

Том 17,
№ 3,
2021ZASLAVSKY®
Publishing house

www.mif-ua.com



ISSN 2224-0586 (print), ISSN 2307-1230 (online)

МЕДИЦИНА®

НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

Декспро Dexketoprofen



ТРИВАЛІСТЬ
знеболюючого ефекту
до 8 годин¹



ШВИДКІСТЬ
настання аналгетичного
ефекту декскетопрофену
від 15 хвилин²

ВИНИЩУВАЧ БОЛЮ



СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

ДЕКСПРО. Склад: 1 мл розчину для ін'єкцій містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг (одна ампула по 2 мл містить декскетопрофену трометамолу 73,8 мг, що еквівалентно декскетопрофену 50 мг). Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Показання. Симптоматичне лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату недоцільне, наприклад, при післяопераційних болях, ниркових коліках та болю у попереку (біль у спині). Протипоказання. Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 50 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю). Спосіб застосування та дози. Дорослі. Рекомендована доза становить 50 мг з інтервалом 8-12 годин. При необхідності повторну дозу вводити через 6 годин. Максимальна добова доза не має перевищувати 150 мг. Препарат призначений для короточасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2 діб). Пацієнтів слід переводити на пероральне застосування анальгетиків, якщо це можливо. Побічні реакції можна скоротити за рахунок застосування найменш ефективної дози протягом якомога коротшого часу, необхідного для покращення стану. Побічні реакції можна спостерігали найчастіше. Діти. Препарат не слід застосовувати дітям та підліткам через відсутність даних щодо його ефективності та безпеки.

Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Декспро. РП UA/17373/01/01. Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ В СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ВИКЛЮЧНО НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Декспро.

2. Мається на увазі тривалість дії декскетопрофену трометамолу за даними дослідження у випадку ренальної коліки Sánchez-Carpena et al. // Clin Drug Invest 2003; 23 (3): 139-152.

ДАРНИЦЯ



«Аксімед»
завжди
попереду!

НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- порушень дихання уві сні (нічне апное);
- усіх видів безсоння;
- синдрому неспокійних ніг.

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

**Державна установа «Інститут загальної та невідкладної
хірургії Національної академії медичних наук України»**

За підтримки:

Харківської медичної академії післядипломної освіти

**Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної допомоги
Всеукраїнської громадської організації «Всеукраїнська Асоціація працівників
невідкладної медичної допомоги та медицини катастроф»**



МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

EMERGENCY MEDICINE

Medicina neotlożnych sostoânij

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Заснований у серпні 2005 року

Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 17, № 3, 2021

Включений в наукометричні та спеціалізовані бази даних НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, BASE, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, EBSCO, OUCI



mif-ua.com



journals.urau.ua

МЕДИЦИНА

НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

®

Medicina neotložnyh sostoânij

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 17, № 3, 2021

ISSN 2224-0586 (print),
ISSN 2307-1230 (online)

Передплатний індекс 94563



Співзасновники:

ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії
НАМН України», Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією

Купріненко Н.В.

Адреси для звертань

З питань передплати

info@mif-ua.com

тел. +38 (044) 223-27-42

+38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби

reclama@mif-ua.com

office@zaslavsky.kiev.ua

pavel89karpinskiy@gmail.com

v_ilyna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук. Наказ МОН України від 17.03.2020 р. № 409. Категорія Б

Рекомендовано до друку та поширення через мережу Інтернет вченою радою ДУ «ІЗНХ НАМН України», протокол № 3 від 1.03.2021

Українською та англійською мовами

Свідчення про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації КВ № 17278-6048ПР. Видано Державною реєстраційною службою України 27.10.2010 р.

Формат 60x84/8. Ум.-друк. арк. 12,09

Тираж 12 000 прим. Зам. 2021-mns-114

Адреса редакції:

Україна, 04107, м. Київ, а/с 74

Тел./факс: +38 (044) 223-27-42, +38 (057) 715-33-41.

E-mail: medredactor@i.ua

nikonov.vad@gmail.com

alexeskov1963@gmail.com

(Тема: До редакції журналу «МНС»)

www.mif-ua.com

http://emergency.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.

Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107

Свідчення суб'єкта видавничої справи

ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

Вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002

Головний редактор

Ніконов В.В.

Науковий редактор

Бойко В.В. (Харків, Україна)

Редакційна колегія

Авдосьєв Ю.В. (Харків, Україна)

Більченко О.В. (Харків, Україна)

Воротинцев С.І. (Запоріжжя, Україна)

Георгіянц М.А. (Харків, Україна)

Голдовський Б.С. (Запоріжжя, Україна)

Долженко М.М. (Київ, Україна)

Зозуля І.С. (Київ, Україна)

Іванов Д.Д. (Київ, Україна)

Іванова Ю.В. (Харків, Україна)

Клигуненко О.М. (Дніпро, Україна)

Климовицький В.Г. (Лиман, Україна)

Кобеляцький Ю.Ю. (Дніпро, Україна)

Курділь Н.В. (Київ, Україна)

Курсов С.В. (Харків, Україна)

Лакно І.В. (Харків, Україна)

Лоскутов О.А. (Київ, Україна)

Михайлуков Р.М. (Харків, Україна)

Новицька-Усенко Л.В. (Дніпро, Україна)

Павлов О.О. (Харків, Україна)

Підгірний Я.М. (Львів, Україна)

Постернак Г.І. (Рубіжне, Україна)

Ринденко В.Г. (Харків, Україна)

Сушков С.В. (Харків, Україна)

Тарабан І.А. (Харків, Україна)

Федак Б.С. (Харків, Україна)

Феськов О.Е. (Харків, Україна)

Целуйко В.Й. (Харків, Україна)

Шейман Б.С. (Київ, Україна)

Черній В.І. (Лиман, Україна)

Миронов Л.Л. (Мінськ, Білорусь)

Вашадзе Шорена (Батумі, Грузія)

Macas Andrius (Каунас, Литва)

Stefan De Hert (Гент, Бельгія)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

Зміст

Contents

Сторінка редактора

Editor’s Page

Звернення головного редактора	7	Appeal of editor-in-chief	7
-------------------------------------	---	---------------------------------	---

Ювілей

Jubilee

Поздравляем с юбилеем!	8	Congratulations on the anniversary!	8
------------------------------	---	---	---

Лекція

Lecture

<i>Ніконов В.В., Лизогуб К.І. (Харків, Україна)</i> Принципи вибору анагетика залежно від інтенсивності болю	9	<i>V.V. Nikonov, K.I. Lyzohub (Kharkiv, Ukraine)</i> Principles of choosing an analgesic depending on the intensity of pain	9
<i>Мальцева Л.А., Лисничая В.Н., Мальцев И.А., Казимирова Н.А. (Днепр, Україна)</i> Интрамукозный рН как критерий выхода организма из гепатоспланхической ишемии, то есть централизации кровообращения	13	<i>L.O. Maltseva, V.M. Lisnycha, I.A. Malsev, N.A. Kazimirova (Dnipro, Ukraine)</i> Intramucosal pH as a criterion for the organism emergency from hepatospanchnic ischemia, or centralization of blood flow	13
<i>Ехалов В.В., Сединкин В.А., Кравец О.В. (Днепр, Україна)</i> Асфиксия при сниженном содержании кислорода в окружающей среде (клиническая лекция).....	18	<i>V.V. Yekhalov, V.A. Sedinkin, O.V. Kravets (Dnipro, Ukraine)</i> Asphyxia with a reduced oxygen content in the environment (clinical lecture).....	18
<i>Ніконов В.В., Лизогуб К.І., Лизогуб М.В. (Харків, Україна)</i> Інфузійно-трансфузійна терапія: основні аспекти	28	<i>V.V. Nikonov, K.I. Lyzohub, M.V. Lyzohub (Kharkiv, Ukraine)</i> Infusion and transfusion therapy: main aspects.....	28
<i>Ніконов В.В., Лизогуб К.І., Лизогуб М.В. (Харків, Україна)</i> Можливості застосування цефалоспоринів III покоління в амбулаторній хірургії	35	<i>V.V. Nikonov, K.I. Lysohub, M.V. Lysohub (Kharkiv, Ukraine)</i> The opportunities of third-generation cephalosporin usage in outpatient surgery	35

Оригінальні дослідження

Original Researches

<i>P.T. Jamdade, A. Porwal, J.V. Shinde, S.S. Erram, V.V. Kamat, P.S. Karmarkar, K. Bhagtani, S. Dhorepatil, R. Irpatgire, H. Bhagat, S.S. Kolte, P.A. Shirure (Maharashtra, India)</i> Ефективність і переносимість внутрішньом’язового використання декскетопрофену при лікуванні післяопераційного болю, пов’язаного з хірургічною пластикою гриж	41	<i>P.T. Jamdade, A. Porwal, J.V. Shinde, S.S. Erram, V.V. Kamat, P.S. Karmarkar, K. Bhagtani, S. Dhorepatil, R. Irpatgire, H. Bhagat, S.S. Kolte, P.A. Shirure (Maharashtra, India)</i> Efficacy and Tolerability of Intramuscular Dextetoprofen in Postoperative Pain Management following Hernia Repair Surgery	41
---	----	--	----

<i>Тутченко М.І., Чуб С.Л., Трофімова Т.С., Рошчін Г.Г., Ріджок В.В. (Київ, Україна)</i> Елфунат у комплексному лікуванні хворих із портальною гіпертензією в ранньому постгеморагічному періоді 46	<i>M.I. Tutchenko, S.L. Chub, T.S. Trofimova, H.H. Roshchin, V.V. Ridzhok (Kyiv, Ukraine)</i> Elfunat in complex treatment of patients with portal hypertension in the early post-hemorrhagic period 46
<i>Коваль О.А., Павленко О.Н., Пешехонова О.М., Адамський В.С., Романенко С.В. (Дніпро, Україна)</i> Ефективність і безпечність урапідилу в пацієнтів з гіпертонічними кризами, ускладненими гострим коронарним синдромом 51	<i>O.A. Koval, O.N. Pavlenko, O.M. Peshekhonova, V.S. Adamskyi, S.V. Romanenko (Dnipro, Ukraine)</i> Effectiveness and safety of urapidil in patients with hypertensive crisis complicated with acute coronary syndrome 51
<i>Курділь Н.В. (Київ, Україна)</i> Діагностика гострих отруєнь наркотичними та психотропними речовинами на основі визначення токсидрому 58	<i>N.V. Kurdil (Kyiv, Ukraine)</i> Diagnosis of acute poisoning by addictive and psychotropic substances based on the toxidrome 58
<i>Єхалов В.В., Кравець О.В., Криштафор Д.А. (Дніпро, Україна)</i> Соціально-психологічний портрет сучасного лікаря-інтерна в десятирічній динаміці 66	<i>V.V. Yekhalov, O.V. Kravets, D.A. Krishtafor (Dnipro, Ukraine)</i> Socio-psychological portrait of a modern medical intern in a ten-year dynamics 66
<i>Болонська А.В., Сорокіна О.Ю. (Дніпро, Україна)</i> Приховані ризики респіраторної підтримки новонароджених: ретинопатія недоношених 70	<i>A.V. Bolonska, O.Yu. Sorokina (Dnipro, Ukraine)</i> Hidden risks of respiratory support in neonates: retinopathy of prematurity 70
<i>Целуйко В.Й., Яковлева Л.М., Сухова С.М., Кіношенко К.Ю., Радченко О.В., Внукова А.С. (Харків, Україна)</i> Клініко-анамнестична характеристика та фактори ризику у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії серед мешканців м. Харкова 77	<i>V.Y. Tseluyko, L.M. Yakovleva, S.M. Sukhova, K.Yu. Kinoshenko, O.V. Radchenko, A.S. Vnukova (Kharkiv, Ukraine)</i> Clinical and anamnestic characteristics and risk factors in patients with acute pulmonary embolism among residents of Kharkiv 77
<i>Мандзій З.П., Бойчук О.Г., Мигович В.В. (Тернопіль, Івано-Франківськ, Україна)</i> Корекція залізодефіцитних станів у клініці внутрішніх захворювань 83	<i>Z.P. Mandziy, O.H. Boichuk, V.V. Myhovych (Ternopil, Ivano-Frankivsk, Ukraine)</i> Correction of iron deficiency in the clinical picture of internal medicine 83

Лікарю, що практикує

<i>Недашківський С.М., Лісняк Д.К., Мілієнко Г.А., Козловський Ю.Б., Дорошенко А.Д. (Київ, Ірпін, Україна)</i> Успішне лікування тяжкого отруєння блокаторами кальцієвих каналів (клінічний випадок) 90	<i>S.M. Nedashkivskyi, D.K. Lisnyak, G.A. Milienko, Yu.B. Kozlovskyi, A.D. Doroshenko (Kyiv, Irpin, Ukraine)</i> Successful treatment of severe calcium channel blocker poisoning: a clinical case 90
<i>Криштафор Д.А., Станин Д.М. (Днепр, Україна)</i> Особенности современного обучения волонтеров проведению сердечно-легочной реанимации 96	<i>D.A. Krishtafor, D.M. Stanin (Dnipro, Ukraine)</i> Aspects of modern volunteer training in cardiopulmonary resuscitation 96

Офіційна інформація

XII Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації» 99	XII International Medical Forum “Innovations in Medicine — the Health of the Nation” 99
--	--

Practicing Physician

Official Information

Від мрії до надії

**Перша в Україні клініка сучасної діагностики
та лікування нейроімунологічних захворювань**

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- ✿ Хронічних нейроінфекцій
- ✿ Епілепсій
- ✿ Розсіяного склерозу
- ✿ Панічних атак і депресій
- ✿ Енцефалітів та енцефаломієлітів
- ✿ Невритів та невралгій
- ✿ Міастеній
- ✿ Імунодефіцитів
- ✿ Демієлінізуючих полінейропатій
- ✿ Аутистичного спектра у дітей

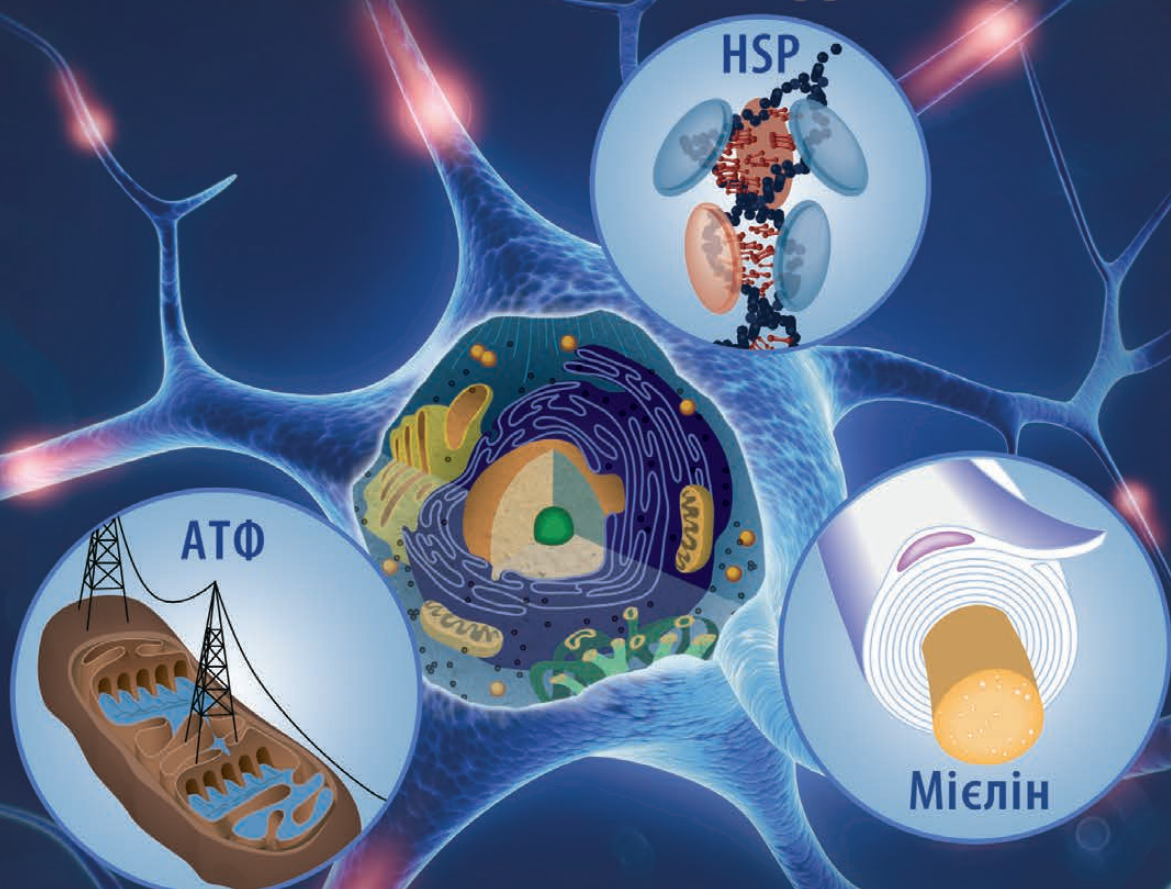
☎ +38 067 689 88 33
+38 066 689 88 33
+38 063 689 88 33

🌐 www.vivereclinic.com
📍 м. Київ,
вул. Ломоносова, 71-Б



Цереброкурин®

Максимально повне відновлення



- Усуває мітохондріальну дисфункцію в нейрональних клітинах*.
- Сприяє відновленню мієлінових оболонок*.
- Стимулює енергетичний метаболізм та синтез білків в нейронах при гіпоксії мозку**.
- Зменшує інвалідизацію та смертність***.



* Знаменская Т.К. и др. Применение цереброкурина в комплексном лечении асфиксии у новорожденных. Медицина неотложных состояний. № 5. 2007.

** Ihor Belenichev, Sokolik Elena (11. 2011) Nitrozone Stress and Neurological Disorders in Experimental Alcohol Intoxication and Their Pharmacological Correction by Neuropeptides. Inventi Rapid: Molecular Pharmacology, Vol. 2011, Issue 4.

*** В.И.Черный и соавт. Перспективы нейротрофической церебропротекции в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы и мозгового инсульта. Международный неврологический журнал. № 4. 2010.

Склад: 1 мл розчину містить 2 мг Цереброкурина: активних нейропептидів, отриманих з мозку змбронів великої рогатої худоби. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулюючі та ноотропі засоби. Код АТХ N06B X. **Фармакологічні властивості.** Пептидний модулятор Цереброкурин® впливає на вищу нервову діяльність шляхом активації енергопродуруючої та біосинтезуоючої функції нервових клітин, підвищення активності синаптичного апарату нейрона. Цереброкурин® сприяє збільшенню діаметра мітохондрій, збільшенню їх площі в одиниці об'єму та відновленню мієлінових оболонок у нейроцитах мозку, мозочині руйнування яких відбувається при гіпоксичному ураженні нейронів. Препарат чинить ноотропну та вазоактивну дію, виявляє регулюючий вплив на біоелектричну активність мозку. Цереброкурин® покращує артеріальний та венозний церебральний кровообіг. Нейропротекторна, гіполіпідемічна, гелаторотекторна, анаболічна дія сприяє реституції порушених функцій центральної нервової системи, зумовлених як функціональними, так і органічним ураженням головного мозку, нормалізації емоційно-мисливих функцій, розширює діапазон адаптаційних реакцій, що сприяє фізичній, психічній та соціальній реабілітації хворих із нервовими та психічними захворюваннями. При спадковому детермінованому і генетично зумовлених захворюваннях Цереброкурин® чинить стабілізуючий ноотропний ефект. **Показання. Захворювання, які характеризуються порушенням функцій центральної нервової системи,** зокрема різні форми нейроциркуляторної дистонії, хронічні ішемічні дисциркуляторні та посттравматичні енцефалопатії, залишкові явища гострого порушення мозкового кровообігу, після перенесених нейрохірургічних реконструктивних операцій на магістральних судинах голови; при хворобі Альцгеймера, синдромі Бінсвангера, при синдромі хронічної втоми та віковому слабоумстві судинного генезу, деменції змішаних форм, інтелектуальних динамічних порушеннях, психоорганічному синдромі з інтелектуальною недостатністю; наслідках енцефаліту; хвороби Дауна, синдромом Ретта та Мартіна-Белла. **У педіатричній практиці** – при затримці психічного розвитку та мовлення, вродженій алалії та дислексії, наслідках інсульту з афазією, церебральному паралічі з психоомовною затримкою (нетяжкого ступеня), апалічному (декортикаційному) синдромі – у підгострому періоді та при його наслідках без частих епілептичних нападів, наслідках енцефаліту або черепно-мозкової травми з розладами інтелектуальних функцій та стійких цефалгій, м'являх паралічах. У неонатальному періоді – при помірній та тяжкій асфіксії, наслідках тяжкої хронічної гіпоксії. **В офтальмологічній практиці** – сінильна макулодистрофія (суха та волога форми), висока ускладнена короткозорість, стани після відшарування сітківки, часткова атрофія зорового нерва, посттравматична макулодистрофія, центральна серозна хоріоретиніопатія, непроліферативна діабетична ретиніопатія без вираженого набряку макулярної ділянки, глаукома з компенсованим внутрішньоочним тиском.

Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату, вагітність, період годування груддю. **Спосіб застосування та доз.** Внутрішньом'язово. Дорослим по 2 мл щоденно, мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. Хворим з тяжкими органічними ураженнями головного мозку, хворобою Альцгеймера курс може бути збільшений до 40 ін'єкцій, повторні курси рекомендується проводити 2-3 рази на рік. У педіатричній практиці застосовувати з перших днів життя до 6-місячного віку – по 0,5 мл через день, на курс лікування – 3-5 ін'єкцій; віком від 6 місяців до 1 року – по 0,5 мл через день, на курс лікування 10-13 років – по 1-2 мл через день, курс – 10 ін'єкцій; віком від 3 років – 2 мл через день, 10-20 ін'єкцій. Доцільні повторні курси (2-4) через 1-3 місяці. Новонародженим та дітям віком до 3 років лікування препаратом слід проводити в умовах стаціонару. В офтальмологічній практиці Цереброкурин® вводити внутрішньом'язово: по 2 мл щоденно або перші п'ять ін'єкцій внутрішньом'язово, потім 1 мл периферійно, 1 мл внутрішньом'язово. Ін'єкції здійснювати щоденно, без перерви. Мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник: ТОВ «НІР», Україна, 02160, м. Київ, Харківське шосе, 50. Тел./факс: +38(044) 292-30-91; +38(098) 682-39-69.

Дана інформація призначена для фахівців у сфері охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

www.cerebrocurin.com.ua

IGP
pharm



Регістраційне посвідчення № UA75560101 від 17.01.2016

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.3.2021.234794>

Уважаемые коллеги!

Вы держите в руках третий номер нашего с вами журнала, материалы которого в большинстве своем подготовлены коллективом кафедры анестезиологии и интенсивной терапии Днепропетровского государственного медицинского университета во главе с профессором Ю.Ю. Кобеляцким.

Представленные на ваш суд научно-практические статьи достаточно интересны, затрагивают самые разнообразные клинические направления, связанные с анесте-

зиологией и интенсивной терапией, и, несомненно, помогут нам в нашей непростой работе.

К сожалению, существуют определенные объективные причины, которые приводят к задержке выхода в свет номеров «Медицины неотложных состояний», но мы стараемся не допускать больших временных интервалов между выпусками номеров нашего с вами журнала. Надеемся, что пандемия все-таки закончится и все мы вернемся к привычному ритму и условиям нашей работы.

Ричард Бах, из книги «Карманный справочник Мессии»:

Возможный выбор
Своего участия в каком-нибудь
Настоящем приключении
Можно оценить следующим образом.
Подумай:
«Когда я потом оглянусь назад,
Я буду радоваться, что дерзнул
или что воздержался?»

Главный редактор проф. В.В. Никонов ■

Поздравляем с юбилеем!

Издательский дом «Заславский» и редакционный совет журнала «Медицина неотложных состояний» от всей души сердечно поздравляют нашего дорогого коллегу, учителя и замечательного врача профессора Валентина Васильевича Сулова с прекрасным юбилеем!

Примите наши самые искренние пожелания мира, добра, здоровья, благополучия и больших творческих успехов! Хай вам щастить!

Время жизни —

Это шанс выразить свое

Пребывание здесь

Самым рискованным, самым

Творческим способом,

Который доступен твоему воображению...

Ричард Бах



Принципи вибору аналгетика залежно від інтенсивності болю

Резюме. Біль є одним з найбільш поширених симптомів у сучасній клінічній практиці й однією з найбільш частих причин звернення пацієнтів по медичну допомогу. Традиційно провідним засобом захисту периферичних больових рецепторів є нестероїдні протизапальні засоби. Однак з прийомом нестероїдних протизапальних засобів асоціюється цілий спектр різних ускладнень. У наведеному огляді проаналізовані сучасні дослідження декскетпрофену, що демонструють його безпеку й клінічний ефект для лікування больового синдрому.

Ключові слова: біль; нестероїдні протизапальні засоби; Декспро

Згідно з визначенням International Association for the Study of Pain (IASP), «біль — це неприємне сенсорне й емоційне переживання, що пов'язане з фактичним або потенційним пошкодженням тканини або описується в термінах такого ушкодження» [1]. Дане визначення свідчить про те, що відчуття болю може виникати не тільки при пошкодженні тканини або в умовах ризику її пошкодження, але навіть за відсутності будь-якого пошкодження. В останньому випадку визначальним фактором у механізмі виникнення болю є психоемоційний стан людини — наявність депресії, істерії або психозу. Іншими словами, інтерпретація людиною больового відчуття, її емоційна реакція й поведінка можуть не корелювати з тяжкістю пошкодження. Отже, сприйняття болю є суб'єктивною реакцією і залежить від індивідуальних фізіологічних, емоційних, когнітивних характеристик особи [2].

У світі щодня від болю страждають понад 3,5 млн осіб. З них понад 80 % пацієнтів потребують знеболювальної терапії [3]. Міжнародна асоціація з вивчення болю стверджує, що кожна п'ята доросла людина тією чи іншою мірою страждає від болю; щорічно в кожній десятій особи біль стає хронічним [4]. Згідно з даними епідеміологічних досліджень, поширеність хронічного болю (ХБ) в популяції становить від 2 до 40 %, середній показник знаходиться в межах 15 % [5, 6]. Близько 88 млн жителів США відчувають ХБ [7]. Фахівці вважають, що найбільш поширеними причинами ХБ є:

операції і травми, рак, остео- і ревматоїдний артрит, захворювання хребта [8]. Так, наприклад, у літературному огляді, присвяченому лікуванню пахових гриж, підкреслюється, що ХБ — це найбільш часто виникаюча й серйозна післяопераційна проблема [9]. Близько 25 % пацієнтів, які страждають від ревматоїдного артриту, відчувають сильний і дуже сильний ХБ [10].

Неадекватне знеболювання призводить як до значного погіршення найближчих результатів хірургічного лікування, так і до несприятливих віддалених наслідків. Відповідно до сучасних рекомендаційних документів з лікування болю (PROSPECT, рекомендації Європейської асоціації з вивчення болю) у післяопераційному періоді повинні використовуватися нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). При цьому НПЗЗ призначаються на всіх етапах так званих аналгетичних сходів — починаючи від болю малої інтенсивності й закінчуючи рівнем, що вимагає паралельного використання опіатів.

Післяопераційний біль є комплексною відповіддю на травму тканин під час операції. Виразений післяопераційний больовий синдром збільшує ймовірність післяопераційних ускладнень і подовжує терміни одужання й подальшої реабілітації пацієнта. Біль, пов'язаний з безпосереднім пошкодженням тканин під час операції, локалізується в ділянці рани й минає до часу відмежування зони некрозу й формування грануляційної тканини. Крім цього, травма-

тичне пошкодження нервових закінчень призводить до надмірної патологічної імпульсації, у результаті відбувається перезбудження нервових клітин задніх рогів спинного мозку й виникає явище, що має назву центральної сенситизації, або вторинної гіпералгезії. У результаті навіть невеличкі стимули протягом декількох днів після операції можуть сприйматися як больові або неприємні. При цьому зона вторинної гіпералгезії розташовується не тільки навколо зони пошкодження, але й на відстані від неї. Даний процес відбувається протягом 12–18 годин, що в значному відсотку випадків обумовлює посилення інтенсивності післяопераційних больових відчуттів до 2-ї доби після операції [11].

Адекватна терапія болю повинна починатися вже на етапі планування хірургічного втручання. European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy виділяє такі основні сучасні напрямки післяопераційного знеболювання [12]:

1. Усе більш широке застосування неопіоїдних анагетиків — нестероїдних протизапальних засобів і парацетамолу. У різних європейських клініках частота призначення даних препаратів як базису післяопераційного знеболювання становить від 45 до 99 %.

2. Обмеження традиційного внутрішньом'язового призначення опіоїдних анагетиків, що обумовлено низькою ефективністю і значною кількістю побічних ефектів даної методики.

3. Широке застосування високотехнологічних методів знеболювання — продовженої епідуральної анагезії за допомогою інфузії місцевих анестетиків, а також контрольованої пацієнтом внутрішньовенної або епідуральної анагезії.

4. Мультиmodalний характер післяопераційного знеболювання, тобто одночасне призначення декількох препаратів або методів знеболювання, здатних впливати на різні механізми формування больового синдрому.

Основними шляхами оптимізації післяопераційного знеболювання можна вважати такі взаємообумовлені напрямки [13]:

- покращання якості власне терапії післяопераційного болю;

- профілактика проявів післяопераційного болю, у тому числі із застосуванням НПЗЗ.

Особливе місце в рамках класифікації ХБ посідає хронічний післяопераційний больовий синдром, що є одним з імовірних небажаних наслідків хірургічного втручання. Для того щоб біль був класифікований як хронічний післяопераційний, він повинен відповідати наступним критеріям: розвинутися після перенесеного хірургічного втручання, тривати не менше за 2 місяці, повинні бути виключені інші причини цього болю (новоутворення, хронічне запалення тощо) [14].

Найважливіша роль тканинного запалення в механізмах центральної сенситизації, а отже, й у формуванні болю є показанням для обов'язкового включення в схему лікування післяопераційного болю НПЗЗ. За рахунок пригнічення запальної відповіді на хірургічну травму НПЗЗ перешкоджають розвитку сенситизації

периферичних ноцицепторів. Можна стверджувати, що НПЗЗ є засобами патогенетичної терапії болю. При використанні НПЗЗ не пригнічуються свідомість, гемодинаміка й дихання, стабілізуються вегетативні реакції. При всіх цих станах біль, як правило, викликає обмеження рухової активності, зниження працездатності, нерідко призводить до депресії і, як результат, до погіршення якості життя пацієнтів. У зв'язку з цим усунення болю — це важливе завдання, і ключову роль при больових синдромах відіграє медикаментозна знеболювальна терапія. Поява високоефективних і безпечних анагетиків значно розширює можливості знеболювальної терапії в пацієнтів з больовим синдромом. Диференційований підхід до призначення анагезуючих препаратів має включати вибір препарату з урахуванням механізму виникнення болю, його клінічних характеристик, специфіки болю, особливостей організму хворого, що можуть обмежувати застосування анагетиків у зв'язку з ризиком небажаних реакцій і пов'язаних з ними ускладнень. Разом з цим існують об'єктивні вимоги до лікування болю. Одна з них — необхідність швидкого й максимально повного знеболювання у випадках гострого больового синдрому. При цьому перевагу віддають препаратам, що мають доведену ефективність, до них сьогодні відносять декскетпрофену трометамол. Одноразова доза декскетпрофену трометамолу забезпечує ефективне знеболювання при лікуванні гострого болю, такого як післяопераційний біль (стоматологічні та інші хірургічні втручання), ниркова колька, гострі скелетно-м'язові порушення й дисменорея, а також знижує споживання опіоїдів у післяопераційному періоді [15].

Дослідження Н. Zippel [16] було спрямоване на оцінку анагетичної ефективності й переносимості декскетпрофену трометамолу, нестероїдних протизапальних препаратів порівняно з кетопрофеном (обидва вводилися внутрішньовенно) у пацієнтів з післяопераційним болем. Декскетпрофену трометамол показав тенденцію до кращого профілю переносимості порівняно з рацемічними сполуками. Несприятливі події, пов'язані з анагезією, зустрічалися рідше — в 16 % пацієнтів у групі декскетпрофену порівняно з групою кетопрофену (21,3 %). В іншому дослідженні [17] продемонстровані переваги передопераційного введення декскетпрофену порівняно з плацебо, лорноксикамом і парацетамолом за оцінкою післяопераційного болю.

Інтенсивність болю визначає вибір арсеналу знеболювання відповідно до анагетичного потенціалу. Принципово важливо, що опіоїдні рецептори неспецифічні, і при їх активації опіоїдним анагетиком розвивається не тільки анагезія, але і ціла низка побічних ефектів включно з небезпечними (пригнічення дихання й свідомості, нудота, блювання, порушення моторики шлунково-кишкового тракту, сечо- і жовчовивідних шляхів, слабкість, запаморочення, іноді психічна дезорієнтація, галюцинації). Історично сформований підхід з використанням морфіну й подібних за структурою опіоїдних анагетиків для усунення післяопераційного больового синдрому трансформувався в мультимодальний.

тимодальний підхід протибольової терапії, що полягає в застосуванні двох і більше груп знеболювальних препаратів і маніпуляцій, які мають різні механізми фармакологічної дії (так звана збалансована аналгезія). Мультимодальна аналгезія має такі переваги: більш високу ефективність знеболювання, зменшення потреби у використанні опіоїдних аналгетиків для досягнення адекватного знеболювання (так званий опіоїдозберігаючий ефект) і, як наслідок, зменшення побічних ефектів, пов'язаних з прийомом опіоїдних аналгетиків. Серед препаратів, що мають центральну аналгетичну дію з доведеною і потенційною ефективністю і можуть використовуватися як складові мультимодальної аналгезії для усунення болю в післяопераційному періоді, можна виділити такі: неселективні й селективні інгібітори циклооксигенази другого типу, модулятори альфа-2-дельта-субодиниць (габапентин, прегабалін) парацетамол (ацетамінофен), антагоністи NMDA-рецепторів (кетамін), агоністи альфа-2-адренергічних рецепторів (клофелін, дексметомідин), місцеві анестетики, що дають системний ефект, кортикостероїди. Мультимодальна аналгезія є ще однією стратегією лікування болю. Фіксована пероральна комбінація трамадолу гідрохлориду 75 мг/декскетпрофену 25 мг, що була зареєстрована й випущена в Європі для лікування помірного й сильного гострого болю, має стійкий знеболювальний ефект протягом 56 годин [18]. У більшості наведених досліджень та оглядів автори поряд з ефективністю декскетпрофену відзначали й безпеку його застосування [19].

Багато в чому безпека декскетпрофену обумовлена тим, що він являє собою активний S(+)-енантіомер кетопрофену, і це дозволяє виключити побічні ефекти, пов'язані з впливом R(–)-енантіомеру кетопрофену [16]. Перш за все в дослідженнях відзначені більш низька інцидентність шлунково-кишкових кровотеч [20] і менше число епізодів нудоти й блювання [21] при використанні декскетпрофену порівняно з кетопрофеном. В іспанському дослідженні продемонстрована ефективність декскетпрофену як препарату вибору з групи нестероїдних протизапальних засобів у хворих на цукровий діабет і відзначено низький кардіоваскулярний ризик препарату [22]. Інше порівняння 25 мг декскетпрофену з 50 мг кетопрофену в пацієнтів з остеоартритом продемонструвало більшу ефективність декскетпрофену. У рандомізованому подвійному сліпому порівняльному дослідженні ефект від застосування декскетпрофену з метою знеболювання перевершував ефект диклофенаку після літотрипсії каменів сечоводу [23].

На ринку України наявний лікарський засіб Декспро з діючою речовиною декскетпрофен. Механізм дії базується на зменшенні синтезу простагландинів за рахунок пригнічення циклооксигенази. Зокрема, гальмується перетворення арахідонової кислоти в циклічні еноперокси PGG₂ і PGH₂, з яких утворюються простагландини PGE₁, PGE₂, PGF_{2a}, PGD₂, а також простациклін PGI₂ і тромбосани TxA₂ і TxB₂. Крім цього, пригнічення синтезу простагландинів може впливати на інші медіатори запалення, такі як

кініни, що може також опосередковано впливати на основну дію лікарського засобу. Доведено біоеквівалентність розчину для ін'єкцій лікарського засобу Декспро оригінальному препарату Дексалгін Ін'єкт. Під час проведених досліджень аналгетичний ефект лікарського засобу настав швидко й досягав максимуму протягом перших 45 хв. Тривалість знеболювальної дії після застосування 50 мг декскетпрофену трометамолу, як правило, становить 8 год. Клінічні дослідження продемонстрували, що застосування лікарського засобу Декспро дозволяє значно скоротити дозу опіатів при їх одночасному застосуванні з метою усунення післяопераційного болю. Якщо пацієнтам, яким з метою зменшення післяопераційного болю вводили морфій за допомогою приладу для знеболювання, призначали й декскетпрофену трометамол, то їм було потрібно значно менше морфію (на 30–45 %), ніж пацієнтам, які отримували плацебо. Рекомендована доза становить 50 мг з інтервалом 8–12 год. При необхідності повторну дозу вводили через 6 год. Максимальна добова доза не має перевищувати 150 мг. Лікарський засіб призначений для короткочасного застосування, тому його слід застосовувати тільки в період гострого болю (не довше від 2 діб). Пацієнтів слід переводити на пероральне застосування аналгетиків, якщо це можливо. При післяопераційному болі середнього або сильного ступеня тяжкості лікарський засіб можна застосовувати за показаннями в тих самих рекомендованих дозах у комбінації з опіоїдними аналгетиками [24].

Декспро є ефективним і безпечним препаратом вибору для лікування больового синдрому помірної і сильної інтенсивності при різних терапевтичних захворюваннях, травмах, головному болі напруження й мігрені, загостренні хронічного болю (у пацієнтів з дегенеративно-дистрофічними захворюваннями хребта, ревматоїдним артритом, остеоартрозом, болем у м'язах і суглобах, невралгією, радикулітом), а також при станах, що вимагають надання екстреної і невідкладної медичної допомоги. Виробництво лікарського засобу Декспро відбувається в умовах належної виробничої практики (GMP). ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» має сертифікати GMP національного і європейського зразків.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. IASP Pain Terminology. <http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698&&navItemNumber=576> (accessed 21.08.2016).
2. Wilcox C.E., Mayer A.R., Teshiba T.M., Ling J., Smith B.W., Wilcox G.L., Mullins P.G. The Subjective Experience of Pain: An FMRI Study of Percept-Related Models and Functional Connectivity. *Pain Med.* 2015 Nov. 16(11). 2121–33. doi: 10.1111/pme.12785.
3. Буров Н.Е. Аналгезия послеоперационного периода. *РМЖ.* 2003. Т. 11. № 21. С. 1172–1177.
4. Бахтадзе М.А., Болотов Д.А., Кузьминов К.О., Захарова О.Б., Падун М.П. Лингвистическая адаптация второй сокращенной формы Мак-Гилловского болевого опросника. *Российский журнал боли.* 2015. 2. 26–29.

5. Fanavoll R., Nilsen T.I., Holtermann A., Mork P.J. Psychosocial work stress, leisure time physical exercise and the risk of chronic pain in the neck/shoulders: Longitudinal data from the Norwegian HUNT Study. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health*. 2016. 29(4). 585-95. doi: 10.13075/ijom.1896.00606.
6. Elzahaf R.A., Johnson M.I., Tashani O.A. The epidemiology of chronic pain in Libya: a cross-sectional telephone survey. *BMC Public Health*. 2016 Aug 11. 16(1). 776. doi: 10.1186/s12889-016-3349-6.
7. Kehlet H., Jensen T.S., Woolf C.J. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*. 2006 May 13. 367(9522). 1618-25.
8. Goldberg D.S., McGee S.J. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health*. 2011 Oct 6. 11. 770. doi: 10.1186/1471-2458-11-770.
9. Jenkins J.T., O'Dwyer P.J. Inguinal hernias. *BMJ*. 2008. 336. 269-272.
10. Australian Institute of Health and Welfare 2013. A snapshot of rheumatoid arthritis. Bulletin no. 116. Cat. no. AUS 171. Canberra: AIHW.
11. Бухвалов А.Г., Грекова Н.М., Лебедева Ю.В. Характеристика послеоперационной боли у больных острым тяжелым панкреатитом при открытых и малоинвазивных вмешательствах. *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 4.
12. Postoperative Pain Management — Good Clinical Practice. General recommendations and principles for successful pain management. Produced with the consultations with the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy. Project chairman N. Rawal, 2005. 57S.
13. Бутров А.В., Кондрашенко Е.Н., Бут Гусаим А.Б., Малахов П.С., Ибарра Пеня Н.А. Современные подходы к фармакотерапии послеоперационной боли с применением ненаркотических анальгетиков. *Consilium medicum*. 2009. Т. 11. № 9.
14. Овечкин А.М., Свиридов С.В. Послеоперационная боль и обезболивание: современное состояние проблемы. *Регионарная анестезия и лечение боли*. 2006. 1. 61-74.
15. Hanna M., Moon J.Y. A review of dextropropofol trametamol in acute pain. *Curr. Med. Res. Opin.* 2019 Feb. 35(2). 189-202. doi: 10.1080/03007995.2018.1457016.
16. Zippel H., Wagenitz A. Comparison of the efficacy and safety of intravenously administered dextropropofol trametamol and ketoprofen in the management of pain after orthopaedic surgery: A multicentre, double-blind, randomised, parallel-group clinical trial. *Clin. Drug Investig.* 2006. 26(9). 517-28.
17. Esparza-Villalpando V., Pozos-Guillén A., Masuoka-Ito D., Gaitán-Fonseca C., Chavarria-Bolaños D. Analgesic efficacy of pre-operative dextropropofol trametamol: A systematic review and meta-analysis. *Drug Dev. Res.* 2018 Mar. 79(2). 47-57. doi: 10.1002/ddr.21419. Epub 2017 Dec 15.
18. Montero Matamala A., Bertolotti M., Contini M.P., Guerrero Bayón C., Nizzardo A., Paredes Lario I., Pizà Vallespir B., Scartoni S., Tonini G., Capriati A., Pellacani A. Tramadol hydrochloride 75 mg/dextropropofol 25 mg oral fixed-dose combination in moderate-to-severe acute pain: sustained analgesic effect over a 56-h period in the postoperative setting *Drugs Today (Barc)*. 2017 Jun. 53(6). 339-347. doi: 10.1358/dot.2017.53.6.2636487.
19. Gaskell H., Derry S., Wiffen P.J., Moore R.A. Single dose oral ketoprofen or dextropropofol for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017 May 25. 5. CD007355. doi: 10.1002/14651858.CD007355.pub3.
20. Laporte J.R., Ibanez L., Vidal X. et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf.* 2004. 27. 411-20.
21. Yazar M.A., Inan N., Ceyhan A. et al. Postoperative analgesic efficacy of intravenous dextropropofol in lumbar disc surgery. *J. Neurosurg Anesthesiol.* 2011 Jul. 23(3). 193-7.
22. Navarro-Martinez A., Vidal-Martinez M., Garcia-Rosa I. et al. Profile of prescription and adequacy of treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs in diabetic patients. *Rev. Calid. Asist.* 2015 Sep-Oct. 30(5). 256-64.
23. Tokgoz H., Yurtlu S., Hanci V. et al. Comparison of the analgesic effects of dextropropofol and diclofenac during shockwave lithotripsy: a randomized, double-blind clinical trial. *J. Endourol.* 2010 Jun. 24(6). 1031-5.
24. compendium.com.ua/info/347405/dekspro

Отримано/Received 03.02.2021

Рецензовано/Revised 17.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 25.02.2021 ■

V.V. Nikonov, K.I. Lyzohub

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Principles of choosing an analgesic depending on the intensity of pain

Abstract. Pain is one of the most common symptoms in modern clinical practice and one of the most frequent causes for patients to seek medical attention. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs have traditionally been the leading means of protecting peripheral pain receptors. However, taking nonsteroidal anti-

inflammatory drugs is associated with a range of complications. This review analyzes current studies of dextropropofol that demonstrate its safety and clinical effect for the treatment of pain syndrome.

Keywords: pain; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; Dexpro

Мальцева Л.А., Лисничая В.Н., Мальцев И.А., Казимирова Н.А.
Днепропетровский государственный медицинский университет, г. Днепр, Украина

Интрамукозный рН как критерий выхода организма из гепатоспланхической ишемии, то есть централизации кровообращения

Резюме. При критических состояниях, несмотря на восстановление системной гемодинамики и общей доставки кислорода, тканевая гипоксия и сниженная экстракция кислорода сохраняются. Одной из важных задач интенсивной терапии критических состояний является ранняя диагностика нарушений тканевой перфузии. В клинических условиях признаки гипоперфузии определяются при наличии артериальной гипотензии, тахикардии, олигурии, энцефалопатии, снижения температуры тела, исчезновения кожного капиллярного рельефа, метаболического лактатного ацидоза. Однако артериальное давление само по себе является нечувствительным индикатором тканевой гипоперфузии. В экспериментальных клинических исследованиях многократно документировано, что локальное перфузионное давление при критических состояниях не зависит прямо от системного артериального давления. Лактат не является специфическим маркером анаэробного метаболизма, нарушение микроциркуляции представляется одним из возможных механизмов гиперлактатемии. Надежными маркерами тканевой перфузии и эффективности ранней целенаправленной интенсивной терапии являются показатели регионарной капнометрии (гастральный интрамукозный рН, сублингвальное парциальное давление углекислого газа — pCO_2), сатурация смешанной венозной крови и т.д. Особое практическое значение как маркер регионарной капнометрии имеет рН интрамукозный. Цель исследования: анализ источников литературы, посвященной изучению эффективности и диагностической значимости интрамукозного рН как маркера регионарной перфузии. Оценивалось значение интрамукозного рН: 1) при проведении абдоминальных операций и развитии послеоперационных осложнений в сопоставлении с интерлейкином-6 и -8; 2) во время и после оперативных вмешательств в условиях длительного искусственного кровообращения для оценки адекватности кровоснабжения органов брюшной полости; 3) при экспериментальном септическом шоке по сравнению со значениями лактата, гипоксантина в печени и артериальной крови; 4) анализировалась зависимость между значениями рН интрамукозного, педиатрической шкалой риска смертности, формированием больших (остановка сердца, шок), малых (гипотония, гиповолемия, аритмия) гемодинамических осложнений и продолжительностью пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии; 5) у здоровых пациентов на протяжении лапароскопической холецистэктомии с одновременным расчетом различия между артериальным и интрамукозным рН. Отдельным фрагментом является управляемая по рН интрамукозному интенсивная терапия: рН интрамукозный менее 7,3 отражает спланхическую гипоперфузию и является индикатором неблагоприятного исхода; рН интрамукозный более 7,3 — критерий выхода организма из гепатоспланхической ишемии, то есть централизации кровообращения. Следовательно, доминирующее практическое значение в клинике критических состояний как маркер регионарной перфузии имеет интрамукозный рН, измеренный с помощью капнометрии, который позволяет провести мониторинг, отражающий перфузию стенки кишечника. Нижней границей физиологической нормы является значение 7,35 (чувствительность метода составляет 67 %, специфичность — 74 %). Зна-

чение рН интрамукозного $< 7,3$ отражает спланхическую гипоперфузию. Альтернативное измерение интрамукозного pCO_2 , pCO_2 в артериальной крови и разницы $(P(1-a) CO_2)$ является более надежным индексом интестинальной оксигенации, чем один интрамукозный рН, а рН $(1-a)$ дает возможность адекватно оценить данные кислотно-основного состояния артериальной крови. Совершенствование и широкое распространение капнометрии и капнографии для мониторинга во время общей анестезии, с одной стороны, и современные знания о патофизиологии газообмена — с другой стимулируют более широкое использование менее инвазивных и более доступных методов регионарной капнометрии и воздушной тонометрии.

Ключевые слова: критические состояния; регионарная перфузия; интрамукозный рН

Целью работы является анализ источников литературы, посвященной изучению эффективности и диагностической значимости интрамукозного рН как маркера регионарной перфузии. При критических состояниях, несмотря на восстановление системной гемодинамики и общей доставки кислорода, тканевая гипоксия и сниженная экстракция кислорода сохраняются. Множественные патогенетические факторы воздействуют на каждый клеточный компонент микроциркуляции, включая эндотелиальные и гладкомышечные клетки, лейкоциты, эритроциты, тканевые клетки, что приводит к микроциркуляторной дисфункции, которая включает в себя в итоге: общую тканевую гипоксию, распространенное эндотелиально-клеточное повреждение, активацию коагуляционного каскада и угнетение фибринолиза. Одной из важных задач при интенсивной терапии критических состояний является ранняя диагностика нарушений тканевой перфузии. В клинических условиях признаки гипоперфузии определяются при наличии артериальной гипотензии, тахикардии, олигурии, энцефалопатии, снижения температуры тела, исчезновения кожного капиллярного рельефа, метаболического лактатного ацидоза. Артериальное давление само по себе является нечувствительным индикатором тканевой гипоперфузии. В экспериментальных и клинических исследованиях многократно документировано, что локальное перфузионное давление при критических состояниях не зависит прямо от системного артериального давления. Степень разобщения между макро- и микроциркуляцией определяет перспективы восстановления адекватной регионарной перфузии при использовании терапевтических стратегий, направленных на поддержание системного артериального давления. В исследовании E. Rivers et al. установлено, что, например, у пациентов с сепсисом и исходными показателями САД > 100 мм рт.ст. и лактата сыворотки > 4 ммоль/л наблюдалось существенное повышение летальности по сравнению с пациентами, поступающими с гипотензией (САД < 70 мм рт.ст.). Лактат не является специфическим маркером анаэробного метаболизма, нарушение микроциркуляции представляется одним из возможных механизмов гиперлактатемии. Надежными маркерами тканевой перфузии и эффективности ранней целенаправленной терапии являются показатели регионарной капнометрии (гастральный интрамукозный рН, сублингвальное парциальное давление угле-

кислого газа — pCO_2), сатурация смешанной венозной крови. Как маркер регионарной капнометрии практическое значение имеет рН интрамукозный.

РН интрамукозный слизистой оболочки желудка, измеренный с помощью тонометрии, позволяет провести мониторинг, который косвенно отражает активность перфузии стенки кишки. G. Guttieres et al. (1992) считают, что нижней границей физиологической нормы является значение рН интрамукозного, равное 7,35. Чувствительность метода составляет 67 %, специфичность — 74 %. A. Donati et al. (1998) оценивали прогностическое значение интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8) и желудочного интрамукозного рН для послеоперационных осложнений у 12 пациентов при проведении абдоминальных оперативных вмешательств. В 7 случаях при развитии послеоперационных осложнений интраоперационно уровни рН были ниже 7,32, IL-6 — более 300 пг/мл. У пациентов без послеоперационных осложнений уровень интраоперационного рН был выше 7,32, а IL-6 — менее 300 пг/мл. Только у 2 пациентов с послеоперационными осложнениями во время оперативных вмешательств рН интрамукозный был меньше 7,32, а IL-8 — больше 60 пг/мл. Интраоперационная спланхическая ишемия, зарегистрированная и доказанная интраоперационным измерением рН, непосредственно коррелирует с повышением концентрации IL-6 в плазме и риском послеоперационных осложнений, в то время как уровни IL-8 не показывают корреляции с хирургическими вмешательствами. C.D. Gomersall et al. (1997) предполагают, что артериально-интрамукозный рН-градиент и разница парциального давления CO_2 между слизистой желудка и артериальной кровью являются более чувствительными маркерами спланхической ишемии, чем интрамукозный рН, и должны стать прогностическими маркерами летальности у критических пациентов. G. Knichwitz et al. (1997) считают, что измерение интраоперационного рН служит неинвазивной техникой для раннего обнаружения желудочно-кишечной ишемии. Метод базируется на определении парциального давления CO_2 в физиологическом растворе при использовании стандартного анализатора газов крови. Однако использование стандартных анализаторов газов крови ведет к недооценке парциального давления CO_2 в физиологическом растворе. Были исследованы инструментальные отклонения анализа газов крови при использовании физиологического раствора и фос-

фатно-буферного раствора. Исследуемые растворы были сбалансированы с пятью определенными концентрациями углекислого газа. Фосфатно-буферный раствор увеличивал инструментальную точность желудочно-интрамукозного pH-измерения с отклонениями 7,3–57,5 %, при использовании физиологического раствора — до 2,7–17,6 %. G. Gutierrez et al. (1992) наблюдали за пациентами с показателями по шкале APACHE II от 15 до 25 баллов, у которых снижение pH интрамукозного повлекло за собой необходимость реанимационных мероприятий. Они обнаружили, что интенсивная терапия, проводимая на основе мониторинга pH интрамукозного, улучшила показатели лечения в подгруппе пациентов, принятых в отделение интенсивной терапии с нормальным pH интрамукозным. По-видимому, это стало возможным благодаря предотвращению ишемии внутренних органов и развития системного дефицита кислорода. Л.А. Бокерия и соавт. считают целесообразным выявить наличие взаимосвязи изменения величины pH интрамукозного с другими показателями артериальной крови: pH, HCO_3^- , лактат, PO_2 , SaO_2 . Установлено, что у больных, перенесших длительное искусственное кровообращение (более 120 мин), метаболические маркеры артериальной крови коррелируют с величиной pH интрамукозного, но обладают более низкой специфичностью в диагностике тканевой ишемии. Применение малоинвазивной и высокоспецифичной методики газовой гастротонетрии позволило оценить адекватность кровоснабжения органов брюшной полости во время и после оперативного вмешательства в условиях искусственного кровообращения [1].

Целью исследования С. Calvo et al. [2] явилась оценка эффективности желудочного интрамукозного pH как маркера тканевой перфузии и прогностического критерия развития гемодинамических нарушений. Авторы одновременно проводили желудочную тонометрию и анализ газов артериальной крови у 202 критических больных в возрасте от 3 месяцев до 12 лет. Интрагастральный тонометрический катетер вводился при госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и был удален после экстубации и/или после стабилизации гемодинамики. Интрамукозный pH рассчитывался с использованием уравнения Henderson — Hasselbach, основанного на PCO_2 тонометрии и артериальном бикарбонате. Нормальные значения pH интрамукозного находились в пределах 7,3–7,45. Анализу подлежала зависимость между значениями интрамукозного pH и педиатрической шкалой риска смерти, наличием у больных больших гемодинамических осложнений (остановка сердца, шок), малых гемодинамических осложнений (гипотония, гиповолемия, аритмия), продолжительностью пребывания в ОРИТ. Каждый случай остановки сердца и шока сопровождался значениями pH интрамукозного менее 7,3. Пациенты с большими гемодинамическими осложнениями имели более низкие значения pH, чем с малыми осложнениями. Значения pH < 7,3, чувствительность 90 % и специфичность 98 % являются прогностическими

показателями гемодинамических осложнений. Пациенты с pH < 7,2 имели более высокую оценку по педиатрической шкале риска смертности, чем пациенты с pH > 7,2. Пациенты, которые умерли во время исследования (асистолия), имели промежуточные значения pH в пределах 7,1–7,3. Анализ коэффициента pH интрамукозный/pH артериальный имел аналогичную диагностическую и прогностическую ценность. Исходя из того, что изменения желудочного интрамукозного pH коррелируют с желудочной интрамукозной оксигенацией, Z. Folkersen et al. (1997) исследовали желудочный интрамукозный pH у 11 здоровых пациентов, подвергшихся лапароскопической холецистэктомии, и одновременно рассчитывали pH интегральный как разницу между pH артериальным и pH интрамукозным. Измерения были проведены в интервале 30 мин с момента индукции в анестезию и в конце операции. Установлено, что pH интрамукозный уменьшался в течение операции, но pH интегральный показал незначительные изменения. Следовательно, на протяжении лапароскопической холецистэктомии не развивалась гипоксия слизистой оболочки желудка. R. Schlichting et al. вычисляли желудочный интрамукозный pH при помощи уравнения Henderson — Hasselbach с использованием артериальной (HCO_3^-) плазмы и CO_2 , измеренного в физиологическом растворе, полученном при воздушной баллонной тонометрии после балансировки в люмене желудка. Значения pH интрамукозного ниже 7,3 обычно свидетельствовали о гепатоспланхнической ишемии [3]. Анализ альтернативного измерения интрамукозного pCO_2 , pCO_2 в артериальной крови и их разницы свидетельствует о том, что при приближении кровоснабжения органов желудочно-кишечного тракта к критическим значениям происходит мощное высвобождение CO_2 из тканей. Математическое моделирование проверки методики вычисления pH интрамукозного позволило установить, что разница между pH интрамукозным и pH артериальным дает возможность адекватно оценить данные кислотно-основного состояния артериальной крови. R. Schlichting et al. считают разницу между pCO_2 интрамукозным и pCO_2 артериальным более надежным индексом желудочной оксигенации, чем один pH интрамукозный. A. Oldner et al. (1996), оценивая диагностическое значение лактата, гипоксантина в печени и артериальной крови, pH интрамукозного как маркеров спланхнической дезоксии при экспериментальном эндотоксическом шоке, установили, что спустя 3 часа после введения липополисахаридов отмечены существенные различия в концентрациях лактата, гипоксантина в печени и pH интрамукозного в контрольной и исследуемой группах. Повышение лактата артериальной крови наблюдалось только через 4 часа. На протяжении 5 часов не было существенного повышения гипоксантина артериальной крови. Следовательно, данные, полученные из гепатоспланхнического региона, регистрируют метаболические ухудшения значительно раньше по сравнению с данными артериальной крови. Совершенствование и широкое распространение капноме-

трии и капнографии для мониторинга во время общей анестезии и интенсивной терапии, с одной стороны, и современные знания о патофизиологии газообмена — с другой стимулируют более широкое использование менее инвазивных и более доступных методов регионарной капнометрии и воздушной тонометрии. Отдельным фрагментом является управляемая по pH интрамукозному интенсивная терапия. Так, по мнению X. Zhang et al., pH интрамукозный менее 7,3 отражает спланхическую гипоперфузию и является индикатором неблагоприятного исхода; pH интрамукозный более 7,3 — критерий выхода организма из гепатоспланхической ишемии, то есть централизации кровообращения [4].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

L.O. Maltseva, V.M. Lisnych, I.A. Malsev, N.A. Kazimirova
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Intramucosal pH as a criterion for the organism emergency from hepatosplanchnic ischemia, or centralization of blood flow

Abstract. In critical conditions, despite the restoration of systemic hemodynamics and overall oxygen delivery, tissue hypoxia and reduced oxygen extraction remain. One of the important tasks of intensive care for critical conditions is the early diagnosis of tissue perfusion disorders. In clinical circumstances, signs of hypoperfusion are arterial hypotension, tachycardia, oliguria, encephalopathy, low body temperature, the disappearance of skin capillary pattern, metabolic lactate acidosis. However, blood pressure is an insensitive indicator of tissue hypoperfusion itself. Experimental clinical trials have repeatedly documented that local perfusion pressure in critical conditions does not directly depend on systemic blood pressure. Lactate is not a specific marker of anaerobic metabolism, but rather impaired microcirculation seems to be one of the possible mechanisms of hyperlactatemia. Reliable markers of tissue perfusion and the effectiveness of early targeted therapy are regional capnometry (gastric intramucosal pH, sublingual $p\text{CO}_2$), a saturation of mixed venous blood, etc. Intramucosal pH is of particular practical importance as a marker of regional capnometry. The aim of the study is the analysis of literature sources devoted to the effectiveness and diagnostic significance of intramucosal pH as a marker of regional perfusion. The value of intramucosal pH was evaluated: 1) during abdominal operations and the development of postoperative complications in comparison against IL-6 and IL-8; 2) during and after surgical interventions in conditions of prolonged cardiopulmonary bypass to assess the adequacy of blood supply to the abdominal organs; 3) in experimental septic shock compared to the values of lactate and hypoxanthine concentration in the liver and arterial blood; 4) the correlation between intramucosal pH values, indices of the pediatric mortality risk scale, forming of great

Список литературы

1. Бокерия Л.А., Ярустовский М.Б., Шипова Е.А., Хайдурова Т.К., Волкова С.С., Борисов В.И., Захарченко А.Г., Антоненко Д.В., Чекаева Т.В. Значение тканевого pH для прогноза послеоперационных осложнений у кардиохирургических больных. *Анестезиология и реаниматология*. 2001. № 1. С. 19–24.
2. Calvo C., Ruza P., Lopez-Herce J., Dorao P., Arribas N., Aevorado P. Usefulness of gastric intramucosal pH for monitoring hemodynamic complications in critically ill children. *Intensive Care Medicine*. 1997. № 23 (12). P. 1268–1274.
3. Schlichting R., Mehta N., Gauwowski T.J. *Critical Care Med*. 1996. № 11 (2). P. 51–56.
4. Zhang X. Gastric tonometry guided therapy in critical care patients: a systematic review and metaanalysis. *Crit. Care*. 2015. № 9. P. 22.

Получено/Received 23.01.2021

Рецензировано/Revised 03.02.2021

Принято в печать/Accepted 17.02.2021 ■

(cardiac arrest, shock) and minor (hypotension, hypovolemia, arrhythmia) hemodynamic complications and duration of staying in intensive care unit and intensive therapy; 5) during laparoscopic cholecystectomy in apparently healthy patients with the simultaneous calculation of the difference between arterial and intramucosal pH. Intramucosal pH-controlled intensive therapy is a separate fragment: an intramucosal pH of less than 7.3 reflects splanchnic hypoperfusion and is an indicator of the unfavorable outcomes; intramucosal pH of more than 7.3 is a criterion for the emergency of the organism from hepatosplanchnic ischemia, i.e. centralization of blood circulation. Therefore, the intramucosal pH is valuable in the clinical picture of critical conditions as a marker of regional perfusion measured by capnometry, which allows monitoring that reflects the perfusion of the intestinal wall. The lower threshold is 7.35 (the sensitivity of the method is 67 %, specificity is 74 %). An intramucosal pH of < 7.3 reflects splanchnic hypoperfusion and is an indicator of an adverse outcome. An alternative measurement of intramucosal $p\text{CO}_2$, $p\text{CO}_2$ in arterial blood and the difference $[P(1-a) \text{CO}_2]$ is a more reliable index of intestinal oxygenation than single intramucosal pH, but rather pH (1-a) makes it possible to adequately assess the acid-base state of arterial blood. The improvement and widespread use of capnometry and capnography for monitoring during general anaesthesia and intensive care, on the one hand, and modern knowledge of the pathophysiology of gas exchange, on the other hand, stimulate the wider use of less invasive and more affordable methods of regional capnometry and arial tonometry.

Keywords: critical conditions; regional perfusion; intramucosal pH

Мальцева Л.О., Ліснич В.М., Мальцев І.О., Казімірова Н.А.
Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Інтрамукозний pH як критерій виходу організму з гепатоспланхнічної ішемії, тобто централізації кровообігу

Резюме. При критичних станах, незважаючи на відновлення системної гемодинаміки й загальної доставки кисню, тканинна гіпоксія і знижена екстракція кисню зберігаються.

Одним із важливих завдань інтенсивної терапії критичних станів є рання діагностика порушень тканинної перфузії. У клінічних умовах ознаки гіперперфузії визначаються при

наявності гіпотензії, тахікардії, олігурії, енцефалопатії, зниження температури тіла, зникнення шкірного капілярного рельєфу, метаболічного лактатного ацидозу. Однак артеріальний тиск сам по собі є нечутливим індикатором тканинної гіперперфузії. В експериментальних і клінічних дослідженнях багаторазово документовано, що локальний перфузійний тиск при критичних станах не залежить прямо від системного артеріального тиску. Лактат не є специфічним маркером анаеробного метаболізму, порушення мікроциркуляції представляється одним із можливих механізмів гіперлактатемії. Надійними маркерами тканинної перфузії та ефективності ранньої цілеспрямованої терапії є показники регіонарної капнометрії (гастральний інтрамукозний рН, сублінгвальний парціальний тиск вуглекислого газу — $p\text{CO}_2$), сатурація змішаної венозної крові і т.д. Особливе практичне значення як маркер регіонарної капнометрії має рН інтрамукозний. Метою дослідження є аналіз джерел літератури, присвяченої вивченню ефективності й діагностичної значущості інтрамукозного рН як маркера регіонарної перфузії. Оцінювалося значення інтрамукозного рН: 1) при проведенні абдомінальних операцій та розвитку післяопераційних ускладнень порівняно з інтерлейкіном-6 та -8; 2) під час і після оперативних втручань в умовах тривалого штучного кровообігу для оцінки адекватності кровопостачання органів черевної порожнини; 3) при експериментальному септичному шоці порівняно зі значеннями лактату, гіпоксантину в печінці та артеріальній крові; 4) аналізувалася залежність між значеннями рН інтрамукозного, педіатричною шкалою ризику смертності, формуванням великих (зупинка серця, шок), малих (гіпотонія, гіпо-

волемія, аритмія) гемодинамічних ускладнень і тривалістю перебування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії; 5) у здорових пацієнтів протягом лапароскопічної холецистектомії з одночасним розрахунком різниці між артеріальним й інтрамукозним рН. Окремим фрагментом є керована по рН інтрамукозному інтенсивна терапія: рН інтрамукозний менше 7,3 відображає спланхнічну гіперперфузію і є індикатором несприятливого результату; рН інтрамукозний більше 7,3 — критерій виходу організму з гепатоспланхнічної ішемії, тобто централізації кровообігу. Отже, домінуюче практичне значення у клініці критичних станів як маркер регіонарної перфузії має інтрамукозний рН, що вимірюється за допомогою капнометрії; він дозволяє провести моніторинг, що відображає перфузію стінки кишечника. Нижньою межею фізіологічної норми є значення 7,35 (чутливість методу становить 67 %, специфічність — 74 %). Значення рН інтрамукозного < 7,3 відображає спланхнічну гіперперфузію і є індикатором несприятливого результату лікування. Альтернативне вимірювання інтрамукозного $p\text{CO}_2$, $p\text{CO}_2$ в артеріальній крові і різниці ($P(1-a)\text{CO}_2$) є більш надійним індексом інтестинальної оксигенації, ніж один інтрамукозний рН, а рН ($1-a$) дає можливість адекватно оцінити дані кислотно-лужного стану артеріальної крові. Удосконалення і поширення капнометрії і капнографії для моніторингу під час загальної анестезії та інтенсивної терапії, з одного боку, і сучасні знання про патофізіологію газообміну — з іншого стимулюють більш широке використання менш інвазивних і більш доступних методів регіонарної капнометрії і повітряної тонометрії.

Ключові слова: критичні стани; регіонарна перфузія; інтрамукозний рН

УДК 616-001.81

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.3.2021.234797>

Ехалов В.В., Сединкин В.А., Кравец О.В.

Днепропетровский государственный медицинский университет, г. Днепр, Украина

Асфиксия при сниженном содержании кислорода в окружающей среде (клиническая лекция)

Резюме. Асфиксия в результате снижения концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе встречается не часто. Однако средства массовой информации довольно регулярно информируют население о ее эпизодах в винных погребах, силосных ямах, а у детей — в закрытых пространствах. Достаточно серьезную проблему представляет экзогенная гипоксия у шахтеров как следствие аварий с выбросом рудничного газа, отравление углекислым газом экипажей подводных лодок при отказе вентиляционных систем. Подвержены таким поражениям современные экстремалы, которые активно занимаются горным туризмом и альпинизмом, спелеологией и спелестологией (в т.ч. диггерством), любительским пилотированием спортивных самолетов и аэростатов, дайвингом и т.п. В доступных специальных литературных источниках по теме «Асфиксия вследствие снижения концентрации кислорода в окружающей среде» почти отсутствуют сообщения о прижизненных патогенетических особенностях, диагностике и основах оказания медицинской помощи таким пострадавшим. Существуют единичные рекомендации по вопросам оказания медицинской помощи при горной болезни, другие же варианты экзогенных асфиксий рассматриваются только с позиций судебно-медицинской экспертизы, в большинстве случаев — посмертно. На основании единичных отечественных и зарубежных научно-исследовательских работ, личного теоретического и клинического опыта мы разработали алгоритм диагностики и медицинской помощи на этапах маршрута потерпевшего с экзогенной гипоксией.

Ключевые слова: асфиксия; экзогенная гипоксия; горная болезнь; отравление углекислым газом

Клетки мозга отмирали. Кровь опасно густела и становилась вязкой. Капилляры на сетчатке самопроизвольно лопались. Даже во время отдыха наши сердца бились с сумасшедшей скоростью...

Д. Кракауэр. Эверест. В разреженном воздухе

Асфиксия в результате снижения концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе встречается не часто. Однако СМИ довольно регулярно информируют население о ее эпизодах в винных погребах, силосных ямах, а у детей — в закрытых пространствах. Достаточно серьезную проблему представляет экзогенная гипоксия у шахтеров как следствие аварий с выбросом рудничного газа, отравление углекислым газом экипажей подводных лодок при отказе вентиляционных систем. Подвержены таким поражениям современные экстремалы, которые активно занимаются горным туризмом и альпинизмом, спелеологией и спелестологией

(в т.ч. диггерством), любительским пилотированием спортивных самолетов и аэростатов, дайвингом и т.п. В доступных специальных литературных источниках по теме «Асфиксия вследствие снижения концентрации кислорода в окружающей среде» почти отсутствуют сообщения о прижизненных патогенетических особенностях, диагностике и основах оказания медицинской помощи таким пострадавшим. Существуют единичные рекомендации по вопросам оказания медицинской помощи при горной болезни, другие же варианты экзогенных асфиксий рассматриваются только с позиций судебно-медицинской экспертизы, в большинстве случаев — посмертно. На основании единичных отечественных и зарубежных научно-исследовательских работ, личного теоретического и клинического опыта мы разработали алгоритм диагностики и медицинской помощи на этапах маршрута потерпевшего с экзогенной гипоксией [1].

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojnij»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Єхалов Василь Віталійович, кандидат медичних наук, доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: sesualiy@gmail.com

For correspondence: Vasyl Yekhalov, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of anesthesiology, intensive care and emergency medicine of faculty of postgraduate education, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: sesualiy@gmail.com

Гипоксия представляет собой состояние, характеризующееся снижением уровня обеспечения организма молекулярным кислородом (O_2) или же связанное с проблемой утилизации газа в ходе осуществления внутриклеточных окислительно-восстановительных реакций. В любой из указанных ситуаций организм демонстрирует признаки кислородного голодания различной степени выраженности. Причиной гипоксии экзогенного типа является уменьшение парциального давления кислорода (pO_2) во вдыхаемом воздухе. Если такой тип кислородного голодания развивается при нормальном барометрическом давлении, его определяют как нормобарическую экзогенную гипоксию; при снижении барометрического давления его называют гипобарической экзогенной гипоксией [2].

Патогенез экзогенных типов гипоксии

Артериальная гипоксемия — инициальное и главное звено экзогенной гипоксии. Она ведет к уменьшению насыщения кислородом гемоглобина, общего содержания кислорода в крови и к нарушениям газообмена и метаболизма в тканях.

Гипокапния (респираторный алкалоз) возникает в результате компенсаторной гипервентиляции легких, вызванной гипоксемией.

Артериальная гипотензия в сочетании с гипоперфузией тканей в значительной мере является следствием гипокапнии.

Диоксид углерода относится к числу основных факторов регуляции тонуса мозговых сосудов. Понижение его парциального напряжения в артериальной крови стимулирует сужение просвета артериол мозга и сердца, уменьшая их кровоснабжение.

Недостаточность биологического окисления является причиной активации механизмов срочной адаптации организма к гипоксии. Это проявляется снижением содержания в клетках аденозинтрифосфата (АТФ), необходимого для обеспечения оптимального уровня жизнедеятельности и пластических процессов.

Ключевое звено экстренной адаптации организма к гипоксии — это активация механизмов транспорта O_2 и субстратов обмена веществ к тканям и органам.

Активация системы транспорта кислорода и субстратов метаболизма к клеткам сопровождается интенсивным расходом энергетического субстрата. Это может стать лимитирующим фактором степени и продолжительности гиперактивности транспортных систем организма [3, 4].

Нарушение обмена веществ при гипоксии

Концентрации АТФ и креатинфосфата при гипоксии прогрессивно снижаются вследствие угнетения процессов биологического окисления (особенно аэробных) в сочетании с рефосфорилированием аденозинмонофосфата (АМФ) и аденозиндифосфата (АДФ).

Содержание неорганического фосфата в тканях увеличивается вследствие активации гидролиза АТФ,

АДФ, АМФ, креатинфосфата, а также изменения процессов окислительного фосфорилирования.

Тканевое дыхание в клетках угнетено из-за дефицита кислорода и субстратов обмена веществ, а также вследствие снижения активности ферментов тканевого дыхания.

На начальном этапе гипоксии гликолиз активируется, при нарастании степени гипоксии и метаболического ацидоза — подавляется.

Биосинтез нуклеиновых кислот и белков при гипоксии снижен вследствие дефицита энергии.

Усиливается протеолиз, обусловленный стимуляцией протеаз в условиях ацидоза и неферментного гидролиза молекул белка, азотистый баланс становится отрицательным (повышение уровня остаточного азота в плазме крови и аммиака в тканях).

Активируется липолиз в результате повышения активности липаз, подавляется ресинтез липидов в связи с дефицитом макроэргических соединений; в плазме крови, межклеточной жидкости, клетках возникает избыток кетоновых тел (ацетоуксусной и β -оксимасляной кислот, ацетона) и жирных кислот. Высшие жирные кислоты оказывают разобщающее влияние на процессы окисления и фосфорилирования, что увеличивает дефицит АТФ.

Водно-электролитный обмен в тканях при гипоксии существенно нарушен вследствие дефицита АТФ, энергия которого необходима для работы АТФаз (Na^+/K^+ -АТФазы, Ca^{2+} -зависимой АТФазы и др.).

Повреждение мембран и их ионных каналов, обеспечивающих их энерго- и электрозависимый перенос, в том числе пассивный транспорт ионов.

Изменение содержания в организме гормонов, регулирующих обмен минералокортикоидов, кальцитонина и др. [3, 5].

При гипоксии расстройства функций органов и тканей выражены не в одинаковой степени. Это определяется их разной устойчивостью к гипоксии, скоростью ее развития, степенью и продолжительностью воздействия на организм. Наименьшей резистентностью к гипоксии обладает ткань нервной системы [6].

Гипобарическая гипоксия

Гипобарическая гипоксия — симптомокомплекс, обусловленный снижением парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе при подъемах на большие высоты. Возникает вследствие дефицита концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе на фоне снижения атмосферного давления при подъеме человека на высоту более 3000–3500 м (где pO_2 воздуха снижено приблизительно до 100 мм рт.ст.).

Подразделяется:

— на *высотную болезнь*, которая развивается у авиаторов;

— *горную (альпийскую) болезнь*, в развитии которой играют роль такие дополнительные факторы, как физическое утомление, охлаждение, ионизированный воздух и ультрафиолетовая радиация.

Собственно высотная болезнь возникает у авиаторов при преодолении летательными аппаратами с

негерметичной кабиной высоты 7000 метров. Горная болезнь — это проблема участников альпинистских экспедиций. Возникает примерно у 25 % людей, поднявшихся на высоту более 2500 м над уровнем моря, у 75 % лиц, пересекающих высоту в 4500 м. Коэффициент смертности на Эвересте превышает 3 %, ведущей причиной летальности является горная болезнь. Инвалидизация при тяжелой степени горной болезни достигает 42 %.

Высотная болезнь

Причины: быстрый набор высоты воздушными шарами и цепелинами с негерметичными гондолами (выше 2000 м), самолетами с негерметичной кабиной (7000 м): падение содержания кислорода во вдыхаемом воздухе и резкое понижение атмосферного давления (высвобождение растворенных в биологических жидкостях газов — «закипание» в тяжелых случаях) [7].

Клинические признаки:

— слабость, равнодушие к окружающему, иногда сонливость, головокружение, ослабление памяти, диспептические расстройства (иногда наблюдается возбужденное состояние, напоминающее алкогольное опьянение);

— учащение и углубление дыхания, тахикардия, гипертензия, угнетение периферического кровообращения (цианоз), постепенное нарушение функции высшей нервной деятельности: раздражение участка двигательных центров (тремор, клонические судороги), полная потеря ориентации, потеря сознания, иногда с выраженными симптомами сердечно-сосудистого коллапса (бледность, холодный пот, нитевидный замедленный пульс, падение артериального давления);

— симптомокомплекс сердечно-сосудистого коллапса возникает внезапно; иногда коллаптоидному состоянию предшествует брадикардия — симптом приближения к критической высоте (в этот период артериальное давление может быть повышенным по сравнению с исходным уровнем);

— болевые ощущения в области фронтальных, гайморовых полостей;

— очень сильная боль в ушах (особенно при катаральном состоянии евстахиевых труб), в области носцевого отростка и плохо запломбированных зубов;

— сильная боль в суставах;

— боль за грудиной;

— кашель с выделением пенистой мокроты.

Лечение:

— положение Тренделенбурга или на левом боку с приподнятым ножным концом;

— оксигенация через маску 6–8 л/мин;

— дексаметазон 8 мг внутримышечно;

— ацетазоламид (диакарб) перорально 125–250 мг 3 раза в день;

— при систолическом артериальном давлении выше 90 мм рт.ст. — нифедипин 30 мг перорально дважды в день или нитроглицерин 1 таблетка под язык (через 20 минут, не более 3 раз);

— липостабил (или эссенциале) 60–80 мл внутривенно (профилактика и лечение воздушной эмболии).

Методика ГБО:

— 1,5 атм (высотная болезнь средней степени тяжести);

— 2,5 атм (высотная болезнь тяжелой степени) в течение 90 мин. Продолжительность компрессии и декомпрессии 10–15 мин со скоростью 0,1 атм в 1 мин [2].

Острая горная болезнь

Острая горная болезнь (ОГБ) наблюдается при более или менее выраженной физической нагрузке при пешем подъеме в горы, где организм подвергается воздействию пониженного барометрического давления и сниженного содержания кислорода во вдыхаемом воздухе, охлаждению, повышенной инсоляции и другим условиям средне- и высокогорья. На морозе вдох, как правило, короткий, это также усиливает гипоксию. На холоде нарушается проницаемость клеточных стенок, что приводит к дополнительному отеку тканей.

При гипоксической гипоксии уменьшается напряжение кислорода в артериальной крови, насыщение гемоглобина кислородом и его общее содержание в крови. Отрицательное влияние может оказывать и гипокания, развивающаяся в связи с компенсаторной гипервентиляцией легких. Выраженная гипокания приводит к ухудшению кровоснабжения мозга и сердца (сужению сосудов), респираторному алкалозу. Респираторный алкалоз компенсируется повышенной экскрецией бикарбонатного аниона почками; уменьшается содержание натрия в организме, что влечет за собой снижение объема внеклеточной жидкости вплоть до гиповолемии, нарушается баланс электролитов. В этих случаях добавление ко вдыхаемому воздуху небольших количеств углекислого газа (карбогена) для устранения гипокании может существенно облегчить состояние [8, 9].

Легкая степень:

— симптомы проявляются в течение 6–12 часов;

— ухудшение самочувствия, вялость, недомогание, учащенное сердцебиение, легкое головокружение, небольшая одышка при физических нагрузках, сонливость и вместе с тем плохое засыпание;

— высотная головная боль, определяемая International Headache Society как состояние, возникающее в течение 24 часов после восхождения выше 2500 м и прекращающееся в течение 8 часов после спуска;

— через 3–4 дня все эти явления, если не подниматься выше, обычно исчезают.

Средняя степень:

— на высотах 2500–3500 м развиваются признаки эйфории: приподнятое настроение, излишняя жестикуляция и говорливость, ускоренный темп речи, беспредметное веселье и смех, беззаботное, легкомысленное отношение к окружающей среде, в дальнейшем — апатия, меланхолия, утрата интереса к окружающему;

— на высотах 4000–5000 м развивается умеренная или сильная головная боль, сон беспокойный, тревожный, с неприятными сновидениями, отмечается частое пробуждение от одышки;

— при физических усилиях сразу учащаются дыхание и сердцебиение, появляется головокружение, снижается аппетит, появляется тошнота, рвота, сухость в горле вызывает жажду;

— возможны носовые кровотечения, цианоз губ.

Тяжелая степень:

— на высотах 5000–7000 м и выше развивается общая слабость, усталость, тяжесть во всем теле;

— умеренное головокружение, а порой и сильная головная боль, при резких движениях — «дыхание загнанной собаки», сердцебиение, бессонница, сильная сухость в горле, сухой кашель, анорексия, тошнота, рвота, запоры, вздутие живота;

— кожа бледная или цианотичная; повышение температуры тела на 1–2 °С, носовые и желудочные кровотечения, кровохарканье;

— симптомы высокогорного отека легких (прогрессирующее диспноэ, кашель, гипоксия, слабость) появляются на 2–3-й день пребывания на большой высоте, обусловлены перемещением жидкости из капилляров в альвеолы;

— высотный отек головного мозга — крайнее проявление острой горной болезни [2, 7].

Лечение острой горной болезни:

***Н.В.!** Обеспечьте безопасность бригады ЭМП на месте происшествия.*

Легкой или средней степени:

— отдых;

— жидкости (соки, чай);

— ненаркотические анальгетики (парацетамол);

— медикаменты от тошноты (аэрон, метоклопрамид);

— ацетазоламид (диакарб) 125–250 мг дважды в день в течение 3 суток;

— ондансетрон 4 мг в/в, в/м или сублингвально каждые 6 часов при рвоте;

— дексаметазон 2 мг каждые 6 ч или 4 мг каждые 12 часов, можно рассматривать очень высокие дозы (4 мг каждые 6 часов) в ситуациях очень высокого риска, таких как военные действия или поиск пропавших;

— будесонид 200 мкг ингаляционно дважды в день был эффективен для предотвращения ОГБ по сравнению с плацебо;

— ибупрофен 600 мг 2 раза в сутки или ацетаминофен 1000 мг 2 раза в день.

Тяжелая степень:

— немедленный спуск вниз;

— привести больного в полусидячее положение;

— противопоказаны наркотические анальгетики, алкоголь, салицилаты;

— лечение следует начинать с дексаметазона и ингаляции кислорода, достаточной для достижения $SpO_2 > 90\%$;

— оксигенотерапия (лучше карбоген) через маску (в полевых исследованиях повышение артериальной кислородной сатурации быстро уменьшает симптомы болезни);

— портативные кислородные концентраторы могут быть заряжены солнечной или гидроэлектрической энергией, что позволяет использовать их в отдаленных

клиниках или в больших экспедициях; цель кислородной терапии — поддержания сатурации O_2 выше 90 %;

— портативные гипербарические камеры — легковесные герметичные мешки, которые имитируют спуск, в настоящее время используются многими крупными экспедициями: пострадавший застегивается в мешок, воздушное давление внутри мешка повышается с помощью ножной или ручной помпы; создание давления в мешке на уровне 200 мбар имитирует спуск до высоты 2000 м; каждый пациент, помещенный в мешок, должен быть способен защитить свои наружные дыхательные пути и выровнять давление в среднем ухе;

— ацетазоламид (диакарб) 125–250 мг дважды в день в течение 3 суток;

— дексаметазон 8 мг перорально (лучше — внутримышечно), далее по 4 мг каждые 6 часов в течение суток;

— снижать температуру до 37 °С (парацетамол перорально, не более 4,0 в сутки);

— обеспечить в/в доступ, ввести инфузионные растворы болюсом, в дальнейшем объем инфузии нужно поддерживать на уровне 125 мл/ч с целью сохранения систолического АД выше 90 мм;

— при стабилизированном артериальном давлении — нифедипин 30 мг перорально дважды в день или нитроглицерин 1 таблетка под язык (через 20 минут, не более 3 раз);

— наложить венозные турникеты на бедра и плечи на 12 часов;

— внутривенно раствор эуфиллина 2,4% — 10 мл;

— дыхание через ткань, смоченную в этиловом спирте;

— тадалафил 10–20 мг дважды в день и силденафил 20 мг три раза в день — эффективны для предотвращения отека;

— в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании селективный β -агонист сальметерол (125 мг дважды в день) снижал частоту высотного отека легких;

— в стационарных условиях, когда сохранение сознания не играет роли, следует применить морфин для снижения давления в легочной артерии [1, 7].

***Н.В.!** Не применять более 1 вазодилатора одновременно.*

***Н.В.!** Использование фуросемида в условиях высокогорья не рекомендуется, поскольку при сниженном атмосферном давлении он не уменьшает отек мозга при гипоксии.*

Профилактика горной болезни

Общество «The Wilderness Medical Society» рекомендует альпинистам и горным туристам, которые путешествуют на высоте более 3000 м над уровнем моря, восходить не более чем на 300 м в день, с днем отдыха на каждые 1000 м.

Искусственное увеличение количества кислорода на 6 % в помещениях высокогорных метеостанций и обсерваторий.

Гипоксические палатки могут быть использованы для облегчения акклиматизации и предотвращения ОГБ, при условии, что достаточно продолжительные тренировки будут проводиться регулярно в течение соответствующего высоте восхождения количества недель.

Назначение аскорбиновой кислоты (500 мг), токоферола ацетата (200 мг) и липоевой кислоты (300 мг) перорально 2 раза в день за 3 недели до подъема в высокогорную зону и в течение 10 дней пребывания на высоте.

Адаптация организма к кислородной недостаточности представляет собой постепенно развивающийся процесс, способствующий повышению резистентности организма к гипоксии. Результатом адаптационного процесса является способность человека удовлетворительно выполнять свои обязанности при опасно низких концентрациях кислорода [10].

В первую очередь включаются механизмы, мобилизация которых приводит к стабилизации доставки в организм кислорода, что в значительной мере компенсирует его недостаток в среде обитания. К ним относятся легочную гипервентиляцию, активацию сердечной деятельности, увеличение в крови числа эритроцитов, повышение сродства гемоглобина к кислороду.

Важная роль принадлежит процессам, снижающим негативное влияние гипоксемии, направленным на улучшение транспорта кислорода к головному мозгу, миокарду и другим жизненно важным органам. Их вовлечение в процесс адаптации подтверждается расширением артерий и прекапиллярных сфинктеров (мозг, сердце и т.д.), увеличением капиллярных сетей, повышением проницаемости клеточных мембран для газов крови, повышением способности клеток к утилизации кислорода, что особенно характерно для поперечнополосатой мускулатуры и связано с увеличением содержания в саркомерах миоглобина.

На более поздних этапах адаптации к гипоксии подключаются механизмы повышения способности клеток и тканей к утилизации кислорода из крови с одновременным увеличением производства АТФ. Последнее обеспечивается за счет усиления аффинитета конечного фермента дыхательной цепи цитохромоксидазы к кислороду, вызванного количественными и качественными изменениями в митохондриальном компартменте. На этом этапе развития событий также допускается возможность временного улучшения в электронно-транспортной цепи процессов сопряжения окисления и фосфорилирования.

Важным механизмом адаптации к гипоксии справедливо считают увеличение анаэробной составляющей в ресинтезе АТФ, обусловленное активацией гликолитических реакций [11].

Асфиксия в замкнутом или полузамкнутом пространстве

Нормобарическая экзогенная гипоксия — вид механической асфиксии, который развивается вследствие ограничения поступления в организм кислорода с воздухом при нормальном барометрическом давлении.

Асфиксия в замкнутом пространстве является редким вариантом гипоксического/гиперкапнического повреждения. Асфиксия в полузамкнутом пространстве возникает в производственных условиях в 62 % случаев, при деятельности по техническому обслуживанию — в 13 %, в лабораториях, медицинских учреждениях и транспорте — в 6 %, по неустановленным причинам — в 14 % случаев. Подвержены риску нормобарической экзогенной гипоксии работники горнодобывающей отрасли, экипажи подводных лодок, водолазы и др. Методы употребления наркотических и токсических веществ, которые получили широкое распространение в девяностые годы прошлого столетия, являются причиной критических состояний или смерти не менее 20 % наркоманов и токсикоманов [12].

Причины асфиксии в замкнутом пространстве:

- ненадлежащий присмотр за детьми: самозакрывание в холодильниках, произведенных до 80-х годов прошлого столетия (типа «Днепр», «Донбасс», «Кристалл» и другие, которые невозможно открыть изнутри), барабанах стиральных машин, сейфах, шкафах, сундуках, герметичной таре и т.п.;
- детские игры (по той же причине) «в космонавтов» с надеванием на голову пластикового мешка, который при развившейся гипоксии ребенок не может снять самостоятельно;
- наркомания и токсикомания: помещение головы в пластиковый мешок с действующим веществом;
- случайное (или умышленное) закрывание людей в морозильных камерах, автоклавах, промышленных миксерах, насосном отсеке (реакторе);
- сексуальные извращения: асфиксиофилия, скарфинг;
- неисправности аквалангов, противогазов;
- выход из строя устройств воздушного обеспечения подводных лодок, батискафов, в отсеках кораблей, в помещениях танкеров;
- нарушение регенерации воздуха и/или подачи кислородной смеси для дыхания в летательных и глубоководных аппаратах, автономных костюмах (космонавтов, летчиков, водолазов, спасателей, пожарных);
- при неисправностях и выходе из строя медицинской дыхательной аппаратуры, барокамер;
- при несоблюдении методик искусственной вентиляции легких;
- обвалы и оползни на карьерах, в шахтах, в подземных коммуникациях;
- криминальные действия с целью убийства или пыток («игра в водолаза»): надевание на голову жертвы пластикового пакета или противогаза с перекрытым патрубком поступления отфильтрованного воздуха;
- асфиксия при погребении в лавине характеризуется дефицитом кислорода и гиперкапнией вследствие повторного вдыхания выдыхаемого воздуха [13];
- нелавинное снежное погребение (НЛСП), которое также называют снежной иммерсией нелавинной этиологии [2, 14].

Примеры объектов, где развивается асфиксия в замкнутом пространстве:

- бункеры, котлы, лифтовые шахты, смотровые колодцы (канализационные, ливневые, энергоснабжения и т.п.), цистерны, установки для сжигания, скрубберы (аппараты влажного пылеулавливания), канализационные коммуникации, трансформаторные своды, насосные станции, воздухонагреватели, шахты, подвалы, погреба;
- полузамкнутое пространство может быть образовано временными ограждениями (пластиковыми, брезентовыми покрытиями для защиты от природных факторов и/или консервации построек и сооружений);
- в помещениях во время пожара, когда кислород интенсивно расходуется, его недостаток может быть одним из факторов поражения, действие которого усиливается из-за образования токсичных продуктов сгорания;
- при обогреве помещения открытыми газовыми конфорками;
- углекислый газ может накапливаться в шахтах, колодцах, овощехранилищах, силосных и выгребных ямах, винных погребах с вытеснением кислорода [15];
- коррозия (ржавчина), ферментация или другие формы окисления поглощают кислород, что создает опасность в непроветриваемых помещениях;
- пребывание в атмосфере, загрязненной рудничным (шахтным) газом;
- пребывание вблизи азотных установок при массивном сбросе газа за короткое время, утечка из баллонов со сжатым азотом;
- экологическое удушье обычно возникает у людей, которые случайно попадают в обедненную кислородом зону.

Механизмы поражения при асфиксии в замкнутом/полузамкнутом пространстве характеризуются сочетанием гиперкапнии, гипоксии, гипоксемии.

Гипоксическая гипоксия развивается в тех случаях, когда общее барометрическое давление нормальное, но парциальное давление кислорода во вдыхаемом возду-

хе понижено. В этих случаях гипоксия может сочетаться с гиперкапнией. Умеренная гиперкапния оказывает благоприятный эффект (увеличение кровоснабжения мозга и сердца). Значительная гиперкапния сопровождается ацидозом, нарушением ионного равновесия, снижением насыщения артериальной крови кислородом [16].

Критерии гипоксической гипоксии:

- снижение pO_2 во вдыхаемом воздухе;
- снижение pO_2 в альвеолярном воздухе;
- снижение содержания и напряжения кислорода в артериальной крови;
- гипокания, которая сменяется гиперкапнией;
- уменьшение общего воздушно-венозного градиента pO_2 .

Молниеносная форма асфиксии развивается при дыхании чистым азотом или инертными газами (гелий, аргон и др.). В таких случаях в течение 45–90 секунд наступает потеря сознания и смерть. По данным американской правительственной комиссии по химической безопасности и расследованию несчастных случаев, за период с 1992 по 2002 год в США было зафиксировано 80 смертей от удушья азотом на промышленных предприятиях, а также в медицинских и научных учреждениях. В 2015 году губернатор Оклахомы первым подписал билль, узаконивающий казнь осужденных в газовой камере с помощью газообразного азота [2, 16].

Углекислый газ (диоксид углерода, CO_2) — в обычных условиях бесцветный газ, обладающий слегка кисловатым запахом и вкусом, хорошо растворим в воде, не горит. Этот газ слабо ядовит, является естественным стимулятором дыхательного центра. Удельный вес CO_2 равен 1,53, т.е. он в полтора раза тяжелее воздуха, поэтому он может появиться не только в выработках, где произошел пожар, но и в выработках, расположенных ниже, а также по пути движения вентиляционной струи. Углекислый газ в шахте обычно образуется при гниении крепежного леса, при грибковом обсеменении штреков в результате медленного окисления угля, выделяется непосредственно из горных пород и угля. Второстепенным

Таблица 1. Клинические проявления и последствия снижения содержания кислорода в воздухе (Yanisko P., Kroll D., 2012)

Содержание кислорода в воздухе, %	Время воздействия	Клинические проявления и последствия
20,9	Постоянно	Нормальное состояние здоровья
19,5	Постоянно	Установленный минимум концентрации для человека (US OSHA)
15–19,5	В течение 2–4 часов	Снижение трудоспособности: ранние симптомы у людей с проблемами циркуляции крови и сердечно-легочными заболеваниями
12–15	Через 3–5 минут	Аномальная усталость при физической нагрузке, эмоциональное расстройство, тахикардия, тахипноэ, нарушения мышления и внимания, снижение координации, ограничение возможности объективной оценки ситуации
10–12	Через 1–3 минуты	Дальнейшее нарастание частоты пульса и дыхания, головокружение, ментальный дефицит, цианоз губ
8–10	Через 1 минуту	Тошнота, рвота, судороги, потеря сознания
4–6	До 1 минуты	Кома через 40 секунд, конвульсии, остановка дыхания, смерть

источником образования CO₂ являются дыхание людей и взрывные работы [12].

Существуют местности на изломах земной коры, отличающиеся обильной растительностью. Размеры растений в таких местах значительно превышают таковые у обычных представителей флоры. Это связано с тем, что на дне этих не продуваемых ветром впадин накапливается углекислый газ, стимулирующий усиленный рост травы и кустарников. В «углекислотных», или «чертовых», местах можно наблюдать большое количество скелетов и трупов представителей местной фауны: буйная растительность привлекает мелких животных обилием пищи и укрытий, забегают туда и хищники, охотясь на них. Известны случаи гибели в таких местах людей. Чаше ими бывают пришлые люди, соблазнившиеся отдыхом в зеленом оазисе. Человек может достаточно долго находиться в таком месте без ущерба для здоровья, если уровень газа находится ниже его дыхательных путей, но стоит ему присесть или прилечь, и результат будет трагичным. Высокие концентрации углекислого газа стали причиной массовой гибели людей, которые жили возле вулканов. Озера Ниос и Киву образовались в кратерах, образованных «дремлющими» вулканами в Африке. Трещины и источники под кратерами питают озера и доставляют высокие концентрации углекислого газа, которые отравили целые деревни. Местные жители называют эти наземные облака углекислого газа без запаха *mazuku*, что означает «злой ветер». Дети чаще становятся жертвами, поскольку из-за низкого роста они дышат воздухом ближе к земле. В Италии существует Собачья пещера (Grotta del Cane) — небольшое карстовое образование в восточной части флегрейских полей рядом с Неаполем. Внутри пещеры находится фумарола, которая выделяет углекислый газ вулканического происхождения. Это известный аттракцион для туристов Гран-тура. Углекислый газ тяжелее воздуха, поэтому он скапливается в глубоких частях пещеры, при этом человек в вертикальном положении не испытывает никакого дискомфорта, а собака погибает.

За исключением тяжелых случаев, отравление углекислым газом обычно проходит без последствий, как только пострадавший начинает дышать нормальным атмосферным воздухом.

По действующим нормативам содержание CO₂ в функционирующих выработках не должно превышать

0,5 %, в исходящей струе шахты — 0,75 %, при проведении и восстановлении выработок по завалу — 1 % [16].

Метан является инертным соединением из группы парафиновых углеводородов, может вызвать отравление только в очень высокой концентрации или под высоким барометрическим давлением (из-за малой растворимости метана в воде и крови). CH₄ — газ без цвета, запаха и вкуса, слабо растворим в воде. Относительная плотность метана 0,554, т.е. почти в 2 раза меньше плотности воздуха, поэтому, выделяясь из угольного пласта и нередко из окружающих пород, при недостаточной вентиляции он скапливается в верхней части выработок.

Выявлено двухфазное действие метана на центральную нервную систему: после первоначального возбуждения наступает торможение. Вдыхание смеси метана и атмосферного воздуха (1 : 1) в течение 20–40 минут не приводило к гибели экспериментальных животных, у которых наблюдалось лишь повышение pH крови и снижение насыщения артериальной крови кислородом с 91,6 до 65,2 %. Накопление метана в воздухе до 25–30 %, соответствующее снижению содержания кислорода с 21 до 15–16 %, сопровождалось отчетливыми признаками кислородного голодания, при этом наблюдалось учащение пульса, увеличение объема дыхания, ослабление внимания, нарушение координации движений. При концентрации в атмосфере природного газа 80–90 % уже после 5–6 вдохов у человека наступала потеря сознания с исчезновением всех рефлексов.

Внезапные выбросы метана в угольных шахтах приводят к развитию острого кислородного голодания, которое характеризуется головной болью, головокружением, тошнотой, рвотой, общей слабостью, болями в области сердца. При легкой гипоксии, не сопровождающейся потерей сознания (или с кратковременной потерей), выявляются симптомы функциональных расстройств нервной системы по типу неврастения (80 % случаев), истерии (11 %), реактивного психоза (2,4 %). При гипоксии средней и тяжелой степени, когда потеря сознания продолжается от нескольких часов до суток и более, наблюдаются кровоизлияния в склеры глаз, симптомы органического поражения нервной системы с функциональной недостаточностью черепно-мозговых нервов, анизорефлексией, ослаблением или исчезновением брюшных рефлексов,

Таблица 2. Признаки отравления углекислым газом в зависимости от его концентрации во вдыхаемом воздухе

Содержание углекислого газа в воздухе, %	Время воздействия	Признаки отравления и последствия
1–1,5	Постоянно	Не оказывает патологического воздействия на человека
2–2,5	В течение нескольких часов (до 8 ч)	Учащается дыхание без заметных последствий
3–5	Около 20 минут	Увеличивается частота и глубина дыхания, шум в ушах, ощутимая пульсация крови в висках, одышка и общая слабость
5,5–8	5–15 минут	Сильные головные боли, головокружение, общее недомогание, обморок, потеря сознания
Свыше 10	1–2 мин	Потеря сознания, смерть

снижением или повышением тонуса мышц, появлением патологических рефлексов. Вследствие развития гипоксии миокарда отмечаются признаки выраженного ослабления сердечной деятельности: глухие тоны сердца, тахикардия, гипотония, наблюдаются признаки гипоксии на ЭКГ. Большую опасность представляют тяжелые поражения нервной системы, обусловленные затяжным течением гипоксической комы, нарушением окислительно-восстановительных процессов [17].

Основные клинические признаки:

- тахипноэ, одышка;
- сердцебиение;
- быстрая потеря сознания, гипоксический отек головного мозга;
- кашель, отек легких;
- полнокровие и кровоизлияния в различные органы и ткани.

Согласно нормативным документам, предельно допустимое содержание метана в воздухе исходящей из шахты или крыла вентиляционной струи — 0,75 %; в струе, исходящей из участка очистной и подготовительной выработки, — до 1 %; в струе, поступающей в очистные выработки и к подготовительным забоям, — до 0,5 %. Концентрация местных скоплений метана в очистных и подготовительных выработках кратковременно не должна достигать 2 %.

Заполнение выработок метаном при внезапных выбросах угля и газа резко снижает содержание кислорода в рудничном воздухе и делает его непригодным для дыхания. Поэтому метан принято считать газом удушающим. Так, при наличии его в воздухе в концентрации 24 % дыхание заметно затрудняется, а при 43 % содержание кислорода доходит до 12 %. Вдыхание воздуха, содержащего 50–80 % метана при нормальном количестве кислорода, вызывает сильную головную боль и сонливость.

Минимально допустимая объемная доля кислорода в шахтном воздухе — 20 % [18].

Медицинская помощь на догоспитальном этапе:

- освобождение пострадавших из замкнутого/полузамкнутого пространства;
- вынос/вывоз пострадавших из очагов атмосферы с низким содержанием кислорода, очень большим содержанием азота, двуокиси углерода, метана и т.п.;
- при необходимости — проведение ИВЛ, интубация трахеи;
- при невозможности ГБО — ингаляция через лицевую маску 100% увлажненного кислорода в первый час, уменьшая концентрацию O_2 в последующие часы на 20–30 % до достижения нормального атмосферного содержания;
- при устойчивой гипотензии (АД сист. < 90 мм рт.ст.) — инфузия дофамина со скоростью 10–15 мкг/кг/мин;
- противоотечная и дегидратационная терапия: инфузионная терапия ограничена до 400–600 мл (растворы глюкозы противопоказаны), дексаметазон или бетаметазон — до 12 мг в/в, фуросемид (при гипер- и нормотензии) 2–4 мл 1% раствора или торасемид 20 мг в/в;
- при возбуждении или судорожной готовности — диазепам (сибазон) 0,5% 2,0 мл в/в.

Квалифицированная медицинская помощь:

— При отсутствии адекватного спонтанного дыхания — продолжается ИВЛ в режимах, которые позволяют поддерживать нормоксию и нормокапнию.

— При отсутствии восстановления сознания — проведение гипербарической оксигенации в режиме до 2,5 атм. в течение 90 мин, продолжительность компрессии и декомпрессии по 10–15 мин со скоростью 0,1 атм. в 1 минуту.

— Инфузионная терапия в рестриктивном режиме (25–30 % от суточной потребности).

— При повышении давления в легочной артерии (высоком центральном венозном давлении) назначают средства, уменьшающие венозный возврат к сердцу (только при отсутствии гипотензии): нитроглицерин, теofilлин (зуфиллин) 2,4% 3 мг/кг, спазмолитики, ганглиоблокаторы короткого действия.

— Большие дозы кортикостероидов (800–1000 мг гидрокортизона, или 12–24 мг дексаметазона, или 12–20 мг бетаметазона, или 150–180 мг преднизолона в сутки).

— Фуросемид (при гипер- и нормотензии) 4–8 мл 1% раствора или торасемид 4 мл 0,5% раствора внутривенно.

— При психомоторном возбуждении — препараты седативного действия диазепам (сибазон) 0,5% 2–4 мл (далее по 2 мл в/в до получения эффекта), натрия оксибутират 20% 10–20 мл в/в капельно в 0,9% растворе натрия хлорида.

— Раннее назначение гепарина (10 000 ЕД в сутки) или эноксапарина 0,4 мл п/к и дезагрегантов (пентоксифиллин 5–10 мл 2% раствора в/в ежедневно) [1, 19].

— Введение антигипоксантов: мельдоний (вазопро, милдронат) — 5,0 мл в/в, тиотриазолин — 2–4 мл в/в, аскорбиновая кислота — 1–3 мл 5% раствора для внутривенного капельного введения; разовую дозу растворяют в 50–100 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят путем медленной инфузии со скоростью 30–40 капель в 1 минуту [11].

— Дезапур в дозе 10 мг/кг и мексидол в дозе 100 мг/кг показали выраженную антигипоксическую активность при гиперкапнической гипоксии — в 2,35 и 2,29 раза соответственно.

— Внутривенная и внутрикишечная оксигенация.

— Лечение постгипоксической/постаноксической энцефалопатии: цитиколин 2000 мг на 200 мл изотонического солевого раствора в/в капельно медленно (до 20 капель в 1 минуту) в течение 24 часов; холина альфосцерат по 1000 мг в первые 14–20 дней после эпизода в/в капельно 2–3 раза в сутки; амантадина сульфат (ПК-Мерц) по 200 мг 2 раза в сутки в/в капельно в течение 5 суток (скорость введения одного флакона — не менее 180 минут) [1, 20].

Осложнения:

— Коматозные состояния (в зависимости от степени угнетения функций мозга и уровня регуляции сохранившихся функций):

- состояние декортикации, подкорковая кома;
- переднестволовая (диэнцефально-мезенцефальная), или «гиперактивная», кома;

- заднестволовая, или «вялая», кома;
- терминальная (запредельная) кома.
- Состояния частичного нарушения сознания:
 - сомноленция;
 - оглушение;
 - сопор.
- Синдромы диффузного органического поражения:
 - тяжелая постгипоксическая энцефалопатия (с мнестическими, зрительными, мозжечковыми расстройствами);
 - умеренно выраженная постгипоксическая энцефалопатия;
 - астенические состояния (постгипоксическая астенія с явлениями гипо- и гиперстении).

Профилактика:

- надлежащий присмотр за детьми и лицами с ограниченными возможностями;
- соблюдение нормативов и техники безопасности при работе на промышленных объектах, транспорте, в бытовых условиях, при занятии экстремальными видами спорта и развлечениях;
- никогда не оставаться в одиночестве в экстремальных условиях;
- при невозможности покинуть замкнутое помещение рассыпать по полу известь (при ее наличии);
- использовать лавинный airbag — единственный вид средств лавинной безопасности, препятствующий погребению [13];
- при попадании под лавину использовать устройство обеспечения искусственного воздушного кармана (AAPD), при этом выдыхаемый воздух отводится в пространство позади пострадавшего [21].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Yekhalov V.V., Khobotova N.V. *Asphyxia due to reduced oxygen content in the environment. Conceptual options for the development of medical science and education: Collective monograph.* Lublin, Poland; Riga: Baltija Publishing, 2020. P. 232-249. doi: 10.30525/978-9934-588-44-0/12.
2. Ехалов В.В., Волков О.О., Дзяк Л.А., Зозуля О.О., Клигуненко О.М., Лященко О.В., Седінкін В.А., Станін Д.М. *Механічна асфіксія.* Дніпро: ЛІРА, 2019. С. 105-120.
3. Литвицкий П.Ф. *Гипоксия. Вопросы современной педиатрии.* 2016. Т. 15. № 1. С. 45-58. <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i1.1499>.
4. Полутова Н.В., Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В. и др. *Асфиксия: стадии нарушения внешнего дыхания, механизмы развития. Лекция 12. Научное обозрение. Медицинские науки.* 2017. № 2. С. 57-60.
5. Yekhalov V., Khobotova N. *Strangulation Asphyxia. New stages of development of modern science in Ukraine and EU countries: monograph.* Riga, Latvia: Baltija Publishing, 2019. P. 21-38. doi: <https://doi.org/10.30525/978-9934-588-15-0-66>.
6. Yekhalov V., Khobotova N. *Obturator Asphyxia. Development of modern science: the experience of European countries and prospects for Ukraine: 3rd ed.* Riga, Latvia: Baltija Publishing, 2019. P. 293-307. doi: https://doi.org/10.30525/978-9934-571-78-7_47.
7. Muza S.R., Fulco C.S., Cymerman A. *Altitude Acclimatization Guide. US Army Research Inst. of Environmental Medicine Thermal and Mountain Medicine Division Technical Report USARIEM-TN-04-05, 2004.* Режим доступу до журн.: <http://archive.rubicon-foundation.org/7616>.
8. Ехалов В.В., Хоботова Н.В. *Неотложная помощь при обтурационной асфиксии: клиническая лекция. Медицина неотложных состояний.* 2020. Т. 16. № 4. С. 25-32. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0586.16.4.2020.207929>.
9. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 1269 від 05.06.2019: *Екстрена медична допомога: догоспітальний етап. Новий клінічний протокол.* Київ, 2019. С. 276-279.
10. Luks A.M., Auerbach P.S., Freer L. et al. *Wilderness Medical Society Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Acute Altitude Illness. Wilderness & Environmental Medicine.* 2019. 00 (00). P. 1-16. doi: 10.1016/j.wem.2019.04.006.
11. Сосин Д.В., Шалаева О.Е., Евсеев А.В. и др. *Механизмы формирования острой экзогенной гипоксии и возможности ее фармакологической коррекции антигипоксантами. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* 2015. Т. 13. № 1. С. 3-24.
12. Ботезату Г.А., Мутый Г.Л. *Асфиксия (несчастные случаи, казуистика, заболевания). Отв. ред. П.И. Максимов. Кушинец: Штинниа, 1983. 96 с.*
13. Hohlrieder M., Brugger H., Schubert H.M. *Pattern and Severity of Injury in Avalanche Victims. High Altitude Medicine & Biology.* 2007. V. 8. № 1. P. 56-61.
14. Tilburg C., Grissom C.K., Zafren K. et al. *WMS Practical Guide for the Prevention and Treatment of Snow Burial from Avalanches and in Avalanche-Related Cases. Wilderness & Environmental Medicine.* 2017. № 28. P. 23-42.
15. Виттер В.И., Вавилов А.Ю., Бабушкина К.А. и др. *Механическая асфиксия: судебно-медицинская диагностика и оценка: учебно-методическое пособие.* Ижевск, 2016. 86 с.
16. Yanisko P., Kroll D. *Use Nitrogen Safety. Chemical Engineering Progress.* March, 2012. P. 44-48.
17. Калинина Е.Ю. *Судебно-медицинская экспертиза отравлений бытовым газом (экспериментально-клиническое исследование): Автореф. дис... д-ра мед. наук.* СПб., 2017. 38 с.
18. Калинина Е.Ю., Ягмуров О.Д., Сетко Н.П. *Судебно-медицинская экспертиза интоксикаций бытовым и серосодержащим природным газом: пособие для врачей.* М.: Издательский дом Академии естествознания, 2016. 109 с.
19. Ехалов В.В., Хоботова Н.В., Криштафор Д.А. *Повешение: патофизиологические и клинические аспекты, маршрут пострадавшего. Медицина неотложных состояний.* 2020. Т. 16. № 1. С. 100-108. doi: 10.22141/2224-0586.16.1.2020.196937.
20. Никонов В.В., Савицкая И.Б., Нудьга А.Н. и др. *Постгипоксическая энцефалопатия: возможности коррекции. Медицина неотложных состояний.* 2008. № 4 (17). С. 65-71.
21. Brugger H., Sumann G., Meister R. et al. *Hypoxia and hypercapnia during respiration into an artificial air pocket in snow: implications for avalanche survival. Resuscitation.* 2003. № 58 (1). P. 81-88.

Получено/Received 09.02.2021

Рецензировано/Revised 18.02.2021

Принято в печать/Accepted 22.02.2021 ■

V.V. Yekhalov, V.A. Sedinkin, O.V. Kravets
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Asphyxia with a reduced oxygen content in the environment (clinical lecture)

Abstract. Asphyxia due to a decrease in oxygen concentration in the inhaled air is not common. Nevertheless, the mass media fairly regularly inform the population about its episodes in wine cellars, silos, and children in closed spaces. Quite a serious problem is exogenous hypoxia in miners as a result of accidents with the release of firedamp, carbon dioxide poisoning of submarine crews in case of failure of ventilation systems. The modern extreme sports enthusiast who are actively engaged in mountain tourism and mountaineering, speleology (including diggers), amateur piloting of sports aircraft and balloons, diving, etc. are subject to such lesions. In the available special literature sources on the topic "Asphyxiation due to a decrease in the concentration of oxygen in

the environment", there are almost no reports related to lifetime pathogenetic characteristics, diagnosis, and the basics of providing medical care to such victims. There are isolated recommendations on the provision of medical care for mountain sickness, while other options for exogenous asphyxia are considered only from the standpoint of forensic medical examination, in most cases — posthumously. Based on isolated domestic and foreign research works, personal theoretical and clinical experience, we have developed an algorithm for diagnosis and medical care at the stages of the route of a victim with exogenous hypoxia.

Keywords: asphyxia; exogenous hypoxia; mountain sickness; carbon dioxide poisoning

Єхалов В.В., Седінкін В.А., Кравець О.В.
Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Асфіксія при зниженому вмісті кисню в навколишньому середовищі (клінічна лекція)

Резюме. Асфіксія в результаті зниження концентрації кисню у вдихуваному повітрі зустрічається не часто. Проте засоби масової інформації досить регулярно інформують населення про її епізоди у винних погребах, силосних ямах, а в дітей — у закритих просторах. Досить серйозну проблему становить екзогенна гіпоксія у шахтарів як наслідок аварій із викидом рудничного газу, отруєння вуглекислим газом екіпажів підводних човнів при відмові вентиляційних систем. Схильні до таких уражень сучасні екстремали, які активно займаються гірським туризмом і альпінізмом, спелеологією і спелестологією (у т.ч. дигерством), аматорським пілотуванням спортивних літаків і аеростатів, дайвінгом тощо. У доступних спеціальних літературних джерелах за темою «Асфіксія внаслідок

зниження концентрації кисню в довкіллі» майже відсутні повідомлення про прижиттєві патогенетичні особливості, діагностику та основи надання медичної допомоги таким постраждалим. Існують поодинокі рекомендації з питань надання медичної допомоги при гірській хворобі, інші ж варіанти екзогенних асфіксій розглядаються тільки з позицій судово-медичної експертизи, у більшості випадків — посмертно. На підставі одиничних вітчизняних і зарубіжних науково-дослідних робіт, особистого теоретичного і клінічного досвіду ми розробили алгоритм діагностики та медичної допомоги на етапах маршруту потерпілого з екзогенної гіпоксією.

Ключові слова: асфіксія; екзогенна гіпоксія; гірська хвороба; отруєння вуглекислим газом

Ніконов В.В.¹, Лизогуб К.І.¹, Лизогуб М.В.²¹Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, м. Харків, Україна²ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України», м. Харків, Україна

Інфузійно-трансфузійна терапія: основні аспекти

Резюме. Правильний вибір стратегії і тактики інфузійної терапії — неодмінна складова успішного ведення пацієнтів у критичному стані. Інфузійна терапія є одним з основних методів підтримки життєво важливих функцій пацієнтів у періопераційному періоді. У практичній діяльності лікаря виникають обґрунтовані сумніви щодо доцільності й безпечності застосування різних розчинів для інфузійної терапії. І те і інше — основоположні принципи проведення інфузійної терапії, і зміни, що відбулися, звичайно ж, потребують осмислення з позицій доказової медицини. Використання збалансованих розчинів кристалолідів є безпечним, дає клінічний ефект, їх застосування передбачене рекомендаціями *British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients*.

Ключові слова: інфузійно-трансфузійна терапія; збалансовані розчини кристалолідів; Плазмовен; гідроксіетилкрахмаль

Інфузійно-трансфузійна терапія (ІТТ) залишається однією з найбільш широко обговорюваних і актуальних тем. Квінтесенція сучасних практичних рекомендацій з проблем інфузійної терапії, мабуть, міститься у двох міжнародних посібниках *British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients*, розроблених членами BAPEN Medical — a Core Group of BAPEN, the Association for Clinical Biochemistry, the Association of Surgeons of Great Britain and Ireland, the Society of Academic and Research Surgery, the Renal Association and the Intensive Care Society у 2011 р. [1]. Основна мета інфузійної терапії — підтримувати або відновлювати ефективний об'єм циркулюючої крові (ОЦК). Підтримка ефективного об'єму циркулюючої крові й тиску є ключовим компонентом забезпечення адекватної перфузії органів, з уникненням ризиків, пов'язаних з гіпо- або гіперперфузією тканин. Щодо періопераційної інфузійної терапії можна зробити неминучі висновки: як гіпер-, так і гіпогідратація — це неприпустимо, і наші припущення щодо вихідного волемічного статусу пацієнтів можуть бути неправильними [2]. Інфузійно-трансфузійна терапія широко використовується лікарями-анестезіологами в періопераційному періоді, у відділенні інтенсивної терапії, а також на

догоспітальному етапі. На сьогодні методи управління інтраопераційним об'ємом внутрішньовенних інфузій, що виходять з узагальнюючих формул, заснованих на масі тіла в одиницю часу й модифікованих залежно від передбачуваної величини хірургічної травми [3], не підтримуються відомими фізіологічними принципами. Численні дослідження показали, що інфузійну терапію необхідно проводити під гемодинамічним моніторингом, що зменшує ускладнення в післяопераційному періоді [4]. Потреба у внутрішньовенній інфузії виникає тоді, коли інші методи поповнення дефіциту рідини (*per os* або через зонд) стають неможливими. Це стосується інтраопераційного періоду й ситуації неможливості ентéralного прийому рідини (наприклад, у пацієнтів із шоком або на початкових етапах післяопераційного періоду після великих операцій на органах черевної порожнини) або станів, що супроводжуються нудотою, блюванням або діареєю. Фізіологічний стан пацієнта в цілому й гемодинамічна стабільність зокрема визначають потребу в підтримці серцево-судинної системи, включно з інфузійною терапією і використанням вазоактивних препаратів (вазопресорів, вазодилаторів) та інотропів. Конкретні гемодинамічні цілі включають підтримку адекватного обсягу крові й перфузій-

ного тиску для підтримки серцевого викиду, тканинного кровотоку й адекватної доставки кисню. Ресусcitaція зазвичай є першою лінією гемодинамічної підтримки, тому що зниження ефективного об'єму циркулюючої крові найчастіше супроводжує хірургічну травму. Однак рідинна терапія лише побічно впливає на серцеву й судинну функції. Оптимізація доставки кисню і забезпечення видалення метаболічних продуктів потребує комбінації індивідуалізованої інфузійної терапії. Інфузійна терапія безпосередньо збільшує обсяг судинного русла, згодом зазвичай покращує глобальну й регіональну перфузію, підвищує артеріальний тиск, якщо є реакція на переднавантаження, а також доставку кисню й оксигенацію тканин. Однак ці зміни значною мірою залежать від початкового стану серцево-судинної системи [5]. З цієї причини не рекомендується імперативне призначення розчинів або використання вазопресорів без попереднього розуміння серцево-судинного резерву пацієнта. З огляду на ці фізіологічні принципи оптимізація гемодинаміки вимагає, щоб анестезіолог розглянув три конкретних методи лікування для кожного пацієнта:

- 1) інфузія для корекції дефіциту об'єму циркулюючої крові й доставки кисню;
- 2) вазопресори й вазодилататори для корекції артеріального тиску й судинного тонуусу;
- 3) інотропна підтримка, коли серцевий викид залишається недостатнім, незважаючи на оптимізацію об'єму [2].

Періопераційна оцінка змін об'єму крові складна, вона вимагає оцінки декількох клінічних і фізіологічних подій, що супроводжують серйозну операцію. Стандартні пристрої гемодинамічного моніторингу не можуть виявити приховану гіповолемію [6], що часто виникає під час операції і сприяє недостатній перфузії тканин і розвитку післяопераційних ускладнень. Тахікардія вважається класичною ознакою гіповолемії, але оцінка внутрішньосудинного об'єму на підставі даних про частоту серцевих скорочень не має достатньої чутливості й специфічності [7]. Періопераційна гіповолемія шкідлива для функції органів, тому що нормальні адаптивні механізми викликають звуження периферичних судин для підтримки кровотоку до серця й мозку, спричиняючи ішемію інших органів і хірургічних тканин. Хірургічні пацієнти мають кілька факторів, що сприяють зниженню ефективного об'єму циркулюючої крові, включно з передопераційним голодуванням, очисними клізмами (інколи — гіпертонічними), анестетиками й вентиляцією з позитивним тиском. Пацієнти, які перебувають під впливом анестезії, часто мають функціональний дефіцит внутрішньосудинного об'єму [8]. З іншого боку, великі обсяги внутрішньовенної рідини можуть викликати ускладнення через утворення набряку тканин. Надмірне введення рідини може порушити легеневу, серцеву, шлунково-кишкову й ниркову функцію, сприяючи розвитку післяопераційних ускладнень, призводячи до більш тривалого одужання [9, 10]. У періопераційному періоді чутливість до проведеної інфузійної терапії найбільш ефективно оцінюється за допомогою динамічних гемодинамічних індексів. Вони повинні бути виміряні в єдиній формі до і одразу ж після початку ІТТ [11]. У даний час використовуються динамічні

індекси, що відображають зміни систолічного тиску, пульсового тиску, ударного об'єму й плетизмографічної форми хвилі. Клінічна корисність динамічних параметрів обмежена багатьма поєднаними факторами, які повинні чітко розуміти клініцисти, що використовують їх [12]. Статичні параметри (наприклад, діастолічний діаметр правого або лівого шлуночка), отримані за допомогою безстравохідної ехокардіографії, не використовуються для прогнозування реакції на об'єм [13]. Хоча динамічні індекси дуже добре підходять для прогнозування реакції на об'єм, може знадобитися вимірювання змін серцевого викиду (ΔCO) або ударного об'єму (ΔSV), щоб гарантувати ефективність і якість проведення ІТТ [14]. Динамічні індекси можуть використовуватися для прогнозування того, коли можна призначити інфузійну терапію і коли її слід припинити. Інфузійну терапію слід припинити, коли пацієнт досягає тієї точки на своїй кривій Франка — Старлінга, після якої подальша об'ємна терапія не збільшує ударний об'єм серця (динамічний індекс $< 10\%$, ΔSV або $\Delta CO < 10\%$). Неодноразово було показано, що динамічні індекси точно відображають чутливість до рідини й роблять це краще, ніж зазвичай використовувані статичні гемодинамічні параметри. Ці параметри були перевірені й використовуються для керування інфузійною терапією в різних хірургічних пацієнтів, у тому числі у хворих, які перенесли велику абдомінальну [15], нейрохірургічну [16], судинну операцію. Були проведені численні дослідження з оцінки ризиків і переваг конкретних типів рідин і розробки альтернативних рішень щодо відновлення ефективного обсягу кровообігу й покращання мікроциркуляторного кровотоку.

Кінцевими цільовими точками інфузійної терапії у хірургічних хворих є: досягнення ОЦК, відновлення тканинної перфузії, забезпечення адекватного транспорту кисню. У даний час, як вже було сказано, існує кілька генеральних стратегій або режимів інфузійної терапії. Метою ліберальної стратегії є підтримка адекватного ОЦК для забезпечення системного транспорту кисню й відновлення перфузії тканин, що досягається введенням великих обсягів інфузійних середовищ (переважно незбалансованих кристалоїдів). Ця стратегія передбачає агресивне заповнення дефіциту ОЦК, вона заснована на переконанні в тому, що видільна система може компенсувати будь-який надлишок об'єму рідини, а введення будь-якого обсягу інфузійних середовищ є безпечним на відміну від застосування вазопресорів. Використання ліберальної стратегії в хірургії супроводжується переміщенням рідини із судинного сектора. Прямі й непрямі вимірювання ОЦК показали переміщення від 3 до 6 л рідини в інтерстиціальний простір за періопераційний період. На сьогодні ліберальний метод застосовується обмежено. Мета рестриктивної стратегії інфузійної терапії — забезпечення стабільної системної гемодинаміки шляхом швидкого відновлення ОЦК з уникненням надмірного накопичення рідини в інтерстиціальному просторі. Надзвичайно уважно слід ставитись до пацієнтів групи високого ризику. Для оптимізації гемодинаміки й волемічного статусу в таких пацієнтів доцільно використовувати Goal-directed fluid therapy. При цьому інфузійна терапія повинна бути спрямована на досягнення максимального ударного

об'єму при шоку. Застосування інфузійних протоколів, заснованих на обмеженні обсягів інфузійних середовищ, при великих хірургічних втручаннях дозволило: знизити частоту періопераційних ускладнень (кардіопульмональних подій, післяопераційного парезу кишечника), уникнути проведення замісної ниркової терапії, скоротити час загального загоєння післяопераційних ран, у тому числі анастомозів, знизити терміни перебування хворих у відділеннях інтенсивної терапії і стаціонарі, зменшити післяопераційну й госпітальну летальність (Nisanevich V. et al., 2005). Вибір стратегії інфузійної терапії визначається ризиками пацієнта й обсягом хірургічного втручання. При високих ризиках і великих абдомінальних операціях необхідна цілеспрямована або рестриктивна інфузійна терапія. Для заміщення крововтрати при гіповолемії для запобігання розвитку ятрогенних ускладнень у сучасній світовій практиці рекомендується застосовувати плазма-адаптовані збалансовані розчини.

Фізіологічно збалансований розчин повинен (за Zander R., 2006) містити всі електроліти у відповідних плазмі концентраціях, адекватну кількість донаторів резервної лужності (бікарбонат або його попередники), бути ізотонічним. Такий збалансований розчин автоматично коригує будь-який електролітний дисбаланс у всьому позаклітинному секторі організму пацієнта. Перевантаження об'ємом, натрієм і хлоридом вважається в даний час провідною причиною збільшення летальності й подовження термінів госпіталізації [17]. У США щорічно понад 8000 пацієнтів гинуть від набряку легенів, причиною якого, шляхом виключення всіх інших чинників, визнається перевантаження об'ємом [18]. Доведено, що в пацієнтів усього лише з першою стадією ниркового пошкодження періопераційне перевантаження об'ємом призводить до двократного збільшення летальності. Британські рекомендації було піддано оновленню, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee of European Medicines Agency (PRAC EMA) висловився проти використання гідроксіетилкрахмалу (ГЕК) в опікових пацієнтів, хворих на сепсис, і пацієнтів, які перебувають у критичному стані, залишивши, по суті, єдине показання до застосування обговорюваного класу лікарських препаратів — «гіповолемія внаслідок гострої масивної крововтрати» [19]. Німецьке товариство з вивчення сепсису (DSG) прокоментувало положення таким чином: «неможливо схвалити цю рекомендацію»; «відсутні дані, які могли б підтвердити безпеку застосування колоїдів для плода, вагітних і годуючих матерів, тому застосування колоїдів в обговорюваній категорії має бути обмежене тільки екстреною ситуацією (клас рекомендації А)». Для ПТТ у палатах інтенсивної терапії слід використовувати збалансовані розчини кристалоїдів [20]. Після аналізу наявних доказів 14 червня 2013 року Комітет з оцінки ризиків фармаконагляду (PRAC) Європейського агентства з лікарських засобів (EMA) дійшов висновку, що застосування розчинів ГЕК необхідно різко обмежити. FDA США рекомендувало не застосовувати продукти ГЕК у пацієнтів у критичному стані або пацієнтів, які мають ниркову дисфункцію [21]. Можливі механізми гострого пошкодження нирок і порушення коагуляції (обидва можуть призвести до летального кінця) можна пояснити

таким чином: кілька досліджень *in vitro* показали, що розчини ГЕК негативно впливають на життєздатність клітин проксимальних відділів каналців людини, що може прискорити пошкодження нирок. Точний механізм цієї токсичності залишається невідомим. Встановлено, що розчини ГЕК можуть змінювати коагуляцію, негативно діючи на фактор фон Віллебранда й агрегацію тромбоцитів, що негативно впливає на утворення згустку [22]. Також було висловлено припущення, що після введення препаратів ГЕК відбувається зниження рівнів фактора VIII і пролонгування активованого часткового тромбопластинового часу, і всі ці чинники в сукупності роблять свій внесок у порушення параметрів гемостазу [23], так що тільки 13 % клініцистів у США використовують колоїдну терапію для лікування гіповолемії [24].

Не варто використовувати й ізотонічний розчин NaCl з метою поповнення обсягу в періопераційному періоді. Дане положення також повністю стосується лікування в палатах інтенсивної терапії (клас рекомендації А) [20]. «Фізіологічний» розчин — це 0,9% розчин натрію хлориду. Він не є фізіологічним, тому що містить тільки іони Na^+ і Cl^- , що не відповідає електролітному складу плазми, не містить донаторів резервної лужності, концентрація іонів Cl^- у ньому перевищує фізіологічну концентрацію в плазмі. Використання великих обсягів розчину NaCl загрожує розвитком гіперхлоремічного метаболічного ацидозу, що може призвести до зменшення швидкості клубочкової фільтрації, сечовипускання й системної вазодилатації. 100 % експертів (рідкісний випадок) підтримали заборону на використання фізіологічного розчину. Гіпернатріємія і гіперхлоремія — стани, які важко піддаються лікуванню навіть з використанням замісної ниркової терапії [25]. British consensus guidelines on intravenous fluid therapy for adult surgical patients (GIFTASUP), присвячений інфузійній терапії у хірургічних хворих, зазначив: «...внаслідок ризику розвитку гіперхлоремічного ацидозу при заміщенні втрат рідини або проведенні масивної інфузійної терапії кристалоїдами необхідно використовувати збалансовані розчини, за винятком випадків гіпохлоремії, наприклад, при блюванні або назогастральному дренуванні» [26].

При тяжкому шоку відстрочення відновлення об'єму інфузійної терапії є неприпустимим. Інфузійна ресусцитація при шоку знижує смертність, якщо здійснюється протягом години після потрапляння пацієнта в пункт невідкладної допомоги [27].

На ринку України представлений збалансований кристалоїдний розчин Плазмовен. Цей лікарський засіб є ізотонічним розчином електролітів, у якому концентрації електролітів відповідають їх плазмовим концентраціям. Він застосовується для корекції втрат зовнішньоклітинної рідини (тобто втрати води й електролітів у пропорційній кількості). Метою введення розчину є відновлення й підтримання нормальних осмотичних умов у зовнішньоклітинному й внутрішньоклітинному просторі. Аніонний склад лікарського засобу являє собою збалансовану комбінацію хлоридів, ацетатів і малатів, що запобігає виникненню метаболічного ацидозу [28].

Плазмовен найбільш фізіологічно відповідає складу плазми крові й міжклітинної рідини, препарат збалансований за складом електролітів, що важливо при проведенні інфузійної терапії в пацієнтів у критичному стані [29]. Також до переваг лікарського засобу Плазмовен слід віднести те, що він містить як буферні основи ацетат і малат, які мають низку суттєвих переваг порівняно з іншими аніонами, а саме:

— витрати кисню (O_2) для утворення бікарбонату нижчі при використанні малату (1,5 моль/моль) та ацетату (2 моль/моль), якщо порівняти з лактатом (3 моль/моль). Метаболізм ацетату викликає утворення лише однієї молекули CO_2 на дві молекули O_2 [30];

— ацетат заміщує жири як окиснювальне паливо без впливу на окиснення глюкози. Він є джерелом енергії, що становить 209 ккал/моль. Ацетат і малат метаболізуються у м'язах, у той час як лактат — переважно в печінці. Метаболізм ацетату не змінюється у хворих на цукровий діабет, як не змінюється у таких хворих і рівень глюкози й інсуліну. Цей показник не має відмінностей у людей різних вікових груп. Олужнювальний ефект ацетату проявляється дуже швидко, і порівняно з лактатом ацетат метаболізується значно швидше. Олужнювальний ефект малату значно повільніший, ніж ацетату, що робить саме комбінацію «ацетат + малат» найбільш доцільною для застосування у хворих з тяжким перебігом коронавірусної інфекції, що характеризується метаболічним ацидозом і гіпоксією; важливими є і швидкий, і відстрочений ефекти щодо нормалізації рН крові у цієї категорії пацієнтів.

До недавнього часу лактат як буферна основа був одним з найбільш часто використовуваних компонентів багатьох інфузійних розчинів, зокрема розчину Рінгера лактату (розчину Хартмана). Проте на сьогодні встановлено низку недоліків використання лактату, особливо в пацієнтів з підвищеною його концентрацією в плазмі (лактатацидозом). У процесі основного обміну міокард, м'язи, мозок, слизові оболонки кишечника й еритроцити виробляють за 1 год приблизно 1 ммоль лактату на 1 кг ваги тіла, і більше половини цієї кількості метаболізується в печінці [9, 10]. Метаболічно здорові добровольці, яким болюсно вводили 330 ммоль лактату, демонстрували збільшення споживання кисню майже на 30 %. Близько 20 % лактату, який виробляється в організмі, використовується у процесі глюконеогенезу, а близько 80 % окиснюється.

Лактатацидоз — стан, зумовлений диспропорцією між збільшенням утворення лактату в тканинах і порушенням його метаболізму в печінці [31, 32]. У пацієнтів з вираженою гіпоксією організм не в змозі збільшувати витрати кисню на метаболізм лактату, введенного зовні. Тобто при лактатацидозі розчин Рінгера лактату буде лише посилювати стан уже наявного ацидозу, призводячи до ділюційного ацидозу. Крім того, застосування інфузійних розчинів з лактатом буде перешкоджати використанню його як важливого маркера гіпоксії.

Згідно з останніми настановами (наказ МОЗУ № 722 «Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19)») рекомендовано віддавати перевагу використанню буферних/збалансованих кристалічних розчинів над незбалансованими (0,9% NaCl) для

реанімації пацієнтів з COVID-19 і шоком. Лише в разі обмеженого доступу до буферних розчинів 0,9% NaCl залишається раціональною альтернативою [33].

Крім того, COVID-19 характеризується суттєвим зниженням рівня малатів, які, за результатами останніх досліджень, навіть пропонуються до розгляду як прогностичний маркер негативного розвитку коронавірусної інфекції [34]. Як уже відомо з останніх публікацій, у більшості пацієнтів з COVID-19 при тяжкому перебігу захворювання відзначали лактатацидоз, гіпоксію, патологічні зміни багатьох органів і систем організму [35]. Крім того, до тяжкого перебігу COVID-19 більш схильні пацієнти літнього віку, особливо ті, які мають супутню патологію, зокрема декомпенсований перебіг цукрового діабету, пацієнти з хронічними захворюваннями печінки, нирок, хронічними серцево-судинними захворюваннями тощо [36].

Застосування збалансованих кристалічних розчинів, прикладом яких є Плазмовен, може сприяти мінімізації загрози набряку тканин, стабілізації кислотно-лужного стану (ацетат і малат метаболізуються протягом 11,5 год), забезпечує мінімальні витрати кисню в процесі корекції метаболічного ацидозу, демонструє антигіпоксичні властивості, оскільки ацетат і малат є енергетичними субстратами циклу Кребса, має дезінтоксикаційну й антиоксидантну дію завдяки тому, що малат є субстратом орнітинового циклу сечовини (бере участь у зв'язуванні аміаку в м'язовій тканині) і збільшує біодоступність сукцинату, сприяє зниженню ступеня структурних пошкоджень органів-мішеней.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Powell-Tuck J., Gosling P., Lobo D.N. et al. *British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients. GIFTASUP. 2011.* http://www.bapen.org.uk/pdfs/bapen_pubs/gifasup.pdf
2. Camacho Navarro L.H., Bloomstone J.A., Costa Auler J.O. Jr, Cannesson M., Rocca G.D., Gan T.J., Kinsky M., Magder S., Miller T.E., Mythen M., Perel A., Reuter D.A., Pinsky M.R., Kramer G.C. *Perioperative fluid therapy: a statement from the international Fluid Optimization Group. Perioper. Med. (Lond). 2015 Apr 10. Vol. 4. Article № 3. Doi: 10.1186/s13741-015-0014-z.*
3. Kaye A.D., Riopelle J.M. *Intravascular fluid and electrolyte physiology. Miller's Anesthesia. 7th ed. Missouri: Churchill Livingstone, 2009. P. 1705-37.*
4. Hamilton M.A., Cecconi M., Rhodes A. *A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. Anesth. Analg. 2011. 112. 1392-402.*
5. Chawla L.S., Ince C., Chappell D., Gan T.J., Kellum J.A., Mythen M. et al. *Vascular content, tone, integrity, and haemodynamics for guiding fluid therapy: a conceptual approach. Br. J. Anaesth. 2014. 113. 748-55.*
6. Junghans T., Neuss H., Strohauser M., Raue W., Haase O., Schink T. et al. *Hypovolemia after traditional preoperative care in patients undergoing colonic surgery is underrepresented in conventional hemodynamic monitoring. Int. J. Colorectal. Dis. 2006. 21. 693-7.*
7. Holte K., Kehlet H. *Fluid therapy and surgical outcomes in elective surgery: a need for reassessment of fast-track surgery. J. Am. Coll. Surg. 2006. 202. 971-89.*

8. Bundgaard-Nielsen M., Jorgensen C.C., Secher N.H., Kehlet H. Functional intravascular volume deficit in patients before surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2010. 54. 464-9.
9. Nessim C., Sid  ris L., Turcotte S., Vafiadis P., Lapostole A.C., Simard S. et al. The effect of fluid overload in the presence of an epidural on the strength of colonic anastomoses. *J. Surg. Res.* 2013. 183. 567-73.
10. Kulemann B., Timme S., Seifert G., Holzner P.A., Glatz T., Sick O. et al. Intraoperative crystalloid overload leads to substantial inflammatory infiltration of intestinal anastomoses — a histomorphological analysis. *Surgery.* 2013. 154. 596-603.
11. Auler J.O. Jr, Galas F., Hajjar L., Santos L., Carvalho T., Michard F. Online monitoring of pulse pressure variation to guide fluid therapy after cardiac surgery. *Anesth. Analg.* 2008. 106. 1201-6.
12. de Waal E.E., Rex S., Kruitwagen C.L., Kalkman C.J., Buhre W.F. Dynamic preload indicators fail to predict fluid responsiveness in open-chest conditions. *Crit. Care Med.* 2009. 37. 510-5.
13. Marik P.E., Cavallazzi R., Vasu T., Hirani A. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit. Care Med.* 2009. 37. 2642-7.
14. Kehlet H., Bundgaard-Nielsen M. Goal-directed perioperative fluid management. *Anesthesiology.* 2009. 110. 453-5.
15. Hood J.A., Wilson R.J.T. Pleth variability index to predict fluid responsiveness in colorectal surgery. *Anesth. Analg.* 2011. 113. 1058-63.
16. Deflandre E., Bonhomme V., Hans P. Delta down compared with delta pulse pressure as an indicator of volaemia during intracranial surgery. *Br. J. Anaesth.* 2007. 100. 245-50.
17. Lobo D.N., Macafee D.A., Allison S.P. How perioperative fluid balance influences postoperative outcomes. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2006. Vol. 20. P. 439-455.
18. Wang N., Jiang L., Zhu B. et al. Fluid balance and mortality in critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter prospective epidemiological study. *Crit. Care.* 2015. Vol. 19. P. 371-384.
19. Hydroxyethyl-starch solutions (HES) no longer to be used in patients with sepsis or burn injuries or in critically ill patients. *EMA.* 2013. 809470.
20. Marx G., Schindler A.W., Mosch C. et al. Intravascular volume therapy in adults. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2016. Vol. 33. P. 1-34.
21. Food and Drug Administration. 2013. FDA Safety Communication: Boxed Warning on Increased Mortality and Severe Renal Injury, and Additional Warning on Risk of Bleeding, for Use of Hydroxyethyl Starch Solutions in Some Settings.
22. Neuhaus W., Schick M.A., Bruno R.R. The effects of colloid solutions on renal proximal tubular cells in vitro. *Anesth. Analg.* 2012. 114. 371-374.
23. Reitsma S., Slaaf DW, Vink H., van Zandvoort MA, oude Egbrink MG The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch.* 2007. 454. 345-359.
24. Finfer S., Liu B., Taylor C., Bellomo R., Billot L., Cook D. et al. Resuscitation fluid use in critically ill adults: an international cross-sectional study in 391 intensive care units. *Crit. Care.* 2010. 14. R185.
25. Shaw A.D., Bagshaw S.M., Goldstein S.L. et al. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to plasma-lyte. *Ann. Surg.* 2012. Vol. 255. P. 821-829.
26. British consensus guidelines on intravenous fluid therapy for adult surgical patients (GIFTASUP). Cassandra's view. *Anaesthesia.* 2009. 64. P. 235-238. doi: 10.1111/j.1365-2044.2009.05886_1.x.
27. Carcillo J.A., Tasker R.C. Fluid resuscitation of hypovolemic shock: acute medicine's great triumph for children. *Intensive Care Med.* 2006 Jul. 32(7). 958-61. doi: 10.1007/s00134-006-0189-3.
28. <https://compendium.com.ua/dec/355741/>
29. Alhazzani W. et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Published: 28 March 2020.
30. Scott C., Kemp R. Direct and indirect calorimetry of lactate oxidation: Implications for whole-body energy expenditure. *Journal of Sports Sciences.* 2005. 23(1). 15-9.
31. Jeppesen J.B. et al. Lactate metabolism in chronic liver disease. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation.* 2013. 73(4). P. 293-299.
32. Levraut J., Ciebiera J.P., Chave S. et al. Mild Hyperlactatemia in Stable Septic Patients Is Due to Impaired Lactate Clearance Rather Than Overproduction. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 1998. 157(4). 1021-1026.
33. Голубовська О.А., Дубров С.О. та ін. Стандарти медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)». Наказ МОЗ України від 28.03.2020 № 722 «Організація надання медичної допомоги хворим на коронавірусну хворобу (COVID-19)».
34. Di W., Ting Sh., Xiaobo Y. et al. Plasma Metabolomic and Lipidomic Alterations Associated with COVID-19. *MedRxiv.* 21.04.2020.
35. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet.* 2020. 395(10223). 507-13.
36. CDC, 2020. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). People who are at higher risk. Page last reviewed: March 22, 2020. Accessible from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific-groups/people-at-higher-risk.html>. Last assessed: 24.03.2020.

Отримано/Received 09.02.2021

Рецензовано/Revised 23.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 26.02.2021 ■

V.V. Nikonov¹, K.I. Lyzohub¹, M.V. Lyzohub²¹Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine²State Institution "Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Infusion and transfusion therapy: main aspects

Abstract. The adequate choice of strategy for infusion therapy is an essential component of successful management of critically ill patients. Infusion therapy is one of the main methods of maintaining vital functions of patients in the perioperative period. In the practice of a doctor, there are reasonable doubts about the feasibility and safety of various solutions for infusion therapy. Both are fundamental principles of infusion therapy, and the changes that

have taken place, of course, need to be understood from the standpoint of evidence-based medicine. Balanced crystalloid solutions were safe and clinically effective, their use is provided by the British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients.

Keywords: infusion-transfusion therapy; balanced crystalloid solutions; Plasmoven; hydroxyethyl starch

ПЛАЗМОВЕН®

ОПТИМАЛЬНИЙ² ЗБАЛАНСОВАНИЙ КРИСТАЛОЇДНИЙ РОЗЧИН
ВІД УКРАЇНСЬКОГО ВИРОБНИКА В ЛІКУВАННІ НЕВІДКЛАДНИХ
СТАНІВ, УСКЛАДНЕНИХ ЛАКТАТНИМ АЦИДОЗОМ



ЗБАЛАНСОВАНИЙ
СКЛАД
ЕЛЕКТРОЛІТІВ¹

ТРИМАЙ БАЛАНС!*

ЗАПОБІГАЄ
ВИНИКНЕННЮ
МЕТАБОЛІЧНОГО
АЦИДОЗУ¹



МОЖЛИВІСТЬ
ЗАСТОСУВАННЯ
ДІТЯМ¹



ВИГОТОВЛЕНО
З ЄВРОПЕЙСЬКОЇ
СИРОВИНИ³



Діючі речовини: натрію хлорид; калію хлорид; кальцію хлорид дигідрат; магнію хлорид гексагідрат; натрію ацетат тригідрат; L-яблучна кислота; 1 мл розчину містить натрію хлориду 6,80 мг, калію хлориду 0,30 мг, кальцію хлориду дигідрату 0,37 мг, магнію хлориду гексагідрату 0,20 мг, натрію ацетату тригідрату 3,27 мг, L-яблучної кислоти 0,67 мг. **Лікарська форма.** Розчин для інфузії. **Основні фізико-хімічні властивості:** прозора безбарвна рідина. Теоретична осмолярність: 309 мОсм/л; pH: 5,1–5,9. **Фармакотерапевтична група.** Кровозамінники та перфузійні розчини. **Розчини для внутрішньовенного введення.** Розчини, що застосовуються для корекції порушень електролітного балансу. Електроліти. Код АТХ B05B B01. **Показання.** Заміщення втрат міжклітинної рідини у випадку ізотонічної дегідратації при наявності або загрозі ацидозу. **Фармакологічні властивості.** **Фармакокінетика.** Цей лікарський засіб є ізотонічним розчином електролітів, у якому концентрації електролітів відповідають їх плазмовим концентраціям. Він застосовується для корекції втрат зовнішньоклітинної рідини (тобто втрати води та електролітів у пропорційній кількості). Аніонний склад лікарського засобу являє собою збалансовану комбінацію хлоридів, ацетатів і малатів, що запобігає виникненню метаболічного ацидозу. **Фармакокінетика.** Біодоступність Плазмовен® становить 100 %. Натрій і хлориди розподіляються головним чином у зовнішньоклітинному просторі, у той час як калій, магній і кальцій розподіляються переважно внутрішньоклітинно. Нирки є основним шляхом виведення натрію, калію, магнію і хлориду, хоча незначна кількість електролітів втрачається через шкіру і травний тракт. Кальцій виводиться із сечею і шляхом внутрішньої кишкової секреції приблизно у рівних кількостях. Під час інфузії ацетатів і малатів їхні плазмові рівні зростають до досягнення рівноважних рівнів. Після припинення інфузії концентрації аніонів швидко зменшуються. **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-якої діючої або допоміжної речовини, що входить до складу лікарського засобу. Гіпергідратація. Тяжка застійна серцева недостатність. Ниркова недостатність з олігурією або анурією. Тяжкий загальний набряк. Гіперкаліємія в тяжкій формі. Гіперкальціємія. Метаболічний алкалоз. Тяжкий метаболічний ацидоз. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C. Не заморозувати. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Несумісність.** Змішування цього лікарського засобу з медикаментами, що містять карбонати, фосфати, сульфати або тартрати, може призвести до утворення осаду. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційне посвідчення UA/17779/01/01, термін дії з 21.11.2019 по 21.11.2024 р.

* Даний вираз є рекламним слоганом та не свідчить про гарантований ефект від застосування лікарського засобу.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Плазмовен®.

2. Mohamad Hasyizan Hassan, Wan Mohd Nazaruddin Wan Hassan, Rhendra Hardy Mohd Zaini, Wan Fadzlin Wan Muhd Shukeri, Huda Zainal Abidin, Chong Soon Eu. Malays. J. Med. Sci. Sep-Oct 2017. 24(5). 8393. <https://doi.org/10.21315/mjms2017.24.5.9>.

3. Станом на лютий 2020 р., за матеріалами реєстраційного дос'є (РП UA/17779/01/01).

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ
ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

ПОВНА ІНФОРМАЦІЯ МІСТИТЬСЯ В ІНСТРУКЦІЇ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ПЛАЗМОВЕН®.

Виробник: ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Місцезнаходження виробника та його адреса
місця провадження діяльності: Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.



РОДИНІР

300
мг

№10

cefdinir

ОСОБЛИВА
ФОРМУЛА

N

O

Нові можливості антибіотикотерапії¹



- ▶ Активний проти основних збудників ІШМТ* – *S. aureus* і *Str. pyogenes*.
- ▶ Стійкий до дії багатьох бета-лактамаз, які продукуються грам (+) і грам (-) бактеріями.
- ▶ Зручний в застосуванні.
- ▶ Концентрація не залежить від прийому їжі.

РОДИНІР може бути використаний не тільки як стартовий антибіотик при лікуванні ІШМТ, але і як компонент ступінчастої терапії, яка була розпочата парентеральними цефалоспоринами III покоління (цефтріаксон).

РОДИНІР Склад: 1 капсула тверда містить цефдиніру 300 мг. **Показання.** Лікування інфекцій легкого та середнього ступеня тяжкості, зумовлених чутливими мікроорганізмами. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до цефдиніру, інших цефалоспоринів та до інших компонентів лікарського засобу. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Адекватних та добре контрольованих досліджень застосування цефдиніру вагітним жінкам не проводилося. Дані про вплив застосування цефдиніру на пологи відсутні. Тому лікарський засіб не застосовувати у період вагітності та годування груддю. **Побічні реакції.** Під час клінічних досліджень найбільш часто виявлялись діарея, вагінальний кандидоз, нудота, головний біль, абдомінальний біль, вагітні. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** ФармаВіжн Сан. ве Тідж. А.Ш., Туреччина. **Заявник.** РОТАФАРМ ІПАЧЛАРІ ЛТД. ШТІ, Туреччина. РП № ІА/17831/01/01, затверджене Наказом МОЗ України №2488 від 17.12.2019 р. Інформація надана скорочено. З поєною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я. Питання та інформація щодо фармаконагляду за тел.: +38 097 693 71 18 / farmakonadzor@biokitna.ua

¹ Родинір (цефдинір) — нові можливості антибіотикотерапії неускладнених інфекцій шкіри і м'яких тканин // Новини медицини та фармації. — 2021. — № 6(758) (www.mif-ua.com).

* Інфекції шкіри та м'яких тканин



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

Тел.: +38 044 495 25 30 / e-mail: info@wm-marketing.com.ua

www.worldmedicine.ua

УДК 615.1.001.8:615.243.4

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.3.2021.234799>Ніконов В.В.¹, Лизогуб К.І.¹, Лизогуб М.В.²¹Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, м. Харків, Україна²ДУ «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

Можливості застосування цефалоспоринів III покоління в амбулаторній хірургії

Резюме. Україн важливо дотримуватися принципів раціональної антибактеріальної терапії, а саме: препарат повинен призначатися з метою максимально швидкого клінічного й бактеріологічного одужання, спектр дії препарату повинен відповідати ймовірному збуднику інфекції, слід долати можливі механізми резистентності й створювати максимальну концентрацію у вогнищі інфекції, особливо актуально те, що призначений препарат повинен бути зручним у застосуванні в амбулаторних умовах. Важливим принципом лікування інфекцій є метод деескалаційної терапії, що забезпечує клінічні й економічні переваги як пацієнту, так і лікувальному закладу. Використання антибіотика цефдиніру є ефективним і безпечним в умовах стаціонарного й амбулаторного лікування.

Ключові слова: цефалоспорины III покоління; цефдинір; неускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин; ступенева терапія

Провідне місце серед хірургічних інфекцій як за частотою розвитку, так і щодо можливих ускладнень посідають гнійні захворювання шкіри і м'яких тканин [1]. Незважаючи на це, до цього часу хірургічні інфекції шкіри і м'яких тканин (ІШМТ) залишаються тією галуззю хірургії, на яку звертають мало уваги фахівці як поліклінічної, так і стаціонарної ланки. Значимість проблеми хірургічних ІШМТ підкреслюється тим фактом, що в структурі первинних звернень до загального хірурга їх частота сягає 70 %. Гнійно-запальні захворювання та їх ускладнення становлять, за різними джерелами, 30–40 % у структурі хірургічної патології [2]. У структурі нозокоміальних інфекцій частота хірургічних інфекцій м'яких тканин (післяопераційні нагноєння, постін'єкційні ускладнення тощо) сягає 36 % [3]. Інфекції шкіри і м'яких тканин посідають третє місце за частотою в структурі сепсису. З етіологічної точки зору ІШМТ є зазвичай бактеріальними, і в багатьох випадках вони полімікробні. Бактерії, які найчастіше беруть участь в процесі, — це *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp. (*Streptococcus pyogenes* і меншою мірою — стрептококи груп В, С і G), ентеробактерії та анаеробні мікроорганізми (*Bacteroides* групи *fragilis* і *Clostridium* spp.) [4].

Більшість неускладнених хірургічних ІШМТ, що виникають унаслідок порушення захисних властивостей шкіри (абсцедуючий фурункул, гідраденіт, неускладнений абсцес, рожа й целюліт), є прикладами ураження мономікробної етіології, коли основним патогеном стають коки — *S.aureus* і *S.pyogenes*. Свіжі травматичні рани, як правило, також інфікуються представниками мікрофлори шкіри [5]. Целюліт, рожа й абсцеси в основному викликаються грампозитивними бактеріями, у тому числі *S.aureus*, *Streptococcus pyogenes* та іншими бета-гемолітичними стрептококами [6]. Отже, націленість на грампозитивні бактерії видається розумною при початковій емпіричній терапії цих станів. При встановлених показаннях етіологічно спрямована антибактеріальна терапія (АБТ) призначається після адекватного хірургічного втручання, що є основоположною умовою успішного лікування хірургічних ІШМТ. Антибактеріальний спектр препарату або їх комбінації повинен включати більшість можливих збудників інфекції в даній анатомічній ділянці [5].

Щорічно у світі використовується близько 700–800 тис. антибіотиків. Саме призначення антибактеріальної терапії має виходити зі співвідношення користі/

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanij»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Ніконов Вадим Володимирович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри медицини невідкладних станів та медицини катастроф, Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Амосова, 58, м. Харків, 61176, Україна; e-mail: nikonov.vad@gmail.com

For correspondence: Vadym Nikonov, MD, Professor, Head of the Department of emergency medicine and medicine of disasters, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Amosova st., 58, Kharkiv, 61176, Ukraine; e-mail: nikonov.vad@gmail.com

шкоди для пацієнта, враховувати ймовірність ускладнень, наявність або відсутність антибактеріальної терапії, наростаючу антибіотикорезистентність і базуватися на принципах доказової медицини.

Виділяють такі принципи:

1. Антимікробний препарат (АМП) слід призначати тільки за наявності обґрунтованих показань: документованої або передбачуваної бактеріальної інфекції (крім обмеженого числа випадків антибіотикопрофілактики).

2. Вибір оптимального режиму антибактеріальної терапії слід здійснювати з урахуванням фармакокінетики й фармакодинаміки антибіотика, це передбачає призначення адекватного антибіотика в адекватній дозі при планованій адекватній тривалості терапії.

3. При виборі антимікробного препарату необхідно знати регіональну ситуацію з антибіотикорезистентністю найбільш актуальних збудників і враховувати наявність у пацієнта ризику інфікування даними стійкими збудниками.

4. Уникати призначення антимікробних препаратів низької якості і з недоведеною ефективністю.

5. Уникати необґрунтованого профілактичного призначення антибактеріальних, антифунгальних і противірусних засобів.

6. Оцінку ефективності антимікробної терапії слід проводити в інтервалі 48–72 год після початку лікування.

7. Пояснювати пацієнтам шкоду недотримання встановленого режиму антибактеріальної терапії і небезпеку самолікування антибіотиками.

8. Сприяти дотриманню пацієнтами встановленого режиму застосування антимікробного препарату (препарат, добова доза, кратність прийому, тривалість застосування).

9. Використовувати в практичній роботі можливості мікробіологічної лабораторії та активно впроваджувати експрес-методи етіологічної діагностики інфекцій.

10. Використовувати як керівництво практичні рекомендації експертів, засновані на принципах доказової медицини [8].

Антибактеріальна терапія повинна проводитися до досягнення стійкої позитивної динаміки стану пацієнта й зникнення основних симптомів інфекції. У зв'язку з відсутністю патогномонічних ознак бактеріальної інфекції абсолютні критерії припинення антибактеріальної терапії встановити складно. Зазвичай питання про припинення антибіотикотерапії вирішується індивідуально на підставі комплексної оцінки динаміки стану пацієнта. У загальному вигляді критерії достатності антибактеріальної терапії можуть бути подані таким чином: стійка нормалізація температури тіла, позитивна динаміка основних симптомів інфекції, відсутність ознак системної запальної реакції, нормалізація функцій шлунково-кишкового тракту, нормалізація кількості лейкоцитів у крові й лейкоцитарної формули, негативна гемокультура.

Збереження тільки однієї ознаки бактеріальної інфекції (гарячка або лейкоцитоз) не є абсолютним показанням для продовження антибактеріальної терапії. Ізольована субфебрильна гарячка (максимальна денна

температура 37,9 °C) без ознобу й змін у периферичній крові може бути проявом постінфекційної астенії або небактеріального запалення після оперативного втручання й не вимагає продовження антибактеріальної терапії, так само як і збереження помірного лейкоцитозу ($9-12 \times 10^9/\text{л}$) за відсутності зсуву вліво та інших ознак бактеріальної інфекції [5]. Звичайні терміни антибактеріальної терапії хірургічних інфекцій різної локалізації становлять від 5 до 10 днів. Більш тривала антибіотикотерапія небажана через розвиток можливих ускладнень лікування, ризик селекції резистентних штамів і розвитку суперінфекції. За відсутності стійкої клініко-лабораторної відповіді на адекватну антибактеріальну терапію протягом 5–7 днів необхідне проведення додаткового обстеження (ультразвукове дослідження, комп'ютерна томографія тощо) для виявлення ускладнень або вогнища інфекції іншої локалізації.

Антибактеріальний спектр препарату повинен включати більшість можливих збудників інфекції з урахуванням анатомічної ділянки й характеристик хворого. Крім цього, призначений антимікробний препарат повинен подолати можливі набуті чинники резистентності патогенів при встановленні певного ризику їх присутності. У недавньому минулому основним фактором вибору АМП було місце виникнення інфекції — позалікарняна або нозокоміальна. Вважалося, що для нозокоміальних інфекцій ризик присутності множини резистентних збудників досить високий, у той час як для позалікарняних інфекцій він мізерно малий. На даний момент ситуація кардинально змінюється, і мікробний пейзаж навіть позалікарняних інфекцій може включати стійкі штами збудників. Саме тому проблема вибору адекватної емпіричної АБТ не тільки тяжких життєзагрозливих інфекцій нозокоміального походження, але й позалікарняних дуже актуальна сьогодні. У даному аспекті доцільною видається стратифікація пацієнтів за факторами ризику наявності резистентних або полірезистентних мікроорганізмів як збудників інфекцій [9]. Такий підхід дозволяє більш вірогідно оцінити ризик, пов'язаний зі стійкістю патогенів, і спочатку зробити вибір на користь препаратів, здатних подолати механізми резистентності, знизивши тим самим темпи подальшого поширення «проблемного» мікроорганізму.

Ключовими параметрами стратифікації пацієнтів можуть бути вік, факти АБТ в анамнезі, як і попередній (поточний) контакт із системою охорони здоров'я, а також наявність тяжкої супутньої патології.

Отже, до пацієнтів 1-го типу (мінімальний ризик присутності резистентних збудників) можна віднести хворих за такою сукупністю характеристик:

- пацієнти молодого віку без супутніх захворювань;
- відсутність попередньої АБТ;
- не було попереднього контакту із системою охорони здоров'я.

До пацієнтів 2-го типу (з можливою наявністю резистентних збудників) можна віднести хворих за такими характеристиками:

- літній вік (понад 65 років) і супутня (у тому числі множинна) патологія;

— АБТ в анамнезі (у попередні 90 днів);
 — наявність контакту із системою охорони здоров'я в анамнезі (госпіталізація, денний стаціонар і стаціонар на дому, діаліз), але без інвазивних процедур.

У пацієнтів 3-го типу ризик виділення полірезистентних збудників надзвичайно високий. Наступні характеристики дозволяють віднести суб'єктів до даної категорії ризику:

— пацієнти з тяжкою супутньою патологією (у тому числі хронічне обструктивне захворювання легень, цукровий діабет, нейтропенія, СНІД та інші імунodefіцити);

— АБТ в анамнезі (у попередні 90 днів);

— поточна тривала госпіталізація і/або інфекція, що виникла після інвазивних процедур у стаціонарі [5].

Даний підхід до підвищення адекватності емпіричної АБТ є універсальним для будь-якої інфекційної патології. Стосовно хірургічних ІШМТ приналежність пацієнтів до 1-ї групи означає наявність метицилін-чутливого стафілокока або піогенного стрептокока як етіологічного агента. Як адекватні препарати тут можуть бути використані пероральні цефалоспорины III покоління. Серед пероральних цефалоспоринов цефдинір відзначається високим рівнем бактерицидної активності проти метицилін-чутливого *Staphylococcus aureus* [7]. При цьому він дає значний постантибіотичний ефект щодо *Staphylococcus aureus* і *Streptococcus pyogenes* [10].

У пацієнтів 2-ї групи з вторинними, довго існуючими й багаторазово пролікованими антимікробними препаратами інфекціями ймовірна наявність грамнегативних патогенів, що продукують бета-лактамази розширеного спектра (БЛРС) [16]. У даних пацієнтів може бути використаний цефдинір, пероральний цефалоспорин III покоління, стійкий до дії багатьох бета-лактамаз, що продукуються грампозитивними й грамнегативними бактеріями [24]. Зокрема, цефдинір більш стійкий до 15 тестованих бета-лактамаз, ніж цефуроксим або цефіксим. Завдяки цьому багато мікроорганізмів, резистентних до пеніциліну й деяких цефалоспоринов, є чутливими до цефдиніру.

Найбільшу проблему можуть становити пацієнти 3-ї групи, у яких поряд з MRSA в етіологічній картині можуть бути присутніми грамнегативні неферментуючі полірезистентні патогени (синьогнійна паличка, ацинетобактер) і/або БЛРС-продукуючі ентеробактерії. Емпіричний вибір АБТ у даній ситуації найчастіше повинен включати комбінацію анти-MRSA-препарату і АМП з антисиньогнійною активністю/активністю щодо БЛРС-продуцентів.

Заслуженою довірою серед лікарів різного профілю користуються цефалоспорины. Вони згруповані за поколіннями залежно від спектра їх активності.

Цефалоспорины першого покоління активні щодо грампозитивних аеробів, але неактивні щодо стійких до пеніциліну пневмококів. Зазвичай вони мають низьку активність проти грамнегативних організмів, хоча деякі штами *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* і *Shigella* можуть бути сприйнятливими.

Цефалоспорины другого покоління мають більшу активність проти *Haemophilus influenzae* порівняно з цефалоспориными першого покоління і мають підвищену активність проти грамнегативних бактерій.

Цефалоспорины третього покоління активні проти стрептококів, *Haemophilus influenzae* і *Moraxella catarrhalis* і більш активні щодо грамнегативних бактерій порівняно з першою або другою генерацією цефалоспоринов. За антистафілококовою активністю цефалоспорины III покоління поступаються іншим поколінням цефалоспоринов. У зв'язку з цим необхідно відзначити, що серед пероральних цефалоспоринов III покоління цефдинір (Родинір) має більш широкий спектр дії, і за впливом на *S. aureus* і стрептококи його можна порівняти з цефалоспориными I покоління [25]. При цьому цефдинір ефективний відносно штамів *Staphylococcus aureus*, що продукують бета-лактамази.

Цефалоспорины четвертого покоління активні щодо грампозитивних коків і грамнегативних паличок (у тому числі *Pseudomonas aeruginosa*) і є препаратами резерву.

Довгий час цефалоспорины III покоління були доступними тільки для парентерального прийому. У результаті багаторічних досліджень шляхом модифікації молекулярної структури ліків вдалося розробити перший пероральний цефалоспорин III покоління Родинір, діюча речовина цефдинір. Дана молекула з'явилася у світі в 1991 р., в Україні — у 2020 р. Препарат діє бактериостатично, пригнічуючи синтез клітинної мембрани збудника. Маючи у своїй структурі β -лактамне кільце, цефдинір має властивості, спрямовані на інгібування синтезу пептидоглікану бактерій — полімеру, що становить основу клітинної стінки грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. При цьому мішенню його дії, так само як і всіх β -лактамних антибіотиків, є ферменти транспептидази, названі так через їх здатність взаємодіяти з пеніцилінзв'язуючими білками. Унаслідок інактивації транспептидаз стає неможливою збірка повноцінної клітинної стінки, і клітина піддається лізису під надлишковим осмотичним тиском цитоплазми. Цефдинір швидко всмоктується із шлунково-кишкового тракту (середній час до досягнення максимальної концентрації в плазмі — 3 години) і не піддається істотному перетворенню, виводиться переважно нирками [13]. При одно- і двократному прийомі на добу в пацієнтів з нормальною функцією нирок цефдинір не накопичується в плазмі крові.

Загальна добова доза для лікування всіх інфекцій становить 600 мг. Прийом Родиніру в дозі 600 мг 1 раз на добу протягом 10 діб є таким же ефективним, як і прийом у дозі 300 мг 2 рази на добу. Прийом 1 раз на добу не вивчався при лікуванні пневмонії та інфекцій шкіри, тому в цих випадках препарат слід застосовувати 2 рази на добу [14].

Цефдинір має широкий спектр дії проти багатьох грамнегативних і грампозитивних аеробних організмів, включно з *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* і *Moraxella catarrhalis*. Порівняно з більш ранніми цефалоспориновими антибіотиками (наприклад, цефалек-

сином, цефуроксимом і цефаклором) цефдинір охоплює більш широкий спектр грамнегативних бактерій. Серед доступних пероральних цефалоспоринів III покоління Родинір (цефдинір) має більшу активність проти стафілококів порівняно з цефіксимом і цефтибутеном [12], стійкий до дії β -лактамаз, що продукуються більшістю грампозитивних і грамнегативних бактерій: заміщуючи бічний ланцюг в 7-й позиції, він забезпечує, порівняно з цефалоспоринами I–II поколінь, більш високу стабільність щодо β -лактамаз широкого спектра дії грамнегативних бактерій.

Хірургічні інфекції шкіри і м'яких тканин, як і раніше, є актуальною проблемою сучасної охорони здоров'я. Так, саме ІШМТ у різних нозологічних варіантах посідають перше місце в структурі амбулаторних звернень по хірургічну медичну допомогу [16]. Прийом цефдиніру один раз на день протягом 7 замість 10 днів ефективний при неускладнених інфекціях шкіри і м'яких тканин [17].

При фурункулах, карбункулах, абсцесах і гідраденіті надійний ефект прогнозується при призначенні антибактеріальних засобів з антистафілококовою активністю. Серед пероральних препаратів слід виділити цефалоспорино I–III поколінь. Природні пеніциліни, ампіцилін і амоксицилін не повинні призначатися при цих захворюваннях, тому що більшість стафілококів до них не чутливі [11].

З огляду на широкий спектр збудників, їх різноманітність, особливості чутливості й наростаючу в усьому світі антибіотикорезистентність, а також початок антибактеріальної терапії на амбулаторному етапі, що ґрунтується переважно на емпіричному виборі, доцільно підходити до вибору препаратів з урахуванням цих особливостей [18].

З урахуванням високої клінічної ефективності й низької токсичності β -лактамні антибіотики становлять основу антимікробної хіміотерапії на сучасному етапі, посідаючи провідне місце при лікуванні більшості інфекцій. На відміну від препаратів групи пеніциліну цефдинір здатний знищити бета-гемолітичні стрептококи групи A [15].

Низка досліджень показала, що пеніциліназостійкі пеніциліни (оксацилін), а також цефалоспорино I і II поколінь позбавлені антипневмокової активності, нестійкі в умовах наявності β -лактамази, що підштовхує лікаря до вибору цефалоспоринів III покоління, якщо призначена терапія виявилася недостатньо ефективною або пацієнт приймав вищевказані препарати раніше [19]. Крім особливостей антибактеріальної дії, цефдинір ще й стійкий до впливу багатьох бета-лактамаз, що продукуються грампозитивними й грамнегативними бактеріями [24].

Отже, цефдинір є препаратом першої лінії з групи цефалоспоринів для лікування дорослих, підлітків і дітей з легкими або помірними інфекціями дихальних шляхів або шкіри, особливо в регіонах з підвищеним рівнем бета-лактамазопродуючих *Haemophilus influenzae* і там, де виявлена резистентність до інших груп антибіотиків (таких, наприклад, як макроліди, пеніциліни, тетрациклін, фторхінолони і триметоприм-

сульфаметоксазол) [20]. Цефалоспорино третього покоління можуть бути альтернативою аміноглікозидам, тому що вони мають виражену тропність до грамнегативних бактерій [21].

Пероральні форми антибіотиків в основному призначають в амбулаторних умовах — це безпечно і зручно. Амбулаторне застосування антибіотиків становить 2/3 їх світового обороту. Найчастіше пероральні антибіотики застосовуються при патології респіраторного тракту (у середньому 50–70 % від усього споживання), захворюваннях сечостатевої системи й кишкових інфекціях.

Однією з особливостей Родиніру є пероральний спосіб прийому. Саме ця особливість дозволяє широко використовувати всі переваги цефалоспоринових антибіотиків III покоління в амбулаторній практиці. На відміну від препаратів, що застосовуються парентерально, застосування Родиніру не вимагає щоденної медичної допомоги у вигляді ін'єкцій, а відповідно, легше переноситься пацієнтом і економічно більш вигідне для нього, знижує ризик постін'єкційних ускладнень, покращує клінічний перебіг захворювання.

Можливість широкого застосування Родиніру обумовлена такими властивостями: висока природна активність щодо основних збудників ІШМТ; сприятлива фармакокінетика, що дозволяє зберігати високу ефективність при прийомі один раз на добу; низька токсичність і добра переносимість. Цефіксим може викликати біль у суглобах, гарячку, свербіж, у той час як цефдинір — ні. Завдяки зручній схемі лікування з одноразовим добовим прийомом, що й не пов'язаний із прийомом їжі, можна розраховувати на добрий комплаєнс пацієнта при використанні препарату Родинір — це особливо важливо з урахуванням того, що терапія запальних захворювань є комплексною.

Для терапії інфекцій легкого й середнього ступеня тяжкості в амбулаторних умовах адекватним є пероральний шлях призначення. Можливості етіотропної терапії ІШМТ в амбулаторних умовах можуть бути розширені за рахунок застосування нового перорального цефалоспорино III покоління Родиніру, що може розглядатися як препарат як першого, так і другого вибору залежно від конкретної клінічної ситуації. Також можливе обґрунтоване використання цефдиніру (Родиніру) для ступеневої (послідовної) антибіотикотерапії після парентерального введення цефалоспоринів III покоління.

Перехід від внутрішньовенної до пероральної терапії необхідний, як тільки пацієнти стануть клінічно стабільними, що в подальшому скорочує терміни госпіталізації і знижує пов'язані з цим медичні витрати. Сьогодні на ринку наявні антибіотики, у яких біодоступність однакова як при внутрішньовенному, так і при пероральному шляху ведення. Оптимальний інтервал часу для прийняття рішень про переведення на пероральну форму прийому антибіотиків становить 2–4 дні від початку внутрішньовенного застосування. Цей період дозволяє лікареві оцінити отримані результати мікробіологічного дослідження, а також побачити клінічну відповідь. Велика кількість клінічних випро-

бувань підтверджує ранній перехід на пероральні антибіотики з однаковою ефективністю лікування і без побічних ефектів для пацієнта [22].

Рекомендації (IV to Oral Switch Clinical Guideline for adult patients) щодо правил безпечного переведення пацієнтів на пероральну форму антибіотиків:

— ознаки клінічного покращання (температура тіла 36–38 °C за останні 48 годин, С-реактивний білок має тенденцію до зниження, стабільна імунна відповідь ($WCC > 4 \times 10^9$ кл/л або має тенденцію до нормального діапазону), немає незрозумілої тахікардії, немає незрозумілої гіпотензії, немає тахіпноє);

— пацієнт здатний переносити пероральну терапію (пацієнт переносить пероральне або ентеральне харчування, пероральне всмоктування не порушене (відсутність діареї, блювання, порушення всмоктування, втрати свідомості, розладу ковтання));

— відсутність стану, при якому потрібні більш високі концентрації антибіотика в тканинах.

Існує низка захворювань, при яких слід розглянути можливість переходу на пероральну терапію, у тому числі:

- пневмонія;
- інфекції шкіри і м'яких тканин;
- інфекції сечовивідних шляхів;
- неускладнена грамнегативна бактеріємія [23].

Родинір може бути використаний не тільки як стартовий антибіотик при лікуванні ІШМТ, але і як компонент ступеневої терапії, розпочатої парентеральними цефалоспоринами III покоління (цефтріаксон, цефотаксим). При тяжкому перебігу ІШМТ Родинір може використовуватися в складі ступеневої терапії після 3-денного парентерального введення антибіотика, що має спектр дії, порівнянний із цефдиніром, або проявляє аналогічну активність щодо виділеного збудника.

Висновки

Для лікування хірургічних ІШМТ в амбулаторних умовах адекватний вибір АМП є важливим. Сучасна лікувальна практика висуває до вибору антибіотика певні вимоги. Перш за все препарат повинен мати широкий спектр антимікробної дії, з мінімально вираженою антибіотикорезистентністю мікробних агентів, не мати тяжких побічних дій. За інших рівних умов вибір АМП для амбулаторного лікування визначається наявністю форми для перорального застосування, а також якістю.

Цефалоспорини можуть бути призначені амбулаторним хірургом емпірично в типових випадках інфекції, викликаної золотистим стафілококом або піогенним стрептококом.

Цефдинір — це напівсинтетичний цефалоспорин III покоління з розширеним спектром дії. Його молекулярна структура забезпечує бактерицидну активність проти золотистого стафілока, включно зі штамми, які продукують бета-лактамазу, і *Streptococcus pyogenes* — основних збудників ІШМТ.

Пероральний цефалоспорин III покоління цефдинір — його представником на ринку України є препарат Родинір — є кращим для застосування в амбулаторній практиці в пацієнтів з неускладненими інфекціями

шкіри і м'яких тканин, при лікуванні інфекцій легкого й середнього ступеня тяжкості, спричинених чутливими мікроорганізмами.

Конфлікт інтересів. Статтю підготовлено за підтримки компанії «Ворлд Медицин».

Список літератури

1. Kozlov R.S., Krechikova O.I., Ivanchik N.V. et al. Etiology of Nosocomial Bacterial Infections in Russia. Rosnet Study Group. Proceedings of the 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2008 Oct 25–28. Washington, DC, USA. P. 572. Abstr. K-4108.
2. Pulgar S., Mehra M., Quintana A. et al. The epidemiology of hospitalized cases of skin and soft tissue infection in Europe. 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Barcelona, Spain, 2008. Abstr. P82.
3. DiNubile M.J., Lipsky B.A. Complicated infections of skin and skin structure infections: When infection is more than skin deep. J. Antimicrob. Chemother. 2004. 53. 37–50.
4. Bowler P.G., Duerden B.I., Armstrong D.G. Wound microbiology and associated approaches to wound management. Clin. Microbiol. Rev. 2001. 14(2). 244–269.
5. Stevens D.L., Bisno A.L., Chambers H.F. et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. URL: <http://www.idsociety.org/>.
6. Kittang B.R., Langeland N., Skrede S., Mylvaganam H. Two unusual cases of severe soft tissue infection caused by *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. J. Clin. Microbiol. 2010 Apr. 48(4). 1484–7.
7. Абатуров А.Е., Крючко Т.А. Настоящая и будущая этиологическая терапия пневмоний. Здоров'я дитини. 2017. Т. 12. № 3.
8. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Лепусева И.В. Алгоритмы стартовой этиотропной терапии при бактериальных инфекциях верхних дыхательных путей у детей. Медицинский совет. 2016. 1. 44–49.
9. Carmeli Y., Lidji S.K., Shabtai E., Navon-Venezia S., Schwab M.J. The effects of group 1 versus group 2 carbapenems on imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: an ecological study. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2011. 70(3). 367–372.
10. Howard B.M., Pinney R.J., Smith J.T. Post-antibiotic effects of cefdinir on *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes*. Chemotherapy. Jul-Aug 1994. 40(4). 232–8.
11. Carmeli Y. Strategies for managing today's infections. Clin. Microbiol. Infect. 2008. 14 Suppl 3. 22–31. 42.
12. Calderwood S. Cephalosporins. Basow D.S. (Ed). UpToDate [database on the internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2010 [cited 2012 Jul 31]. <http://www.utdol.com/utd/index.do>. Antiinfectives 8:00, Antibacterials 8:12, Cephalosporins 8:12.06. McEvoy G.K., ed. American Hospital Formulary Services, AHFS Drug Information 2011 [monograph on the internet]. Bethesda (MD): American Society of Health-System Pharmacists; 2012 [cited 2012 Jul 31]. <http://online.statref.com>.
13. Guay D.R.P. Cefdinir: an advanced-generation, broad-spectrum oral cephalosporin. Clin. Ther. 2002 Apr. 24(4). 473–89. doi: 10.1016/s0149-2918(02)85125-6.
14. <https://compendium.com.ua/dec/355842/>

15. Brook I., Foote P.A. Efficacy of Penicillin versus Cefdinir in Eradication of Group A Streptococci and Tonsillar Flora. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005 Nov. 49(11). 4787-4788.
16. Голуб А.В., Привольнев В.В. Системная антибактериальная терапия хирургических инфекций кожи и мягких тканей в амбулаторных условиях: что должен знать каждый хирург? *Амбулаторная хирургия. Стационарозамещающие технологии.* 2014. 3–4(55–56).
17. Boschert S. Shorter Course of Once-Daily Cefdinir Treats Skin Infections. *Infectious Diseases.* September 2007. 27.
18. Stevanovic T., Komazec Z., Lemajic-Komazec S., Jovic R. Acute otitis media: to follow-up or treat? *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2010 Aug. 74(8). 930-3. doi: 10.1016/j.ijporl.2010.05.017. *Epub* 2010 Jun 17.
19. Савинова Т.А., Сидоренко С.В., Буданов С.В., Грудина С.А. Динамика распространения резистентности к бета-лактамам антибиотикам среди *Streptococcus pneumoniae* и ее клиническая значимость. *Антибиотики и химиотерапия.* 2010. 55. 12-20.
20. Sader H.S., Jones R.N. Cefdinir: an oral cephalosporin for the treatment of respiratory tract infections and skin and skin structure infections. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2007 Feb. 5(1). 29-43. doi: 10.1586/14787210.5.1.29.
21. Kester M., Kelly D., Kent K., Vrana H. *Treatment of Infectious Diseases. Elsevier's Integrated Review Pharmacology. Second Edition.* 2012. P. 41-78.
22. Mertz D. et al. Outcomes of early switching from intravenous to oral antibiotics on medical wards. *J. Antimicrob. Chemother.* 2009. 64. P. 188-99.
23. IV to Oral Switch Clinical Guideline for adult patients: Can antibiotics S.T.O.P. Approval date: 23 October 2017.
24. Жерносек В.Ф. Новые возможности антибактериальной терапии острых инфекций дыхательных и мочевых путей у детей в амбулаторных условиях. *Медицинские новости.* 2016. № 8.
25. Bowlware K.L., Stull T. Антибактериальные препараты в педиатрии. *Новости медицины и фармации.* 2007. 20(228). <http://www.mif-ua.com/archive/article/4078>.

Отримано/Received 01.02.2021

Рецензовано/Revised 12.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 22.02.2021

V.V. Nikonov¹, K.I. Lysohub¹, M.V. Lysohub²¹Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine²SI "Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

The opportunities of third-generation cephalosporin usage in outpatient surgery

Abstract. The adherence to the principles of rational antibacterial therapy is of great significance, namely the prescription of a medication to achieve the quickest possible clinical and bacteriologic convalescence, the spectrum of mechanisms of a drug should affect possible germ, overcome the possible mechanisms of resistance and make the highest concentration in infectious focus. Moreover, the prescribed drug should be convenient for

outpatient usage. The important principle of infection treatment is a de-escalation therapy that provides clinical and economic benefits both for a patient and health facility. The usage of the antibiotic cefdinir is effective and safe in hospital and outpatient treatment.

Keywords: third-generation cephalosporin; cefdinir; non-complicated infections of skin and soft tissue; switch therapy

P.T. Jamdade¹, A. Porwal², J.V. Shinde³, S.S. Erram⁴, V.V. Kamat⁵, P.S. Karmarkar⁶,
K. Bhagtani⁷, S. Dhorepatil⁸, R. Irpatgire⁹, H. Bhagat¹⁰, S.S. Kolte¹¹, P.A. Shirure¹²

¹Department of Surgery, Dr. Shankarrao Chavan Government Medical College & Hospital, Nanded, Maharashtra 431601, India

²Sharada Clinic, Pune, Maharashtra 411042, India

³Dr. Kenekar's Noble Hospital & Research Centre, Ahmednagar, Maharashtra 414001, India

⁴Sharada Clinic, Erram Hospital, Karad, Maharashtra 415110, India

⁵Department of Surgery, Karnataka Institute of Medical Sciences, Hubli, Karnataka 580022, India

⁶Shashwat Hospital, Pune, Maharashtra 411028, India

⁷Dr. R.N. Cooper Municipal General Hospital, Vile Parle West, Mumbai, Maharashtra 400056, India

⁸Shree Hospital, Siddharth Mansion, Nagar Road, Pune, Maharashtra 411014, India

⁹Shri Venkatesh Hospital, Barshi Road, Latur, Maharashtra 413512, India

¹⁰Criticare Hospital, JVPD Scheme, Andheri West, Mumbai, Maharashtra 400049, India

¹¹Sahyadri Speciality Hospital, Karve Road, Pune, Maharashtra 411004, India

¹²Department of Pharmacology, Dr. Shankarrao Chavan Government Medical College & Hospital, Nanded, Maharashtra 431601, India

Ефективність і переносимість внутрішньом'язового використання декскетопрофену при лікуванні післяопераційного болю, пов'язаного з хірургічною пластикою гриж

Резюме. Мета: оцінити безпеку й ефективність внутрішньом'язового введення декскетопрофену з метою лікування післяопераційного болю в пацієнтів, які перенесли операції з пластики гриж. **Матеріали та методи.** У дослідженні брали участь 202 пацієнти, одна група яких у післяопераційному періоді отримала одноразову внутрішньом'язову ін'єкцію декскетопрофену в дозі 50 мг, а друга — диклофенаку в дозі 50 мг. Інтенсивність болю (ІБ) пацієнти оцінювали самостійно за візуальною аналоговою шкалою на вихідному рівні та через 1, 2, 4, 6 і 8 год. Кінцевими точками ефективності були кількість осіб, які відповіли на лікування, різниця ІБ (РІБ) через 8 год, сума різниць аналогової ІБ (CРАІБ), а також початок і тривалість анальгезії. Оцінку переносимості проводили за допомогою шкали загальної оцінки й розвитку небажаних явищ у кожній групі. **Результати.** Декскетопрофен продемонстрував високу ефективність за кількістю відповідей ($P = 0,007$), РІБ через 8 год ($P = 0,02$) і CРАІБ_{0–8 год} ($P < 0,0001$). Він також показав швидший початок дії (через 42 хв) і більшу тривалість дії (протягом 6,5 год). Небажані явища були подібними в обох терапевтичних групах. **Висновки.** Одноразова доза декскетопрофену триметамолу 50 мг при внутрішньом'язовому введенні забезпечує швидшу, кращу й більш тривалу анальгезію в післяопераційному періоді у хворих, які перенесли операції з пластики гриж, ніж диклофенаку 50 мг; при цьому обидва препарати продемонстрували подібний профіль безпеки.

Вступ

Біль є типовою причиною непередбачених випадків госпіталізацій, пов'язаних з хірургічними втручаннями. Неадекватне полегшення болю може призвести не тільки до шкідливих фізіологічних наслідків, таких як нудота, блювання, збільшення частоти венозних тромбоемболій і загоєння ран вторинним натягом, але також і до таких психологічних згубних наслідків, як тривога, гнів, депресія і зниження задоволеності пацієнта [1].

Для полегшення післяопераційного болю ефективними анагетичними засобами вважаються нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та опіоїди [2]. НПЗП

самі по собі забезпечують адекватне полегшення болю після незначних хірургічних втручань, і було доведено, що вони зменшують потребу в опіоїдах після обширних хірургічних втручань [3].

Декскетопрофен, або S(+)-кетопрофен, у декілька разів потужніший, ніж його рацемат кетопрофен. Лівообертальний ізомер є в 100 разів менш потужним як інгібітор циклооксигенази-2, ніж декскетопрофен, однак може сприяти розвитку ulcerогенного ефекту препарату [4].

У кількох клінічних дослідженнях було показано, що декскетопрофен має аналогічну ефективність і

кращу переносимість порівняно з кетопрофеном [5]. Раніше опубліковані дослідження показали ефективність і безпеку декскетопрофену при парентеральному застосуванні при лікуванні післяопераційного болю після крупних ортопедичних операцій [6], ниркової кольки [7] і гострих поперекових болів [8]. У цьому дослідженні оцінюється анагетична ефективність і переносимість одноразової дози декскетопрофену трометамолу при внутрішньом'язовому (в/м) введенні у хворих після операцій з пластики гриж у післяопераційному періоді порівняно з в/м введенням диклофенаку.

Матеріали та методи

Схвалення

Було отримано попереднє схвалення від Управління з контролю за обігом лікарських засобів Індії і відповідних комітетів з питань етики. Дослідження проводилось відповідно до рекомендацій щодо стандартів проведення клінічних досліджень (виданих Центральним управлінням зі стандартизації і контролю лікарських засобів) і відповідно до Гельсінської декларації. Від усіх пацієнтів перед їх реєстрацією у дослідженні була отримана письмова інформована згода.

Пацієнти

У це дослідження було включено 202 пацієнти. До складу досліджуваної популяції входили пацієнти будь-якої статі віком від 18 до 65 років, які перенесли операцію з пластики гриж (пахових, післяопераційних, пупкових, вроджених та інших). Основними критеріями виключення були: підтверджена гіперчутливість до досліджуваних препаратів; ускладнення під час або після хірургічних операцій; активна виразка шлунково-кишкового тракту або підозра на неї; хронічна диспепсія або шлунково-кишкова кровотеча; запальні захворювання кишечника; бронхіальна астма в анамнезі; порушення функцій життєво важливих органів; геморагічний діатез та інші порушення згортання крові. Загальні протипоказання до застосування НПЗП, а також супутня терапія будь-яким протизапальним препаратом або інша терапія, яка, як відомо, впливає на результат дослідження, також вважалися критеріями виключення.

Дизайн дослідження та лікарські препарати

Це було багатоцентрове відкрите рандомізоване порівняльне клінічне дослідження, яке проводилося в 11 центрах по всій Індії. Рандомізація пацієнтів проводилася в режимі онлайн за адресою <http://www.randomization.com/> блоками по десять пацієнтів.

Пацієнти, які відповідали критеріям участі, були рандомізовані у дві терапевтичні групи, одній з яких призначалася одноразова в/м доза декскетопрофену трометамолу 50 мг, а другій — диклофенаку натрію 50 мг (з комерційного джерела) в післяопераційному

періоді, коли пацієнт уперше скаржився на біль. Препарати вводили в/м повільно після періоду вимивання, щонайменше через 45 хв після в/в і через 4 год після в/м введення попереднього анагезуючого препарату, якщо їх вводили інтраопераційно. Будь-які ліки, які вважалися необхідними для пацієнта, давалися на розсуд дослідника за умови, що це не заважало оцінці досліджуваного препарату.

Кінцеві точки ефективності

Інтенсивність болю (ІБ) пацієнти оцінювали самостійно за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) (0 — відсутність болю, 100 — нестерпний біль) з інтервалами в 1, 2, 4, 6 і 8 год після ін'єкції. Пацієнтів, які мали щонайменше 50 % полегшення болю, відносили до таких, які відповіли на терапію. Частка пацієнтів, які відповіли на терапію (частота відповідей) у кожній терапевтичній групі через 8 год, бралася як первинна кінцева точка ефективності.

Вторинними кінцевими точками ефективності були час настання значного зниження оцінки за візуальною аналоговою шкалою, різниця інтенсивності болю (РІБ) через 8 год, сума різниць аналогової інтенсивності болю (СРАІБ) через 8 год.

РІБ розраховували для кожного спостереження, віднімаючи актуальне значення ІБ від її початкового значення. СРАІБ_{0-8 год} розраховували як суму РІБ за ВАШ, зважену за часом, отриману з $t = +1$ год до $t = 8$ год за допомогою рівняння [8]:

$$CRAIB = \sum [PIB_t \times \text{час (год)}, \text{що минув з моменту попереднього спостереження}]. \quad (1)$$

Крім цього, робилася оцінка початку й тривалості анагезії, а також загальна оцінка ефективності, яка виконувалася окремо пацієнтами й лікарями.

Кінцеві точки безпеки

Лабораторні дослідження проводились на початковому рівні, а також при виписці або на 3-й день після операції залежно від того, що було раніше. Переносимість оцінювали, реєструючи загальну оцінку пацієнта щодо переносимості препарату й відсоток пацієнтів, які зазнали будь-яких небажаних явищ, пов'язаних із прийомом досліджуваних препаратів.

Статистичний аналіз

Розмір вибірки розраховували за допомогою програмного забезпечення GraphPad StatMate версії 2.00 для Windows. Для виявлення збільшення частоти відповідей на 20 % з рівнем значущості (альфа) 0,05 (двосторонньою критичною ділянкою) при потужності у 80 % обсяг вибірки в кожній терапевтичній групі мав становити 90 пацієнтів. У разі виявлення статистично значущих відмінностей між частотою відповідей для спостереження застосовували точний тест Фішера. Зниження ІБ (за оцінками за ВАШ), РІБ, СРАІБ, початок і тривалість анагезії розраховували (у вигляді середнього значення $\pm$ СВ) для кожної терапевтичної групи й порівнювали між групами за допомогою непарного t-критерію. Внутрішньогрупове порівняння

оцінок за ВАШ виконували за допомогою парного t-критерію. Переносимість оцінювали шляхом розрахунку відсотка пацієнтів, які повідомляли про розвиток небажаних явищ (НЯ). Аналіз НЯ і загальну оцінку безпеки й ефективності проводили за допомогою точного тесту Фішера. Для всіх статистичних тестів статистично значущим вважали значення P менше за 0,05.

Результати

Усього пройшли скринінг і були включені до дослідження 204 пацієнти. Два пацієнти не продовжили дослідження, оскільки не надали інформації про виконану операцію. Отже, загалом отримали досліджувані препарати й завершили дослідження 202 пацієнти, з них 99 отримали декскетопрофен і 103 — диклофенак. Демографічні параметри й вихідні показники оцінки болю у двох терапевтичних групах наведені в табл. 1.

Частота відповідей у групі, яка отримувала декскетопрофен (55,56 %), була вірогідно вищою, ніж у групі, яка отримувала диклофенак (35,92 %) (P = 0,007). Як показано на рис. 1, оцінки за ВАШ мали статистично значущу різницю між початковим значенням і значенням, отриманим через 8 год, у кожній групі (P < 0,0001), що вказує на ефективність кожного препарату. Група, яка отримувала декскетопрофен, продемонструвала вірогідно більше зниження середньої оцінки за ВАШ порівняно з групою, яка отримувала диклофенак (P = 0,003).

Як показано в табл. 2, порівняння РІБ і СРАІБ_{0–8 год} через 8 год після ін'єкції показали набагато вищі зна-

чення для групи, яка отримувала декскетопрофен, ніж для групи, яка отримувала диклофенак (P = 0,02 і P < 0,0001 відповідно).

Початок аналгезії для декскетопрофену був вірогідно швидшим, ніж для диклофенаку, у середньому приблизно на 18 хв (P < 0,0001). Тривалість аналгезії для декскетопрофену також була значно більшою, ніж для диклофенаку, середня різниця становила близько 50 хв (P = 0,003).

Частота НЯ у групі, яка отримувала декскетопрофен (26,26 %), була аналогічною такій у групі, яка отримувала диклофенак (20,38 %). Найпоширенішим НЯ був біль у місці ін'єкції, частота його виникнен-

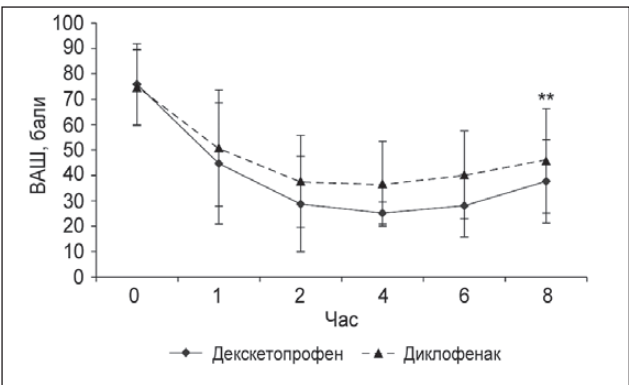


Рисунок 1. Зміна інтенсивності болю протягом 8 год після ін'єкції декскетопрофену й диклофенаку. ** — Значення P між групою через 8 год = 0,003, що розраховувалося за допомогою непарного t-критерію

Таблиця 1. Демографічні й вихідні дані

Параметр	Декскетопрофен	Диклофенак	Значення P
Кількість пацієнтів	99	103	—
Вік (середнє значення ± СВ)	46,98 ± 13,51	42,40 ± 14,50	0,02
Вага (середнє значення ± СВ)	60,87 ± 9,75	62,20 ± 9,50	0,33
Співвідношення чоловіки : жінки	90 : 9	90 : 13	0,5
Вихідна оцінка за ВАШ (середнє значення ± СВ)	75,93 ± 14,96	74,61 ± 15,97	0,54

Таблиця 2. Кінцеві точки ефективності декскетопрофену й диклофенаку

Кінцева точка ефективності	Декскетопрофен	Диклофенак	Значення P
Частота відповідей (%)	55,56	35,92	0,007
Оцінка за ВАШ через 8 год (середнє значення ± СВ)	37,67 ± 20,56	45,72 ± 16,34	0,003
РІБ через 8 год (середнє значення ± СВ)	38,26 ± 36,66	28,62 ± 20,93	0,02
СРАІБ (середнє значення ± СВ)	352,42 ± 159,65	260,82 ± 115,34	< 0,0001
Початок аналгезії (хв) (середнє значення ± СВ)	42,27 ± 18,60	60,05 ± 28,87	< 0,0001
Тривалість аналгезії (хв) (середнє значення ± СВ)	391,52 ± 133,98	341,65 ± 100,23	0,003

Примітки: ВАШ — візуальна аналогова шкала; РІБ — різниця інтенсивності болю; СРАІБ — сума різниць аналогової інтенсивності болю.

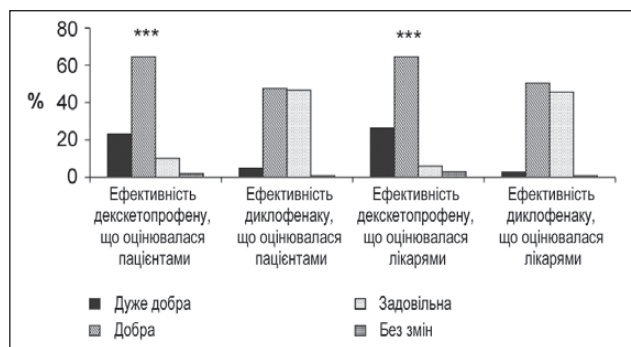


Рисунок 2. Загальна оцінка ефективності з боку пацієнтів і лікарів. * — $P < 0,0001$, що розраховувалося за допомогою точного тесту Фішера для виявлення співвідношення між «дуже добра» + «добра» і «задовільна» + «без змін»**

ня становила 25,25 і 20,38 % у групах, які отримували декскетопрофен і диклофенак відповідно ($P = 0,41$). Крім того, в одного пацієнта, який отримував декскетопрофен, спостерігався легкий свербіж.

Як показано на рис. 2, загальна оцінка ефективності як з боку пацієнтів, так і з боку лікарів була на користь декскетопрофену, при цьому значно більша кількість пацієнтів демонстрували «дуже добру» й «добру» ефективність порівняно з диклофенаком. Аналогічно оцінка безпеки як з боку пацієнтів, так і з боку лікарів була значно кращою для групи, яка отримувала декскетопрофен, порівняно з групою, яка отримувала диклофенак, як показано на рис. 3.

Обговорення

Метою лікування післяопераційного болювого синдрому є полегшення болю при мінімальному розвитку НЯ. НПЗП є ефективними аналгетиками, які не мають побічних ефектів, притаманних опіоїдам, таких як седация, пригнічення дихання, нудота й блювання тощо. Вони пригнічують синтез простагландинів, що обумовлюють розвиток болю, лихоманки й розширення судин у відповідь на травму. Ці препарати особливо корисні для лікування болю, пов'язаного з малоінвазивною хірургічною операцією, такою як пластика грижі [1].

Порівняно з кількома іншими НПЗП кетопрофен має порівняно більш виражену аналгетичну, ніж протизапальну активність, що сприяє його застосуванню в умовах гострого болю [5]. Як виявилось, за основну аналгетичну ефективність відповідає декскетопрофен, який є чистим S(+)-енантіомером [4]. Розробка декскетопрофену як хірального чистого лікарського засобу пропонує певні переваги, такі як потреба в низьких дозах, зменшення метаболічного навантаження, уникнення взаємодій і несприятливих ефектів, обумовлених R(–)-енантіомером [9]. Декскетопрофен був розроблений у вигляді трометамолової солі з метою забезпечення швидкого початку дії, зменшення подразнення шлунка й поліпшення переносимості. Ці властивості частково обумовлені підвищеною розчинністю його трометамолової солі у воді [4, 10]. Крім того, трометамолова сіль декске-

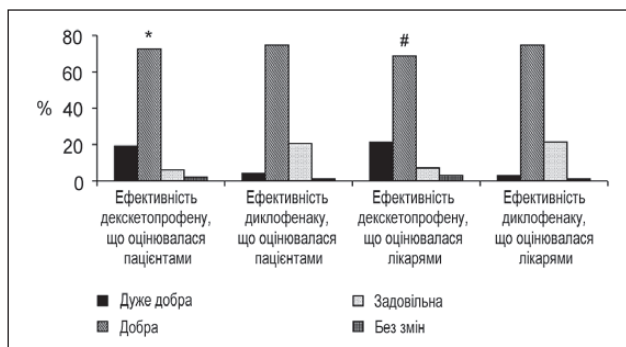


Рисунок 3. Загальна оцінка безпеки з боку пацієнтів і лікарів. * — $P = 0,0097$ і # — $P = 0,02$, що розраховувалося за допомогою точного тесту Фішера для виявлення співвідношення між «дуже добра» + «добра» і «задовільна» + «без змін»

топрофену піддається швидкому гідролізу в плазмі, вивільняючи ліпофільний декскетопрофен, забезпечуючи його надходження в центральну нервову систему. Як наслідок, стверджується, що при прийомі в терапевтичних дозах він дає значно меншу кількість побічних ефектів [11].

У цьому дослідженні разова доза декскетопрофену 50 мг, що вводиться в/м, може забезпечити адекватне полегшення болю після операції, що було значно кращим за препарат порівняння, диклофенак 50 мг, що відображається у збільшенні кількості пацієнтів, які відповіли на терапію. Більш високі значення РІБ і СРАІБ через 8 год після введення вказують на більшу тривалість дії декскетопрофену трометамолу. Також було виявлено, що початок дії декскетопрофену був швидшим, ніж у диклофенаку, що підтверджує результати попередніх досліджень.

Загальний профіль побічних ефектів декскетопрофену нічим не відрізнявся від такого в диклофенаку: частота розвитку НЯ є подібною. Однак суб'єктивна оцінка переносимості й ефективності, яка виконувалась як пацієнтами, так і лікарями, чітко відображала перевагу декскетопрофену над диклофенаком.

Це дослідження підтверджує результати попередніх клінічних досліджень перорального, а також парентерального застосування декскетопрофену, які продемонстрували його швидший початок дії і добру безпеку й ефективність. Дане дослідження має обмеження: воно було відкритим. Диклофенак застосовували в дозі 50 мг з метою порівняння ефективності еквівалентної кількості міліграмів декскетопрофену й диклофенаку. У попередніх дослідженнях, присвячених декскетопрофену, також використовувалась доза диклофенаку 50 мг [12].

Висновки

Одноразова доза декскетопрофену трометамолу 50 мг при в/м введенні забезпечує швидшу, кращу й більш тривалу аналгезію в післяопераційному періоді у хворих, які перенесли операції з пластики грижі, ніж диклофенаку 50 мг; при цьому обидва препарати продемонстрували подібний профіль безпеки.

Список літератури

1. Joshi G.P., Ogunnaike B.O. Consequences of inadequate postoperative pain relief and chronic persistent postoperative pain. *Anesthesiology Clinics of North America*. 2005. Vol. 23. № 1. P. 21-36.
2. Ramsay M.A.E. Acute postoperative pain management. *BUMC Proceedings*. 2000. Vol. 13. P. 244-247.
3. Murphy D.F. NSAIDs and postoperative pain. *British Medical Journal*. 1993. Vol. 306. № 6891. P. 1493-1494.
4. Mauleón D. Dexketoprofen trometamol. *Drugs of the Future*. 1996. Vol. 21. № 6. P. 587-592.
5. Sweetman B.J. Development and use of the quick acting chiral NSAID dexketoprofen trometamol (keral). *Acute Pain*. 2003. Vol. 4. № 3-4. P. 109-115.
6. Hanna M.H., Elliott K.M., Stuart-Taylor M.E., Roberts D.R., Buggy D., Arthurs G.J. Comparative study of analgesic efficacy and morphine-sparing effect of intramuscular dexketoprofen trometamol with ketoprofen or placebo after major orthopaedic surgery. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2003. Vol. 55. № 2. P. 126-133.
7. Sánchez-Carpena J., Domínguez-Hervella F., García I. et al. Comparison of intravenous dexketoprofen and dipyron in acute renal colic. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2007. Vol. 63. № 8. P. 751-760.
8. Zippel H., Wagenitz A. A multicentre, randomised, double-blind study comparing the efficacy and tolerability of intramuscular dexketoprofen versus diclofenac in the symptomatic treatment of acute low back pain. *Clinical Drug Investigation*. 2007. Vol. 27. № 8. P. 533-543.
9. Hardikar M.S. Chiral non-steroidal anti-inflammatory drugs — a review. *Journal of the Indian Medical Association*. 2008. Vol. 106. № 9. P. 615-624.
10. Leffingwell J.C. Chirality & bioactivity I: pharmacology. *Leffingwell Reports*. 2003. Vol. 3. № 1. P. 1-27.
11. Rodriguez M.J. Barbanoj, Arbos Antonyjoan R.M., Amaro S. Rico. Dexketoprofen trometamol: clinical evidence supporting its role as a pain killer. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2008. Vol. 8. № 11. P. 1625-1640.
12. Leman P., Kapadia Y., Herington J. Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dexketoprofen and diclofenac in lower limb injury. *Emergency Medicine Journal*. 2003. Vol. 20. № 6. P. 511-513.

Оригінал статті надрукований в
Anesthesiology Research and Practice. Vol. 2011.
 doi: 10.1155/2011/579038 ■

P.T. Jamdade¹, A. Porwal², J.V. Shinde³, S.S. Erram⁴, V.V. Kamat⁵, P.S. Karmarkar⁶, K. Bhagatani⁷, S. Dhorepatil⁸,
 R. Irpatgire⁹, H. Bhagat¹⁰, S.S. Kolte¹¹, P.A. Shirure¹²

¹Department of Surgery, Dr. Shankarrao Chavan Government Medical College & Hospital, Nanded, Maharashtra 431601, India

²Sharada Clinic, Pune, Maharashtra 411042, India

³Dr. Kenekar's Noble Hospital & Research Centre, Ahmednagar, Maharashtra 414001, India

⁴Sharada Clinic, Erram Hospital, Karad, Maharashtra 415110, India

⁵Department of Surgery, Karnataka Institute of Medical Sciences, Hubli, Karnataka 580022, India

⁶Shashwat Hospital, Pune, Maharashtra 411028, India

⁷Dr. R.N. Cooper Municipal General Hospital, Vile Parle West, Mumbai, Maharashtra 400056, India

⁸Shree Hospital, Siddharth Mansion, Nagar Road, Pune, Maharashtra 411014, India

⁹Shri Venkatesh Hospital, Barshi Road, Latur, Maharashtra 413512, India

¹⁰Criticare Hospital, JVPD Scheme, Andheri West, Mumbai, Maharashtra 400049, India

¹¹Sahyadri Speciality Hospital, Karve Road, Pune, Maharashtra 411004, India

¹²Department of Pharmacology, Dr. Shankarrao Chavan Government Medical College & Hospital, Nanded, Maharashtra 431601, India

Efficacy and Tolerability of Intramuscular Dexketoprofen in Postoperative Pain Management following Hernia Repair Surgery

Abstract. Background. The purpose was to evaluate the safety and efficacy of intramuscular dexketoprofen for postoperative pain in patients undergoing hernia surgery. **Materials and methods.** Total 202 patients received single intramuscular injection of dexketoprofen 50 mg or diclofenac 50 mg postoperatively. The pain intensity (PI) was self-evaluated by patients on VAS at baseline, 1, 2, 4, 6, and 8 hours. The efficacy parameters were number of responders, difference in PI (PID) at 8 hours, sum of analogue of pain intensity differences (SAPID), and onset and duration of analgesia. Tolerability assessment was done by global

evaluation and adverse events in each group. **Results.** Dexketoprofen showed superior efficacy in terms of number of responders ($P = .007$), PID at 8 hours ($P = .02$), and SAPID_{0-8 hours} ($P < .0001$). It also showed faster onset of action (42 minutes) and longer duration of action (6.5 hours). The adverse events were comparable in both groups. **Conclusions.** Single dose of dexketoprofen trometamol 50 mg given intramuscularly provided faster, better, and longer duration of analgesia in postoperative patients of hernia repair surgery than diclofenac 50 mg, with comparable safety.

УДК 616.149-008.341.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.3.2021.234800>Тутченко М.І.¹, Чуб С.Л.¹, Трофімова Т.С.¹, Рошнін Г.Г.², Ріджок В.В.³¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна³Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги, м. Київ, Україна

Елфунат у комплексному лікуванні хворих із портальною гіпертензією в ранньому постгеморагічному періоді

Резюме. У статті наведені результати дослідження впливу 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату (Елфунат) на еритроцитарний росток кісткового мозку в пацієнтів, які страждають від алкогольного цирозу печінки та перенесли кровотечу з варикозно розширених вен стравоходу. У дослідженні порівнювали вплив на центральну нервову систему з показниками червоної крові. Результати цього дослідження мають значення для корекції анемії та енцефалопатії в цієї категорії пацієнтів.

Ключові слова: портальна гіпертензія; цироз печінки; варикозна кровотеча; 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат

Вступ

У переважній більшості хворих із портальною гіпертензією її першопричиною є цироз печінки (ЦП). Злоякісні новоутворення печінки, її паразитарні ураження, синдром Бадда — Кіарі, констриктивний перикардит призводять до портальної гіпертензії в менше ніж 10 % випадків [8]. Найбільш грізним ускладненням портальної гіпертензії є кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу (ВРВС), що нерідко призводить до летального кінця. За наявності у хворих ВРВС імовірність кровотечі з них досягає 60 % [1–2]. Незважаючи на впровадження сучасних ендоскопічних і ендоваскулярних технологій, перший епізод кровотечі з ВРВС пов'язаний зі смертністю, що перевищує 20 % протягом наступних 6 тижнів [3]. У хворих, яким вдалося пережити епізод кровотечі, спостерігаються серйозні зміни в гомеостазі, у тому числі зниження компенсаторних можливостей печінки, енцефалопатії, тромбоцитопенії та анемії. Вирішення цих проблем у постгеморагічному періоді в даній категорії хворих вимагає диференційованого підходу в питаннях інфузійної терапії й переливання компонентів крові. Сучасні погляди на корекцію постгеморагічної анемії при цирозі печінки передбачають використання так званого рестриктивного підходу до гемотрансфузії, при якому пороговою величиною гемоглобіну є показник 70 г/л. Даний підхід пов'язаний з підвищенням

6-тижневої виживаності хворих, які перенесли кровотечу з ВРВС [5]. Це диктує необхідність більш широкого застосування фармакотерапії в ранньому постгеморагічному періоді.

При масивній крововтраті зазвичай розвивається змішана гіпоксія, у результаті чого вивільняється низка ушкоджуючих субстанцій, що може спричинювати розвиток критичного стану. З урахуванням цього препаратами першого ряду для корекції системних метаболічних розладів є антигіпоксанти. Перспективним може бути препарат 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат (Елфунат), що поєднує антиоксидантні властивості основи з антигіпоксичною активністю сукцинату. Основні фармакологічні ефекти Елфунату можна підсумувати так:

- активно реагує з перекисними радикалами білків і ліпідів;

- чинить модулюючу дію на деякі мембранозв'язані ферменти (фосфодіестеразу, аденілатциклазу), іонні канали;

- має гіполіпідемічну дію, знижує рівень перекисної модифікації ліпопротеїдів, зменшує в'язкість ліпідного шару клітинних мембран;

- блокує синтез деяких простагландинів, тромбоксану й лейкотрієнів;

- оптимізує енергосинтезуючі функції мітохондрій в умовах гіпоксії, покращує синаптичну передачу.

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojânij»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Чуб Сергій Леонідович, лаборант кафедри хірургії стоматологічного факультету, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: chub.mil.doc@gmail.com.

For correspondence: Chub Serhii Leonidovych, Laboratory Assistant at the Department of Surgery of Stomatological Faculty, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko blvd., 13, Kyiv, Ukraine, 02000; e-mail: chub.mil.doc@gmail.com

Таблиця 1. Етіологія і тяжкість цирозу печінки в пацієнтів другої групи

	Child-Pugh B	Child-Pugh C	Усього
Аутоімунний ЦП	2	3	5
Вірусний ЦП	14	10	24
Криптогенний ЦП	2	2	4
Первинний біліарний ЦП	1	1	2
Усього	19	16	

Крім того, останні дослідження доводять можливість впливу на еритроцити шляхом потенціювання вироблення еритропоєтину в умовах анемічного стресу [6, 9, 10].

Матеріали та методи

З 2019 по 2020 рік проведено дослідження 105 пацієнтів із цирозом печінки, які надійшли в хірургічне відділення з кровотечею з ВРВС. Хворі були розподілені на 2 групи. У першу групу (n = 70) входили хворі з алкогольною етіологією ЦП, у представників другої групи (n = 35) були інші причини ЦП. Ступінь компенсаторної функції печінки оцінювався за шкалою Child-Pugh і мав такий розподіл: у першій групі 39 пацієнтів мали стадію B, 31 пацієнт — стадію C; у другій групі — 19 і 16 відповідно.

Хворим призначалася однакова фармакотерапія, що включала гемостатичні препарати, інгібітори протонної помпи, октреотид, гепатопротектори, препарати заліза, бета-блокатори. З метою корекції алкогольної енцефалопатії пацієнтам першої групи до основного лікування додавався препарат елфунат у добовій дозі 4 мг/кг маси тіла. Середня кількість днів стаціонарного лікування в обох групах не мала статистично значущих відмінностей і становила 10,00 ± 1,80 у першій групі і 10,00 ± 1,32 — у другій (p < 0,05).

При переведенні в хірургічне відділення хворі були гемодинамічно стабільними, без ознак триваючої кро-

вотечі, рівень свідомості відповідно до The Glasgow Coma Scale був не менший за 12 балів.

Тяжкість енцефалопатії оцінювалася за шкалою West Haven [7].

Клінічні характеристики двох груп були описані за допомогою статистичних показників «центральної тенденції» і «розподіл частот». Параметричним методом порівняння двох незалежних груп за однією ознакою було визначення t-критерію Стюдента, за кількома ознаками — тест Пірсона. Рівнем статистичної значущості в дослідженні вважався p > 0,05. Статистична обробка даних проводилася в IBM SPSS Statistics Base v. 22.

Результати

Для оцінки неврологічного статусу в обох групах пацієнтів було запропоновано пройти тест зв'язку чисел у перший день лікування і перед випискою зі стаціонару. Відповідно до шкали тяжкості енцефалопатії West Haven також оцінювалися:

— стан свідомості: не змінено (1 бал), порушення ритму сну й неспання (2 бали), сомноленція (3 бали), сопор (4 бали);

— інтелектуальний статус: зниження концентрації уваги (1 бал), зниження здатності до лічби (2 бали), дезорієнтація в часі (3 бали), дезорієнтація в просторі (4 бали);

— поведінка: не змінено (1 бал), дратівливість (2 бали), апатія (3 бали), делірій (4 бали).

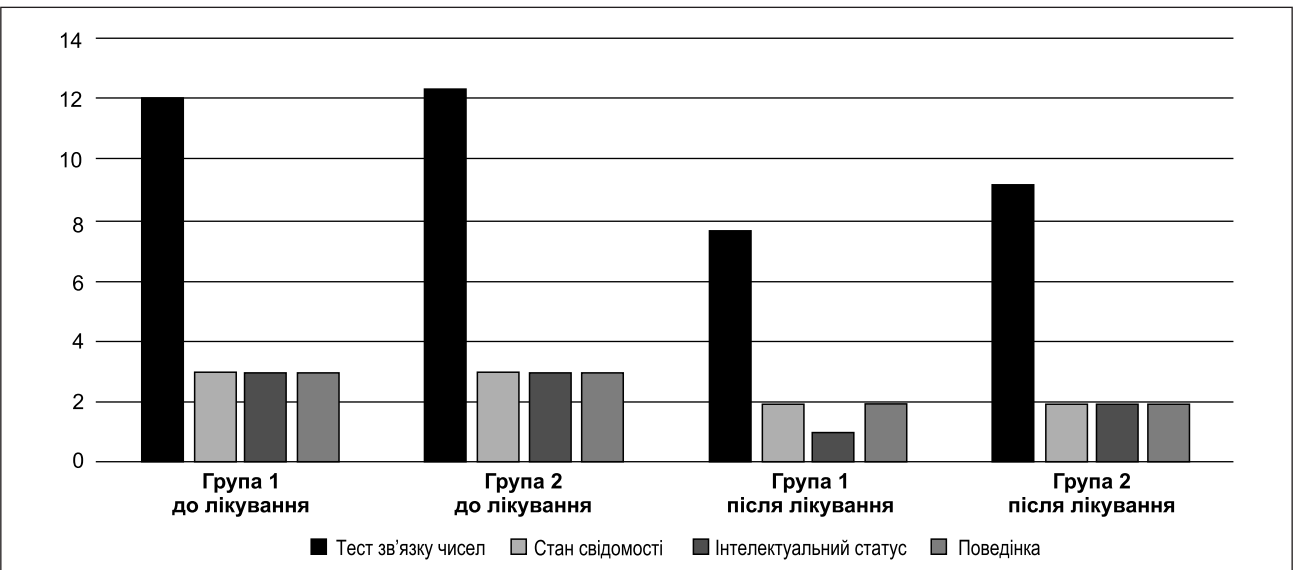


Рисунок 1

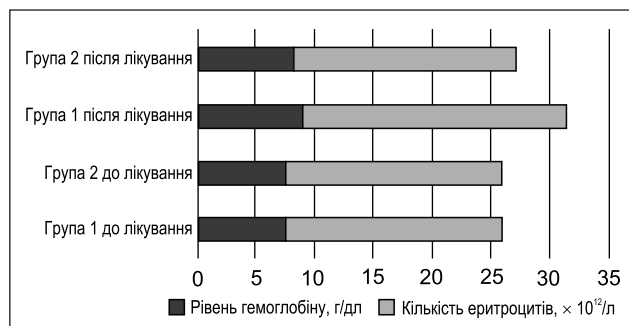


Рисунок 2

До початку лікування тест зв'язку чисел у першій і другій групах не був статистично значущим — 118 ± 18 с проти 119 ± 12 с, при цьому визначалися значущі зміни після лікування — 77 ± 9 с проти 92 ± 11 с відповідно ($p < 0,05$).

Стан свідомості, інтелектуальний статус, поведінка в зведеній сумі балів після лікування були оцінені як позитивний результат без статистичної значущості між групами ($p < 0,05$). Результати наведені на рис. 1.

Для оцінки ступеня стимуляції еритроциту проведено порівняння рівня еритроцитів і гемоглобіну крові.

Так, у першій групі пацієнтів у перший день лікування рівень гемоглобіну становив $7,6 \pm 2,0$ г/дл, кількість еритроцитів — $1,84 \pm 0,40 \cdot 10^{12}/л$. У другій групі хворих значущих відмінностей не визначалося, рівень гемоглобіну — $7,5 \pm 2,2$ г/дл, кількість еритроцитів — $1,85 \pm 0,50 \cdot 10^{12}/л$ при рівні значущості $p < 0,05$. При виписці були вищі показники червоної крові в пацієнтів першої групи. Рівень гемоглобіну й кількість еритроцитів — $9,0 \pm 1,2$ г/дл і $2,25 \pm 0,30 \cdot 10^{12}/л$ відповідно. Тоді як у другій групі дані показники становили $8,2 \pm 1,8$ г/дл і $1,9 \pm 0,4 \cdot 10^{12}/л$ відповідно. Результати наведені на рис. 2.

Висновки

2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат (Елфунат) широко застосовується в клінічній практиці з метою корекції алкогольної енцефалопатії, компенсації впливу вільнорадикальних процесів у серці й мозку в умовах анемії. У проведеному дослідженні підтверджено стимулюючий вплив на еритроїдний паросток кісткового мозку при кровотечі з ВРВС, що може дозволити зменшити об'єми переливання компонентів крові в даної категорії хворих. Складний патогенез психоневрологічних змін у

мозку обстежених пацієнтів не тільки обумовлений анемією й хронічним споживанням алкоголю, але й обтяжений впливом підвищеного рівня аміаку в крові внаслідок печінкової недостатності. Перспективним напрямком подальших досліджень впливу 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на еритропоез може бути оцінка ефективності при інших типах кровотеч і хронічній анемії.

Список літератури

1. Bittencourt P.L., Strauss E., Farias A.Q., Mattos A.A., Lopes E.P. Variceal bleeding: update of recommendations from the Brazilian association of hepatology. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2017. 54(4). 349-355. DOI: 10.1590/s0004-2803.201700000-79.
2. Malinchoc M., Kamath P.S., Gordon F.D., Peine C.J., Rank J., Ter Borg P.C. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000. 31(4). 864-871. DOI: 10.1053/he.2000.5852.
3. De Franchis R.; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J. Hepatol*. 2015. 63(3). 743-752. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.022.
4. Швед М.І., Паламар Т.О. Антиоксидантні ефекти емоциніну у хворих із залізодефіцитною анемією. *Лікарська справа*. 1995. Вересень — грудень (9–12). С. 72-75.
5. Villanueva C., Colomo A., Bosch A., Concepción M., Hernandez-Gea V. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *New England Journal of Medicine*. 2013. 368(1). 11-21.
6. Мокляк Є.В., Власенко Н.О., Важнича О.М. Уміст еритропоетину при корекції похідним 3-гідроксипіридину гострого стресу з різним ступенем ушкодження системи еритроциту. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2014. № 2. С. 44-48.
7. Weissenborn K. Hepatic encephalopathy: definition, clinical grading and diagnostic principles. *Drugs*. 2019. 79. 5-9.
8. Berzigotti A. Non-invasive evaluation of portal hypertension using ultrasound elastography. *Journal of hepatology*. 2017. 67. 399-411.
9. Власенко Н.О., Важнича О.М. Вплив 2-етил-6-метил-3-оксипіридину сукцинату на регенераторну реакцію еритроциту при гострій крововтраті. *Фармацевтичний часопис*. 2013. 1.
10. Власенко Н.О. Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату (мексидолу) на стан еритроциту при крововтраті та іммобілізаційному стресі (експериментальне дослідження): Автореф. дис... канд. фарм. наук. Харків, 2014.

Отримано/Received 26.04.2021

Рецензовано/Revised 07.05.2021

Прийнято до друку/Accepted 14.05.2021 ■

M.I. Tutchenko¹, S.L. Chub¹, T.S. Trofimova¹, H.H. Roshchin², V.V. Ridzhok³

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³Kyiv City Clinical Emergency Hospital, Kyiv, Ukraine

Elfunit in complex treatment of patients with portal hypertension in the early post-hemorrhagic period

Abstract. The paper deals with the results of the study of the effect of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate (Elfunit) on erythroid lineage in patients with alcoholic liver cirrhosis and a history of gastroesophageal variceal bleeding. The study compared the impact on the central nervous system and

blood values. The results of this study are important for the management of anemia and encephalopathy in this category of patients.

Keywords: portal hypertension; liver cirrhosis; variceal bleeding; 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine succinate

ЕЛФУНАТ

ЗАХИСТ З
ПЕРШОЇ
КРАПЛІ



100 мг / 2 мл

Ethylmethylhydroxypyridine succinate

- Антиоксидант¹ • Антигіпоксант¹ •
- Мембранопротектор¹ • Донатор АТФ¹ •

¹Інструкція препарату Елфунат.

ЕЛФУНАТ. Склад: діюча речовина: етилметилгідроксипіридину сукцинат; 1 мл розчину містить етилметилгідроксипіридину сукцинату 50 мг; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій. **Показання.** Гострі порушення мозкового кровообігу; черепно-мозкова травма, наслідки черепно-мозкової травми; дисциркуляторна енцефалопатія; нейроциркуляторна дистонія; легкі когнітивні порушення атеросклеротичного генезу; тривожні розлади при невротичних і нервозоподібних станах; гострий інфаркт міокарда (з першої доби), в складі комплексної терапії; первинна відкритокутова глаукома різних стадій, в складі комплексної терапії; купірування абстинентного синдрому при алкоголізмі з переважанням неврозоподібних і нейроциркуляторних порушень; гостра інтоксикація антипсихотичними засобами; гострі гнійно-запальні процеси у черевній порожнині (гострий некротичний панкреатит, перитоніт), у складі комплексної терапії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини та/або до допоміжних речовин лікарського засобу Елфунат. Гостра печінкова або ниркова недостатність. Вагітність. Період годування груддю. Дитячий вік. **Побічні реакції.** Дуже рідко – анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, кропив'янка; сонливість; головний біль, запаморочення; зниження артеріального тиску, підвищення артеріального тиску, сухий кашель, першіння у горлі; свідч у роті. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** К.О. Ромфарм Компані С.РЛ, Румунія. **Заявник.** УОРЛД МЕДИЦИН ЛТД, ЗАТВЕРДЖЕНО. Наказ МОЗ України №2119 від 17.09.2020 р. РТІ №UA/1471/1/01/01. Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики. Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

Питання та інформація щодо фармаконагляду за тел.: +38 097 693 71 18 / farmaconadzor@biaktina.ua



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company

Тел.: +38 044 495 25 30 / e-mail: info@wm-marketing.com.ua

www.worldmedicine.ua

ЕБРАНТИЛ

Урапідил — оригінальний альфа-блокатор
з центральним механізмом дії

НАДІЙНИЙ КОНТРОЛЬ НАД ГІПЕРТЕНЗИВНИМ КРИЗОМ ТА ПЕРІОПЕРАЦІЙНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

• ЕФЕКТИВНА ТЕРАПІЯ:

- швидкий початок дії¹
- високий рівень відповіді
на терапію²
- кероване і плавне
зниження артеріального тиску³

• БЕЗПЕЧНА ТЕРАПІЯ:

- без рефлексорної тахікардії¹
- без підвищення внутрішньочерепного тиску⁴
- підтримує ефективний нирковий кровообіг⁵
- мінімальна кількість протипоказань
та побічних ефектів¹



UA-EBRA-IMI-112020-006

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ебрантил. 2. Dooley and Goa, Drugs; 56: 929–955, 1998. 3. Morrell DF. Quality controlled hypotension. Medicina неотложных состояний 2007; 3: 127–34. Russian (Morrell DF. Качественная управляемая гипертония. Медицина неотложных состояний 2007; 3: 127–34). 4. Anger et al. Journal of Hypertension 1988; 6 (suppl. 2): S63–S64. 5. Пархоменко Ф.Р., Иркин О.И. Исследование по оценке эффективности и безопасности лечения гипертонического криза урапидилом и нитроглицерином. Медицина неотложных состояний № 6(69), 2015.

Дюжа речовина: 1 мл розчину містить 5 мг урапідилу, що відповідає 5,47 мг урапідилу гідрохлориду; 1 капсула 60 мг містить 60 мг урапідилу. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. Капсули пролонгованої дії тверді. **Фармакотерапевтична група.** Антигіпертензивний засіб. Блокатори альфа-адренорецепторів. Код АТХ C02C A06. **Показання.** Розчин для ін'єкцій: гіпертензивний криз; тяжкий або дуже тяжкий ступінь артеріальної гіпертензії; рефрактерна артеріальна гіпертензія; контрольоване зниження артеріального тиску в разі його підвищення під час або після хірургічної операції. Капсули: артеріальна гіпертензія. **Фармакологічні властивості.** Урапідил призводить до зниження систолічного і діастолічного тиску шляхом зниження периферичного опору. **Побічні реакції.** Більшість наступних побічних явищ обумовлені різким зниженням артеріального тиску, проте досвід клінічного застосування показує, що вони зникають протягом декількох хвилин, навіть після проведення крапельної інфузії. Часто: запаморочення, головний біль, нудота. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Розчин для ін'єкцій: Такеда ГмбХ, Німеччина, та Такеда Австрія ГмбХ, Австрія. Капсули: Такеда ГмбХ, місце виробництва Оранієнбург, Німеччина. **Р. н.** UA/9943/02/01, UA/9943/01/01, UA/9943/01/02. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Асіно Україна» входить до групи компаній «Асіно» (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» | бульвар В. Гавела, 8
Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

 **acino**

УДК 616.12-008.331.1:616.831-005.1-08:615.225

Коваль О.А.¹, Павленко О.Н.², Пешехонова О.М.², Адамський В.С.², Романенко С.В.¹¹Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна²КНП «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги» ДМР, м. Дніпро, Україна

Ефективність і безпечність урапідилу в пацієнтів з гіпертонічними кризами, ускладненими гострим коронарним синдромом

Резюме. Метою дослідження була об'єктивізація ефективності й безпеки урапідилу (Ебрантил) в лікуванні гіпертензивних кризів, ускладнених гострим коронарним синдромом, на госпітальному етапі й оцінка його впливу у складі комплексної терапії порівняно з терапією без урапідилу. Було оцінено систолічний, діастолічний артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень у 33 хворих, пролікованих урапідилом у складі комплексної терапії в різних режимах (болюс від 12,5 до 50 мг), і 33 хворих, пролікованих аналогічними препаратами без урапідилу. Групи були підібрані за принципом «випадок — контроль» і порівнянні за основними клінічними параметрами. Протягом госпіталізації оцінено клінічні наслідки, швидкість і ефективність досягнення цільового артеріального тиску. Урапідил (Ебрантил) є більш ефективним і безпечним в лікуванні гіпертонічних кризів, ускладнених гострим коронарним синдромом, порівняно з іншими групами препаратів.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; гіпертензивний криз; лікування; урапідил

Вступ

Гіпертензивний криз (ГК) — це стан, що завжди становить загрозу для життя хворого, вимагає невідкладної допомоги й чітко визначеної тактики лікування. Під ГК розуміють гостре, раптове підвищення артеріального тиску (АТ) більше ніж на 30 % від вихідного рівня, що призводить до появи вторинної клінічної симптоматики порушення функцій життєво важливих органів або нейровегетативних порушень [2]. Пацієнти з ускладненими ГК становлять 20–25 % від усіх хворих зі значним підвищенням артеріального тиску [1]. Ускладнені гіпертонічні кризи характеризуються гострим або прогресуючим ураженням органів-мішеней, становлять пряму загрозу життю хворого й вимагають негайного (від декількох хвилин до однієї-двох годин) зниження артеріального тиску. За відсутності лікування смертність пацієнтів з ускладненим ГК раніше досягала 70–80 % протягом одного року [3]. За узагальненими літературними даними, ГК, ускладнені гострим коронарним синдромом (ГКС), зустрічаються в 12 % випадків, і ще у 2 % вони ускладнені розшаруванням аорти, що дуже часто мімікрує під клініку ГКС. У 83 %

хворих спостерігають ураження одного органа-мішені, у 14 % — двох. Ураження трьох органів і більше виявляють у 3 % хворих з ускладненим ГК [7]. Велика частота поєданого ураження органів-мішеней у нашому дослідженні, очевидно, пов'язана зі спеціалізованим характером клініки, що акумулює тяжких ургентних пацієнтів.

Останнім часом практично усунені протиріччя в підходах у вітчизняній і зарубіжних класифікаціях ГК, що існували раніше. В Україні для щоденної клінічної практики також запропоновано використовувати класифікацію ГК за наявністю ускладнень [4], а також враховано закордонний практичний підхід до поділу ускладнених ГК, що відрізняються за основною ознакою — терміном надання медичної допомоги хворому, розділяючись на екстрені (emergency) і невідкладні (urgency) [5, 9, 20, 22]. До першої групи ГК відносять екстрені стани (emergency), що вимагають проведення лікувальних заходів за життєвими показаннями й зниження артеріального тиску в термін від декількох хвилин до однієї години. Такі стани характеризуються тяжким порушенням функції органів-мішеней, що ви-

никло в момент кризи або посилилося внаслідок його розвитку [5, 9, 15, 22]. До другої групи ГК відносять невідкладні стани (urgency), що вимагають зниження артеріального тиску в період від кількох годин до однієї доби. Такі кризи характеризуються підвищенням артеріального тиску без видимих ознак ураження органів-мішеней або з незначним порушенням їх функції [5, 9, 22]. Відповідно до цього підходу ГК, ускладнені ГКС, незалежно від наявності гострої серцевої недостатності (ГСН) належать до першої групи (emergencies). Наявність гострого ураження життєво важливих органів є ключовим питанням у визначенні екстреності стану й виборі тактики лікування хворого з ГК. Приблизний алгоритм процесу початкового обстеження пацієнта з ГК включає стисле цілеспрямоване неврологічне обстеження, пряму офтальмоскопію, електрокардіографічне дослідження, оцінку аналізу сечі, визначення рівнів сечовини й креатиніну сироватки крові й розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ). Порівняння отриманих даних з даними попередніх обстежень хворого (якщо вони є), особливо даними попередніх електрокардіограм (ЕКГ), і наявність позитивних маркерів пошкодження міокарда дозволяють судити про те, чи є виявлені порушення гострими [1, 5, 9, 15, 22].

Гіпертонічний криз, ускладнений гострим коронарним синдромом, інфарктом міокарда, становить значну загрозу для життя хворого, затримка надання першої допомоги може мати необоротні наслідки. ГК, ускладнені ГКС, належать до групи кризів із серцево-судинними ускладненнями. Ця група включає також гостру декомпенсовану серцеву недостатність як окрему причину. У популяції хворих із ГК, ускладненими ГКС, серед 100 надходжень із ГКС і ГК у нашій спеціалізованій клініці частота супутньої ГСН різної тяжкості становила близько 28 %, а ще в 7 % виявлено значне порушення функції нирок (рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²). Загальноприйнятим підходом до лікування пацієнта з наявністю ускладненого ГК є негайний початок зниження артеріального тиску для запобігання ураженню життєво важливих органів. При цьому необхідно підкреслити, що первинною метою лікування є не нормалізація АТ, а зменшення його значень до таких меж, при яких можуть бути відновлені авторегуляторні механізми. Гіпотензивні засоби вибирають з урахуванням залучення органів-мішеней — аорти, міокарда та інших. Отже, препарати для купірування ГК, ускладненого ГКС, повинні відповідати вимогам швидкого, але не блискавичного (перфузія вже ішемізованого міокарда у фазу діастолі!) зниження артеріального тиску, не викликати рефлекторної тахікардії, не мати негативної інотропної дії, в ідеалі переважно знижувати периферичний опір судин малого кола кровообігу порівняно із системним і в той же час не чинити негативного впливу на нирковий кровообіг і перфузію органа.

Препарат для купірування ускладненого ГК повинен мати форму для парентерального введення. У європейських і американських рекомендаціях препаратом вибору для таких пацієнтів є нітропрусид на-

трію [9, 13, 22], а препаратами вибору для купірування ускладненого ГК у пацієнта з ГКС є також нітрати й бета-блокатори [9, 13, 22].

Нітрати є препаратами, що найчастіше застосовуються для швидкого зниження артеріального тиску у хворих з ГКС разом з парентеральними бета-блокаторами, проте слід пам'ятати про необхідність титрування дози для досягнення клінічного ефекту, а також про необхідність плавного зниження артеріального тиску [2, 13]. Недоліками даної комбінації є значна тахікардія при досить високих дозах нітратів і значне падіння скоротливої здатності ішемізованого міокарда при високих дозах бета-блокатора. Ідеального препарату для лікування ГК не існує, хоча кількість препаратів постійно зростає. Одним з таких препаратів, що значною мірою відповідає вищевикладеним вимогам до терапії ускладнених ГК і чудово зарекомендував себе в терапії ГК, ускладнених ГКС, є урапідил (Ебрантил). В інформаційному листі Європейського товариства з вивчення артеріальної гіпертензії (Update on Hypertension Management. 2006. 7. № 28) Ебрантил уже був внесений до переліку препаратів, рекомендованих для парентерального застосування при ускладнених ГК [7, 8, 23], залишився він і в останніх європейських рекомендаціях 2018 року [9] й американських рекомендаціях 2020 року [23]. У них зазначено, що Ебрантил є чудовою альтернативою нітропрусиду, бета-блокаторам і нітратам у лікуванні ГК, ускладненого ГКС, і практично не має протипоказань. У таких європейських країнах, як Австрія, Німеччина, Франція, Ебрантил рекомендований для застосування при екстрених станах і при гіпертензії у вагітних [23, 24]. У настановах українського міждисциплінарного консенсусу з діагностики й лікування ГК в Україні [4] Ебрантил рекомендований як засіб вибору для терапії хворих з ГК, ускладненими ГКС.

З одного боку, будучи антагоністом периферичних α_1 -блокаторів, урапідил знижує артеріальний тиск завдяки зменшенню переднавантаження (при цьому знижує тиск у легеневих капілярах і легеневій артерії (NB!)) і післянавантаження (знижує загальний периферичний опір судин) на міокард. Урапідил (Ебрантил) знижує також загальний опір у судинах нирок і покращує нирковий кровообіг. Але унікальна особливість механізму дії урапідилу полягає в тому, що він також є агоністом центральних 5-HT_{1A} серотонінових рецепторів, що запобігає розвитку рефлекторної тахікардії, яка неминуче виникає у відповідь на застосування будь-яких вазодилататорів, і стандартні α_1 -блокатори не є винятком. При цьому препарат не впливає на внутрішньочерепний тиск [10–12]. Ще однією клінічно цінною особливістю Ебрантилу є велика тривалість дії — 8–12 годин. Цього часу достатньо для стійкого купірування ускладненого ГК.

У дослідженні NITURA [18] було встановлено, що Ебрантил більш ефективний, ніж нітрогліцерин, у пацієнтів з ГК, ускладненими набряком легенів. Пацієнти, у яких застосовували Ебрантил, потребували додаткового застосування антигіпертензивних препаратів через більший проміжок часу, на відміну від хворих, у яких використовувалася стандартна терапія нітратами.

Стабільне зниження артеріального тиску при застосуванні Ебрантилу спостерігалось через 4–6 годин після призначення. У групі пацієнтів з ГК, ускладненим набряком легенів, поряд з позитивним гемодинамічним ефектом урапідилу відзначено покращання оксигенації артеріальної крові (SaO_2) з 87 до 94 %, у той час як нітрогліцерин знижував насичення гемоглобіну артеріальної крові киснем [18]. Також у недавньому метааналізі 378 випадків порівняльного впливу на частоту серцевих скорочень (ЧСС) і фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) у хворих з ГСН встановлений вірогідний позитивний ефект Ебрантилу [19].

Загальновідомо, що рівень артеріального тиску і частота серцевих скорочень корелюють із серцево-судинною захворюваністю й смертністю, особливо від ішемічної хвороби серця (ІХС) і її гострих ускладнень. У зв'язку з цим особливе значення має той факт, що урапідил (Ебрантил) має менший (+12 %) вплив на частоту серцевих скорочень порівняно з доксазозином (+25 %, $p < 0,05$) при однаковій ефективності зниження артеріального тиску [13, 21].

Частий зв'язок розвитку ГКС, інфаркту міокарда з гіпертонічними кризами свідчить про спільність патогенетичних механізмів їх виникнення. Характер кризи при цьому впливає на частоту розвитку інфаркту міокарда і ступінь ураження серцевого м'яза. Слід зазначити, що під час ГК у крові збільшується кількість катехоламінів, що призводять до гіпоксії міокарда, особливо при атеросклерозі вінцевих судин, що відіграє незаперечну роль у розвитку ГКС і пошкодженні міокарда [20, 22, 23]. Було доведено, що Ебрантил нормалізує кровотік у коронарних судинах, покращує систолічну функцію лівого шлуночка в пацієнтів після проведення стентування коронарних судин і протезування клапанів серця [8, 16]. Отже, слід констатувати, що за своїм унікальним механізмом дії, достатньою вивченістю в клінічних дослідженнях і лікарській практиці Ебрантил є перспективним препаратом у комплексній антигіпертензивній терапії хворих із ГК, ускладненими ГКС, гострим інфарктом міокарда (ГІМ), однак накопичення клінічних даних у цьому напрямку на сьогодні продовжує залишатися актуальним.

Мета дослідження: визначити ефективність і безпеку застосування урапідилу (Ебрантил) в комплексній терапії в пацієнтів з гіпертонічними кризами, ускладненими гострим коронарним синдромом з розвитком гострого інфаркту міокарда, які надійшли до відділення інтенсивної терапії № 1 Клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Дніпра у 2009–2019 рр. Залежно від отриманої антигіпертензивної терапії (з додатковим застосуванням урапідилу або тільки стандартної невідкладної терапії) для купірування ГК і стабілізації артеріального тиску всі хворі були розділені на дві рівні групи (33 пацієнти у кожній)

Матеріали та методи

У дослідження було включено 66 хворих з гіпертонічними кризами, ускладненими гострим коронарним синдромом з розвитком гострого інфаркту міокарда, які надійшли до відділення інтенсивної терапії № 1 Клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Дніпра у 2009–2019 рр. Залежно від отриманої антигіпертензивної терапії (з додатковим застосуванням урапідилу або тільки стандартної невідкладної терапії) для купірування ГК і стабілізації артеріального тиску всі хворі були розділені на дві рівні групи (33 пацієнти у кожній)

для дослідження «випадок — контроль». Кожному пацієнту з групи урапідилу (Ебрантил) відповідав пацієнт контрольної групи щодо статі, віку, форми ГКС, функціонального класу хронічної серцевої недостатності, проявів гострої серцевої недостатності (клас за Killip), рівня артеріального тиску під час надходження. Також аналізувалися: факт наявності/відсутності гіпертензії в минулому, тривалість перебігу артеріальної гіпертензії, наявність в анамнезі цукрового діабету, хронічної ниркової недостатності, відомих захворювань нирок, фракція викиду лівого шлуночка.

Статистичний аналіз даних

Результати наведені у вигляді «середнє значення $\pm$ стандартне відхилення (SD)» і діапазону; для порівняння показників артеріального тиску до введення препарату й після використовувалися критерій Вілкоксона. Для визначення часу досягнення цільових цифр АТ використовували t-тест Стюдента. Вплив різних препаратів на досягнення цільового АТ — аналіз χ^2 і регресійний аналіз Сох. Статистично вірогідним вважалося значення критерію $P < 0,05$.

Результати та обговорення

27 пацієнтам з кожної групи був встановлений діагноз першого Q-інфаркту міокарда, у 6 пацієнтів у кожній групі — повторного Q-інфаркту міокарда. Першу групу становили 33 пацієнти (18 жінок і 15 чоловіків), які поряд з базисною терапією в складі антигіпертензивної терапії отримали Ебрантил, у решті 33 пацієнтів ГК купірували за допомогою парентеральної інфузії нітратів, ступінчастої (в/в, перорально) терапії бета-блокаторами, в/в введення діуретиків (фуросемід), додаткового введення сульфату магнію (MgSO_4). Середній вік пацієнтів у групі Ебрантилу становив 60 ± 2 року, у другій групі пацієнтів — 62 ± 5 року, середній рівень систолічного артеріального тиску (САТ) при надходженні в першій групі становив 195 ± 30 (160–240) мм рт.ст., у пацієнтів, яким не застосовували Ебрантил, — 195 ± 25 (170–220) мм рт.ст.

Усім хворим вимірювали артеріальний тиск, реєстрували ЕКГ на догоспітальному етапі, при надходженні до стаціонару. Для оцінки антигіпертензивної терапії спостерігали за цифрами АТ і ЧСС до введення препаратів і через 20, 30, 60 хв після надходження, початку антигіпертензивної терапії і в подальшому в динаміці.

Як антигіпертензивну терапію на догоспітальному етапі лікарі бригад швидкої медичної допомоги використовували нітрогліцерин, сульфат магнію, дибазол, а також папаверин (значно рідше з 2013 року). Парентеральні бета-блокатори практично не використовувалися (лише останніми роками), їх введення в переважній більшості випадків починалося в стаціонарі.

Цільовими вважалися цифри АТ, на 25–30 % нижчі від вихідних, протягом першої години після початку парентеральної антигіпертензивної терапії аж до нормалізації артеріального тиску за відсутності ознак порушення перфузії життєво важливих органів, перш за все міокарда [4, 5, 9].

Ебрантил у складі комплексної терапії вводили внутрішньовенно струминно протягом 30 с у дозі 12,5–50 мг, повторних болюсів не проводили для недопущення надмірно різкого зниження артеріального тиску. Для підтримки АТ на досягнутому рівні препарат вводили шляхом тривалої інфузії (4–6 год). Доза Ебрантилу для пацієнта становила в середньому 50 мг, швидкість введення — близько 1 мг/хв. Середній час від появи перших симптомів до введення препарату становив 114 ± 25 (48–152) хв.

У 25 % випадків Ебрантил надалі застосовувався в таблетованій формі (60 мг 2 р/добу), тобто його застосовували як ступінчасту терапію при неутриманні

цільового рівня артеріального тиску при застосуванні стандартної антигіпертензивної терапії. До того ж це виправдано малим терапевтичним вікном застосування дигідропіридинових антагоністів кальцію тривалої дії, які є швидше препаратами виключення, ніж препаратами вибору при ГКС, а також позитивною метаболічною дією урапідилу при тривалому застосуванні. Відомо, що урапідил виявляє помірну гіполіпемічну дію, сприяє нормалізації рівня глюкози [8]. Крім Ебрантилу всі хворі в госпітальному періоді отримували базисну терапію бета-блокаторами, інгібіторами ангіо-тензинперетворювального ферменту/антагоністами рецепторів ангіотензину, діуретиками.

Таблиця 1. Клінічна характеристика груп хворих при надходженні

Ознака		1-ша група (додаткове застосування Ебрантилу)	2-га група (стандартна невідкладна терапія, контрольна)
Кількість пацієнтів у групах		33 (18 жінок і 15 чоловіків)	33 (18 жінок і 15 чоловіків)
Середній вік (роки)		60 ± 2	62 ± 5
Середній рівень САТ при надходженні (мм рт.ст.)		195 ± 30 (160–240)	195 ± 25 (170–220)
Цукровий діабет 2-го типу (n)		6	9
ІХС, гострий інфаркт міокарда в анамнезі (n)		6	6
Середній рівень креатиніну плазми (мкмоль/л)		$123,05 \pm 27,2$ (81–144)	$118,6 \pm 20,0$ (95–152)
Середнє значення рШКФ (мл/хв)		95 ± 24 (65–110)	98 ± 27 (77–115)
Середнє значення ФВ ЛШ (%)		52 ± 7 (42–64)	56 ± 12 (48–65)
Клас за Killip при надходженні (n)	II	21	24
	III	12	9
Тривалість АГ (роки)		$8,0 \pm 3,5$	$7,8 \pm 2,3$

Таблиця 2. Антигіпертензивна терапія пацієнтів із ГК, ускладненими ГІМ, на догоспітальному етапі

Препарат	Спосіб введення	Доза (г)	1-ша група (додаткове застосування Ебрантилу), n	2-га група (стандартна невідкладна терапія, контрольна), n
MgSO ₄	в/в; в/м	2,5	15	18
Дибазол	в/м	0,03	9	15
Папаверин	в/м	0,04	8	10
Нітроглицерин, інші нітрати	per os; в/в	0,0005	18	21

Таблиця 3. Антигіпертензивна терапія при надходженні пацієнтів і в госпітальному періоді захворювання

Препарат	Спосіб введення	Кількість пацієнтів		Середньодобова доза (г)	
		Урапідил	Контроль	1-ша група (додаткове застосування Ебрантилу)	2-га група (стандартна невідкладна терапія, контрольна)
MgSO ₄	в/в	10	16	2,5	2,5
Ізосорбїду динітрат	в/в	33	33	0,055	0,040
Метопрололу тартрат	в/в	9	12	0,05	0,05
Фуросемід Торасемід	в/в	24	27	0,04 0,020	0,04 0,020
Метопрололу тартрат Бісопролол	per os	21	21	0,05 0,010	0,05 0,010
Раміприл	per os	27	30	0,005	0,005
Торасемід	per os	18	12	0,010	0,010
Амлодипін	per os	6	15	0,010	0,010

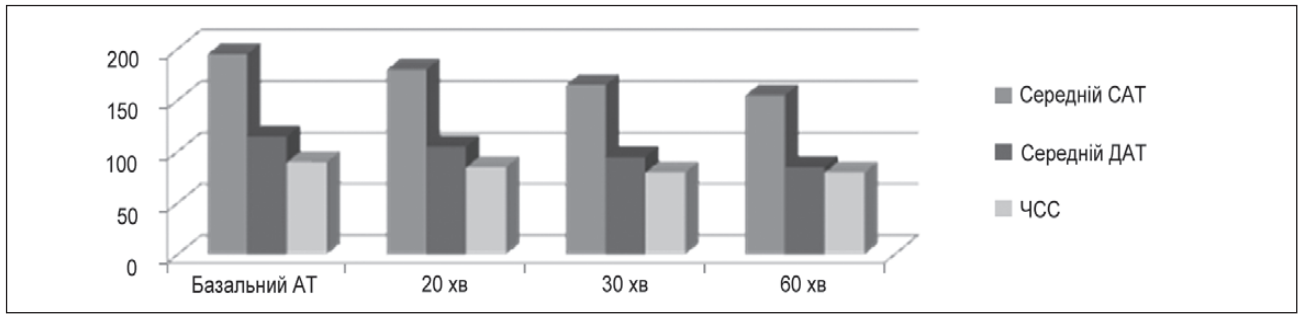


Рисунок 1. Динаміка АТ (мм рт.ст.) і ЧСС (уд/хв) у процесі введення Ебрантилу в пацієнтів із ГК, ускладненими інфарктом міокарда

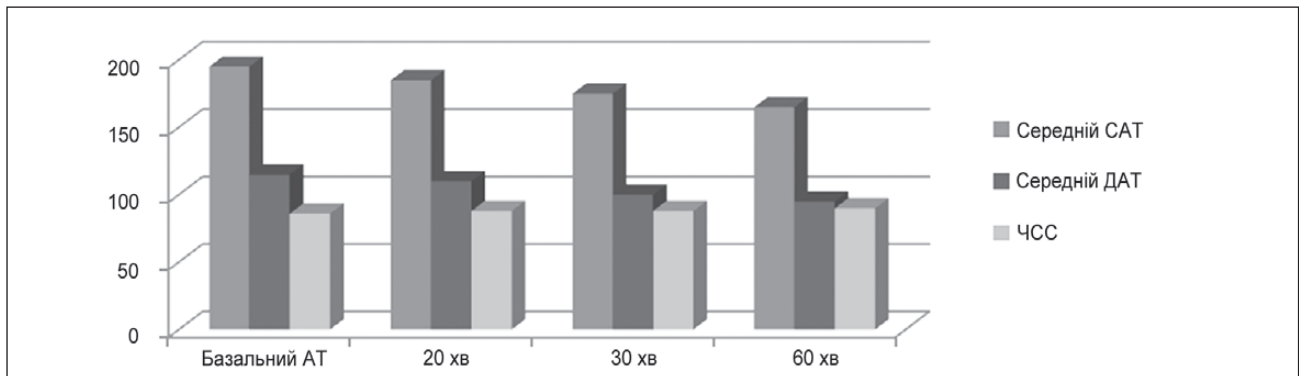


Рисунок 2. Динаміка АТ (мм рт.ст.) і ЧСС (уд/хв) у процесі стандартної невідкладної терапії в пацієнтів із ГК, ускладненими інфарктом міокарда

Таблиця 4. Динаміка АТ (мм рт.ст.) і ЧСС (уд/хв) у процесі введення Ебрантилу в пацієнтів з ГК, ускладненими інфарктом міокарда

Показник	Вихідний	20 хв	30 хв	60 хв	P
Середній САТ	195 ± 30 (160–240)	170 ± (150–210)	165 ± (140–195)	155 ± 12 (120–150)	< 0,01
Середній ДАТ	115 ± 23 (90–150)	105 ± (90–120)	95 ± (80–110)	85 ± 5 (80–95)	< 0,05
ЧСС	95 ± 17 (60–110)	90 ± (60–105)	85 ± (63–106)	85 ± 16 (65–110)	< 0,05

Таблиця 5. Динаміка АТ (мм рт.ст.) і ЧСС (уд/хв) у процесі стандартної невідкладної терапії в пацієнтів із ГК, ускладненими інфарктом міокарда

Показник	Базальний АТ	20 хв	30 хв	60 хв
Середній САТ	195 ± 25 (220–170)	185 ± 10 (200–150)	175 ± 7 (195–140)	165 ± 15 (170–140)
Середній ДАТ	115 ± 15 (100–140)	110 ± 9 (110–85)	95 ± 7 (80–100)	95 ± 7 (80–100)
ЧСС	86 ± 11 (70–90)	88 ± 12 (77–95)	88 ± 12 (77–95)	90 ± 8 (80–100)

Таблиця 6. Клінічні наслідки хворих із ГК, ускладненими інфарктом міокарда, за період перебування в стаціонарі

Ускладнення	1-ша група (додаткове застосування Ебрантилу)		2-га група (стандартна невідкладна терапія, контрольна)	
	Кількість випадків	Середній час від моменту введення препарату (год)	Кількість випадків	Середній час від моменту введення препарату (год)
Повторне введення нітратів через відновлення загрудинного болю	12	7	24	4
Розвиток гіпотензії	4	5	6	3,5
ГСН	4	8	4	5
Аритмії: фібриляція шлуночків	2	15	–	–
Повторне підвищення АТ	6	9	12	3

Динаміка зниження артеріального тиску при в/в введенні препарату при купіруванні ГК подана в табл. 4 і на рис. 1. Динаміка АТ і ЧСС у групі стандартної терапії наведена в табл. 5 і на рис. 2.

Отже, у пацієнтів, які разом з базисною терапією отримували Ебрантил, після аналізу середнього систолічного й діастолічного АТ спостерігаємо достатнє зниження всіх показників і відсутність значної компенсаторної тахікардії. Цільових цифр АТ (не менше за -30% за 1 годину) було досягнуто в 30 пацієнтів.

За даними регресійного аналізу, Ебрантил має значно більший вплив на досягнення цільових рівнів АТ порівняно з іншими препаратами, що застосовувалися з гіпотензивною метою ($p < 0,002$). Аналогічні результати регресійного аналізу антигіпертензивного ефекту урапідилу порівняно з основними групами антигіпертензивних препаратів для купірування ГК наявні і в оригінальному дослідженні G. Prodan et al. [16, 17].

У хворих, яким не вводили Ебрантил, цільових цифр АТ вдалося досягти тільки у 18 пацієнтів за такий же проміжок часу. Середній час досягнення цільових рівнів АТ у групі Ебрантилу був коротшим — 36 ± 12 хв порівняно з групою, яка отримувала тільки базисну терапію — 58 ± 8 хв ($p < 0,0001$).

У кожній групі пацієнтів відзначено по 2 летальних випадки в пацієнтів з повторним трансмуральним інфарктом міокарда (без реперфузії) у результаті розвитку гострої лівошлуночкової недостатності.

Клінічні дослідження показують, що за здатністю знижувати артеріальний тиск Ебрантил у цілому не поступається іншим антигіпертензивним препаратам короткої дії, зокрема еналаприлату, ніфедипіну, натрію нітропрусида й гідралазину. Ебрантил може бути використаний як препарат 2-го ряду в пацієнтів, які не відповідають на монотерапію, у тому числі при ГК, що складно купірується або є рефрактерним (накопичено певний досвід його застосування в комбінації з гідрохлортиазидом і ніфедипіном). Слід підкреслити, що урапідил переноситься значно краще за клонідин або ніфедипін, останній до того ж протипоказаний при ГКС [9]. Ефективність урапідилу спеціально оцінювали при окремих формах АГ, які потребують швидкого зниження артеріального тиску і у зв'язку з цим близькі за тактикою ведення до ГК. W. Hess і співавт. (1985) [14] зіставили урапідил (Ебрантил) за здатністю знижувати артеріальний тиск з α -адреноблокатором фентоламіном при ГК, що виникали під час аортокоронарного шунтування. На відміну від фентоламіну урапідил, тією же мірою приводячи до зниження артеріального тиску й легеневого судинного опору, не давав збільшення ЧСС, особливо небажаного в цієї категорії пацієнтів. Аналогічні дані пізніше були отримані при порівнянні урапідилу з доксазозином — останній обумовлював помітний приріст ЧСС. Урапідил (Ебрантил) ефективний і безпечний, особливо коли його застосування для купірування ГК починають на догоспітальному етапі. J. Alijotas-Reig і співавт. (2001) [18] протягом 6 міс. використовували урапідил для купірування ГК, що виникали на догоспітальному етапі,

і у більшості включених в дослідження хворих вдалося досягти помітного зниження АТ без наростання ЧСС. Дані ефекти реєструвалися вже через 5 хвилин після початку застосування препарату й наростали в подальшому до 10-ї хвилини. Аналогічні дані щодо використання урапідилу (Ебрантилу) в комплексній антигіпертензивній терапії на догоспітальному етапі в 11 випадках навели G. Prodan et al. у 2017 році [16]. Також була показана порівнянна ефективність урапідилу й каптоприлу [24]. Урапідил зменшує також опір судин малого кола й тиск у системі легеневої артерії, даючи додаткову користь при порушеннях скоротливої функції лівого шлуночка, ГК з набряком легенів і супутній легеневої гіпертензії будь-якого генезу, в тому числі пов'язаний із хронічною хворобою легенів [19]. Отже, урапідил (Ебрантил) не тільки ефективно знижує підвищений артеріальний тиск, але і сприятливо впливає на основні гемодинамічні параметри у великому й малому колі кровообігу.

У групі урапідилу відзначалося менше випадків розвитку гіпотензії, ГСН, повторного введення нітратів, відсутність ефекту відміни. Стабільне зниження артеріального тиску при застосуванні урапідилу спостерігалось через 6–8 годин після призначення. У дослідженні NITURA також було встановлено, що урапідил більш ефективний, ніж нітрогліцерин, у пацієнтів з ускладненими ГК, тому що при застосуванні урапідилу швидко досягається і підтримується ефективна терапевтична концентрація діючої речовини в плазмі.

Висновки

Додаткове внутрішньовенне введення Ебрантилу пацієнтам із ГК на тлі базисної терапії ГКС вказує на вірогідно більш швидке зниження систолічного й діастолічного артеріального тиску, досягнення цільових рівнів АТ протягом години за відсутності компенсаторної тахікардії і порідшення рецидивів ангінозних болів.

За даними регресійного аналізу, урапідил (Ебрантил) має вірогідно більший вплив на частоту досягнення цільових рівнів АТ порівняно з іншими стандартними антигіпертензивними препаратами ($p < 0,002$).

Застосування Ебрантилу у хворих із ГК, ускладненими ГІМ, є безпечним: частота гіпотензії і епізодів ГСН не перевищує таку при стандартній терапії, відсутній ефект відміни.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Денисюк В.І., Денисюк О.В., Валуєва С.В. Гіпертонічні кризи: стандарти діагностики, надання невідкладної допомоги та профілактика. *Артеріальна гіпертензія*. 2010. № 2. С. 42–47.
2. Жиров И.В. Осложненные гипертонические кризы: место внутривенных блокаторов кальциевых каналов. *Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов*. 2010. № 4. С. 19–23.
3. Заноздра Н.С., Кришук А.А. Гипертонические кризы. К.: Здоров'я, 1987. 168 с.
4. Проект робочих груп Асоціації кардіологів України з невідкладної кардіології та артеріальної гіпертензії. *Гіпертензивні кризи. Артеріальна гіпертензія*. 2011. № 3.

5. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики й лікування артеріальної гіпертензії. К., 2008. 69 с.
6. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Гипертоническая болезнь. Вторичные гипертензии. К., 2002. 505 с.
7. Сиренко Ю.Н. Лечение гипертензивных кризов в Украине: чем больше выбор препаратов — тем шире возможности. *Здоров'я України*. 2010. № 3. С. 12.
8. Шайдюк О.Ю., Таратухин Е.О. Блокада адренорецепторов: современные данные по применению урапидила. *Российский кардиологический журнал*. 2015. № 9(125). С. 103–106.
9. Van den Born B.-J.H., Lip G.Y.H., Brguljan-Hitij J., Cremer A., Segura J., Morales E., Mahfoud F., Amraoui F., Persu A., Kahan T., Rosei E.A., de Simone G., Gosse P., Williams B. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *European Heart Journal — Cardiovascular Pharmacotherapy*. doi: 10.1093/ehjcvp/pvy032.
10. Buch J. Urapidil, a dual-acting antihypertensive agent: Current usage considerations. *Adv. Ther.* 2010. 27(7). 426–438.
11. Grossman E., Ironil A.N., Messerli F.H. Compariti Tolerability Profile of Hypertensive Crisis Treatments. *Drugs*. 1998. 11. 99–122.
12. Dooley M., Goa K.L. Urapidil. A Reappraisal of its Use in the Management of Hypertension. *Drugs*. 1998. 11. 929–955.
13. Guidelines Committee. 2007 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2007. Vol. 25. P. 1101–1187.
14. Hess W., Schulte-Sasse U., Tarnow J. et al. Comparison of phentolamine and urapidil in controlling acute intra-operative hypertension in patients subjected to coronary artery bypass surgery. *Eur. J. Anaesthesiol.* 1985. 2(1). 21–7.
15. National Heart Foundation of Australia (National Blood Pressure and Vascular Disease Advisory Committee). Guide to management of hypertension 2008. Updated August 2009.
16. Prodan G., Leucuta D.A.-C., Marc G., Simu H., Nastaca C., Oniga O. The impact of urapidil use in hypertension prehospital emergency intervention. *Farmacia*. 2017. Vol. 65. № 6. P. 896–899.
17. Prodan G., Leucuta D.A.-C., Marc G., Simu H., Nastaca C., Oniga O. Evaluation of the efficacy of the association of urapidil with other antihypertensive drugs in the prehospital emergency in Romania. *Farmacia*. 2019. Vol. 67. № 5. P. 877–881. <https://doi.org/10.31925/farmacia.2019.5.18>.
18. Schreiber W., Woisetschlager C., Binder M. et al. The NITURA study — effect of nitroglycerin or urapidil on hemodynamic, metabolic and respiratory parameters in hypertensive patients with pulmonary edema. *Intensive Care Medicine*. 1998. Vol. 24. № 6. P. 557–563.
19. Shi J., Li Y., Xing C. et al. Urapidil, compared to nitroglycerin, has better clinical safety in the treatment of hypertensive patients with acute heart failure: a meta-analysis. *Drug Design, Development and Therapy*. 2019. 13. 161–172.
20. Soldini M., Carmenini E., Liguori A. et al. Guidelines for the management of hypertensive crises and simple blood pressure rise. Literature review and clinical experience. *Clin. Ter.* 2002. Vol. 153. P. 329–333.
21. Stoschitzky K., Stoschitzky G., Wonisch M. et al. Differential effects of urapidil and doxazosin on heart rate. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2007. 63(3). 259–62.
22. Unger T., Borghi C., Charchar F., Khan N.A., Poulter N.R., Prabhakaran D., Ramirez A., Schlaich M., Stergiou G.S., Tomaszewski M., Wainford R.D., Williams B., Schutte A.E. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. Vol. 75. Issue 6. June 2020. P. 1334–1357. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>.
23. Vaughan C.J., Delanty N. Hypertensive emergencies. *Lancet*. 2000. 7. 356–411.
24. Woisetschlager C., Bur A., Vlcek M. et al. Comparison of intravenous urapidil and oral captopril in patients with hypertensive urgencies. *J. Hum. Hypertens.* 2006. 20(9). 707–9.

UA-EBRA-PUB-062021-016

Отримано/Received 08.02.2021

Рецензовано/Revised 19.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 26.02.2021 ■

O.A. Koval¹, O.N. Pavlenko², O.M. Peshekhonova², V.S. Adamskyi², S.V. Romanenko¹¹Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine²MNPE "Clinical Emergency Hospital" of DSA, Dnipro, Ukraine

Effectiveness and safety of urapidil in patients with hypertensive crisis complicated with acute coronary syndrome

Abstract. The objective was to evaluate both the effectiveness and safety of urapidil (Ebrantil) in management of hypertensive emergencies in patients with acute coronary syndrome at the hospital stage and its comparison with other antihypertensive drugs. Systolic, diastolic pressure, and heart rate in 33 patients who were treated with urapidil at different dosage regimen (bolus from 12.5 to 50 mg) and 33 patients treated with other hypertensive drugs. The groups were selected as case — control and

compared by the main clinical values. During the hospital treatment the clinical outcomes, rate and effectiveness in achieving target blood pressure were assessed. Urapidil (Ebrantil) use is more effective and safe in management of HE complicated with acute coronary syndrome compared with other antihypertensive drugs.

Keywords: arterial hypertension; hypertensive crisis; treatment; urapidil

Курділь Н.В.

ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна

Діагностика гострих отруєнь наркотичними та психотропними речовинами на основі визначення токсидрому

Резюме. Актуальність. Отруєння наркотичними та психотропними речовинами — одна з основних причин надходження пацієнтів до відділень невідкладної допомоги в більшості країн світу. **Метою** даного дослідження було обрано вивчення сучасної структури токсичних синдромів у пацієнтів із гострими отруєннями та аналіз існуючих підходів до діагностики отруєнь наркотиками і психотропними речовинами на основі синдромного підходу. **Матеріали та методи.** Досліджені медичні дані 2978 пацієнтів із діагнозом «гостре наркотичне отруєння» (МКХ-10: T40.0–T40.3) за період 2016–2020 рр. Лабораторні дослідження здійснено в Київському токсикологічному центрі (імунохроматографічний аналіз, експрес-тестування) та в бюро судово-медичних експертиз (хроматомаспектрометрія, прилад Aligent 6850/5973N, колонка HP-5MS). Використана програма Statistica 12.6 (Windows 10/7). **Результати.** За даними Центру психічного здоров'я та моніторингу наркотиків та алкоголю Міністерства охорони здоров'я України, у 2018 році найбільш поширеними речовинами, що викликають зловживання, визначені: алкоголь — 14,6 %, коноплі — 2,8 %, опіоїди — 2,1 %, заспокійливі препарати — 1,1 %, розчинники — 0,9 %, стимулятори амфетамінового типу — 0,2 %, кокаїн — 0,1 % та галюциногени — 0,1 %. Спектр речовин, що протягом 2016–2020 рр. обумовив тяжкі отруєння в дорослих, представлений: етанолом — 29,2 %, опіоїдами — 42,3 %, канабіноїдами — 8,4 %, седативними і снодійними засобами — 9,5 %, кокаїном та стимуляторами, включаючи кофеїн — 7,4 %, галюциногени — 5,5 %, розчинники — 2,1 %. Діагностовані такі токсидроми: седативний — у 46,3 % від усіх пацієнтів, опіоїдний — у 37,6 %, симпатоміметичний — у 17,7 %, антихолінергічний — у 9,5 %, серотоніновий — у 0,4 % і синдром невідповідної секреції антидіуретичного гормону — у 0,2 % пацієнтів. За період дослідження кількість комбінованих отруєнь збільшилась у 1,8 раза (із 20,5 до 37,1 %), а серед комбінацій наркотичних та психотропних речовин найбільш поширені такі: метадон + етанол, метадон + бензодіазепіни, метадон + амфетамін, опіоїди + кокаїн + етанол, опіоїди + марихуана, а також інші комбінації за участю метамфетаміну, галюциногенів, знеболюючих засобів. **Висновки.** Ідентифікація токсидрому є важливою з позиції діагностики та лікування гострого отруєння. Багатьма дослідниками зазначається, що її важливість перевищує значення експрес-тестів на визначення отруйної речовини, а життєві показники пацієнта та уважний огляд є найкращими підказками для обрання тактики лікування.

Ключові слова: гострі отруєння; наркотики; психотропні речовини; діагностика

Вступ

Отруєння — це, мабуть, одна з основних причин надходження пацієнтів до відділень невідкладної допомоги та реанімації в більшості країн світу. Фундаментальні дослідження особливостей токсичної дії ксенобіотиків були покладені в основу численних підручників та керівництв, що протягом багатьох десяти-

літь слугували клінічним токсикологам основою для прийняття рішень під час діагностики та лікування гострих отруєнь [1–3].

Однак після 2000-х років відбулися радикальні зміни в епідеміології наркотиків, що знайшло відображення в так званій «кризі передозування опіоїдів у США» та експонентному зростанні числа нових син-

тетичних препаратів, що, за даними Європейського моніторингового центру з наркотиків та наркотичної залежності (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction — EMCDDA), офіційно отримали назву «нові психоактивні речовини». Одночасно досягнутий великий прогрес у галузі хіміко-аналітичного скринінгу та експрес-методів хімічного аналізу, що надало можливості лікарям, які відповідають за пацієнта з отруєнням, швидко отримувати точний діагноз.

Сьогодні провідними токсикологічними школами США та країн Європейського Союзу переглядаються рекомендації з клінічної практики щодо гострих отруєнь наркотичними та психотропними речовинами (НПР) із метою визначення тих, що можуть бути покладені в основу нових діагностичних підходів з оцінки пацієнта та протоколів лікування. Пошук нових підходів знаходить відображення в сучасній науковій літературі [4–8].

Метою даного дослідження були вивчення та узагальнення сучасних підходів до діагностики гострих отруєнь наркотичними і психотропними речовинами з огляду на існуючі рекомендації з клінічної оцінки пацієнтів на основі синдромного підходу.

Матеріали та методи

Досліджено медичні дані 2978 пацієнтів, пролікованих із діагнозом «гостре наркотичне отруєння» (МКХ-10: T40.0–T40.3) у токсикологічному центрі Київської міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги (КМКЛШМД) за 2016–2020 рр.; дані звітів токсикологічної лабораторії та матеріалів. Хіміко-аналітичні дослідження на вміст наркотичних і психотропних речовин у біологічному середовищі пацієнтів здійснено методом імунохроматографічного аналізу і хроматомаспектрометрії (прилад Aligent 6850/5973N, колонка HP-5MS). Статистичний аналіз проведено за допомогою програми Statistica 12.6 (Windows 10/7).

Огляд наукових публікацій виконаний із використанням реферативних баз даних наукових бібліотек PubMed, Medline, видавництва Elsevier, PubMed Central, BMJ Group та охоплює період із 1 січня 2016 року по 30 січня 2021 року. Використані методи системного, порівняльного і контент-аналізу.

Дане дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи «Наукове обґрунтування безпечності для здоров'я людини пестицидів та агрохімікатів, нових технологій, речовин, матеріалів, виробів, об'єктів довкілля, харчових продуктів та продовольчої сировини; розробка відповідних медичних критеріїв і показників (санітарних та епідеміологічних); санітарно-хімічна, токсиколого-гігієнічна оцінка, регламентація, нормування» (державний реєстраційний номер 0112U001133) на тему: «Встановити причинно-наслідкові зв'язки при формуванні сучасних побутових токсикозів та обґрунтувати модифікацію технологій штучної детоксикації організму при соціально значущих отруєннях хімічними речовинами та їх мікстами».

Дослідження виконані відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» (1964 р.) та схвалено місцевим комітетом з етики.

Результати та їх обговорення

За даними останнього дослідження ДУ «Центр психічного здоров'я та моніторингу наркотиків та алкоголю Міністерства охорони здоров'я України», у 2018 році найбільш поширеним речовинами, що стають причиною зловживань, були такі: алкоголь — 14,6 %, коноплі — 2,8 %, опіоїди — 2,1 %, заспокійливі препарати — 1,1 %, розчинники — 0,9 %, стимулятори амфетамінового типу — 0,2 %, кокаїн — 0,1 % та галюциногени — 0,1 % [9]. Багаторічні спостереження доводять, що НПР стабільно займають перші сходинки в струк-

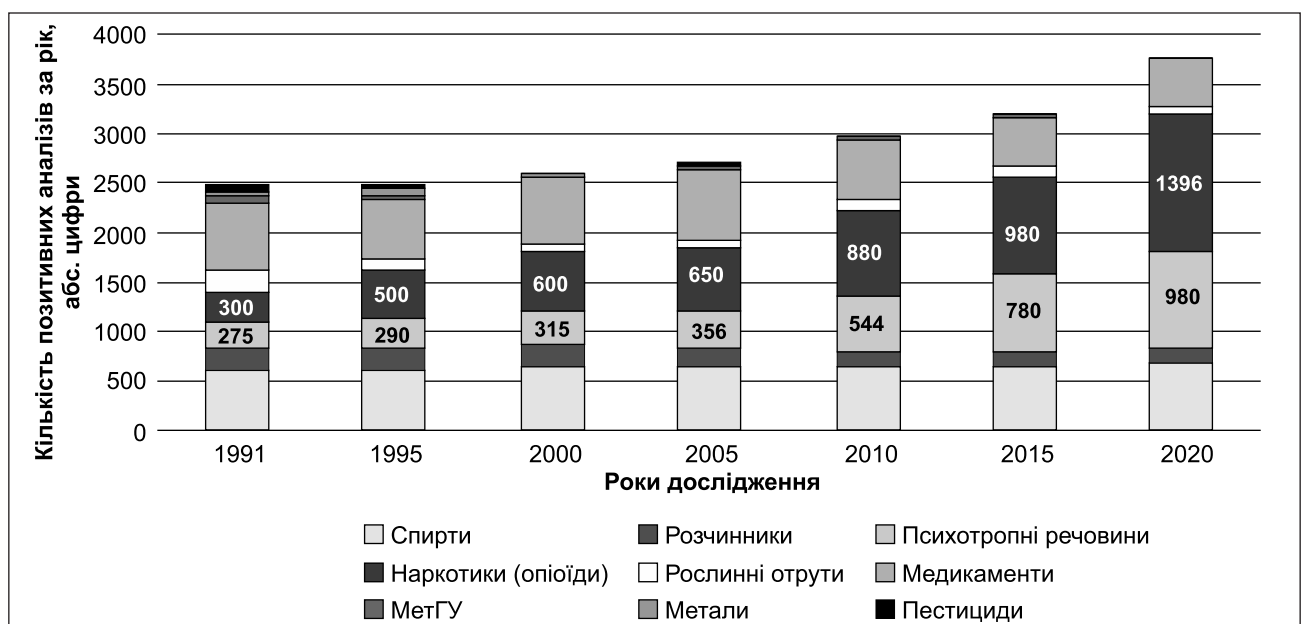


Рисунок 1. Динаміка структури основних груп хімічних речовин, виявлених під час токсикологічного скринінгу в лабораторії Київського токсикологічного центру (1991–2020 рр.)

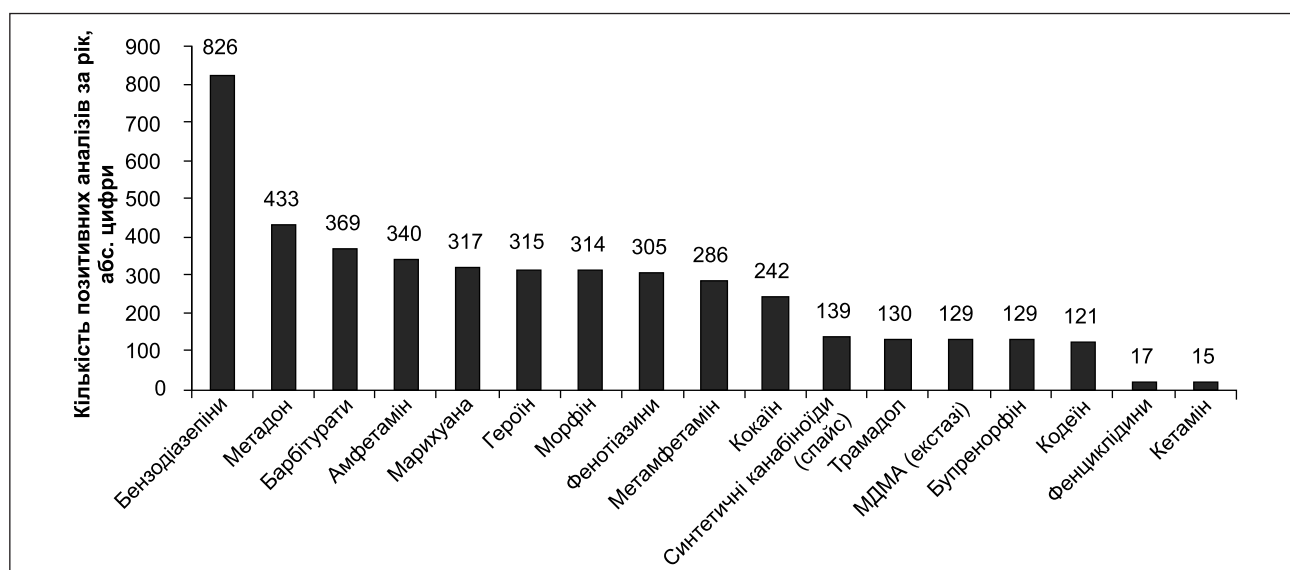


Рисунок 2. Структура НПР, виявлених під час токсикологічного скринінгу в лабораторії Київського токсикологічного центру за 2020 р.

турі токсикантів, поступово збільшуючи свої позиції (рис. 1).

На початок 2020 року гострі отруєння наркотичними та психотропними речовинами були обумовлені: етанолом — 29,2 %, опіоїдами — 42,3 %, канабіноїдами — 8,4 %, седативними і снодійними засобами — 9,5 %, кокаїном та стимуляторами, включаючи кофеїн — 7,4 %, галюциногени — 5,5 %, легкі розчинники — 2,1 %. За період 2016–2020 рр. кількість комбінованих отруєнь збільшилась у 1,8 раза (з 20,5 до 37,1 %). Серед речовин, що вживаються одночасно, переважають: метадон + етанол, метадон + амфетамін, метадон + бензодіазепіни, опіоїди + кокаїн + етанол, опіоїди + марихуана, а також комбінації за участю метамфетаміну, галюциногенів, знеболюючих засобів. Спектр НПР щороку розширюється і, за даними досліджень, проведених у 2020 році, перевищує 20 позицій (рис. 2).

Сьогодні швидке тестування сечі пацієнтів є найкращим методом експрес-діагностики НПР в умовах відділення інтенсивної терапії. Чутливість сучасних тест-систем дозволяє з високою точністю ідентифікувати ксенобіотик та його кількість у певному діапазоні чутливості. Зручними є касетні набори, що дозволяють одночасно виявляти декілька ксенобіотиків. На жаль, залучення масспектрометрії вимагає 6–8 годин для здійснення дослідження, однак це важливо для підтвердження діагнозу отруєння, особливо в тяжких або смертельних випадках. Ураховуючи той факт, що сучасні тест-системи спрямовані на пошук невеликого спектра НПР та не визначають їх концентрацію, значна увага повинна приділятися клінічній діагностиці на основі визначення патологічних симптомів та синдромів. За період дослідження 2016–2020 рр. були виявлені такі синдроми: седативний — 46,3 %, опіоїдний — 37,6 %, симпатоміметичний — 17,7 %, антихолінергічний — 9,5 %, серотоніновий — 0,4 % і синдром невідповідної секреції антидіуретичного гормону (SIADH) — 0,2 %. Оскільки для НПР основною мішенню є нервова система, визначення біомаркерів порушення її функції на

різних рівнях є ключовим у діагностиці отруєння. На основі визначених біомаркерів складається розуміння про наявний токсичний синдром (токсидром). На підставі характеру загального впливу на центральну нервову систему (ЦНС) НПР розподіляють на депресанти, стимулятори та препарати зі змінною дією (табл. 1).

Серед депресантів ключову роль у показниках захворюваності і смертності від наркотичних отруєнь в Україні відіграють опіоїди. З урахуванням кількості отруєнь опіоїдами, що спостерігається щороку, масштаб їх використання в Україні, включаючи їх ін'єкційне вживання, значно вищий, ніж зазначається в офіційних звітах державних відомств і служб. Сьогодні швидкість поширення нових синтетичних опіоїдів перевищує ресурси профілактичної медицини та державних служб, що контролюють їх незаконний обіг. Динаміка збільшення чисельності отруєнь опіоїдами говорить про необхідність постійної готовності лікарів екстреної медичної допомоги до зустрічі з такими пацієнтами. Усі опіоїди здатні викликати депресію дихання різного ступеня, що спричиняє дихальну недостатність II типу та є найбільш небезпечним порушенням для життя пацієнта. Однак деякі представники групи опіоїдів (наприклад, трамадол та меперидин) також можуть викликати загрозливі порушення серцевого ритму внаслідок специфічної дії на іонні канали. Тяжкість і тривалість токсидрому при отруєннях опіоїдами значною мірою залежить від конкретного хімічного агента. Наприклад, потужні агоністи з тривалим періодом напіввиведення (наприклад, метадон) спричиняють глибшу та тривалішу депресію дихання, ніж пропоксифен. Навмисні отруєння опіоїдами майже не зустрічаються в клінічній практиці, окрім випадків застосування їх при кримінальних отруєннях. Найчастіше ненавмисне отруєння опіоїдами спостерігається в споживачів наркотиків, що неадекватно оцінюють обрану дозу (передозування). Іншим поширеним контингентом є пацієнти, які нещодавно пройшли детоксикацію або перебували у в'язниці і встигли втратити набуту толе-

рантність. Але найчастіше виникають тяжкі отруєння, що пов'язані із високою токсичністю придбаного наркотику, що містить різноманітні домішки (табл. 2).

Отруєння опіоїдами — це клінічний діагноз, тому не слід затримувати надання допомоги, чекаючи лабораторного підтвердження наявності токсиканта в біологічному середовищі пацієнта. Загальний стан пацієнта зазвичай є типовим: спостерігаються ознаки центральної депресивної дії; зменшення частоти дихання (< 12/хв) та дихального об'єму; послаблення звуків перистальтики кишечника; міоз; бліді та холодні кінцівки. Серед даних ознак зниження частоти дихання та міоз є найкращими біомаркерами та вказують на необхідність розпочати негайне лікування. Однак

міоз може бути відсутнім при отруєнні трамадолом і меперидином, у разі спільного прийому опіоїдів і стимуляторів або у вкрай тяжких випадках, коли в пацієнта проявляються ознаки глибокої постгіпоксичної енцефалопатії. Сучасні синтетичні опіоїди (аналоги фентанілу та бупренорфіну) за силою центральної дії значно перевищують токсичні ефекти героїну, тому існує досить поширений підхід використання більш високих початкових доз налоксону при лікуванні таких передозувань.

Однак у різних наукових джерелах підходи до застосування налоксону різняться. Практичний досвід Київського токсикологічного центру доводить, що лікування можна розпочати зі стандартних доз налок-

Таблиця 1. Класифікація НПР на основі пріоритетного впливу на центральну та вегетативну нервову системи

Стимулятори	Депресанти	Змінні ефекти
Кокаїн	Етанол	Канабіс
Стимулятори амфетамінового типу: амфетамін, метамфетамін, метилфенідат і ефедрин	Бензодіазепіни	Класичні галюциногени: лізергінова кислота діетиламід (ЛСД), мескалін (пейот), псилоцибін (гриби) та диметилтриптамін (ДМТ)
Катинон: кат та похідні	Z-препарати: золпідем, залеплон, зопіклон та езопіклон	Антихолінергічний дисоціативний: скополамін
Мефедрон та похідні: «мяу-мяу»	Барбітурати	Дисоціативні галюциногени: фенциклідин, кетамін та сальвінорин
Метилендіоксиметамфетамін (МДМА) та похідні: екстазі	Опіоїди	Синтетичні канабіноїди: спайс
Кофеїн та нікотин	Легкі розчинники	Дизайнерські галюциногени: серії N-метоксибензил (NBOMe)
Модафініл	Метаквалон	Каризопродол

Таблиця 2. Причини отруєнь НПР на фоні зловживання

Причини	Чинники	НПР
Особливості токсикокінетики	Вузкий терапевтичний індекс	Етанол, барбітурати
	Синергетичні ефекти	Опіоїди, етанол, седативні засоби, кокаїн + етанол
	Парентеральний або назальний шлях введення	Опіоїди, бензодіазепіни Стимулятори
Індивідуальні особливості	Вікові особливості	Для усіх класів речовин
	Поліморбідність	Для усіх класів речовин
	Втрата або відсутність толерантності	Опіоїди, бензодіазепіни
Зовнішні фактори	Невідомі характеристики нелегальних НПР	Опіоїди
	Наявність токсичних або синергічних домішок	Опіоїди (етанол, бензодіазепіни, амфетамін, кокаїн)
	Тривалий час приховування небезпечних ефектів через страх покарання (підлітки, жінки)	Етанол, опіоїди
	Випадкове передозування через пошкодження упаковки (у кур'єра)	Опіоїди, стимулятори, кокаїн
	Проковтування з метою приховування	Стимулятори, кокаїн

сону і швидко їх збільшувати за відсутності небажаних ефектів (збудження, судоми, набряк легень).

Значно ускладнюють клінічну діагностику отруєння стимулятори, які достатньо часто використовуються споживачами НПР одночасно з опіоїдами. Ключовими ефектами кокаїну, амфетаміну, мефедрону, МДМА та метилфенідату є їх здатність збільшувати вивільнення катехоламінів та серотоніну, хоча і за різними механізмами дії. Крім того, МДМА має глибоке значення в розвитку серотонінергічних ефектів, що відповідають за розвиток серотонінового синдрому і синдрому невідповідної секреції антидіуретичного гормону (Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone — SIADH). Аналогічним чином кокаїн має властивості блокування натрієвих каналів, що обумовлює високий ризик розвитку кардіо- та нейротоксичних ефектів. Сьогодні поширеним є одночасне споживання кокаїну та етанолу, що має синергетичний ефект завдяки утворенню сполуки кока-етилену, що є більш потужною, тривалою і кардіотоксичною, ніж сам кокаїн. За даними токсикологічного скринінгу, найбільш поширеними останнім часом є отруєння НПР внаслідок прийому комбінацій таких речовин: етанолу, метадону, бензодіазепінів, кокаїну, амфетаміну, марихуани, метамфетаміну, галюциногенів. У табл. 3 наведені найбільш поширені токсидроми, що виникають внаслідок вживання НПР, з огляду на ураження нервової системи.

Важливо зазначити, що мода на вживання комбінацій НПР серед споживачів наркотиків постійно зміню-

ється, тому лікарі намагаються регулярно оновлювати інформацію про наявні в регіоні наркотичні та психотропні речовини, що популярні серед споживачів, та характерні прояви отруєння.

Обговорення результатів дослідження

Клінічна діагностика гострих отруєнь значною мірою відрізняється від діагностики внутрішніх, інфекційних хвороб та травм. Насамперед клінічна діагностика гострих отруєнь хімічної етіології спрямована на виявлення симптомів токсичного впливу окремого ксенобіотика або групи ксенобіотиків, близьких за фізико-хімічними властивостями та вибірковою токсичністю.

В більшості випадків гострих отруєнь під час збору токсикологічного анамнезу, дослідження клінічних проявів отруєння та місця пригоди з великою долею імовірності можна визначити токсикант або групу, до якої він належить. Такі ознаки характерні для отруєнь етанолом, наркотиками, снодійними засобами тощо. У сучасній практиці особливої уваги потребують випадки отруєнь новими наркотичними та психотропними речовинами, до яких належать синтетичні опіоїди, амфетамін, метамфетамін, кокаїн, синтетична марихуана (спайс), що нерідко комбінуються з транквілізаторами, снодійними, знеболюючими, антидепресантами та етанолом.

У будь-яких випадках медична допомога розпочинається з підтримки ключових життєвих функцій

Таблиця 3. Клінічні ознаки найбільш поширених синдромів при отруєннях (токсидроми)

Синдроми та їх причини	Клінічні прояви
Антихолінергічний синдром (тропанові алкалоїди — атропін, скополамін, гіосціамін; антигістамінні препарати; спазмолітики; трициклічні антидепресанти; фенотіазини; протипаркінсонічні засоби; окремі галюциногенні гриби)	Збудження, галюцинації, ненормальні рухи, тахікардія, мідріаз, сухість слизових оболонок, гіпертермія, зменшення звуків кишечника, затримка сечовиділення, почервоніння і сухість шкіри
Холінергічний синдром: 1) мускариновий (гриби, синтетичні психостимулятори, частково — ібогаїн, амфетаміни, ДМТ, ЛСД) 2) нікотиновий (нікотин, карбахол і метахолін)	Гіперемія шкіри, міоз, порушення зору, гіперсаливація і бронхорея (що може видаватись за набряк легень), бронхоспазм, кашель, задишка, сльозотеча, пітливість, кишкова коліка, діарея, мимовільне сечовипускання і дефекація; блювання, брадикардія, діафорез, слабкість, параліч і м'язові фасцикуляції Тремор, слабкість м'язів до повного паралічу (стосується також діафрагми), тахікардія, артеріальна гіпертензія
Опіоїдний (оксикодон, гідрокодон, гідроморфон, фентаніл, морфін, пропоксифен, кодеїн, героїн)	Депресія ЦНС, диспноє, міоз, брадикардія, гіпотонія, гіпотермія, набряк легень, гіпореклексія, судоми
Седативно-снодійний (бензодіазепіни, небензодіазепінові агоністи ГАМК, барбітурати, етанол, хлоралгідрат, мепробамат)	Депресія ЦНС, гіпореклексія, уповільнення дихання, гіпотермія, гіпотонія та брадикардія (легка)
Симптоміметичний (психостимулятори, амфетаміни, псевдоефедрин, фенілефрин, ефедрин, кокаїн)	Гіпертонія, тахікардія, аритмії, збудження, параноїя, галюцинації, мідріаз, нудота, блювання, абдомінальний біль, пілоерекція
Нейролептичний (хлорпромазин, прометазин, прохлорперазин, флуфеназин, перфеназин, галоперидол, оланзапін, кветіапін)	Гіпотонія, аритмії, тризм, дистонія, атаксія, паркінсонізм, злоякісний нейролептичний синдром, антихолінергічні прояви (деякі)
Серотоніновий (інгібітори селективного зворотного захоплення серотоніну, трициклічні антидепресанти, інгібітори моноаміноксидази, буспірон, трамадол, фентаніл, синтетичні стимулятори, декстрометорфан)	Акатизія, тремор, збудження, гіпертермія, гіпертонія, діафорез, гіперрефлексія, клонус, гіпертонус м'язів нижніх кінцівок, діарея

Блок-схема: оцінка стану пацієнта з підозрою на отруєння наркотичними та психотропними речовинами					
Прояви	Фізичні дані		Діагностика	Допомога	Токсидроми
Гіпоактивний делірій, ступор, кома	Нормальний пульс, нормальні життєві функції, наявна перистальтика	Збудження на дотик	ЕКГ, SpO ₂ , скринінг на наркотики	Моніторинг до пробудження	Седативний
		Не реагує на дотик	ЕКГ, газів крові, CO ₂ , КФК, скринінг на наркотики	В/в флумазенил, інтубація трахеї	
	Міоз, ЧД < 12, неглибоке дихання, відсутність перистальтики		ЕКГ, CO ₂ , SpO ₂ , КФК, скринінг на наркотики	В/в налоксон	Опіюїдний
	Нормальні зіниці, ЧД < 12, відсутність перистальтики			Ризики: судоми, аритмія, серотоніновий синдром	
Гіперактивний делірій або психоз	Загрудинний біль, головний біль, олігіурія, гіпертермія			Ризики: інфаркт міокарда, гіпертермія, розшарування аорти, інсульт	Симпатоміметичний синдром
	Мідріаз, ↑ ЧСС, ↑ АТ, ↑ Т, перистальтика збережена, пітливість		ЕКГ, SpO ₂ , КФК, температурний моніторинг, скринінг на наркотики	В/в діазепам, регідратація, охолодження, в/в фентоламін	
	Ністагм				Синдром невідповідної секреції антидіуретичного гормону (SIADH)
	Мідріаз, ↑ ЧСС, ↑ АТ, ↑ Т, перистальтика відсутня, сухість шкіри і зони пахв				Серотоніновий синдром

Примітки: захист дихальних шляхів, підтримка дихання та кровообігу (АВС) повинні бути забезпечені у всіх випадках без виключення. Рівень електролітів, цукру в крові, показники функції нирок і печінки та показники гемограми слід контролювати у всіх випадках. ЧСС — частота серцевих скорочень; ЧД — частота дихання, Т — температура тіла, ЕКГ — електрокардіограма; CO₂ — рівень вуглекислого газу; КФК — креатинфосфокіназа; SpO₂ — рівень сатурації; в/в — внутрішньовенно; SIADH — синдром невідповідної секреції антидіуретичного гормону.

пацієнта, що пропонується блок-схемою «Оцінка стану пацієнта з підозрою на отруєння наркотичними та психотропними речовинами» (блок-схема).

Первинні висновки, що робить лікар екстреної медичної допомоги на місці виклику, мають важливе значення для своєчасного формування токсикологічного діагнозу, що в умовах лікарні знаходить підтвердження на підставі результатів лабораторної ідентифікації токсиканта і, в разі смерті постраждалих, судово-хімічної та патогістологічної експертизи.

З метою прискорення процесу прийняття рішення щодо причин отруєння та виду токсиканта, особливо на догоспітальному етапі, широко використовується посиндромний підхід.

Оскільки більше третини позитивних тестів демонструють наявність двох або більше ксенобіотиків, або в разі, коли відсутні специфічні тести на визначення токсичної речовини, слід застосовувати підхід ABCDE:

- А — захист дихальних шляхів із ранньою інтубацією трахеї — бажано здійснювати з використанням недеполяризуючих міорелаксантів з огляду на високий ризик рабдоміолізу;
- В — підтримка дихання — передбачає здебільшого інвазивну штучну вентиляцію, нерідко у високочастотному режимі, що дозволяє швидко усунути респіраторний ацидоз;
- С — підтримка циркуляції починається з оцінки артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, аналізу електрокардіограми з особливою увагою на параметри інтервалу QRS, зокрема на розширення та продовження інтервалу QT, що потребує негайних заходів;
- D — неврологічна оцінка та стабілізація. У цьому контексті антидот — налоксону гідрохлорид (налоксон) повинен застосовуватися емпірично в пацієнтів із комою. При судомних препаратами вибору є діазепам, застосування фенітоїну при токсичній комі (особливо невідомого генезу)

слід уникати, а пропופол може використовуватися як засіб другої лінії;

— Е — передбачає швидке усунення отруйної речовини, найчастіше санацією шлунково-кишкового тракту, у специфічних випадках — методом гемодіалізу й ультрафільтрації, карбогемоперфузії, імуносорбції та ін.

Гіпертермія, що часто пов'язана з передозуванням стимуляторів, вкрай небезпечна і потребує заходів негайного охолодження, седації та регідратації.

Переохолодження, що найчастіше пов'язане з дією опіоїдів, потребує введення налоксону, зігрівання, інтубації трахеї і тільки після цього — введення шлункового зонда та проведення промивання шлунка (із контролем температури розчину, що готується для промивання). Гіпотермія особливо характерна при комбінованих отруєннях опіоїдами та етанолом.

Висновки

Визначення токсидрому є важливим із позиції діагностики та лікування гострого отруєння. Багатьма дослідниками зазначається, що його важливість перевищує значення експрес-тестів на визначення отруйної речовини, а життєві показники пацієнта та уважний огляд є найкращими підказками для обрання тактики лікування.

У разі комбінованих отруєнь наркотиками чи психотропними речовинами або в ситуаціях, коли немає можливості провести експрес-тестування сечі пацієнта на вміст отруйних речовин, необхідно з обережністю підходити до застосування антидотів (налоксону).

Важливо пам'ятати, що об'єктом медичного втручання при будь-яких отруєннях є пацієнт, а не токсин або результати лабораторних досліджень, які не завжди вірно вказують на отруту.

Фармакологічні втручання під час лікування пацієнта з гострим отруєнням наркотиками чи психотропними речовинами повинні бути спрямовані на корекцію

основного патологічного синдрому, коли це можливо, з урахуванням того, щоб не загострювати його прояви, а навпаки, мінімізувати його тяжкість та тривалість.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Mofenson H.C., Caraccio T.R. *Toxidromes. Compr. Ther.* 1985 Feb. 11(2). 46–52.
2. Bosse G.M., Matyunas N.J. *Delayed toxidromes. J. Emerg. Med.* 1999. Jul-Aug. 17(4). 679–690. doi: 10.1016/s0736-4679(99)00064-5.
3. Karcic A.A. *Delayed toxidromes. J. Emerg. Med.* 2000 May. 18(4). 467–468. doi: 10.1016/s0736-4679(00)00166-9.
4. Holstege C.P., Borek H.A. *Toxidromes. Crit. Care Clin.* 2012 Oct. 28(4). 479–498. doi: 10.1016/j.ccc.2012.07.008.
5. Tomassoni A.J., French R.N., Walter F.G. *Toxic industrial chemicals and chemical weapons: exposure, identification, and management by syndrome. Emerg. Med. Clin. North Am.* 2015 Feb. 33(1). 13–36. doi: 10.1016/j.emc.2014.09.004.
6. Rasimas J.J., Sinclair C.M. *Assessment and Management of Toxidromes in the Critical Care Unit. Crit. Care Clin.* 2017 Jul. 33(3). 521–541. doi: 10.1016/j.ccc.2017.03.002.
7. Hui W.F., Hon K.L., Leung A.K. *An Overview of the Pediatric Toxidromes and Poisoning Management. Curr. Clin. Pharmacol.* 2020, Nov 30. doi: 10.2174/1574884715666201201090210.
8. Harbord N. *Common Toxidromes and the Role of Extracorporeal Detoxification. Adv. Chronic Kidney Dis.* 2020 Jan. 27(1). 11–17. doi: 10.1053/j.ackd.2019.08.016.
9. Державна установа «Центр психічного здоров'я та моніторингу наркотиків та алкоголю Міністерства охорони здоров'я України». Офіційний сайт. URL: <https://cmhmda.org.ua>.

Отримано/Received 31.01.2021

Рецензовано/Revised 16.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 24.02.2021 ■

Information about author

Natalia Kurdil, PhD, Senior Research Fellow, State Enterprise "L.I. Medved Scientific Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: kurdil_nv@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-7726-503X>.

N.V. Kurdil

State Enterprise "L.I. Medved Scientific Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Diagnosis of acute poisoning by addictive and psychotropic substances based on the toxidrome

Abstract. Background. Poisoning by addictive and psychotropic substances is one of the main reasons for the admission of patients to emergency departments in most countries of the world. The purpose of this study was to investigate the current structure of toxic syndromes in patients with acute poisoning and to analyze existing approaches to the diagnosis of addictive and psychotropic substance poisoning based on the syndromic approach. **Materials and methods.** Medical data of 2987 patients treated with the diagnosis: "Acute drug poisoning" (ICD-10: T40.0–T40.3) in the Kyiv Toxicological Center were studied. Laboratory studies of addictive and psychotropic substances in the biological environment were performed using immunochromatographic analysis (rapid tests)

and chromatate-mass spectrometry (device Aligent 6850/5973N, column HP-5MS). Statistical analysis was performed using the program Statistica 12.6 (Windows 10/7). **Results.** According to the Center for Mental Health and Monitoring of Drugs and Alcohol of the Ministry of Health of Ukraine in 2018, the most common substances that result in abuse were: alcohol — 14.6 %, cannabis — 2.8 %, opioids — 2.1 %, sedative agents — 1.1 %, solvents — 0.9 %, amphetamine-type stimulants — 0.2 %, cocaine — 0.1 %, and hallucinogens — 0.1 %. The range of substances that caused severe poisoning in adults in 2016–2020 represented by: ethanol — 29.2 %, opioids — 42.3 %, cannabinoids — 8.4 %, sedative agents and hypnotics — 9.5 %, cocaine, and stimulants, inclu-

ding caffeine — 7.4 %, hallucinogens — 5.5 %, solvents — 2.1 %. The following toxidromes were diagnosed: sedative in 46.3 % of patients, opioid — 37.6 %, sympathomimetic — 17.7 %, anticholinergic — 9.5 %, serotonin — 0.4 %, and syndrome of inappropriate diuretic hormone secretion (SIADH) — 0.2 %. During the study period, the number of combined poisonings increased 1.8 times (from 20.5 to 37.1 %), and among the combinations of addictive and psychotropic substances, the most common are methadone + ethanol, methadone + benzodiazepines, methadone + amphetamine, opioids + cocaine + ethanol, opioids + cannabis, as well as other combinations involving methamphetamine, hallucinogens, analgesics. Clinical diagnosis of combined poisonings is difficult, miosis may be absent in tramadol and meperidine poisoning, in cases of combined use of opioids and stimulants, or extremely severe cases, when the patient shows signs of deep post-hypoxic encephalopathy. Modern synthetic opioids (fentanyl and buprenorphine analogues) significantly outweigh the toxic effects of heroin, so there is a fairly common approach to using higher initial doses of naloxone in the treatment of such overdoses. However, approaches to the use of naloxone differ in various scientific sources. The practical experience in the Kyiv Toxicological Center proves that treatment can be started with standard doses of naloxone and quickly increased in the absence of side effects (agitation, convulsions, pulmonary edema). Given the fact that modern test systems are aimed at finding a small range of narcotic and psychotropic substances and do not determine their concentration, considerable attention should be paid to clinical diagnosis based on the definition of pathological symptoms and syndromes. Since the main target for narcotic and psychotropic substances is the nervous system, the identification of biomarkers of its dysfunction at different levels is key in the diagnosis of poisoning. Based on certain biomarkers, an understanding of the existing

toxic syndrome (toxidrome) is formed. Today, opioids play a key role in morbidity and mortality from drug poisoning in Ukraine. A threatening trend in recent years is the increase in the proportion of combined poisonings by opioids and other substances, which complicates the determination of the toxidrome. It is important to note that the “fashion” for the use of combinations of narcotic drugs and psychotropic substances among drug users is constantly changing, so doctors try to regularly update information on available drugs and psychotropic substances in the region, which are popular among consumers and characteristic manifestations of poisoning. The universal approach ABCDE should be used in cases where there are no specific tests for toxic substances, and because more than a third of positive tests show the presence of two or more xenobiotics. **Conclusions.** Identification of toxidrome is important from the standpoint of diagnosis and treatment of acute poisoning. Many researchers note that its importance exceeds the value of rapid tests to determine the toxic substance, and the patient’s vital signs and careful examination are the best clues for choosing treatment tactics. In cases of combined poisoning with drugs or psychotropic substances, or in situations where it is not possible to conduct rapid testing of the patient’s urine for toxic substances, it is necessary to approach the use of antidotes (naloxone) with caution. It is important to remember that the object of medical intervention in any poisoning is the patient, not the toxin or the results of laboratory tests, which do not always correctly indicate the poison. Pharmacological interventions in the treatment of a patient with acute addictive or psychotropic substance poisoning should be aimed at correcting the underlying pathological syndrome (if possible), taking into account not to exacerbate its manifestations, but rather to minimize its severity and duration.

Keywords: acute poisoning; drugs; psychotropic substances; diagnosis

UDC 378.018.44:614.252.1:616-01

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.3.2021.234805>

V.V. Yekhalov, O.V. Kravets, D.A. Krishtafor
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Socio-psychological portrait of a modern medical intern in a ten-year dynamics

Abstract. *We analyzed over 3,000 anonymous surveys of interns who studied the Emergency medicine course this year and 10 years ago. We were studying their psychological features and social behavior in ten-year dynamics. The main characteristics of representatives of generation Y in medicine were determined. Representatives of this generation need an individual personal approach, which would allow transforming the downsides of mosaic thinking, features of behavior and attitude to the educational process, modern passion for gadgets and manner of communication into positive qualities.*

Keywords: *postgraduate education; medical interns; psychology; social behavior*

Introduction

Over the past decade, we have faced progressive changes in public consciousness: moral and ethical norms, culture of behavior and communication, the ability to absorb information and the deviation of thinking of modern youth at the stage of postgraduate education. Studying this issue is necessary to determine the personal characteristics of modern interns in order to optimize educational process at the intersection of generations.

Materials and methods

Our department staff developed a survey, which also allows highlighting the hidden socio-psychological characteristics of individuals. When the independence of the intern and the professor is acquired, the answers become quite frank, which makes it possible to analyze the positive aspects and downfalls of the educational process from within, as well as see the details of socio-psychological traits of a modern intern.

Results and discussion

In our teaching, today we are faced with a generation born in 1983–2002, which modern sociologists have termed generation Y, or millennials.

Generation is a set of individuals who have been particularly strongly influenced by certain events within a certain historical period, so their psychological and social persona-

lity will never be like other generations. Spirit of the generation is formed in the period of active socialization — at a young age of 15–25 years [1].

After analyzing a number of scientific publications and the results of an anonymous survey, we were able to partially describe the socio-psychological portrait of a modern young colleague, some of his psychological and social personality traits.

Based on long-term targeted observation in groups trained in the Emergency medicine course at the beginning of the last decade, we identified certain psychotypes of interns [2], and now considered the dynamics of the individual characteristics' distribution amongst them.

Thus, the “ideal variant”, which accounted for 72 % of all respondents ten years ago, has now barely reached 64.5 %; the share of “carefree” at the same time has almost doubled (to 7.5 %); “unreasonably self-confident” — tripled (from 4 to 12.5 %); “slow-moving” increased from 4 to 9.5 %.

Both those who are now 18–20 years old, and those who are in their forties, stubbornly don't want to say goodbye to childhood (Peter Pan syndrome). They don't want to take responsibility, either for themselves or for others. They are reluctant to leave their parents, get married, and have children. In the last 3–4 years, there have been cases of interns' mothers reaching the professors with a request to ease the training and production requirements for their children. Generation Y is often overly pampered by parents

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanij»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Єхалов Василь Віталійович, кандидат медичних наук, доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії ФПО, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: sesualiy@gmail.com

For correspondence: Vasyl Yekhalov, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine of the Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: sesualiy@gmail.com

Full list of author information is available at the end of the article.

who themselves grew up in the years of total scarcity, which made them consciously dependent [3, 4].

Millennials have a strong sense of individuality. Probably, because they are less ideological than their predecessors, but it's very important for them to express their point of view. Freedom of choice in everything from the subculture to the opportunity to start own business and develop it has left its mark. For them, the priority is the chance to show their talents and maximize their potential, do something that will make others admire and envy them [3, 5]. The boundaries of the world and personal space became permeable for them, which determined their high communicability that is often characterized by frivolity and carelessness. They are characterized by a wide range of acquaintances without obligations, and fast-changing interests and hobbies. But the period of high external contact alternates with the desire for isolation, so millennials love secrets and closed communities [6]. They manage to create their ideal virtual world, with their laws. Therefore, this generation is characterized by great naivety and ignorance of the realities of the world [3, 5], and their inner emptiness and loneliness come from individualism. Lack of communication experience, inability to agree and yield are characteristic features of today's youth [7]. Millennials are characterized by self-admiration, and even a new term has appeared — “healthy narcissism”. The democratization of the modern interns' environment bears the difficulty of high self-esteem, defending the inalienable right to personal sovereignty, the feeling of greater freedom and greater flexibility than in the older generations [4]. The highest self-esteem was shown by 93.5 % of all respondents.

Millennials are very ambitious, devoid of a stereotyped approach to knowledge. They don't seek to build a career in the traditional sense of the word, they don't care about career growth and the constant pursuit of solid positions and higher salaries [3]. However, 69.2 % of the surveyed interns aspire to hold the chair of a senior manager in the future, but according to individual characteristics, only 31.2 % of them have the abilities for this.

Modern youth is characterized by fragmentary (mosaic) thinking as an increasingly progressive process. Carriers of mosaic thinking have certain optionality. Thus, 43.2 % of respondents consider it appropriate not to perform certain tasks if it doesn't bear negative consequences for them.

Millennials are always in a hurry to do short-term work, but when it comes to long-term tasks, they lose a sense of urgency, because they don't know how to prioritize, so many tasks remain unfinished [8]. Thus, in self-preparation for classes, more complex and extensive tasks are postponed, which was confirmed by 56.2 % of respondents. According to the survey, 69.5 % of modern respondents consider themselves procrastinators (against 78.5 % in 2011).

Representatives of generation Y are characterized by a certain energy saving in the process of studying topics, which are not very interesting for them personally. Their answers indicate that 72.2 % would not have neglected the use of fraudulent methods during the survey and testing, if not for the precautionary actions of the professor and the threat of exposure.

Multicenter studies conducted after 2000 in many countries show that IQ growth has slowed or even reversed to

recession [9]. Only 7 % of young colleagues consider themselves able to reproduce the received information perfectly (previous result — 16.5 %), 35.5 % — well (against 47.5 %), 40.5 % moderately (against 32.5 %), and 17 % — unsatisfactory (against 3.5 % ten years ago). There is a natural negative dynamic associated with the thinking deviation, impoverishment of language and social culture, reassessment of values, etc.

Millennials are a generation, which observed the blooming of digital technology, a generation of gadgets and social networks, people who interact organically with the digital world, respond to its innovations and implement them in their lives [6]. One percent of millennials are happy with the general digitalization, most of them believe that the benefits of innovative technologies outweigh the risks. Cybersecurity raises more concerns: 79 % of respondents are afraid of falling victim to online scams, and 78 % are concerned about how organizations share customers' personal data. However, 64 % believe that reducing the time spent on social networks will help them become healthier physically, and 40 % would like to completely stop using social networks [10].

When choosing studying methods, it should be considered that they prefer to receive information at a convenient time, they want a flexible and convenient schedule of classes, which would allow secondary employment. Accordingly, they would prefer distance learning to face-to-face forms of training, and webinars to classical lectures [11]. 72.4 % of total generation Y population prefer distance learning, but among interns it amounts only to 9.2 %.

Young colleagues well understand productive dosed humor, appropriate references to quotes from scientists of the past. But the ability to draw parallels between pathological conditions and examples from the classic literature ended in almost nothing. According to the survey, the number of book lovers among interns has decreased by 21.5 % over the past decade. With such dynamics in the long run, verbal contact between people will progressively weaken, being replaced by modern technology, but the doctor's professional competence ultimately depends on his ability to speak, the level of his language culture [12].

And despite the fact that Y-representatives don't want to be “micro-controlled” and strive for considerable freedom in carrying out their immediate tasks, they regularly need the strong hand of an experienced leader.

The best motivation for millennials is the opportunity to realize their potential, discover their talents, do something really interesting and unusual, work in a friendly team and have fun to the fullest.

For millennials the main thing is success (92 %). The main problem is that not everyone succeeds, and this can lead to a psychological crisis. But pragmatism, individualism, the presence of significant intangible values, adherence to life strategy, willingness to take risks and sacrifice to implement it will make this generation quite successful [5]. They are focused on the rapid professional development of their skills, but are not tied to the profession or place of work and can seriously change their lives by choosing another, more interesting direction for self-development [6]. They prefer to develop horizontally rather than vertically, gaining more experience in several areas [5].

Millennials do not like to work in teams with a rigid staff hierarchy, and also have a negative attitude to work fixed hours, avoid monotony in work [5]. They find it difficult to adapt to a well-structured subordination, the need to follow the rules, work schedule, etc. [6].

Millennials appreciate the digital communication environment through which they could interact with colleagues and superiors (social networks, instant messaging and blogging) [13]. They don't like to do the same thing for a long time. They don't want to work long in one place and one profession [5]. Millennials don't perceive frequent work changes as stress [10].

The younger the doctor, the more rationally he converts his profession. 96.4 % of current interns want to receive high salaries in the future, but only 54.5 % of them agree to work hard and productively.

Generation Y has certain physical health problems [14]. Research by O.M. Yuriyeva (2019) proved that 42 % of medical students have a mild level of depression, 16 % — moderate, and 14 % — severe [15]. 57.9 % of interns surveyed reported that they were under stress all or most of the time. Millennials are very easily offended, even the requirements of the discipline often cause stress and irritation for them [16]. The mood after such excesses quickly recovers only in 18.1 % of respondents, others (49.1 %) tend to dwell on the past experiences again and again.

Because of the unwillingness to take on additional responsibilities, generation Y is reluctant to enter into a serious marital relationship. Childfree becomes the so-called "childhate", caused by fear of childbirth, aversion to motherhood or women's fear of losing their sexual appeal [17]. Despite relatively free views on sex and marriage, Y people have fewer sexual partners than previous generations [18].

Generation Y idols (more often cinematic or game characters) have the characteristics of sociopaths who openly declare and demonstrate the priority of their own desires over the feelings and needs of others; they ignore social principles and rules of conduct, are confident in permissiveness, don't feel shame, guilt, pity or remorse, do not realize the falsity of their actions [5, 6].

Although millennials often demonstrate a high level of knowledge and skills at a young age, they lack maturity when it comes to the concept of behavior in the workplace [8]. Thus, nowadays 71.5 % of respondents believe that it's appropriate to leave the audience at any time (compared to 7.5 % in 2010), 46.5 % believe in their right to use mobile communications in the classroom (12 % previously).

The conflicting self-consciousness of our youth and the spirit of adventurism are only a reflection of the chaos that exists in our social life, and its confusion is a natural result of lack of experience [1]. Lack of social mobility (49.2 % of respondents) and income inequality (44.5 % of respondents) were mentioned as the main problems of our time.

Young people's respect for the older generation is progressively declining, empathy for the patient is progressively degrading, moral principles and deontological norms are being neglected [6, 19, 20]. However, according to the results of an anonymous survey, 79.4 % of respondents show respect for the elderly, expecting nothing from them. Only 61.1 % respect the professor just because of his position, and

97.2 % — for his professional, teaching and personal qualities.

The social situation of the 1990s formed in children and adolescents who were growing up at that time a reluctance to make long-term plans, and an inclination to replace future planning with orientations to quickly achieve the goal [6]. Among the respondents, only 34.6 % have long-term plans for further life and work.

The most important feature of generation Y is optimism. At the same time, they want to achieve professionalism in several areas at once, strive to obtain comprehensive information, which is a plus. But only a few of them are truly happy, and the vast majority live with a feeling of deep inner dissatisfaction, regret for lost opportunities and the feeling that there is no person in the world who could 100 % understand and accept them as they are. The eternal pursuit of more valuable things and pleasures does not comfort, but only drives them even deeper into depression — hence the wild popularity of psychological coaches and trainings [3].

Generation Y has the desire and willingness to change life in their country. They are less ideological than previous generations, but not devoid of patriotism. In addition, they are more likely than other generations (65 %) to believe that the country is developing in the right direction [5]. According to a Deloitte Global Millennial Survey 2020 conducted in many countries around the world, almost three-quarters of respondents in Ukraine noted that the pandemic has made them more sympathetic to the needs of others and that they intend to take action to make a positive impact on their communities [13]. 84.2 % of interns recognize the leading role of medical deontology in medical practice and adhere to its principles. Only 6.9 % of respondents want to work in foreign clinics in the future, and 84.3 % are ready to make every effort to improve health care in Ukraine.

The current generation is no worse than the previous ones, they are simply not like us, and they need to be taught differently, maximally motivating the preservation of existing intellectual and moral values. Representatives of this generation need an individual personal approach, which would allow transforming the downsides of mosaic thinking, features of behavior and attitude to the educational process, modern passion for gadgets and manner of communication into positive qualities.

References

1. Mannheim K. *Diagnosis of our time: wartime essays of a sociologist*. NY, USA: Psychology Press, 1997. 180 p.
2. Klygunenko O.M., Yekhalov V.V., Sliva V.I., Stanin D.M., Liashchenko O.V. [Prospects for optimizing the training of interns in the Emergency Medicine module]. *Medytsyna nevidkladnykh staniv*. 2012. 5(44). 71-74. (in Russian).
3. Litvinova N.P. [Generation Y: where is its button?]. *Vestnik Altaiskoi akademii ekonomiki i prava*. 2018. 4. 77-82. (in Russian).
4. Yekhalov V.V., Kravets O.V., Krishtafor D.A. *Psychological features of the modern intern. The world of science and innovation. Abstracts of the 6th international scientific and practical conference*. London, UK: Cognum Publishing House, 2021. 304-311.
5. Khomiakova E.I. [Generation Y in the context of social interaction in modern society]. *Izvestiia Tomskogo politehnicheskogo universiteta*. 2011. 319(6). 153-156. (in Russian).

6. Belousova M.V., Karpov A.M. [Client-oriented techniques of effective interaction in psychological activity (psychological workshop).] Kazan, Russian Federation, 2019. 48 p. (in Russian).
7. Iliinskaia S.G. [Man manipulated (political instability as an expected consequence of modern educational technologies)]. *Filosofskaia mysl*. 2019. 11. 1-10. (in Russian). doi: 10.25136/2409-8728.2019.11.31441.
8. Tulgan B. [Not everyone will get a prize. How to manage the Y generation]. Moscow, Russian Federation, 2017. 256 p. (in Russian).
9. Trahan L.H., Stuebing K.K., Fletcher J.M., Hiscock M. The Flynn effect: a meta-analysis. *Psychological Bulletin*. 2014. 140(5). 1332-1360. doi: 10.1037/a0037173.
10. Rikel A.M., Kogel D.D. [Ideas about the association between successful career and romantic relationships]. *Natsionalnyi psikhologicheskii zhurnal*. 2015. 17. 111-118. (in Russian).
11. Osetrova O.O., Borysova Yu.V., Piroh L.A. [Teacher through the eyes of students: reconstruction of the image using the method of incomplete sentences]. *Scientific journal of the National Pedagogical Drahomanov University. Series 5: Pedagogical sciences: realities and prospects*. 2018. 63. 148-153. (in Ukrainian).
12. Yekhalov V.V., Samoilenko A.V., Romaniuta I.A., Baranik S.I., Mizziakina K.V. [The problem of speech culture in modern higher medical education]. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu*. 2020. 3(25). 392-397. (in Russian). doi: 10.26693/jmbs05.03.392.
13. DTTL Team. *The Deloitte Global Millennial Survey 2020*. Deloitte Global, 2020. 31 p.
14. White D., Wurm M.A. *The economic consequences of millennial health. The Health of America*. Blue Cross Blue Shield. Moody's Analytics, 2019. 32 p. <https://www.bcbs.com/sites/default/files/file-attachments/health-of-america-report/HOA-Moodys-Millennial-10-30.pdf>.
15. Yurieva L.N., Shusterman T.I., Kokashinskii V.A. [A study of the prevalence of anxious-depressive symptoms among medical students of III–IV courses and their influence on the quality of life]. *Development of the export potential of higher education: content, experience, prospects: materials of the XI International methodic conference*. Cheboksary, Russian Federation, 2019. 340-344. (in Russian).
16. Vodopianova E.V. [Millennials: Russian and European versions]. *Nauchno-analiticheskij vestnik IE RAN*. 2020. 1. 129-133. (in Russian). doi: 10.15211/vestnikieran12020129133.
17. Radaiev V.V. [Millennials: how is Russian society changing]. Moscow, Russian Federation, 2019. 224 p. (in Russian). doi: 10.17323/978-5-7598-1985-1.
18. Twenge J.M. *iGen: why today's super-connected kids are growing up less rebellious, more tolerant, less happy — and completely unprepared for adulthood — and what that means for the rest of us*. NY, USA, 2017. 352 p.
19. Strochka O.B., Einer K.M. [Features of empathy development in medical students]. *Psychological and pedagogical problems of becoming a modern specialist: a collection of scientific articles: materials of the IV international scientific-practical conference*. Kharkiv, Ukraine, 2018. 105-111. (in Ukrainian).
20. Izimbergenov N.I. [New ethical and deontological problems of modern medicine]. *Meditsinskii zhurnal Zapadnogo Kazakhstana*. 2016. 50(2). 3-10. (in Russian).

Received 11.02.2021

Revised 22.02.2021

Accepted 26.02.2021 ■

Information about authors

V.V. Yekhalov, PhD in Medicine, Associate Professor at the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine of the Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: sesualiy@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5373-3820>

O.V. Kravets, MD, PhD, Head of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine of the Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: 602@dsma.dp.ua; <https://orcid.org/0000-0003-1340-3290>

D.A. Krishtafor, PhD in Medicine, Assistant Professor at the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine of the Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: 602@dsma.dp.ua; <https://orcid.org/0000-0003-0942-4099>

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

Єхалов В.В., Кравець О.В., Кріштафор Д.А.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Соціально-психологічний портрет сучасного лікаря-інтерна в десятирічній динаміці

Резюме. Проаналізовано більше 3000 анонімних анкет лікарів-інтернів, які навчалися за циклом «Невідкладні стани» у цьому році та 10 років тому. Розглянуті питання їх психологічних особливостей та соціальної поведінки в десятирічній динаміці. Визначені основні характерні риси представників покоління Y у медицині. До представників цього покоління

необхідний індивідуально-особистісний підхід, що дозволить перетворювати недоліки кліпового мислення, особливості поведінки і ставлення до навчального процесу, сучасне захоплення гаджетами і манеру спілкування на позитивні якості.

Ключові слова: післядипломна освіта; лікарі-інтерни; психологія; соціальна поведінка

УДК 617.735-007.281-053.3-036.3-08:615.816:615.473.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.3.2021.234806>

Болонська А.В., Сорокіна О.Ю.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Приховані ризики респіраторної підтримки новонароджених: ретинопатія недоношених

Резюме. Актуальність. Ретинопатія посідає одне з головних місць у структурі дитячої інвалідності із зору та виявляється серед всіх недоношених дітей, які вижили. Ретинопатія недоношених збільшує частоту повторних госпіталізацій та звернень до стаціонару в 1,5–4 рази, а також інвалідизує пацієнтів. Вважається, що основними факторами ризику ретинопатії є оксигенотерапія та штучна вентиляція легень. **Мета дослідження:** проаналізувати вплив різних елементів інтенсивної терапії та особливостей респіраторної підтримки на розвиток середньотяжких та тяжких форм ретинопатії недоношених. **Матеріали та методи.** Були досліджені 122 недоношені новонароджені дитини строком гестації 28–32 тижні з дихальними розладами, які перебували на лікуванні в стаціонарі з першої доби життя на базі двох клінічних установ — КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР та КП «Дніпропетровський обласний перинатальний центр зі стаціонаром» ДОР у період із 2016 по 2020 р. Як кінцевий результат дослідження обраний розвиток середньотяжкої та тяжкої ретинопатії недоношених. Для прогнозування середньотяжкої та тяжкої ретинопатії недоношених проводили уніваріантний логістичний регресійний аналіз з обчисленням відношення шансів та 95% довірчого інтервалу (95% ДІ). Критичний рівень p при перевірці статистичних гіпотез був прийнятий $< 0,05$. **Результати.** При проведенні аналізу визначено, що розвиток ретинопатії середньої тяжкості та тяжкої ретинопатії реєструвався у 18 % новонароджених груп спостереження з 14-ї доби проведення інтенсивної терапії. Визначено, що розвиток середньотяжкої та тяжкої ретинопатії асоційований зі збільшенням тривалості неінвазивної штучної вентиляції легень (ШВЛ) у 4 рази ($p = 0,01$), ШВЛ — у 2,3 рази ($p = 0,33$), проведення СРАР — у 4,5 рази ($p = 0,05$), тривалості кисневої терапії з $FiO_2 > 30\%$ — у 4 рази ($p = 0,01$). Площа під ROC-кривою для усіх предикторів була приблизно однаковою та коливалась у межах 0,63–0,68. **Висновки.** Будь-яка респіраторна підтримка є вагомим фактором ризику розвитку ретинопатії недоношених, тобто будь-яка вентиляція не може бути превентивною при лікуванні недоношеного новонародженого. Пріоритетом залишаються адекватний набір ваги в постнатальному періоді та часті офтальмологічні огляди.

Ключові слова: ретинопатія недоношених; респіраторна підтримка; неінвазивна вентиляція легень; інтенсивна терапія; недоношений новонароджений; фактори ризику

Вступ

Ретинопатія недоношених (РН) посідає одне з головних місць у структурі дитячої інвалідності із зору та виявляється серед всіх недоношених дітей, які вижили, у 9–47 % випадків, а серед глибоко недоношених — у 59–90 % випадків. У дітей із масою тіла менше 800 г при народженні частота РН досягає більше 90 %. Збільшення кількості пологів недоношеними дітьми поряд із кращими рівнями виживаності призводить до

недостатнього виявлення ретинопатії на ранніх стадіях і може призводити до сліпоты [1]. Серед основних причин розвитку ретинопатії виділяють: дуже низьку масу тіла (менше 1500 г), материнський вік, кількість пологів, наявність хоріоамніоніту, перинатальні фактори ризику та ризики інтенсивної терапії недоношеного. Кожні 100 г ваги додають 27 % ризику розвитку РН, а зменшення строку гестації на 1 тиждень призводить до росту ризику на 19 %.

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojanj»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Болонська Анна Віталіївна, асистент кафедри медицини катастроф та військової медицини, Дніпровський державний медичний університет, вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: anna.bolonska@gmail.com, контактний телефон: +38 (095) 796-84-75.

For correspondence: Anna Bolonska, Assistant at the Department of Disaster Medicine and Military Medicine, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: anna.bolonska@gmail.com; contact phone: +38 (095) 796-84-75.

Full list of authors information is available at the end of the article.

Недоношений новонароджений є складним коморбідним пацієнтом, який потребує цілого комплексу втручань. Серед них найвагоміший вплив на розвиток ретинопатії справляють штучна вентиляція легень (ШВЛ) та оксигенотерапія [2].

Ретинопатія недоношених збільшує частоту повторних госпіталізацій та звернень до стаціонару в 1,5–4 рази, а також інвалідизує пацієнтів. Звичайно, це впливає не тільки на пацієнта, а також на його родину і збільшує навантаження на медичні центри, що надають спеціалізовану допомогу таким пацієнтам [3]. Сьогодні існують дослідження, в яких указано, що ретинопатія тяжкого ступеня в недоношених новонароджених є самостійним предиктором смерті або глибокого неврологічного дефіциту у віці до 11 років життя [4].

У дослідженні Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity (STOP-ROP) розглядали питання впливу рівня оксигенації на розвиток аваскулярних зон сітківки і не виявили вірогідної різниці в показниках ретинопатії при сатурації крові на рівні 96–99 % порівняно з 85–89 % [5]. Однак ціла низка невеликих за обсягом досліджень демонструвала, що при зниженні цільової сатурації крові знижується ризик розвитку РН [6].

У більш пізньому дослідженні, що було проведено в Канаді (Canadian Oxygen Trial, COT), також не виявили суттєвих відмінностей у частоті розвитку ретинопатії недоношених за різних цільових показників сатурації крові [7]. Деякі дослідники вірять, що фактором ризику ретинопатії є насамперед різкі перепади оксигенації, а не певні цифри [8, 9].

Одне з останніх досліджень даного напрямку демонструє зростання шансів розвитку тяжкої РН при використанні кисню з досягненням показників сатурації 97–100 %, але не можна оцінити, при яких умовах даний кисень використовується, і вибірка складається із пацієнтів із гестаційним віком 24–27 тижнів, що є незалежним фактором ризику ретинопатії [10].

Крім того, останній метааналіз даних про різні методи вентиляції в недоношених новонароджених дітей показав, що неінвазивна вентиляція з підтриманням тиску в дихальних шляхах (Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation — NIPPV) є безпечнішим методом вентиляції порівняно зі ШВЛ, синхронізованою переміжною вентиляцією легень (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation — SIMV) та високочастотною вентиляцією (High-Frequency Oscillatory Ventilation — HFOV). Стратегічно даний метод вентиляції зменшує як частоту розвитку, так і летальність від внутрішньошлуночкових крововиливів, персистуючого артеріального протоку та ретинопатії недоношених (ВШ = 3,33, 95% ДІ 1,08–16,67, $P < 0,05$ для HFOV, ВШ = 8,22, 95% ДІ 1,25–29,44, $P < 0,05$ для SIMV) [11].

Інше дослідження, проведене в Китаї, в якому проаналізували ефективність респіраторної підтримки трьома основними неінвазивними методами в 512 новонароджених (високочастотна неінвазивна вентиляція (Noinvasive High-Frequency Oscillatory Ventilation), неінвазивна вентиляція з підтриманням тиску (NIPPV) та постійне підтримання позитивного тиску в

дихальних шляхах (Nasal Continuous Airway Pressure)), не виявило суттєвої різниці в розвитку РН $> II$ стадії, але частота виявлення ретинопатії при використанні NIPPV та CPAP становила 7,3 та 8,2 % відповідно [12].

Бронхолегенева дисплазія та ретинопатія недоношених — це звичайні ускладнення періоду недоношеності, пов'язані з патологічним розвитком легень та ока. Хоча програми розвитку даних органів унікальні, але вони критично залежні від ангиогенезу. Порушення нормального ангиогенезу лежить в основі розвитку обох захворювань [13, 14]. Ангиогенез легень та сітківки здебільшого залежить від експресії судинного ендотеліального фактора росту, і його продукція зменшена при бронхолегеневій дисплазії та РН. Bernadette M. Levesque et al. отримали результати дослідження судинного ендотеліального фактора росту в сечі недоношених новонароджених на першому тижні життя, і в пацієнтів на CPAP та штучній вентиляції легень частота виявлення ретинопатії недоношених 3–4-ї ст. зростала на 33,2 та 46 % відповідно ($p = 0,0002$) [15].

Таким чином, респіраторна підтримка та окремі її елементи вірогідно впливають на розвиток тяжких форм ретинопатії. Оскільки в проведеному дослідженні метою було проаналізувати ефективність різних методів респіраторної підтримки для профілактики бронхолегеневої дисплазії, в ньому додатково було поставлено за мету проаналізувати частоту розвитку тяжких та середньотяжких форм РН.

Мета дослідження: проаналізувати вплив різних елементів інтенсивної терапії та особливостей респіраторної підтримки на розвиток середньотяжких та тяжких форм ретинопатії недоношених.

Матеріали та методи

Дане дослідження проводилося на базі відділень інтенсивної терапії новонароджених (ВАІТН) клінічних установ КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР» і КП «Дніпропетровський обласний перинатальний центр зі стаціонаром» ДОР». Просте ретроспективне сліпе нерандомізоване контрольоване дослідження проведене в період із 2016 по 2020 р. Дослідження здійснювалося без рандомізації за допомогою простого розподілу на групи за ознакою відкритим методом. Усі пацієнти, які перебували на лікуванні у ВАІТН, мали у своїх історіях хвороб інформовану згоду на обробку інформаційних даних та проведення досліджень і лікування відповідно до зазначеної нозології, що була підписана батьками дитини.

Для реалізації мети роботи та рішення поставлених завдань були досліджені 122 недоношені новонароджені дитини строком гестації 28–32 тижні з дихальними розладами, які перебували на лікуванні в стаціонарі з першої доби життя на базі двох клінічних установ.

Критеріями включення в дослідження недоношених новонароджених були: строк гестації 28–32 тижні, наявність респіраторного дистрес-синдрому при народженні, наявність інформованої згоди батьків або законних представників дитини на включення в дослід-

дження та обробку персональних даних, наявність протоколу офтальмологічного дослідження.

Критеріями виключення із дослідження були: строк гестації менше 28 тижнів та більше 32 тижнів, відсутність потреби в проведенні респіраторної підтримки для лікування респіраторного дистрес-синдрому, маса тіла менше 750 г, діагностовані внутрішньошлункові крововиливи IV ступеня, наявність вроджених вад розвитку, що можуть незалежно вплинути на роботу дихання або розвиток ретинопатії недоношених.

Критеріями стратифікації пацієнтів були пріоритетний метод неінвазивної вентиляції та об'єм щодобової інфузії в перші 7 днів лікування.

У 1-шу групу ($n = 52$) увійшли недоношені новонароджені, які перебували на респіраторній підтримці методом неінвазивної вентиляції, тригерованої за тиском (Noninvasive Ventilation With Pressure Control — NIV PC), протягом раннього і/або пізнього неонатального періоду та отримували рестриктивну інфузійну терапію в перші 7 днів життя.

2-га група ($n = 70$) включала недоношених новонароджених, які перебували на респіраторній підтримці методом вентиляції з постійним позитивним тиском у дихальних шляхах у кінці видиху, СРАР протягом раннього і/або пізнього неонатального періоду та отримували традиційну ліберальну інфузійну терапію в перші 7 днів життя.

Аналіз показників проводився в 1-шу добу при надходженні у ВАІТН, коли почалася респіраторна підтримка. 7-ма доба — первинне відлучення від респіраторної підтримки методом ШВЛ або неінвазивної вентиляції легень, 14-та доба — первинний огляд офтальмолога, 21-ша доба — вторинний огляд офтальмолога, 28-ма доба — повторний огляд офтальмолога, 56-та доба життя або доба досягнення 36 тижнів постконцептуального віку. У разі виписки зі стаціонару раніше зазначених строків аналіз кінцевих даних збігався із датою виписки.

При первинній оцінці груп аналізувалися гендерний склад груп, гестаційний вік (тижні), вага при народженні (г), зріст (см), окружність голови та грудей (см), оцінка за Апгар на 1, 5 та 20-й хвилині після народження (бали). Аналізували результати патогістологічного дослідження плаценти для верифікації наявності хоріоамніоніту, використання в матері антенатально глюкокортикоїдів для профілактики респіраторного дистрес-синдрому, використання сурфактанту одразу після народження, реєстрували такі ускладнення пологів, як відшарування нормально розташованої плаценти та наявність меконію в навколоплідних водах, як фактори ризику розвитку гіповолемії та синдрому системної запальної відповіді.

Кінцевими точками дослідження були обрані розвиток середньотяжкої та тяжкої бронхолегеневої дисплазії, летальність у групах дослідження, тривалість перебування у ВАІТН, розвиток ретинопатії недоношених новонароджених та оцінка якості життя недоношеного новонародженого на момент виписки (за негативний результат приймався розвиток симптоматичної епілепсії новонароджених, бронхолегеневої дисплазії,

ретинопатії недоношеного та функціонуючої відкритої артеріальної протоки).

Відповідно до протоколу № 1 від 16.01.2017 року засідання комісії з питань біомедичної етики ДЗ «Дніпровський державний медичний університет» МОЗ України наукове дослідження визнається таким, що відповідає загальноприйнятим нормам моралі, вимогам дотримання права, інтересів та особистої гідності учасників дослідження.

У ВАІТН обох медичних установ проводився повний комплекс діагностичних та лікувальних процедур відповідно до клінічного протоколу надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами згідно з Наказом МОЗ України № 484 від 21.08.2008 р.

З 1-ї доби надання допомоги новонароджені перебували в спеціалізованих інкубаторах для новонароджених Giraffe Omnibed, Weyer, Drager, Atom Medical із можливістю підтримання постійної температури середовища та цільової вологості залежно від потреб конкретного новонародженого. Температура регулювалася згідно з температурою дитини, що вимірювалася у пахвинній зоні, на рівні 36,6–37,5 °C, вологість у середньому була від 60 до 80 % залежно від строку гестації дитини та маси, а також термолабільності.

Респіраторна підтримка в пацієнтів 1-ї і 2-ї груп проводилася за допомогою апаратів експертного класу Maquet Servo-і Neonatal та Maquet Servo-n (Maquet Critical Care, Gettinge, Швеція), а також у разі відносної стабільності респіраторної функції на апараті Babylog (Dräger, Німеччина) під контролем сатурації крові та кислотно-лужного балансу з метою забезпечення цільових величин SpO_2 92–98 % і pCO_2 35–45 мм рт.ст.

При проведенні інтенсивної терапії порушень гемодинаміки корекція відносної гіповолемії з ознаками низької наповненості камер серця (за розрахунком серцевого індексу за даними ехокардіографічного дослідження (ЕхоКГ) та показників зниженого індексу резистентності за даними нейросонографічного дослідження головного мозку) проводилася за допомогою кристалоїдного розчину — фізіологічного розчину 0,9% NaCl у дозуванні 20 мл/кг за 20 хвилин, а при ознаках кровотечі або крововтрати — трансфузії однокрупних еритроцитів 10 мл/кг із подальшою переоцінкою показників газів крові. За наявності ознак низького серцевого викиду, відповідно до Наказу МОЗ України від 28.03.2014 року № 225, клінічного протоколу «Початкова, реанімаційна і післяреанімаційна допомога новонародженим в Україні», контроль та підтримка стабільної гемодинаміки проводилися за допомогою кардіотропних препаратів. Стартовим препаратом після корекції відносної гіповолемії кристалоїдними розчинами був добутамін 0,5% або дофамін 4% залежно від стартового дозування 10 і 5 мкг/кг/хв відповідно в стаціонарі, при цьому не було перевищено дозування у 20 мкг/кг/хв у безперервній внутрішньовенній інфузії за допомогою інфузомату. Цільовим показником стабільної гемодинаміки приймали нижню межу норми, що відповідає гестаційному віку недоношеної новонародженої дитини.

Методика визначення РН

Огляд дітей проводився досвідченим офтальмологом безпосередньо у ВАІТН, починаючи з 3-го тижня після народження. Він включав офтальмоскопію з використанням бінокулярного налобного офтальмоскопа з асферичними лінзами (20, 28, 30 діоптрій). Процедура огляду очного дна не займала більше 2 хвилин, проводилася в умовах достатнього мідріазу (після дворазової (з інтервалом 15 хвилин) інстиляції 0,5% мідріацилу (тропікаміду) із використанням м'яких блефаростатів). Офтальмоскопію в динаміці повторювали регулярно з інтервалом 2 тижні до завершення васкуляризації або проявів РН. За наявності перших ознак РН огляд здійснювали щотижня до повного регресу захворювання або стихання активності процесу. У разі неможливості візуалізації очного дна або складності у визначенні стадії РН дітей направляли на обстеження ретинальною камерою на базі КЗ «Дніпропетровський спеціалізований клінічний медичний центр матері та дитини ім. проф. М.Ф. Руднева» ДОР» або до КП «Дніпропетровська обласна клінічна офтальмологічна лікарня» ДОР».

Активна фаза ретинопатії визначається за стадіями, локалізацією та поширеністю процесу. I стадія — на межі васкуляризованої й аваскулярної сітківки утворюється демаркаційна лінія білого кольору, що становить собою скупчення судиноутворюючої мезенхімальної тканини. II стадія — у ділянці демаркаційної лінії формується виступ, що може мати рожеве забарвлення внаслідок інтратретинальної неоваскуляризації. III стадія — на місці виступу формується фіброзно-судинна екстраретинальна проліферація. III стадія із симптомами плюс-хвороби характеризується змінами судин заднього полюса у вигляді розширення вен і покручених артерій, плюс-хвороба супроводжується ригідністю зіниці, новоствореними судинами в райдужці, флером у склоподібному тілі, швидким прогресуванням. IV–V стадії супроводжуються субтотальним та тотальним відшаруванням сітківки.

Подальша інтенсивна терапія недоношеного новонародженого. При збереженні залежності новонародженої дитини від дотації кисню, епізодів апное, залежності від респіраторної підтримки методом неінвазивної вентиляції в новонароджених 1-ї і 2-ї груп дослідження на 14-ту добу життя розпочиналася небулайзерна терапія бронходилататорами та інгаляційними глюкокортикоїдами у вигляді салбутамолу 0,25 мл 2–4 рази на день і будесоніду або флютиказону 0,25 мл 2–4 рази на день. Відміна препаратів проводилася при стабільності показників оксигенації та вентиляції новонародженого, а також за відсутності клінічних ознак респіраторних порушень, задишки більше 60 на 1 хв, функціональних порушень дихання, ретракцій, епізодів десатурацій.

У хворих 2-ї групи з метою запобігання синдрому апное з 1–2-ї доби життя в терапію додавався розчин кофеїну цитрату 20 мг/мл, вводився він в ударному дозуванні 20 мг/кг із подальшим зниженням дози до 5 мг/кг до 36-го тижня постконцептуального віку. У 1-й групі розчин кофеїну цитрату не використовувався.

Статистична обробка даних проводилася за допомогою пакетів програм LibreOffice та R (версія 3.6.3). Розподіл кількісних параметрів проводили за допомогою тесту Шапіро — Уїлка. З огляду на те, що розподіл більше 75 % кількісних даних був відмінний від нормального, вони були представлені у вигляді медіани та 25-го і 75-го перцентилів — Me [25 %; 75 %]. Порівняння кількісних показників у незалежних вибірках проводили за допомогою критерію Манна — Уїтні. Якісні показники описували як n (%). Порівняння якісних показників у незалежних вибірках здійснювали за допомогою критерію хі-квадрат без поправки на безперервність. Оцінку часу до настання смерті проводили за допомогою побудови кривих Каплана — Маєра. При проведенні субаналізу з побудовою декількох кривих Каплана — Маєра значущість відмінностей між кривими оцінювали за допомогою логранг-тесту. Для визначення здатності прогнозувати середньотяжку та тяжку ретинопатію недоношених пацієнтів за клінічними характеристиками проводили уніваріантний логістичний регресійний аналіз з обчисленням відношення шансів та 95% довірчого інтервалу (95% ДІ). Наступним кроком вірогідні предиктори розвитку середньотяжкої та тяжкої РН додавали в множинну регресійну модель методом одночасного включення. Після цього покроковим прямим шляхом додавали вірогідні предиктори до логістичної регресії залежно від значення p предикторів у множинній регресійній моделі (першими включались предиктори з найнижчим значенням p). Для визначення дискримінаційної здатності предикторів у прогнозуванні середньотяжкої та тяжкої ретинопатії проводили ROC-аналіз (receiver operating characteristics) з обчисленням площі під ROC-кривою (area under the curve — AUC) із 95% ДІ. Порівняння ROC-кривих проводили за методом DeLong et al. [16]. Критичний рівень p при перевірці статистичних гіпотез був прийнятий $< 0,05$.

Результати та їх обговорення

При проведенні аналізу визначено, що розвиток середньотяжкої та тяжкої ретинопатії реєструвався у 18 % новонароджених груп спостереження з 14-ї доби проведення інтенсивної терапії. При цьому в пацієнтів 1-ї і 2-ї груп він реєструвався в 7 (13,4 %) і 15 (21,4 %) хворих відповідно, що було менше порівняно з пацієнтами з ретинопатією легкого ступеня тяжкості або без неї: у 1-ї групі — у 6,4 раза (45 хворих — 86,5 %), у 2-ї групі — у 3,7 раза (55 хворих — 78,6 %). Дані з ретинопатії в групах вірогідно не відрізнялися ($p = 0,26$).

Серед пацієнтів із середньотяжкою та тяжкою ретинопатією переважали хлопчики — 16 осіб (72,7 %) проти 6 дівчаток (27,3 %), що було статистично незначуще ($p = 0,06$).

Маса тіла в пацієнтів із ретинопатією легкого ступеня або без неї була 1460,0 г [1210,0; 1802,5], що вірогідно перевищувало на 10,9 % ($p = 0,04$) масу тіла хворих із середньотяжкою та тяжкою ретинопатією — 1300,0 г [982,5; 1485,0]. Щодо росту новонароджених, то показники не відрізнялися вірогідно у хворих 1-ї і 2-ї груп спостереження і були 40,0 см [35,0; 42,0] і 38,5 см [33,8; 41,0] відповідно ($p = 0,16$).

Проаналізований вплив методів інтенсивної терапії на розвиток РН різного ступеня тяжкості (табл. 1). Так, у пацієнтів із ретинопатією легкого ступеня або без РН тривалість респіраторної підтримки становила 12,5 дня [4,8; 24,0]. При цьому визначено, що тривалість NIV PC була 3,0 дня [0,0; 9,0], а CPAP — 0 днів [0; 5,5]. Визначено, що оксигенотерапія з $\text{FiO}_2 > 30\%$ проводилась протягом 1,0 дня [0; 3,0].

У пацієнтів із середньотяжкою та тяжкою ретинопатією тривалість респіраторної підтримки становила 14,5 дня [5,2; 27,8]. При цьому тривалість неінвазивної ШВЛ зростала до 12,0 дня [4,2; 21,8], проведення ШВЛ — до 7,0 дня [0; 10,5], проведення CPAP — 4,5 дня [0; 13,5].

Визначено, що оксигенотерапія з $\text{FiO}_2 > 30\%$ даним хворим проводилась протягом 4,0 дня [1,0; 6,0]. Таким чином, визначено, що розвиток середньотяжкої та тяжкої ретинопатії асоційований зі збільшенням тривалості неінвазивної ШВЛ у 4 рази ($p = 0,01$), ШВЛ — у 2,3 рази ($p = 0,33$), проведення CPAP — у 4,5 рази ($p = 0,05$), тривалості кисневої терапії з $\text{FiO}_2 > 30\%$ — у 4 рази ($p = 0,01$).

При аналізі впливу проведення інфузійної терапії на можливий розвиток РН різного ступеня тяжкості визначено, що в пацієнтів із ретинопатією легкого ступеня або без неї добовий обсяг засобів, які вводилися внутрішньовенно, становив 98,8 мл [58,2; 115,8] та вірогідно не відрізнявся ($p = 0,20$) від об'єму інфузійної терапії пацієнтів із середньотяжкою та тяжкою ретинопатією — 108,5 [89,0; 116,0] ($p = 0,2$). При цьому потреба в призначенні вазопресорної підтримки була протягом 0,5 [0; 4,0] і 0 днів [0; 3,0] відповідно ($p = 0,20$).

Визначено, що пацієнтам із середньотяжкою та тяжкою ретинопатією вводили кофеїн у 15,6 % випадків, що було вірогідно частіше ($p < 0,001$) порівняно з тими хворими, яким кофеїн не вводили (2,4 %). За рештою досліджуваних показників статистично значущих відмінностей виявлено не було.

Наявність у недоношених новонароджених відкритої артеріальної протоки (ВАП) реєструвалася в 69,7 % пацієнтів без ретинопатії або з легким ступенем тяжкості даної патології та у 81 % пацієнтів із середньотяжкою та тяжкою ретинопатією, відмінності між групами невірогідні ($p = 0,3$). Важливо відзначити, що розмір ВАП у дітей із тяжкими формами ретинопатії був гемодинамічно значущим (2,4 мм [2,0; 3,2]) порівняно з групою новонароджених без ретинопатії або з легким її ступенем (2,0 мм [0; 2,7]), але відмінності статистично невірогідні ($p = 0,11$) (табл. 2).

На підставі проведення ROC-аналізу визначено, що значущими предикторами розвитку середньотяжкої та тяжкої ретинопатії були маса тіла (AUC 0,64 (95% ДІ 0,51–0,77, $p = 0,03$)), тривалість неінвазивної вентиляції методом NIV PC (AUC 0,68 (95% ДІ 0,54–0,83, $p < 0,01$)), CPAP (AUC 0,63 (95% ДІ 0,49–0,76, $p = 0,04$)) та введення кофеїну (AUC 0,68 (95% ДІ 0,59–0,77, $p = 0,01$)).

При включенні предикторів у множинну регресійну модель статистично значущу прогностичну здатність зберегли тривалість NIV PC та введення кофеїну. Площа під ROC-кривою для множинної регресійної моделі була вищою, ніж для моделей з одним предиктором (0,77) (95% ДІ 0,68–0,87), але статистично значущих відмінностей між ROC-кривими виявлено не було (рис. 1).

Таблиця 1. Вплив методів респіраторної підтримки на розвиток РН

Параметр	Без ретинопатії/ ретинопатія легкого ступеня (n = 100)	Середньотяжка/тяжка ретинопатія (n = 22)	p
Тривалість респіраторної підтримки, днів	12,5 [4,8; 24,0]	14,5 [5,2; 27,8]	0,63
Тривалість ШВЛ, днів	3,0 [0; 8,5]	7,0 [0; 10,5]	0,33
Тривалість NIV PC, днів	3,0 [0; 9,0]	12,0 [4,2; 21,8]	0,01
Тривалість CPAP, днів	0,0 [0; 5,5]	4,5 [0; 13,5]	0,05
Оксигенотерапія з $\text{FiO}_2 > 30\%$, днів	1,0 [0; 3,0]	4,0 [1,0; 6,0]	0,01

Таблиця 2. Клінічні характеристики пацієнтів у дослідженні залежно від наявності ретинопатії

Параметр		Без ретинопатії/ретинопатія легкого ступеня (n = 100)	Середньотяжка/тяжка ретинопатія (n = 22)	p
ВАП	Ні	30 (30,3)	4 (19,0)	0,30
	Так	69 (69,7)	17 (81,0)	
Розмір ВАП, мм		2,0 [0; 2,7]	2,4 [2,0; 3,2]	0,11
Сепсис, n (%)	0	60 (60,0)	11 (52,4)	0,52
	1	40 (40,0)	10 (47,6)	
	2	0	0	
Хоріоамніоніт	Ні	33 (33,0)	5 (22,7)	0,35

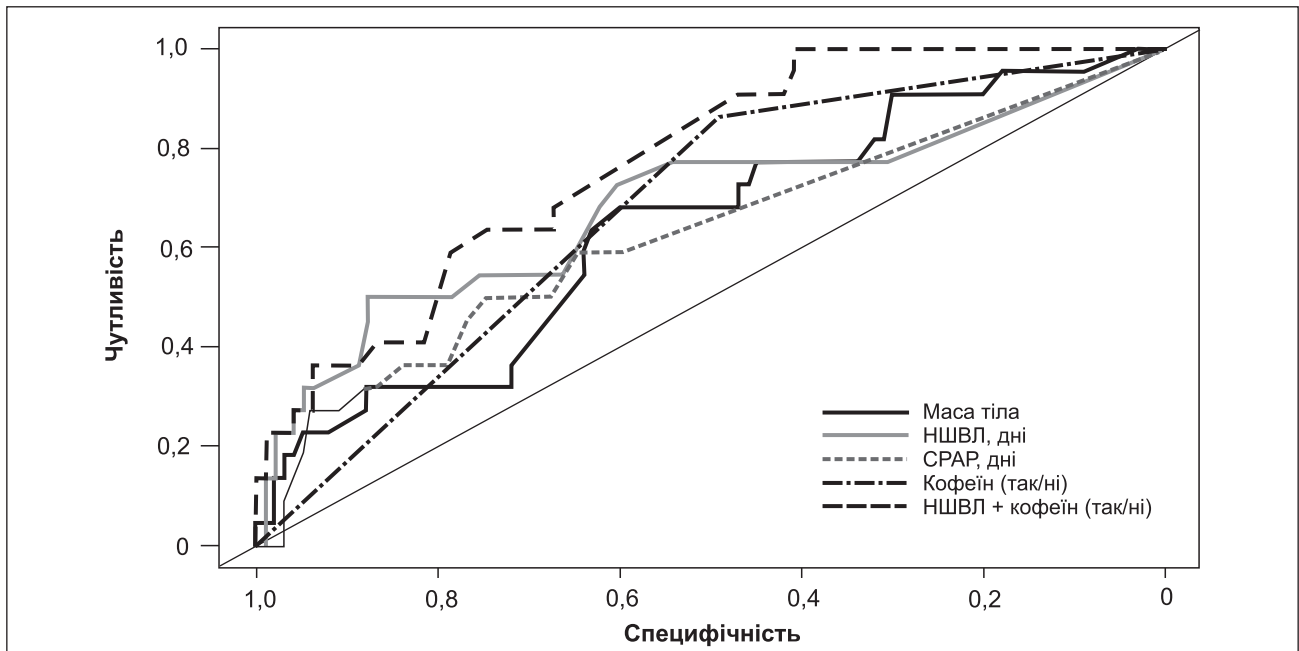


Рисунок 1. ROC-криві для значущих предикторів розвитку ретинопатії

Таким чином, використання навіть неінвазивної вентиляції, синхронізованої з пацієнтом без використання додаткового кисню в газовій суміші, збільшує ризик розвитку ретинопатії середньотяжкого та тяжкого ступенів, із кожним днем проведення респіраторної підтримки ризик збільшувався на 9 % ($AUC = 0,68$, 95% ДІ 0,54–0,83) ($p < 0,01$). Був виявлений суттєвий вплив кофеїну на ризик розвитку тяжкої ретинопатії недоношених, сам факт його використання в структурі лікування збільшував вірогідність розвитку даного патологічного стану в 5 разів ($AUC = 0,68$, 95% ДІ 0,59–0,77) ($p = 0,01$). При цьому на протипагу іншим дослідженням останнього часу зв'язку між тривалістю штучної вентиляції легень та розвитком ретинопатії не виявлено ($p = 0,33$) [17, 18].

Важливо відзначити, що результати даного дослідження збігаються з подібними дослідженнями, де йдеться про зв'язок РН із масою пацієнта або так званою затримкою внутрішньоутробного розвитку, що частіше всього буває за гіпотрофічним типом. У нашому дослідженні при зменшенні маси на 100 г ризик розвитку РН зростає на 16 % ($AUC = 0,64$ (95% ДІ 0,51–0,77)) [19].

Висновки

З огляду на проведені дослідження предикторами ризику розвитку ретинопатії недоношених слід вважати будь-яку респіраторну підтримку, навіть синхронізовану з пацієнтом і без високих флуктуацій кисню у вдихуваній суміші. Важливо відзначити, що чим триваліша респіраторна підтримка, тим вірогідніший розвиток більш тяжких форм ретинопатії. Таким чином, слід уникати довготривалих періодів вентиляції без суттєвих показань, не допустимо використання превентивної вентиляції. Інша патологія періоду недоношеності, така як синдром апное, потребує протокольного лікування кофеїном або переводу на респіраторну підтримку.

З огляду на результати даного дослідження слід обирати одну з можливих методик, уникати їх комбінації в пацієнта. Неінвазивна вентиляція будь-яким методом є ефективним методом профілактики апное, що може дозволити не використовувати кофеїн. Хоча в даному дослідженні не було виявлено вірогідного зв'язку між тривалістю оксигенотерапії з $FiO_2 > 30\%$ та розвитком РН, можна прослідкувати за тим, що даний фактор впливає на розвиток найтяжчих її форм, тому слід уникати або мінімізувати використання газової суміші з високою концентрацією кисню.

Слід використовувати всі доступні методи ефективного вигодовування пацієнтів, оскільки вагомим предиктором даного патологічного стану є затримка постнатального розвитку недоношеної дитини.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Dogra M.R., Katoh D., Dogra M. An Update on Retinopathy of Prematurity (ROP). *Indian J. Pediatr.* 2017 Dec. 84(12). 930-936. doi: 10.1007/s12098-017-2404-3. Epub 2017, Jul 4.
2. Kim S.J., Port A.D., Swan R., Campbell J.P., Chan R.V.P., Chiang M.F. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. *Surv. Ophthalmol.* 2018 Sep-Oct. 63(5). 618-637. doi: 10.1016/j.survophthal.2018.04.002. Epub 2018, Apr 19. PMID: 29679617; PMCID: PMC6089661.
3. Kuint J., Lerner-Geva L., Chodick G., Boyko V., Shalev V., Reichman B. Israel Neonatal Network. Rehospitalization Through Childhood and Adolescence: Association with Neonatal Morbidities in Infants of Very Low Birth Weight. *J. Pediatr.* 2017 Sep. 188. 135-141. e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.05.078. Epub 2017, Jun 26. PMID: 28662947.
4. Farooqi A., Hägglöf B., Sedin G., Serenius F. Impact at age 11 years of major neonatal morbidities in children born extremely

preterm. *Pediatrics*. 2011 May. 127(5). e1247-57. doi: 10.1542/peds.2010-0806. Epub 2011, Apr 11. PMID: 21482612.

5. Multicenter Study Group. Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics*. 2000 Feb. 105(2). 295-310. doi: 10.1542/peds.105.2.295.

6. Vanderveen D.K., Mansfield T.A., Eichenwald E.C. Lower oxygen saturation alarm limits decrease the severity of retinopathy of prematurity. *J. AAPOS*. 2006 Oct. 10(5). 445-448. doi: 10.1016/j.jaaapos.2006.04.010. PMID: 17070480.

7. Schmidt B., Whyte R.K., Asztalos E.V. et al. Canadian Oxygen Trial (COT) Group. Effects of targeting higher vs lower arterial oxygen saturations on death or disability in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013, May 22. 309(20). 2111-2120. doi: 10.1001/jama.2013.5555. PMID: 23644995.

8. Hauspurg A.K., Allred E.N., Vanderveen D.K. et al. Blood gases and retinopathy of prematurity: the ELGAN Study. *Neonatology*. 2011. 99(2). 104-111. doi: 10.1159/000308454. Epub 2010, Jul 30. PMID: 20689332; PMCID: PMC2939988.

9. Hartnett M.E. Advances in understanding and management of retinopathy of prematurity. *Surv Ophthalmol*. 2017 May-Jun. 62(3). 257-276. doi: 10.1016/j.survophthal.2016.12.004. Epub 2016, Dec 22. PMID: 28012875; PMCID: PMC5401801.

10. Bassler D. Inhalation or instillation of steroids for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology*. 2015. 107(4). 358-359. doi: 10.1159/000381132. Epub 2015, Jun 5. PMID: 26044104.

11. Wu J., Wen Z.H., Liu D.D. et al. Safety evaluation on different ventilation strategies set for neonatal respiratory distress syndrome: a network Meta-analysis. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020, Feb 10. 41(2). 249-260. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.is.sn.0254-6450.2020.02.020. PMID: 32164138.

12. Cao H., Li H., Zhu X. et al. Three non-invasive ventilation strategies for preterm infants with respiratory distress syndrome: a propensity score analysis. *Arch. Med. Sci.* 2020, Mar 9. 16(6). 1319-1326. doi: 10.5114/aoms.2020.93541. PMID: 33224330; PMCID: PMC7667431.

13. Coalson J.J. Pathology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2006 Aug. 30(4). 179-184. doi: 10.1053/j.semperi.2006.05.004. PMID: 16860157.

14. Stoll B.J., Hansen N.I., Bell E.F. et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010 Sep. 126(3). 443-456. doi: 10.1542/peds.2009-2959. Epub 2010, Aug 23. PMID: 20732945; PMCID: PMC2982806.

15. Levesque B.M., Kalish L.A., Winston A.B. et al. Low urine vascular endothelial growth factor levels are associated with mechanical ventilation, bronchopulmonary dysplasia and retinopathy of prematurity. *Neonatology*. 2013. 104(1). 56-64. doi: 10.1159/000351040. Epub 2013, May 24. PMID: 23711562.

16. DeLong E.R., DeLong D.M., Clarke-Pearson D.L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988 Sep. 44(3). 837-845. PMID: 3203132.

17. Hwang J.H., Lee E.H., Kim E.A. Retinopathy of Prematurity among Very-Low-Birth-Weight Infants in Korea: Incidence, Treatment, and Risk Factors. *J. Korean Med. Sci.* 2015 Oct. 30 (Suppl 1). 88-94. doi: 10.3346/jkms.2015.30.S1.S88. Epub 2015, Oct 27. PMID: 26566363; PMCID: PMC4641069.

18. Chang J.W. Risk factor analysis for the development and progression of retinopathy of prematurity. *PLoS One*. 2019, Jul 18. 14(7). e0219934. doi: 10.1371/journal.pone.0219934. PMID: 31318921; PMCID: PMC6638955.

19. Hellström A., Smith L.E., Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet*. 2013, Oct 26. 382(9902). 1445-1457. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60178-6. Epub 2013, Jun 17. PMID: 23782686; PMCID: PMC4389630.

Отримано/Received 05.02.2021

Рецензовано/Revised 17.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 26.02.2021 ■

Information about authors

Anna Bolonska, Assistant at the Department of Disaster Medicine and Military Medicine, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: anna.bolonska@gmail.com; contact phone: +38 (095) 796-84-75; <https://orcid.org/0000-0002-7890-2974>.

Olena Sorokina, MD, PhD, Head of the Department of Disaster Medicine and Military Medicine, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: sorokinaeu@ukr.net, contact phone +38 (050) 201-55-20; <https://orcid.org/0000-0002-7374-0507>.

A.V. Bolonska, O.Yu. Sorokina
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Hidden risks of respiratory support in neonates: retinopathy of prematurity

Abstract. Background. Retinopathy of prematurity (RP) is the main reason for visual disability in premature survivors. RP increases chances for re-hospitalization and re-admission for special help by 1.5–4 times. It can lead to blindness in childhood. Risk factors for RP are mechanical ventilation and oxygen as well as weight gain problems in the postnatal period. The purpose was to assess the influence of different elements of intensive care on the development of severe RP, particularly, respiratory support strategies. **Materials and methods.** Simple retro-prospective blind non-randomized trial in two separate medical centers of Dnipro enrolled 122 premature neonates with the gestational age of 28–32 weeks from 2016 till 2020. The end-point for assessment was the development of moderate and severe RP. We performed a univariate logistic regression analysis to analyze the odds ratio and 95% confidence interval (95% CI) for main risk factors. The confidence p level was 0.05. **Results.** Eighteen percent of premature neonates presented with moderate or severe RP on the 14th day of intensive care according to routine ophthalmologic ex-

amination. The moderate and severe RP was associated with an increase in length of noninvasive respiratory care by 4 times ($p = 0.01$), prolonged conventional ventilation by two-fold ($p = 0.33$), CPAP length by 4.5 times ($p = 0.05$), longer usage of additional oxygen ($\text{FiO}_2 > 30\%$) by 4 times ($p = 0.01$). AUC for all these predictors ranged from 0.63 to 0.68. We found the following main predictors of retinopathy. According to statistics, every single day of respiratory support increases the chance of moderate or severe RP by 7–9 % depending on ventilation method, and caffeine citrate usage increases this chance by 6 times. Every 100 g of weight decrease is associated with a 16% increase in RP development risk ($p = 0.03$). **Conclusions.** Any respiratory support increases the risk of moderate and severe RP. Thus, the usage of these intensive care modalities can't be preventive. Attentive modes of weight control should help in the prophylaxis of RP development as well as usual ophthalmologic examinations.

Keywords: retinopathy of prematurity; respiratory support; non-invasive ventilation; intensive care; premature neonate; risk factors

УДК 616.131-005.6/7-08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.3.2021.234810>Целуйко В.Й.¹, Яковлева Л.М.¹, Сухова С.М.², Кіношенко К.Ю.¹, Радченко О.В.¹,
Внукова А.С.²¹Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна²КНП «Міська клінічна лікарня № 8» Харківської міської ради, м. Харків, Україна

Клініко-анамнестична характеристика та фактори ризику у хворих на гостру тромбоемболію легеневої артерії серед мешканців м. Харкова

Резюме. Мета роботи: аналіз особливостей перебігу і провідні чинники розвитку тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА). **Матеріали та методи.** За період з 1 листопада 2019 року по грудень 2020 року включно до КНП «Міська клінічна лікарня № 8» Харківської міської ради госпіталізовано 188 хворих на ТЕЛА віком від 46 до 80 років (середній вік становив $62,9 \pm 16,7$ року). Внутрішньогоспітальна летальність становила 12,2 % (23 пацієнти). Критерієм включення до дослідження була гостра ТЕЛА, встановлена за результатами мультиспіральної комп'ютерної томографічної ангіографії легеневих артерій (МКТ-ангіографія ЛА). Усім хворим проведено загальноклінічне обстеження, оцінено ризик і прогноз за загальноприйнятими шкалами, проведено стандартну трансторакальну ехокардіографію (ЕхоКГ) та ультразвукове доплер-дослідження вен нижніх кінцівок. **Результати.** Захворювання з однаковою частотою діагностували у чоловіків і жінок, відмінності за віком не було. Серед найбільш значущих і значних факторів ризику розвитку ТЕЛА переважали венозний тромбоз/емболії в анамнезі та активне злоякісне онкологічне захворювання (43 та 35 % відповідно), а з менш значимих — похилий вік, варикозне розширення вен нижніх кінцівок та артеріальна гіпертензія (47,9; 31,4 та 52,1 % відповідно). У переважній більшості (57,4 %) реєстрували поєднання 2 та більше факторів ризику. Ознаки дисфункції правого шлуночка за даними МКТ-ангіографії ЛА та/або ЕхоКГ були наявні у 45,7 % хворих. Високий та помірно високий ризик ранньої смерті на тлі гострої ТЕЛА виявили у значного відсотка (71,8 %) пацієнтів, що потребувало включення тромболітика в стратегію лікування.

Ключові слова: тромбоемболія легеневої артерії; фактори ризику венозного тромбоемболізму; лікування хворих на гостру ТЕЛА

Вступ

Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) як найбільш грізне ускладнення венозного тромбоемболізму (ВТЕ) є поширеним захворюванням, займає третє місце після інфаркту міокарда та інсульту в структурі серцево-судинних захворювань і вважається однією з основних причин раптової смерті [3, 4].

Статистичні показники захворюваності та смертності від ВТЕ мають суттєву різницю в даних реєстрів різних країн і коливаються щорічно. Зокрема, протягом 2020 року на динаміку цих показників істотно

вплинуло поширення інфекції COVID-19 [8]. Так, за даними декількох ретроспективних досліджень, у госпіталізованих хворих на COVID-19 випадки тромбозів глибоких вен (ТГВ) з/без ТЕЛА [8, 20] зустрічались від 25 до 65 %. За даними 25-річного популяційного дослідження Silverstein et al., захворюваність становила 117 випадків на 100 000 людино-років [22]. Проведене J.A. Heit et al. популяційне дослідження містить показники загальної щорічної захворюваності на ВТЕ серед осіб європеїдної раси на рівні від 104 до 183 випадків на 100 000 людино-років. Згідно з цим же досліджен-

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojânij»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Целуйко Віра Йосипівна, доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, завідувача кафедрою кардіології та функціональної діагностики, Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Амосова, 58, м. Харків, 61176, Україна; e-mail: viratseluyko@ukr.net

For correspondence: Vira Tseluyko, MD, PhD, Professor, renowned leader of science and technics of Ukraine, Head of the Department of cardiology and functional diagnostics, Kharkiv State Medical Academy of Postgraduate Education, Amosova st., 58, Kharkiv, 61176, Ukraine; e-mail: viratseluyko@ukr.net

ням, показники захворюваності на тромбоз глибоких вен без ТЕЛА та ТЕЛА з/або без ТГВ коливаються від 45 до 117 та від 29 до 78 на 100 000 людино-років відповідно [14]. Водночас дослідники відмічають підвищення захворюваності у афроамериканській популяції та зниження в азіатській, латиноамериканській та індійській популяціях [14].

Епізоди ВТЕ найчастіше трапляються у людей дорослого та похилого віку, досягаючи показників загальної щорічної захворюваності 1 на 100 чоловік в осіб старше 75 років та майже не визначаються у дітей та підлітків [7, 14].

Встановлена також і вікова гендерна залежність: до 44 років показник захворюваності вищий у жінок, у віці старше 45 років — у чоловіків. В той же час скорегований за віком показник загальної щорічної захворюваності вище для чоловіків, ніж для жінок, — 130 проти 110 на 100 000 людино-років [7, 14].

Без патогенетичної терапії летальність серед пацієнтів, за даними літератури, становить до 40 % і вище, досягаючи при ТЕЛА високого ризику 70 % [4]. Це найбільш часта причина внутрішньогоспітальної летальності, другий за частотою показник серед причин раптової смерті та третій — серед причин смерті.

Доведено, що у пацієнтів стаціонару загального профілю різко зростає ризик ТЕЛА, незалежно від діагнозу [12, 23]. За даними P.D. Stein et al., встановлено, що в США поширеність ТЕЛА серед госпіталізованих пацієнтів досягає 0,4 % [23]. Інші дослідження підтверджують, що в європейських країнах ситуація серед госпіталізованих хворих приблизно така ж [10, 16, 21]. Істинну поширеність нефатальних тромбоемболій легеневого русла взагалі оцінити неможливо, бо близько третини випадків, не тільки ТГВ, але й ТЕЛА є клінічно «німими» або супроводжуються настільки мінімальними проявами, що не можуть бути виявленими без додаткового інструментального обстеження, для проведення якого часто немає клінічних обґрунтувань. Водночас, за даними одного з регіональних реєстрів Швеції, при проведенні автопсії ТЕЛА була виявлена в 18 %, а в 13,1 % випадків вона була причиною смерті, будучи прижиттєво діагностованою лише у 2 % хворих [21]. У проспективному дослідженні, критерієм включення до якого був ізольований ТГВ нижніх кінцівок, у 51 % пацієнтів при проведенні вентиляційно-перфузійної сцинтиграфії легень виявили зміни, характерні для ТЕЛА [1].

Спеціальних епідеміологічних досліджень щодо встановлення істинної кількості випадків ТЕЛА у нашій країні не проводили. Стосовно організації таких досліджень доречно зауважити, що облік випадків у стаціонарі через офіційні органи медичної статистики, навіть при успішній діагностиці ТЕЛА, ускладнений через особливості кодування з внесенням діагнозу до рубрики ускладнень, а не основного захворювання. Тому доцільно створювати цілеспрямований реєстр або проводити популяційне дослідження для вивчення істинної поширеності ТЕЛА на території нашої країни й уточнення факторів ризику, які асоціюються з її розвитком.

Метою роботи було проаналізувати особливості клінічного перебігу і провідні чинники розвитку тромбоемболії легеневої артерії серед мешканців м. Харкова в рамках наукової роботи «Хронічна післятромбоемболічна легенева гіпертензія: чинники, способи медикamentозної корекції і прогноз».

Матеріали та методи

За період з 1 квітня 2020 року по 31 грудня 2020 року до КНП «Міська клінічна лікарня № 8» Харківської міської ради, що є клінічною базою кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти, було послідовно госпіталізовано 112 хворих на гостру ТЕЛА. Також було ретроспективно оцінено 76 історій хвороби пацієнтів, які були госпіталізовані з листопада 2019 року по 31 березня 2020 року.

Критерієм включення до дослідження була вперше виявлена гостра ТЕЛА, яка була встановлена за результатами мультиспіральної комп'ютерної томографічної ангіографії легневих артерій (МКТ-ангіографії ЛА).

Усім хворим також проводили оцінку факторів ризику [4] та стратифікацію раннього ризику смерті від ТЕЛА [4]. Прогноз хворих помірного ризику був додатково оцінений за шкалою індексу тяжкості ТЕЛА PESI (оригінальна версія) [11].

МКТ-ангіографію ЛА проводили на комплексі Somatom Definition AS 64 (Siemens, Німеччина) з використанням внутрішньовенного контрастування томогексом-350, 50 мл за стандартним протоколом [15].

Усім хворим проводили також стандартну трансторакальну ехокардіографію (ЕхоКГ) на апараті «Acuson X2000» (Siemens, Німеччина) за стандартним протоколом [11]. Оцінювали ознаки переваження правого шлуночка (ПШ), які визначали як діаметр ПШ, більший за 30 мм в парастернальній позиції, або співвідношення розмірів ПШ до ЛШ більш ніж 1; та/або наявність систолічного згладжування міжшлуночкової перегородки; та/або час прискорення, менший ніж 90 мс, або градієнт тиску недостатності тристулкового клапана, більший за 30 мм рт.ст., за відсутності гіпертрофії лівого шлуночка; та/або наявність ознаки «60/60» — час прискорення в легеневій артерії, менший за 60 мс, та градієнт тиску на ТК, менший за 60, але більший 30 мм рт.ст.; та/або наявність ознаки Мак-Коннелла — нормо- або гіперкінезія апікального сегмента ПШ за наявності гіпо- або акінезії середніх та базальних сегментів ПШ [2, 17–19].

Допплер-ультразвукове сканування (ДУЗС) вен виконували на апараті «S20Pro».

Усім пацієнтам проводили антикоагулянтну терапію та, за наявності показань, тромболітичну терапію, згідно з рекомендаціями ESC-2019.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою прикладних програм Statistica та Microsoft Office Excel 2013. Категорійні змінні наведені як кількість випадків та частка, кількісні — у вигляді середнє $\pm$ стандартне відхилення ($M \pm \sigma$).

Результати та обговорення

3 листопада 2019 року верифіковано 34 (18,1 %) хворих на гостру ТЕЛА, за 2020 рік — 154 (81,9 %) пацієнти. Серед обстежених 188 хворих на ТЕЛА було 100 (53,2 %) чоловіків та 88 (46,8 %) жінок. Середній вік чоловіків — $61,3 \pm 16,9$ року, жінок — $63,0 \pm 18,9$, загалом по групі — $62,9 \pm 16,7$ (табл. 1).

На момент госпіталізації у 181 (96,3 %) хворого гостра ТЕЛА була діагностована вперше, у 7 (3,7 %) хворих в анамнезі був щонайменше один епізод тромбоемболії. Внутрішньогоспітальна летальність становила 12,2 % (23 пацієнти).

В обстежених нами хворих на ТЕЛА були оцінені фактори ризику виникнення ВТЕ (табл. 1). Серед найбільш значущих факторів ризику, з вірогідністю шансів (ВШ) більше 10 %, були виявлені: венозний тромбоз чи емболія в анамнезі у 81 (43 %) випадку (серед них ТГВ або тромбоз поверхневих вен у 51 (62,9 %) та 30 (37,1 %) хворих відповідно); перелом шийки стегна або кінцівки — у 5 (2,7 %), велика загальна операція — у 6 (3,2 %) лапароскопічна операція — у 3 (1,6 %), травма спинного мозку — у 1 (0,5 %), протезування кульшового або колінного суглоба — у 2 (1,1 %) хворих відповідно.

Розподіл значних факторів ризику, які мають ВШ від 2 до 10, в обстежених нами хворих був наведений таким чином: застійна серцева або дихальна недостатність виявлена у 16 (8,5 %) та 6 (3,2 %) пацієнтів відповідно, активний злоякісний онкологічний процес — у 35 (18,6 %) хворих, тромбофілія або антифосфоліпідний синдром встановлений у 5 (2,7 %) випадках. На момент звернення 5 (2,7 %) хворим проводили хіміотерапію та 3 (1,6 %) пацієнти отримували гормонозамісну терапію.

Під час дослідження у хворих на гостру ТЕЛА було виявлено низку менш значимих факторів ризику (ВШ менше 2): варикозне розширення вен та ожиріння, яке констатували при індексі маси тіла більше за 30 кг/м^2 за формулою Кетле, встановлені у 59 (31,4 %) та 30 (15,9 %) пацієнтів відповідно. 90 (47,9 %) обстежених нами хворих були особами похилого віку, за різних причин дотримувалися ліжкового режиму більше ніж 3 дні у 7 (3,7 %) випадках, лапароскопічні операції були проведені напередодні 3 (1,6 %) особам. Цукровий діабет та артеріальна гіпертензія були зареєстровані у 19 (10,1 %) та 98 (52,1 %) пацієнтів відповідно.

Оскільки імовірність розвитку ТЕЛА збільшується за наявності декількох факторів ризику, нами була проаналізована поширеність їх поєднання (рис. 1). Найбільш часто зустрічалося поєднання двох, трьох чи чотирьох чинників — 39 (20,7 %), 37 (19,7 %) та 32 (17,0 %) випадки відповідно. Тільки один фактор ризику був виявлений лише у 28 (14,9 %) хворих. У 19 (10,1 %) пацієнтів було зареєстровано поєднання п'яти, у 8 (4,3 %) — шести, а у 3 (1,6 %) хворих взагалі встановлено поєднання семи факторів ризику ТЕЛА. В той же час у 22 (11,7 %) хворих не було виявлено жодного фактору ризику виникнення ВТЕ (рис. 1).

Таблиця 1. Клінічна анамнестична характеристика хворих на гостру ТЕЛА (n = 188), M ± σ

Показник	Значення
Середній вік, роки	62,9 ± 16,7
Чоловіки, роки	61,3 ± 16,9
Жінки, роки	63,0 ± 18,9
Найбільш значущі фактори ризику, n (%)	
Перелом шийки стегна або кінцівки	5 (2,7)
Протезування кульшового суглоба	2 (1,1)
Велика загальна операція	6 (3,2)
Травма спинного мозку	1 (0,5)
Венозний тромбоз або емболія в анамнезі	81 (43)
Значні фактори ризику, n (%)	
Застійна хронічна серцева недостатність	16 (8,5)
Хронічна дихальна недостатність	6 (3,2)
Активне злоякісне онкологічне захворювання	35 (18,6)
Хіміотерапія	5 (2,7)
Гормонозамісна терапія	3 (1,6)
Тромбофілія або антифосфоліпідний синдром, встановлені до госпіталізації	5 (2,7)
Менш значимі фактори ризику, n (%)	
Ліжковий режим більше 3 днів	7 (3,7)
Тривале перебування в сидячому положенні	0
Похилий вік*	90 (47,9)
Лапароскопічні операції	3 (1,6)
Ожиріння**	30 (15,9)
Варикозне розширення вен	59 (31,4)
Цукровий діабет	19 (10,1)
Артеріальна гіпертензія	98 (52,1)

Примітки: * — старше за 60 років; * — індекс маси тіла > 30 кг/м^2 .

За даними МКТ-ангіографії ЛА (табл. 2) встановлено, що у 29 (15,8 %) хворих на рівні біфуркації легеневого стовбура локалізувався тромб-«вершиник», у 81 (44,3 %) пацієнта дефекти контрастування відмічались в обох легених артеріях з їх частковою оклюзією, у 42 (23 %) — лише у більшості лобулярних та деяких сегментарних гілках ЛА, а у 31 (16,9 %) хворого ураження носило сегментарний характер.

Таблиця 2. Характер поширеності ураження за даними МКТ-ангіографії ЛА, n (%)

Показник, мм	Значення
Тромб легеневого стовбура	29 (15,8)
ТЕЛА обох ЛА з їх частковою оклюзією	81 (44,3)
ТЕЛА лобулярних гілок ЛА	42 (23)
ТЕЛА однієї лобулярної гілки ЛА та сегментарних гілок	31 (16,9)

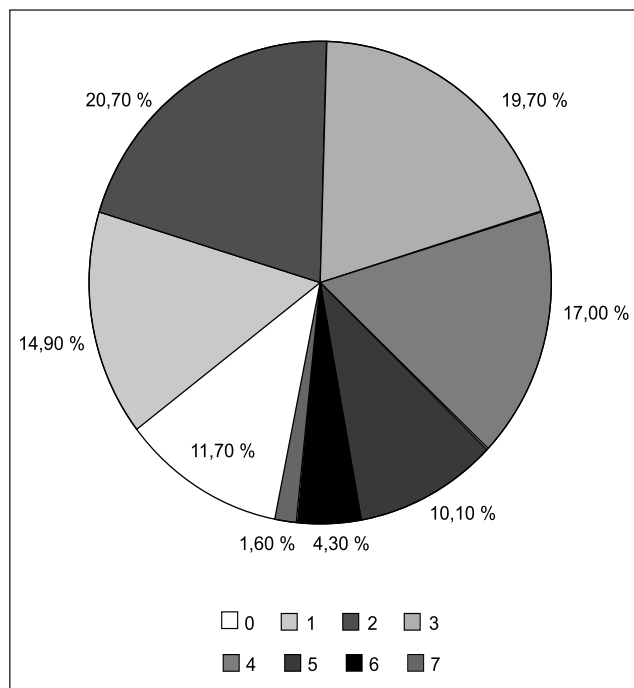


Рисунок 1. Поширеність факторів ризику ТЕЛА

Стратифікація за ступенем ризику ранньої смерті від ТЕЛА є важливою і визначає також стратегію лікування хворих, насамперед показання до проведення реперфузійної терапії [4]. Серед обстежених нами хворих високий ризик, який визначають при наявності шоку або зниженні систолічного артеріального тиску (САТ) менше за 90 мм рт.ст. або зниженні САТ на 40 мм рт.ст. від вихідного рівня протягом 15 хвилин [4], був встановлений у 77 (40,9 %). Стратифікація ризику інших обстежених нами хворих проводилася з урахуванням наявності дисфункції ПШ та оцінки прогнозу за оригінальною шкалою PESI [11].

ПШ оцінювали за допомогою методів ЕхоКГ і МКТ-ангіографії ЛА (рис. 2). Ознаки перевантаження ПШ були виявлені у 79 (42 %) пацієнтів при проведенні ЕхоКГ. МКТ-ангіографія ЛА виявилася дещо більш інформативним методом щодо оцінки функції ПШ, пошкодження верифіковано у 86 (45,7 %) хворих на ТЕЛА.

За оригінальною шкалою PESI (рис. 3): клас I був виявлений у 33 (29,7 %) хворих, клас II — у 36 (32,4 %), клас III — у 20 (18 %), клас IV — у 17 (15,3 %), клас V — у 5 (4,5 %) хворих відповідно.

Таким чином, помірно високий ризик був виявлений у 56 (29,8 %) хворих, група помірно низького та низького ризику — у 31 (16,5 %) та 24 (12,8 %) пацієнтів (рис. 4).

При проведенні ДУЗС (табл. 3) ознаки тромбозу у венах нижніх кінцівок були виявлені у 53 (28,2 %) хворих, з них у 21 (11,2 %) випадку — на рівні загальної стегнової вени, у 26 (13,8 %) — підколінної вени та у 6 (3,2 %) хворих — на рівні вен гомілок.

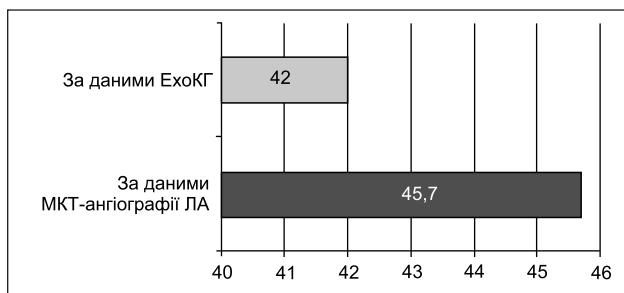


Рисунок 2. Ознаки дисфункції правого шлуночка за даними різних методів обстеження, n (%)

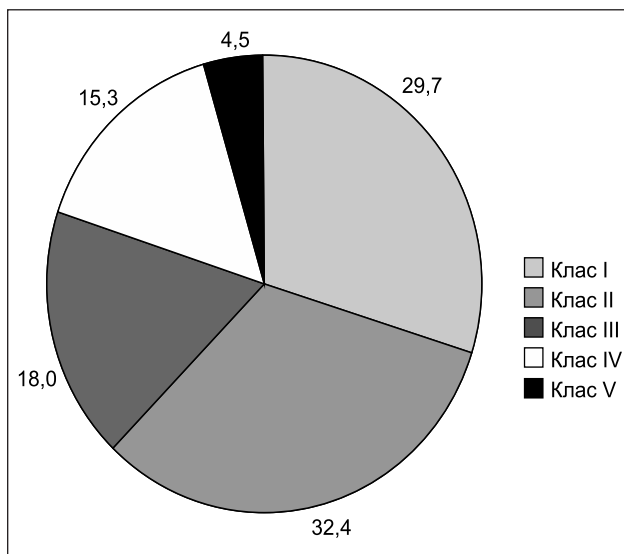


Рисунок 3. Розподіл хворих за шкалою PESI, n (%)

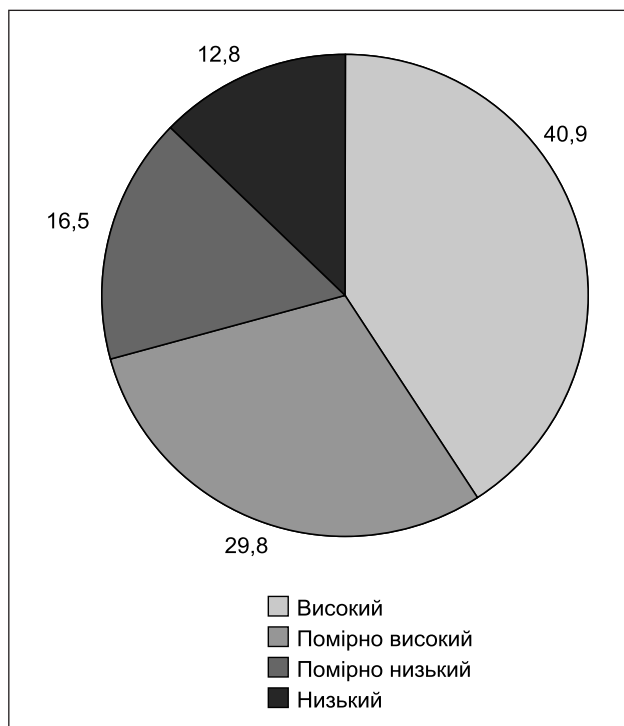


Рисунок 4. Розподіл хворих на ТЕЛА залежно від групи ризику, n (%)

Таблиця 3. Показники ДУЗС вен нижніх кінцівок в обстеженій групі хворих, n (%)

Показник	Значення
Рівень стегових вен	21 (11,2)
Рівень підколінних вен	26 (13,8)
Рівень вен гомілок	6 (3,2)
Тромбозу не виявлено	135 (71,8)

Таблиця 4. Антикоагулянтна й тромболітична терапія у хворих на ТЕЛА, n (%)

Показник	Значення
Стрептокіназа	78 (82,1)
Альтеплаза	17 (17,9)
Повторний тромболізис	5 (5,3)
Варфарин після тромболісису	4 (2,4)
Ривароксабан після тромболісису	66 (39,8)
Дабігатран після тромболісису	17 (10,2)
Апіксабан після тромболісису	4 (2,4)
Подовжено клексан після тромболісису	4 (2,4)
Варфарин без тромболісису	18 (10,8)
Ривароксабан без тромболісису	25 (15)
Дабігатран без тромболісису	16 (9,6)
Апіксабан без тромболісису	9 (5,4)
Подовжено клексан без тромболісису	3 (1,8)

Тромболітична терапія (ТЛТ) була проведена 95 (57,2 %) хворим на гостру ТЕЛА (табл. 4). Із них 77 (81,1 %) були пацієнтами високого ризику ранньої смерті від ТЕЛА, 18 (18,9 %) хворих були стратифіковані до помірно високого ризику, але мали нестабільну гемодинаміку. У 78 (82,1 %) випадках тромболізис проводили з використанням стрептокінази, у 17 (17,9 %) — альтеплази. Через відсутність стабілізації гемодинаміки після першого тромболісису 5 (5,3 %) пацієнтам була вдруге проведена ТЛТ.

Після проведеної ТЛТ хворим був призначений еноксапарин у дозі 1 мг/кг двічі щонайменше протягом 5 діб (середній термін — $5,9 \pm 2,1$ доби). Ривароксабан був призначений 66 (39,8 %) пацієнтам на 6-ту добу після ТЛТ за схемою 15 мг двічі протягом 21 днів, з подальшим призначенням 20 мг або 15 мг, залежно від швидкості клубочкової фільтрації [9]. Дабігатран призначили 4 (2,4 %) хворим через 5 діб після проведеної ТЛТ по 150 мг двічі на добу протягом усього періоду лікування [5]. Апіксабан був призначений 4 (2,4 %) пацієнтам в дозі 10 мг двічі на добу протягом першого тижня, потім 5 мг двічі на добу протягом усього періоду лікування [6]. Варфарин призначили 4 (2,4 %) пацієнтам на 2-гу добу після тромболісису на тлі введення еноксапарину до досягнення цільового міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). 4 (2,4 %) хворим було залишено підшкірне введення еноксапарину у лікувальній дозі протягом усього періоду лікування.

Антикоагулянти були призначені 71 хворому на ТЕЛА, які не отримали ТЛТ. У 18 (10,8 %) випадках

лікарями був обраний варфарин на тлі введення еноксапарину в лікувальній дозі до досягнення цільового МНВ, у 25 (15 %) — ривароксабан 15 мг двічі 21 день, далі 20 мг, у 9 (5,4 %) — апіксабан 10 мг двічі 7 діб, далі 5 мг двічі, у 16 (9,6 %) — дабігатран 150 мг двічі через 5–7 діб після монотерапії еноксапарином у лікувальній дозі.

ТЕЛА з однаковою частотою діагностували у чоловіків і жінок, відмінності за віком не було. Серед найбільш значущих і значних факторів ризику розвитку ТЕЛА переважали венозний тромбоз та емболії в анамнезі й активне злоякісне онкологічне захворювання (43 та 35 % відповідно), а з менш значимих — похилий вік, варикозне розширення вен нижніх кінцівок та артеріальна гіпертензія (47,9; 31,4 та 52,1 % відповідно). У переважної більшості пацієнтів реєстрували поєднання 2 та більше факторів ризику. Ознаки дисфункції правого шлуночка за даними МКТ-ангіографії легеневих артерій та/або ЕхоКГ були наявні у 45,7 % хворих. Високий та помірно високий ризик ранньої смерті на тлі гострої ТЕЛА виявили у значного відсотка (71,8 %) пацієнтів, що потребувало включення тромболітика в стратегію лікування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — В.Й. Целуйко; збір матеріалу — С.М. Сухова, О.В. Радченко, А.С. Внукова, К.Ю. Кіношенко; опрацювання матеріалу — С.М. Сухова, О.В. Радченко; статистичне опрацювання даних — С.М. Сухова, О.В. Радченко, написання тексту — С.М. Сухова, О.В. Радченко; редагування тексту — В.Й. Целуйко, Л.М. Яковлева.

Список літератури

1. Діагностика та лікування гострої тромбоемболії легеневої артерії. Робоча група експертів Асоціації кардіологів України, Асоціації з невідкладної кардіології, Асоціації судинних хірургів, Асоціації кардіохірургів, Асоціації пульмонологів, Асоціації анестезіологів-реаніматологів України. Український кардіологічний журнал. 2016. Додаток 2. ISSN 1608-635X.

2. Настанови з клінічної ехокардіографії: посібник. В.М. Коваленко, М.М. Долженко, С.В. Поташев. НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, ННЦ «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска». К.: Наукова думка, 2018. 327 с.

3. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема: аналітично-статистичний посібник. За ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького; ННЦ «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска». К.: Коломийцін В.Ю., 2014. 119 с.

4. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society: The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology. European Heart Journal. 2020. 41(4). 543-603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405j.

5. Ageno W., Casella I.B., Han C.K. et al. RE-COVERY DVT/PE: Rationale and design of a prospective observational study of

acute venous thromboembolism with a focus on dabigatran etexilate. *Thrombosis and Haemostasis*. 2017. 117(2). 415-421. doi: 10.1160/TH16-07-0566.

6. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A. for the AMPLIFY Investigators Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2013. 369. 799-808 doi: 10.1056/NEJMoa1302507.

7. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Advances*. 2020. 4(19). 4693-4738. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001830.

8. Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D. et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up JACC State-of-the-Art Review. *Journals of the American College of Cardiology*. 2020. 75(23). 2950-2973. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.

9. Buller H.R., Prins M.H., Lensin A.W. et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *The New England Journal of Medicine*. 2012. 366(14). 1287-1297.

10. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A. et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). *Thrombosis and Haemostasis*. 2007. 98(4). 756-764. doi: 10.1160/TH07-03-0212.

11. Donzé J., Le Gal G., Fine M.J. et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008. 100(5). 943-948. doi: 10.1160/TH08-05-0285.

12. Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F. et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence — Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008. 133(6 Suppl.). 381S-453S. doi: 10.1378/chest.08-0656.

13. Greer I.A., Heit J.A., Hutchinson J.L. et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). *Thrombosis and Haemostasis*. 2007. 98(4). 756-764. doi: 10.1160/TH07-03-0212j.

14. Heit J.A. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nature Reviews Cardiology*. 2015. 12(8). 464-474. doi: 10.1038/nrcardio.2015.8.

15. Hofer M. *CT Teaching Manual: A Systematic Approach to CT Reading*, 4th Edition. MEDIDAK Publishing GmbH, 2013. 367 p.

16. Huang W., Goldberg R.J., Anderson F.A., Kiefe C.I., Spencer F.A. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985–2009). *The American Journal of Medicine*. 2014. 127(9). 829-839. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.03.041j.

17. Kitabatake A., Inoue M., Asao M. et al. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. *Circulation*. 1983. 68(2). 302-309. PMID: 6861308.

18. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2015. 16(3). 233-271. doi: 10.1093/ehjci/jev014.

19. Lang R., Goldstein S.A., Kronzon I., Khandheria B.K., Mor-Avi V. *ASE's Comprehensive Echocardiography*. Elsevier Health Sciences. 2015. 941 p.

20. Llijos J.-F., Leclerc M., Chochois C. et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *The Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020. 18(7). 1743-1746. doi: 10.1111/jth.14869.

21. Patientregistret 1987–1996. Kvalitet och innehåll. Stockholm: Epidemiologiskt Centrum, Socialstyrelsen, 1998.

22. Silverstein M.D., Heit J.A., Mohr D.N. et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Archives of Internal Medicine*. 1998. 158(6). 585-593. doi: 10.1001/archinte.158.6.585j.

23. Stein P.D., Matta F., Hughes M.J. In Hospital Mortality with Deep Venous Thrombosis. *The American Journal of Medicine*. 2016. 130(5). 596-600. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.10.030iii].

Отримано/Received 27.01.2021

Рецензовано/Revised 12.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 25.02.2021 ■

V.Y. Tseluyko¹, L.M. Yakovleva¹, S.M. Sukhova², K.Yu. Kinoshenko¹, O.V. Radchenko¹, A.S. Vnukova²

¹Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

²ME "City Clinical Hospital 8" of Kharkiv City Council, Kharkiv, Ukraine

Clinical and anamnestic characteristics and risk factors in patients with acute pulmonary embolism among residents of Kharkiv

Abstract. Background. The purpose was the analysis of the features of the course and the leading factors in the development of pulmonary embolism. **Materials and methods.** During the period from November 1, 2019, to December 2020, inclusive, 188 patients with acute pulmonary embolism (PE), aged 46 to 80 years old, were hospitalized at the City Clinical Hospital 8 of the Kharkiv City Council; the average age was 62.9 ± 16.7 years. In-hospital mortality was 12.2 % (23 patients). The criterion for inclusion in the study was acute PE, which was diagnosed based on the results of multislice computed tomographic angiography of the pulmonary arteries (MCT angiography of the pulmonary arteries). All patients underwent a general clinical examination, the risk and prognosis were assessed based on the generally accepted scales, standard transthoracic echocardiography (EchoCG), and Doppler ultrasound examination of the veins of the lower extremities were performed. **Results.** The disease was diagnosed with the

same frequency in men and women; there was no difference in age. Among the most significant and important risk factors for the development of pulmonary embolism are the history of venous thrombosis/embolism and active malignant oncological disease (43 and 35 %, respectively), while the less significant ones were advanced age, varicose veins of the lower extremities and arterial hypertension 47.9, 31.4 and 52.1 %, respectively. The vast majority (57.4 %) had a combination of 2 or more risk factors. Signs of right ventricular dysfunction according to MCT angiography of the pulmonary arteries and/or echocardiography were recorded in 45.7 % of patients. A high and medium-high risk of early death associated with acute PE was found in a significant percentage (71.8 %) of patients, which required the inclusion of a thrombolytic agent in the treatment strategy.

Keywords: pulmonary embolism; risk factors for venous thromboembolism; treatment of patients with acute pulmonary embolism

УДК 616.155.194.8:616.1/4

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.3.2021.234811>Мандзій З.П.¹, Бойчук О.Г.², Мигович В.В.²¹Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Україна²ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ, Україна

Корекція залізодефіцитних станів у клініці внутрішніх захворювань

Резюме. Мета: на основі вивчення наукових ідей теоретично і практично обґрунтувати наявні підходи до проблеми поширеності, причин виникнення, клінічних проявів залізодефіцитної анемії (ЗДА), розглянути діагностику й новітні методи лікування ЗДА. **Матеріали та методи.** Системний аналіз, синтез та узагальнення науково-медичної літератури дали можливість викласти сучасні погляди на проблему ЗДА в різних груп населення з точки зору її епідеміології, етіології, а також навести дані про метаболізм заліза в організмі та патогенетичні механізми формування клінічних і лабораторних симптомів, сучасні методи лабораторної діагностики анемії. Зроблені висновки щодо комплексного підходу до лікування та профілактики цього стану. **Результати.** Найпоширенішим захворюванням крові є залізодефіцитна анемія. Нестача заліза виникає в результаті невідповідності між потребами організму в залізі і його надходженням або втратами. За даними ВООЗ, більше половини населення різних країн страждає на залізодефіцитну анемію. Вона охоплює всі вікові групи населення, але найчастіше зустрічається в дітей, підлітків і вагітних жінок. Симптоми анемії: блідість шкіри, швидка втомлюваність, запаморочення, задишка, втрата свідомості, порушення функцій багатьох органів. Причини залізодефіцитної анемії найчастіше є кровотеча з ран чи пептичної виразки, гемороїдальні кровотечі, надмірна крововтрата під час менструації, міома матки, виразковий коліт, злоякісні пухлини, резекція шлунка тощо. При цьому захворюванні депо заліза в організмі зменшується. Як свідчать дані вітчизняних та зарубіжних учених, а також ВООЗ, ЗДА того чи іншого ступеня тяжкості спостерігається у 20 % населення. Під час лікування ЗДА слід насамперед усунути причину кровотечі, призначити дієту, збагачену білками, вітамінами, мікроелементами. У багатьох країнах запобігання ЗДА і лікування анемії стають соціальними проблемами. Наявність залізодефіцитного стану знижує якість життя пацієнтів, порушує їх працездатність, викликає функціональні розлади з боку багатьох органів і систем. Для профілактики й усунення залізодефіцитних станів успішно застосовується група залізовмісних препаратів, асортимент яких безперервно поповнюється й оновлюється, обговорюються питання комплексного підходу до лікування з використанням сучасних препаратів заліза. **Висновки.** Проаналізовані основні патологічні та фізіологічні стани, що призводять до розвитку дефіциту заліза в різних груп населення. Лікування ЗДА спрямоване не тільки на усунення анемії як симптому, а й на ліквідацію дефіциту заліза та поповнення його запасів в організмі, чого можна досягти, приймаючи ліпосомальну форму препарату заліза.

Ключові слова: залізодефіцитна анемія; латентний дефіцит заліза; феритин; залізо; діагностика; лікування

Вступ

Анемія (недокрів'я) — хвороба, що характеризується зниженням кількості еритроцитів і гемоглобіну в крові та гіпоксією.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), близько 11 % мешканців Європейського регіону та 31 % світової популяції мають анемію.

Серед усіх анемій залізодефіцитна (ЗДА) утримує сумне лідерство. Якщо у світі показник її поширеності становить близько 80 %, а це 1,62 млрд осіб, то в Україні перевищує 95,9 % [14].

Дефіцит заліза спричиняє низку негативних наслідків, що призводять до виникнення залізодефіцитних станів. Тому вчасна діагностика й адекватна

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojnij»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Мандзій Зоя Петрівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри клінічної фармації, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського», Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46000, Україна; e-mail: zoya18@i.ua

For correspondence: Z.P. Mandziy, PhD, Associate Professor at the Department of clinical pharmacy, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Maidan Voli, 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: zoya18@i.ua

Full list of authors information is available at the end of the article.

корекція цього порушення набувають важливого значення.

Мета дослідження: на основі вивчення наукових ідей теоретично і практично обґрунтувати наявні підходи до проблеми поширеності, причин виникнення, клінічних проявів ЗДА, а також розглянути діагностику й новітні методи лікування залізодефіцитної анемії.

Матеріали та методи

Системний аналіз, синтез та опрацювання науково-медичної літератури дали можливість узагальнити сучасні погляди на проблему ЗДА в різних груп населення з точки зору її епідеміології, етіології, викласти уявлення про метаболізм заліза в організмі та патогенетичні механізми формування клінічних і лабораторних симптомів, а також навести сучасні методи лабораторної діагностики анемії та зробити висновки щодо комплексного підходу лікування та профілактики.

Результати та обговорення

Роль заліза в організмі людини складно переоцінити, адже завдяки йому підтримуються транспорт кисню, тканинне дихання, функція міокарда й інших м'язів, проліферація та диференціювання клітин, клітинний і гуморальний імунітет, біосинтетичні процеси, енергетичний обмін, функція дофамінових та серотонінових рецепторів, регуляція когнітивних функцій, емоційного тону, циркадних ритмів сну, стан шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Відомо, що більшість ензимів та коферментів циклу Кребса містять залізо або функціонують за його наявності [5].

До залізодефіцитних станів належать латентний дефіцит заліза (ЛДЗ) та залізодефіцитна анемія. Клінічно залізодефіцитні стани проявляються анемічним та сидеропенічним синдромами. Для ЛДЗ характерним є ізольований сидеропенічний синдром, тоді як для ЗДА — поєднання обох синдромів.

При ЛДЗ йдеться про зменшення запасів заліза в організмі та його недостатній уміст у тканинах (сидеропенічний синдром та гіпосидероз), але синтез гемоглобіну ще не порушується й анемія не реєструється. ЛДЗ характеризується різноманітністю клінічних симптомів, що зумовлене широким спектром метаболічних порушень унаслідок дисфункції ферментів, які містять залізо. Спостерігається сухість шкіри, ламкість нігтів, випадіння волосся, зміни слизових оболонок, м'язова слабкість. Діагностичними маркерами ЛДЗ вважають:

- зниження концентрації феритину в сироватці крові;
- зменшення вмісту сироваткового заліза в плазмі;
- збільшення концентрації трансферину при нормальних показниках червоної крові [6, 16].

Діагноз залізодефіцитної анемії встановлюється при зниженні рівня гемоглобіну:

- у чоловіків віком понад 15 років < 130 г/л;
- у невагітних жінок віком понад 15 років < 120 г/л;
- у вагітних < 110 г/л.

При ЗДА відбувається порушення балансу заліза — витрачається більше, ніж отримується й засвоюється. Загальний уміст цього елемента в організмі становить

4–6 г (50 мг/кг маси в чоловіків і 35 мг/кг у жінок). Близько 60–70 % заліза входить до складу гемоглобіну, 3,5–9,0 % знаходиться в міоглобіні та лише 0,1–1,0 % — у ферментах. Основне депо заліза в організмі становить 800–1200 мг ($\approx$ 27–30 %) і переважно міститься в печінці, селезінці та кістковому мозку у вигляді феритину та гемосидерину. При ЗДА його кількість в організмі зменшується, унаслідок чого порушується синтез гема та інших білків, до складу яких входить залізо. При деяких фізіологічних станах (період вагітності та годування груддю, статеве дозрівання, важка робота, підвищена температура навколишнього середовища), у разі захворювань потреба в залізі значно підвищується.

Причини розвитку ЗДА досить різноманітні [20], серед них основні: хронічна крововтрата [16]; порушення всмоктування в кишечнику [16]; підвищена потреба в залізі при крововтратах [16, 17]; порушення транспорту заліза [8]; аліментарна недостатність [8].

1. Хронічні крововтрати (втрата крові з різних тканин і органів: маткові, шлунково-кишкові кровотечі).

2. Неповноцінна дієта, особливо в новонароджених і дітей, а також аліментарний дефіцит (недостатнє або нерациональне харчування — голодування, вегетаріанство, дотримання посту).

3. Порушення всмоктування заліза через патології шлунково-кишкового тракту (ентеропатії, стани після резекції кишечника, шлунка).

4. Порушення утилізації заліза при ензиматичних дефектах (синдром мальабсорбції та мальдигестії) та хронічних інфекціях, злоякісних пухлинах.

5. Анемію можуть спричиняти паразитарні захворювання, такі як анкілостомідоз, глистяна інвазія тощо.

6. Крововтрати в замкнені порожнини тіла з подальшим порушенням реутилізації заліза (ендометріоз, ізольований легеневий гемосидероз, синдром Гудпасчера, травми органів черевної порожнини).

7. Гематурія при хворобах нирок і сечовивідних шляхів (гломерулонефрит, полікістоз, амілоїдоз нирок, туберкульоз, рак сечового міхура тощо).

8. Геморагічні діатези, носові кровотечі (наприклад, хвороба Рандю — Ослера, геморагічний діатез, артеріальна гіпертензія).

9. Ятрогенні крововтрати (гемоексфузії в пацієнтів із поліцитемією, гемодіаліз, донорство).

10. Поширеною причиною дефіциту заліза є розлади харчової поведінки. Недостатнє харчування й анорексія завжди зумовлюють дефіцит заліза й інших нутрієнтів.

Залізодефіцитну анемію за ступенем тяжкості розділяють:

- на анемію легкого ступеня, коли Нb становить 110–90 г/л;
- середнього ступеня (Нb > 89–70 г/л);
- тяжкого ступеня (Нb < 70 г/л).

Найчастіше ЗДА виявляють у жінок репродуктивного віку (в 11–34 % спостережень), вагітних (у 47–90 %), дітей та підлітків (у 30–70 %) [13]. ЗДА погіршує якість життя пацієнтів, знижує їх працездатність, зумовлює функціональні розлади в багатьох органах і

системах [10]. Дефіцит заліза у вагітних збільшує ризик виникнення різних ускладнень (пізній токсикоз, загроза викидня, мертвонароджуваність тощо).

Наявність ЗДА і ЛДЗ у дітей спричиняє зниження захисних властивостей організму, виникнення частих гострих респіраторних та інших інфекцій, затримку та уповільнення фізичного та розумового розвитку дитини.

Усмоктування заліза найбільш інтенсивно відбувається в ентероцитах дванадцятипалої кишки та проксимальних відділах порожньої кишки. Тому стан ШКТ, особливо верхніх відділів кишечника, багато в чому визначає ефективність засвоєння організмом аліментарного заліза.

Запальні захворювання кишечника характеризуються суттєвими розладами як процесів перетравлення їжі (мальдигестія), так і всмоктування (мальабсорбція). Як результат, зменшення аліментарного постачання заліза та збільшення його втрат негативно позначаються на параметрах обміну заліза в організмі. Тому саме при ентероколіті, особливо при його затяжному або хронічному перебігу, найчастіше і в більш тяжких формах спостерігається ЗДА [1, 2, 15].

Результати досліджень показали, що в більшості випадків анемія при захворюваннях кишечника виникає внаслідок порушення абсорбції не тільки заліза, але й інших нутрієнтів, які беруть участь у гемопоезі (білки, вітамін В₁₂, фолієва кислота; такі мікроелементи, як мідь, марганець, цинк) [15, 23].

За умов загальної запальної реакції організму при органічних захворюваннях кишечника в патогенез анемії включаються також механізми так званої анемії хронічних захворювань — цитокініндукована анемія, описана G. Cartwright у 1946 р. [2]. При анемії хронічних захворювань порушується утилізація заліза внаслідок інгібувальної дії прозапальних цитокінів. Більш точною назвою цього синдрому можна вважати «анемія запалення», оскільки запалення, як хронічне, так і гостре, є центральною ланкою в його патогенезі. Тому цей механізм розвитку анемії може відігравати суттєву роль не тільки при затяжному і хронічному перебігу, а і при гострому ентероколіті [21].

Установлено, що порушення реутилізації заліза при анемії хронічних захворювань полягає в захваті вільно циркулюючого сироваткового заліза клітинами мононуклеарної фагоцитарної системи, унаслідок чого зменшується доступність його для клітин еритроцитарного ряду [19]. Загальна запальна реакція організму стимулює синтез Т-клітинами та моноцитами інтерферону-7, цитокінів (інтерлейкіни-1, -6, -10; фактор некрозу пухлини альфа (ФНП-α)) [22]. Інтерлейкін-6 та ліпополісахариди стимулюють синтез у печінці гострофазного білка гепсидину, який пригнічує всмоктування аліментарного заліза у дванадцятипалій кишці [21, 23]. Протизапальний цитокін інтерлейкін-10 стимулює роботу рецепторів трансферину і за їх допомогою посилює захват моноцитами трансферинзв'язаного заліза, а цитокін ФНП-α пошкоджує мембрану старих еритроцитів та стимулює їх фагоцитоз макрофагами [21]. При запальному проце-

сі інтерлейкіни-1, -6, -10 та ФНП-α стимулюють утворення феритину й депонування заліза, що призводить до зменшення концентрації сироваткового заліза й обмежує його біодоступність у процесах еритропоезу. Виявлено також, що цитокін ФНП-α та інтерферон [7] пригнічують синтез еритропоєтину в нирках та проліферацію еритроїдних клітин-попередників у кістковому мозку, що також спричинює порушення процесів еритропоезу та розвиток ЗДА [19].

Також при гострих чи хронічних гельмінтозах порушуються нейрогуморальна регуляція і процеси всмоктування в кишечнику. Деякі гельмінти виділяють речовини, що нейтралізують травні ферменти (так, у тканинах аскариди виявлено речовину, що нейтралізує дію пепсину і трипсину). Продукти метаболізму гельмінтів змінюють біоценоз кишечника в бік збільшення частки умовно-патогенної та патогенної мікрофлори. Відомо, що нормальна мікрофлора травного каналу створює мікробну плівку на поверхні кишечника і тим самим перешкоджає надходженню алергенів і токсинів до внутрішнього середовища організму. Саме тому існування й підтримка нормальної мікрофлори в кишечнику є надзвичайно важливою функцією автомікрофлори, що забезпечує гомеостаз людського організму в цілому. Хронічні гельмінтози супроводжуються обмінними порушеннями: зниженням вмісту білка, гіпоксією в органах, зменшенням концентрації вітамінів, мікроелементів, фолієвої кислоти. Усе це може викликати анемію й необоротні зміни в органах [4]. Більшість гельмінтозів перебігають хронічно через постійні реінвазії, брак своєчасної діагностики і специфічного лікування. Це сприяє розвитку хронічних розладів харчування, супроводжується порушенням функції ШКТ (запори, діареї, зниження апетиту), розвитком дисбактеріозу кишечника, інтоксикації та виникненням анемії [3, 18].

У дітей фактори захисту від гельмінтів, як правило, неповноцінні. При тривалих інвазіях спостерігається зниження кислотності шлункового соку, зменшення викиду жовчі в дванадцятипалу кишку, порушення слизового бар'єра, травних ферментів; розвивається синдром вторинної мальабсорбції; страждає кишкова перистальтика. На жаль, паразитарні хвороби часто є останніми в ланцюзі диференціально-діагностичного мислення лікаря, а значення кишкових гельмінтів, які є першопричиною патології органів ШКТ, недооцінюється [3].

Дуже важливу роль відіграє вчасна діагностика гельмінтозу як у дітей, так і дорослих, оскільки порушення ферментативної функції шлункового тракту приводить до порушення всмоктування заліза, вітамінів і мікроелементів, а такі зміни, у свою чергу, приводять до виникнення ЗДА.

Дефіцит заліза та здоров'я жінок

У жінок дефіцит заліза трапляється в 6 разів частіше, ніж у чоловіків. Навіть нормальні менструальні втрати протягом багатьох років можуть спричинити розвиток і поглиблення негативного балансу заліза. Ситуація погіршується в разі аномальних маткових кровотеч

унаслідок патології статевих органів, порушень гемостазу. А наслідком анемії є не тільки косметичні дефекти (прояви сидеропенії), а й емоційна нестабільність, тривожні та депресивні розлади, передменструальний синдром.

Жінка, котра планує вагітність, а також жінка після виписки з перинатального центру має перебувати під наглядом сімейного лікаря. Також як прегравідарна підготовка за 3 міс. до запланованої вагітності необхідне додаткове призначення препаратів заліза. Якщо рівень феритину в межах норми, то додаткове щоденне надходження елементарного заліза має становити 60 мг на весь період прегравідарної підготовки вагітності та лактації. Неліквідований дефіцит заліза в матері зумовлює розвиток ЗДА в новонароджених і дітей.

Анемія та COVID-19

Метааналіз 4 великих досліджень за участю хворих на COVID-19 (n = 1210) показав, що анемія тісно корелює з тяжкістю перебігу коронавірусної інфекції. На основі отриманих результатів науковці зробили такі висновки:

- всім хворим на COVID-19 необхідно вимірювати та моніторувати рівень гемоглобіну та феритину і заліза сироватки крові;

- прогресивне зниження гемоглобіну може свідчити про негативну динаміку хвороби.

Патогенез анемії, що виникає при COVID-19, ще недостатньо вивчений, однак її корекція вважається необхідною стратегією поліпшення прогнозу. У період пандемії COVID-19 доцільно завчасно проводити скринінг груп ризику щодо ЗДА та здійснювати превентивне лікування дефіциту заліза.

Своєчасне розпізнавання ЗДА і ЛДЗ, встановлення причин їх виникнення і корекція цих станів за допомогою адекватної терапії надзвичайно важливі для запобігання необоротним дистрофічним змінам в організмі.

Діагностика ЗДА та ЛДЗ заснована на аналізі даних клінічних і лабораторних досліджень. Симптоми ЗДА та ЛДЗ різноманітні і залежать від вираженості сидеропенії й анемічного синдрому [13]. Гіпосидероз виявляють переважно в таких органах:

- шкіра та її придатки, слизові оболонки (сухість шкіри, ламкість і поперечна смугастість, ложкоподібна форма нігтів, розшарування кінчиків волосся, ангулярний стоматит (заїди));

- травний канал (зниження і спотворення апетиту — бажання їсти крейду, вапно, сирі гречку, м'ясо, нюхати фарби, лаки) [13]. Характерна дисфагія — порушення ковтання, печіння язика, він стає воскоподібним, блискучим; атрофія слизової оболонки шлунка та кишечника, запор або діарея);

- нервова система (швидка втомлюваність, зниження пам'яті, працездатності, неухважність, головний біль, запаморочення, зниження інтелектуальних можливостей);

- серцево-судинна система (тахікардія, часті суправентрикулярні й шлуночкові аритмії) [5].

При дефіциті заліза під час огляду спостерігають специфічну блідість шкіри із зеленуватим відтінком, що стало основою для назви «хлороз». Унаслідок недостатності заліза порушується мієлінізація нервових стовбурів [5]. При зниженні кількості заліза погіршується функція імунної системи, внаслідок чого в пацієнтів часто виникають гострі респіраторні вірусні інфекції, зменшуються проліферативна активність лімфоцитів і синтез інтерлейкіну-2 [5]. Таким чином, прояви гіпосидерозу вказують на правильний шлях діагностичного пошуку в розпізнаванні ЗДА і ЛДЗ.

Відомі і неспецифічні симптоми, характерні для будь-якої анемії: запаморочення; шум у вухах; «мушки» перед очима; серцебиття; задишка під час фізичного навантаження. У більшості хворих анемія прогресує поступово завдяки компенсаторним можливостям організму.

Лабораторна діагностика ЗДА і ЛДЗ базується на дослідженнях крові та кісткового мозку.

1. Периферична кров. Загальний аналіз крові з визначенням кількості тромбоцитів та ретикулоцитів. Визначення: середнього об'єму еритроцита — MCV (mean corpuscular volume), середнього вмісту гемоглобіну в еритроцитах — MCH (mean corpuscular hemoglobin), середньої концентрації гемоглобіну в еритроцитах — MCHC [12].

2. Біохімічні дослідження:

- визначення заліза у сироватці крові;

- загальної залізов'язувальної здатності сироватки крові;

- насичення залізом трансферину;

- умісту трансферину;

- умісту феритину в сироватці крові, десфераловий тест.

До показників обміну заліза в першу чергу відносять:

- рівень сироваткового заліза (жінки — 11,5–25 мкмоль/л; чоловіки — 13,0–30 мкмоль/л);

- загальна залізов'язувальна здатність сироватки крові 30,0–84,6 мкмоль/л;

- уміст феритину 12–300 нг/мл.

3. Інструментальні, рентгенологічні дослідження, консультації спеціалістів допомагають з'ясувати причину появи ЗДА і ЛДЗ і обрати правильну тактику їх лікування.

4. Принципи лікування ЗДА і ЛДЗ:

- етіотропна терапія — радикальна. При виявленні причини ЗДА лікувальні заходи спрямовані на її усунення: лікування ентериту, оперативне втручання з приводу фіброміоми, пухлини кишечника тощо;

- дієта, що включає продукти, багаті на залізо, не може повністю усунути його дефіцит.

Для потреб кровотворення організм людини використовує ендогенне (внутрішнє) джерело заліза, що сконцентроване в гемоглобіні, міоглобіні та у складі ферментів. З екзогенного (зовнішнього) заліза, яке надходить із їжею за добу (10–15 мг), всмоктується не більше ніж 10 %. Тому важливо підбирати продукти, з яких організму легше отримати цю речовину. Найкра-

ще для цього підходить м'ясо. Воно містить гемінове (двовалентне) залізо, яке всмоктується краще за гемосидерин (тривалентне) із печінки. У формі гема засвоюється 25–30 %, з інших тваринних продуктів (яйце, риба) — 10–15 %, із рослин (зелень, бобові, рис, чорнослив, яблука) — лише 3–5 % заліза;

— препарати заліза — основна замісна терапія при його дефіциті [7];

— перевага під час вибору залізовмісних лікарських форм надається засобам для застосування усередину;

— препарати для парентерального введення часто зумовлюють алергічні реакції (аж до анафілактичного шоку), флебіт, утворення інфільтрату, абсцесу;

— феротерапію після нормалізації вмісту гемоглобіну й еритроцитів слід продовжувати протягом кількох місяців для поновлення запасів заліза. Доза і тривалість лікування індивідуальні. Препарати заліза повинні відповідати таким вимогам: достатній вміст Fe^{2+} або Fe^{3+} в одній таблетці; висока біодоступність, що забезпечується пролонгованою дією, застосуванням спеціальних матриць — носіїв заліза, введенням великої кількості аскорбінової кислоти, що у 2–5 разів перевищує рівень заліза; відсутність або незначна вираженість побічних реакцій (диспепсія, нудота, діарея); оптимальна ефективність, мінімальна вартість і комплаєнтність. Ефективність терапії з використанням препаратів заліза оцінюють за такими критеріями [5]: у перші дні — покращання суб'єктивного стану; на 5-ту — 8-му добу — виникнення ретикулоцитарного кризу (збільшення кількості ретикулоцитів порівняно з вихідною у 2–10 разів); на 3-му тижні — зростання рівня гемоглобіну й кількості еритроцитів; на 4–6-му тижні — подальша нормалізація показників крові.

Отже, дефіцит заліза залишається актуальною проблемою для всіх вікових груп [9], істотно впливає на репродукцію та розвиток дитини, виникнення та перебіг патології внутрішніх органів.

Викликає інтерес визначення можливості використання для надходження всередину клітин **ліпосом** — нової перспективної лікарської форми, що являє собою фосфоліпідні бульбашки з включеними в їх порожнину ліками й біологічно активними речовинами. Ліпосоми запобігають швидкому руйнуванню лікарських хіміопрепаратів ферментними системами організму, що значно пролонгує їх дію. Таблетоване чи капсульне залізо, потрапляючи у шлунково-кишковий тракт, піддається дії ферментних систем, шлункового соку, а залізо, яке знаходиться в захисному оточенні ліпосом, не піддається впливу ферментів і зберігає свої властивості [11].

Ліпосомальна форма заліза, потрапляючи в тонкий кишечник, зв'язується з хіломікронами і транспортується спочатку в лімфатичну систему, а звідти надходить в печінковий кровотік. Завдяки ліпосомній технології біодоступність заліза в продукті збільшується в 3,5 раза порівняно з тією ж кількістю заліза, що не входить у структуру ліпосом. Завдяки такій фармакокінетиці навіть при низьких дозах препарату забезпечується висока біодоступність заліза.

Пірофосфат заліза мікрокапсульований у ліпосомальній формі. Залізо бере участь у синтезі гемоглобіну й міоглобіну, каталази й пероксидази; участь у окисних процесах (входить до складу 72 ферментів), забезпеченні нормального функціонування імунної системи. Пірофосфат заліза являє собою водорозчинне мікронізоване джерело заліза, що було сформоване для підвищення поглинання заліза і зменшення небажаних органолептичних ознак. Завдяки інноваційній мікрокапсульованій технології пірофосфат заліза мікрокапсульований забезпечує адекватний рівень заліза без будь-яких неприємних побічних ефектів, таких як печія, діарея, запор і нудота. Продукт забезпечує максимальну переносимість, навіть якщо потрібен постійний прийом протягом тривалого часу. Зручний у користуванні: 1 раз на добу, один стік, попереднє розведення у 0,5 склянка води.

Вітамін B_{12} (ціанокобаламін). Входить до складу ферментів, які активують білковий обмін, бере участь у біосинтезі метіоніну, нуклеїнових кислот, впливає на вуглеводний і жировий обмін; бере участь у кровотворенні. При його нестачі розвивається некрофія. Вітамін B_{12} має протианемічний, гепатопротекторний, гіпохолестеринемічний ефекти, а також активує згортальну систему крові. В організмі, який росте, сприяє синтезу жирів, у дорослому — їх утилізації. У значних кількостях міститься в печінці, нирках, рибних продуктах, яйцях, сої.

Вітамін С (аскорбінова кислота), яка входить до складу поліфери, сприяє кращому всмоктуванню пірофосфату заліза, застосовується для профілактики та лікування анемії, цинги, при кровотечах, геморагічних діатезах, різноманітних інтоксикаціях. Аскорбінова кислота є нетоксичною та не подразливою речовиною і добре сприймається організмом людини.

Фолієва кислота (вітамін B_9) відіграє виняткову роль у біосинтезі нуклеїнових кислот і процесах поділу клітин. При нестачі фолієвої кислоти порушуються кровотворні процеси — еритро-, лейко- та тромбоцитоз. Виникають розлади функцій внутрішніх органів, спостерігаються зміни слизових оболонок; у дітей — гіпотрофія, відставання у мовленні. При цьому розвиваються анемії, в тому числі різні види злоякісних анемії — макроцитарна, спру, Аддісона — Бірмера. У медичній практиці застосовують кислоту фолієву і кальцію фолінат (аналог тетрагідрофолієвої кислоти). Призначають їх при фолієвому дефіциті для стимуляції кровотворення.

Висновки

1. Запальні захворювання кишечника є вагомим фактором ризику формування залізодефіцитних станів. Не тільки анемія, а й латентний дефіцит заліза чинять виражений негативний вплив на роботу всього організму, ускладнюють перебіг основного захворювання, затягують період одужання, мають довготривалі негативні наслідки. Це зумовлює необхідність своєчасного виявлення та лікування як анемії, так і латентного дефіциту заліза.

2. Призначення препаратів заліза, у тому числі його ліпосомальної форми, має важливе значення для лікування ЗДА та дефіциту мікроелементів, які беруть активну участь в абсорбції та утилізації заліза, процесах еритропоезу, забезпеченні антиоксидантного захисту організму.

Перспективи подальших досліджень полягають у подальших дослідженнях ефективності, безпечності, доступності, комплаєнтності залізовмісних препаратів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Абдурахманов Д.Т. Железодефицитная анемия при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. *Фарматека*. 2012. 13. 9-14.
2. Анушенко А.О., Потапов А.С., Цимбалова Е.Г., Гордеева О.Б. Анемия при воспалительных заболеваниях кишечника у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2016. 15(2). 128-140.
3. Бодня Е.И. Комплексный подход к лечению гельминтозов. *Здоровье ребенка*. 2017. 12(1). 1-10. Режим доступа: http://mili.ua/images/files/vormil_bodnya_kompleks_podhod.pdf
4. Ботьбот Ю.К. Гельминтозы у детей. *Здоровье ребенка*. 2011. 6(33). 23-26.
5. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. М.: Ньюдиамед, 2001. 164 с.
6. Гусева С.А., Вознюк В.П., Дубкова А.Г. Анемии: принципы диагностики и лечения: справочник. К.: Фахівець, 1999. 288 с.
7. Гусева С.А. Сорбифер дурулес — современный эффективный препарат для лечения железодефицитной анемии. *Укр. журнал гематології та трансфузіології*. 2001. 1. 40-45.
8. Дворецкий Л.И. Железодефицитные анемии. М.: Ньюдиамед, 1998. 128 с.
9. Жулкевич І.В. Фактори впливу на реконструктивні процеси кісткової тканини в жінок із залізодефіцитною анемією. *Вісник наукових досліджень*. 2002. 3. 114-117.
10. Зверихановський Ф.А., Жулкевич І.В., Калайджан К.О. Деякі аспекти стандартизації лікування анемічного синдрому у жінок, хворих на лімфому. *Вісник наукових досліджень*. 2005. 3. 88-91.
11. Інструкції для медичного застосування препаратів Поліфер, Євро-біотик КІДС, Альбензі.
12. Окорочков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т. 1. М.: Мед. лит., 2003. 560 с.
13. Темник І., Ковалів Ю. Латентний дефіцит заліза і залізодефіцитна анемія. Львів, 1998. 20 с.
14. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Залізодефіцитна анемія». Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 2 листопада 2020 р. № 709.
15. Fernandes A., Bacalhau S., Cabral J. Pediatric inflammatory bowel disease: is it still increasing? *Acta Med. Port.* 2011. 24 (Suppl. 2). 333-338.
16. Guillemain C., Vignerou C., Streiff F. Serum and erythrocyte ferritin in regular blood donors. *Nouv. Rev. Fr. Hematol.* 1992. 34(3). 259-263.
17. Moskovitz M., Fadden R., Min T. et al. Large hiatal hernias, anemia and linear gastric erosion: studies of etiology and medical therapy. *Am. J. Gastroenterol.* 1992. 87(5). 622-627.
18. Sodergren M.H., Jethwa P., Wilkinson S., Kerwat R. Presenting features of Enterobius vermicularis in the vermiform appendix. *Scand. J. Gastroenterol.* 2009. 44(4). 457-461.
19. Bergamaschi G., Di Sabatino A., Albertini R. et al. Prevalence and pathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease. Influence of anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *Haematologica*. 2010. 95(2). 199-205.
20. Provan D. Mechanisms and management of iron deficiency anaemia. *Br. J. Haematol.* 1999. 105 (Suppl. 1). 19-26.
21. Weiss G., Gasche C. Pathogenesis and treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *Haematologica*. 2010. 95(2). 175-178.
22. Wilson A., Reyes E., Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am. J. Med.* 2004. 116(7 Suppl. 1). 440-49.
23. Zhu A., Kaneshiro M., Kaunitz J.D. Evaluation and treatment of iron deficiency anemia: a gastroenterological perspective. *Dig. Dis. Sci.* 2010. 55(3). 548-559.

Отримано/Received 04.02.2021

Рецензовано/Revised 18.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 26.02.2021 ■

Information about authors

Z.P. Mandziy, PhD, Associate Professor at the Department of clinical pharmacy, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Ternopil, Ukraine; e-mail: zoya18@i.ua

O.H. Boichuk, MD, Professor, Department of obstetrics and gynecology, State Higher Education Institution "Ivano-Frankivsk National Medical University", Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: L.Boichuk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4439-3099>

V.V. Myhovich, Associate Professor at the Department of internal medicine 1, clinical immunology and allergology, State Higher Education Institution "Ivano-Frankivsk National Medical University", Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: vira.myg@gmail.com

Z.P. Mandziy¹, O.H. Boichuk², V.V. Myhovich²

¹I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

²Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Correction of iron deficiency in the clinical picture of internal medicine

Abstract. Background. The purpose was to theoretically and practically substantiate the existing approaches to the problem of prevalence, causes, clinical manifestations, as well as diagnosis and use of the latest methods of treatment of iron

deficiency anemia (IDA) based on studying scientific ideas. **Materials and methods.** We used systematic analysis, synthesis, and generalization of scientific and medical literature to make it possible to consider modern views on the problem of IDA among

different populations in terms of its epidemiology, etiology, presentation of iron metabolism in the body, and pathogenetic mechanisms of clinical and laboratory symptoms as well as modern methods of laboratory diagnosis of anemia and conclusions on a comprehensive approach to the treatment and prevention. **Results.** The most common blood disease is iron deficiency anemia. Iron deficiency occurs as a result of a mismatch between the body's needs for iron and its intake or loss. According to the WHO, more than half of the population in different countries suffers from iron deficiency anemia. It covers all age groups but is most common in children, adolescents, and pregnant women. The symptoms of anemia are pale skin, fatigue, dizziness, shortness of breath, loss of consciousness, dysfunction of many organs. The most common causes of iron deficiency anemia are bleeding from wounds or peptic ulcers, hemorrhoidal bleeding, excessive blood loss during menstruation, uterine fibroids, ulcerative colitis, malignant tumors, gastrectomy, and others. In this disease, the iron depot in the body decreases. According to data from domestic and foreign scientists, as well as the WHO, IDA of varying severity is observed

in 20 % of the population. The treatment of IDA should first eliminate the cause of bleeding, prescribe a protein-enriched diet, vitamins, and trace elements. In many countries, the prevention and treatment of anemia are becoming a social challenge. The presence of iron deficiency reduces the quality of life of patients, disrupts their ability to work, causes functional disorders of many organs and systems. To prevent and eliminate iron deficiency, a whole group of iron-containing drugs is successfully used, the range of which is constantly replenishing and updating, as well as a comprehensive approach to treatment with modern iron drugs is discussing. **Conclusions.** The main pathological and physiological conditions that lead to the development of iron deficiency in different population groups are analyzed. Therefore, the treatment of IDA is aimed not only at eliminating anemia as a symptom, but also at eliminating iron deficiency and replenishing its reserves in the body, which can be achieved by taking a liposomal form of iron.

Keywords: iron deficiency anemia; latent iron deficiency; ferritin; iron; diagnosis; treatment

УДК 615.22

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.3.2021.234812>Недашківський С.М.¹, Лісняк Д.К.², Мілієнко Г.А.², Козловський Ю.Б.², Дорошенко А.Д.²¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²КНП «Ірпінська центральна міська лікарня», м. Ірпінь, Україна

Успішне лікування тяжкого отруєння блокаторами кальцієвих каналів (клінічний випадок)

Резюме. Стаття присвячена успішному досвіду лікування пацієнтки з тяжким отруєнням су-мішшю медикаментів з переважною кардіотоксичною дією. Кількість вжитих препаратів багаторазово перевищувала потенційно смертельну дозу. Гемодинаміка тривалий час підтримувалася вазопресорами та препаратами інотропної дії, застосовувалися антидоти, сорбенти, дезінтоксикаційні середники. У зв'язку з неадекватною спонтанною вентиляцією 24 дні пацієнтка перебувала на штучній вентиляції легень. Через 26 діб перебування у відділенні інтенсивної терапії переведена до терапевтичного відділення у стабільному стані та без неврологічного дефіциту. Вважаємо, що цей матеріал буде корисним для лікарів відділень інтенсивної терапії при наданні невідкладної допомоги хворим у подібних ситуаціях.

Ключові слова: отруєння препаратами кардіотоксичної дії; ніфедипін; антидотні засоби

Вступ

Блокатори кальцієвих каналів (БКК) широко застосовуються при лікуванні різноманітних патологічних станів, насамперед порушень з боку серцево-судинної системи (гіпертензія, ішемічна хвороба серця, порушення серцевого ритму тощо). Однак широке їх застосування є однією з причин передозування та використання з суїцидальною метою. Згідно з даними Американської асоціації центрів контролю отруєнь (American Association of Poison Control Centers, AAPCC), у 2019 р. повідомлено про 6020 епізодів отруєнь БКК, що стали причиною 31 смерті та 111 випадків укр. тяжкого перебігу хвороби. Серед дітей, молодших 6 років, за цей період трапилося 1198 подібних випадків.

За даними Київського міського центру лікування гострих отруєнь, до стаціонару щорічно госпіталізується кілька пацієнтів (3–8 випадків) з отруєнням БКК, що, зазвичай, із суїцидальною метою приймаються у складі міксту медикаментів, але превалюють у суміші та визначають клінічний перебіг отруєння. Специфічний симптомокомплекс, властивий для

отруєння БКК, вимагає від анестезіологів та лікарів невідкладної допомоги знань, необхідних для надання кваліфікованої допомоги у перші хвилини та години контакту з постраждалим. Це реанімаційні заходи, призначення засобів антидотної терапії, деконтамінація медикаментів, що не всмокталися, підтримка дихання та стабілізація показників серцево-судинної системи. Вважається, що токсичною може стати доза БКК, що переважає терапевтичну разову у 5–10 разів. Для дітей молодшого віку небезпечною може стати навіть одна таблетка препарату.

Клінічне спостереження

Пацієнтка — молода дівчина, 18 років, маса тіла — 50 кг, із суїцидальною метою прийняла 250 таблеток ніфедипіну (10 мг у таблетці, всього — близько 2500 мг) та 25 таблеток гідазепаму (по 0,02 — 500 мг). Період експозиції до прибуття бригади екстреної медичної допомоги становив близько години. Діагноз бригади екстреної медичної допомоги: «Гіпотонія. Отруєння медикаментами». Під час транспортування у зв'язку з колаптоїдним станом проводилася вну-

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojânij»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Недашківський С.М., доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожичська, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: sergned@ukr.net

For correspondence: Nedashkivskiy S., Associate Professor at the Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: sergned@ukr.net

трішньовенна (в/в) інфузія дофаміну 4% 5,0 + адреналіну 0,18% 1,0 + преднізолону 150 мг на 300,0 мл 0,9% розчину хлориду натрію. Після прибуття до лікарні хвора була заінтубована та переведена на штучну вентиляцію легень (ШВЛ), госпіталізована до відділення інтенсивної терапії (ВІТ). Свідомість порушена за типом сополу (10 балів за шкалою коми Глазго), артеріальний тиск (АТ) — 60/30 мм рт.ст., частота серцевих скорочень і пульс — 150 скорочень за 1 хв, розпочато в/в введення антидотних засобів — хлориду кальцію 10% 10,0 (за першу годину — 3 г). При АТ 80/40 мм рт.ст. на тлі продовження інфузії дофаміну з адреналіном проведено промивання шлунка до чистих промивних вод, видалено певну кількість напіврозчинених таблеток, у зонд введені сорбенти (ентеросгель). Зроблено очисну клізму. Знято ЕКГ: синусова тахікардія, 150 за 1 хв. Порушення ритму і провідності серця не реєструється. У першу добу перебування у ВІТ проводився кардіомоніторинг, ШВЛ, продовжувалося введення препаратів кальцію (хлорид кальцію, глюконат кальцію), АТ утримувався на рівні 50–60–70/30–40 мм рт.ст. лише завдяки постійному дозованому введенню дофаміну та адреналіну. ЧСС зменшилася від 118 до 80 за 1 хв. Призначено також гормональні засоби (гідрокортизон, дексаметазон), сольові розчини (розчин Рінгера), гекотон, реосорбілакт. При першому біохімічному дослідженні виявилася гіперглікемія: глюкоза крові — 25 ммоль/л. Підключено дозоване в/в введення інсуліну (5 ОД/год) під контролем рівня глюкози у крові.

У подальші три дні хвора продовжувала перебувати на ШВЛ, у зв'язку зі збереженням свідомості проводилася аналгоседація (пропофол + фентаніл, морфін). Внаслідок нестабільних гемодинамічних показників дофамін був замінений на норадреналін (0,5–0,6 мкг/кг/хв), продовжалося введення препаратів кальцію. АТ стабілізувався на показниках 100–110/50–60 мм рт.ст., але зберігалася тахікардія (120–130 за 1 хв). Реєструвався кетоацидоз (ацетон, кетонів тіла у сечі), гіперглікемія була скорегована постійним дозованим введенням інсуліну під контролем рівня глюкози крові. Необхідно було контролювати плазмовий рівень кальцію як запоруку дієвості антидотної терапії. За аналізом електролітів крові на 2-й день перебування у стаціонарі рівень кальцію становив 2,58 ммоль/л (референтні значення — 2,15–2,5 ммоль/л).

УЗД виявило ішемію кори нирок (можливо, внаслідок вазопресорної терапії), полісерозит, що стало причиною корекції дози норадреналіну та підключення добутаміну з метою зменшення периферійного судинного опору та підтримання АТ на належному рівні. Динамічні оцінки ЕКГ виявляли синусову тахікардію, виражені дифузійні та метаболічні зміни міокарда. Ні порушення ритму серця, ні порушення провідності не реєструвалися.

Дані динамічного клініко-лабораторного моніторингу прослідковуються за табл. 1–3.

Аналізуючи у динаміці клінічні лабораторні показники крові, можна помітити, що в перші три доби перебування у ВІТ реєструвався значущий лейкоцитоз та гіперглікемія. Лейкоцитоз слід пояснити стресовою реакцією та у подальшому приєднанням запальних процесів у легенях, що спричинило тривале перебування постраждалої на ШВЛ. Наявність гіперглікемії у перші дні перебування у стаціонарі патогномонічно для отруєння БКК і пояснюється блокадою активності секреторних клітин підшлункової залози із затримкою виділення інсуліну. Також наявність у сечі ацетону (+, аналіз на другий день перебування), кетонів тіл (++, аналіз на третій та шостий день перебування) свідчить про кетоацидоз.

Динамічна оцінка біохімічних показників дає підстави говорити про гіпопротейнемію, що тривала майже три тижні, токсичну гепатопатію (стійке збільшення рівня трансаміназ) та токсичний панкреатит.

Іонограма була важлива для оцінки ефективності антидотної терапії препаратами кальцію. Для досягнення цієї мети слід підтримувати рівень кальцію у межах референтних значень, особливо у перші три доби, коли триває токсикогенна фаза отруєння. Визначення інших електролітів дозволяє вчасно проводити корекцію у разі виходу за межі референтних значень з метою підтримки належного гомеостазу.

У міру оцінки стану постраждалої, результатів лабораторного та інструментального обстежень був встановлений такий діагноз: «Гостре суїцидальне отруєння сумішшю медикаментів (ніфедипін 10 мг 250 табл., гідазепам 20 мг 25 табл.) з переважною кардіотоксичною дією тяжкого ступеня. Гостра серцево-судинна недостатність ІІІ ст., гостра дихальна недостатність ІІІ ст., токсична гепатопатія, токсичний панкреатит».

Таблиця 1. Результати клінічного обстеження

Показники	Дні перебування у ВІТ									
	1-й	2-й	3-й	5-й	7-й	10-й	14-й	18-й	22-й	25-й
Лейкоцити ($\times 10^9/\text{л}$)	24,06	38,57	36,88	19,76	5,44	15,88	19,02	22,58	19,64	16,53
Еритроцити ($\times 10^{12}/\text{л}$)	3,38	4,99	4,22	3,28	2,9	3,1	2,5	3,17	3,37	3,18
Гемоглобін (г/л)	118	171	146	111	96	104	84	103	110	112
Гематокрит (%)	29,9	43,3	35,5	28,1	25,0	26,8	21,7	27,5	29,2	27,3
Тромбоцити ($\times 10^9/\text{л}$)	301	269	184	195	109	185	276	549	473	760
Глюкоза крові (ммоль/л)	25,0	13,5; 8,1	13,3; 3,3	4,6	4,0	4,2	5,0	–	–	–

Зберігалися негативні зміни на ЕКГ. Згідно з описом кардіограми, на третій день перебування у ВІТ реєструвалася тахікардія (140 за 1 хв, ритм синусовий), погіршилися метаболічні зміни у міокарді.

Із четвертого дня у стаціонарі стабілізувалися показники глюкози у крові, однак стан хворої ускладнився клінікою набряку легень (лікування проводилося призначенням морфіну в/в та збільшенням позитивного тиску наприкінці видиху до 10 см вод.ст. при ШВЛ). Був отриманий позитивний результат.

За даними УЗД черевної порожнини та легень, на 5-ту добу перебування виявлено позитивні ознаки з боку нирок, печінки, але УЗ-ознаки гострого панкреатиту. Обстеження органів грудної клітки показало УЗ-ознаки інтерстиціально-альвеолярного синдрому тяжкого ступеня, синдрому транслобарної консолідації нижньої частки правої легені, правобічного гідротораксу.

На 5-ту добу ЧСС становила 120 за 1 хв (ритм синусовий), зберігалися метаболічні зміни у міокарді.

На 6-ту добу у зв'язку зі стабільними показниками АТ добутамін був відмінений. Хвора продовжувала отримувати антибіотикотерапію (2 антибіотики), перебувала на ШВЛ (адаптація до респіратора дексметомідіном), ентеральне харчування через зонд, альбумін, гепатопротектори, інфузійну терапію збалансованими сольовими розчинами, симптоматичне лікування.

Опис ЕКГ на 10-ту добу: ритм синусовий, ЧСС — 90 за 1 хв, зменшилися метаболічні порушення у міокарді. На 11-ту добу виконана трахеостома та продовжено ШВЛ у зв'язку з неефективним самостійним диханням. У той же день на черговій ЕКГ була зареєстрована негативна динаміка: ЧСС 150 за 1 хв, ритм синусовий, перевантаження правих відділів серця. Рõ-графія органів грудної клітки дає висновок про правобічну нижньо-, середньочасткову пневмонію. Наступного дня стан хворої стабілізувався, і ще 10 днів вона продовжувала отримувати призначене лікування з поступовим тренуванням для переводу на спонтанну вентиляцію (1–2 год/добу залежно від самопочуття і показників SpO₂).

На 24-й день повністю пацієнтка була переведена на спонтанну вентиляцію через трахеостомічну трубку з подачею зволоженого кисню. Їжу приймала природним способом за допомогою медичного персоналу та близьких.

Оглянута психіатром. Діагноз: «Тяжкий депресивний епізод. Суїцидальна спроба». На 26-й день трахеостомічну трубку видалено та наступного дня пацієнтка переведена у стабільному стані до терапевтичного відділення.

Обговорення

Отруєння блокаторами кальцієвих каналів, а особливо при прийомі великих доз препарату, є нечастим випадком госпіталізації пацієнтів і вимагає

Таблиця 2. Результати біохімічного обстеження

Біохімічні показники	Дні перебування у ВІТ									
	1-й	2-й	3-й	5-й	7-й	10-й	14-й	18-й	22-й	25-й
Загальний білок (г/л)	52,5	54,0	54,5	61,4	57,7	58,4	54,4	56,3	69,7	73,3
Загальний білірубін (мкмоль/л)	15,0	10,2	15,0	10,0	10,0	13,4	10,0	10,0	10,0	12,4
Білірубін прямий (мкмоль/л)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Білірубін непрямої (мкмоль/л)	15,0	10,2	15,0	10,0	10,0	13,4	10,0	10,0	10,0	12,4
Аспартатамінотрансфераза (ОД/год)	144,7	148,3	156,5	124,2	88,6	85,3	44,9	58,9	60,2	28,1
Аланінамінотрансфераза (мкмоль/л)	0,8	1,6	1,4	1,7	1,6	1,2	0,85	0,8	1,2	1,2
Тимолова проба (од)	2,5	2,0	3,0	2,5	6,0	6,0	4,5	3,0	3,5	3,75
Сечовина (ммоль/л)	4,16	6,75	8,28	4,16	5,04	4,43	4,49	5,73	6,17	6,45
Креатинін (ммоль/л)	0,05	0,04	0,12	0,06	0,06	0,055	0,06	0,06	0,07	0,06
α-амілаза (ОД/год)	64	627	315,3	175,9	228,7	104,1	77,1	32	102	113

Таблиця 3. Електроліти крові у динаміці

Електроліти крові (ммоль/л)	Дні перебування у ВІТ									
	1-й	2-й	3-й	5-й	7-й	10-й	14-й	18-й	22-й	25-й
Калій ⁺	3,79	2,5	3,65	3,59	4,08	4,4	4,59	5,0	4,5	4,72
Кальцій ⁺⁺	2,58	2,12	2,04	1,18	0,94	0,93	1,04	1,03	1,2	1,2
Натрій ⁺	138	118	132	141	131	141	139	138	138	141
Хлор ⁻	—	95	96	100	99	100	105	97	96	91

роз'яснення механізму дії токсичних доз на організм постраждалих та наведення основних симптомокомплексів, властивих такій патології. Хоча у нашому випадку мав місце прийом міксту медикаментів, дія гідазепаму була не визначальною у клініці передозування й у обговоренні нам слід було зосередитися, насамперед, на патологічних ефектах, властивих ніфедипіну. Цей препарат за своїми хімічними властивостями належить до групи дигідропіридинів, для яких характерний не тільки вплив на провідну систему серця, але й судинорозширювальні ефекти. Механізм токсичної дії при передозуванні БКК зумовлений їх фармакологічними властивостями. Конформуючи специфічні кальцієві канали L-типу (повільні кальцієві канали), БКК блокують, насамперед, входження іонів Ca^{2+} в клітини, внаслідок чого скорочується час відкриття кальцієвого каналу й опосередковано зменшується трансмембранний кальцієвий потік. Відбувається уповільнення 0-ї фази деполяризації у пейсмерних клітинах серця і 2-ї фази (фаза плато) у кардіоміоцитах, клітинах волокон Пуркінє та клітинах гладеньких м'язів стінок судин. Діючи подібним чином, БКК викликають розширення судин, зниження активності синоаурикулярного та атріовентрикулярного вузлів, клітини яких позбавлені натрієвих каналів, і провідність забезпечується винятково за допомогою іонізованого кальцію [3, 7, 8]. Залежно від виду БКК реалізуються і специфічні клінічні ефекти. БКК (крім депо-форм) досить швидко абсорбуються з тонкого кишечника. Зазвичай концентрація препарату у плазмі крові досягає пікових значень протягом 1–2 годин. При значному передозуванні цей період може затримуватися до 6 годин. Всі БКК метаболізуються у печінці з утворенням активних або неактивних метаболітів. Метаболізація цих препаратів супроводжується ентерогепатичною циркуляцією. Близько 96–99 % препарату зв'язується з білками плазми крові (альбумін, кислий глікопротеїн).

Отруєння БКК характеризується такими клінічними ознаками: 1) кардіотоксична дія; 2) шлунково-кишкові прояви; 3) нейротоксичні ефекти; 4) метаболічні прояви.

Кардіотоксичні ефекти. Протягом 0,5–2 годин з моменту отруєння внаслідок модифікації кальцієвих каналів і уповільнення внутрішньоклітинного входження Ca^{2+} розвиваються гіпотензія, зумовлена комбінацією вазодилатації, порушення серцевої провідності (блокади різного ступеня) та негативний інотропний ефект. У деяких випадках настає критичне порушення насосної функції серця і смерть. При отруєнні ніфедипіном може реєструватися тахікардія, рефлекторно пов'язана зі зниженням АТ. За умови кардіотоксичної дії БКК, значного зниження АТ, розвитку синдрому малого серцевого викиду діагностують екзотоксичний шок, який проявляється зниженням діурезу, гальмуванням перистальтики кишечника, порушенням свідомості.

Шлунково-кишкові прояви характеризуються нудотою, блюванням, кишковою непрохідністю, що так само сприяє уповільненню виведення БКК з кишечника. Така симптоматика характерна для отруєнь

БКК тяжкого ступеня і практично завжди поєднана з кардіотоксичною дією цих медикаментів. Отруєння може супроводжуватися токсичним гепатитом, що проявляється зростанням рівня трансаміназ і білірубіну (переважно прямої фракції) в плазмі крові, панкреатитом.

Нейротоксичні ефекти пов'язані з порушенням синтезу і вивільненням нейромедіаторів (насамперед дофаміну), гіпоксемією, обумовленою значним зниженням АТ. Відзначаються сонливість, пригнічення свідомості (сопор, кома), рідше — збудження, судоми.

Метаболічні розлади. У більшості випадків тяжке отруєння БКК супроводжується гіперглікемією через блокування кальцієвих каналів β -клітин підшлункової залози, що сприяє порушенню секреції інсуліну. Часто реєструють лактатацидоз, значно рідше — гіпокальціємію. До інших особливостей перебігу отруєння БКК зараховують некардіогенний набряк легень та ішемічне ураження внутрішніх органів (кишечника, нирок), сітківки ока тощо.

Як ми бачимо, переважна більшість характерних симптомів, властивих тяжкому отруєнню ніфедипіном, мала місце й у цьому клінічному випадку. Вже з етапу транспортування виникла необхідність залучення дофаміну, адреналіну та преднізолону, щоб підтримувати показники гемодинаміки на мінімально можливому рівні. Безперечно, при госпіталізації постраждала знаходилася у стані кардіотоксичного шоку з порушенням свідомості та спонтанної вентиляції.

На початку лікування, окрім стабілізації стану пацієнтки, існувала необхідність провести деконтамінацію шлунково-кишкового тракту для видалення медикаментів, що не всмокталися, та призначення антидотної терапії, в цьому випадку — препаратів кальцію. У хворих в тяжкому стані перед промиванням шлунка попередньо стабілізуються показники гемодинаміки та проводиться інтубація трахеї. Дослідження свідчать, що при промиванні шлунка через годину після отруєння можна видалити до 50 % речовини, що стала джерелом отруєння, а через 2 години — близько 40 % [2, 3, 7, 8]. У нашому випадку період експозиції був нетривалим. Це дозволило видалити медикаменти зі шлунка, що не встигли всмоктатися. Кардіотоксичні прояви, крім зниження АТ, характеризувалися тахікардією та значними порушеннями метаболізму у міокарді (відповідає описам ЕКГ). Не спостерігалися ні порушення провідності серця, ні атріовентрикулярні блокади, що, власне, і корелюється з отруєнням медикаментами групи дигідропіридинів. Антидотні засоби вводилися у необхідній дозі, що підтвердилося рівнем плазмової концентрації кальцію у хворої на другу добу з моменту отруєння. Препарати кальцію, за класифікацією експертів-токсикологів Міжнародної програми з хімічної безпеки, зараховують до групи В-3 (В — рекомендовано вживати не пізніше 2 годин з моменту отруєння; 3 — антидот використовується широко, однак необхідні додаткові дослідження його ефективності та показань до застосування). Підвищена концентрація Ca^{2+} дозволяє витіснити БКК із зв'язку з α_1 -субодиницею повільних L-каналів. Це сприяє відновленню скорочувальної

функції міокарда, нормалізації серцевого ритму і провідності [1, 4–6, 9].

Важливими при виборі тактики лікування є підходи до призначення засобів інфузійної терапії, особливо у випадку розвитку екзотоксичного шоку. Використовують переважно сольові розчини у загальній дозі 20–25 мл/кг/добу. За відсутності ефективності на початку інфузійної терапії (особливо при отруєнні препаратами з вираженим судинорозширювальним ефектом) до лікування долучають препарати гідроксietилкрохмалів та медикаменти з інотропною та вазопресорною дією.

Вазопресори додають до лікування у випадках гіпотензії, яка не піддається корекції. Норадреналін сприяє підвищенню АТ внаслідок вираженої α -адреноміметичної дії на артеріоли, що не пов'язана з активацією кальцієвих каналів. Наш клінічний випадок підтвердив ефективність норадреналіну, але більш ефективним стало долучення добутаміну, яке дозволило зменшити тахікардію.

У хворої від початку перебування у ВІТ реєструвалася значуща гіперглікемія (до 25 ммоль/л), що вимагало призначення інсуліну через дозатор з частим визначенням глікемічного профілю. Це ще одна особливість, притаманна отруєнням БКК.

Один із рекомендованих методів лікування при отруєнні БКК — інсулін-декстрозна еуглікемія, при якій інсулін призначається у високих дозах: 0,5–1 ОД/кг/год. Разом з інсуліном вводиться 50% розчин декстрози (40,0–50,0 за 1 год). Раз у 1–2 год (а за необхідності і частіше) визначається рівень глюкози у крові. Введення інсуліну та декстрози сприяє поновленню енергетичного балансу кардіоміоцитів і опосередковано сприяє входженню до клітини іонів кальцію. Ця методика виправдала себе у випадках гіпотензії, стійкої до вазопресорів і препаратів ізотропної дії. Однак у нашому випадку вазопресорна та ізотропна терапія мала добрий ефект, тому інсулін-декстрозну/глюкозну еуглікемію ми не використовували.

Застосування методів екстракорпоральної детоксикації при отруєнні БКК — дискусабельне. Дослідники сходяться на думці, що гемодіаліз неефективний внаслідок високої спорідненості блокаторів кальцієвих каналів з білками плазми і великого об'єму розподілу. Більшість авторів обстоюють думку, що так само не ефективно використання гемосорбції, хоча існують непоодинокі описання клінічних випадків, які доводять користь застосування гемосорбції у разі відсутності ефекту від інших засобів терапії [5–8].

Ускладнення, таке як пневмонія, досить часто супроводжує тяжке отруєння БКК, особливо коли хворий тривалий час перебуває на ШВЛ. Лікування рутинне і не відрізняється від лікування пневмоній при інших захворюваннях.

Згідно з сучасними рекомендаціями [5, 6, 8], введення хворих із відділення інтенсивної терапії здійснюється при ясній свідомості пацієнта, відсутності порушень провідності, ритму серця, показників гемодинаміки, принаймні, протягом останніх 24 годин і після огляду психіатра у разі скоєння суїцидальної спроби.

Висновки

1. Тяжке отруєння блокаторами кальцієвих каналів є досить рідкісним випадком навіть серед інших медикаментозних інтоксикацій, тому важливо володіти необхідними знаннями і застосовувати потрібний алгоритм дій для збереження здоров'я та життя пацієнта.

2. Своєчасна (за принципом «чим скоріше — тим краще», але за відсутності протипоказань) деконтамінація отрути зі шлунково-кишкового тракту може значно поліпшити стан пацієнта і прогноз отруєння.

3. Ефективність дії антидотних засобів (препарати кальцію) тісно пов'язана з плазмовою концентрацією кальцію.

4. Зважаючи на стійку гіпотензію, що зумовлена, насамперед, розширенням емкісних периферійних судин при отруєннях БКК групи дигідропіридинів (ніфедипін), найефективнішим є призначення норадреналіну та його комбінації з добутаміном.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Власик Л.І., Проданчук М.Г., Недашківський С.М., Шейман Б.С. та ін. Протоколи надання медичної допомоги при гострих отруєннях (продовження, розділ «Антидотна терапія», 2-га частина). *Современные проблемы токсикологии*. 2009. № 3–4. С. 80–82.
2. Марков Ю.І., Недашківський С.М., Лоскутов О.А. *Тлумачний словник з клінічної токсикології*. 2018. С. 152.
3. Недашківський С.М. Сучасні аспекти отруєння блокаторами кальцієвих каналів. *Therapia. Український медичний вісник*. 2009. № 6–7(38). С. 57–60.
4. Недашківський С.М., Шейман Б.С., Галушко О.А., Богомол А.Г. *Медицина невідкладних станів*. 2020. Т. 16. № 3. С. 69–77.
5. Daniel M. Lindberg, MD. *Consensus Guidelines for Calcium Channel Blocker Poisoning*. *Crit. Care Med*. 2016 oct 3; [e-pub].
6. Maude St-Onge, Kurt Anseeuw, Frank Lee Cantrell et al. *Experts Consensus Recommendations for the Management of Calcium Channel Blocker Poisoning in Adults*. *Crit. Care Med*. 2017 march. 45(3). e306–e315.
7. Rebanta K. Chakraborty, Richard J. Hamilton. *Calcium Channel Blocker Toxicity*. *Steward Medical/Good Samaritan Medical 2 Drexel University [e-pub]*. Last Update: 2021 february 9.
8. Rietjens I S.J., de Lange D.W., Donker D.W., Meulenbelt J. *Practical recommendations for calcium channel antagonist poisoning*. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2016 february. 74. 2.
9. Varpula Tero, Rapola Janne, Sallisalmi Marko, Kurola Jouni. *Treatment of Serious Calcium Channel Blocker Overdose with Levosimendan, a Calcium Sensitizer*. *Anesthesia & Analgesia*. 2009 march. 108. 3. 790–792.

Отримано/Received 03.02.2021

Рецензовано/Revised 10.02.2021

Прийнято до друку/Accepted 26.02.2021 ■

S.M. Nedashkivskyi¹, D.K. Lisnyak², G.A. Milienko², Yu.B. Kozlovskyi², A.D. Doroshenko²

¹Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Irpın Central City Hospital, Irpin, Kyiv region, Ukraine

Successful treatment of severe calcium channel blocker poisoning: a clinical case

Abstract. The article describes the successful experience of treating a female patient with severe poisoning by a mixture of drugs with a predominant cardiotoxic effect. The number of drugs taken was many times higher than the potentially lethal dose. Hemodynamics has been supported by vasopressors and inotropic drugs for a long time, antidotes, sorbents, detoxification agents were used. Due to inadequate spontaneous ventila-

tion, the patient was on artificial lung ventilation for 24 days. After 26 days in the intensive care unit, she was transferred to the therapeutic department in a stable state and without neurological deficit. We believe that this material will be useful for intensive care physicians when providing emergency care to patients in such situations.

Keywords: poisoning by cardiotoxic drugs; nifedipine; antidotes

УДК 616.12-008.313.315-08:374.1

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.3.2021.234803>

Криштафор Д.А., Станин Д.М.

Днепропетровский государственный медицинский университет, г. Днепр, Украина

Особенности современного обучения волонтеров проведению сердечно-легочной реанимации

Резюме. Базовые приемы сердечно-легочной реанимации (СЛР) может проводить любой обученный человек вне лечебного учреждения. Рекомендации Американской ассоциации сердца 2020 года максимально упрощают алгоритм для волонтеров-немедиков: для начала СЛР на месте происшествия достаточно регистрации агонального дыхания, а саму СЛР можно проводить методом непрерывной компрессии. Эти особенности следует учитывать при обучении волонтеров основам СЛР.

Ключевые слова: сердечно-легочная реанимация; непрерывные компрессии

Реаниматология — одна из самых молодых наук в сфере медицины. Каждые 3–5 лет публикуются изменения протоколов сердечно-легочной и мозговой реанимации, которые иной раз радикально изменяют наши взгляды на комплекс реанимационных мероприятий.

Базовые приемы сердечно-легочной реанимации (СЛР) могут проводиться любым обученным человеком за пределами лечебного учреждения и не требуют ничего, кроме мануальных навыков. Однако менее 40 % пострадавших в состоянии клинической смерти получают СЛР до прибытия скорой помощи, а автоматический наружный дефибриллятор используется менее чем в 12 % случаев [1].

Согласно современным рекомендациям Американской ассоциации сердца (American Heart Association, АНА), первым шагом в цепочке выживания на догоспитальном этапе является раннее начало СЛР свидетелями происшествия. При этом методы диагностики клинической смерти как на догоспитальном, так и на госпитальном этапе за последние десять лет кардинально изменились.

Опираясь на старые представления об ошибках и опасностях при проведении СЛР, для диагностики клинической смерти, как правило, используют прием «вижу — слышу — ощущаю», согласно которо-

му при подозрении на клиническую смерть следует сначала оценить уровень сознания, затем — адекватность дыхания, затем — наличие пульса на крупных магистральных сосудах и лишь после этого перейти к проведению компрессий грудной клетки и искусственных вдохов. При этом все признают, что на диагностику остановки кровообращения следует отводить не более 10 секунд. Но проведение всех этих мероприятий за 10 секунд просто технически невозможно. Попытки совместить оценку пульса с оценкой дыхания не дают ничего, они лишь затрудняют оказание помощи. Более того, при проведении хронометража оказывается, что прием «вижу — слышу — ощущаю» невозможно провести качественно за 10 секунд. Кроме того, для проведения этого приема необходимо близко наклониться ко рту и носу пациента, что небезопасно в условиях пандемии коронавирусной инфекции COVID-19.

Прием «вижу — слышу — ощущаю» был исключен из алгоритма СЛР еще в 2010 году. В рекомендациях АНА 2010 года уже указывалось, что медикам на месте происшествия не следует тратить время на попытки оценить пульс на магистральных артериях, поскольку без соответствующего обучения это сделать затруднительно. Медикам следует предполагать клиническую смерть во всех случаях, когда человек внезапно теряет

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojnij»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Криштафор Дар'я Артурівна, асистент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: shredderine@gmail.com, тел. +38(066)4078484.

For correspondence: Daria Krishtafor, Assistant at the Department of anesthesiology, intensive care and emergency medicine of faculty of postgraduate education, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: shredderine@gmail.com, phone +38(066)4078484.

сознание и падает, или когда пострадавший без сознания неадекватно дышит [2]. Для снижения риска передачи COVID-19 Американская ассоциация Красного Креста рекомендует немедикам ограничиться визуальной оценкой дыхания, без приближения к лицу пациента [3].

Рекомендации 2020 года подтверждают положение 2010 года, указывая, что риск осложнений при выполнении СЛР немедиками у пациента без остановки кровообращения гораздо ниже, чем при отказе от СЛР у пациента с остановкой кровообращения. Более того, анализируя первоначальный тренинг студентов-медиков, которые только осваивают элементы СЛР, отмечают, что глубина компрессии у неопытного реаниматора такова, что вряд ли приведет к травматизации [1].

Для медицинских работников рекомендация обратная и предполагает только оценку пульса на магистральных сосудах в течение 10 секунд [1, 2].

Нередко ошибки допускаются при выборе точки компрессии. Большинство волонтеров проводит компрессию в средней трети грудины. Однако левый желудочек располагается несколько ниже межсосковой линии, и его проекция приходится на нижнюю половину грудины [4]. К.С. Cha (2013) показал лучшую эффективность (по пиковому и среднему артериальному давлению и экспираторному CO_2) при выполнении компрессий в нижней трети грудины по сравнению с серединой [5]. В то же время чересчур низкое расположение рук может привести к давлению на мечевидный отросток и его перелому, что также следует оговаривать. Протокол Basic Life Support 2020 года у взрослых рекомендует выполнять компрессии в нижней половине грудины [6].

Положение тела реаниматора также имеет гораздо большее значение, чем можно предположить. При приложении давления в косом направлении по отношению к больному даже при правильной точке давления параллелограмм сил неизбежно вызовет косое смещение грудной клетки и перелом ребер.

Чаше ошибки допускаются при проведении искусственных вдохов методом «рот в рот». В большом количестве случаев, особенно если реанимацию проводит мужчина, развивается в лучшем случае гипервентиляция, а иногда и регургитация. К этому приводит неумение и непонимание необходимости контроля за объемом вдвухаемого воздуха. Начало подъема грудной клетки уже говорит о достаточном объеме вдоха. Кроме того, проведение искусственных вдохов немедиками приводит к увеличению пауз между компрессиями и более высокому числу осложнений, а осознание необходимости подвергать себя опасности инфицирования при вдохах — к меньшей готовности начинать СЛР. В связи с этим еще в 2010 году для использования свидетелями происшествия во внегоспитальных условиях был официально предложен метод непрерывных компрессий (hands-only/compressions-only CPR) [2]. Проведенные исследования, которые сравнивали метод непрерывных ком-

прессий и классическую СЛР, продемонстрировали увеличение частоты проведения СЛР немедиками на месте происшествия без существенной разницы в выживаемости [7, 8]. Рекомендации 2020 года поддерживают это нововведение и советуют продвигать и поощрять метод непрерывных компрессий. Это особенно актуально на фоне пандемии коронавирусной инфекции COVID-19.

Таким образом, рекомендации АНА 2020 года подтверждают более ранние положения, призванные максимально упростить СЛР для волонтеров-немедиков:

— для начала СЛР на месте происшествия достаточно регистрации агонального дыхания;

— метод непрерывных компрессий не менее эффективен, чем традиционная СЛР с чередованием компрессий и вдохов, и вместе с тем повышает как готовность проводить СЛР, так и ее эффективность.

Эти особенности следует учитывать при обучении волонтеров основам СЛР.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. American Heart Association. Highlights of the 2020 American Heart Association Guidelines for CPR and ECC. Dallas, USA, 2020. 29 p.
2. American Heart Association. Highlights of the 2010 American Heart Association Guidelines for CPR and ECC. Dallas, USA, 2010. 28 p.
3. The American Red Cross. First Aid/CPR/AED Care During COVID-19. 2021. URL: <https://www.redcross.org/take-a-class/coronavirus-information/first-aid-cpr-aed-care-during-covid-19>.
4. Shin J., Rhee J.E., Kim K. Is the inter-nipple line the correct hand position for effective chest compression in adult cardiopulmonary resuscitation? *Resuscitation*. 2007. Vol. 75. P. 305-310.
5. Cha K.C., Kim H.J., Shin H.J. et al. Hemodynamic effect of external chest compressions at the lower end of the sternum in cardiac arrest patients. *J. Emerg. Med.* 2013. Vol. 44. P. 691-697.
6. Olasveengen T.M., Mancini M.E., Perkins G.D. et al. Adult basic life support: 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2020. Vol. 142 (suppl. 1). P. S41-S91.
7. Bobrow B.J., Spaite D.W., Berg R.A. et al. Chest compression-only CPR by lay rescuers and survival from out-of-hospital cardiac arrest. *JAMA*. 2010. Vol. 304. P. 1447-1454.
8. Panchal A.R., Bobrow B.J., Spaite D.W. et al. Chest compression-only cardiopulmonary resuscitation performed by lay rescuers for adult out-of-hospital cardiac arrest due to non-cardiac aetiologies. *Resuscitation*. 2013. Vol. 84. P. 435-439.

Получено/Received 25.01.2021

Рецензировано/Revised 05.02.2021

Принято в печать/Accepted 12.02.2021 ■

D.A. Krishtafor, D.M. Stanin
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Aspects of modern volunteer training in cardiopulmonary resuscitation

Abstract. Basic cardiopulmonary resuscitation (CPR) measures can be performed by any trained person in an out-of-hospital setting. The 2020 American Heart Association recommendations simplify the algorithm for non-medical volunteers: to start CPR at the scene, it's enough to register agonal breathing, and CPR it-

self can be performed in compression-only mode. These features should be taken into account when teaching volunteers the basics of CPR.

Keywords: cardiopulmonary resuscitation; cardiopulmonary resuscitation; compression-only CPR; hands-only CPR

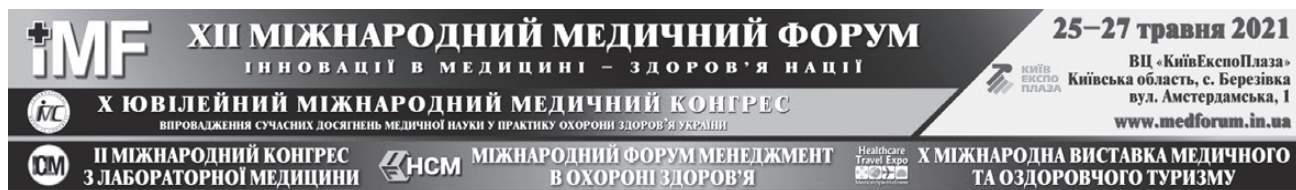
Криштафор Д.А., Станін Д.М.
Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Особливості сучасного навчання волонтерів проведенню серцево-легеневої реанімації

Резюме. Базові заходи серцево-легеневої реанімації (СЛР) може проводити будь-яка навчена людина поза межами лікувального закладу. Рекомендації Американської асоціації серця 2020 року максимально спрощують алгоритм для волонтерів-немедиків: для початку СЛР на місці події достат-

ньо реєстрації агонального дихання, а саму СЛР можна проводити методом безперервної компресії. Ці особливості слід враховувати при навчанні волонтерів основам СЛР.

Ключові слова: серцево-легенева реанімація; безперервні компресії



XII Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації»

25–27 травня відбулася головна медична подія 2021 року — Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації».

Попри карантинні обмеження, перенесення заходів, складнощі, спричинені пандемією COVID-19, та жорсткі вимоги МОЗ України цього року, у новій локації — виставковому центрі «КиївЕкспоПлаза», що знаходиться у передмісті Києва (с. Березівка, вул. Амстердамська, 1), Група компаній LMT з успіхом провела довгоочікувану зустріч представників охорони здоров'я.

Радість від зустрічі та присутності на заході особисто відчувалася навіть під захисними масками. Нарешті медична спільнота зустрілася офлайн — це були три насичені дні, присвячені охороні здоров'я України!

Фахівці мали можливість ознайомитися з медичним та лабораторним обладнанням, сучасним інструментарієм, широким асортиментом медичних меблів, лабораторним посудом, медичним одягом, витратними матеріалами тощо, завести нові знайомства, провести переговори з компаніями-учасниками та отримати найкращі пропозиції від закордонних та вітчизняних виробників.

Щодня відбувалися ділові зустрічі, професійні консультації на стендах компаній, фахівці з усіх регіонів України обмінювалися особистим досвідом, безперервно проходили науково-практичні заходи з підвищення кваліфікації, лікарі вели конструктивний діалог із представниками МОЗ України та органами місцевої влади.

Захід проводився за підтримки Комітету Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування, Міністерства охорони здоров'я України, Державної служби України з лікарських засобів і контролю за наркотиками, Київської міської державної адміністрації, Департаменту охорони здоров'я Київської обласної державної адміністрації, Національної служби здоров'я України.

Організатори: Національна академія медичних наук України, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Група компаній LMT.

Співорганізатори: Національна академія наук України, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Всеукраїнська асоціація клінічної хімії та лабораторної медицини.

Посол форуму: Сорока Іван Миколайович.

Офіційний партнер форуму — Український медичний клуб.

Компанії-партнери: «Protech Solution Ukraine», «RH», «Philips», «Амбулатория.com», «Укрдіагностика», «AMED», «НИКАТОР», «Лабвіта», «Ксенко», компанія «Кінд», «Мед Ексім», «ХЛР», «LIEBHERR», Міжнародна школа технічного законодавства та управління якістю (ISTL), «Модем 1», «УКРОРГСИНТЕЗ», «МЕДАПАРАТУРА» та інші.

До підготовки долучилися профільні медичні асоціації, громадські об'єднання, вищі медичні навчальні заклади. Захід підтримали ЗМІ України та зарубіжжя, інтернет-портали та інші інформаційні ресурси.

ОДНОЧАСНО ВІДБУЛИСЯ: Міжнародний форум «Менеджмент в охороні здоров'я», Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», Міжнародний конгрес з лабораторної медицини, Міжнародна виставка медичного та оздоровчого туризму, SPA&Wellness — Healthcare Travel Expo.

У перший день відбулася урочиста церемонія офіційного відкриття заходів.

З привітальними словами виступили:

— заступниця міністра охорони здоров'я України **Ірина Володимирівна Микичак**;

— директорка Департаменту охорони здоров'я Київської обласної державної адміністрації **Олена Володимирівна Єфіменко**;

— віцепрезидент Національної академії медичних наук України **Володимир Миколайович Коваленко**;

— проректор з науково-педагогічної та лікувальної роботи Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика **Раїса Олександрівна Моїсєєнко**;

— директорка Департаменту комунікацій Національної служби здоров'я України **Тетяна Олександрівна Бойко**;

— президент ГО «Український медичний клуб», заслужений працівник охорони здоров'я України, посол Міжнародного медичного форуму **Іван Миколайович Сорока**.

Серед почесних гостей були присутні представники обласних та міських департаментів охорони здоров'я, керівники державних установ МОЗ та НАМН України, завідувачі кафедр НУОЗУ імені П.Л. Шупика, ректори вищих медичних навчальних закладів, президенти медичних асоціацій, представники об'єднаних територіальних громад, директори компаній — учасників виставок, кращі фахівці галузі охорони здоров'я, представники ЗМІ.

Міжнародна виставка охорони здоров'я MedicaExpo

Під час виставки компанії на своїх стендах презентували повний спектр медичного та лабораторного обладнання, новітньої техніки, інструментарію, медичних меблів, медичного одягу, витратних матеріалів, виробів медичного призначення тощо.

Міжнародна фармацевтична виставка PharmaExpo

Працювала експозиція лікарських препаратів, парафармацевтичної продукції, медичних виробів тощо. Відвідувачі отримали можливість дізнатися про комплексне оснащення аптек, послуги для фармацевтичного ринку.

Серед учасників виставок — виробники та постачальники обладнання, медичних товарів і фармацевтичних продуктів для медичних закладів різного профілю: «AERTI», «ALISON GROUP», «AMED», «Art Metal Furniture», «Cherokee_Ukraine», «Doktoram.com», «EUROMED Фундація», «EximLab», «Greenway», «KOTRA», «Liebherr», «RH», представництво «Schiller AG» в Україні, «Vostok-V», Центр слухової реабілітації

«АВРОРА», «АЕРЕКС», «Аналітек», «АСАП ГРЕЙД», «АСКМ ГРУП», «Астравір Текнолоджі», «Аурафікс Україна», «БЕРЕШ ФАРМА», «Ваше Здоров'я Трейдинг», «ВЕГА МЕДІКА», «Головна Мануфактура», група «Венето», Центр інформаційних технологій ДАМУ, «ДІАЛАБСЕРВІС», «ЕКСІМ», «Медична компанія ЕМПІРІКА», «Ерба Діагностикс Україна», «Зетамед», «ЗЕТ ТЕХНІКС», «ІМЕСК», корпорація «Інноваційні технології», «Калина компанія з розвитку бізнесу», «Каммед», «Категорум», «Квайссер Фарма Україна», компанія «Кінд», «КОР-Медікал», «Ксеніум — центр лікувального ксенону», «ЛАБВІТА», «Лабораторія Комплексних Рішень», «Лаб-Універсум», «ЛЕДУМ», «ЛОРАН ГРУП», «МД СОЛЮШНЗ», «Мед Ексім», «Мед Пром», «МЕД ТЕКНОЛОДЖІ», «МЕДАКАДЕМІЯ», «МЕДІКОМ-Україна», «МЕДІСПОРТ», «Медістор», «Медіцинат», «МЕДРЕХАБ», «МедЦентр+», Міжнародна школа технічного законодавства та управління якістю, МК «Квертімед-Україна», МК «Сономедика», «МУКОС Фарма», «Натуральні Есенції», «Нафталан Фарм Груп», «Нікатор», «НМТ», «Ом-Технологія», «Партнер Декор», «Поліпромсинтез», Полтавський завод медичного обладнання та інструментів, Польська туристична організація, «Провіденс Медіка», «Пром Стандарт», «ПРОТЕК СОЛЮШНЗ ПЛЮС», «Протек Солюшнз Україна», «РедМед», «Синтезит», «СКАЙ МЕДІКА», «Терра-Мед», «ТехМедКонтракт», «Ті Джі Хелс», «Топлайн Медікал Юніформ», «Тростини України», «УКР ДІАГНОСТИКА», Українська академія біологічної медицини, «УКРБІОЛАБ», «Харвінд», «ХЛР», Центр Капралова, Центр роботизованої хірургії, «Юкреїніан Вітамінс Груп», «Юнекс Україна», «ЯНЧЕНКО КЛІНІКА» та багато інших.



Заходи з підвищення кваліфікації медичних фахівців

Науково-практична програма форуму реалізується в рамках **X Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» та Міжнародного конгресу з лабораторної медицини.**

Конгреси внесено до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2021 році», затвердженого НАМН та МОЗ України.

Кожен мав змогу поповнити свої знання й опанувати нові навички у форматі науково-практичних конференцій, семінарів, фахових шкіл та майстер-класів. Усе ж таки офлайн-заходи — це яскраві враження, обмін досвідом, живе спілкування, генерація оригінальних ідей, практичне знайомство з технологічними інноваціями та **головне — пошук спільного розв'язання гострих проблем.**

Загалом відбулися понад 40 науково-практичних заходів, 6 шкіл та 49 майстер-класів за напрямками: «Організація і управління охороною здоров'я», «Приватна медицина», «Лабораторна медицина», «Радіологія», «Загальна практика — сімейна медицина», «Терапія, кардіологія, неврологія, гастроентерологія», «Медицина невідкладних станів та медицина катастроф», «Хірургія, нейрохірургія», «Травматологія та ортопедія», «Онкологія», «Акушерство і гінекологія, репродуктологія», «Фізична терапія та медична реабілітація», «Дерматовенерологія», «Сестринська справа», «Організація та управління фармацією».

З успіхом відбулася **школа керівника закладу охорони здоров'я**, організована кафедрою менеджменту охорони здоров'я НМУ імені О.О. Богомольця, на чолі з Парієм Валентином Дмитровичем. Медичні директори та їх заступники розглянули систему управління медичним підприємством, забезпечення безпеки лікарень за умов надзвичайних ситуацій, підвищення ефективності оцінювання персоналу в умовах перебудови системи охорони здоров'я, особливості організації кодування за системою ДСГ випадків лікування в умовах багатопрофільної лікарні та багато інших питань.

Реформування системи фінансування охорони здоров'я, нові бюджетні відносини в умовах територіально-адміністративної реформи, перепрофілювання багатопрофільної лікарні в інфекційний шпиталь, фінансування первинної медичної допомоги, управлінські документи для успішної роботи медзакладу — ці та інші питання були розглянуті на науково-практичній конференції з міжнародною участю **«Фінансове забезпечення охорони здоров'я України»**, організований кафедрою управління охороною здоров'я та публічного адміністрування НУОЗУ імені П.Л. Шупика.

Під час конференції **«COVID-19 — глобальний виклик медицині і суспільству. Уроки. Висновки. Можливості для національної системи медобслуговування»**, організаторами якої є Національна лікар-

ська рада України та Українська медична експертна спільнота, відбувся діалог між медичними директорами, їх заступниками та керівниками структурних підрозділів лікувальних закладів різного медичного профілю.

Вперше до організаторів заходів конгресу долучилася ГО «Асоціація працівників системи охорони здоров'я «Медичні лідери», що на високому рівні провела семінар **«Як стати кращим у медичній галузі/медичній професії»**. Учасники семінару окреслили переваги та ризики окремих рішень, розглянули критерії успішності лікарської спеціальності, презентували платформи розвитку компетенцій та обміну досвідом, а також отримали відповіді на всі поставлені запитання.

Зустріч генеральних директорів, медичних директорів, юристів, керівників та власників приватних клінік відбулася на семінарі-практикумі **«Медична практика в особливих умовах: реформи, карантин, перевірки, БПР»** (організатор — журнал «Практика управління медичним закладом»). Розглядалися питання ліцензування медичної практики, зміни до ліцензії: розширення, звуження та призупинення медпрактики, ліцензійний реєстр МОЗ України, особливості отримання витягу із ліцензійного реєстру, організаційні, кадрові та інші проблеми у закладах охорони здоров'я у зв'язку із пандемією COVID-19, планові та позапланові перевірки закладів охорони здоров'я в умовах пандемії COVID-19, особливості оформлення запитів, виписок, копій, витягів чи надання оригіналів медичних документів: що повинен знати керівник закладу, та інші не менш важливі питання.

Вперше на Міжнародному медичному конгресі консалтингове агентство «Medical Business Expert» організувало конференцію **«Фінанси для медицини та управління командою — скелет бізнесу»**. Учасники конференції почули про мінуси та плюси медичного бізнесу, проаналізували результативність через CashFlow, P&L, Balance, розглянули правдиву картину амортизації та коштів-дивідендів власника.

Для представників МОЗ, керівників МЦ, завідувачів відділень, ФОП, лікарів юридична компанія «Медконсалтинг» організувала відкриту консультацію на тему **«Дотримання ліцензійних умов провадження медичної практики — нові правила, зміни, вимоги»**. Провідні спеціалісти у галузі медичного права Антоніна Нижник та Юлія Нахімчук розповіли про нові правила та вимоги щодо повідомлення про зміну даних, зміни в законодавстві, про штрафи та позапланові перевірки МОЗ, відповіли на безліч запитань та надали корисні поради.

Всеукраїнська школа ультразвукової та функціональної діагностики: краще один раз побачити, ніж сто разів почути. Учасники школи дізналися про нові підходи до УЗ-еластографії та стеатометрії печінки від ТОВ «АФС Медичтехнік», протокол ультразвукового дослідження легень при діагностиці COVID-19 від компанії «Protech Solutions Ukraine»,

УЗД шкіри в естетичній медицині від компанії «Мед Ексім». Представник ТОВ «Нікатор» розповів про високочастотну ультразвукову візуалізацію шкіри — новий стандарт діагностики. Принципи УЗД опорно-рухового апарату розглянув експерт від ТОВ «МЕДАКАДЕМІЯ». Досвідом роботи з апаратом УЗД SmartUs EXT-1M в медичній практиці поділилися фахівці компанії «ЕКСІМ». Компанії бізнесу слухачам школи продемонстрували своє сучасне обладнання у дії, інноваційні розробки та новинки. Організаторами школи стали: Українська асоціація фахівців ультразвукової діагностики, Група компанії LMT, компанії ринку.

З успіхом пройшла науково-практична конференція **«Наукові та практичні питання радіології в Україні»**, організована кафедрою радіології НУОЗУ імені П.Л. Шупика, що зібрала повний зал слухачів. Окрім цього, конференція транслювалася онлайн, що дало змогу спеціалістам долучитися до діалогу та прослухати цікаві доповіді.

Значення променевої діагностики та променевої терапії в сучасних методах лікування розглянули на семінарі від ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України».

Лікарів ультразвукової діагностики, радіологів, рентгенологів, онкологів зібрала науково-практична конференція **«Діагностичні можливості мультипараметричних технологій високопольної МРТ у клінічній практиці»**, організована ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України».

Сьомий рік поспіль терапевти та сімейні лікарі зустрічаються на **VII терапевтичній школі «Сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики захворювань внутрішніх органів»**, яку організовує кафедра терапії НУОЗУ імені П.Л. Шупика.

Інститут сімейної медицини НУОЗУ імені П.Л. Шупика, МГО «Міжнародна асоціація «Здоров'я суспільства» зібрани сімейних лікарів на Всеукраїнському семінарі **«Мультидисциплінарний підхід в сімейній медицині — COVID-19»**.

Учасники форуму від ТОВ «Центр слухової реабілітації «АВРОРА» на своїй конференції **«Скринінг та діагностика порушень слуху. Сучасне аудіометричне обладнання»** розповіли про слуховий скринінг новонароджених та обладнання для його проведення, методи обстеження стану середнього вуха та функції евстахієвої труби, про широкополосну тимпанометрію та багато іншого.

Кафедра неврології № 2 НУОЗУ імені П.Л. Шупика для неврологів та сімейних лікарів підготувала цікаву науково-практичну конференцію **«Сучасні підходи в діагностиці та лікуванні неврологічної патології»**, а молоді вчені ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС розповіли про сучасні досягнення і перспективи розвитку профілактичної та клінічної медицини.

Фахівців служби екстреної медичної допомоги, медичних працівників бригад швидкої та невідкладної медичної допомоги, приймальних відділень

лікарень зібрав симпозиум **«Актуальні питання екстреної медицини та медицини катастроф»**, що цього року проходив у онлайн- та офлайн-форматі. Організаторами заходу стали: НУОЗУ імені П.Л. Шупика (кафедра медицини невідкладних станів, кафедра медицини катастроф та військово-медичної підготовки); Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф міста Києва; Харківська медична академія післядипломної освіти (кафедра медицини невідкладних станів та медицини катастроф); Запорізька медична академія післядипломної освіти (кафедра медицини невідкладних станів і цивільного захисту); ВГО «Всеукраїнська асоціація працівників швидкої, невідкладної медичної допомоги та медицини катастроф»; Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги.

У рамках **школи екстреної медичної допомоги** відбулася низка майстер-класів, де були розглянуті та продемонстровані на прикладах: серцево-легенева реанімація за допомогою приладів для реанімації та рятувальних пристроїв, особливості проведення протоколу серцево-легеневої реанімації та зовнішньої зупинки кровотечі в тактичних умовах, базова підтримка життя дітей.

За напрямом **«Хірургія, нейрохірургія»** відбулася науково-практична конференція **«Мультидисциплінарне ведення хронічних больових синдромів»** (організатори — ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», ДУ «Інститут урології НАМН України», клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, Українська асоціація з вивчення болю, ГО «Український інститут дослідження болю»). **Спонсором напряму виступила компанія «КОР-Медікал»**.

Сучасними здобутками Інституту ім. проф. М.І. Ситенка у лікуванні дітей з патологією опорно-рухової системи поділилися із слухачами представники ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України».

Питання діагностики та лікування плоскої стопи були розглянуті на науково-практичній конференції ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України».

Безліч питань, жваві дискусії, цікаві доповіді, сучасні методи лікування обговорювалися на науково-практичній конференції **«Стан діагностики злоякісних новоутворень в Україні: проблеми та шляхи подолання»** (організатор — Національний інститут раку).

Співробітники науково-дослідного відділення променевої діагностики Національного інституту раку на науково-практичній конференції **«Променева діагностика та оцінка ефективності лікування найбільш розповсюджених злоякісних пухлин органів малого таза»** розглянули актуальні питання променевої діагностики та оцінки ефективності лікування найбільш розповсюджених злоякісних пухлин, сучасні діагностичні методи в плануванні та оцінці ефективності лікування метастатичної форми коло ректального раку, можливості променевих методів у виявленні MTS-ураження при поширеному раку

сечового міхура та поширеному раку передміхурової залози та багато інших важливих питань.

Привернув увагу та залучив до активної участі реабілітологів, масажистів, мануальних терапевтів, лікарів відновної та спортивної медицини навчальний та SPA-реабілітаційний Центр Капралова на чолі із Сергієм Капраловим на своїх конференціях. Слухачі дізналися про авторські методики реабілітації за допомогою спеціальних вправ, масажерів та аплікаторів.

Відділення планування сім'ї та реабілітації репродуктивної функції жінок ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» провело науково-практичну конференцію **«Гіперпроліферативний синдром та репродуктивне здоров'я жінки: сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики»**, на якій були розглянуті питання доброякісної патології молочних залоз, лейоміоми матки та безплідність, психосоматичні проблеми, ендометріоз і фертильність та інші.

Спеціалісти ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» на науково-практичній конференції поділилися здобутками та розповіли про перспективи перинатальної неврології в Україні.

Не менш цікавою була науково-практична конференція **«Вагітність і пологи високого ризику»** від кафедри акушерства і гінекології № 2 НМУ ім. О.О. Богомольця, де було розглянуто низку актуальних питань.

Сучасними здобутками дерматовенерологічної науки та їх впровадженням в практику охорони здоров'я поділилися з лікарями дерматовенерологами, косметологами, сімейними лікарями, онкологами експерти ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України».

Традиційно з успіхом відбулася **школа медсестринства**, яку організували Асоціація медичних сестер України та Група компаній LMT. Що потрібно знати медичній сестрі, особливості підготовки спеціалістів з невідкладної медичної допомоги в медсестринстві, особливості вакцинації в умовах COVID-19, мінімізація ризиків передачі інфекцій при наданні медичної допомоги, TIME-concept у догляді трофічних ран — ці та інші питання розглядалися у рамках школи. Також були проведені майстер-класи з невідкладної медичної допомоги.

Семінар **«Дозвільна документація для легального розміщення медичних виробів на ринку. Ринковий нагляд»** зібрав розповсюджувачів медичних виробів. Організатор — Український науковий інститут сертифікації розповів слухачам про основні засади проведення ринкового нагляду та контролю за медичними виробами, процедури оцінки відповідності, тимчасові зміни правил увезення медичних виробів та засобів індивідуального захисту для боротьби з COVID-19, вимоги до супровідної документації.

II Міжнародний конгрес з лабораторної медицини

Відвідувачі мали змогу почути про новинки лабораторного обладнання, побачити їх на власні очі, протестувати та ознайомитися з особливостями їх практичного застосування, побудувати довгострокові ділові відносини між виробниками та поставальниками лабораторного обладнання.

У рамках конгресу відбувалися науково-практичні заходи, де спеціалісти галузі лабораторних досліджень почули актуальну інформацію від експертів, обмінялися досвідом та підвищили свою кваліфікацію.

Завідувачів КДЛ, фахівців лабораторної медицини, правління та членів ВАКХЛМ, голів регіональних осередків ВАКХЛМ зібрала дводенна науково-практична конференція з міжнародною участю **«Стан та перспективи розвитку лабораторної медицини в Україні»**, організаторами якої є кафедра клінічної лабораторної діагностики НУОЗУ імені П.Л. Шупика; ГО «Всеукраїнська асоціація клінічної та лабораторної медицини». На конференції було розглянуто актуальні питання підготовки спеціалістів лабораторної медицини, сучасні виклики в контексті боротьби з пандемією COVID-19, актуальні проблеми сучасної лабораторної діагностики, сучасні технології в лабораторній медицині та багато інших. Спонсором заходу виступила компанія **«STARLAB»**.

З успіхом відбувся круглий стіл **«Пункт забору зразків медичної лабораторії в системі менеджменту відповідно до вимог ДСТУ EN ISO 15189:2015»**, організований ТОВ «Навчально-методичний центр «Міжнародна школа технічного законодавства та управління якістю» (ISTL). У першій частині учасники дискутували на тему «Преаналітичні процеси медичної лабораторії відповідно до вимог ДСТУ EN ISO 15189:2015. Вимоги до пункту забору зразків медичної лабораторії», а у другій частині круглого столу відбулася робота в групах на тему «Внутрішні чинники, що впливають на якість роботи медичної лабораторії, зокрема пункту забору зразків медичної лабораторії». Усі учасники круглого столу отримали **сертифікат ISTL** з кваліфікацією «Менеджер з якості медичної лабораторії відповідно до вимог ДСТУ EN ISO 15189:2015».

Актуальні питання діагностики та лікування гематологічних захворювань були висвітлені на науково-практичній конференції від ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», кафедри гематології та трансфузіології НУОЗУ імені П.Л. Шупика.

Співробітники ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» на своїй конференції **«Інфекційні хвороби у сучасному світі: епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека»** розглянули ситуацію з COVID-19 в Україні і світі, обговорили епідеміологічні моделі прогнозування поширення інфекційних хвороб на прикладі COVID-19, кору, ВІЛ-інфекції

та ВГС в Україні, проаналізували особливості поширення COVID-19 серед дитячого населення.

Фахівців з лабораторної медицини, лікарів-клініцистів зібрала науково-практична конференція **«Проблеми і перспективи розвитку лабораторної медицини в сучасних умовах»**, організована Науково-координаційним управлінням та міжінститутським Референтним лабораторним центром НАМН України, ВАКХЛМ.

Спеціалістів національної системи крові, лікарів-лаборантів, лікарів усіх спеціальностей, які залучені в організацію трансфузіологічної служби в закладах охорони здоров'я та надання послуг з трансфузії компонентів крові, зібрала фахова школа з міжнародною участю **«Прикладні питання діяльності суб'єктів системи крові та забезпечення трансфузіологічної допомоги»**, організаторами якої є КНП «Київський міський центр крові» виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації); кафедра гематології та трансфузіології НУОЗУ імені П.Л. Шупика; ДУ «Український центр трансплант-координації МОЗ України»; ВГО «Асоціація служби крові України»; ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України». На конференції були розглянуті питання стандартизації та забезпечення якості заготівлі, переробки, тестування і зберігання донорської крові та компонентів крові, трансфузіологічної допомоги в закладі охорони здоров'я та прикладні питання суміжних напрямів.

У другий день конгресу відбувся авторитетний практичний захід — **Українська лабораторна школа**, де проходили майстер-класи на діючому обладнанні з можливістю тестування, порадами та практичними нюансами використання, а також кваліфікованими консультаціями експертів галузі. Організаторами школи є: НАМН України; лабораторна та метрولوгічна служба НАМН; міжінститутський Референтний лабораторний центр НАМН; Всеукраїнська асоціація клінічної хімії та лабораторної медицини; Група компаній LMT, компанії ринку.

Організатор школи менеджера з якості за стандартом ДСТУ EN ISO 15189:2015. Нові виклики — журнал «Лабораторна справа» зібрав повний конференц-зал фахівців медичних лабораторій. Були розглянуті міжлабораторні порівняння у системі інтерпретації результатів досліджень, оцінка компетентності персоналу, зміни у випуску 78

ДКХП, класифікація молекулярних методів, керування інформацією лабораторії, відносини із замовником досліджень у надзвичайних обставинах та багато інших цікавих тем.

Учасник форуму «Ерба Діагностикс Україна» для фахівців провів майстер-клас на тему **«Можливості коагулометра ECL412 від рутинного гемостазу до D-димеру»**. Під час проведення майстер-класу були показані особливості і переваги роботи на напівавтоматичному коагулометрі ECL412, підготовка та проведення аналізу, продемонстровано всі можливості приладу як відкритої системи.

Учасники науково-практичних заходів конгресів отримали сертифікати про підвищення кваліфікації, що надають бали за критеріями нарахування балів безперервного професійного розвитку (БПР).

Одночасно з Міжнародним медичним форумом відбулися:

Міжнародний форум «Менеджмент в охороні здоров'я»

Форум на своїй професійній платформі об'єднав представників органів влади, керівників обласних та місцевих департаментів охорони здоров'я, керівників об'єднаних територіальних громад, власників і медичних директорів державних та приватних медичних закладів, керівників та представників бізнесу для конструктивного діалогу і обміну досвідом.

Х ювілейна міжнародна виставка медичного та оздоровчого туризму, spa&wellness — Healthcare Travel Expo

Виставка медичного туризму України, яка об'єднала лідерів галузі та дозволила налагодити довгострокове співробітництво на професійному міжнародному рівні, обмінятися досвідом, підвищити кваліфікацію фахівців за кордоном. У рамках виставки були представлені експозиції Польщі, Чехії, Казахстану, медичні та реабілітаційні центри, клініки, санаторно-курортні установи.

Заходи-2021 у цифрах

5500 м² виставкової площі
150 компаній-учасниць
Відвідали 6345 фахівців
95 науково-практичних заходів (конференції, семінари, школи, майстер-класи)
700 доповідачів — експертів галузі

До зустрічі на заходах 12–14 квітня 2022 року у ВЦ «КиївЕкспоПлаза»!

Приходьте та дізнавайтеся про все цікаве та сучасне у світі медицини!

WWW.MEDFORUM.IN.UA ■

30-та Міжнародна медична виставка

Public Health

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я



НАЙБІЛЬША МЕДИЧНА ПОДІЯ ОСЕНІ!

6-8

ЖОВТНЯ

2021

Київ, Міжнародний виставковий центр (М) Лівобережна



IX Міжнародна
виставка та конференція
медичного туризму



Міжнародна виставка
лабораторного обладнання,
інноваційних технологій
і рішень



VII Міжнародна виставка
стоматологічного обладнання
та матеріалів і серія науково-
практичних та бізнес-заходів

Організатор:

PREMIER

Тел.: +38 (044) 496 86 45

E-mail: ph@pe.com.ua

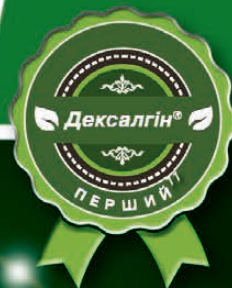
Безкоштовний квиток на сайті www.publichealth.com.ua

Ваш промокод ZASLAVSKYI

Симптоматичне лікування гострого болю^{1-3, *}

Дексалгін®

декскетопрофену трометамол



ШВИДКА³⁻⁵ та ЕФЕКТИВНА^{1, 6-10}
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®. Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить декскетопрофену трометамолу 25 мг, що еквівалентно декскетопрофену 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 декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю), та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим. Залежно від виду та інтенсивності болю рекомендована доза становить 12,5 мг (1/2 таблетки, вкриті 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 ефективної дози протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. Дексалгін® не передбачений для тривалої терапії, лікування триває, поки є симптоми. Одночасний прийом з іншим сполученням 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. Laboratorios Menarini S.A. Альфонс XII, 587, Барселона, 08918 Іспанія. А. Менаріні Мануфактурінг Логісткс енд Сервісес С.р.Л. В'я Кампо ді П'єве, 67108 Л'Аква (АК), Італія.
ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ. Склад: 1 мл розчину для ін'єкції містить декскетопрофену трометамолу 36,9 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг (одна ампула по 2 мл містить декскетопрофену трометамолу 73,8 мг, що еквівалентно декскетопрофену 50 мг). **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкції. **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 декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-П'ю), та інші. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим. 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 діб). Пациєнтів слід переводити на пероральне лікування анальгетиком, якщо це можливо. Побічні реакції можна скоротити за рахунок застосування найменшої ефективної дози протягом якомога коротшого проміжку 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® від 15.10.2020 №2338.

Виробник. Альфафарма С.П.А., вул. Енріко Фермі, 1 - 65020 Аяно (Пескара), Італія.
ДЕКСАЛГІН® САШЕ. Склад: декскетопрофену трометамолу. 1 однократний пакет містить декскетопрофену трометамолу 36,90 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг. **Лікарська форма.** Гранули для орального розчину. **Показання.** Короточасне симптоматичне лікування гострого болю від легкого до середнього ступеня тяжкості, наприклад, м'язово-скелетний біль, дисменорея та зубний біль. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до декскетопрофену, будь-якого іншого нестероїдного протизапального засобу (НПЗЗ) або до допоміжних речовин препарату. Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≤ 59 мл/хв). Тяжке порушення функції печінки (10-15 балів за шкалою Чайлда-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 скляній баночці 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.** Laboratorios Menarini S.A. Альфонс XII, 587, 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-Carpeta J, et al. Comparison of dexketoprofen trometamol and dipyrone in the treatment of renal colic. Clin Drug Invest 2003; 23:139-152. ⁵ Barbano 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 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 Mepredine 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 «декскетопрофен» (Market research system «Pharmstandard», ТОВ «Моріон», 2003-2020, Year 2003-2020, M01A market). ¹² <http://panacea.ua/> ¹³ Показання: симптоматичне лікування гострого болю від легкого до середнього ступеня (Дексалгін® та Дексалгін® саше) до болю середньої та високої (Дексалгін® ін'єкт) інтенсивності. ¹⁴ Пациєнтам особливих груп (літнього віку, при порушеннях функцій печінки легкого до помірного ступеня тяжкості, при порушеннях функцій нирок легкого ступеня тяжкості) дозу препарату слід підбирати індивідуально. Будь ласка, прочитайте повну інструкцію про лікарські засоби та ознайомтеся з повним переліком показань, протипоказань, побічних реакцій, способами та особливостями застосування препаратів Дексалгін® від 11.01.2019 №81, Дексалгін® ін'єкт від 15.10.2020 №2338, Дексалгін® саше від 13.04.2021 №721. ¹⁵ Дексалгін® не передбачений для тривалої терапії, лікування триває, поки є симптоми. ¹⁶ Дексалгін® ІН'ЄКТ призначений для симптоматичного лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату неможливе. ¹⁷ Дексалгін® ІН'ЄКТ призначений для короточасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2 діб). Пациєнтів слід переводити на пероральне застосування анальгетиком, якщо це можливо. ¹⁸ Дексалгін® САШЕ призначений тільки для короточасного застосування, необхідного для усунення симптомів.

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Представництво «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ІмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29,
тел.: (044) 354-1717, факс: (044) 354-1718