEAP після позначення патофізіологічного діагнозу не вказують аббревіатури конкретних уражених вен чи їхніх сегментів.

Відмінності між базовим і вдосконалим варіантами класифікації CEAP

Після позначення клінічного класу С у базовому варіанті слід вказувати лише один, найвищий, дескриптор, а у вдосконаленому — усі. Наприклад, у пацієнта з варикозним розширенням вен, набряком та гіперпигментацією у базовому варіанті необхідно записати «C4a», а у вдосконаленому — «C2, 3, 4a».

У базовому варіанті класифікації CEAP після позначення патофізіологічного діагнозу не вказують аббревіатури конкретних уражених вен чи їхніх сегментів.

Третє засідання 2-го Міжнародного флебологічного мітингу було присвячено тазовим венозним розладам.



Спеціаліст з ультразвукової діагностики, асистент кафедри оперативної хірургії з топографічною анатомією Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького Марія Глібівна Орел у доповіді «УЗД тазових венозних розладів» зосередила увагу на перевагах ультразвукового дуплексного сканування (УЗДС), яке є неінвазивним методом, що дозволяє успішно провести обстеження вен заочеревинного простору та ділянки таза. Доповідач представила результати власних спостережень, під час яких було виявлено істотну різницю в діаметрах вен параметрії для всіх груп вагітних обстежуваних порівняно з невагітними. Також діаметр вен параметрії справа істотно зростає відповідно до терміну вагітності. При цьому УЗДС було ефективним методом для виявлення компресії лівої загальної клубової вени біфуркацією аорти та лівою загальною клубовою артерією (синдром Мея — Тернера).



Завідувач кафедри хірургії № 2 Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук, професор Ігор Іванович Кобза представив доповідь «Сучасні підходи до лікування синдрому Nutcracker»,

у якій поділився власним клінічним досвідом. Спікер показав, що транспозиція лівої ниркової вени в нижню порожнисту вену демонструє свою ефективність як у ранньому, так й у віддаленому післяопераційному періоді і є золотим стандартом лікування «синдрому Лускунчика» з тяжкою тривалою симптоматикою.



Завідувач кафедри госпітальної хірургії Запорізького державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Андрій Олександрович Ніконенко у доповіді «Власний досвід лікування хворих із тазовим венозним порушенням» наголосив на важливості дотримання протоколу обстеження в діагностиці хронічного тазового з болю з метою виключення супутньої патології. Також він зауважив, що планування хірургічного втручання має ґрунтуватися на даних УЗД, мультиспіральної комп'ютерної томо- та флебографії з урахуванням патологічного венозного кровотоку.

мання протоколу обстеження в діагностиці хронічного тазового з болю з метою виключення супутньої патології. Також він зауважив, що планування хірургічного втручання має ґрунтуватися на даних УЗД, мультиспіральної комп'ютерної томо- та флебографії з урахуванням патологічного венозного кровотоку.



Професор Лариса Михайлівна Чернуха та керівник Angiology expert centre Verum, кандидат медичних наук Олена Анатоліївна Власенко представили спільну доповідь «Лікування тазових венозних розладів. Коли і що робити? Що говорять

сучасні рекомендації?», у якій зазначили, що комп'ютерна томографія не може бути остаточним методом підтвердження «синдрому Лускунчика». Необхідно провести флебографію з вимірюванням градієнта тиску в лівій нирковій та нижній порожнистій венах. Якщо підтверджується «синдром Лускунчика», синдром Мея — Тернера або післятромботичний синдром, стентування або реконструктивну операцію проводять відповідно до рекомендацій. Лікування цих синдромів слід проводити у спеціалізованих центрах. У разі недостатності клапанів гонадних вен у чоловіків та жінок із відповідними клінічними ознаками методом вибору є ендovasкулярне та ендовенозне лікування із застосуванням спіралей та ендовенозних термічних методик. Перші результати застосування останніх у лікуванні синдрому хронічного тазового венозного повнокрів'я, викликаного недостатністю клапанів гонадних вен, є обнадійливими. Протягом тривалого періоду (до 6 років) рецидивів болю та варикозного розширення вен параметрії не спостерігалось.

Своєчасне лікування, спрямоване на нормалізацію порушеної структури венозного кровотоку та хронічного запалення, які лежать в основі ХЗВ, може зменшити симптоми й ознаки цієї патології. Краще розуміння патогенезу венозного захворювання, зокрема його молекулярних механізмів, дозволить обрати патогенетично спрямоване фармакологічне лікування та персоналізовану тактику хірургічного втручання.

Підготувала **Анастасія Романова**

CVD-NonP-C1 (2021-2022)-1

ЗАБЕСПЕЧУЄ ОПІОЇДНИЙ РІВЕНЬ ЗНЕБОЛЕННЯ^{3, 9, 10, 12}

ВНЕСКОЄНОГО З НЕПОСЕРЕДНЬОГО
ВХОДИТЬ ДО ЧИННИХ МІЖНАРОДНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ ДЛЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ЗНЕБОЛЕННЯ



- Перша лінія в короткотривалій терапії гострого болю середньої та високої інтенсивності¹
- Дозволений для внутрішньовенного застосування²
- Доведена безпечність при коротких курсах лікування^{6, 7}

АМБІТ® (кеторолак) — ненаркотичний анальгетик з потужною знеболюючою дією, який ефективно та практично безпечно може застосовуватися як препарат монотерапії в купуванні гострого болю⁸.

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

Склад: діюча речовина: ketorolac; 1 мл розчину містить кеторолуку трометамолу 30 мг; допоміжні речовини: етанол 96 %, натрію хлорид, кислота хлористоводнева розведена, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Основні фізико-хімічні властивості:** прозора безбарвна або блідо-жовта рідина. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХM01AB15. **Фармакологічні властивості.** **Фармакодинаміка.** Кеторолуку трометамол є сильним нестероїдним протизапальним засобом (НПЗЗ), що демонструє анальгетичну активність. Він не є опіоїдом і не має відомих ефектів на опіоїдні рецептори. Механізм його дії полягає в інгібуванні системи ферменту циклооксигенази таким чином пригнічуючи синтез простагландинів. При застосуванні знеболювальної дози демонструє мінімальну протизапальну дію. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Купірування помірного та сильного післяопераційного гострого болю протягом нетривалого часу. Лікування слід починати тільки в лікарнях. Максимальна тривалість лікування — 2 дні. **Протипоказання.** Кеторолак протипоказаний: пацієнтам, у яких раніше спостерігалися реакції гіперчутливості до кеторолуку, будь-якої з допоміжних речовин або інших НПЗЗ та пацієнтам з алергічними реакціями на: аспірин, або інші інгібітори синтезу простагландинів в анамнезі (у таких пацієнтів спостерігалися тяжкі анафілактичні реакції). Такі реакції включали астму, риніт, ангіоневротичний набряк або кропив'янку; пацієнтам з бронхіальною астмою в анамнезі; дітям віком до 16 років; пацієнтам з активною пептичною виразкою, з нещодавною шлунково-кишковою кровотечею, виразковою хворобою або перфорацією. **Спосіб застосування та дози.** Кеторолак призначений для внутрішньом'язової або болісної внутрішньовенної ін'єкції. Болісні внутрішньовенні дози слід вводити протягом не менше 15 секунд. Кеторолак не слід застосовувати для епідурального або спінального введення. Час початку знеболювального ефекту після ін'єкцій подібний і становить близько 30 хвилин з його максимальною інтенсивністю протягом 1–2 годин. Середня тривалість анальгезії становить 4–6 годин. Підбір та корекцію дози слід проводити відповідно до інтенсивності болю та відповідної реакції на введення препарату. Постійне внутрішньом'язове введення багаторазових добових доз кеторолуку має тривати не більше 2-х днів, оскільки при тривалому застосуванні підвищується ризик розвитку побічних реакцій. Досвід тривалого застосування обмежений, оскільки переважну більшість пацієнтів переводили на пероральний прийом препарату або після періоду внутрішньом'язового введення пацієнти починали прийом препарату. Вірогідність виникнення побічних ефектів можна мінімізувати, застосовуючи найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого проміжку часу, необхідного для контролю симптомів. Дорослі. Рекомендована початкова доза кеторолуку становить 10 мг із наступним введенням по 10–30 мг кожні 4–6 годин (при необхідності). У початковому післяопераційному періоді кеторолак при необхідності можна вводити кожні 2 години. Слід призначати мінімальну ефективну дозу. Загальна добова доза не має перевищувати 90 мг для пацієнтів молодого віку, 60 мг — для пацієнтів літнього віку, пацієнтів із нирковою недостатністю та пацієнтів із масою тіла менше 50 кг. Максимальна тривалість лікування не має перевищувати 2 дні. Пацієнтам із масою тіла менше 50 кг дозу необхідно зменшити. Можливе супутнє застосування опіоїдних анальгетиків (морфіну, петидину) для оптимального анальгетичного ефекту в ранньому післяопераційному періоді, коли біль найбільш гострий. Кеторолак не має негативного впливу на зв'язування опіоїдних рецепторів і не посилює пригнічення дихання або седативну дію опіоїдних препаратів. При використанні в поєднанні з внутрішньом'язовим/внутрішньовенним введенням кеторолуку добова доза опіоїду, як правило, менша за звичайну. Тим не менше, побічні ефекти опіоїдів все ще слід розглядати, особливо при хірургічному втручанні. Пацієнти літнього віку У людей літнього віку підвищений ризик серйозних наслідків побічних реакцій. Якщо застосування НПЗЗ вважається необхідним, слід використовувати найнижчу ефективну дозу протягом найкоротшого часу. Під час терапії НПЗЗ слід регулярно контролювати у пацієнта появу кровотечі зі шлунково-кишкового тракту. Загальна добова доза не має перевищувати

60 мг. Діти. Безпека та ефективність застосування у дітей не встановлені. Тому кеторолак не рекомендується застосовувати дітям віком до 16 років. **Термін придатності.** 2 роки. Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці. Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 1 мл в ампулі. По 10 ампул у блістері; по 1 блістеру у паці. По 5 ампул у блістері; по 2 блістери у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Дата останнього перегляду:** 09.04.2020.

1. Vertkin A.L., Topoljanskij A.B., Vovk E.I. и др. Место кеторолака в терапии острых болевых синдромов на догоспитальном этапе // Consilium medicum. 2006. Т. 8. №2. С. 86–902 [Vertkin A.L., Topoljanskij A.V., Vovk E.I. и др. Mesto ketorolaka v terapii ostryh bolevykh sindromov na dogospital'nom etapе // Consilium medicum. 2006. Т. 8. №2. С. 86–902 (in Russian)]. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Амбіт (Кеторолак), РП №18024/01/01 від 10.04.2020. Наказ МОЗ України від 09.04.2020 №824. 3. Rainer T.H. Cost effectiveness analysis of intravenous ketorolac and morphine for treating pain after limb injury: double blind randomised controlled trial. BMJ 2000;321:1247–51. 4. McGuire D.A., Sanders K., Hendricks S.D. Comparison of ketorolac and opioid analgesics in postoperative ACL reconstruction outpatient pain control. Arthroscopy 1993;9:653–61. 5. Franceschi F., Buccelletti F., Marsiliani D. et al. Acetaminophen plus codeine compared to ketorolac in polytrauma patients. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2010;14(7):629–34. 6. на Long-term ketorolac use: an evidence – based summary of safety and efficacy. Drug News Update 2003;5. www.wsib.on.ca. 7. Брагина Г.И., Виноградова Л.А., Горшкова Ю.М. и др. Болевой синдром в поликлинической практике // Вестник семейной медицины. 2006. №2. С. 44–47 [Bragina G.I., Vinogradova L.A., Gorshkova Ju.M. i dr. Bolevoj sindrom v poliklinicheskoy praktike // Vestnik semejnoy mediciny. 2006. №2. С. 44–47]. 8. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Аксенова А.В., Шеметов Д.А. Возможности оптимизации анальгетической и противовоспалительной терапии у больных с острым болевым синдромом в спине // РМЖ. 2006. №8. С. 610–613 [Shostak N.A., Pravdjuk N.G., Akseanova A.V., Shemetov D.A. Vozmozhnosti optimizacii anal'geticheskoy i protivovospalitel'noj terapii u bol'nyh s ostrym bolevym sindromom v spine// RMZh. 2006. №8. С. 610–613]. 9. Dula D.J., AndersoLong-term ketorolac use: an evidence – based summary of safety and efficacy. Drug News Update 2003;5. www.wsib.on.can R., Wood G.C. A prospective study comparing i.m. ketorolac with i.m. meperidine in the treatment of acute biliary colic. J Emerg Med 2001;20:121–4. 10. Henderson S.O., Swadron S., Newton E. Comparison of intravenous ketorolac and meperidine in the treatment of biliary colic. J Emerg Med 2002;23:237–41. 11. Acute Pain Management – Scientific Evidence. – 3rd edition http://www.anzca.edu.au/resources/college-publications/pdfs/Acute 20Pain 20Management/books-and-publications/Acute20Pain20Management20-20Scientific20Evidence203rd20edition.pdf/view. 12. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting. An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management http://www.guideline.gov/content.aspx?id=35259. 13. PROSPECT – procedure specific postoperative pain management http://polanest.webd.pl/pliki/varia/books/PostoperativePainManagement.pdf. 14. Franceschi F., Buccelletti F., Marsiliani D. et al. Acetaminophen plus codeine compared to ketorolac in polytrauma patients. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2010;14(7):629–34.

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Р.П. №UA/18024/01/01 від 10.04.2020. Наказ МОЗ України від 09.04.2020 №824.

УКР/ПРОМО/04/2021/АМТ/Л/001

Виробник: АТ «Фармак» Вул. Кирилівська, 63 | м. Київ | 04080 | Україна
тел.: +38 (044) 496 87 87 | e-mail: info@farmak.ua | www.farmak.ua



Ю.Ю. Кобеляцький, д. мед. н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Дніпровського державного медичного університету

Місце кеторолаку в післяопераційному знеболенні

Нестероїдні протизапальні препарати широко застосовуються для знеболення в різних клінічних ситуаціях. Призначення НПЗП рекомендоване Всесвітньою організацією охорони здоров'я у якості «першого кроку» післяопераційного знеболення. До 2009 року єдиним НПЗП, схваленим для внутрішньовенного введення при післяопераційному болю у США й багатьох інших країнах, був кеторолак.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні препарати, кеторолак, післяопераційне знеболення, больовий синдром.

На сьогодні нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) широко застосовуються для знеболення у різних клінічних ситуаціях. Призначення НПЗП рекомендовано Всесвітньою організацією охорони здоров'я у якості «першого кроку» післяопераційного знеболення. В умовах «опіоїдної кризи» раціональне зниження кількості наркотичних анальгетиків після операції створює передумови для більш ранньої активізації пацієнтів, впровадження протоколів прискореної реабілітації (ERAS-стратегія) і зниження кількості ускладнень.

До 2009 року єдиним НПЗП, схваленим для внутрішньовенного введення при післяопераційному болю у США й багатьох інших країнах, був кеторолак. Це сильний анальгетик, який за ступенем знеболювальної дії перевершує більшість НПЗП, таких як диклофенак, ібупрофен, кетопрофен тощо, має швидкий початок (від 30 хв) і коротку тривалість дії (період напіввиведення — до 6 год). Стандартні дози становлять 15 мг або 30 мг кожні 6 год, при цьому менша доза рекомендована людям старше 65 років. Беззаперечною перевагою кеторолаку порівняно з наркотичними анальгетиками є відсутність впливу на опіоїдні рецептори, він не чинить седативної та анкілітичної дії, не пригнічує активність дихального центру, не викликає ейфорії, лікарської залежності й порушення тону м'язової мускулатури внутрішніх органів. За клінічними даними, кеторолак при внутрішньом'язовому введенні за ефективністю зіставний із кодеїном, але рідше викликає диспептичні явища. Рекомендована максимальна тривалість терапії варіює залежно від країни, але не може перевищувати тривалість комбінованої терапії (пероральну та парентеральну) більше 5 днів (Lexicomp, 2018).

Кеторолак у терапевтичних дозах і при короткочасному прийомі досить безпечний, що робить його препаратом вибору для купірування гострого болю у хірургічній практиці. Терапевтичний потенціал кеторолаку доведений для всіх галузей ургентної анальгезії. Так, у режимі монотерапії його ефективність порівнянна з невисокими дозами «жорстких» опіатів. Парентеральний кеторолак усуває біль і знижує потребу в опіоїдах (Cereda, 2005). Так, у подвійному сліпому дослідженні, проведеному Т.Н. Райнер та співавт. (2000), порівнювали знеболювальну дію внутрішньовенного кеторолаку 10–30 мг та морфіну 5–15 мг у 148 пацієнтів із гострою травмою. Доза препарату залежала від ступеня вираженості больового синдрому. Оцінку болю проводили через кожні 30 хв перші 1,5 год і потім через 6 год. Було зроблено висновок про більшу анальгезивну ефективність кеторолаку при меншій кількості побічних ефектів.

С. Тірупатхі та співавт. (2021) у своєму огляді показують значно кращі результати, а саме зменшення післяопераційного болю, загальної кількості використаних анальгетиків, подовження середнього часу прийому додаткових анальгетиків і загальної задоволеності пацієнтів у групі ін'єкційного кеторолаку порівняно з ін'єкціями диклофенаку, дексаметазону та трамадолу.

Показана ефективність кеторолаку й у пластичній хірургії. При аналізі позовів страхових компаній, незважаючи на невелике збільшення шансів на повторну операцію, переваги кеторолаку, ймовірно, переважають невеликі ризики після операції. Абсолютні відмінності у частоті повторних операцій були низькими, а отже, поліпшення показників повторної госпіталізації сприяло більш ефективному використанню витрат. Грунтуючись на цих результатах,

авторами рекомендовано післяопераційне використання кеторолаку після остаточного гемостазу рани (Kelley B.P. et al., 2018).

У пацієнтів, яким проводилося аортокоронарне шунтування (АКШ), порівнювали знеболювальну ефективність кеторолаку та внутрішньовенного парацетамолу (Javaherforooshzadeh F. et al., 2020), і в результаті було показано значне зниження показників за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) в обох групах протягом усього часу спостереження ($p < 0,05$). Статистично оцінка за ВАШ була дещо вищою у групі парацетамолу на більшості етапів, за винятком перших 6 год. Через 24 і 48 год оцінка за ВАШ у групі парацетамолу була значно вищою, ніж у групі кеторолаку. Не було виявлено значних відмінностей між групами за гемодинамічними змінними. Дані свідчать про те, що кеторолак не поступається внутрішньовенному парацетамолу за ефективністю знеболення у цієї категорії хворих. В іншій роботі (Meredith L. et al., 2016) було показано, що тривале парентеральне знеболення кеторолаком після АКШ не асоціювалося з підвищеним ризиком смертності, інфаркту міокарда або кровотечі, що свідчить про безпечність застосування кеторолаку у цієї групи пацієнтів.

У рандомізованому дослідженні E.L. McDonald та співавт. (2020) застосування кеторолаку зменшило використання опіоїдних препаратів після відкритої репозиції та внутрішньої фіксації переломів гомілкового суглоба у ранньому післяопераційному періоді. Кеторолак є цінним інструментом, що допомагає ефективно контролювати післяопераційний біль із меншим використанням наркотичних анальгетиків.

Метааналіз R. Wan та співавт. (2020) 10 рандомізованих клінічних досліджень за участю 402 пацієнтів, яким проводилася артроскопія колінного суглоба з додавання кеторолаку, показав значне зниження інтенсивності болю через 1 і 2 год, збільшення часу першої вимоги знеболення і зменшення частоти вимог знеболення, однак не спостерігалось очевидного впливу на сумарну потребу в анальгетиках, а також на вираженість нудоти і блювання. Отже, додаткове введення кеторолаку є ефективним у полегшенні болю при артроскопії колінного суглоба.

S.A. Nikhar та співавт. (2020) показали, що кеторолак підвищує ефективність ропівакаїну для періартикулярної інфільтрації при тотальному ендопротезуванні колінного суглоба, а також подовжує час першої вимоги анальгетика після операції. Дексметомідин поступається кеторолаку в якості ад'юванта у цієї категорії хворих.

Інший приклад використання кеторолаку для інфільтраційної анальгезії наводять у нещодавній статті V. Pace та співавт. (2021). Вони вивчали ефективність інфільтрації рани сумішшю левобупівакаїну, кеторолаку та адреналіну після спондилодезу. Показано, що інфільтрація рани є ефективним і безпечним варіантом знеболення, який може забезпечити хороший контроль післяопераційного болю без значних побічних ефектів. Це також дозволило знизити залежність від опіоїдів і пацієнт-контрольованої анальгезії, забезпечити більш ранню післяопераційну мобілізацію, знизити рівень болю в післяопераційному періоді й скоротити час перебування у стаціонарі.

Останнім часом з'явилося багато публікацій щодо особливої ефективності кеторолаку при онкологічних операціях, особливо при раку яєчників. Є дані про вплив цього НПЗП на канцерогенез і результати лікування. В огляді L.G. Hudson та співавт.

(2019) зазначено, що циторедуктивна хірургія і хіміотерапія є наріжними каменями лікування раку яєчників, проте рецидив захворювання залишається важливою клінічною проблемою. Хірургічне втручання може мати наслідком проникнення ракових клітин у кровоток, придушення протипухлинного імунітету і викликати запальні реакції, що підтримують прогресію захворювання. Втручання у періопераційному періоді — це маловивчена можливість пом'якшити такі наслідки і вплинути на перебіг метастатичного захворювання для поліпшення результатів лікування пацієнтів. Кеторолак є одним із препаратів, які підвищують виживаність онкологічних хворих.

Кеторолак являє собою хіральну молекулу, яку вводять у вигляді рацемічної суміші S- і R-енантіомерів у співвідношенні 1:1. S-енантіомер вважається активним компонентом (за даними Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів — FDA) при знеболенні з вибірковою активністю щодо ферментів циклооксигенази. R-енантіомер володіє новою активністю в якості інгібітора Rac1 (Ras-пов'язаний субстрат ботулінотоксину C3) і Cdc42 (білок 42, що контролює поділ клітин) GTPases. Таким чином, кеторолак відрізняється від НПЗП тим, що функціонує як два різні фармакологічні об'єкти через незалежні механізми дії кожного з енантіомерів. Тож, підсумовуючи дані, які підтверджують переваги прийому кеторолаку у пацієток із раком яєчників, можна стверджувати, що одночасне інгібування цих двох різних класів мішеней, ферментів ЦОГ і Rac1/Cdc42, S- і R-кеторолаком відповідно може сприяти протираковій активності. Ці дані дозволяють розглядати кеторолак як пріоритетний НПЗП в онкогінекологічній практиці.

Ще однією клінічною проблемою післяопераційного знеболення є ризик формування хронічного післяопераційного больового синдрому. Поганий контроль гострого післяопераційного болю і запалення є важливими факторами ризику розвитку постійного післяопераційного болю (ППОБ). Метою дослідження D. Bugada та співавт. (2016) було вивчення потенційних факторів ризику ППОБ у проспективній групі пацієнтів, які перенесли герніопластику. Було зібрано дані про індекс маси тіла, тривожно-депресивні розлади, співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів (НЛС), прозапальні супутні захворювання. Аналіз кореляції між супутніми захворюваннями і ППОБ проводився у тих пацієнтів, які відчували хронічний біль через 3 міс після операції. Трамадол був менш ефективним при болю під час руху у пацієнтів із прозапальним статусом. Передопераційна гіпертензія і НЛС >4 корелювали з інтенсивністю ППОБ. Регіонарна анестезія в поєднанні з кеторолаком дала істотний захисний ефект щодо ППОБ. Пацієнти з болем через 1 міс були значно більш схильними до розвитку ППОБ через 3 міс. НПЗП і слабкі опіоїди однаково ефективні при гострому болю та частому розвитку ППОБ після герніопластики, але кеторолак має кращий профіль у пацієнтів із запальним фоном або після регіонарної анестезії. Вибір ліків має ґрунтуватися на їх потенційних побічних ефектах, профілі пацієнта (супутні захворювання, передопераційне запалення і гіпертензія) та типі анестезії. Для раннього виявлення больових станів, більш схильних до прогресування хронічного синдрому, необхідно ретельне передопераційне опитування пацієнтів і післяопераційне спостереження.



Ю.Ю. Кобеляцький

Кеторолак залишається важливим компонентом мультимодальної анальгезії в різних галузях хірургії. Він поєднує у собі високу ефективність навіть при разовому внутрішньовенному введенні та прийнятний профіль безпеки. Препарат є ефективним компонентом інфільтраційної анестезії в комбінації з місцевими анестетиками. Крім того, нещодавно встановлено антиканцерогенний ефект кеторолаку при деяких видах новоутворень (зокрема, пухлин яєчників). Також важливою є здатність кеторолаку контролювати запальну відповідь, від ступеня вираженості якої залежить ризик виникнення хронічного післяопераційного болю й післяопераційної органної дисфункції.

Література

- Grosser T., Smyth E., FitzGerald G. Pharmacotherapy of inflammation, fever, pain, and gout. In: Brunton L.L., Hilal-Dandan R., Knollmann B.C. editor(s). Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13th Edition. New York (NY): McGraw-Hill, 2018.
- Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc. Lexicomp Online. Pediatric and Neonatal Lexi-Drugs Online. Hudson (OH): Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc, 2013.
- Cepeda M.S., Carr D.B., Miranda N., Diaz A., Silva C., Morales O. Comparison of morphine, ketorolac, and their combination for postoperative pain. Results from a large, randomized, double-blind trial. *Anesthesiology* 2005;103(6):1225-32.
- Feldman H.I., Kinman J.L., Berlin J.A., Hennessy S., Kimmel S.E., Farrar J. et al. Parenteral ketorolac: the risk for acute renal failure. *Annals of Internal Medicine* 1997;126(3):193-9.
- Harder AT, An YH. The mechanisms of the inhibitory effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on bone healing: a concise review. *Journal of Clinical Pharmacology* 2003;43:807-15.
- Marquez-Lara A., Hutchinson I.D., Nuñez F. Jr., Smith T.L., Miller A.N. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and bone-healing: a systematic review of research quality. *JBJS Reviews* 2016;4(3 e4):1-14.
- Sunnypryatham Tirupathi et al. Pre-emptive analgesic efficacy of injected ketorolac in comparison to other agents for third molar surgical removal: a systematic review *J Dent Anesth Pain Med.* 2021 Feb; 21(1): 1-14.
- Meredith L. Howard, Robert D. Warhurst, Courtney Sheehan Safety of Continuous Infusion Ketorolac in Postoperative Coronary Artery Bypass Graft Surgery Patients *Pharmacy (Basel)* 2016 Sep; 4(3): 22.
- Brian P. Kelley et al. Postoperative ketorolac in breast and body contouring procedures: a Nationwide claims analysis *plast reconstr surg.* 2018 Oct; 142(4): 472-480.
- Fatemeh Javaherforooshzadeh et al. Comparing the effects of ketorolac and Paracetamol on postoperative pain relief after coronary artery bypass graft surgery. *A randomized clinical trial J Cardiothorac Surg.* 2020; 15: 80.
- McDonald E.L. et al. How Does Perioperative Ketorolac Affect Opioid Consumption and Pain Management After Ankle Fracture Surgery? *Clin Orthop Relat Res.* 2020 Jan; 478(1): 144-151.
- Alexej Barg CORR Insights®: How Does Perioperative Ketorolac Affect Opioid Consumption and Pain Management After Ankle Fracture Surgery? *Clin Orthop Relat Res.* 2020 Jan; 478(1): 152-153.
- Rui-jie Wan et al. Influence of Ketorolac Supplementation on Pain Control for Knee Arthroscopy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials *Orthop Surg.* 2020 Feb; 12(1): 31-37.
- Sapna Annaji Nikhar et al. A Comparative Study of Peri-articular Infiltration with Dexmedetomidine versus Ketorolac as an Additive to Ropivacaine after Total Knee Arthroplasty: A Prospective, Randomized Double-Blind Study. *Anesth Essays Res.* 2020 Oct-Dec; 14(4): 550-554.
- Valerio Pace et al. Wound Infiltration with Levobupivacaine, Ketorolac, and Adrenaline for Postoperative Pain Control after Spinal Fusion Surgery *Asian Spine J.* 2021 Aug; 15(4): 539-544.
- Ewan D McNicol et al. Single-dose intravenous ketorolac for acute postoperative pain in adults *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Feb; 2019(2): CD013263.
- Laurie G. Hudson et al. Dual Actions of Ketorolac in Metastatic Ovarian Cancer *Cancers (Basel)* 2019 Aug; 11(8): 1049.
- Dario Bugada et al. Effect of Preoperative Inflammatory Status and Comorbidities on Pain Resolution and Persistent Postsurgical Pain after Inguinal Hernia Repair *Mediators Inflamm.* 2016; 2016: 5830347.
- Rainer T.H., Jacobs P., Ng Y.C., Cheung N.K., Tam M., Lam P.K.W. et al. Cost effectiveness analysis of intravenous ketorolac and morphine for treating pain after limb injury: double blind randomised controlled trial. *BMJ.* 2000; 321:1247-1251.

M. Lugli, професор ендovasкулярної хірургії в DUTEV, RMCurie, Університет Сорбонна, директор клініки «Флебосан», м. Модена (Італія); **A.D. Giannoukas**, професор судинної хірургії Університету Фессалії (Греція); **I.M. Гудз**, д. мед. н., професор, завідувач кафедри загальної хірургії Івано-Франківського медичного університету МОЗ України; **I. Удріс**, президент Латвійської асоціації лікування ран, провідний спеціаліст Балтійської венозної клініки (Латвія); **С.П. Шукін**, к. мед. н., головний лікар медичного центру флебології та естетичної медицини «Phlebos»; **С.С. Юрець**, к. мед. н., асистент кафедри ендоскопічної та серцево-судинної хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; **О.В. Соколов**, асистент кафедри хірургії № 2 Дніпровського державного медичного університету; **В.С. Горбовець**, к. мед. н., асистент кафедри хірургії та судинної хірургії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика; **М.В. Чехлов**, к. мед. н., доцент кафедри хірургії № 4 Одеського національного медичного університету; **О.О. Сергєєв**, завідувач відділення хірургії судин Дніпропетровської обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова; **О.І. Гудз**, к. мед. н., доцент кафедри хірургії Навчально-наукового інституту післядипломної освіти ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

2-й Міжнародний флебологічний мітинг: контраверсії у флебології

Продовження. Початок на стор. 12

27 та 28 серпня в Києві відбулася гучна подія в галузі української флебології – 2-й Міжнародний флебологічний мітинг за підтримки компанії «Серв'є». У заході взяли участь провідні українські флебологи та вчені з Італії, Греції, Латвії, які охоче ділилися своїм досвідом лікування пацієнтів із хронічним захворюванням вен.

Ключові слова: венозна недостатність, гіпоксія ендотелію, хронічне запалення судинної стінки, веноактивні препарати, ендovasкулярні втручання.



Під час першої секції «Суперечливі питання лікування ХЗВ із застосуванням веноактивних препаратів» була розглянута ефективність застосування веноактивних препаратів у пацієнтів із хронічними захворюваннями вен (ХЗВ) на різних стадіях та в комплексі з оперативним лікуванням.



Першу доповідь, присвячену стратегії лікування пацієнтів із ХЗВ класу C0s-C1s за класифікацією CEAP, представила професор ендovasкулярної хірургії в DUTEV, RMCurie, Університет Сорбонна, медич-

ний директор венозної клініки «Флебосан», Модена, директор програми Національного довідкового навчального центру з флебології, UEMS, президент Товариства вен, голова Комітету з досліджень, освіти та публікацій Європейського венозного форуму Marzia Lugli (Італія).

із C0s: ознаки ХЗВ у вигляді телеангіектазій, сітчастих вен вже чітко видно. Більшість пацієнтів із C1 мають лише описані ознаки без будь-яких інших аномалій вен. В інших випадках дрібні вени є сигналом більш значних змін, таких як підшкірний рефлюкс, клубова обструкція тощо. Своєчасне лікування цих пацієнтів є дуже важливим і залежить від виявленої венозної аномалії та тяжкості симптомів.

Що робити, якщо наявні симптоми ХЗВ, але жодні інструментальні методи не можуть підтвердити чи спростувати наявність початкової стадії дисфункції венозних мікроклапанів?

Для виявлення порушення роботи мікроклапанів вен 2-го порядку використовується високочастотний плоский зонд, який закріплюється над шкірою у проекції сітчастої вени або телеангіектазії. Під час виконання фізичних вправ нижніми кінцівками та контракції м'язів оцінюється потік крові й виявляються можливі ознаки рефлюксу (ретроградного потоку крові) у венах 2-го порядку з недостатністю клапанного апарату. Дане дослідження

та 6 міс і включали в себе оцінку симптомів ХЗВ за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), а також вираженість рефлюксу при дослідженні за допомогою двостороннього сканування.

Результати дослідження достовірно показали зниження симптомів венозного походження, таких як біль, важкість у ногах і судом, та зменшення проявів рефлюксу на рівні мікровенул на фоні лікування МОФФ у дозі 1000 мг на добу терміном 6 міс. Спікер зазначила, що це перший випадок, коли раннє лікування веноактивним препаратом (МОФФ) асоціювалося зі значним гемодинамічним ефектом на рівні мікроклапанів.



Більш докладно про «точки дотику» консервативного та хірургічного лікування ХЗВ розповів професор судинної хірургії медичного факультету Школи медичних наук Університету Фессалії, завідувач кафедри судинної хірургії Університетської лікарні Athanasios D. Giannoukas (Греція).

На сьогодні для лікування пацієнтів із ХЗВ застосовують комплексний підхід, який передбачає використання як хірургічних, так і медикаментозних методик, що дозволяє вплинути на всі ланки патогенезу захворювання.

Золотим стандартом хірургічного лікування ХЗВ, що було визнано Європейським та Американським товариствами судинних хірургів, є ендовенозна лазерна абляція (ЕВЛА) та радіочастотна абляція вен (РЧА). Обидва втручання схожі за технікою проведення та клінічною ефективністю.

Також важливою складовою лікування пацієнтів із ХЗВ є застосування веноактивних препаратів, зокрема добре вивченої МОФФ.

МОФФ відрізняють такі властивості:

- зменшення взаємодії лейкоцитів та ендотелію, адгезії лейкоцитів у посткапілярних венулах;
- вентонічна та ангіопротекторна дія;
- покращення мікроциркуляції;
- зниження проникності капілярів та підвищення їх резистентності;
- поліпшення лімфатичного дренажу.

Ефективність МОФФ у зменшенні симптомів ХЗВ була доведена в багатьох клінічних дослідженнях у якості як консервативного лікування, так і комплексного ведення пацієнтів після оперативного лікування. Було показано, що МОФФ зменшує післяопераційний біль та утворення гематом у пацієнтів, яким виконують стріпінг великої підшкірної вени. До того ж МОФФ сприяє зменшенню кількості ускладнень після склеротерапії.

Доповідач навів результати власного дослідження. У ньому взяли участь 120 пацієнтів із рефлюксом по великій підшкірній вені, яким проводили ЕВЛА та РЧА з флебектомією під час проведення сеансу.



Експерт зауважила, що біль, відчуття тяжкості, набряк нижніх кінцівок та інші симптоми не є специфічними чи патогномонічними для ХЗВ, і це робить діагностику пацієнтів зі стадією C0s непростою завданням. Адже такі симптоми можуть виникати внаслідок інших захворювань або мати поєднану етіологію, особливо в літніх людей.

Першим кроком у виявленні розладів, які не пов'язані з ХЗВ, є детальний збір анамнезу, клінічне обстеження та відповідні інструментальні дослідження, які можуть виявити неврологічні, ревматологічні захворювання тощо.

Водночас діагностика пацієнтів зі стадією C1s є набагато простішою, ніж

дає змогу виділити пацієнтів, які не мають видимих ознак венозної недостатності, але у яких наявна початкова недостатність венозних мікроклапанів.

Можливість оцінити зміни на рівні мікроклапанів дозволили професору з колегами провести власне дослідження ефективності мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції (МОФФ) (в Україні зареєстровано як Детралекс® 1000 мг). До дослідження було залучено 36 пацієнтів із ХЗВ класів C0s (n=18) та C1s (n=18) за CEAP із симптомами венозного походження. Усі пацієнти отримували МОФФ у дозі 1000 мг на добу протягом 6 міс. Кінцеві точки були встановлені у термінах 3



Пацієнти основної групи (n=60) отримували МОФФ у добовій дозі 1000 мг за 7 днів до та 30 днів після операції, на відміну від учасників контрольної групи, які не отримували жодних веноактивних препаратів. Пацієнти основної групи МОФФ (1000 мг за 7 днів до та 30 днів після операції) повідомили про значно нижчі рівні болю за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), ніж у пацієнтів із контрольної групи на 7-му ($-3,6 \pm 1,2$ проти $2,7 \pm 1,9$, $p < .0001$) та на 30-ту добу після операції ($-4,9 \pm 0,1$ проти $-4,2 \pm 1,9$, $p < .0001$), а також показники якості життя з точки зору оцінки болю за опитувальником CIVIQ на 7-му ($3,7 \pm 1,3$ проти $3,5 \pm 1,8$, $p = .008$) та 30-ту післяопераційну добу ($5,3 \pm 1,1$ проти $4,4 \pm 1$, $p = 0,017$).

Це дослідження вперше наочно продемонструвало, що перед- та післяопераційне застосування МОФФ сприяє зменшенню больового синдрому та покращенню якості життя. Його результати доводять важливість застосування МОФФ не лише для консервативного лікування ХЗВ, а й у комплексі з оперативними методами. В Україні зареєстровано як лікарський засіб Детралекс®.



У продовження теми використання веноактивних препаратів виступив **завідувач кафедри загальної хірургії Івано-Франківського медичного університету МОЗ України, доктор медичних наук, професор Іван Михайлович Гуд.**

За даними Vein Consult Program, пацієнти із симптомами ХЗВ стадії C0s складають 20%, стадії C1-C6 – 61,2%, і решта, пацієнти без жодних симптомів та ознак ХЗВ, – 18,8%. Однак статистика захворюваності у загальній популяції вивчена недостатньо, що обмежує здатність передбачити поширеність, прогноз та прогресування даної патології.

Единбурзьке дослідження вен є найбільш масштабним у галузі флебології. У цьому випробуванні брали участь дорослі віком від 18 до 64 років із початковими проявами ХЗВ. Його метою було вивчення прогресування варикозного розширення вен та хронічної венозної недостатності у загальній популяції. Усі пацієнти заповнювали опитувальник

До основних симптомів ХЗВ, які відмічають пацієнти на різних стадіях розвитку венозної недостатності, відносяться:

- біль;
- свербіж;
- важкість у ногах;
- нічні судороги;
- відчуття набряку;
- симптоми неспокійних ніг;
- парестезії;
- втомлюваність ніг;
- пульсація.

Ці симптоми можуть з'являтися й/або посилюватися за довготривалого перебування у положенні сидіння або стоячи, у спекотну пору року, у передменструальний період у жінок та під час прийому гарячої ванни. Однак лише кожен 7-й пацієнт із зазначеними скаргами звертається до лікаря.

Виникненню вищеописаних симптомів та функціональних порушень сприяють наступні патофізіологічні фактори:

- гіпотонічна флебопатія;
- дилатація вен литкових м'язів при збільшеному об'ємі крові;
- зниження здатності м'язово-венозної помпи спорожнювати резервуари крові;
- зниження веноартеріальної відповіді та рефлекс у малі венули;
- активація процесів взаємодії лейкоцитів із венозним ендотелієм – виділення продуктів запалення.

В останніх рекомендаціях щодо менеджменту ХЗВ нижніх кінцівок зазначено, що на всіх стадіях хвороби слід застосовувати веноактивні препарати. Це дозволяє вплинути на всі ланки патогенезу ХЗВ й уповільнити прогресування патологічних змін у венозній стінці (Gloviski P., 2019).

Сьогодні найбільшу доказову базу серед веноактивних препаратів має МОФФ (Детралекс® 1000 мг). Серед усіх веноактивних препаратів Детралекс® зменшує більшу кількість (9) симптомів та ознак ХЗВ, трофічних порушень і поліпшує якість життя пацієнтів (Nicolaidis A., 2020). Оскільки Детралекс® впливає майже на всі ланки патогенезу ХЗВ – тонус вен, проникність капілярів, запалення і т.д., він ефективний на будь-якій стадії захворювання. Користь від застосування МОФФ проявляється як на стадії C0a, коли відсутні об'єктивні ознаки захворювання, а зміни можна ідентифікувати лише на мікросудинному рівні, так і на етапі утворення виразок (C6). Метааналіз п'яти рандомізованих клінічних досліджень (РКД) за участю 616 пацієнтів

продемонстрував, що через 6 міс безперервного прийому Детралексу в комбінації з компресійною терапією загострення венозних виразок відбувалося значно швидше порівняно з групами контролю (Nicolaidis A., 2020). Патогенетично обґрунтованим є застосування Детралексу й у пацієнтів із посттромбофлебітичним синдромом (ПТФС). Оскільки ПТФС маніфестує як ХЗВ

після тромбозу глибоких вен, то попередні систематичні огляди, РКД та обсерваційні дослідження щодо застосування МОФФ при ХЗВ доводять доцільність використання і при ПТФС.

Українським важливим моментом щодо правильного застосування Детралексу є дотримання правильного режиму дозування. Доза препарату має складати 1000 мг на добу. Детралекс® 1000 мг разово продемонстрував однакову ефективність із прийомом препарату в дозі



500 мг двічі на добу у значущому покращенні більшості симптомів ХЗВ та якості життя. Профіль безпеки препарату в дозі 1000 мг був ідентичний прийому 500 мг двічі на добу. Таке дозування дозволяє лікарям досягти кращого комплаєнсу й покращити вихідні точки при лікуванні. Для досягнення бажаного клінічного ефекту Детралекс® слід призначати курсом до 6 міс. Профіль безпеки Детралексу дозволяє його прийом протягом тривалого терміну, що підтверджено численними РКД.

Звичайно, крім консервативних методів ведення ХЗВ для лікування більш тяжких стадій широко застосовуються ендоваскулярні технології та відкрита хірургія. Кожна з хірургічних методик має переваги й недоліки, однак, обираючи метод лікування, слід враховувати особливості перебігу захворювання в кожного окремого пацієнта.

Друга секція заходу «Сучасний менеджмент ХЗВ. Чому я віддаю перевагу...?» була присвячена основним методикам лікування ХЗВ. Спеціалісти поділилися досвідом використання різних методів терапії й висвітлили основні переваги кожного з них.



Президент Латвійської асоціації лікування ран, провідний спеціаліст Балтійської венозної клініки (Латвія) Інте Удріс представив доповідь «Venaseal glue system. Міжнародний досвід», у якій

висвітлив ефективність використання біологічного клею на основі ціаноакрилату для лікування варикозної хвороби вен нижніх кінцівок.

Спікер представив дані п'ятирічного рандомізованого розширеного клінічного випробування (VeClose), яке порівнювало ефективність ціаноакрилату та РЧА в лікуванні уражених варикозною хворобою великих підшкірних вен. Результати дослідження продемонстрували відсутність випадків реканалізації у групах від 36 до 60 міс спостереження. Коефіцієнт оклюзії судин через 5 років склав у групі використання ціаноакрилату 91,4%, а у групі РЧА – 85,2%, що вказує на більшу ефективність першого при лікуванні варикозної хвороби вен нижніх кінцівок (Morrison N. et al., 2020).

Незважаючи на відносну безпечність методу, можливе виникнення таких побічних ефектів, як кровотеча, інфікування, розрив та перфорація судин, емболізація, гематоми, алергічні реакції та тромбоз глибоких вен. Для профілактики ускладнень у власній практиці доповідач призначає наступну схему:

- профілактична доза антикоагулянтів протягом 1 тиж;

- нестероїдні протизапальні препарати протягом 1 тиж;
- МОФФ (Детралекс® 1000 мг) протягом 2 міс.

Використання ціаноакрилату для лікування варикозу вен нижніх кінцівок – це ефективний, безболісний і безпечний метод, за допомогою якого можна одночасно емболізувати кілька вен. При цьому довгострокова ефективність лікування не відрізняється від застосування термічних методів.



Головний лікар медичного центру флебології та естетичної медицини «Phlebos» (м. Київ), кандидат медичних наук Сергій Петрович Шукін представив доповідь «Сучасний менеджмент ХЗВ.

Чому я віддаю перевагу CLaCS?» та зазначив, що лікування телеангіектазій та ретикулярних вен включає склеротерапію, лазерну терапію, лікування інтенсивним імпульсним світлом, мікрофлебектомію та термокоагуляцію. Ці методи можна використовувати в комбінації, щоб максимізувати ефекти та уникнути побічних реакцій окремих із них. Так, найбільш поширений спосіб лікування телеангіектазій – склеротерапія – може супроводжуватися доволі високою частотою розвитку гіперпігментації та метінгу (вторинних телеангіектазій), що і підштовхнуло до пошуку нових методів терапії.

При лікуванні телеангіектазій та ретикулярних вен для отримання максимального ефекту можна використовувати комбінацію червонолазерної коагуляції та склеротерапії. При цьому слід відзначити широкі можливості різних варіацій як енергетичних параметрів лазерного впливу, так і склерозантів (їхніх форм, об'ємів та концентрацій). У зв'язку з цим на окрему увагу заслуговує методика CLaCS (кріолазер + кріосклеротерапія). Застосування CLaCS дозволяє досягнути кращої ефективності при використанні невеликих параметрів лазерного імпульсу (34 проходи без накладання імпульсів), невеликого об'єму та концентрації склерозанту. Усі етапи CLaCS проходять при безперервному повітряному охолодженні шкіри за допомогою кріокулерів. Це робить процедуру менш болісною й викликає додатковий спазм судин, що дозволяє зменшити об'єм склерозанта. Результат досягається завдяки послідовному виконанню цих маніпуляцій, що дає змогу усувати небажані судини без стійких змін: пігментацій і рубців. Хороший естетичний ефект досягається виконанням

Продовження на стор. 19.



щодо способу життя, клінічних симптомів та факторів ризику ХЗВ, кожному учаснику дослідження проводилось дуплексне сканування для виявлення венозного рефлюксу у восьми сегментах кожної нижньої кінцівки. Середня тривалість спостереження становила 13,4 року. За цей час у 58% учасників відзначалося прогресування ХЗВ. У третини пацієнтів були відмічені значні відхилення у вигляді варикозно розширених вен, що збільшувало ризик утворення виразки.

ДЕТРАЛЕКС®

1000 МГ



Для лікування*

- варикозної хвороби
- геморою

ЕФЕКТИВНО** • ШВИДКО** • ЗРУЧНО**

www.servier.ua

www.detralex.ua

www.varicosu-net.com

Інформація про препарат Детралекс® 1000 мг*

Склад*. 1 таблетка містить: 1000 мг мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції, яка містить 900 мг діосміну (90%) і 100 мг флавоноідів у вигляді гесперидину (10%). **Фармакотерапевтична група***. Ангіопротектори. Капіляростабілізуючі засоби. Біофлавоноїди. Ліосмін, комбінації. Код АТХ C05C A53. **Фармакокінетика**. Фармакологія. Детралекс® 1000 мг чинить венотонічну та ангіопротекторну дію, зменшує розтяжність вен та веностаз, покращує мікроциркуляцію, знижує проникність капілярів та підвищує їх резистентність, а також поліпшує лімфатичний дренаж, збільшуючи лімфатичний відтік. Доклінічна фармакологія. Експериментальне дослідження на тваринах з використанням моделі «ішемія/реперфузія» показало, що застосування мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції має більш виражену ефективність у зменшенні проникності судинної стінки та виходу плазми крові порівняно з простим діосміном. Цей результат обумовлений наявністю захисної дії на мікроциркуляцію у флавоноїдів, таких як гесперидин, діосмін, лінарин та ізоройолін, які входять до складу фракції у вигляді гесперидину. Зменшення проникності судинної стінки та виходу плазми крові, яке спостерігалось при застосуванні мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції, є більш суттєвим, ніж те, що спостерігалось при застосуванні простого діосміну та кожного компонента флавоноїдної фракції окремо. **Показання***. Симптоматичне лікування венолімфатичної недостатності (важкість у ногах, біль, нічні судороги, набряки, трофічні порушення, включаючи варикозні виразки). Симптоматичне лікування геморою. **Протипоказання***. Підвищена чутливість до діючої або будь-якої допоміжної речовини. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій***. Дослідження щодо взаємодії не проводилися. Протягом післяреєстраційного застосування препарату дотепер не повідомлялося про жодні клінічно значущі взаємодії з лікарськими засобами. **Особливості застосування***. Застосування цього лікарського засобу при гострому геморої не замінює специфічної терапії та не перешкоджає лікуванню інших проктологічних захворювань. У разі якщо упродовж короткого курсу лікування симптоми не зникають швидко, слід провести проктологічне обстеження та переглянути терапію. **Застосування у період вагітності або годування груддю***. **Вагітність**. Дані щодо застосування мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції вагітними жінками відсутні або їх кількість обмежена. Дослідження на тваринах не продемонстрували тератогенного ефекту. Як запобіжний захід бажано уникати застосування препарату протягом періоду вагітності. Годування груддю. Невідомо, чи проникає діюча речовина або її метаболіти у грудне молоко. Ризик для новонароджених/немовлят виключати не можна. Рішення щодо припинення годування груддю або припинення/утримання від терапії даним лікарським засобом слід приймати, враховуючи користь від годування груддю для дитини та користь від лікування для матері. **Фертильність***. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами***. Дослідження не проводилися. Відповідно до загального профілю безпеки флавоноїдної фракції, Детралекс® 1000 мг не впливає або має незначний вплив на швидкість реакції. **Спосіб застосування та дози***. Для перорального застосування. Насічка на таблетці призначена для поділу таблетки виключно для полегшення ковтання, але не для поділу на рівні дози. Призначається дорослим. Тривалість терапії визначає лікар залежно від показання до застосування та перебігу захворювання. **Венолімфатична недостатність**. Рекомендована доза препарату становить 1 таблетку на добу вранці під час їди. **Геморойдальна хвороба**. Лікування епізодів гострого геморою: по 3 таблетки на добу упродовж 4 днів, потім по 2 таблетки на добу протягом наступних 3 днів. Добову кількість таблеток розподілити на 2—3 прийоми. Підтримуюча терапія — 1 таблетка на добу. **Передозування***. **Симптоми**. Існує обмежена кількість даних про випадки передозування при застосуванні цього лікарського засобу. Найчастішими побічними реакціями, про які повідомлялося при передозуванні, були реакції з боку шлунково-кишкового тракту (такі як діарея, диспепсія, нудота, блювання. **Нечасті**: коліт. **Рідко**: запаморочення, головний біль, нездужання, свербіж, висипання, кропив'янка. **Частота невідома**: біль в абдомінальній ділянці, ізольований набряк обличчя, губ, повік. **У виняткових випадках**: набряк Квінке. **Упаковка***. По 9 таблеток у блистері з алюмінієвої фольги та ПВХ-плівки; по 2 блистери в коробці з картону. По 10 таблеток у блистері з алюмінієвої фольги та ПВХ-плівки; по 3 блистери в коробці з картону. **Категорія відпуску***. Без рецепта. **Дата останнього перегляду**. 18.11.2020 р.

Для отримання повної інформації щодо показань, протипоказань, побічних реакцій, особливостей застосування та інше ознайомтесь, будь ласка, з інструкцією для медичного застосування препарату Детралекс® 1000 мг.

* Детальна інформація викладена в інструкції з медичного застосування препарату Детралекс® 1000 мг P/n № UA/4329/01/02 наказ №2669 від 18.11.2020, зміни внесено Наказ № 1752 від 18.08.2021. Під висновком «для лікування варикозної хвороби, геморою» ми маємо на увазі симптоматичне лікування венолімфатичної недостатності при варикозній хворобі та симптоматичне лікування геморою.

** Висновок зроблено на підставі досліджень: 1. Amiel R., Barbe M. Pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy of Daflon 500 mg // Phlebology. — 1992. — suppl2, P. 41—44: Одноразовий прийом Детралексу статистично підвищує тиск вен у жовчезній крові через одну годину після прийому. 2. Cospitte M., Dominici A. Подвійне сліпе дослідження фармакокінетики та клінічної ефективності 5682 SE в лікуванні венозної недостатності. Переваги нової мікронізованої форми (у порівнянні з немікронізованою) // Int Angiol. — 1989. — 8. — P. 61—65 та доведено терапевтичну еквівалентність у дослідженні. 3. Kiprisky O., Radak D. Клінічне дослідження взаємодійності мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції, яка приймається один раз на день у порівнянні з прийомом діючої на день у пацієнтів із симптоматичним хронічним захворюванням вен: рандомізоване контрольоване дослідження; International Angiology 2016 August; 35 (4): 399—405. 4. Шелігін Ю. та авт. Клінічне дослідження взаємодійності мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції у таблетці 1000 мг проти 2-х таблеток 500 мг у хворих, що страждають гострим гемороєм; Current Medical Research and Opinion ISSN: 0300-7995 (Print): 1473—4877 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/doi/10.1080/03007995.2016.1190200>.

Матеріал призначений для розміщення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Інформація для професійної діяльності спеціалістів охорони здоров'я. Фото з фотобанку. Для додаткової інформації відвідайте сайти: www.servier.ua, www.detralex.ua, www.varicosu-net.com.

Імпортёр: Товариство з обмеженою відповідальністю «Серв'є Україна». 04070, м. Київ, вул. Набережно-Хрещатицька, 41. Тел.: (044) 490-34-41.

Copyright © 2020 ТОВ «Серв'є Україна». Усі права захищені.



050402_C1-20/21_ua

2-й Міжнародний флебологічний мітинг: контраверсії у флебології

Продовження. Початок на стор. 16.

регулярних планових 2-3 сесій, з оцінкою його через 6 міс.



У рамках конференції асистент кафедри ендоскопічної та серцево-судинної хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, кандидат медичних наук **Сергій Сергійович Юрець** у доповіді

«Чому я віддаю перевагу ЕВЛА?» висвітлив переваги використання цього методу при ХЗВ. Так, згідно з рекомендаціями Європейського товариства судинних хірургів (ESVS) та Американського венозного форуму (AVF), ЕВЛА з довжиною хвилі 1940 нм визнано методом вибору в лікуванні венозної недостатності у системі великої та малої підшкірних вен (рівень доказовості 1A) (Gianesini S. et al., 2019).

Особливостями сучасного лазера із довжиною хвилі 1940 нм є:

- нижча потужність – 5 Вт замість 10 Вт;
- використання низької LEED (лінійна ендовенозна щільність енергії) для досягнення повного і довготривалого закриття вени ~50 Дж/см;
- можливість повсякденного використання slim-світловодів для закриття вен великого діаметра й відсутність потреби в інтродюсері;
- низький ризик карбонізації світловода;
- можливість коагуляції екстрафасціальних ділянок вен;
- зменшення ризику ушкодження прилеглих тканин (парестезії, тяжі, опіки).

Спираючись на дані дослідження, спікер повідомив, що ЕВЛА з довжиною хвилі 1940 нм має зіставні із РЧА рівень оклюзії та частоту ускладнень (Park I. et al., 2020). При порівнянні ЕВЛА, РЧА та клейової облітерації ціаноакрилатом рандомізоване проспективне дослідження показало, що рівень оклюзії виявився однаковим за всіх трьох методів (Eroglu I. et al., 2018).

Однак доповідач рекомендував обирати ЕВЛА для лікування ХЗВ, оскільки довжина хвилі 1940 нм дозволяє виконувати абляцію екстрафасціальних ділянок та лазерну кросектомію. Радіальний slim-світловод більш тонкий, м'який, гнучкий і значно маневреніший, ніж радіочастотний катетер. Крім того, ЕВЛА є оптимальним методом за співвідношенням «ціна – якість» й ефективна в будь-якій клінічній ситуації, оскільки дозволяє закрити всі магістральні, перфорантні судини та протоки.



Тему лікування ХЗВ продовжив асистент кафедри хірургії № 2 Дніпровського державного медичного університету **Олександр Володимирович Соколов** доповіддю на тему «Сучасний менеджмент ХЗВ. Чому я віддаю перевагу радіочастотній абляції (РЧА)?».

Спікер зазначив, що РЧА – це один із перших ендовенозних методів, який

має найвищий рівень доказовості відповідно до сучасних гайдлайнів (ESVS, 2015). Приймаючи рішення про застосування певної методики у конкретного пацієнта, необхідно зважувати на переваги того чи іншого методу з позицій пацієнта та хірурга.

РЧА для пацієнта має наступні переваги: доведена ефективність та безпека, знижений післяопераційний больовий синдром, швидке повернення до звичайної активності, хороший косметичний ефект, відсутність спинальної анестезії. РЧА є кращим методом ендовенозного втручання на венах великого діаметра (>20 мм), який також застосовується за необхідності втручання на епіфасціальних венах (на низьких енергіях, на одному циклі) і без утворення тяжів, а також прийнятний у пацієнтів із коморбідністю. Крім того, доповідач зазначив, що включення до комплексної терапії препарату Детралекс® зменшує прояви симптомів ХЗВ після проведених ендовенозних втручання.



У спільній доповіді «Сучасний менеджмент ХЗВ. Чому я обираю ендовенне електрозварювання?» асистент кафедри хірургії та судинної хірургії Національного університету охорони здоров'я України

ім. П.Л. Шупика, кандидат медичних наук **Владислав Сергійович Горбовець** і доцент кафедри хірургії № 4 Одеського національного медичного університету, кандидат медичних наук **Михайло Володимирович Чехлов** зазначили, що найбільш оптимальним методом лікування варикозного розширення вен великих діаметрів є ендовенне електрозварювання (ЕВЕЗ). Метод базується на технології електрозварювання живих тканин та передбачає абляцію неспроможних венозних магістралей під впливом високочастотного модульованого електричного струму.

Доповідачі представили результати клінічного дослідження, що мало на меті проаналізувати результати клінічного застосування ЕВЕЗ. Так, зварювання в кожній із різних ділянок вен тривало протягом 12 с із нагріванням до 55-80 °С, що призводило до денатурації венозної стінки без ушкодження паравазальної жирової тканини. Відсутність післяопераційного болю було виявлено у 67 (57,7%) випадках, помірний біль – у 49 (42,3%). Після 6-місячного періоду фіброз вен-мішеней був підтверджений у 116 (100%) випадках. Ускладнень не виявлено (Chernukha L.M. et al., 2019).

Отримані результати дозволяють позитивно оцінити можливості широкого застосування методу ЕВЕЗ у лікуванні пацієнтів із ХЗВ. Високий рівень ефективності та безпеки ЕВЕЗ дає змогу розширити можливості застосування термальної абляції, особливо у пацієнтів із тяжкими формами ХЗВ, із великими діаметрами вен та ураженням епіфасціальних сегментів.



Завідувач відділення хірургії судин Дніпропетровської обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова **Олег Олександрович Сергєєв** у рамках доповіді «Сучасний менеджмент ХЗВ. Чому я віддаю перевагу відкритій хірургії?» представив можливі випадки застосування відкритої хірургії в лікуванні ХЗВ.

Показаннями до відкритих хірургічних втручань є:

- варикозна хвороба вен нижніх кінцівок;
- гострий венозний тромбоз;
- ПТФС;
- венозні ангіодисплазії;
- травми вен;
- ураження вен при онкозахворюваннях.

Доповідач навів дані порівняння довгострокової клінічної ефективності ЕВЛА та відкритої хірургії в лікуванні некомпетентності великої підшкірної вени. Повідомляється, що кількість рецидивів захворювання через 5 років після ЕВЛА становила 28%, натомість як після кросектомії зі стріпінгом – 5% (Rass K. et al., 2015). Крім того, в останніх клінічних настановах відкритій хірургії надано ступінь доказовості 2A, а сучасній відкритій хірургії (modern open surgery) – 1A (Nicolaidis A. et al., 2020). Однак варто розуміти, що рецидиви й ускладнення після сучасної відкритої хірургії та ендовазальних процедур залежать від коректності їх виконання.



Доцент кафедри хірургії Навчально-наукового інституту післядипломної освіти ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», кандидат медичних наук **Олексій Іванович Гудз** представив доповідь «Можливості ендovasкулярної хірургії при лікуванні ХЗВ та посттромботичного синдрому», у якій детально розглянув особливості ведення пацієнтів із ХЗВ та ПТФС.

Спираючись на дослідження F. Thomas та співавт. (2014), доповідач наголосив на користі проведення венозної ангіопластики та стентування на додачу до стандартної компресійної терапії для покращення загоєння виразки та запобігання рецидивам у пацієнтів із хронічною повною оклюзією або великим стенозом нижньої порожнистої вени, клубової вени, з рефлюксом у глибоких венах або без такого, що асоційований зі змінами шкіри та ризиком утворення венозної виразки (C4b), загоєної виразки (C5) чи активної (C6) (ступінь 1, рівень доказовості C).

Проте, незважаючи на використання відповідних методів лікування, приблизно у 40% пацієнтів розвивається ПТФС. У багатоцентровому РКД ATTRACT Trial (2018) брали участь 692 пацієнти зі симптоматичним клубово-стегновим

та стегновопідколінним тромбозом глибоких вен. Досліджувані були рандомізовані у дві групи: тромболізис та антикоагуляція проти антикоагуляції. Результати показали 2-річний показник ПТФС 47% та 48% відповідно, ризики кровотечі – 1,7% проти 0,3%. Показники якості життя були кращими у першій групі, однак статистично не достовірними.

Крім ендovasкулярних методів лікування доповідач рекомендував призначати веноактивні препарати з доведеною ефективністю, а саме МОФФ (Детралекс® 1000). Метааналіз 2012 року 10 рандомізованих досліджень, проведених до 2009 року, включав 1010 пацієнтів, пролікованих МОФФ. Результати цього метааналізу свідчать про значне зменшення набряків гомілки саме у пацієнтів, які приймали МОФФ, порівняно із застосуванням інших веноактивних препаратів (Allaert F.A. et al., 2012).



Висновки

- ✓ ХЗВ – це поширене захворювання, що вражає венозну систему нижніх кінцівок і через свою високу розповсюдженість та негативний вплив на якість життя пацієнтів створює серйозну соціально-економічну проблему.
- ✓ Основними симптомами ХЗВ, що мають здатність до постійного прогресування, є біль, свербіж, важкість у ногах, нічні судоми, відчуття набряку, симптоми неспокійних ніг, парестезії та ін.
- ✓ МОФФ має найбільш ґрунтовну доказову базу серед веноактивних препаратів, що призначаються на всіх стадіях ХЗВ. В Україні МОФФ зареєстровано як лікарський препарат Детралекс® дозуванням 1000 мг в 1 таблетці. Препарат показаний для симптоматичного лікування важкості в ногах, болю, нічних судом, набряків венозного походження, трофічних порушень, включаючи варикозні виразки.
- ✓ Ефективність Детралексу у пацієнтів із ХЗВ, яким проводили хірургічні втручання, вивчена у ряді досліджень, де препарат призначали до та після операції. Авторами досліджень відзначено достовірне зменшення післяопераційних симптомів (біль, важкість у ногах), зменшення розміру післяопераційних гематом порівняно з контрольною групою.
- ✓ Важливим складовою правильного лікування препаратом Детралекс® є дотримання його оптимального дозування, що складає 1000 мг на добу. За даними РКД, оптимальна тривалість прийому Детралексу може становити до 6 міс залежно від клінічної ситуації.

Підготували **Іванна Садівська, Вероніка Яремчук**
DTX-C1-2(2021-2022)-25

КЛАУДІЕКС

ЦИЛОСТАЗОЛУ 100 МГ

Долай більшу
відстань^{1,2}

Клаудіекс – збільшує дистанцію безболісної
ходьби при переміжній кульгавості^{1,3}

Цилостазол включений до провідних
сучасних світових настанов для лікування
переміжної кульгавості⁴

Зручні форми випуску Клаудіекс
(№28 та №56) та риска на таблетці
дозволяють підібрати оптимальну схему
лікування для кожного пацієнта¹



Склад: Цилостазол. **Лікарська форма.** Таблетки. Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Антиагреганти. Код АТХ В01А С23. **Показання.** Для збільшення максимальної безболісної дистанції ходьби у пацієнтів з переміжною кульгавістю, які не мають болей у стані спокою та ознак некрозу периферичних тканин (захворювання периферичних артерій, стадія II за Фонтейном). Застосовувати як терапію другої лінії для пацієнтів, у яких зміна стилю життя (включаючи відмову від куріння та контрольовані програми занять спортом) та інші відповідні заходи не призвели до значного послаблення симптомів переміжної кульгавості. **Побічні реакції:** Найбільш поширені побічні реакції, про які повідомляли у клінічних дослідженнях препарату, були головний біль (>30 %), діарея (>15 %) та порушення роботи кишечника (>15 %). Екхімоз, Анемія, Продовження часу кровотечі, тромбоцитемія. Алергічна реакція, Периферичні набряки, набряки обличчя, анорексія, Гіперглікемія, цукровий діабет, Тривожність, Головний біль, Запаморочення, Безсоння, кошмари, Парез, гіпестезія, Кон'юнктивіт, Дзвін і шум у вухах, Серцебиття, тахікардія, стенокардія, аритмія, шлуночкова екстрасистолія, Інфаркт міокарда, фібриляція передсердь, застійна серцева недостатність, надшлуночкова тахікардія, шлуночкова тахікардія, непритомність. Діти. Лікарський засіб не рекомендується призначати дітям через відсутність даних щодо безпеки та ефективності застосування. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не заморозувати. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 28 таблеток у блистері; по 1 або по 2 блистери в пачці. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційне посвідчення UA/18418/01/01, термін дії з 30.10.2020 по 30.10.2025 р.

¹ Під даним виразом мається на увазі покращення здатності переносити фізичні навантаження яку оцінюють за абсолютною дистанцією при переміжній кульгавості (або максимальною дистанцією ходьби (МДХ)) та початковою дистанцією переміжної кульгавості (або безболісною дистанцією ходьби (БДХ)) у тестуванні на біговій доріжці. ПК - переміжна кульгавість.

² Даний вираз є рекламним слоганом на не свідчить про гарантований ефект від застосування лікарського засобу.

³ Інструкція до застосування лікарського засобу Клаудіекс

⁴ Gerhard-Herman et al/Vasc Med. 2017 Jun;22(3):NP1-NP43 Ulrich Frank, Sigrid Nikol, Jill Belch et al. Vasa 2019;48:1-79



П.О. Колесник, к. мед. н., доцент, завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторної медичної допомоги медичного факультету № 2 Ужгородського національного університету.
Д.С. Миргородський, к. мед. н., доцент кафедри хірургії з курсом невідкладної та судинної хірургії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, **Я.А. Саєнко**, к. мед. н., провідний співробітник відділу ендокринних та метаболічних порушень ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», **С.В. Болгарська**, заступник медичного директора ММ «Добробут» за напрямком «Ендокринологія»

Захворювання периферичних артерій: від теорії до практики

За матеріалами конференції

9 вересня в Києві відбулося чергове засідання Школи інноваційної медицини, науковими організаторами якої є Асоціація метаболічної медицини та ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України». Співкери приділили значну увагу проблемі захворювань периферичних артерій нижніх кінцівок, висвітлили стандарти їх діагностики та лікування, а також поділилися власним досвідом ведення таких пацієнтів.

Ключові слова: захворювання периферичних артерій, облітеруючий атеросклероз, переміжна кульгавість, цилостазол, Клаудієкс.



Із доповіддю, що включала в себе набутий клінічний досвід лікування пацієнтів із хронічною виразкою на стопі, виступив директор навчально-тренінгового Центру сімейної медицини та долікарської допомоги при Ужгородському національному університеті (УжНУ), завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторної медичної допомоги медичного факультету № 2 УжНУ, кандидат медичних наук, доцент П.О. Колесник.

На перший погляд проблема хронічних виразок на стопі не зовсім належить до парафії сімейного лікаря, однак це далеко не так. Оскільки дана проблема є хронічною і багатофакторною, вона потребує комплексного й грамотного підходу до лікування, що під силу сімейному лікарю.

Для більш чіткого розуміння даної проблеми та можливої тактики лікування доповідач продемонстрував випадок із власної клінічної практики.



У продовження теми ведення захворювань периферичних артерій із доповіддю «Особливості діагностики та лікування ЗПА в лікарській практиці» виступив доцент кафедри хірургії з курсом невідкладної та судинної хірургії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, кандидат медичних наук Д.С. Миргородський.

Захворювання периферичних артерій (ЗПА) — це група нозологій,

з якою стикаються лікарі різних спеціальностей. В Україні хронічні облітеруючі захворювання артерій нижніх кінцівок займають понад 20% у загальній структурі уражень серцево-судинної системи. Особливістю даної групи є прогресуючий перебіг із поступовою закупоркою судин, що викликає синдром хронічної ішемії нижніх кінцівок і змушує пацієнтів все частіше звертатися по медичну допомогу.

ЗПА знижують фізичні можливості людини й погіршують якість життя. Класичним проявом ЗПА є симптом переміжної кульгавості. За даними статистики, до 30% пацієнтів зі ЗПА

мають симптом переміжної кульгавості. Смертність серед пацієнтів, які мають початкові клінічні прояви даної патології у вигляді переміжної кульгавості, становить 3-5% на рік, а за наявності критичної ішемії нижніх кінцівок — 20%.

ЗПА поділяються на три групи:

- облітеруючий атеросклероз — частіше вражає людей похилого віку, патологоанатомічно проявляється мультифокальним атеросклерозом;
- облітеруючий тромбангіт (хвороба Бюргера) — неспецифічне запалення судинної стінки, ангіоспазм, зустрічається переважно в молодому віці;
- периферичні форми неспецифічного аортоартеріїту — спостерігається в молодих жінок.

Облітеруючий атеросклероз зустрічається у 80-90% усіх випадків хронічних облітеруючих захворювань артерій нижніх кінцівок (ХОЗАНК). За відсутності належного лікування даного захворювання кожен другий пацієнт помирає протягом 10 років від початку перших симптомів.

До факторів ризику ХОЗАНК відносяться:

- тютюнопаління (збільшує ризик розвитку ЗПА у 3 рази);
- цукровий діабет (у 2,4 раза);
- артеріальна гіпертензія (у 2,5 раза);
- наявність хронічного запального захворювання (у 2 рази);
- чоловіча стать (у 1,5 раза).

Клінічні прояви уражень артерій нижніх кінцівок залежать від ступеня ішемічних проявів та розділяються на чотири стадії:

1 — початкові прояви оклюзії (мерзлякуватість, відчуття похолодання, парестезії, блідість шкірних покривів, підвищена пітливість);

2 — недостатність кровообігу при функціональному навантаженні кінцівок, що проявляється переміжною кульгавістю;

3 — недостатність кровообігу у спокої;

4 — виразково-некротичні зміни кінцівок, атрофія м'язів, зниження чутливості дистальних відділів стоп, біль у спокої при горизонтальному положенні кінцівок.

Щодо класичної ознаки недостатності периферичного кровообігу — переміжної кульгавості, то перші згадки про цей симптом були зроблені ще в 1858 році французьким неврологом Шарко. Характерними симптомами є біль, судороги при фізичному навантаженні, які купіруються при його припиненні. Клінічна картина залежить від рівня ураження артеріального русла: при ураженні аорто-клубового сегмента біль виникає в ділянці сідниць та стегон, при ураженні кульшових артерій — у литкових м'язах.

Згідно з класифікацією Фонтейна — Покровського, за вираженістю симптому переміжної кульгавості ішемію нижніх кінцівок розділяють на такі стадії:

1 — біль у нижніх кінцівках виникає при значному фізичному навантаженні, при ходьбі на відстань до 1 км;

2А — симптоми з'являються при ходьбі на відстань більше 200 м, але менше 1 км;

2В — симптоми з'являються при ходьбі на відстань менше 200 м;

3 — біль у спокої (при ходьбі на відстань менше 25 м);

4 — біль носить постійний характер, наявні виразки на нижніх кінцівках.

Діагностичні методи, які допомагають виявити артеріальні ураження, включають у себе:

- тредміл-тест, що дозволяє зафіксувати дистанцію безболісної ходьби (тест Гарднера);

- ультразвукова доплерографія — визначає наявність пульсації, сегментарного тиску, об'ємний хвильовий кровоток, швидкість кровотоку, оцінює стан судинної стінки, зони колатерального і магістрального кровообігу на сегментах кінцівки. Також застосовується для визначення голіково-плечового індексу (ГПІ). ГПІ — це параметр, що дозволяє оцінити адекватність артеріального кровообігу в нижніх кінцівках. Нормальним відношенням ГПІ вважаються значення від 0,90 до 1,30. Показники <0,8 свідчать про захворювання периферичних артерій. Якщо ж значення становлять <0,7 — це свідчить про тяжке ураження периферичних судин, що може призвести до утворення виразок та гангрен;

- ангіографія — золотий стандарт діагностики захворювань артерій нижніх кінцівок (ЗАНК). Однак серед його недоліків — ризик кровотечі з артеріального доступу, атероболізація, контраст-індукована нефропатія, алергія на контрастну речовину;

- КТ-ангіографія — застосовується для оцінки анатомії при ЗАНК та оцінці стенозів. За допомогою даного діагностичного методу проводиться відбір пацієнтів на хірургічну або ендovasкулярну процедуру, він допомагає встановити патологію

Клінічний випадок

Пацієнт, 34 років, стаж паління — 15 років (1-1,5 пачки сигарет на добу), звернувся зі скаргами: біль у ногах, особливо у лівій, що змушує зупинятися під час ходьби й відпочивати. На великому пальці лівої ноги наявна виразка, що не загоюється вже близько 2 міс незважаючи на проведені раніше лікування.

Вперше пацієнт звернувся до свого сімейного лікаря зі скаргами на біль у великому пальці лівої нижньої кінцівки. Йому було призначено антибіотик широкого спектра дії (ципрофлоксацин) курсом 10 днів та місцева обробка рани бетадіном протягом 1 міс. Через відсутність ефекту даної терапії її було змінено й призначено курс лікування нікотиновою кислотою та лініментом синтоміцину місцево.

У зв'язку з відсутністю покращення стану пацієнта було направлено на консультацію до хірурга, після якої було виставлено діагноз «врослий ніготь», проведено хірургічну корекцію шляхом зняття нігтьової пластини. У подальшому післяопераційна рана не загоювалась 4 міс, ефект від проведенного амбулаторного лікування залишався незадовільним. Пацієнту було проведено доплерографію судин нижніх кінцівок, за результатами якої отримано заключення: «Облітеруючий ендартеріт, субоклюзія судин лівого стегново-підколінного сегмента, порушення периферичного кровообігу 2 ст. Посттромботична оклюзія задньої великогомілкової артерії. Різко виражений перфузійний дефіцит великогомілкової артерії (70-78% відносно вікової норми)».

У ході консультації судинного хірурга хворому було запропоновано проведення оперативного втручання, у тому числі ампутацію великого пальця лівої ноги. Пацієнт відмовився від операції й вирішив звернутись на консультацію до іншого сімейного лікаря, який володів сучасною методикою комплексного ведення хронічних ран і призначив грамотне консервативне лікування.

План лікування включав наступне:

- відмова від паління;
- дозована ходьба (скандинавська ходьба до початку больових відчуттів);
- статинотерапія;
- цилостазол (Клаудієкс);
- місцева терапія (гідрогель, гідроколоїд).

Особливий інтерес у даному клінічному випадку представляє препарат цилостазол (Клаудієкс). До фармакологічних властивостей препарату відносяться:

- вазодилатуючий та антиагрегантний ефекти, що досягаються шляхом інгібування фосфодіестерази

3-го типу, підвищення внутрішньоклітинного вмісту циклічного аденозинмонофосфату. Розширення судин у більшій мірі спостерігається на стегновій артерії, у меншій — на хребтових, сонних та верхній брижовій артеріях; антиагрегантний ефект, що проявляється пригніченням агрегації тромбоцитів, перевищує антиагрегантні властивості аспірину, тиклопідину та пентоксифіліну;

- інгібує ефект — спрямований на пригнічення проліферації клітин гладких м'язів та запобігання розвитку стенозу судин;

- ліпідознижуючий ефект — зменшення рівня тригліцеридів та підвищення ліпопротеїдів високої щільності.

Препарат призначається для збільшення максимальної дистанції безболісної ходьби у пацієнтів із переміжною кульгавістю, які не мають болю у стані спокою та ознак некрозу периферичних тканин (за захворювання периферичних артерій, 2 ст. за Фонтейном). Також застосовується як терапія другої лінії у пацієнтів, у яких зміна способу життя не призвела до значного послаблення симптомів переміжної кульгавості.

Під час ведення вищеописаного клінічного випадку пацієнту був призначений цилостазол (Клаудієкс) у дозі 50 мг на добу з поступовим підвищенням дози до 100 мг через тиждень, курсом 1 місяць. Дія препарату була спрямована на збільшення максимальної дистанції безболісної ходьби у пацієнта з переміжною кульгавістю, на запобігання розвитку некрозу периферичних тканин завдяки ліпідознижуючому та антиагрегантному ефектам.

Препарат може викликати перехідне запаморочення та явища диспепсії.

Згідно з клінічними результатами, у стані пацієнта, який приймав Клаудієкс протягом місяця в комплексі з модифікацією способу життя, відбулися значні позитивні зміни. Виразка на великому пальці лівої ноги повністю загоїлась, пацієнт відмітив покращення чутливості у нижніх кінцівках, і, найголовніше, вдалося уникнути ампутації пальця, а отже, покращити якість життя хворого.

Цилостазол набагато ефективніше за пентоксифілін зменшував прояви порушення перфузії нижніх кінцівок і збільшував максимальну дистанцію безболісної ходьби. За результатами численних плацебо-контрольованих рандомізованих досліджень експерти Американської асоціації серця та Американської колегії кардіологів (АНА/АСС, 2016) включили лише цилостазол до схеми лікування судинних захворювань нижніх кінцівок (клас рекомендацій ІА). Поряд із цим місцева терапія при веденні хронічної рани передбачає використання гідрогелю, альгінатів та гідроколоїду.

Продовження на стор. 22.

П.О. Колесник, к. мед. н., доцент, завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторної медичної допомоги медичного факультету № 2 Ужгородського національного університету, **Д.С. Миргородський**, к. мед. н., доцент кафедри хірургії з курсом невідкладної та судинної хірургії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, **Я.А. Сасенко**, к. мед. н., провідний співробітник відділу ендокринних та метаболічних порушень ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», **С.В. Болгарська**, заступник медичного директора ММ «Добробут» за напрямком «Ендокринологія»

Захворювання периферичних артерій: від теорії до практики

Продовження. Початок на стор. 21.

м'яких тканин, аневризми артерій, кістозну хворобу адвентицій. До недоліків КТ-ангіографії відноситься завищення ступеня стенозу, оклюзії при кальцинозі; просторова роздільна здатність нижча, ніж при цифровій ангіографії;

- магнітно-резонансна ангіографія — дає оцінку значимих стенозів периферичних артерій, однак метод недостатньо точний за наявності стентів у досліджуваних судинах. Також дозволяє відібрати пацієнтів, яким показане оперативне втручання з приводу ЗАНК.

Як же в сучасному світі лікують хронічні облітеруючі захворювання артерій?

Першим кроком у лікуванні ЗАНК на будь-якій стадії є модифікація способу життя, що включає відмову від паління, лікувальну фізкультуру (тренувальна ходьба 45-60 хв на день), дотримання принципів правильного харчування, контроль артеріального тиску, ліпідного спектра крові та рівня глікемії.

Медикаментозне лікування передбачає такі види терапії:

- антитромбоцитарна;
- гіполіпідемічна;
- антигіпертензивна;
- цукрознижувальна;
- цилостазол;
- пентоксифілін.

Цилостазол збільшує дистанцію безболісної ходьби при переміжній кульгавості. Препарат включений до провідних сучасних світових настанов із лікування ЗАНК.

До переваг цилостазолу відносяться:

- має доведену ефективність і входить до багатьох міжнародних протоколів та рекомендацій із лікування пацієнтів із ЗПА нижніх кінцівок;
- покращує здатність переносити фізичні навантаження, послаблює прояви переміжної кульгавості;
- єдиний на сьогодні препарат із доказовою базою щодо лікування атеросклерозу периферичних артерій.

Рекомендована доза препарату складає 100 мг 2 рази на добу і приймається за 30 хв до їди або через 2 год після. Якщо протягом 3 міс лікування не було ефективним, лікар повинен призначити іншу терапію (рівень доказовості 2А).

В огляді Cochrane, що включав 15 подвійних сліпих РКД із загальною кількістю 3718 учасників, застосування цилостазолу асоціювалося з поліпшенням симптомів переміжної кульгавості без збільшення смертності через серцево-судинні захворювання або якості життя порівняно з плацебо. У ряді рандомізованих контрольованих досліджень цилостазол був ефективнішим, ніж пентоксифілін або плацебо. Побічні ефекти включають головний біль, диспептичні прояви, запаморочення та серцебиття. Цилостазол протипоказаний пацієнтам із застійною серцевою недостатністю.

Дослідження з вивчення цилостазолу показали значний позитивний вплив препарату на дистанцію ходьби. Максимальна дистанція ходьби збільшилась на 36 м при використанні цилостазолу в дозі 50 мг на добу протягом 3 міс та на 70 м — при застосуванні дози 100 мг (Momsen A.H., Jensen M.B., Lindholt J.S. et al.).

Таким чином, продемонстровано властивість препарату впливати на якість життя пацієнтів і покращувати їхні фізичні можливості.



Провідний науковий співробітник відділу діагностики та лікування метаболічних захворювань ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», член Української діабетологічної асоціації та Асоціації метаболічної медицини, кандидат медичних наук Я.А. Сасенко представила доповідь на тему «Захворювання периферичних артерій у пацієнтів із цукровим діабетом. Чи все ми робимо правильно?».

ЗПА — це системне атеросклеротичне захворювання, що асоціюється з атеротромбозом інших судинних русел, включаючи серцево-судинну систему та судини головного мозку. Наявність цукрового діабету (ЦД) значно збільшує ризик розвитку ЗПА, а також прискорює його прогресування, роблячи пацієнтів зі ЗПА більш схильними до ішемічних подій та порушень функціонального статусу порівняно з пацієнтами без ЦД. Згідно з даними дослідження, проведеного в Канаді за участю 16 440 пацієнтів зі ЗПА, у середньому через 6 років після встановлення цього діагнозу 9,7% пацієнтів переносять інсульт, 9,5% — інфаркт міокарда й 48,5% хворих помирають (Marrel et al. Health and Quality of Life Outcomes, 2013).

На ХОЗАНК страждає 2-3% населення, серед яких на частку облітеруючого атеросклерозу артерій припадає

80-90%. З усіх, хто страждає на це захворювання, кожна друга особа помирає протягом 10 років від появи перших симптомів, якщо не почне лікування. Захворюваність на ХОЗАНК різко зростає і, за даними статистики, зростає й надалі внаслідок старіння населення, почастішання виникнення ЦД та збільшення кількості курців.

ЦД тісно пов'язаний із ЗПА: коефіцієнти співвідношення коливаються від 1,9 до 4 у популяційних дослідженнях. Наявність атеросклеротичного ураження нижніх кінцівок ідентифікує пацієнтів із діабетом як хворих із підвищеним ризиком нагноєння виразок та ампутацій.

За якими симптомами можна запідозрити ХОЗАНК?

До таких симптомів належать:

- переміжна кульгавість;
- судоми;
- біль у нижніх кінцівках;
- ниючі відчуття в литках, стегнах або сідницях під час фізичного навантаження з полегшенням під час відпочинку.

У багатьох пацієнтів наявні атипові симптоми захворювання, які можуть потребувати додаткового обстеження за допомогою визначення ГПІ для діагностики ЗПА.

Найвагомішими факторами ризику ЗПА є паління та ЦД. Зі зменшенням частоти паління у західних країнах прогнозується, що ЦД стане дедалі більш важливим чинником розвитку та прогресування ЗПА. Близько 20-30% пацієнтів зі ЗПА мають ЦД, хоча цей показник, ймовірно, недооцінюється через зміну сприйняття болю у пацієнтів із ЦД внаслідок периферичної нейропатії. За даними проспективного дослідження, що проводилося у США, було виявлено, що кожне збільшення рівня глікованого гемоглобіну на 1% у пацієнтів із ЦД збільшує частоту маніфестації ЗПА на 28% (Peripheral artery disease in patients with diabetes, World J Diabetes. Jul, 2015).

Діагностика та оцінка атеросклеротичного ураження нижніх кінцівок у пацієнтів із ЦД передбачають:

- оцінку клінічних симптомів;
- дуплексне УЗД (однак наявність артеріальних кальцифікатів та дистальний характер атеросклеротичного ураження при ЦД можуть утруднювати інтерпретацію зображень у таких пацієнтів; у такому разі виконується цифрова артеріальна ангіографія).

До загальних рекомендацій із ведення пацієнтів із ЦД та ЗПА відносяться: контроль серцево-судинного ризику, компенсація ЦД, антигіпертензивна терапія, статинотерапія, антитромботичні препарати, відмова від паління, здорове харчування, зниження маси тіла та регулярні фізичні навантаження. Останні мають включати в себе ходьбу 30-45 хв на добу принаймні три рази на тиждень упродовж не менш ніж 12 тижнів.

Медикаментозне лікування ХОЗАНК має бути комплексним і потребує тісного контакту сімейного лікаря, кардіолога, ендокринолога, терапевта та включає наступні компоненти:

- антиагрегантна терапія — ацетилсаліцилова кислота забезпечує незворотне інгібування циклооксигенази, знижує синтез тромбосану А₂, зменшує агрегацію тромбоцитів;
- інгібітори рецепторів аденозинфосфату (АДФ) — клопидогрел;
- тікагрелор — зворотно інгібує рецептори АДФ Р₂Y₁₂, що відрізняє його від клопидогрелю;
- гіполіпідемічні препарати (статины);
- антигіпертензивне лікування;
- контроль глікемії;
- цилостазол.

Цилостазол — єдиний ефективний препарат, який показаний пацієнтам із переміжною кульгавістю, що значно обмежує їх у повсякденному житті. Цилостазол погоджений Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) для застосування у пацієнтів зі ЗПА. Механізм дії препарату полягає в інгібуванні легкого ланцюга міозину, розслабленні гладких м'язів судин, що призводить до вазодилатації. Крім того, цилостазол підвищує активність протеїнази А та знижує агрегацію тромбоцитів.

Цилостазол слід приймати у дозі 100 мг 2 рази на добу вранці та ввечері через 2 год після прийому їжі. Препарат призначається терміном на 3-6 міс, а за відсутності бажаного лікувального ефекту слід виконати судинну візуалізацію й направити пацієнта на консультацію до судинного хірурга.

Показаннями для проведення реvascularизації є такі:

- наявність критичної ішемії кінцівок;
- недостатня ефективність модифікації способу життя в поєднанні з медикаментозною терапією;
- відсутність обмежень щодо фізичних навантажень, пов'язаних з іншими захворюваннями (хронічна серцева недостатність);
- анатомія ураження артерії дозволяє втручання з низьким післяопераційним ризиком.

Як спосіб реvascularизації може використовуватись чресшкірна транслюмінальна ангіопластика зі стентуванням або без нього, шунтування, ендартеректомія (хірургічне видалення частини внутрішньої оболонки артерії разом із прилеглою атеросклеротичною бляшкою з метою реканалізації закупореної судини та відновлення кровопостачання тканин).

Ендоваскулярне втручання ефективне у пацієнтів із наявністю переміжної кульгавості та гемодинамічно значущою аортоіліаковою оклюзійною хворобою (клас 1) або феморо-поплітеальною хворобою (клас 2а). Ендоваскулярні процедури не слід проводити пацієнтам зі ЗПА виключно для запобігання прогресуванню до критичної ішемії кінцівки (клас 3).

Пацієнти з гострою ішемією кінцівок мають бути обстежені лікарем, який має досвід оцінки життєздатності кінцівок та володіє технікою реvascularизації. Візуалізація у такому випадку не потрібна, замість цього слід перейти до реvascularизації й розпочати антикоагуляцію. У разі незворотних уражень тканин нижньої кінцівки проводиться її ампутація.



Тему синдрому діабетичної стопи висвітлює у своїй доповіді **заступник медичного директора ММ «Добробут» за напрямком «Ендокринологія» С.В. Болгарська**.

Синдром діабетичної стопи (СДС) — це патологічний наслідок діабетичної полінейропатії, серцево-судинних уражень, що призводить до утворення виразково-некротичних змін, деструкції кістково-суглобових структур стопи, підвищує ризик розвитку гангрен стопи, ампутації кінцівки та смертності.

Лікування та профілактики СДС передбачають:

- повне розвантаження ураженої ділянки;
- хірургічна обробка виразки;
- контроль інфекції за допомогою антибіотикотерапії;
- реvascularизація;
- корекція кардіометаболічних факторів ризику;
- місцеве лікування в поєднанні з ад'ювантними методами;
- навчання пацієнтів правил догляду за стопами;
- регулярний моніторинг стану стоп та носіння ортопедичного взуття.

Ад'ювантні методи терапії трофічних уражень включають:

- препарати факторів росту:
 - рекомбінантний людський епідермальний фактор росту;
 - тромбоцитарний фактор росту, плазма, збагачена тромбоцитами;
 - рекомбінантний фактор росту фібробластів;
- VAC-терапія;
- «штучна шкіра» — Apligraf;
- пов'язки на основі колагену;
- амніотична мембрана.

Доповідач зауважила, що лікування пацієнтів із СДС має бути комплексним (із дотриманням стандартів лікування) та здійснюватися на основі міждисциплінарного підходу. Ад'ювантні методи лікування хронічних виразок слід застосовувати строго за показаннями й з обов'язковим дотриманням принципу «standards of care».

Висновки

- ✓ ЗПА — загальний прояв системного атеросклерозу, що характеризується зниженням кровотоку в нижніх кінцівках, проявляється різноманітними симптомами — від болю в кінцівках до гангрен.
- ✓ Основними факторами ризику захворювання є тютюнопаління, ЦД, артеріальна гіпертензія, наявність хронічного запального захворювання.
- ✓ Крім модифікації способу життя, до медикаментозних методів лікування відносять антитромбоцитарну, гіполіпідемічну, антигіпертензивну, цукрознижувачу терапію, а також цилостазол та пентоксифілін.
- ✓ Цилостазол — препарат, схвалений FDA до застосування у пацієнтів із переміжною кульгавістю.
- ✓ В Україні одним із препаратів цилостазолу є Клаудіекс, який виробляється компанією Galenicum Health S.L. (Іспанія) на замовлення компанії «Дарниця», що забезпечує якість препарату з дотриманням усіх вимог законодавства ЄС. Клаудіекс випускається двома упаковками — по 28 та 56 таблеток, що дає змогу підібрати необхідний режим. Таблетка Клаудіексу може бути розділена на дві рівні дози.
- ✓ Клаудіекс чинить вазодилатуючу, антиагрегантну, ліпідознижувачу дію, а також має інгібуючий ефект на проліферацію клітин гладких м'язів і запобігає розвитку стенозу судин.
- ✓ Препарат слід приймати у дозі 100 мг двічі на добу, вранці та ввечері, за 30 хв до їди або через 2 год після, курсом 3 міс, після чого оцінити лікувальний ефект та вибрати подальшу тактику лікування.

Підготувала **Іванна Садівська**

Д.М. Коваль, генеральний директор СДУ «Український центр трансплант-координації», м. Київ

Діагностика смерті мозку: юридичні та практичні аспекти трансплантології

За матеріалами конференції

Трансплантологія, як одна з найперспективніших галузей сучасної медицини, не має подальшого розвитку без знань та дотримання алгоритму діагностики смерті мозку. Це є чітко визначеною лікарською процедурою, яка виконується у країнах із прогресивним розвитком медицини та широкою практикою проведення органозамісних операцій. Досвід закордонних колег є базою для українських лікарів. На онлайн-вебінарі «Смерть мозку», що відбувся 27 серпня, розглядалися питання діагностики смерті мозку в контексті процесу трансплантації.

Ключові слова: потенційний донор, смерть мозку, трансплантологія, алгоритм діагностики.



Трансплантологію визнано у світі однією з передових медичних галузей для порятунку людських життів. Це мультидисциплінарний розділ практичної медицини, тому особливо важливою є система підготовки висококваліфікованих спеціалістів різних ланок до проведення одного з ключових етапів трансплантації — донорського, який передбачає процедуру діагностики смерті мозку. Юридичні та практичні аспекти процедури встановлення даного діагнозу докладно висвітлив генеральний директор СДУ «Український центр трансплант-координації» Дмитро Михайлович Коваль.

Смерть мозку — це повна та незворотна втрата всіх функцій головного мозку, у тому числі його стовбура, що реєструється за працюючого серця та штучної вентиляції легень. Із клінічної точки зору, з моменту констатації смерті людини розпочинаються незворотні зміни нервової тканини головного мозку з втратою її функцій. При цьому всі подальші реанімаційні заходи не призводять до відновлення даних функцій, тому така особа може розглядатися як потенційний донор. Отже, потенційний донор — це пацієнт з установленим діагнозом смерті мозку до отримання згоди на забір анатомічного матеріалу, яка була дана безпосередньо пацієнтом за життя або отримана від його родичів. Ключовий момент полягає у тому, що після констатації смерті мозку активні заходи для підтримання життя пацієнта припиняються і він має бути відключений від апаратів підтримки дихання та кровообігу.

Констатація смерті мозку проводиться консилиумом лікарів. На відміну від практики, впровадженої

за кордоном, де даний діагноз може бути встановлений одним лікарем, зважаючи на перші кроки України в галузі трансплантології, смерть мозку визначається саме консилиумом. Причому лікарський досвід осіб, які входять до складу консилиуму, має перевищувати 5 років. У закладі охорони здоров'я має бути розроблений внутрішній наказ про призначення відповідального за скликання консилиуму (найчастіше це представники адміністрації, зокрема медичний директор). Саме відповідальний за скликання консилиуму, за відсутності підтвердження діагнозу смерті мозку, визначає подальшу тактику лікувальних дій щодо певного пацієнта.

У разі підтвердження діагнозу та надання згоди на вилучення органів з метою подальшого проведення трансплантації, що надається родичами після підписання акта про констатацію смерті мозку, згода на відключення пацієнта від апаратів підтримки кровообігу та дихання не потрібна. Даний порядок визначено наказом Міністерства охорони здоров'я України № 2559 від 09.11.2020 року, який складено на основі передових зарубіжних практик.

Алгоритм дій із проведення діагностики смерті мозку в закладі охорони здоров'я є наступним:

- 1) внутрішній наказ про відповідальну особу;
- 2) скликання консилиуму відповідальною особою;
- 3) проведення консилиумом процедури діагностики смерті мозку;
- 4) складання акта констатації смерті мозку з відповідними записами в історії хвороби пацієнта;
- 5.1) припинення заходів щодо підтримання життя;
- 5.2) оповіщення трансплант-координатора або Українського центру трансплант-координації.

Доповідач зазначив, що на сьогодні Міністерством охорони здоров'я України передбачений певний

тариф, який враховує покриття витрат, пов'язаних із донорським етапом забору анатомічних матеріалів. Заклад охорони здоров'я, у якому перебуває потенційний донор, може отримати 78 тис. гривень за вилучення одного анатомічного матеріалу. Дана процедура має на меті стимулювання розвитку трансплантології та активного залучення лікарів і медичних закладів до процесу трансплантації. Загальна сума, яку може отримати медичний заклад за проведення всіх етапів трансплантації, досягає 308 тис. гривень. Варто відзначити економічний аспект даної процедури: середня вартість перебування пацієнта у відділенні реанімації та інтенсивної терапії на сьогодні складає 10-16 тис. гривень. При констатації смерті мозку медичний заклад може значно скоротити витрати на перебування пацієнтів даної категорії, що пов'язано з незворотністю змін у структурі головного мозку незважаючи на підтримку життєдіяльності.

Д.М. Коваль наголосив, що діагностика смерті мозку є безумовною процедурою і має проводитися лікарями незалежно від того, чи розглядається даний пацієнт у якості донора. Тобто діагностика смерті мозку не передбачає обов'язкового подальшого вилучення органів і тканин. Усі подальші дії щодо можливості проведення трансплантації виконують трансплант-координатори. Натомість процедура трансплантації є неможливою без констатації смерті мозку.

На сьогодні відсоток інвалідизації населення через стан здоров'я не зменшується, і для багатьох громадян проблема порятунку життя шляхом штучної підтримки життєдіяльності органів медичними засобами та апаратами є вкрай актуальною. Активне впровадження у рутинну практику закладів охорони здоров'я процедури діагностики смерті мозку, алгоритм якої чітко визначений наказом МОЗ № 2559, може суттєво вплинути на розвиток в Україні трансплантології, яка дає багатьом пацієнтам шанс на повноцінне життя.

Підготувала Катерина Пашинська



ДАЙДЖЕСТ

НОВИНИ МЕДИЦИНИ

Вакцини проти COVID-19: перехресний захисний імунітет проти інших коронавірусів існує

Американські вчені з Північно-Західного університету вперше продемонстрували, що вакцини проти COVID-19, а також попередні коронавірусні інфекції можуть забезпечувати широкий імунний захист проти інших подібних коронавірусів. Отримані дані можуть допомогти у створенні універсальних вакцин проти представників родини коронавірусів, які можуть виявитися корисними перед майбутніми епідеміями.

«До нашого дослідження не було зрозуміло, що якщо людина зазнає впливу одного коронавірусу, чи є можливим перехресний захист від інших представників цієї родини збудників? І ми показали, що це так», — зазначив провідний автор дослідження Пабло Пеналоза-Макмастер, доцент кафедри мікробіології та імунології Медичної школи ім. Файнберга Північно-Західного університету.

До трьох основних підродів родини коронавірусів, що викликають захворювання у людини, належать Sarbecovirus, який включає штам SARS-CoV-1, що спричинив спалах тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS) у 2003 році, а також SARS-CoV-2, відповідальний за коронавірусну хворобу COVID-19; Embecovirus, що включає HCoV-OC43, який часто викликає застуду; а також Merbecovirus — вірус, що викликає близькосхідний респіраторний синдром (MERS), про який вперше було повідомлено у 2012 році.

Дослідження показало, що плазма людей, вакцинованих проти вірусу SARS-CoV-2, виробляла антитіла, які були перехресно реактивними (забезпечували захист) проти SARS-CoV-1 та HCoV-OC43.

Дослідження також показало, що миші, імунізовані вакциною проти SARS-CoV-1, яку було розроблено у 2004 р., виробляли імунні відповіді, що захищали їх від інтраназального впливу SARS-CoV-2. Нарешті, дослідження продемонструвало, що попередні коронавірусні інфекції можуть захистити від подальших заражень іншими представниками цієї великої родини.

Отже, чи є можливим створення універсальної вакцини проти коронавірусів? Автори дослідження заявили, що, з огляду на те, наскільки є різними підродинами та роди коронавірусів,

відповіддю є «швидше за все, ні». Але, на їхню думку, цілком можливими є розробки вакцини для кожного з підродів (сарбековірусів, ембековірусів та мербековірусів).

Джерело: <https://www.worldpharmnews.com/research/5824-one-coronavirus-vaccine-may-protect-against-other-coronaviruses>

Періопераційна неврологічна оцінка та лікування для зниження ризику гострого інсульту у пацієнтів, які перенесли некардіологічні та не неврологічні операції: наукова заява Американської кардіологічної асоціації та Американської асоціації інсульту

Періопераційний інсульт є потенційно небезпечним ускладненням у пацієнтів, які перенесли некардіологічні та не неврологічні операції. У науковій заяві Американської кардіологічної асоціації та Американської асоціації інсульту узагальнено встановлені фактори ризику періопераційного інсульту, передопераційні та інтраопераційні стратегії зниження ризику інсульту, пропозиції щодо післяопераційної оцінки, а також підходи до лікування з метою мінімізації стійкої неврологічної дисфункції у пацієнтів, які перенесли періопераційний інсульт.

Перший розділ документа присвячено передопераційній оптимізації, включаючи роль передопераційної реваскуляризації сонної артерії у пацієнтів із каротидним стенозом високого ступеня та відтермінування операції у хворих із нещодавно перенесеним інсультом.

У другому розділі розглядаються інтраопераційні стратегії щодо зниження ризику інсульту з акцентуванням на контроль артеріального тиску, періопераційну цілеспрямовану терапію, переливання крові та техніку проведення анестезії.

Нарешті, у зазначеній заяві представлені стратегії оцінки та лікування пацієнтів із підозрою на післяопераційний інсульт, зокрема, підкреслюється важливість швидкого розпізнавання інсультів, а також раннього використання внутрішньовенного тромболізу та механічної емболектомії у відповідних пацієнтів.

Документ було також підтримано Американською академією неврології, Американською асоціацією неврологічних хірургів та цереброваскулярною секцією Конгресу неврологічних хірургів.

Джерело: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIR.0000000000000968>

Діагностика та встановлення смерті мозку

Клінічний практикум для анестезіологів

На сучасному етапі розвитку медичної галузі й, зокрема, трансплантології питання констатації смерті мозку людини є вкрай актуальним, оскільки пацієнти даної категорії можуть розглядатися як потенційні донори органів. Сьогодні існують розбіжності щодо критеріїв діагностики, правил виконання діагностичних тестів, складу консилиуму лікарів при констатації факту смерті мозку. Тому ця тема знайшла широке висвітлення на вебінарі «Смерть мозку для анестезіологів» у доповідях завідувача кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, президента ГО «Асоціація анестезіологів України», доктора медичних наук, професора Сергія Олександровича Дуброва і завідувача відділення анестезіології та інтенсивної терапії КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова», професора кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктора медичних наук Наталії Василівни Матолінець.

Ключові слова: кома, неврологічне обстеження, тест апное, трансплантація.



С.О. Дубров



Н.В. Матолінець

Завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, президент ГО «Асоціація анестезіологів України», доктор медичних наук, професор Сергій Олександрович Дубров наголосив, що ключовою тематикою вебінару є саме питання діагностики та встановлення смерті мозку, оскільки даний стан має рівнозначне місце серед таких діагнозів, як пневмонія або панкреонекроз, який лікарі зобов'язані встановлювати. Серед нормативних документів, які регулюють процедуру встановлення діагнозу смерті мозку, слід відзначити наказ Міністерства охорони здоров'я України № 2559 від 09.11.2020 року з відповідними додатками, у якому чітко зазначені питання щодо складу консилиуму лікарів для проведення діагностики смерті мозку, а також визначені критерії початку такої діагностики та безпосереднього підтвердження даного діагнозу. До складу консилиуму найчастіше входять медичні працівники закладу охорони здоров'я (ЗОЗ), де перебуває пацієнт, а також позаштатні працівники, які беруть участь у проведенні інструментальних обстежень, наприклад роз'єднувального тесту, або інших методів діагностики смерті мозку. Наказом № 2559 доручено структурним підрозділам із питань охорони здоров'я обласних державних адміністрацій розробити відповідні накази, які регламентують етапи оснащення та персональний склад членів виїзної бригади, що залучаються лікувальним закладом для проведення процедури констатації смерті мозку.

Завідувач відділення анестезіології та інтенсивної терапії КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова», професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, доктор медичних наук Наталія Василівна Матолінець зосередила увагу на клінічних та правових аспектах констатації смерті мозку. Зокрема, визначення поняття «смерть мозку» — це повна та незворотна втрата всіх функцій головного мозку людини, у тому числі стовбура головного мозку, що реєструються за працюючого серця та штучної вентиляції легень. Серед причин смерті мозку виділяють первинне ураження головного мозку (черепно-мозкова

травма, порушення мозкового кровообігу) та вторинні причини його пошкодження, так звані опосередковані порушення на фоні системних захворювань.

Процедура констатації смерті мозку починається із запису лікуючого лікаря, який верифікував основний фактор, що призвів до смерті мозку, та встановив наявність коми III ступеня за шкалою Глазго. Основним документом, який регулює процес встановлення діагнозу смерті мозку, є наказ МОЗ України № 2559 від 09.11.2020 року, що визначає:

- порядок констатації та діагностичні критерії смерті мозку людини;
- положення про консилиум лікарів;
- форму первинної облікової документації № 012/о «Акт про констатацію смерті мозку людини» та форму № 012/о/д «Акт про констатацію смерті мозку дитини»;
- порядок припинення активних заходів щодо підтримання життя пацієнта.

Показаннями до ініціації процедури встановлення смерті мозку є наявність коми III ступеня встановленої етіології (оцінка 3 бали за відповідною до віку шкалою Глазго) за умови відсутності факторів, що можуть вплинути на результати клінічного обстеження центральної нервової системи пацієнта та незворотності змін, що спричинили кому.

Відповідальна за проведення процедури встановлення смерті мозку особа призначається наказом керівника ЗОЗ із числа його заступників (або черговий лікар у позаробочий час, а також у вихідні, святкові та неробочі дні), до повноважень якої належать організація, скликання та проведення консилиуму лікарів. Відповідальна особа робить запис про склад консилиуму лікарів в історії хвороби. Констатація смерті мозку здійснюється призначеним відповідальною особою консилиумом лікарів, до якого залучаються співробітники ЗОЗ, де перебуває пацієнт, і, за потреби, члени виїзної консультативно-діагностичної бригади, спеціалісти інших ЗОЗ для проведення інструментальних досліджень. При констатації смерті мозку в дорослих осіб обов'язковим є залучення лікарів анестезіолога та невропатолога або нейрохірурга. При констатації смерті мозку в дитини до консилиуму залучаються дитячі анестезіолог, невропатолог або

нейрохірург, які мають стаж роботи понад 5 років. У випадку новонароджених необхідне додаткове залучення лікаря-неонатолога.

Констатація смерті мозку у дорослих здійснюється з проведенням двох послідовних клінічних, неврологічних обстежень та одного тесту апное. Для констатації смерті мозку у дітей необхідно проводити два послідовні клінічні неврологічні обстеження та два тести апное. Період спостереження між двома клінічними обстеженнями повинен складати:

- у випадку первинного ураження — 6 год для дорослих пацієнтів, 12 год — для дітей, 24 год — для новонароджених (від 37-го тижня гестації до 30 днів),
- у випадку вторинного ураження — 24 год для дорослих та дітей, 48 год для новонароджених (від 37-го тижня гестації до 30 днів).

Клінічні етапи діагностики смерті мозку включають наступні позиції:

- підтвердження коми III ступеня (3 бали за шкалою Глазго);
- ідентифікація відсутності спонтанних рухів та атонії всіх груп м'язів;
- визначення реакції на больове подразнення у точках виходу гілок трійчастого нерва;
- визначення реакції зіниць на 5-секундну експозицію прямого яскравого світла, зафіксована тричі з 30-секундними інтервалами;
- визначення корнеальних рефлексів (тест проводиться тричі, через подразнення рогівки обох очей стерильною марлевою серветкою з подальшим спостереженням за рухами повік);
- визначення окулоцефалічних рефлексів (не проводиться у випадку травматичного ушкодження шийного відділу хребта або за підозри на таке ушкодження);
- визначення окуловестибулярних рефлексів (не проводиться у випадку ушкодження барабанної перетинки);
- визначення блювотного (фарингального) рефлексу;
- визначення кашльового (ларингального) рефлексу.

При проведенні даних проб та підтвердженні смерті мозку наступний клінічний етап починається зі спостереження за пацієнтом протягом наступних 6 годин. Цей час може бути скорочений за наявності нейровізуалізації, яка підтверджує відсутність кровопостачання головного мозку. Через 6 год спостереження у дорослих пацієнтів та 12 год у дітей (24 год

у новонароджених у випадку первинного пошкодження мозку) необхідно повторно провести попередні 9 клінічних етапів діагностики смерті мозку.

Одним із перших заходів констатації смерті мозку є встановлення етіологічного фактора, що призвів до даного стану, а також чинників, які можуть вплинути на результати клінічного обстеження, наприклад ендокринні, метаболічні або електролітні розлади, інтоксикації, у тому числі накопичення медикаментозних засобів (транквілізатори, міорелаксанти), загальна гіпотермія та артеріальна гіпотонія. У разі якщо пацієнту вводилися спеціальні препарати для пригнічення центральної нервової системи або проводився загальний наркоз, рекомендовано відкласти процес констатації смерті мозку до 24 год. Якщо для седації пацієнта була використана постійна інфузія пропофолу, кетаміну, фентанілу або інших препаратів, які впливають на свідомість, ініціація процедури констатації смерті мозку відкладається на 12 год від моменту припинення інфузії.

Після проведення двох клінічних неврологічних обстежень, які підтвердили діагноз смерті мозку, проводиться тест апное. У дітей тест апное проводиться після кожного клінічного неврологічного обстеження, за умови що клінічні неврологічні обстеження підтверджують смерть мозку. Тест апное — це відсутність спонтанних дихальних рухів при парціальному тиску CO_2 60 мм рт. ст. (або при зростанні його рівня до >20 мм рт. ст. від початкового значення), що у пацієнтів без хронічної гіперкапнії свідчить про смерть мозку.

До допоміжних методів обстеження для встановлення відсутності кровотоку в головному мозку або відсутності його біопотенціалів відносяться:

- у дорослих пацієнтів — транскраніальна доплеросонографія, електроенцефалографія, церебральна ангиографія, комп'ютерно-томографічні (КТ) ангиографія та перфузія головного мозку, перфузійна скінтиграфія;
- у дітей — електроенцефалографія та церебральна ангиографія.

Доповідач зазначила, що лікар, який проводить інструментальне дослідження, має входити до складу консилиуму із встановлення діагнозу смерті мозку й надати результати проведеного обстеження, а саме:

- транскраніальна доплеросонографія — відсутність чи інверсія діастолічного мозкового кровотоку або низький, з поодинокими піками систолічний мозковий кровоток в інтракраніальних судинах (двічі з проміжком не менше 30 хв);

- електроенцефалографія — відсутність біоелектричної активності мозку, у тому числі реакції на соматосенсорні та аудіовізуальні подразники (накладання як мінімум 8 електродів із відстанню між ними не менше 10 см): протягом щонайменше 30 хв не реєструються потенціали з амплітудою понад 2 μ V);

- церебральна ангіографія — відсутність церебральної перфузії у внутрішньомозкових судинах вище рівня входження сонних та вертебральних артерій у черепну коробку (дворазова контрастна панангіографія чотирьох магістральних артерій головного мозку з інтервалом 30 хв);

- КТ-ангіографія головного мозку виконується з метою встановити стан церебральної перфузії шляхом виконання КТ із контрастуванням;

- КТ-перфузія головного мозку дозволяє візуалізувати окремі його зони, які представляють клінічний інтерес, з одночасною оцінкою кровопостачання;

- перфузійна сцинтиграфія головного мозку із використанням радіофармпрепаратів ^{99m}Tc -HMPAO або ^{99m}Tc -ECD дозволяє однозначно встановити відсутність перфузії мозкової паренхіми.

Згідно з наказом МОЗ України № 2559 від 09.11.2020 року, діагноз смерті мозку людини встановлюється у разі проведення:

- двох клінічних неврологічних обстежень та тесту апное (у дітей — два тести апное), що проведені у визначеному порядку і підтверджують діагноз смерті мозку;

- двох клінічних неврологічних обстежень та тесту апное (у дітей — двічі) зі скороченим періодом спостереження та одного з допоміжних методів обстеження, який передбачений Порядком встановлення смерті мозку і підтверджує даний діагноз.

Процес констатації смерті людини у дорослих та дітей передбачає заповнення форми № 012/о «Акт про констатацію смерті мозку людини», № 012/о/д «Акт про констатацію смерті мозку у дітей» та внесення записів до форми № 003/о, що підписується всіма членами консилиуму й додається до медичної карти стаціонарного хворого.

Після проведення всіх вищезазначених етапів констатації смерті мозку працівники ЗОЗ, у якому діагностували смерть мозку, мають право повідомити трансплант-координаторів клініки про даний випадок. За наявності медичних передумов даний пацієнт може виступати потенційним донором. Далі трансплант-координатор спілкується з родиною пацієнта щодо можливості вилучення органів для трансплантації.

Активні заходи щодо підтримання життєдіяльності пацієнта припиняються у випадку підтвердження незворотної смерті мозку, за винятком випадків, коли померла особа розглядається як потенційний донор. Згода близьких родичів та членів родини на припинення заходів щодо підтримання життя не є обов'язковою після констатації смерті мозку. До активних заходів підтримання життєдіяльності належать: вазопресорна підтримка гемодинаміки, екстракорпоральна мембранна оксигенація, ентеральне, парантеральне харчування, корекція органної недостатності, штучна вентиляція легень. Якщо пацієнт розглядається як потенційний донор і здійснюються заходи кондиціювання, усі наступні записи в медичній карті стаціонарного хворого після констатації смерті мозку записуються як заходи зі збереження органів, які розглядаються для подальшої трансплантації.

Стосовно питання внесення діагнозу смерті мозку до електронної системи охорони здоров'я, то спікери зауважили, що для даного діагнозу в Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду немає відповідного шифру, який дозволяв би в Україні внести цей діагноз; проте у МКХ-10 є шифр G 93.82, що використовується багатьма країнами для встановлення даного діагнозу. В Україні зазвичай до електронної системи вноситься інформація щодо констатації смерті

мозку із зазначенням дати, часу та складу консилиуму лікарів, а також відповідного акта. У випадку подальшого після констатації смерті мозку проведення трансплантації робиться запис про встановлення біологічної смерті із зупинкою кровообігу о певній годині. Тому найчастіше до електронної системи вносяться дві дати: смерті мозку людини та юридичної смерті (після проведення всіх етапів подальшої діагностики для трансплантації). Довідка про смерть, особливо за наявності листа непрацездатності, видається на основі дати юридичної смерті (зупинка кровообігу).

Діагноз смерті мозку може бути встановлений як на підставі клінічних критеріїв, так і шляхом проведення додаткових інструментальних досліджень. У першому випадку діагноз смерті мозку може бути встановлений тільки за умови відсутності таких факторів, які можуть впливати на неврологічний статус пацієнта: інтоксикації, зокрема медикаментозної. Основним документом, який регулює процес встановлення діагнозу смерті мозку, є наказ Міністерства охорони здоров'я України № 2559 від 09.11.2020 року з відповідними додатками.

Підготувала Катерина Пашинська



Health-ua.com
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ МЕДИЧНИЙ ПОРТАЛ

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

Наш сайт

Наша сторінка Facebook

TELEGRAM-KANAL
HEALTH-UA.COM

ПІДПИСУЙСЯ
ДІЛІСЯ
З КОЛЕГАМИ

СПЕЦПРОЕКТИ

COVID-19

COVID-19: відновлення функцій
Британського товариства
ревматологів на найкращій

Новий коронавірус: структура
геному, реплікація та патогенез*

Терапія депресії у дорослих пацієнтів
в умовах первинної медичної
допомоги

Турбулентні газіві хмари та
респіраторна передача збудника:
потенційні механізми зниження

Американські кардіологи
предупредили о серцево-
судинних ризиках COVID-19

Гіпотензивна терапія
почему пациенты набирают
вес и меньше двигаются?

Диабетический порок сердца
некоторые конечностей чаще
заглатывают мушкет

Психологічні наслідки перебування
в умовах карантину та шляхи
збереження психічного здоров'я

14:27 Компанія «Санофі» включила в гуманітарну програму 12-місячу українську вартість ліків

14:11 Міжнародний конгрес в Лабораторній медицині 2020

12:31 Онлайн-пресбрифінг в Українському кризовому медіа центрі на тему: «Чому не можна згорати»

18:11 Міжнародні учасники розробили метод лікування аутоімунних захворювань

17:41 Гіпотензивна терапія: почему пациенты набирают вес и меньше

Ініціатори пТОР в лікуванні
комплексу туберкульозного склерозу

ВХОЗ на сторінці адміністраторів
українських лікарів

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19)

НЕОСПАСТИЛ®

НЕОСПАСІННЯ

від сильного спазму та болю*

ЄДИНА ТА УНІКАЛЬНА КОМБІНАЦІЯ

кеторолаку та 2-х засобів
із спазмолітичним ефектом на
фармацевтичному ринку України¹



- Доведена **висока ефективність** в лікуванні ниркової кольки²
- Тривалість анальгетичної дії до **12 годин**³
- Вплив на біль та спазм **в одній ампулі**⁴

Склад діючих речовин: в 1 ампулі міститься кеторолаку трометаміну 30 мг, пітофенону гідрохлориду 10 мг, фенпіверинію броміду 0,1 мг; **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій; **Фармакотерапевтична група.** Спазмолітичні засоби в комбінації з анальгетиками. Код АТХ A03D A02. **Показання.** Для короточасного симптоматичного лікування помірного та сильного больового синдрому: при спазмах гладкої мускулатури внутрішніх органів (ниркова колька, спазми сечового міхура і сечовивідних шляхів, печінкова колька, спазми шлунка і кишечника, спастична дискінезія жовчних шляхів); як допоміжний засіб для послаблення вісцерального болю після діагностичних процедур. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до кеторолаку, фенпіверинію, пітофенону або до будь-якого компонента лікарського засобу; активна пептична виразка, нещодавня шлунково-кишкова кровотеча або перфорація, виразкова хвороба або шлунково-кишкова кровотеча в анамнезі; бронхіальна астма, риніт, ангіоневротичний набряк або кропив'янка, спричинені застосуванням ацетилсаліцилової кислоти або іншими нестероїдними протизапальними засобами (через можливість виникнення тяжких анафілактичних реакцій); бронхіальна астма в анамнезі; повний або частковий синдром носових поліпів, ангіоневротичний набряк або бронхоспазм; не застосовувати як анальгезуючий засіб перед і під час оперативного втручання, маніпуляцій на коронарних судинах; не застосовувати пацієнтам, у яких було оперативне втручання з високим ризиком крововиливу або неповної зупинки кровотечі, та пацієнтам, які отримують антикоагулянти, включаючи варфарин або гепарин в низьких дозах (2500-5000 одиниць кожні 12 годин); тяжка серцева недостатність; тяжка печінкова недостатність; помірна/тяжка ниркова недостатність (концентрація креатиніну в сироватці крові більше 160 мкмоль/л); підозрювана або підтверджена цереброваскулярна кровотеча, геморагічний діатез, включаючи порушення згортання крові, високий ризик кровотечі; одночасне лікування ацетилсаліциловою кислотою або іншими нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ) (включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2), пентоксифіліном, пробенецидом або солями літію; гіповолемія, дегідратація з ризиком ниркової недостатності внаслідок зменшення об'єму рідини; перейми та пологи; аденома передміхурової залози II і III ступеня; атонія жовчного і сечового міхура; тахіаритмія; колаптоїдний стан; закритокутова глаукома; непрохідність шлунково-кишкового тракту і мегаколон; протипоказане епідуральне або інтратекальне введення лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза лікарського засобу Неоспастил® становить 1 мл – 2 мл (15-30 мг в перерахунку на кеторолаку трометамін) кожні 8 годин. Слід призначати мінімальну ефективну дозу. Максимальна тривалість лікування не повинна перевищувати 2 дні. **Побічні реакції.** З боку шлунково-кишкового тракту: сухість у роті, відчуття дискомфорту в животі, відчуття переповнення шлунка, нудота, диспепсія, зміна відчуття смаку, анорексія, шлунково-кишковий біль, біль в епігастрії, діарея, рідше – метеоризм, відрижка, блювання, запор, ерозивно-виразкові зміни, в тому числі кровотечі та перфорації шлунково-кишкового тракту, іноді летальні (особливо у пацієнтів похилого віку), блювання кров'ю, гастрит, пептична виразка, панкреатит, мелена, кровотеча з прямої кишки, виразковий стоматит, езофагіт, загострення хвороби Крона і коліту. З боку печінки і жовчовивідних шляхів: дуже рідко порушення функції печінки, печінкова недостатність, жовтяниця, гепатит, підвищення активності печінкових трансаминаз. З боку центральної і периферичної нервової системи: головний біль, запаморочення, підвищена стомлюваність, слабкість, дратівливість, відчуття сухості в роті, підвищене відчуття спраги, нервозність, неспокій, сплутаність свідомості, парестезії, функціональні порушення, незвичайні сновидіння, депресія, сонливість, порушення сну, безсоння, порушення концентрації уваги, ейфорія, гіперактивність, галюцинації, марення, гіперкінезія, збудливість, судоми, психотичні реакції, патологічні думки, асептичний менінгіт (з відповідною симптоматикою), ригідність м'язів потилиці, відчуття тривоги, вертиго, дезорієнтація, розлади мислення. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від 2°C до 8°C. Зберігати в недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційне посвідчення МОЗ України UA/18292/01/01

1. За даними державного реєстру лікарських засобів України станом на вересень 2020 р. 2. За результатами клінічного дослідження Неоспастил® data on file. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Неоспастил. 4. Мається на увазі анальгезуюча дія кеторолаку трометаміну та спазмолітичні дії пітофенону гідрохлориду та фенпіверинію броміду. *Мається на увазі лікування короточасного симптоматичного лікування помірного та сильного больового синдрому при спазмах гладкої мускулатури внутрішніх органів: ниркова колька, спазми сечового міхура і сечовивідних шляхів, печінкова колька, спазми шлунку і кишечника, спастична дискінезія жовчних шляхів.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Неоспастил®

Інформація призначена виключно для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

 **ДАРНИЦЯ**

Ниркова колька: переваги застосування комбінованих препаратів

За матеріалами конференції

17 червня у рамках науково-практичної конференції «Конгрес Асоціації урологів України» завідувач кафедри урології Дніпровського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Віктор Петрович Стусь представив доповідь «Ниркова колька: переваги застосування комбінованих препаратів», у якій широко висвітлив консервативні методи лікування ниркової колки й пов'язаного з нею больового синдрому, спираючись на дані сучасних досліджень. Ключові слова: ниркова колька, больовий синдром, Неоспастил®.

Сечокам'яна хвороба (нефролітіаз) — це патологічний стан, що характеризується наявністю конкрементів у сечовидільній системі (нирки та сечовід). Поширеність нефролітіазу складає від 5 до 12%, при цьому ймовірність наявності у хворого конкрементів залежить від його віку, гендерної приналежності, раси, географічного положення (Anfonell I. et al., 2018).

Обструкція сечовивідних шляхів конкрементами призводить до виникнення ниркової колки, що характеризується:

- появою гострого болю у поперековій ділянці, який іррадіює в ділянку лонного симфізу, зовнішніх статевих органів та у внутрішню поверхню стегон;
- больовий синдром супроводжується нудотою, блюванням, дизурією, ознобом та лихоманкою (у випадку інфекції), іноді макроскопічною гематурією.

Однак за відсутності обструкції сечовивідних шляхів конкрементом сечокам'яна хвороба може мати безсимптомний перебіг (Gandhi A. et al., 2019).

Тактика ведення пацієнтів із нирковою колкою

Ниркова колька, викликана обструкцією нирик або сечоводу конкрементом розміром <10 мм без ознак та симптомів інфекції, потребує консервативного лікування, яке включає:

- достатню гідратацію;
- адекватне знеболення — внутрішньовенне введення опіоїдів або нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) та спазмолітиків;
- за потреби — застосування протиблювотних препаратів.

Відповідно до настанов Європейської асоціації урологів, у якості препаратів першої лінії лікування больового синдрому в пацієнтів із гострою нирковою колкою рекомендовано застосовувати НПЗП. Натомість використання опіоїдних анальгетиків слід розглядати як терапію другої лінії (Antonelli J. et al., 2018).

Лікування больового синдрому

Зважаючи на наявність у патогенезі болю, зумовленого нирковою колкою та спазмом гладкої мускулатури, не менш важливе значення у веденні пацієнтів із даним типом болю відіграють міотропні спазмолітики та гангліоблокатори. Спазмолітичні препарати чинять етіопатогенетичний і симптоматичний вплив, спрямований на зниження тону гладких м'язів. Так, розслаблення гладкої мускулатури сечовивідних шляхів дозволяє усунути спастичний компонент болю, а також відновити уро- та гемодинаміку. Крім того, спазмолітики покращують відходження дрібних конкрементів розміром до 0,7–10 мм та зменшують набряк тканин при тривалому стоянні конкременту.

Роль спазмолітиків у лікуванні больового синдрому в пацієнтів із нирковою колкою є

допоміжною. Відповідно, дані препарати мають використовуватися обов'язково в комбінації із НПЗП (Mascario A. et al., 2001).

Інноваційні підходи в лікуванні ниркової колки

На вітчизняному фармацевтичному ринку комбінація високоефективного НПЗП та спазмолітиків представлена препаратом Неоспастил® (ПРАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»). Неоспастил® є інноваційною розробкою вітчизняних фармацевтів, що не має аналогів в Україні. Він сприяє ефективному й швидкому усуненню больового синдрому при нирковій колці. Даний препарат являє собою комбінацію НПЗП із вираженими знеболювальними властивостями (кеторолаку трометамін) та спазмолітиків (фенпіверинію бромід та пітофенону гідрохлорид).

Кеторолаку трометамін — це нестероїдний агент із сильним анальгезуючим ефектом і помірною протизапальною активністю. Він успішно застосовується у випадках, коли потрібне швидке й потужне знеболення.

За клінічною ефективністю парентеральні дози кеторолаку трометаміну від 10 до 30 мг були зівставні в дослідженнях із морфіном для парентерального введення у дозі 10–12 мг. Крім того, кеторолак трометамін добре поєднується з наркотичними анальгетиками, що дозволяє істотно зменшити дозу та знизити ризик розвитку побічних ефектів опіоїдів у випадках, коли застосування останніх не уникнути (Mascario A. et al., 2001).

Гострий біль, його природа та відповідні рішення

Зазвичай розвиток гострого болю відбувається в наступні етапи, що призводять до поєднання спазму та болю:

- ушкодження тканин;
- вивільнення арахідонової кислоти;
- синтез простагландинів;
- активація ноцицепторів;
- периферична сенситизація — первинна гіпералгія.

Оскільки Неоспастил® ефективний для короточасного симптоматичного лікування помірного та сильного больового синдрому, його необхідно використовувати:

- при спазмах гладкої мускулатури внутрішніх органів — ниркова колька, спазми сечового міхура й сечовивідних шляхів, печінкова колька, спазми шлунка й кишечника, спастична дискінезія жовчовивідних шляхів;
- як допоміжний засіб для послаблення вісцерального болю після діагностичних процедур.

Програма клінічних досліджень препарату Неоспастил®

Як зазначив професор В.П. Стусь, вибір популяції для проведення клінічних досліджень проводився відповідно до рекомендацій Європейської медичної агенції (European Medicines

Agency, EMA). Інтенсивність помірного або вираженого болю для вивчення анальгетичної дії лікарських засобів розглядається на рівні ≤40 мм за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) або ≥4 за цифровою рейтинговою шкалою (ЦРШ). Релевантною моделлю для проведення клінічних досліджень із вивчення ефективності та безпеки анальгетичних засобів у випадку вісцерального болю є модель ниркової або жовчної колки.

Ниркову колку було обрано як «модель болю» з огляду на фармакологічні властивості діючих речовин лікарського засобу Неоспастил® (Guideline on the clinical development of medical products intended for the treatment of pain, 01 July 2017). Було проведено три клінічні дослідження, що виконувались у відповідності до українського законодавства та міжнародних рекомендацій. Основні положення досліджень наведені в таблиці.

Дослідження фармакокінетики (фаза 1)

Дане випробування мало відкритий дизайн дослідження фармакокінетики (ФК) і вивчало безпеку та переносимість одноразового внутрішньом'язового введення Неоспастилу. Популяцію склали здорові дорослі добровольці чоловічої та жіночої статей (залучено 25, включено 18 осіб).

Отримано наступні параметри ФК при першому внутрішньом'язовому введенні Неоспастилу:

- відсутні клінічно значущі ФК-взаємодії між компонентами комбінованого лікарського засобу;
- не виявлено клінічно значущих відхилень за результатами фізікального обстеження, визначення вітальних параметрів, лабораторного та інструментального обстежень;
- у 4 добровольців зареєстровано 4 випадки побічної реакції (легкий біль у місці ін'єкції);
- Неоспастил® характеризувався задовільною переносимістю і безпекою (Звіт про дослідження DRN-04/17, 2018).

Пілотне дослідження з дозування Неоспастилу

Дизайном наступного дослідження був відкритий проспективний аналіз переносимості, безпеки та попередньої оцінки ефективності. Популяція добровольців складалася із пацієнтів чоловічої та жіночої статей із сильним (6–8 см за ВАШ) болем, спричиненим нирковою колкою, що виникла на фоні сечокам'яної хвороби. Додаткові відомості про дослідження відображені на рис. 1.

Головними критеріями ефективності були:

- досягнення адекватного анальгетичного ефекту (тобто рівень болю за ВАШ ≤4 см та відсутність необхідності у призначенні додаткових анальгетиків) упродовж 1-го та 2-го дня лікування окремо;
 - динаміка вираженості больового синдрому за ВАШ (у 1-й та 2-й день лікування окремо).
- У результаті дослідження отримано такі дані:
- адекватний анальгетичний ефект (тобто рівень болю за ВАШ ≤4 см та відсутність необхідності у призначенні додаткових анальгетиків) досягнуто в усіх групах у 100% пацієнтів упродовж обох днів лікування;
 - між групами була відсутня статистично значуща різниця динаміки вираженості больового синдрому за ВАШ упродовж 1-го та 2-го днів лікування. Однак відзначалася тенденція до більшої ефективності у групі 3 (у 1-й день зменшення болю на 76,1% порівняно з 67,1 і 70,7% у групах 1 і 2 відповідно);
 - у всіх пацієнтів кожної із груп час настання анальгезії не перевищував 40 хв як у 1-й день, так і у 2-й день лікування. Виявлено тенденцію



В.П. Стусь

до більш швидкого настання анальгезуючого ефекту при збільшенні дози досліджуваного лікарського засобу (ДЛЗ);

- спостерігалася тенденція до збільшення частки пацієнтів із тривалістю безбольового періоду 8–12 год залежно від збільшення дози препарату у 1-й день лікування;

- зареєстровані у ході дослідження побічні реакції були незначними, передбачуваними, легкого або середнього ступеня тяжкості й не потребували втручання або зміни дози ДЛЗ;

- не виявлено клінічно значущих і пов'язаних із ДЛЗ відхилень за результатами фізікального обстеження, визначення вітальних параметрів, лабораторного та інструментального обстежень.

Оскільки за оцінками порівняння профілю безпеки та переносимості між рівнями дози спостерігалася тенденція до більшої ефективності найвищої дози, для подальших досліджень рекомендовано застосування Неоспастилу у дозі 2 мл (Звіт про дослідження FFD_NEOSPAST_DAR-1f-09.12, 2016).

Опорне дослідження Неоспастилу (фази 2-3)

Наступне багатоцентрове рандомізоване просте сліпе порівняльне клінічне дослідження з оцінки ефективності, безпеки та переносимості препарату FFD_NEOSPAST_DAR-2f-09.16 (фази 2-3) мало на меті визначити технологію, що забезпечуватиме найбільшу ефективність/безпеку у досліджуваних групах пацієнтів.

Популяція пацієнтів складалася із чоловіків та жінок із помірним або сильним болем (4–8 балів за ЦРШ), спричиненим нирковою колкою, що виникла на фоні сечокам'яної хвороби, розподілених на 4 групи (рис. 2). Основним критерієм ефективності було досягнення цільового рівня болю за ЦРШ протягом періоду курсового застосування Неоспастилу.

Професор В.П. Стусь зазначив, що достатня ефективність — це вираженість болю за ЦРШ, що відповідає 3 балам протягом періоду курсового застосування препарату, який починається через 1 год + 30 хв після його першого прийому й закінчується через 8 год після останнього прийому. У рамках даного дослідження препарат мав достатню ефективність (ДЕ), якщо впродовж 2-денного курсу застосування ДЛЗ біль досягав 24 балів за ЦРШ.

У результаті дослідження доведено статистично значущу перевищуючу ефективність Неоспастилу порівняно з монотерапією кеторолаком: група Неоспастилу мала ДЕ 87,7%, натомість як група кеторолаку трометамолу — ДЕ 72,3%. Крім того, результати демонструють різке зниження вираженості болю за ЦРШ відразу після першої ін'єкції в обох групах, хоча відмічено тенденцію до значного поліпшення у групі Неоспастилу порівняно із групою кеторолаку трометамолу (Звіт про дослідження FFD_NEOSPAST_DAR-2f-09.16, 2018).

Резюме клінічної програми

Доповідач навів підсумки дослідження та зазначив, що на моделі вісцерального (спастичного) болю у пацієнтів із болем внаслідок ниркової колки Неоспастил® перевищував за ефективністю препарати активного контролю. Крім того, Неоспастил®, ефективний в обох разових дозах, виявився безпечним і характеризувався доброю переносимістю, не викликав серйозних і/або тяжких побічних реакцій і не призводив до клінічно значущих змін клініко-лабораторних показників. Зареєстровані у ході клінічних досліджень побічні реакції для Неоспастилу були легкого або середнього ступеня тяжкості, минали самостійно й не потребували відміни терапії або зниження дози препарату.

Підготувала **Вероніка Яремчук**

П. Дж. Алвес, лабораторний відділ дослідження ран, Католицький університет Португалії, м. Порту, Португалія; **Р. Баррето**, Спеціалізований центр діагностики та лікування ран, м. Фуншал, Португалія; **Б. Барруа**, Французьке товариство Ескар, м. Сен-Сатурнен, Франція; **Л. Грісон**, військово-медичний підрозділ Збройних сил Бельгії, м. Брюссель, Бельгія; **С. Мім**, департамент геріатрії та відділення догляду за ранами, лікарня Ротшильда, Університет Сорбонни, м. Париж, Франція; **С. Монстре**, відділення пластичної хірургії, Університетська лікарня Гента, м. Гент, Бельгія

Сучасна роль антисептиків у лікуванні хронічних ран

До вашої уваги представлено основні результати дослідження міжнародної групи експертів стосовно ефективності, безпечності та переносимості місцевих антисептиків при лікуванні критично колонізованих, інфільтрованих біоплівками хронічних ран. Розглянуто особливості застосування повідон-йоду для догляду за ранами. Представлено новий алгоритм лікування хронічних ран, що довго не загоюються, із критичною колонізацією або інфільтрацією біоплівками.

Ключові слова: хронічна рана, біоплівка, критична колонізація, повідон-йод.

Загоєння рани — складний та високо-організований процес, необхідний для відновлення фізіологічної бар’єрної функції шкіри, який запобігає подальшим ушкодженням або інфекційним ускладненням [1, 2]. Звичайний процес загоєння рани включає три послідовні фази: запалення, проліферацію та ремоделювання [1], що опосередковуються різними типами клітин, включаючи фібробласти, кератиноцити, ендотеліальні клітини та макрофаги, активність яких ретельно координується рядом факторів росту, цитокінів та хемокинів [3]. Однак порушення фізіологічного перебігу фаз загоєння може призвести до розвитку хронічної рани [1, 4]. Хронічні рани, що включають трофічні виразки нижніх кінцівок (внаслідок хронічної венозної або артеріальної недостатності), синдром діабетичної стопи та пролежні, є значним тягарем як для окремого пацієнта, так і для системи охорони здоров’я у цілому [5, 6].

Існує багато факторів, які можуть бути причиною затримки та/або неспроможності загоєння хронічної рани, а саме: вік пацієнта, нутритивний статус (наприклад, ожиріння), насиченість рани киснем, а також наявність хронічного захворювання (наприклад, цукрового діабету) або імунодефіцитного стану [7, 8]. Деякі види лікування також можуть перешкоджати загоєнню ран, наприклад хіміотерапевтичні засоби, променева терапія, тривале застосування кортикостероїдів та нестероїдних протизапальних препаратів [9, 10].

Утім чи не найбільш вагомим фактором, який може вплинути на загоєння хронічної рани, а згодом збільшити ймовірність її інфікування, є інфільтрація біоплівками [11–14]. Останні являють собою структуровані угруповання бактерій, обмежені загальною захисною полімерною мембраною й здатні прикріплюватися до будь-якої поверхні [11, 15, 16]. Біоплівки перешкоджають нормальному перебігу процесу загоєння рани, утримуючи її у фазі запалення [17, 18]. Нещодавній систематичний огляд та метааналіз показали, що поширеність біоплівок у хронічних ранах становить 78,2% [13, 20]. Їх важко візуалізувати макроскопічно, і незалежно від того, розташовані біоплівки на поверхні чи глибоко у рані, їх ідентифікація та діагностика можуть бути складними [21].

Нещодавно було розроблено керівні настанови, покликані допомогти клініцистам у розпізнаванні ознак і симптомів біоплівок при хронічних ранах, а отже, оптимізувати догляд за пацієнтами [21]. Проте на даний час не існує золотого стандарту діагностичних тестів, які б дозволили лікарям підтверджувати наявність біоплівок у хронічних ранах [11, 18, 21, 26].

До теперішнього часу терапія, спрямована на знищення біоплівок у хронічних ранах, ґрунтувалася переважно на використанні звичайних антибіотиків та антисептиків [16]. Однак біоплівки можуть бути дуже стійкими до антимікробних засобів, що призводить до неефективності лікування [31–35]. Останні настанови рекомендують використання місцевих антисептиків як терапії першої лінії при лікуванні хронічних ран [21].

Автори провели огляд літератури з метою порівняння антисептиків для лікування хронічних ран — повідон-йоду та срібла й на основі отриманих результатів

запропонували новий алгоритм лікування хронічних, важко колонізованих, інфільтрованих біоплівками ран.

Антимікробний спектр дії

Відмінності в антимікробному спектрі активності повідон-йоду та срібла зумовлені різними механізмами дії кожного з антисептиків.

Повідон-йод

Спектр активності повідон-йоду включає грампозитивні й грамнегативні бактерії (у т.ч. штами, стійкі до антисептиків та антибіотиків), гриби, найпростіші, віруси, спорові бактерії та амеби [37–43]. Результати досліджень показують, що повідон-йод демонструє швидкий початок дії та виражену антимікробну активність після часу експозиції 1 хв [71, 72]. Дослідження продемонстрували потужну антимікробну ефективність повідон-йоду проти деяких вірусів (вірус Ебола, коронавірус MERS-CoV та коронавірус SARS-CoV) усього через 15 с після контакту [73–75]. Крім того, нещодавні дослідження in vitro показали, що повідон-йод також проявляє швидку й потужну активність проти вірусу SARS-CoV-2. Результати продемонстрували, що розчини повідон-йоду проявляли $\geq 99,99\%$ віруліцидну активність проти SARS-CoV-2 після 30-секундної експозиції, а отже, повідон-йод може стати важливою складовою майбутніх стратегій боротьби з інфекцією COVID-19 [76]. Незважаючи на більш ніж 150-річне використання цього антисептика, немає свідчень щодо стійкості бактерій до йоду, що пов’язано з його численними механізмами дії [44, 45, 48, 77]. Крім того, немає доказів перехресної резистентності до антибіотиків або інших антисептиків при застосуванні повідон-йоду у широкому діапазоні грампозитивних і грамнегативних бактерій [40, 46, 47].

Препарати на основі срібла

Лікарські засоби для догляду за ранами, що містять срібло (солі срібла,

колоїдне срібло, наночастинки срібла), потребують вивільнення його позитивно заряджених іонів для прояву антимікробної активності [68, 78, 79]. Деякі композиції з більш високим вивільненням срібла продемонстрували антимікробну активність через 30 хв після контакту з клінічно значущими бактеріями [81]. Засоби на основі срібла проявляють бактерицидну активність щодо грамнегативних і грампозитивних бактерій, деяких грибів та вірусів [56–62]. Проте було задокументовано стійкість бактерій до іонів срібла [63–66], яка, згідно з отриманими даними, кодується на плазмідах [82]. Це викликає особливе занепокоєння, оскільки перенесення плазмід між бактеріями у хронічних ранах може викликати стійкість до іонів срібла у багатьох видів бактерій [83].

Ефективність проти біоплівок

Всесвітня організація світових лікувальних товариств (The World Union of Wound Healing Societies) визнала йод ефективним антимікробним засобом проти біоплівок [18], що було підтверджено у численних дослідженнях. Субінгібіторні концентрації повідон-йоду (0,17, 0,35 та 0,7%) пригнічували розвиток біоплівок *Staphylococcus epidermidis* та *S. aureus* — двох найпоширеніших видів бактерій, що присутні у хронічних ранах [17, 85]. Hill та співавт. (2010), використовуючи in vitro модель біоплівок хронічної рани, продемонстрували, що змішані біоплівки *Pseudomonas* та *Staphylococcus* руйнувалися під впливом 1% розчину повідон-йоду. Притому що ані ципрофлоксацин, ані флуфлоксацилін не мали такого ефекту [86]. Крім того, у цьому ж дослідженні зрілі 7-денні змішані біоплівки були повністю зруйновані після застосування розчину повідон-йоду [86].

Повідон-йод у знижених концентраціях (0,25%) був ефективний in vitro стосовно біоплівок, сформованих стійкими до багатьох препаратів *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* та *C. albicans* [87]. У дослідженнях доведено, що 10% розчин

повідон-йоду здатний руйнувати як ранні (90 хв), так і зрілі (48 год) біоплівки, утворені *Candida auris* — стійкими до антимікробних засобів дріжджами [88, 89].

Ефективність повідон-йоду проти біоплівок зумовлена швидким початком дії (in vitro), при цьому повне знищення зрілих 3-денних біоплівок *S. aureus* та *P. aeruginosa* досягається вже після 15-хвилинної експозиції. Крім того, 10% розчин повідон-йоду продемонстрував більшу ефективність проти біоплівок, що склалися з *P. aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes*, *MRSA* та *Bacteroides fragilis* порівняно з 0,05% розчином ацетату срібла. За результатами дослідження використання повідон-йоду виявилось найбільш ефективним у зменшенні кількості бактерій із плином часу (57%) порівняно з ацетатом срібла (27%) [91]. У подальшому дослідженні пов’язки з йодом продемонстрували більшу антимікробну ефективність проти зрілих біоплівок *P. aeruginosa* та *S. aureus* протягом 24 год порівняно із пов’язками на основі срібла [92].

Цитотоксичність та переносимість

Основними функціями будь-якої пов’язки є механічний та антимікробний захист рани. Щільний контакт елементів пов’язки із клітинами, які є ключовими учасниками процесу загоєння рани, неминучий, тому дуже важливо, щоб вони були сумісними між собою [109]. Цитотоксичні ефекти речовин, з якими накладають пов’язки, можуть зменшувати життєздатність, проліферацію та міграцію клітин, що беруть участь у процесі загоєння рани, і, таким чином, сповільнювати його [109].

Лабораторний аналіз, проведений на культурі клітин мишачих фібробластів, показав, що повідон-йод має найнижчу цитотоксичність порівняно з нітратом срібла та сульфадіазиним срібла [132]. Крім того, з-поміж протестованих антисептиків повідон-йод продемонстрував унікальну властивість стимулювати фібробласти, що може бути ключовим чинником поліпшення загоєння ран [133]. У дослідженні in vitro цитотоксичної дії широко використовуваних антисептиків на людські фібробласти та мезенхімальні стромальні клітини повідон-йод був єдиним засобом, після дії якого клітини залишалися життєздатними за мінімальної бактерицидної концентрації (МБК; 1,32 г/л).

Лікування спрямоване на основну причину та фактори ризику				
Стан рани				
T (Tissue): Тканина	I (Inflammation/infection): Запалення/інфекція	M (Moisture): Вологість рани	E (Edge): Край	R (Repair): Відновлення рани
Девіталізовані тканини	Запалення та/або інфекція, біоплівка	Дисбаланс вологи	Край загорнутий /мозоль. Погано розведені краї рани	Повільне/сповільнене закриття, невіддале консервативне лікування
Лікування				
Варіанти видалення: - хірургічне - автолітичне - механічне (наприклад, гідрохірургія, ультразвук) - ферментативне - поверхнево-активні речовини - терапія личинками	- антимікробні засоби - антибіотики - менеджмент біоплівок	- негативний тиск (NPWT) - компресія - вбираючі пов’язки	- дебридмент - висічення склерозованих країв - ранові філери (наприклад, колаген)	- киснева терапія - засоби з колагеном - NPWT
Результат				
Чиста ранова поверхня, видалення девіталізованої тканини	Контроль запалення, інфекції та біоплівки	Ранове середовище сприяє загоєнню	Зменшення розміру рани, епітелізація	Закриття рани, відновлення тканини
S: Соціальні чинники				
Соціальні умови Усвідомлення пацієнтом проблеми, його психосоціальні особливості, вибір лікування та прихильність до нього	Залучення пацієнта до плану лікування		Навчання пацієнта Мотиваційна грамотність Активне слухання Психосоціалізація Власні цілі пацієнта Освіта сім’ї/опікуна	

Рис. 1. Менеджмент хронічних, незагойних ран TIMERS

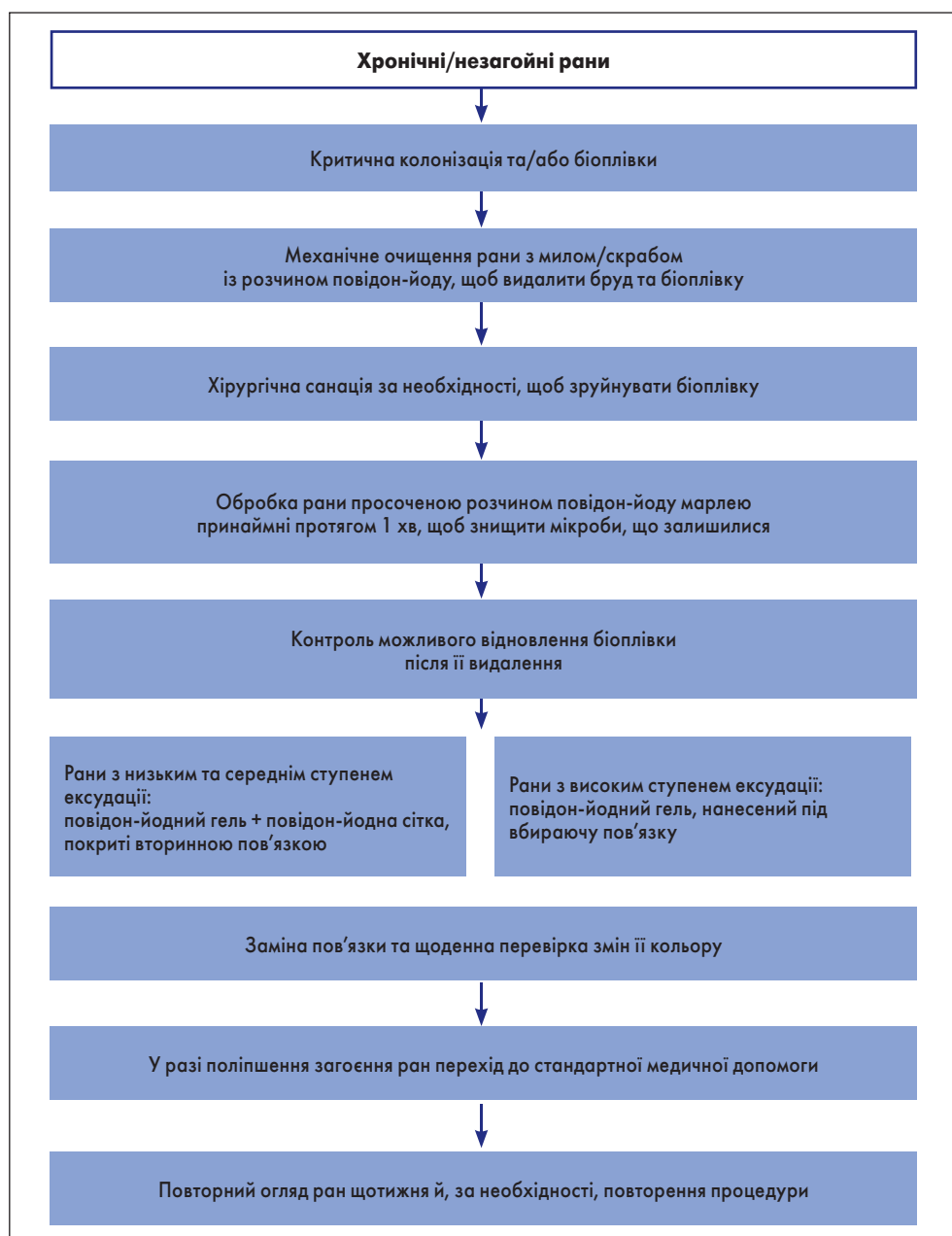


Рис. 2. Алгоритм лікування хронічних, незагойних ран із критичною колонізацією та/або наявністю біоплівок

Bigliardi та співавт. (2017) зазначили, що у дослідженнях *in vivo* повідон-йод добре переноситься при використанні у відповідних концентраціях, натомість як цитотоксичність повідон-йоду спостерігалася лише в деяких дослідженнях *in vitro* [134]. Дійсно, щільність

дендрочитів та мікросудин у хронічних виразках нижніх кінцівок була вищою після 6 тижнів лікування повідон-йодом порівняно із сульфадіазиним срібла та хлоргексидином. Загалом, повідон-йод демонструє хороший профіль переносимості [49].

Лікування ран

При лікуванні ран важливо враховувати не лише антимікробну ефективність та потенційну цитотоксичність антисептиків, а й те, як вони можуть впливати на складні клітинні та позаклітинні механізми, що беруть участь у процесі загоєння ран. Ідеальний антисептик має володіти здатністю полегшувати загоєння ран [49].

Повідон-йод посилює загоєння ран за рахунок збільшення експресії трансформуючого фактора росту β , неоваскуляризації та повторної епітелізації [143]. Дослідження *in vitro* свідчать, що повідон-йод може полегшити загоєння ран, посилити протизапальну дію, поглинаючи супероксидні аніони та інгібуючи вироблення активних форм кисню поліморфно-ядерними лейкоцитами людини [144]. Так, застосування повідон-йоду у поєднанні з гідроколоїдною пов'язкою при лікуванні виразок на фоні хронічної венозної недостатності нижніх кінцівок супроводжувалося вираженим зменшенням запалення, васкуліту та фагоцитарної інфільтрації рани порівняно із застосуванням лише гідроколоїдної пов'язки, що призвело до пришвидшення її загоєння [145]. У подальшому дослідженні швидкість загоєння хронічних виразок нижніх кінцівок була значно збільшена за допомогою повідон-йоду порівняно з контролем, що скоротило час загоєння на 2-9 тижнів [135].

Нещодавнє проспективне дослідження IV фази, проведене за участі 106 дорослих пацієнтів, показало, що використання пов'язок із повідон-йодом сприяло зменшенню часу епітелізації порівняно з гідролінійною пов'язкою та вазеліновою марлею [146]. Порівняно з пінними пов'язками на основі срібла або зі звичайною марлею пінна пов'язка з 3% розчином повідон-йоду була найефективнішою для загоєння ран, сприяла неоваскуляризації, повторній епітелізації та відкладенню колагену [149]. Крім того, 10% розчин повідон-йоду ефективніше сприяв неоваскуляризації, ніж розчин нітрату срібла [150].

Алгоритм лікування хронічних ран

Із розглянутих антисептиків повідон-йод має особливі характеристики, які забезпечують оптимальне лікування

хронічних, незагойних ран із критичною колонізацією та/або інфільтрацією біоплівками, а саме:

- високу швидкість дії;
- потужну ефективність проти біоплівок;
- широкий спектр протимікробної активності;
- ранозагоювальні властивості.

На рис. 1 представлено практичний алгоритм видалення біоплівки та лікування критично колонізованих ран із використанням розчину повідон-йоду.

Правильний менеджмент рани має вирішальне значення для її успішного загоєння. Лише дотримання усіх складових комплексу TIMERS (рис. 2) дозволяє максимально ефективно вирішити проблему хронічних/незагойних ран [23, 163].

Висновки

Останні дані свідчать про те, що більшість хронічних ран мають біоплівки, які можуть перешкоджати загоєнню ран і призводити до неефективного лікування, обтяжуючи як пацієнта, так і систему охорони здоров'я. Повідон-йод демонструє потужну ефективність проти біоплівок, утворених різноманітними мікробами, включаючи *S. aureus*, *S. epidermidis* та *P. aeruginosa*. З огляду на те, наскільки різноманітна мікробна спільнота може бути присутня у хронічних ранах, ширший спектр протимікробної активності повідон-йоду робить його найбільш вигідним антисептиком порівняно з препаратами срібла. Повідон-йод відповідає всім вимогам щодо ідеального антисептика для догляду за хронічними ранами, а саме не викликає набуті бактеріальної стійкості або перехресної резистентності, має низьку цитотоксичність, добру переносимість і здатність прискорювати загоєння ран.

Список літератури знаходиться в редакції.

Реферативний огляд підготувала **Марія Грицуля**

За матеріалами: Alves P.J. et al. Update on the role of antiseptics in the management of chronic wounds with critical colonisation and/or biofilm / International wound journal / 13 December 2020.



Бетадин®
ПОВІДОН-ЙОД

Зупиняється немає причин!

- БЕЗ РОЗВИТКУ РЕЗИСТЕНТНОСТІ
- ДОБРЕ ПЕРЕНОСИТЬСЯ
- ЛЕГКО ЗМИВАЄТЬСЯ*

БАКТЕРІЇ
ВІРУСИ
ГРИБКИ

*Інструкція для медичного застосування препарату. Добре переноситься шкірою, слизовими оболонками та ураженими поверхнями; легко змивається водою. Зберігається при кімнатній температурі. Побічні ефекти. Місцеві шкірні реакції: гіперчутливості, алергічні реакції, свербіж, почервоніння, висипання, ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції та інші. Особливі застереження. У новонароджених і дітей до 1 року повідон-йод слід використовувати тільки за суворими показаннями. Лікарська форма. Розчин для зовнішнього та місцевого застосування. 1 мл розчину містить: 100 мг повідон-йоду. Умови відпуску. Без рецепта. Фармакотерапевтична група. Антисептичні та дезинфікуючі засоби. Повідон-йод. D08A G02. Виробник. ЗАТ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД ЕГІС, Угорщина. Бетадин розчин Р.П. № UA/6807/03/01. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики. Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.

EGIS

Порушення ритму у хворих на COVID-19: власний досвід корекції тахіаритмій із використанням селективного β-блокатора есмололу

Нова коронавірусна інфекція, викликана вірусом SARS-CoV-2, що у 2020 році сколихнула світ, згуртувала медиків навколо респіраторної проблеми, залишивши поза увагою ураження серця. При цьому когорту найбільш вразливих пацієнтів складають саме особи із серцево-судинними захворюваннями та цукровим діабетом. У статті розглянуто можливі порушення серцевого ритму у хворих на COVID-19 та представлений власний досвід корекції тахіаритмій за допомогою селективних β-блокаторів. Ключові слова: COVID-19, SARS-CoV-2, серцево-судинні захворювання, тахіаритмія, порушення серцевого ритму, селективні β-блокатори, есмолол, БІБЛОК.



О.М. Мазур

Ранній ретроспективний аналіз на основі даних 138 пацієнтів із м. Ухань (Китай) показав, що приблизно 50% осіб з інфекцією COVID-19 мали одне або кілька супутніх захворювань, а серед пацієнтів, які надходили з тяжким перебігом COVID-19, ця частка сягала 72% [3]. Слід наголосити, що пацієнти з тяжким перебігом інфекції частіше ставали вразливими саме через супутню патологію, зокрема серцево-судинні захворювання.

У дослідженні S. Shi та співавт. (2020) пацієнтів із COVID-19 (n=416) у 19,7% випадків були виявлені ураження серця [6]. При аутопсії хворих, які померли від даної патології, як правило, виявляли інфільтрацію тканини міокарда інтерстиціальними мононуклеарними запальними клітинами [4]. Також у хворих відзначалося збільшення рівня серцевих біомаркерів через ураження міокарда [4-6]. Guo та співавт. (2020) також виявили підвищення рівня тропоніну Т через ураження серця у пацієнтів, хворих на COVID-19, що було пов'язано зі значним підвищенням рівня смертності. Зазвичай це були чоловіки старшого віку, які мали такі супутні захворювання, як гіпертонія та ішемічна хвороба серця [5].

Нерідко у пацієнтів із COVID-19 може розвиватися міокардит уже через кілька днів після початку лихоманки, що може свідчити про пряме ураження міокарда, спричинене вірусною інфекцією. Вважається, що це зумовлено підвищеною регуляцією ангіотензинперетворюючого ферменту 2 у серці та коронарних судинах [8, 9].

Аутоімунні механізми ураження міокарда при COVID-19 також становлять небезпеку. Ураження серця призводить до активації вродженої імунної відповіді з вивільненням прозапальних цитокінів, а також до активації адаптивних механізмів аутоімунного типу за допомогою молекулярної імітації. Дихальна недостатність і, як наслідок, гіпоксія при COVID-19 також можуть бути причиною ураження міокарда [7-9].

На даний час дуже мало інформації про порушення провідності та аритмії у пацієнтів із COVID-19. При цьому тривала, не вчасно діагностована аритмія може призвести до значного погіршення серцевої функції. У дослідженні 138 госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 у м. Ухані аритмія була зареєстрована у 16,7% пацієнтів та у 44% хворих, які потрапили до реанімації [3]. У подальшій публікації тієї ж установи повідомлялося про тяжкі ускладнення COVID-19: шлуночкову тахікардію та фібриляцію шлуночків. У 5,9% зі 187 пацієнтів було виявлено підвищений рівень тропоніну [5].

За даними проспективного обсерваційного дослідження під назвою «Серцеві аритмії у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19», на заході США серед 143 пацієнтів синусова тахікардія відзначалася як найбільш часте порушення серцевого ритму (39,9%). Її наявність була пов'язана з більш високою внутрішньолікарняною летальністю (58,3% випадків серед тих, хто не вижив, проти 33,6% серед тих, хто вижив, p=0,009).

Аритмогенна роль COVID-19 може бути пов'язана з гіпоксією, електролітними порушеннями, гіповолемією та системним запаленням. Усі ці фактори можуть призводити до надшлуночкових та шлуночкових

порушень ритму [14]. Нещодавнє дослідження показало, що нормальна електрокардіограма (ЕКГ) зустрічається лише у 26% пацієнтів з інфекцією COVID-19 [2]. S. Lei та співавт. (2020) повідомили, що аритмії були виявлені у 24% пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19 до стаціонару, й у 33% хворих, які потрапили до реанімації. Крім того, порушення ритму були незалежними предикторами внутрішньолікарняної летальності (11,5% проти 5,6%) [1].

Клінічний випадок

Пацієнтка М., 57 років, була госпіталізована до лікувальної установи міста зі скаргами на головний біль, запаморочення, слабкість, біль у грудях з обох боків з іррадіацією у спину, підвищення АТ.

Попередній діагноз: Ішемічна хвороба серця. Нестабільна стенокардія. Гострий інфаркт міокарда (ГІМ)? Гіпертонічна хвороба 2 стадії, II ступеня, ризик 3 (високий). Серцева недостатність I ступеня. Цукровий діабет 2-го типу, інсулін-залежна форма, тяжкий перебіг. Остеохондроз грудного відділу хребта?

Хвору було госпіталізовано до терапевтичного відділення. Через 14 год після госпіталізації загальний стан хворої різко погіршився.

На момент огляду черговим реаніматологом: Стан хворої вкрай тяжкий. Скарги на виражений больовий синдром за грудиною, відчуття стиснення, запаморочення, нудоту.

Об'єктивно: Шкіра та слизові бліді, вологі, температура тіла — 35,7 °С.

Дихання самостійне, адекватне, допоміжна мускулатура участі в акті дихання не бере. Частота дихання — 18 уд./хв, сатурація (SpO₂) — 94-96% при диханні атмосферним повітрям. Над легеньми жорстке дихання, прослуховується в усіх відділах. Серцеві тони приглушені, ритмічні. Пульс — 78 уд./хв, АТ — 80/60 мм рт. ст. Живіт без особливостей. Фізіологічні відправлення в межах норми.

У хворої діагностовано: ГІМ без зубця Q з локалізацією по задньодіафрагмальній стінці лівого шлуночка. Кардіогенний шок.

Для подальшого лікування пацієнтку переведено до БАІТ.

За даними ехокардіографічного дослідження: Гіпокінезія задньої стінки лівого шлуночка та базально-бокової стінки (ГІМ), недостатність мітрального клапана. Розширені ліве передсердя, лівий шлуночок. Гіпертрофія стінок лівого шлуночка. Скоротливість міокарда помірно знижена, по контуру серця перикардальний випіт до 16 мм, фракція викиду — 36%, фракційне скорочення — 18%.

Лікування: Наркотичні анальгетики, антикоагулянтна терапія (гепарин 35 000 ОД на добу — безперервна інфузія під контролем активованого часткового тромбопластинового часу), нітрати внутрішньовенно (в/в), симптоматична терапія, респіраторна підтримка зволоженням киснем при об'ємній концентрації кисню в дихальній суміші (FiO₂) — 35%.

Через 2 доби стан хворої було стабілізовано, однак виникли незначні респіраторні порушення (кашель та незначне кровохаркання, субфебрилітет).

Із додаткових анамнестичних даних стало відомо, що за 3 доби до госпіталізації у хворої були сухий кашель, млявість, загальна слабкість, біль у суглобах та підвищення температури тіла (одноразово до 37,5 °С).

Дослідження ефективності β-блокаторів при аритміях у пацієнтів із COVID-19

Нами було проведено ретроспективний аналіз 89 історій хвороби пацієнтів, які перебували у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії (БАІТ) із COVID-19 із порушеннями серцевого ритму. Близько 80% пацієнтів (71 особа) мали синусову тахікардію із частотою серцевих скорочень (ЧСС) >110 уд./хв, 18% (16 осіб) мали фібриляцію шлуночків

і 4% (2 особи) — пароксизмальні суправентрикулярні тахікардії.

Усі ці порушення були скориговані медикаментозно (есмолол, аміодарон), і лише 2 пацієнти потребували електрокардіоверсії.

Для стабілізації стану пацієнтів при синусових та пароксизмальних тахікардіях було використано есмолол (БІБЛОК) у загальному об'ємі 500 мг (50 мл), із початковою швидкістю інфузії 10-20 мг/хв протягом

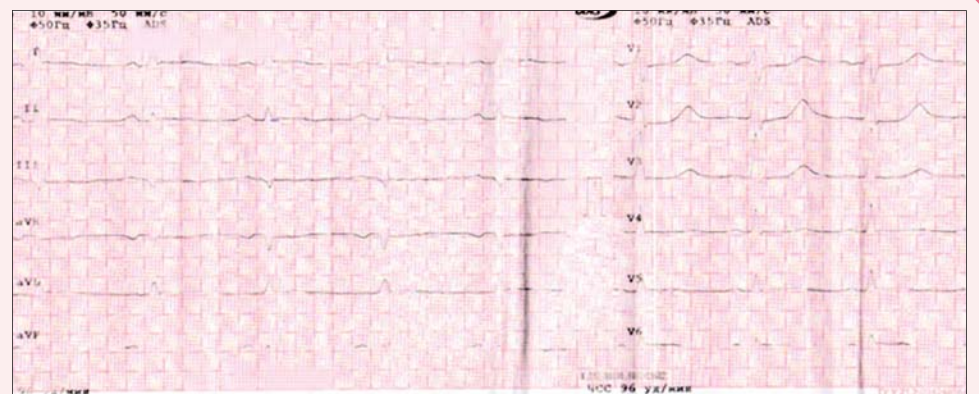


Рис. 1. ЕКГ хворої М. на 2-гу добу від початку терапії

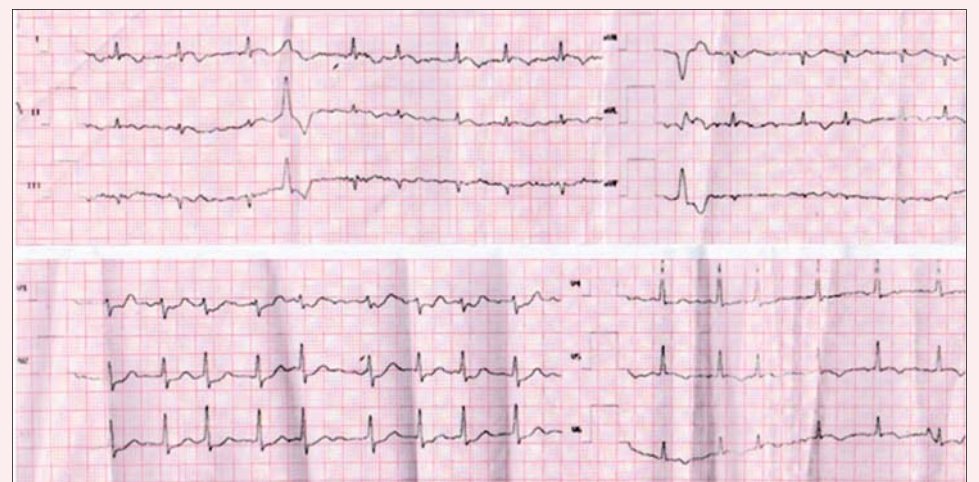


Рис. 2. ЕКГ хворої М. на 12-ту добу від початку терапії

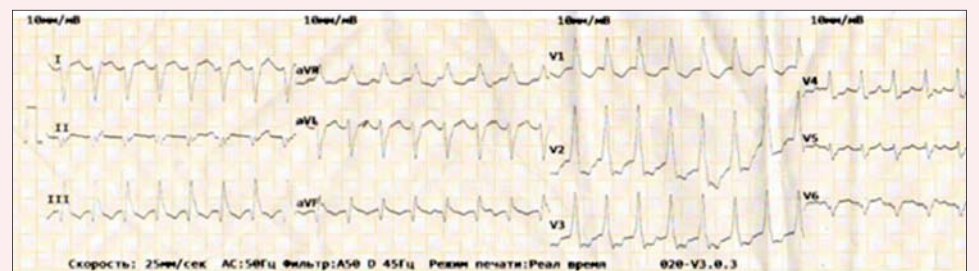


Рис. 3. ЕКГ хворої М. на 14-ту добу від початку терапії

Після отримання позитивного ПЛІР-тесту (полімеразно-ланцюгова реакція) на SARS-CoV-2 хвору було переведено до COVID-відділення інтенсивної терапії, де в подальшому, у зв'язку з наростанням негативної динаміки, у неї було діагностовано двобічну полісегментарну пневмонію. Подальша терапія проводилася згідно з протоколом лікування COVID-19 з урахуванням супутньої патології.

Дані ЕКГ, що змінювались у ході лікування пацієнтки, фіксувались на 2-гу добу лікування (рис. 1), на 12-ту добу (рис. 2) та на 14-ту добу від початку терапії (рис. 3).

На 14-ту добу хвору готували до виписки з позитивною динамікою, однак її стан різко

погіршився, було діагностовано пароксизмальну тахікардію. З метою стабілізації стану пацієнтці було введено аміодарон 150 мг в/в із подальшою інфузією 300 мг. Стан хворої стабілізувався на 1 год, після чого пароксизмальна тахікардія поновилося. Подальше використання аміодарону давало короточасний ефект.

Стан хворої вдалося стабілізувати лише після інфузії есмололу 500 мг із подальшим призначенням β-блокаторів.

Пацієнтка у відносно задовільному стані була виписана під нагляд сімейного лікаря на 18-ту добу від початку лікування у стаціонарі.

2-3 хв, із подальшим зменшенням або збільшенням темпу інфузії.

Швидкість інфузії підбирали індивідуально для кожного пацієнта за наступною схемою:

1. Інфузія есмололу під постійним кардіомоніторингом.

2. Із досягненням ЧСС 100 ± 10 уд./хв швидкість інфузії зменшували вдвічі; ЧСС не знижували нижче 80 уд./хв, враховуючи дозозалежний ефект.

3. Нормалізація показників ЧСС у хворих із COVID-19 завжди призводила до зниження підвищеного артеріального тиску (АТ), тому протягом інфузії есмололу пацієнти потребували його ретельного контролю.

При застосуванні даної схеми лікування у пацієнтів не спостерігалось загрозливих життю станів або побічних ефектів.

Есмолол: ефективність у лікуванні аритмій при COVID-19

Есмолол (БІБЛОК) – це селективний (кардіоселективний) β -блокатор адренергічних рецепторів без значної внутрішньої симпатоміметичної або мембраностабілізуючої активності при застосуванні у терапевтичних дозах.

Есмолол як β -блокатор ультракороткої дії входить до всіх актуальних протоколів лікування порушень серцевого ритму, зокрема настанов Європейської асоціації кардіологів (ESC) та Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA):

- ESC 2018 – «Лікування пацієнтів із гіпертонічною хворобою»;
- ESC 2019 – «Лікування надшлуночкових порушень ритму»;
- ESC 2020 – «Діагностика та лікування фібриляції передсердь» (розроблений спільно з Товариством кардіо-торакальних хірургів, EACTS);
- ESC 2020 – есмолол внесено до переліку ліків у гайдлайні «Діагностика та лікування пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями із COVID-19»;
- FDA 2021 – есмолол внесено до переліку життєво важливих ліків США.

Головними перевагами препарату БІБЛОК, особливо під час лікування пацієнтів із критичними порушеннями серцевого ритму, є швидкий початок дії (≈ 2 хв) та її коротка тривалість (≈ 9 хв), що дозволяє швидко коригувати дозу препарату.

БІБЛОК показаний при надшлуночковій тахікардії (за винятком синдрому передчасного збудження шлуночків) та для швидкого контролю шлуночкового ритму у пацієнтів із миготливою аритмією чи тріпотінням передсердь у перед- та післяопераційному періоді або за інших обставин, коли бажаний короткотривалий контроль шлуночкового ритму за допомогою препарату короткої дії.

БІБЛОК також показаний при тахікардії та артеріальній гіпертензії у періопераційному періоді й при некомпенсаторній синусовій тахікардії, якщо, на думку лікаря, ступінь тахікардії потребує особливого втручання.

Одночасне застосування есмололу з препаратами, що інгібують ізофермент цитохрому або субстрат Р-гр, не повинно змінити їх рівні у плазмі; отже, даний препарат не впливає на фармакологічну терапію, яка особливо важлива у пацієнтів із COVID-19.

Міжнародні спільноти також наголошують на перевагах есмололу під час лікування порушень ритму при COVID-19. Італійський департамент кардіології та анестезіології віддає перевагу контрольованій терапії порушень ритму з використанням β -блокаторів, особливо есмололу [4], так само як і Європейська асоціація кардіологів у своїх рекомендаціях для лікування кардіоваскулярних захворювань у пацієнтів із COVID-19 вказує на першочергове використання β -блокаторів [5].

Завдяки своїй швидкій і короткотривалій дії та відсутності взаємодії із засобами для лікування COVID-19, есмолол є препаратом вибору для корекції порушень серцевого ритму у пацієнтів із коронавірусною хворобою, особливо у критичному стані.

Пацієнти в гострому періоді COVID-19 мають високу вірогідність розвитку кардіологічних ускладнень у вигляді різноманітних аритмій, що прогностично погіршує прогноз перебігу хвороби. З огляду на це їм необхідно забезпечити цілодобовий кардіомоніторинг, а також проводити навчання медичних бригад вчасній діагностиці та наданню допомоги при порушеннях ритму у пацієнтів із COVID-19. На власній практиці ми переконалися, що такий селективний β -блокатор, як есмолол, демонструє високу ефективність при лікуванні порушень серцевого ритму у пацієнтів із COVID-19.

Література

1. Lei S., Jiang F., Su W. et al. (2020). Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *EClinicalMedicine*, 21, 100331. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100331.

2. Li Y., Liu T., Tse G., & Wu M. Electrocardiographic characteristics in patients with coronavirus infection: a single-center observational study. *Ann. Noninvasive Electrocardiol* (2020), 25 (6), e12805. doi: 10.1111/anec.12805.
3. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020. https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585.
4. Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8(4):420-422. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
5. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017.
6. Shi S., Qin M., Shen B. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950.
7. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D., Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol* 2020. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286.
8. Chen C., Zhou Y., Wang D.W. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz* 2020;45(3):230-232. https://doi.org/10.1007/s00059-020-04909-z.

9. Inciardi R.M., Lupi L., Zaccone G. et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096.
10. The European Society for Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. Last update: 10 June 2020. https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESCCOVID-19-Guidance.
11. Brugada J. et al. ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 5, 1 February 2020, p. 655-720. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz467.
12. Babapoor-Farrokhran S., Gill D. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sci*. 2020 Jul 15; 253: 117723. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117723.
13. Cho J.H., Namazi A., Shelton R. Cardiac arrhythmias in hospitalized patients with COVID-19: A prospective observational study in the western United States. *PLOS ONE* 15(12): e0244533. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244533.
14. Russo V., Rago A., Carbone A., Bottino R. Atrial Fibrillation in COVID-19: from epidemiological association to pharmacological implications. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020 Aug;76(2):138-145. doi: 10.1097/FJC.0000000000000854.



БІБЛОК®

есмололу гідрохлорид

Селективний β 1-адреноблокатор ультракороткої дії

З БІБЛОК НЕВІДКЛАДНА ДОПОМОГА ПРИ НАДШЛУНОЧКОВИХ ТАХІАРИТМІЯХ ТА ГІПЕРКРИЗАХ СТАЛА КЕРОВАНОЮ

ДЛЯ НЕВІДКЛАДНОЇ ДОПОМОГИ ПРИ:

- артеріальний гіпертензії та синусовій тахікардії¹**
- тріпотінні та фібриляції передсердь (миготливій аритмії)¹**
- має високий рівень керованості¹:**
 - початок дії – **через 2 хвилини**
 - період напіввиведення – **9 хвилин**

Література

1. Інструкція з медичного застосування препарату Біблок. Перед призначенням, будь ласка, ознайомтесь з повним текстом інструкції. Даний матеріал призначений для медичних спеціалістів та для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів. ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ» не рекомендує використовувати вище описані препарати в цілях, які відносяться до тих, що прописані в інструкціях. Ресстраційне посвідчення – UA/16313/02/01 Наказ МОЗ №2931 від 16.12.2020

Мистецтво лікування болю: досвід європейських експертів

За матеріалами конференції

Усунення больового синдрому є важливим завданням для лікаря будь-якої спеціальності. Біль не лише впливає на самопочуття та якість життя пацієнта, а й затримує процес одужання. Провідні спеціалісти світу з лікування болю розглянули сучасні тренди ефективного менеджменту больового синдрому, окреслили особливості анальгезії у пацієнтів із супутньою патологією та сформулювали правила безпечного й ефективного призначення нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) як компонента мультимодальної анестезії на другій сесії міжнародної онлайн-зустрічі «Синдром подразненого кишечника та біль: 4-й випуск». Учасники заходу акцентували увагу на перевагах місцевого застосування кетопрофену та системного застосування декскетопрофену у різних клінічних ситуаціях.

Ключові слова: нестероїдні протизапальні препарати, мультимодальна анальгезія, кетопрофен, декскетопрофен.



Доказову базу ефективності місцевого застосування кетопрофену для полегшення больового синдрому представив доктор медичних наук, професор Серж Перро (Франція) у доповіді «Місцеве застосування кетопрофену у клінічній практиці: визначення правильного профілю пацієнта».

Місцеві форми лікарських засобів використовуються зі стародавніх часів і дотепер залишаються актуальними в лікуванні певних патологій. Профе-

сор С. Перро навів три принципи місцевого використання лікарських засобів для полегшення болю: реалізація механізму дії препарату безпосередньо в місці нанесення (НПЗП, анестетики); запобігання проходженню препарату через печінку; специфічний вплив препарату на дрібні нервові закінчення (капсаїцин).

Актуальність місцевого призначення НПЗП полягає у тому, що цей метод лікування дозволяє (Barkin R.L. et al., 2015):

- покращити комплаєнс (препарат застосовується безпосередньо в ділянці запалення);
- уникнути проходження лікарського засобу через печінку;
- знизити системні побічні ефекти;
- уникнути побічних ефектів із боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), які мають місце при пероральному введенні;
- уникнути взаємодії ліків.

Кетопрофен — НПЗП, що володіє знеболювальними, жарознижувальними і протизапальними властивостями, широко використовується у клінічній практиці при болю та запаленні в м'язах і суглобах. Топічний кетопрофен є одним із найбільш часто призначуваних НПЗП для місцевого застосування, а саме у формі 2,5% гелю (Coassiolli S., 2011).

Дослідження ефективності місцевого застосування НПЗП, зокрема кетопрофену, розпочалося ще в минулому столітті. За результатами першого систематичного огляду та метааналізу було виявлено, що пацієнти відчували полегшення гострого болю (травми м'яких тканин, розтягнення зв'язок) при використанні топічного кетопрофену та плацебо на 74 та 36% відповідно, а місцеві та системні побічні ефекти спостерігалися рідко й не відрізнялися у групах (Moore R.A. et al., 1998). При дослідженні пацієнтів з остеоартрозом суглобів кистей S. Augy та співавт. (1993) виявили позитивний вплив не лише на полегшення больового синдрому, а й на функцію суглобів (покращення на 57%) після застосування 2,5% гелю кетопрофену порівняно з плацебо (20%) ($p < 0,01$). Пізніше Кокранівський огляд (Massey T. et al., 2010) семи рандомізованих клінічних досліджень підтвердив попередні дані, а саме те, що місцеве лікування кетопрофеном виявилось ефективнішим у 73% пацієнтів (251/346, діапазон від 57 до 89%) порівняно з плацебо — 47% (157/337, від 17 до 73%). Місцеві шкірні реакції, як правило, були легкими та тимчасовими, а системні побічні ефекти майже не спостерігалися й не відрізнялися від плацебо. Подібні результати отримали й дослідники Кокранівського огляду 2015 року, які дійшли висновку, що 2,5% гель кетопрофену місцево двічі на день продемонстрував клінічні переваги у пацієнтів із широким спектром захворювань опорно-рухового апарату (Derry S. et al., 2015).

Доповідач зазначив, що безпосередньою перевагою кетопрофену над іншими НПЗП при місцевому застосуванні є його висока проникність усередину тканин і здатність зберігатися там у достатній концентрації для забезпечення високої протизапальної активності (Montastier P. et al., 1994). Крім того, було виявлено, що місцеве застосування гелю кетопрофену на шкіру над суглобом забезпечує у 100 разів вищу порівняно з концентрацією у плазмі крові його концентрацію у синовіальній рідині й капсульній тканині, яка була максимальною через 6 год після нанесення гелю й залишалася незмінною до 12 год (Balerini et al., 1986).

Результати дослідження L. Sekiya та співавт. (2010) продемонстрували, що через 14 год не спостерігалось значної різниці в концентрації кетопрофену у тканинах між групами

місцевого та системного застосування, хоча концентрація у плазмі крові була приблизно у 17 разів вищою у другій групі. Тобто місцеве застосування кетопрофену демонструє швидку й стійку його доставку до прилеглих тканин без значного збільшення концентрації лікарського засобу у плазмі крові, що дозволяє уникнути системних побічних ефектів.

Яким саме пацієнтам показано призначення гелю кетопрофену місцево? На думку професора С. Перро, це пацієнти, які:

- мають гострий посттравматичний біль;
- мають больовий синдром та порушення функції суглобів при остеоартриті;
- мають тендиніт;
- є особами літнього віку;
- приймають системні НПЗП (для підсилення ефективності).

Рекомендації щодо призначення місцевих форм НПЗП містяться в багатьох міжнародних гайдлайнах, проте найбільш широко висвітлені у настановах експертної групи Азіатсько-Тихоокеанського регіону, основні положення яких є наступними (Rafanan B. et al., 2018):

- висока ефективність місцевих форм НПЗП дозволяє використовувати їх як препарати першої лінії для усунення легкого й помірного больового синдрому при захворюваннях опорно-рухового апарату;
- місцеві НПЗП мають зіставну ефективність із пероральними формами у полегшенні як гострого, так і хронічного скелетно-м'язового болю легкої та помірної інтенсивності;
- застосування ультразвукової терапії посилює проникнення та всмоктування місцевих гелів НПЗП, підвищуючи таким чином ефективність препарату;
- НПЗП у формі гелів мають кращу всмоктуваність порівняно з іншими місцевими формами;
- гель кетопрофену має властивість більш глибоко проникати й досягати більш високої локальної концентрації у тканинах;
- місцеві форми НПЗП загалом безпечніші, ніж системні форми, оскільки викликають менше побічних ефектів.

Отже, згідно з міжнародними рекомендаціями, гель кетопрофену показаний для полегшення скелетно-м'язового болю та запалення різноманітної етіології, оскільки більш глибоко проникає всередину тканин порівняно з іншими НПЗП, є безпечним, адже не має системних побічних ефектів, що дозволяє використовувати його навіть у пацієнтів похилого віку та хворих із супутньою патологією.



Основи сучасного менеджменту пацієнтів із гострим болем висвітлив у доповіді «Декскетопрофен — універсальний препарат для ефективного контролю гострого болю» доктор медичних наук, професор Магді Ханна (Велика Британія).

На думку спікера, за останні десятиліття різні сфери медичної та фармацевтичної науки досягли надзвичайного прогресу. Особливо звертає на себе увагу невинний розвиток

менеджменту больового синдрому загалом і гострого болю зокрема. Гострий больовий синдром є різноманітним за етіологією і включає:

- гострий післяопераційний біль;
- гострий скелетно-м'язовий біль:
 - загострення остеоартрити та ревматоїдного артрити;
 - тендиніт та фіброміалгія;
 - переломи кісток, забої м'яких тканин, розтягнення;
 - міалгія/артралгія;
- гострий біль у попереку;
- гострий раковий біль;
- гострий вісцеральний біль:
 - дисменорея;
 - біль при пологах;
 - ішемічний біль;

— специфічні органи больові синдроми (наприклад, панкреатит);

— ниркова/печінкова колька.

М. Choi та співавт. (2021) виокремили ключові проблеми сучасного менеджменту гострого больового синдрому:

- гострий біль лікується недостатньо ефективно;
- кодеїн та парацетамол усе ще є найбільш застосовуваними препаратами;
- обмежене впровадження наукових даних у щоденну клінічну практику;
- недооцінювання клініцистами тяжкості больового синдрому пацієнтів;
- відсутність нових знеболювальних препаратів, неефективне використання існуючих молекул.

Як зазначив професор М. Ханна, роль ефективного контролю больового синдрому надзвичайна, оскільки достатнє знеболення сприяє швидшому одужанню, більш ефективній реабілітації, менш тривалому перебуванню у стаціонарі та поверненню пацієнта до повноцінного життя, що зменшує навантаження на систему охорони здоров'я й фінансові витрати.

Для досягнення більш успішного контролю гострого болю необхідно:

- покращити розуміння механізмів та моделей гострого больового синдрому;
- усунути фактори ризику (індивідуальний підхід);
- дотримуватися мультимодального підходу (використовувати ефективні препарати та найкращі їх комбінації).

Для призначення ефективного лікування надзвичайно важливо ідентифікувати провідні механізми розвитку больового синдрому: чи це сенсibiliзація нервової системи, чи ноцицепція, чи запалення, чи нейропатичні механізми болю, чи їх комбінація? Що ж мається на увазі під поняттям «ідеальний анальгетик»? Це ефективний знеболювальний засіб, що має швидкий початок дії та ефективно й таргетно впливає на декілька механізмів гострого болю.

Декскетопрофен — високоефективний інгібітор циклооксигенази (ЦОГ) 1 та 2, який є у чотири рази сильнішим за кетопрофен. Механізм периферичної знеболювальної дії декскетопрофену полягає у блокуванні запалення та травмуючих подразників і тим самим перешкоджає сенситизації периферичних ноцицепторів (Carabaza A. et al., 1997). Центральний механізм анальгезії забезпечує зменшення феномену центральної сенситизації та блокування передачі больових імпульсів у вищі нервові центри (Mazario J. et al., 1999). Мультимодальні механізми дії декскетопрофену були продемонстровані у дослідженні V. Noriega та співавт. (2020), яке виявило, що анальгезія досягається за рахунок не лише пригнічення ЦОГ, а й опосередкованого впливу на серотонінові рецептори.

Ефективність декскетопрофену при різних патологіях, що супроводжуються гострим больовим синдромом, доведена численними дослідженнями. Так, було продемонстровано, що призначення 25 мг декскетопрофену мало більшу знеболювальну ефективність та протизапальну дію порівняно із 600 мг ібупрофену протягом першої години після хірургічного втручання на ротовій порожнині ($p < 0,05$) (Jimenez-Martinez E. et al., 2004). Результатами іншого дослідження доведено, що декскетопрофен у дозі 25 мг має зіставну ефективність із 50 мг трамадолу у зменшенні гострого болю в попереку та відновленні функціональної активності у цій ділянці ($p < 0,05$), проте має краще співвідношення «ризик — користь» через добру переносимість (Metscher B. et al., 2001).

Останніми роками набуває актуальності використання мультимодальної анальгезії, переваги якої є наступними (Varrassi G. et al., 2020):

- знеболювальні препарати використовуються меншими дозами;
- покращується антиноцицепція за рахунок синергетичного/адитивного ефекту;
- зменшується сила побічних ефектів кожного препарату.

Ефективність мультимодальної анальгезії була продемонстрована дослідженнями при різних патологіях та механізмах болю. R.A. Moore та співавт. (2015) при вивченні ефективності різних препаратів при зубному болю виявили, що

саме поєднання декскетопрофену із трамадолом мало найбільшу анальгезивну дію (72%). Пізніше автори дослідили ефективність цих препаратів у зменшенні оцінки за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) після гістеректомії й дійшли висновку, що комбінація декскетопрофену 25 мг та трамадолу 75 мг виявилася більш ефективною, ніж декскетопрофен 25 мг або трамадол 100 мг при окремому застосуванні (Moore R.A. et al., 2016). Обнайдійливі результати отримали й автори рандомізованого дослідження, де вивчалася ефективність мультимодальної аналгезії після тотального ендопротезування кульшового суглоба (McQuay H.J. et al., 2016).

Отже, декскетопрофен є універсальним препаратом для ефективного контролю гострого болю, оскільки довів свою ефективність у численних дослідженнях при різних патологіях, особливо як компонент мультимодальної аналгезії.



Тему переваг мультимодальної аналгезії продовжив **професор Антоніо Монтеро (Іспанія)** у доповіді «**Пероральний та ін'єкційний декскетопрофен у клінічній практиці: розбір клінічних випадків**». На основі власного досвіду та даних клінічних досліджень він висвітлив переваги використання декскетопрофену як компонента мультимодальної аналгезії у коморбідних пацієнтів.

Насамперед спікер акцентував увагу на тому, що однією зі складових успішного лікування гострого больового синдрому є визначення у пацієнта підвищеного ризику страждання від сильного післяопераційного болю. Серед факторів підвищеного ризику виділяють (Fletcher D. et al., 2015):

- ризики, пов'язані із хірургічним втручанням (тип операції, тип та техніка розрізу, тип анестезії);
- ризики, пов'язані з пацієнтом (вік і стать, супутні захворювання, соціальні фактори, попередній досвід перенесення больового синдрому).

При призначенні тих чи інших знеболювальних засобів слід звертати ретельну увагу на наявні у пацієнта супутні захворювання та патологічні стани (медикаментозна алергія, помірне або тяжке порушення функції нирок та печінки, дегідратація, хронічне вживання опіоїдів, прийом антикоагулянтів, виразкова хвороба, тяжка неконтрольована артеріальна гіпертензія). Важливо знайти ідеальний баланс між коморбідністю та анальгезивною терапією (Aminoshariae A. et al., 2016).

Іншою складовою ефективного купірування гострого болю є використання протоколів мультимодальної анестезії.

Для обґрунтування цих тверджень професор А. Монтеро продовжив доповідь розбором клінічних випадків.

Клінічний випадок № 1

Жінка, 62 років, після тотального ендопротезування кульшового суглоба. В анамнезі пацієнтки: гіпертонічна хвороба, із приводу якої вона приймає блокатори кальцієвих каналів; біполярний афективний розлад, із приводу якого приймає антидепресанти та препарати літію.

У післяопераційному періоді для знеболення пацієнтці було проведено ілео-фасціальну блокаду, а також вона отримувала пацієнт-контрольовану (patient-controlled analgesia, PCA) опіоїдну терапію морфіном. Незважаючи на це оцінка болю за ВАШ становила 9-10 балів. Додатково було введено болюсно ропівакаїн через катетер ілео-фасціального блока, зменшено інтервальне дозування PCA та введено внутрішньовенно Дексалгін у дозі 50 мг. Оцінка болю знизилася до 5 балів, і пацієнтці стало набагато краще. Але протягом наступних 30 хв у неї поступово потьмарилося свідомість, стався короткий судомний напад. Після внутрішньовенного введення фенітоїну пацієнтку було переведено у відділення інтенсивної терапії.

Що ж стало причиною погіршення стану хворої? Після дообстеження було виявлено, що концентрація літію у сироватці крові втричі перевищувала нормальний терапевтичний рівень (2,6 ммоль/л). Пацієнтці розпочали введення осмотичного діуретика та бікарбонату, після чого її психічний стан повернувся до вихідного рівня, а рівень літію нормалізувався через 36 год після останньої дози 50 мг Дексалгіну.

Тобто, перш ніж розпочати знеболювальну терапію, важливо з'ясувати, які препарати приймає пацієнт,

та передбачити можливу їх взаємодію з анальгетиками. У цьому клінічному випадку показана лікарська взаємодія між НПЗП та препаратом літію, якої слід уникати. Крім того, важливо уникати комбінації НПЗП з аміноглікозидами, оральними антикоагулянтами, похідними сульфонілсечовини, β-адреноблокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, калійзберігаючими діуретиками, антикоагулянтами, метотрексатом, циклоспорином, дигоксином.

Клінічний випадок № 2

Жінка, 59 років, була госпіталізована у відділення невідкладної допомоги з гострим холециститом, із приводу якого їй планувалося проведення відкритої холецистектомії. В анамнезі пацієнтки сильні блювання та запаморочення після застосування пластиру із трамадолом і фентанілом, призначеного для полегшення хронічного болю в попереку. У зв'язку із цим пацієнтці вирішено застосовувати безопіоїдну анестезію (opioid-free anaesthesia), яка включала:

- перед операцією: габапентин 300 мг;
- під час операції: периферична блокада з 0,2% ропівакаїном 250 мг; в/в Дексалгін 50 мг; в/в парацетамол 1000 мг; в/в кетамін 0,025 мг/кг;
- після операції: ТАР-блок; в/в Дексалгін 50 мг / 8 год (перші 24-48 год); в/в парацетамол 1000 мг / 8 год (перші 24-48 год); в/в дексаметазон 4 мг; перорально Дексалгін 25 мг / 8 год (наступні 3-5 днів); перорально парацетамол 1000 мг / 8 год (наступні 3-5 днів).

Таким чином, завдяки поєднанню місцево-регіонарної аналгезії, НПЗП та коанальгетиків можна уникнути використання опіоїдів для післяопераційного знеболення.

Клінічний випадок № 3

Чоловік, 79 років, планово госпіталізований для проведення ендопротезування колінного суглоба. В анамнезі має: гіпертонічну хворобу, із приводу якої приймає амлодипін 2,5 мг; дисліпідемію; хронічну ішемічну хворобу серця (стенування 1 рік тому), із приводу якої приймає подвійну антитромбоцитарну терапію (ацетилсаліцилова кислота (АСК) 100 мг/добу та клопидогрель 75 мг/добу); надлишкову масу тіла; хронічне захворювання нирок стадії 3а.

Чи слід продовжувати антитромбоцитарну терапію у періопераційному періоді? Згідно з рекомендаціями, якщо пацієнт отримує терапію АСК, потрібно продовжувати лікування низькими дозами (100 мг/добу), оскільки показано, що АСК знижує ішемічний ризик без істотного збільшення ризику кровотечі. Лише при втручаннях із дуже високим ризиком кровотечі (наприклад, нейрохірургічні операції) пропонується розглянути можливість припинення АСК на 3 дні. Якщо пацієнт отримує більш високі дози АСК (наприклад, 300 мг/добу), відкладати оперативне лікування недоцільно, необхідно зменшити дозування АСК до 100 мг/добу за 7 днів до втручання. Якщо пацієнт приймає інгібітори P2Y12-рецепторів, рекомендовано припинити прийом препарату за 3-7 днів до операції (тикагрелор — за 3-5 днів; клопидогрель — за 5 днів; прасугрель — за 7 днів) і замінити його 100 мг АСК. Лікування інгібіторами P2Y12-рецепторів можна відновити протягом перших 24 год після операції (Nicholson M. et al., 2020).

У день операції об'єктивно у пацієнта визначалося: пульс — 99 уд./хв, артеріальний тиск — 180/95 мм рт. ст., кліренс креатиніну — 59 мл/хв (при нормі 97-137 мл/хв). Чи варто в такому випадку призначати НПЗП?

Усі НПЗП несуть певний ризик декомпенсації серцево-судинних захворювань. Фактори ризику включають: артеріальну гіпертензію, гіперхолестеринемію, хронічну ішемічну хворобу серця, цукровий діабет, тютюнопаління. За даними Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA), ризик гострого коронарного синдрому або гострого порушення мозкового кровообігу може виникнути вже на першому тижні застосування НПЗП. Проте у разі застосування декскетопрофену цей ризик збільшується незначно або помірно (на 13%) (Schink T. et al., 2018).

З урахуванням даних анамнезу пацієнта анестезіологічне забезпечення у періопераційному періоді включало:

- перед операцією: відміна клопидогрелю за 5 днів до операції, АСК 100 мг/добу; за 2 год до операції: амлодипін 2,5 мг, прегабалін 300 мг, мідазолам 5 мг;
- під час операції: спінальна анестезія (бупівакаїн 10 мг + фентаніл 0,2 мг); в/в Дексалгін 50 мг; в/в парацетамол 1000 мг; в/в дексаметазон 4 мг; суглобова інфільтрація;
- після операції: блокада стегнового нерва; в/в Дексалгін (максимум 50 мг/добу), потім 12,5 мг перорально кожні 12 год; перорально парацетамол 1000 мг; перорально трамадол 50 мг;
- вдома: протягом 48 год перорально Дексалгін 12,5 мг та трамадол 50 мг / 12 год, наступні 72 год перорально парацетамол 1000 мг / 8-12 год.

Тобто у пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком слід призначати НПЗП із обережністю й використовувати їх у знижених дозах. Крім того, таким пацієнтам показана мультимодальна аналгезія за допомогою локально-регіонарних методик у поєднанні з опіоїдами та низькими дозами НПЗП.

Клінічний випадок № 4

Жінка, 39 років, знаходиться на 38-му тижні вагітності двійнею. Пацієнтка госпіталізована для розродження методом планового кесаревого розтину. З анамнезу відомо, що вагітна приймає антикоагулянти (дабігатран) у зв'язку з мітральним стенозом.

Чи потрібно припиняти антикоагулянтну терапію перед операцією? У цьому випадку пацієнтка має високий ризик тромбоемболії, тому необхідно відмінити пероральну антикоагулянтну терапію за 48 год до втручання й замінити її на підшкірне введення низькомолекулярного гепарину (НМГ). Прийом дабігатрану можна відновити через 24 год після операції.

Як проводити післяопераційне знеболення у такої пацієнтки? Звісно, встановлення перидурального катетера дозволяє значно зменшити інтенсивність больового синдрому за допомогою інфузії місцевого анестетика. Однак пацієнтка отримує НМГ, що збільшує ризик кровотечі в епідуральному просторі. Вона хоче якомога швидше почати грудне вигодовування і нормально пересуватись, тому важливо уникати блокування нервової функції. Отже, оптимально було використовувати мультимодальне знеболення, яке включало такі заходи: хірургічна інфільтрація рани, ТАР-блок, в/в РСА морфіном (необов'язково) протягом 12-24 год; перші 24 год — в/в Дексалгін 50 мг / 8 год, в/в трамадол 50 мг / 8-12 год; наступні 24-48 год — перорально Дексалгін 25 мг / 8-12 год; трамадол 75 мг / 8-12 год.

Чому саме Дексалгін? Одночасне використання НПЗП та НМГ підвищує у пацієнтів ризик кровотечі зі ШКТ, проте декскетопрофен має один із найнижчих ризиків (4,98 випадку) порівняно з диклофенаком (7,0) та кеторолаком (25,78) (Liorente M.J. et al., 2002).

Отже, у пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком, які отримують антикоагулянтну терапію, рекомендована східчаста терапія із застосуванням НМГ. Пацієнтам, які отримують НМГ, краще уникати спинномозкових блоkad. У схемах мультимодальної анестезії варто обирати НПЗП зі зниженим ризиком розвитку кровотечі зі ШКТ, наприклад декскетопрофен (Дексалгін).

На завершення доповідач наголосив, що слід дотримуватися протоколів лікування, враховувати протипоказання, зважати на фармакологічні взаємодії, контролювати ефективність та запобігати можливим побічними ефектам. При цьому НПЗП, особливо декскетопрофен, продемонстрували добру переносимість та високу ефективність у різних клінічних випадках протягом короткого періоду (3-5 днів) у терапії гострого болю.

Таким чином, на думку світових експертів із лікування болю, сучасний менеджмент больового синдрому передбачає використання протоколів мультимодальної аналгезії, що дозволяє більш дієво купірувати больовий синдром і мінімізувати побічні ефекти. Місцевий кетопрофен та системний декскетопрофен у якості компонентів мультимодальної аналгезії продемонстрували свою ефективність і безпечність у численних дослідженнях та клінічній практиці.

Підготувала **Марія Грицуля**

мРНК-вакцини проти COVID-19 мають високу ефективність для запобігання симптоматичної інфекції у медичних працівників

Дослідження, опубліковане в Медичному журналі Нової Англії (США), показало, що медичний персонал, який отримав схему із двох доз вакцини Pfizer-BioNTech, мав на 89% менший ризик розвитку симптоматичних захворювань, ніж ті, хто не були вакциновані. Для тих, хто отримав дводозову вакцину Moderna, ризик знизився на 96 %.

У дослідженні, проведеному у рамках проекту «Запобігання новим інфекціям за допомогою тестування ефективності вакцин» (PREVENT), взяли участь близько 5 тис. медичних працівників із 33 академічних центрів США.

Дослідники також виявили, що мРНК-вакцини, ймовірно, працюють так само добре для людей старше 50 років, а також осіб, які належать до різних расових або етнічних груп, мають супутні захворювання та більше контактують із хворими на COVID-19.

Для людей, які страждають ожирінням або надлишковою вагою, дводозовий режим знижував ризик захворювання на 91%; серед тієї ж групи часткова вакцинація (однією дозою) знизилася ризик на 76% порівняно з невакцинованими.

Для осіб з артеріальною гіпертензією дводозовий режим будь-якої мРНК-вакцини знижував ризик захворювання на 92%, а часткова вакцинація – на 83%.

У медичних працівників, які страждають на астму, схема із двома дозами будь-якої мРНК-вакцини сприяла зниженню ризику захворювання на 91%, тоді як часткова – на 78%.

Натомість для людей з ослабленим імунітетом ризик захворювання знижувався лише на 39% незалежно від того, чи отримали вони одну дозу вакцини, чи дві.

Через відносно коротку тривалість дослідження – із грудня 2020 р. по травень 2021 р. – у ньому не розглядається питання про те, як довго вакцини продовжують забезпечувати захист від COVID-19. Крім того, дані були зібрано до початку широкої циркуляції у США Delta-штаму, тому ефективність вакцин сьогодні може відрізнятися від їх ефективності проти попередніх варіантів вірусу.

Джерело:

<https://www.worldpharmanews.com/research/5817-mrna-covid-vaccines-highly-effective-at-preventing-symptomatic-infection-in-health-workers>

Стероїдні назальні спреї можуть полегшити тяжкий перебіг COVID-19

Нещодавнє дослідження клініки Клівленда (США) показало, що у пацієнтів, які регулярно користуються стероїдними назальними спреями, на 20-25% рідше розвиваються тяжкі ускладнення, пов'язані з COVID-19, у т.ч. ризик госпіталізації, надходження до реанімації та летальності.

Автори дослідження, дані якого опубліковані у виданні «The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice», спостерігали за 72 147 пацієнтами із підтвердженим COVID-19 віком від 18 років і старше з 1 квітня 2020 р. по 31 березня 2021 р. Пацієнти, які застосовували інтраназальні кортикостероїди до захворювання на COVID-19, мали на 22% менше шансів бути госпіталізованими, на 23% рідше потрапляли до відділення інтенсивної терапії й на 24% рідше помирали від COVID-19 під час госпіталізації порівняно з пацієнтами, які не застосовували інтраназальні кортикостероїди.

На сьогодні роль інтраназальних кортикостероїдів у зменшенні тяжкості перебігу COVID-19 точно не встановлена. Однак, виходячи з результатів дослідження та того факту, що експресія АПФ2 (ангіотензинперетворюючого ферменту 2) є найвищою у слизовій оболонці носа, можна припустити, що шляхом пригнічення вірусного навантаження та експресії рецепторів у носовій порожнині застосування інтраназальних кортикостероїдів може бути ефективним. Для підтвердження цих висновків потрібні подальші дослідження.

Джерело:

<https://www.worldpharmanews.com/research/5810-cleveland-clinic-study-suggests-steroid-nasal-sprays-may-help-improve-outcomes-in-severe-covid-19-disease>

Вчені: пандемія COVID-19 знищила багаторічний прогрес у тривалості життя

Пандемія COVID-19 у 2020 році спричинила найзначніше зниження тривалості життя з часів Другої світової війни. Про це свідчать дані дослідження Оксфордського центру демографії, повідомляє The Guardian.

Дані із понад 29 країн, що охоплюють більшу частину Європи, США та Чилі, які були проаналізовані вченими, зафіксували торік скорочення тривалості життя в масштабах, що нівелювали попередні роки прогресу.

Найбільше скорочення середньої тривалості життя у 2020 відбулося серед чоловіків у США – на 2,2 роки, а в Литві показник знизився на 1,7 року.

Згідно з дослідженнями, проведеними вченими з Оксфордського центру демографічних наук Leverhulme, втрати середньої тривалості життя перевищили ті, що були зареєстровані під час розпаду східного блоку в Центральній та Східній Європі.

Минулого тижня в Управлінні національної статистики (УНС) Великобританії підрахували, що середня тривалість життя чоловіків у Великобританії знизилася вперше за 40 років через вплив пандемії COVID-19. Очікується, що хлопчик, який народився між 2018 та 2020 роками, проживе до 79-річного віку порівняно із 79,2 за період 2015-2017 років.

Зрештою, західноєвропейським країнам знадобилося в середньому 5,6 року, щоб досягти однорічного збільшення середньої тривалості життя.

Дані УНС від початку вересня 2021 року показали відмінності між різними частинами Великобританії щодо тривалості життя. Так, тривалість життя чоловіків

знизилася в Англії із 79,5 року у 2015-2017 роках до 79,3 року у 2018-2020 роках та Шотландії – із 77 до 76,8 року за аналогічні періоди. Але вона дещо зросла у Північній Ірландії – із 78,4 до 78,7 року, залишившись майже незмінною в Уельсі – 78,3 року.

У більшості країн Європи та Америки середня тривалість життя чоловіків скоротилася більше, ніж жінок. Найсуттєвіше скорочення тривалості життя в різних країнах було пов'язане з офіційними випадками смерті від COVID-19, йдеться в дослідженні.

Джерело:

<https://www.theguardian.com/society/2021/sep/27/covid-has-wiped-out-years-of-progress-on-life-expectancy-finds-study>

Мікроскопія у поєднанні зі штучним інтелектом дозволяє швидко, точно та економічно ефективно проводити тест на COVID-19

Вчені дослідницького Інституту Бекмана (США) об'єднали мікроскопію зі штучним інтелектом, щоб розробити швидкий, точний і економічно ефективний тест на COVID-19.

Багато хто з нас стикався із тестом на COVID-19. Як і сама пандемія, часті скринінги стали частиною повсякденного життя. Оскільки SARS-CoV-2 продовжує залишатися грізним противником, стратегії по виявленню і класифікації вірусу повинні бути гнучкими та швидкими.

На допомогу дослідникам з Інституту Бекмана прийшли професор електротехніки та обчислювальної техніки UIUC Gabriel Popescu і його міждисциплінарна команда. Їх дослідження «Виявлення та класифікація SARS-CoV-2 без маркування за допомогою фазової візуалізації з обчислювальною специфікою» було опубліковано у журналі «Light: Science and Applications-Nature».

Проект, започаткований у травні 2020 року і реалізований на тлі глобальної кризи, за часом йде паралельно з пандемією, яка і спонукала його реалізацію. Першим кроком дослідників було визначення можливості для інновацій – вони помітили, що хоча сьогодні існує багато методів тестування на SARS-CoV-2, жоден із них не використовує оптичний підхід без маркування.

Через мізерний розмір однієї частки вірусу покладатися тільки на зір практично неможливо, навіть при наявності мікроскопа. Електронна мікроскопія корисна для візуалізації структури частки, але для забезпечення видимості зразка потрібна ретельна підготовка. Хоча це необхідно, цей процес може спотворити зображення зразка.

Команда G. Popescu звернулася до методики, розробленої в Інституті Бекмана, яка зазвичай використовується для візуалізації клітин: просторова мікроскопія світлового зображення (SLIM), яка дозволяє отримувати зображення без хімічних барвників (або без міток).

На щастя, дослідники знайшли креативний спосіб ідентифікації вірусів на основі даних SLIM – штучний інтелект (ШІ). При правильному навчанні передова глибока нейронна мережа може бути запрограмована на розпізнавання навіть найбільш розмитих зображень.

Вчені «показують» програмі ШІ по парі зображень: забарвлену частку SARS-CoV-2, що дає флуоресценцію, і фазове зображення, отримане за допомогою мультимодального мікроскопа флуоресценції-SLIM. ШІ навчається розпізнавати ці зображення як ідентичні. Легко впізнаване зображення, забарвлене флуоресценцією, працює як «тренувальні колеса»; при достатній кількості повторень машина вчиться виявляти віруси безпосередньо по SLIM-зображенням без міток без додаткової підтримки.

Після виявлення настає диференціація: виділення SARS-CoV-2 з інших типів вірусів і частинок. ШІ навчився розрізняти SARS-CoV-2 та інші вірусні патогени, такі як H1N1, або грип А; HAdV, або аденовірус; ZIKV, або вірус Зіка. Доклінічні випробування були досить успішними, що дозволило домогтися 96 % успіху у виявленні та класифікації SARS-CoV-2.

Метою проекту є створення чутливої та специфічної системи виявлення вірусних патогенів за допомогою дихального тесту, яка допоможе у діагностиці вірусних захворювань і у стратегіях профілактики передачі. Сьогодні це може стати швидким високопродуктивним і недорогим тестом для виявлення COVID-19 із потенціалом портативності та застосування у пунктах надання медичної допомоги.

Дослідники припускають, що тест на COVID-19, проведений за допомогою цього методу, буде виглядати наступним чином: особа, якій проводять тест, надягає захисну маску, на яку кріпиться предметне скло – «слайд»; потім пацієнт виконує дію (наприклад, читає параграф вголос), при якій частки з видихуваним повітрям фіксуються на предметному склі. Будь-які частинки, прикріплені до слайда, будуть візуалізовані і проаналізовані для виявлення наявних вірусів.

«У такого тесту на COVID-19 є дві ключові переваги, – коментує аспірантка в області біоінженерії, стипендіатка Інституту Бекмана 2021 року Neha Goswami. – По-перше – це швидкість: тривалість тесту може становити близько однієї хвилини. По-друге – це те, що ми не додаємо жодних барвників або хімічних реагентів до наданих зразків. Все, за що ми платимо, це вартість захисної маски і самого слайда».

З клінічного погляду, вплив таких інноваційних діагностичних можливостей очевидний.

«Раннє втручання за допомогою швидкої діагностики COVID-19 у поєднанні з відстеженням контактів значно скоротить передачу COVID-19, захворюваність і смертність», – наголосив професор патології та медичний директор лабораторії клінічної мікробіології Університету Іллінойсу (Чикаго, США) Nahed Ismail.

Таке високоадаптивне програмування ШІ може допомогти у боротьбі з майбутніми пандеміями, а не тільки із COVID-19.

Джерело:

[Microscopy paired with AI leads to a fast, accurate, and cost-effective COVID-19 test](#)

А. Амато, М. Меуччі, Ф.С. Марі, Приватний будинок престарілих у клініці «Сілігато», м. Чивітавекк'я, Італія

Лікування гемороїдальної хвороби: сукральфат та флеботонік

Гемороїдальна хвороба – надзвичайно поширене захворювання, яке характеризується наявністю випадіння слизової оболонки прямої кишки та варикозом гемороїдальних сплетень. Консервативна терапія при геморой спрямована на зменшення кровотечі, болю та свербіжу. Флеботонік на основі мікронізованої очищеної флавоноїдної фракції (МОФФ) уже зарекомендував себе як ефективний засіб для лікування симптомів геморою, так само як і сукральфат показав хороші результати у зменшенні болю та свербіжу при гемороїдальній хворобі. У статті представлено досвід комбінованого застосування МОФФ та сукральфату у вигляді ректальної мазі для зменшення болю й набряків та контролю свербіжу при гемороїдальній хворобі.

Ключові слова: мікронізована очищена флавоноїдна фракція, ректальна мазь сукральфат, гемороїдальна хвороба, періанальний біль, періанальний свербіж.

Гемороїдальна хвороба є дуже поширеною проктологічною проблемою, що визначається як симптоматичне збільшення та дистальне зміщення кавернозних сплетень прямої кишки (Lohsiriwat V., 2012). Клінічно геморой характеризується безболісною ректальною кровотечею під час дефекації з/без випадіння гемороїдальних вузлів з анального каналу (van Tol R.R., 2020). За відсутності пролапсу прямої кишки першочергово рекомендована консервативна терапія. Хірургічне втручання показане при внутрішньому геморой високого ступеня тяжкості, за появи ускладнень або якщо консервативні методи виявилися неефективними (Gallo G., 2020). Закрепи та порушення акту дефекації (наприклад, перенапруження, тривале сидіння та часте спорожнення кишечника) можуть погіршувати стан пацієнтів із симптоматичним гемороем. Модифікація дієти і навчання правильної поведінки у туалеті – це дві найголовніші складові лікування геморою (Aziz Z., 2018).

Протягом багатьох років з'являлися численні системні та місцеві препарати для терапії гемороїдальної хвороби. Ефективність флеботоніка МОФФ при лікуванні симптомів гемороїдальної хвороби була підтверджена у багатьох дослідженнях (Caetano A.C., 2019).

Поява нової ректальної мазі на основі сукральфату та екстрактів трав (екстракту календули, листя гаммелісу й ромашки) для застосування її у комплексній терапії пацієнтів із гемороїдальною хворобою стало ще одним із можливих варіантів покращення ефективності лікування.

Лікування гемороїдальної хвороби

Основною метою лікування геморою є контроль гострих симптомів. МОФФ – один із найпоширеніших флеботонічних препаратів для перорального використання, який застосовують у лікуванні геморою. Його ефективність зумовлена тим, що флавоноїди підвищують тонус судин, зменшують венозну ємність та проникність капілярів, покращують лімфодренаж і мають протизапальну дію (Gallo G., 2020).

Сукральфат – алюмінієва сіль октасульфату сахарози – понад три десятиліття використовується як цитопротекторний засіб для лікування виразкових захворювань шлунково-кишкового тракту. Він має антимікробну та антиоксидантну активність, стимулює секрецію простагландину E2 та подальше посилення кровотоку й утворення слизу, а також активує вироблення епідермального фактора росту, що веде до посилення ангиогенезу (Alvandipour M., 2016). На прикладі трьох клінічних випадків було показано ефективність проведеного комбінованого лікування, яке крім перорального флеботоніка включало призначення ректальної мазі на основі сукральфату й рослинних екстрактів. Пацієнти оцінювали результат лікування через три тижні за показниками зменшення болю, набряків та свербіжу. Також було оцінено загальну задоволеність лікуванням за шкалою від 0 до 5.

Гемороїдальна хвороба є причиною більшої частини проктологічних скарг, тому на сьогодні для її лікування існують сотні консервативних та хірургічних методів. Проте підтверджену у клінічних дослідженнях

Клінічні випадки

Випадак 1

Жінка, 40 років, мала в анамнезі двох природних пологів, без іншої значної патології, звернулася зі скаргами на періанальний біль, свербіж та кровотечу. При об'єктивному огляді у хворої було виявлено пролапс гемороїдальних вузлів III ступеня, пов'язаний із тромбозом гемороїдального сплетення. Пацієнтка протягом 3 тижнів двічі на день отримувала МОФФ 500 мг перорально і двічі на день застосовувала місцево ректальну мазь на основі сукральфату та рослинних екстрактів. Біль та набряки поступово зменшувалися протягом перших 2 тижнів і зникли на третьому тижні лікування. Задоволеність лікуванням пацієнтка оцінила у 4 бали.

Випадак 2

Жінка, 58 років, звернулася до лікаря із приводу наявності гемороїдального пролапсу III ступеня. В анамнезі – одні природні пологи, артеріальна гіпертензія, діабет 2-го типу та пупкова грижа. Раніше пацієнтка перенесла апендектомію та холецистектомію. Жінка скаржилася на закрепи, ректальну кровотечу та біль. Ректальний огляд хворої показав

пролапс гемороїдальних вузлів III ступеня, гіперемію та набряк внутрішнього гемороїдального сплетення. Пацієнтка протягом 3 тижнів двічі на день приймала МОФФ 500 мг перорально і двічі на день застосовувала місцево ректальну мазь на основі сукральфату та рослинних екстрактів. Через 3 тижні комбінованої терапії у неї повністю зникли гіперемія, набряк, біль та свербіж. Жінка оцінила свою задоволеність лікуванням у 5 балів.

Випадак 3

Чоловік, 47 років, скаржився на ректальну кровотечу, періанальний біль та свербіж. При об'єктивному огляді у пацієнта виявлено гемороїдальний пролапс II-III ступеня з генералізованим набряком слизової. В анамнезі хворого – апендектомія, спленектомія і жодної іншої значної патології. Пацієнт протягом 3 тижнів двічі на день приймав МОФФ 500 мг перорально і двічі на день наносив місцево ректальну мазь на основі сукральфату та рослинних екстрактів. Через три тижні поступово зникли біль та свербіж, а також зменшився набряк. Оцінка задоволеності пацієнта проведеним лікуванням після завершення комбінованої терапії становила 4 бали.

ефективність мають одиниці, а вказівки щодо лікування симптомів геморою часто є суперечливими. З досвіду авторів статті комбіноване застосування МОФФ та ректальної мазі на основі сукральфату й екстрактів трав має сприятливий ефект з точки зору контролю симптомів гемороїдальної хвороби.

Скорочений переклад **Анастасії Романової**

За матеріалами: Amato A., Meucci M., Mari F.S. Treatment of haemorrhoidal disease with micronized purified flavonoid fraction and sucralfate ointment. Acta Biomed 2020; Vol. 91, N. 1: 139-141. DOI: 10.23750/abm.v91i1.9361.



Репарон Тервал

Життя без геморою!

Сукральфат

Календула

Гаммеліс

Ромашка

Більше інформації на сайті:
Reparonherbal.com.ua

Сертифікат відповідності № UA.TR.098.0236-19 від 18.03.2019.
Детальна інформація міститься в інструкції для застосування медичного виробу. Умови відпуску – без рецепта. Побічні реакції: алергія, печіння тощо.
Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики. Виробник: ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина. Контакти представника виробника в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.

Трансплантация и рак

Страницы из готовящейся к изданию новой книги профессора А.А. Ковалева
«Цивилизация и рак»

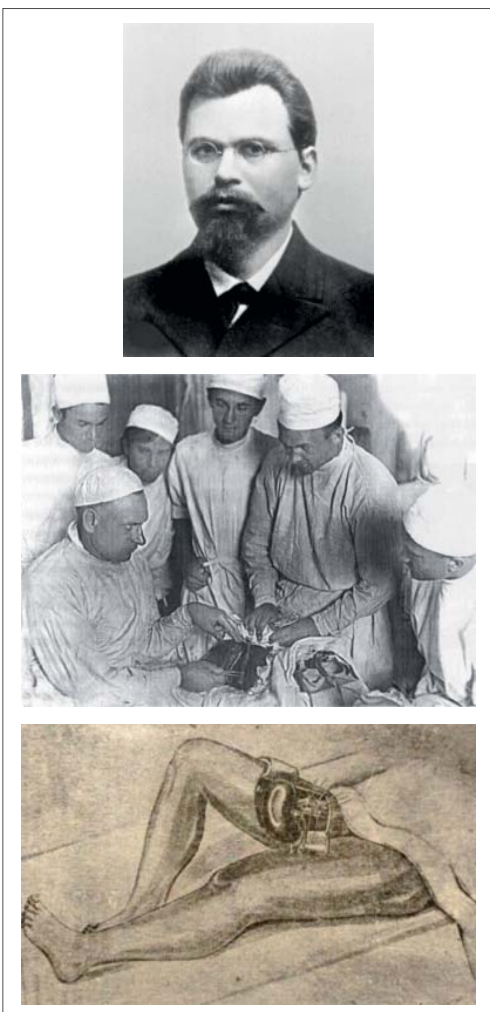
Величайшим достижением медицины второй половины XX века является трансплантация жизненно важных органов. Она объединила успехи хирургии, иммунологии, фармакологии и стала эффективным способом продления жизни пациентов с неизлечимыми заболеваниями сердца, легких, печени, почек, поджелудочной железы, тонкой кишки. Многие ученые и политики сравнивают успехи в этом направлении с полетом человека в космос. В знак признания Нобелевский комитет присудил 19 премий за научные достижения, прямо или косвенно имеющие отношение к трансплантологии.

Однако, решив сложные биологические вопросы замещения функции органов, трансплантация привела к появлению новых медицинских проблем – возрастанию частоты инфекционных, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, показатели которых у этой категории больных повышены в 2-4 раза.

Основной причиной развития злокачественных опухолей после трансплантации является введение иммуносупрессивных лекарственных препаратов, применяемых с целью предотвращения острого отторжения, что обуславливает сходство этих пациентов с ВИЧ-инфицированными.



А.А. Ковалев



Хирург Юрий Юрьевич Вороной первым в мире 3 апреля 1933 г. в Херсоне (Украина) выполнил трансплантацию почки от человека человеку

Доиммунологическая эра трансплантации

Первую трансплантацию почки от человека человеку в 1933 г. выполнил хирург Юрий Вороной. Данный факт стал известен всему миру благодаря публикации его наблюдения с начала в итальянском журнале Minerva Chirurgica, а в 1936 г. — в испанском El Siglo Medico под названием «О блокаде ретикуло-эндотелиального аппарата человека при некоторых формах интоксикации при трансплантации трупной почки как методе лечения анурии после отравления».

Судя по оставленным документам, Вороной много размышлял о трансплантации почки и был готов выполнить эту операцию у больного с острой почечной недостаточностью и анурией. Он писал: «Поскольку известные нам попытки ксенотрансплантации от обезьян или домашних животных, таких как свиньи и козы, разочаровали, человеческий труп кажется лучшим вариантом в качестве донорского органа, хотя описания подобной операции с реваскуляризацией сосудистым анастомозом мне пока не известны».

3 апреля 1933 г. Ю.Ю. Вороной пересадил почку, взятую от трупа 60-летнего мужчины, на бедро женщины, отравившейся сулемой. Сразу после перфузии органа «началась перистальтика мочеточника и отток капель мочи». Несмотря на пульсацию почечной артерии в конце операции, выделение мочи прекратилось, однако, как пишет Вороной, «это не было поводом для беспокойства, поскольку мы наблюдали подобное явление раньше в экспериментах на животных и называем это рефлексом на трансплантацию». 5 апреля в 9.00 трансплантат почки, функционировавший 48 ч, перестал выделять мочу, и женщина скончалась.

Причинами неудачи первой в истории трансплантации почки от человека человеку были долгое время тепловой ишемии пересаженного органа (более 6 ч) и несоответствие по группам крови — у донора была группа В, у реципиента группа 0. В дальнейшем Вороной провел еще пять трансплантаций донорской почки от трупа и представил свои данные на симпозиуме в 1950 г.

По общему мнению, Юрий Вороной занимает важное место в истории мировой трансплантологии. Его оригинальные работы хранятся в архиве Украинской академии медицинских наук.

Большинство хирургов того времени не видели прогресса и советовали больше не предпринимать никаких попыток трансплантации на людях, считая их бесполезными и неэтичными.

23 декабря 1954 г. американский хирург Джозеф Эдвард Мюррей смог преодолеть иммунологическую несовместимость и успешно выполнил трансплантацию почки Ричарду Херрику, которую тому пожертвовал брат-близнец Рональд. Подготовка к операции проходила в условиях жесткой критики со стороны коллег и прессы. Позже Мюррей писал: «Наши коллеги судили нас строго, а наши пациенты и их семьи — нет, поскольку у них не было другой надежды».

Операция прошла успешно, и благодаря отсутствию иммунного конфликта острого отторжения не наступило. Ричард женился на медицинской сестре, которая ухаживала за ним в больнице. Они имели двоих детей и счастливо жили в течение 8 лет, пока почечный трансплантат не перестал функционировать. Рональд, подаривший почку своему брату, умер в возрасте 79 лет от сердечной недостаточности, не восстановившись после кардиохирургической операции.

Операция, предпринятая Мюрреем, положила начало новому направлению лечения больных с терминальной стадией почечной недостаточности. За пересадкой почки последовали трансплантация сердца, печени, легких, поджелудочной железы, кластер-резекции и мультиорганные трансплантации при доброкачественных заболеваниях и раке.

Прогресс в области трансплантологии был связан с совершенствованием хирургической техники, принятием концепции смерти мозга, созданием эффективных растворов для холодовой консервации донорских органов, открытием лейкоцитарных антигенов человека (HLA), разработкой тестов гистосовместимости и началом использования лекарственных препаратов, подавляющих иммунное отторжение.

«Забывтый» лимфоцит

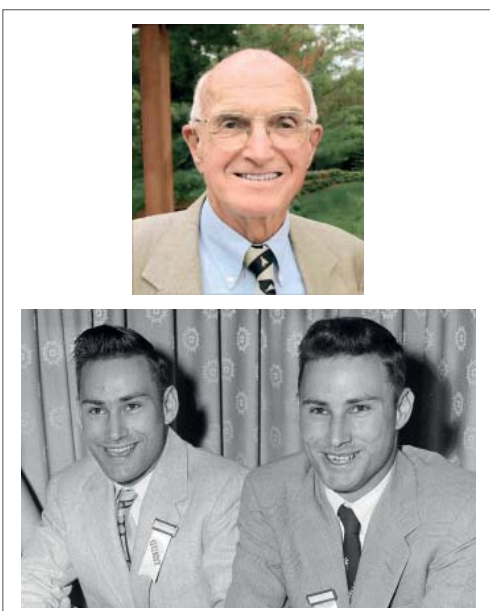
Долгое время роль иммунной системы в отторжении донорских органов отрицалась, поскольку научный авторитет той эпохи Пауль Эрлих никак не мог обнаружить антитела к пересаженным органам. Эрлих до конца жизни игнорировал наличие фагоцитов, которые открыл лауреат Нобелевской премии 1909 г. Илья Мечников. Это привело к доминированию учения о гуморальном иммунитете, в то время как важность клеточного звена иммунной системы отрицали на протяжении 60 лет. В начале XX века существовало убеждение, что макрофаги являются неподвижными клетками и не могут участвовать в иммунном ответе. Предложение Ильи Мечникова использовать антилимфоцитарную сыворотку для ослабления клеточного иммунитета осталось незамеченным, а термин «лимфоцит» не использовали в научных журналах вплоть до 1958 г. Ученый Дэвид Гамильтон справедливо назвал эти несколько десятилетий «потерянной эрой» для трансплантации.

И все же роль лимфоидной ткани в развитии иммунных реакций становилась все более определенной. Изучая в эксперименте механизмы отторжения пересаженных опухолей у крыс, ученые наблюдали появление плотной инфильтрации перевитых тканей иммунными клетками — фагоцитами (лимфоцитами), которые разрушали трансплантаты. Избавиться от лимфоцитов пытались с помощью рентгеновского облучения, спленэктомии или бензола, первого известного химического вещества, угнетающего иммунную систему.

Дальнейшее развитие трансплантации стало возможным благодаря изучению механизмов трансплантационного иммунитета и созданию иммуносупрессивных препаратов для профилактики острого отторжения.

Химическая иммуносупрессия

Долгое время проблема биологической несовместимости и иммунного отторжения при трансплантации человеческих органов считалась непреодолимой. После облучения тела реципиента рентгеновскими лучами только у единичных больных трансплантаты функционировали несколько недель. Лекарственные препараты как способ подавления иммунного ответа в те годы не рассматривались. Хотя знания в области иммунологии в мире продолжали накапливаться, конкретных последствий для практической медицины это не имело. Многие хирурги сомневались, оправданно ли продолжение исследований в этом направлении.



Лауреат Нобелевской премии 1990 г. американский хирург Джозеф Эдвард Мюррей, первым успешно пересадивший почку Ричарду Херрику от его брата-близнеца Рональда

Ситуация резко изменилась, когда англичанин Рой Кальн увеличил до 1 года выживаемость донорских почек за счет применения 6-меркаптопурина — нового цитостатика, который в те годы изучали для угнетения роста опухолевых клеток. Позже американский хирург Томас Старзл разработал новую схему для иммуносупрессии — комбинацию азатиоприна и преднизолона, что позволило ему преодолеть 1-годовалую выживаемость у большинства реципиентов почечных аллотрансплантатов.

Настоящую революцию в трансплантологии совершили два новых иммуносупрессивных препарата — циклоспорин и такролимус. Они позволили преодолеть фундаментальный закон природы — биологический барьер гистологической несовместимости, который является свидетельством индивидуальности и неповторимости каждого представителя вида *Homo sapiens*.

Первый иммуносупрессивный грибок, выделенный из *Tolypocladium inflatum* и названный циклоспорином, был случайно обнаружен в 1970 г. сотрудниками компании «Сандоз» одновременно в образцах почвы штата Висконсин (США) и Хардангервидды (Норвегия). Циклоспорин оказался токсичным антибактериальным агентом, однако он был способен избирательно подавлять Т-клеточный иммунитет и пролиферацию лимфоцитов.

Первооткрывателем циклоспорина принято считать Жана Франсуа Бореля, руководителя отделения иммунологии компании «Сандоз», который экспериментировал над собой, изучая токсичность нового препарата. В ноябре 1983 г. циклоспорин был одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для предотвращения острого отторжения, что положило начало новой эпохе иммуносупрессивной терапии в трансплантологии.

Поиск нового противогрибкового антибиотика привел к открытию еще одного препарата для иммуносупрессии — рапамицина. Последний был выделен из бактерии *Streptomyces hygroscopicus*, обнаруженной в почве острова Пасхи (Рапа-Нуи). Как и в случае с циклоспорином, из-за высокой токсичности рапамицин не мог применяться в качестве противогрибкового агента, однако способность подавлять иммунитет позволила ему занять ведущее место в ряду препаратов, используемых в трансплантологии.

Заслуга открытия рапамицина принадлежит канадцу пакистанского происхождения Сурену Сигалу, который сохранил замороженную почву с бактериями и убедил руководство фармацевтической компании Wyeth продолжить научные исследования, вначале казавшиеся бесперспективными. Позже Сигал обнаружил противоопухолевые свойства рапамицина, который блокировал внутриклеточный сигнальный путь mTOR, и успешно применил его на себе для борьбы со злокачественной опухолью.

Новые препараты для иммуносупрессии окончательно превратили трансплантологию в активно развивающееся коммерческое направление современной медицины. Количество центров, занимающихся пересадкой почки, печени и сердца, увеличивалось во всем мире. Об отдаленных последствиях хронического подавления иммунной системы в годы расцвета новой науки старались не думать.

Функция иммунитета — не отторжение трансплантата, а защита от онкологических заболеваний

В ранние годы становления трансплантологии выживаемость реципиентов донорских органов не превышала нескольких месяцев, и до какого-то времени отдаленные последствия иммуносупрессии оставались не изученными. Однако в самом начале пути разработки препаратов для подавления иммунной системы иммунолог Льюис Томас предупреждал: «На самом деле основная функция клеточного иммунитета заключается не в отторжении донорского органа, а в защите от онкологических заболеваний».

Сегодня количество людей с пересаженными органами, живущих во всем мире, огромно. Только в США с 1988 г. было выполнено более 700 тыс. трансплантаций. По данным регистра Всемирной организации здравоохранения, в 104 странах, в которых проживает 90% населения Земли, ежегодно выполняется 150 тыс. операций по пересадке почек, печени, сердца, легких, поджелудочной железы, кишечника. Продолжительность функционирования донорских органов у многих реципиентов превысила 30 лет.

Наблюдение за людьми, длительно получающими иммуносупрессивную терапию, свидетельствует о том, что через 3–5 лет после трансплантации риск развития рака повышается в 2–4 раза по сравнению с общей популяцией, средний возраст заболевания составляет 40 лет, а злокачественные опухоли характеризуются особо агрессивным течением. Общий риск смерти от рака после

трансплантации в 10 раз выше, чем в целом в популяции того же возраста и пола.

У реципиентов донорских органов повышен риск развития 32 различных типов злокачественных опухолей, в частности саркомы Капоши, неходжкинских лимфом, рака легкого, печени, почки, щитовидной железы, ануса, вульвы, губы, толстой кишки, поджелудочной железы, глиобластомы, меланомы и немеланомного рака кожи. После трансплантации в онкогенезе участвуют два основных механизма — длительная иммуносупрессия, ведущая к снижению иммунного надзора, при котором раковая клетка ускользает от контроля иммунной системы, и оппортунистические инфекции, вызванные онкогенными вирусами.

Тип, интенсивность и продолжительность иммуносупрессивной терапии влияют на скорость образования опухолей. Ингибитор кальциневрина циклоспорин А, основной препарат, применяемый в трансплантологии, внесен Международным агентством по изучению рака в список канцерогенов группы 1 как повышающий риск развития плоскоклеточного рака кожи и неходжкинских лимфом. Циклоспорин стимулирует многие молекулярные пути канцерогенеза, подавляя механизмы репарации ДНК, блокируя апоптоз, увеличивая выработку интерлейкина 2, трансформирующего фактора роста и фактора роста эндотелия сосудов, что способствует пролиферации и повышению метастатического потенциала опухолевых клеток.

Свойствами увеличивать риск развития рака обладает также иммуносупрессивный препарат азатиоприн, нарушающий способность клеток устранять пострепликативную репарацию ДНК, а также некоторые биологические агенты (антитимоцитарный глобулин) и антиметаболиты (микофенолат мофетил).

У пациентов с иммунодефицитом, перенесших трансплантацию органов, повышается риск первичного инфицирования или реактивации латентных онкогенных вирусов, снижающих регуляцию лимфоцитов или напрямую способствующих трансформации здоровых клеток в опухолевые. На фоне иммунодефицита вирус Эпштейна — Барр (EBV), цитомегаловирус (CMV), вирусы герпеса человека (HHV-8), папилломы человека (HPV), гепатита В и С, полиомавирусы повышают частоту развития болезни Ходжкина, неходжкинских лимфом, рака носоглотки, лейомиосаркомы, первичного рака печени, рака шейки матки, нейроэндокринной кожной карциномы из клеток Меркеля.

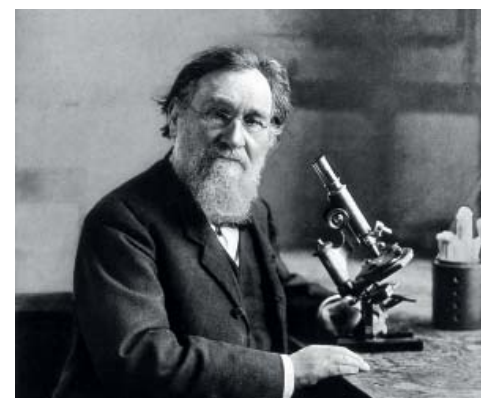
Факторами риска формирования злокачественных опухолей могут быть не только онкогенные вирусы и иммуносупрессивные препараты, препятствующие отторжению. У реципиентов донорских органов пожилой возраст, курение и ультрафиолетовое облучение также способствуют более высокой частоте развития рака *de novo*. Имеются документированные редкие случаи переноса не обнаруженных на этапе трансплантации клеток рака почки, легкого, молочной железы, толстой кишки, глиобластомы от донора реципиенту.

Потенциальный риск развития рака не может быть основанием для отказа от проведения жизнеспасающей трансплантации при терминальной почечной, печеночной и сердечно-легочной недостаточности. При правильном наблюдении, которое не должно ограничиваться мониторингом функции пересаженного органа, но обязано включать также проведение регулярного онкологического скрининга, можно существенно снизить риск развития злокачественных опухолей у этой категории пациентов.

Реципиенты донорских органов справедливо не считаются больными, хотя в связи с иммунодефицитом нуждаются в тщательном контроле состояния здоровья. К сожалению, согласно опросам, только 20% реципиентов перед трансплантацией были информированы о потенциально высоком риске развития рака, еще 20% узнали о возможной проблеме уже после пересадки, а 60% вообще не знали о существующей опасности и методах ее профилактики.

Как показывает опыт, у врачей, осуществляющих наблюдение за пациентами с трансплантированными органами, также отсутствует онкологическая настороженность, в результате чего рак у таких больных диагностируется на поздних стадиях.

Сегодня в Украине созданы условия для развития трансплантологии. Возможно, количество людей с пересаженными органами в нашей стране будет увеличиваться. Следует помнить, что эта популяция представляет собой группу высокого онкологического риска и нуждается в проведении первичной профилактики и регулярных скрининговых мероприятий.



Лауреат Нобелевской премии 1909 г. Илья Мечников, автор фагоцитарной теории иммунитета, открывший клеточное звено иммунной системы



Жан Франсуа Борель, сотрудник компании «Сандоз», в 1970-х гг. открывший иммуносупрессивные свойства циклоспорина — первого препарата, предотвращающего острое отторжение донорских органов при трансплантации



Стелла на острове Пасхи (Рапа-Нуи) с надписью: «В этом месте в январе 1965 года были получены образцы почв, что привело к открытию рапамицина — лекарства, положившего начало новой эры для пациентов с трансплантированными органами»



Фармацевт Сурен Сигал обнаружил иммуносупрессивную активность сиролимуса (рапамицин, рапамун) и разработал процесс производства препарата, что обеспечило международное лидерство фармацевтической компании Wyeth в области трансплантологии



Льюис Томас, американский врач, поэт, педагог, исследователь, автор регулярных эссе для New England Journal of Medicine и нескольких книг по проблемам медицины, искусства и литературы

Симптоматичне лікування гострого болю^{1,2,3,*}

Дексалгін[®]

декскетпрофену трометамол



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



**ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2020¹²**



Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я. Фармакотерапевтична група: нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A E17.

ДЕКСАЛГІН[®] ІН'ЄКТ. Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить декскетпрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетпрофену 25 мг. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Показання. Симптоматична терапія болю від легкого до помірного ступеня, наприклад, м'язово-скелетний біль, болісні менструації (дисменорея), зубний біль. Протипоказання. Підвищена чутливість до декскетпрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю). Та інші. Спосіб застосування та дози. Дорослим. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 12,5 мг (1/2 таблетки, вкритої плівковою оболонкою) кожні 4-6 годин або 25 мг (1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою) кожні 8 годин. Добова доза не повинна перевищувати 75 мг. Небажані дії препарату можна звести до мінімуму шляхом застосування мінімально ефективних доз протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. Дексалгін[®] не передбачений для тривалої терапії; лікування триває, поки є симптоми. Одночасний прийом з їжею сповільнює всмоктування лікарського засобу, тому при гострому болю рекомендовано приймати препарат не менше ніж за 30 хвилин до їди. Побічні реакції. Найчастіше спостерігаються побічні реакції з боку травного тракту. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Дексалгін[®] від 11.01.2019 №81. Виробник. Лабораторіус Менаріні С.А. Альфонс XII, 587, Бадалона, Барселона, 08918 Іспанія. А. Менаріні Мануфактурінг Логістік енд Сервісес С.р.Л. Віа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аквіла (АК), Італія.

ДЕКСАЛГІН[®] ІН'ЄКТ. Склад: 1 мл розчину для ін'єкцій містить декскетпрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетпрофену 25 мг (одна ампула по 2 мл містить декскетпрофену трометамолу 73,8 мг, що еквівалентно декскетпрофену 50 мг). Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Показання. Симптоматичне лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату неможливе, наприклад, при післяопераційних болях, ниркових коліках та болю у попереку. Протипоказання. Підвищена чутливість до декскетпрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. При порушенні функції нирок середнього або важкого ступеня (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). При тяжкому порушенні функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю). Та інші. Спосіб застосування та дози. Дорослі. Рекомендована доза становить 50 мг з інтервалом 8-12 годин. При необхідності повторну дозу вводять через 6 годин. Максимальна добова доза не має перевищувати 150 мг. ДЕКСАЛГІН[®] ІН'ЄКТ призначений для короточасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2-х діб). Пацієнтів слід переводити на пероральне застосування анальгетиків, якщо це можливо. Побічні реакції можна скоротити за рахунок застосування найменшої ефективної дози протягом якомога коротшого часу, необхідного для покращення стану. Побічні реакції. Порушення з боку травного тракту спостерігалися найчастіше. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату ДЕКСАЛГІН[®] ІН'ЄКТ від 15.10.2020 №2338. Виробник. Альфасіма С.П.А. вул.Енріко Фермі, 1- 65020 Аланно (Пескара), Італія.

ДЕКСАЛГІН[®] САШЕ. Склад: декскетпрофену трометамол; 1 однодозовий пакет містить декскетпрофену трометамолу 36,90 мг, що еквівалентно декскетпрофену 25 мг. Лікарська форма. Гранули для орального розчину. Показання. Короточасне симптоматичне лікування гострого болю від легкого до середнього ступеня тяжкості, наприклад, м'язово-скелетний біль, дисменорея та зубний біль. Протипоказання. Підвищена чутливість до декскетпрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю). Та інші. Спосіб застосування та дози. Дорослі. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 25 мг кожні 8 годин. Добова доза не повинна перевищувати 75 мг. Побічні дії можна звести до мінімуму шляхом застосування мінімальної ефективної дози протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. Перед застосуванням розчинити весь вміст 1 пакета у склянки води та добре перемішати для кращого розчинення. Отриманий розчин слід приймати відразу після приготування. Дексалгін[®] саше призначений тільки для короточасного застосування, необхідного для усунення симптомів. Побічні реакції. Порушення з боку травного тракту спостерігалися найчастіше. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Дексалгін[®] саше від 13.04.2021 №721. Виробник. Лабораторіус Менаріні С.А. Альфонс XII, 587, Бадалона, Барселона, 08918 Іспанія.

¹ Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін[®] від 11.01.2019 №81. ² Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін[®] саше від 13.04.2021 №721. ³ Інструкція для медичного застосування препарату Дексалгін[®] ін'єкт від 15.10.2020 №2338. ⁴ Sanchez-Carpena J, et al. Comparison of dexketoprofen trometamol and dipyron in the treatment of renal colic. Clin Drug Invest 2003, 23:139-152. ⁵ Baranov MJ, et al. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. Clin Pharmacokinet 2001, 40:245-262. ⁶ Marengo JL, et al. A multicentre, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of dexketoprofen trometamol versus diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis. Clin Drug Invest 2000, 19:247-256. ⁷ Metscher B, et al. Dexketoprofen-trometamol and tramadol in acute lumbago. Fortschr Med Orig 2001, 118:147-151. ⁸ Leman P, et al. Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dexketoprofen and diclofenac in lower limb injury. Emerg Med J 2003, 20:511-513. ⁹ Ay, MO et al. Comparison of the Analgesic Efficacy of Dexketoprofen Trometamol and Meperidine HCl in the Relief of Renal Colic. American Journal of Therapeutics 2013, May 9, 1-8. ¹⁰ Karaman Y, et al. Efficacy of Dexketoprofen trometamol for acute postoperative pain relief after ENT surgery: a comparison with paracetamol and metamizole. Nobel Medicus, 2010, 6(2), 47-52. ¹¹ Дексалгін[®] та Дексалгін[®] ін'єкт є першими лікарськими засобами в Україні, що були зареєстровані у 2004 та 2005 рр відповідно та мають діючу речовину «декскетпрофен» (Market research system «Pharmstandart», ТОВ «Моріон», 2003-2020, Year 2003-2020, M01A market). ¹² <http://panacea.ua/> Показання. Симптоматичне лікування гострого болю від легкого та середнього ступеня (Дексалгін[®] та Дексалгін[®] саше) до болю середньої та високої (Дексалгін[®] ін'єкт) інтенсивності. ** Пацієнтам особливих груп (літнього віку, при порушеннях функції печінки легкого та помірного ступеня тяжкості, при порушеннях функції нирок легкого ступеня тяжкості) дозу препарату слід підбирати індивідуально. Будь ласка, прочитайте повні інструкції про лікарські засоби та ознайомтеся з повним переліком показань, протипоказань, побічних реакцій, спосіб та особливості застосування препаратів Дексалгін[®] від 11.01.2019 №81, ДЕКСАЛГІН[®] ІН'ЄКТ від 15.10.2020 №2338, Дексалгін[®] саше від 13.04.2021 №721. ДЕКСАЛГІН[®] не передбачений для тривалої терапії; лікування триває, поки є симптоми. ДЕКСАЛГІН[®] ІН'ЄКТ призначений для симптоматичного лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату неможливе. ДЕКСАЛГІН[®] ІН'ЄКТ призначений для короточасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2-х діб). Пацієнтів слід переводити на пероральне застосування анальгетиків, якщо це можливо. ДЕКСАЛГІН[®] САШЕ призначений тільки для короточасного застосування, необхідного для усунення симптомів.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29,
тел.: (044) 354-1717, факс: (044) 354-1718

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**