

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 17, № 7, 2021

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



МЕДИЦИНА[®] НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

Том 17, № 7, 2021

ІНТОКСИКАЦІЯ БЕНЗОЛОМ

СТАН ВОДНИХ СЕКТОРІВ
У ЖІНОК ІЗ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ
В ПЕРИПАРТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ
НОВОЇ КОРОНАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ COVID-19
У ХВОРИХ ПРИ ЇХ ГОСПІТАЛІЗАЦІЇ
ПІД ЧАС ЕПІДЕМІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД ВІКУ

БОЛЬОВИЙ СИНДРОМ У ПАЦІЄНТІВ
ІЗ ВОГНЕПАЛЬНИМИ ПОРАНЕННЯМИ КІНЦІВОК
ТА ПОСТТРАВМАТИЧНИМИ СТРЕСОВИМИ
РОЗЛАДАМИ

АНТИДОТИ
ПРИ ОТРУЄННІ СУРОГАТАМИ АЛКОГОЛЮ


Publishing house
www.mif-ua.com

МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ

**ТЕМА НОМЕРА:
ПРОБЛЕМИ
НЕВІДКЛАДНОЇ
МЕДИЦИНИ**

7



*«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, № 7, 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, № 7, 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 (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_iliyna@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 № 13 від 25.10.2021

Українською та англійською мовами

Свідectво 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. 8,60
Тираж 12 000 прим. Зам. 2021-mns-118

Адреса редакції:
Україна, 04107, м. Київ, а/с 74
Тел.: +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
Свідectво 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.

© ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії НАМН України», 2021

© Заславський О.Ю., 2021

Зміст

Сторінка редактора

Звернення головного редактора 5

Лекція

Ткачишин В.С.
Інтоксикація бензолом..... 7

Науковий огляд

Maria Dolma Santos, Kim Soon Oh,
Giustino Varrassi, Dinesh Nagrale
Мультимодальна аналгезія у випадку
післяопераційного болю в Азії:
огляд доказів з фокусом на декскетопрофен
і комбінацію фіксованих доз
трамадолу/декскетопрофену 12

Галушко О.А., Заграничний Т.С.
Застосування поглиначів вільних кисневих радикалів
едаравону у хворих на субарахноїдальний
крововилив (аналітичний огляд) 20

Мирошніченко В.П.
Чрезвычайная ситуация:
определения, проблемы и решения 25

Оригінальні дослідження

Клигуненко О.М., Марзан О.О.
Стан водних секторів у жінок із преєклампсією
в перипартальному періоді..... 30

Кучин Ю.Л., Горошко В.Р.
Больовой синдром у пацієнтів
із вогнепальними пораненнями кінцівок
та посттравматичними стресовими розладами 34

Трихліб В.І., Цюрак Н.Р., Беляєва К.П.,
Лисенко Т.І., Єрошенко А.О., Мартинчик О.С.
Особливості клінічних проявів нової
коронавірусної інфекції COVID-19
у хворих при їх госпіталізації під час епідемії
залежно від віку 42

Contents

Editor’s Page

Appeal of editor-in-chief 5

Lecture

V.S. Tkachyshyn
Benzene poisoning 7

Scientific Review

Maria Dolma Santos, Kim Soon Oh,
Giustino Varrassi, Dinesh Nagrale
Multimodal analgesia
for postoperative pain in Asia:
a review of evidence with clinical focus
on dexketoprofen and tramadol/dexketoprofen
fixed-dose combination..... 12

O.A. Halushko, T.S. Zahranynchnyi
Application of a free radical scavenger edaravone
in patients with subarachnoid
hemorrhage (review) 20

V.P. Miroshnychenko
Emergency: definitions,
problems and solutions..... 25

Original Researches

O.M. Klygunenko, O.O. Marzan
The body water compartments in women
with preeclampsia in the peripartum period 30

Yu.L. Kuchyn, V.R. Horoshko
Pain syndrome in patients
with gunshot wounds of the limbs
and post-traumatic stress disorders 34

V.I. Trykhlіb, N.R. Tsiurak, K.P. Beliaeva,
T.I. Lysenko, A.O. Yeroshenko, O.S. Martynchyk
Peculiarities of clinical manifestations
of the new COVID-19 coronavirus infection
in patients hospitalized during the epidemic
depending on their age 42

<i>Семененко С.І., Семененко А.І., Редькін Р.Г., Семененко І.Ф.</i>	<i>S.I. Semenenko, A.I. Semenenko, R.G. Redkin, I.F. Semenenko</i>
Оцінка молекулярної мішені адемолу методом хемоінформатики 47	Evaluation of molecular target of ademol by chemoinformatic method 47
Інтернет-огляд	Internet Review
Гіпотеза брадикинина 52	The bradykinin hypothesis 52
Прокальцитонін 55	Procalcitonin 55
Антидоти при отруєнні суроґатами алкоголю 57	Antidotes for alcohol surrogate poisoning 57
Медикаментозно-асоційована міопатія..... 62	Drug-induced myopathy 62
Офіційна інформація	Official Information
У Києві з успіхом пройшла ювілейна 30-та Міжнародна виставка Public Health 2021 67	The anniversary 30 th International Public Health 2021 Exhibition was successfully held in Kyiv 67
Вимоги до оформлення статей 69	Article submission guidelines 69
Медична книга 71	Medical book 71

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.7.2021.244586>

Уважаемые коллеги!

Время летит быстро, и наступила глубокая осень. Нам всем жалко расставаться с теплым солнышком, но впереди весна, и мы ее уже ждем... Да, совсем забыл: ведь скоро Новый год, а уже потом — весна...

А сейчас мы с вами держим в руках 7-й номер нашего любимого журнала. Материалы, опубликованные в этом номере, с точки зрения редакции, очень интересны и посвящены самым разнообразным проблемам медицины неотложных состояний. Это проблемы и COVID-19, и различных отравлений. Интересен, на наш взгляд, и интернет-обзор.

Ричард Бах, из книги «Карманный справочник Мессии»:

То, что происходит
вокруг тебя,
выбираешь ты сам.
Держись,
проживи свою жизнь
наилучшим известным
тебе образом,
и вскоре
ты поймешь,
в чем тут дело...

**Ваш главный редактор
проф. В.В. Никонов ■**



Галич Світлана Родіонівна — доктор медичних наук, професор, головний лікар з акушерства і гінекології медичної компанії Into-Sana. Автор понад 160 наукових і науково-публіцистичних статей, двох монографій.

Лейтмотив цієї книги — любов і вдячність. Любов автора до своєї професії акушера. І вдячність колегам-анестезіологам за нелегкі спільні будні, віддані надзвичайно важливій місії — порятунку життя матері й дитини. Автор книги — практикуючий лікар із понад тридцятирічним стажем роботи, а впродовж 25 років — викладач акушерства і гінекології в медичному виші. Тому в книзі і товариський погляд лікаря-акушера на лікаря-анестезіолога, і розповіді про спільні будні, про перемоги й поразки, про непрості, але важливі комунікації. У книзі ви знайдете спогади про анестезіологічних учителів, добрі й розумні книги, про гідні вчинки. Автор ділиться своїм баченням медицини взагалі й спеціальностей анестезіолога й акушера зокрема. Аналізує формування вітчизняної акушерської анестезіології. Знайомить нас із робочими буднями лікарів, їх проблемами й навіть курйозами. Реальні події переплітаються із казковими алегоріями, в основі яких — служіння медицині й пацієнтам.

АНЕСТЕЗИОЛОГИ ГЛАЗАМИ АКУШЕРА

Спеціальність анестезіолога вимагає максимально глибокої теоретичної і практичної підготовки, надзвичайно важливі вони і в акушерській практиці, де не тільки від знань, але й від людських якостей лікаря залежать життя матері й дитини. Книга занурює читача в нелегкі будні лікарів акушерів й анестезіологів, знайомить із складними клінічними ситуаціями, наслідок яких напряду залежить від злагодженої роботи команди медиків. Але в першу чергу це розповідь про відданих своїй справі людей, із якими автору пощастило працювати, про мудрих наставників, про честь і гідність у професії й у житті.

Залучення автора до описуваних подій, жива й емоційна манера викладу роблять книгу цікавою не тільки для професіоналів, а й для широкого кола читачів.

Замовити книгу можна на сайті www.bookvamed.com.ua

Тел.: +38(067) 325 10 26

УДК 613.62:616.099

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.7.2021.244587>

Ткачишин В.С.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Інтоксикація бензолом

Резюме. Бензол є представником групи ароматичних вуглеводнів і належить до групи кров'яних отрут, що викликають пригнічення кістковомозкового кровотворення з розвитком гіпопластичної або апластичної анемії. При впливі бензолу можуть розвиватися гострі та хронічні інтоксикації. У виробничих умовах проникнення бензолу і його гомологів в організм людини можливе через легені і неушкоджену шкіру. Симптоматика змін нервової системи і кістковомозкового кровотворення при гострому і хронічному впливі бензолу розрізняється. Гостра інтоксикація проявляється симптоматикою ураження центральної нервової системи із явищами загальних мозкових порушень, аналогічних до отруєння речовинами, що мають наркотичні властивості. Хронічна інтоксикація розвивається повільно, непомітно для хворого і характеризується ураженням кісткового мозку з порушенням процесів утворення клітин крові. Атиповою формою хронічної бензольної інтоксикації є розвиток бензольного лейкозу. Тому бензол відноситься до групи промислових канцерогенів. Типові форми гострої і хронічної бензольної інтоксикації неважко розпізнати. Для встановлення діагнозу бензольної інтоксикації насамперед необхідно мати дані, що підтверджують контакт хворого з бензолом. Важливе значення мають повторні дослідження периферичної крові, пункція кісткового мозку. Специфічних антидотів при бензольній інтоксикації немає. Проводиться симптоматичне лікування. Тому важливе значення має профілактика розвитку бензольної інтоксикації на виробництві до стадії виникнення глибоких необоротних порушень.

Ключові слова: бензол; гостра та хронічна інтоксикація; клінічні прояви; анемія; порушення кістковомозкового кровотворення; канцероген; лейкоз

Вступ

Бензол є представником групи ароматичних вуглеводнів і належить до групи кров'яних отрут, що викликають пригнічення кістковомозкового кровотворення з розвитком гіпо- або апластичної анемії. Аналогічно впливають на організм людини і його гомологи (толуол або метилбензол, ксилол, стирол). Введення радикалів у бензольне кільце часто змінює токсикологічні характеристики похідних бензолу. Хлорпохідні бензолу і його гомологи в цілому мають більш виражений подразнюючий вплив на слизові оболонки ока та дихальних шляхів і менш виражений вплив на систему крові і кровотворення. Аміно- та нітропохідні бензолу будуть розглядатися в окремій статті, оскільки мають значні відмінності від бензолу у їх впливі на організм людини.

У промисловості бензол використовується як розріджувач і розчинник фарб, смол, лаків, для виготовлення низки синтетичних продуктів. Дана група речовин є вибухонебезпечною, тому з них виготовляють вибухівку. Із дихлорбензолу, при зіткненні його парів

з полум'ям, утворюється бойова отруйна речовина фосген (COCl_2):



Бензол (C_6H_6) — рухлива, безбарвна, летка рідина зі специфічним ароматичним запахом (звідси назва — ароматичні вуглеводні). Гранично допустима концентрація бензолу становить 20 мг/м³. Легко розчиняється в спирті, ефірах, жирах, ліпідах і погано — у воді. З повітрям в об'ємній концентрації 1,5–8 % утворює вибухонебезпечну суміш.

При впливі бензолу можуть розвиватися гострі і хронічні інтоксикації [1, 2].

У виробничих умовах проникнення бензолу і його гомологів в організм людини можливе через легені і неушкоджену шкіру. При розвитку гострих інтоксикацій за короткочасного впливу бензол може бути виявлений у крові, мозку, печінці, наднирниках. При хронічному впливі на організм значна частина бензолу виявляється в жировій тканині і кістковому мозку.

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

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

Для кореспонденції: Ткачишин Володимир Степанович, доктор медичних наук, професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бул. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: tkachishin@i.ua; контактний телефон: +38 (097) 255-14-72.

For correspondence: Volodymyr Tkachishin, MD, PhD, Professor at the Department of propaedeutics internal medicine, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: tkachishin@i.ua; contact phone: +38 (097) 255-14-72.

Частина бензолу швидко виводиться з організму в незмінену вигляді через легені з повітрям, що видихається. Частина бензолу зазнає метаболізму в організмі за ланцюгом наведених реакцій: бензол (окиснення) → фенол, дифенол → гідрокінон → пірокатехін, оксигідрокінон → муконова кислота + SH-амінокислоти = меркаптурові кислоти + глюкуронова кислота → парні сполуки (виводяться з сечею).

Патогенез

Бензол при однократному інтенсивному впливі на організм людини з розвитком гострої інтоксикації призводить до ураження центральної нервової системи (ЦНС) і незначних проявів зі сторони системи крові і кровотворення. Найбільш тяжкі форми ураження ЦНС спостерігаються при гострих інтоксикаціях внаслідок прямого токсичного впливу бензолу на цю структуру. Зміни, що виникають у ЦНС за первинного впливу бензолу, в свою чергу, можуть рефлекторно впливати і на регуляцію кровотворення. Зокрема, короточасний лейкоцитоз у периферичній крові в таких випадках може бути віднесений до так званого перерозподільного лейкоцитозу внаслідок порушень центральної регуляції системи кровотворення.

Бензол, при тривалому його впливі на організм з розвитком хронічної інтоксикації, є отрутою політропної дії, але викликає переважно ураження кісткового мозку і ЦНС. При цьому реалізуються патогенетичні механізми, наведені у табл. 1.

Патологоанатомічна картина

При гострій інтоксикації бензолом виявляють застійне повнокров'я у головному мозку і внутрішніх органах (в легенях, плеврі, епікарді, очеревині, слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту), а також точкові крововиливи в них.

При хронічній інтоксикації бензолом спостерігаються крововиливи в шкіру, слизові і серозні оболонки, внутрішні органи, м'які мозкові оболонки, речовину великих півкуль мозку, його шлуночки, мозочок на фоні підвищеної проникності стінок кровоносних

судин. Виявляються різке загальне недокрив'я, периваскулярний склероз.

Кістковий мозок слизеподібної консистенції, жовто-рожевого кольору. Мікроскопічно виявляють гіпоплазію кісткового мозку, рідше — атрофію й аплазію. Іноді зберігаються вогнища кровотворення з вираженою гіперплазією кісткового мозку, що часто мають лейкоемічний характер.

Селезінка зменшена, з явищами гемосидерозу. Печінка незначно збільшена, з явищами жирової дистрофії, гемосидерозу, склерозу проміжної тканини, інфільтраціями з лімфоїдних і плазматичних клітин. У нирках дистрофічні зміни епітелію звивистих каналців.

Клінічна картина

Симптоматика змін НС і кістковомозкового кровотворення при гострому і хронічному впливі бензолу розрізняється.

Гостра інтоксикація проявляється симптоматикою ураження ЦНС із явищами загальних мозкових порушень, аналогічних до отруєння речовинами, що мають наркотичні властивості.

При легкому ступені гострої інтоксикації бензолом потерпілі знаходяться в стані легкої ейфорії. З'являються загальна слабкість, запаморочення, шум у вухах, головний біль, нудота, блювання, похитування при ходьбі. Усі зазначені явища нестійкі і повністю зникають протягом декількох годин після припинення контакту з токсичними речовинами.

При гострій інтоксикації середньої тяжкості на фоні наведених вище симптомів спостерігається неадекватна поведінка, занепокоєння, з'являється блідість шкірних покривів, знижується температура тіла, збільшується частота дихання, спостерігаються розлади серцево-судинної діяльності: частий, слабкого наповнення пульс, зниження артеріального тиску (АТ). Виявляють м'язові посмикування, тонічні і клонічні судоми, розширення зіниць, повну втрату свідомості, коматозний стан. Можливе повне одужання, іноді залишаються стійкі функціональні порушення нервової системи у вигляді астеновегетативного синдрому.

Таблиця 1. Механізми впливу й ефекти бензолу при його тривалому впливі на організм людини і розвитку хронічної інтоксикації

Механізм впливу	Ефект
Безпосередній прямий токсичний вплив бензолу на стовбурові (поліпотентні) клітини кісткового мозку	Пригнічення трьох ростків кровотворення (лейкопоетичного, мегакаріоцитарного та еритропоетичного)
Дефіцит сірковмісних амінокислот	Порушення процесів синтезу білків, дезоксирибонуклеїнової та рибонуклеїнової кислот, а також мітозу клітин в процесі кістковомозкового кровотворення
Зниження вмісту вітамінів групи В (В ₆ , В ₁₂)	Пригнічення дозрівання цитоплазми і прискорення дозрівання ядра клітин в процесі кістковомозкового кровотворення
Зниження вмісту вітаміну С	Порушення процесів згортання крові і підвищення проникності стінок капілярів
Безпосередній вплив бензолу і продуктів його перетворення в організмі на мітоз і хромосомний апарат кровотворних клітин	Розвиток неопластичних процесів у кістковому мозку з виникненням бензолних лейкозів
Безпосередній вплив бензолу на ЦНС	Розвиток нейродистрофічного симптомокомплексу

При тяжкому ступені гострої інтоксикації бензолом настає майже миттєва втрата свідомості, розвиток токсичної коми, що супроводжується зупинкою дихання внаслідок паралічу дихального центра.

Зміни в крові виявляються лише у вигляді помірно-короткочасного лейкоцитозу.

Хронічна інтоксикація розвивається повільно, непомітно для хворого, і тільки при ретельному його обстеженні з проведенням цілеспрямованого дослідження крові вдається виявити початкові ознаки захворювання. Клінічна картина хронічної бензольної інтоксикації характеризується розвитком таких синдромів:

1. **Астеновегетативний синдром** — характеризується підвищеним виснаженням коркової діяльності. Пацієнта можуть турбувати загальне нездужання, слабкість, швидка стомлюваність, головний біль без певної локалізації, запаморочення. Об'єктивно спостерігається тремтіння пальців витягнутих рук, яскравий червоний дермографізм, гіпергідроз кистей, лабільність пульсу й АТ.

2. **Астеноневротичний синдром** — характеризується порушенням ритму сну, підвищеною дратівливістю.

3. **Больовий синдром** — проявляється болями в епігастральній ділянці, кістках, особливо трубчастих. При перкусії кісток також виявляють болючість.

4. **Геморагічний синдром** — розвивається на фоні тромбоцитопенії і проявляється підвищеною кровоточивістю ясен, носовими і матковими кровотечами (гіперполіменорея), спонтанними синцями на шкірі, крововиливами різної величини.

Додатковими факторами, що сприяють підвищеній кровоточивості, є порушення балансу вітаміну С, зниження активності системи згортання крові, посилення фібринолізу внаслідок якісної неповноцінності тромбоцитів.

Об'єктивно позитивні симптоми щипка і джгута. При прогресуванні патологічного процесу симптоми стають різко позитивними, з'являються множинні петехіальні висипання.

5. **Диспептичний синдром** — розвивається внаслідок порушення центральної регуляції діяльності органів травлення. Має місце втрата апетиту, печія, нудота, блювання.

6. **Анемічний синдром** — характеризується зниженням вмісту еритроцитів і гемоглобіну в периферичній крові. Пацієнти скаржаться на шум у голові, серцебиття. Спостерігається блідість шкірних покривів і видимих слизових оболонок, прослуховується функціональний систолічний шум над верхівкою серця.

Гіпо- та апластична анемія, викликана впливом бензолу, характеризується не лише зменшенням кількості еритроцитів, але й появою макроцитів, зниженням рівня гемоглобіну при нормальному або підвищеному кольоровому показнику.

7. **Цитопенічний синдром** — виникає на фоні розвитку гіпопластичного процесу в кістковому мозку, що супроводжується зниженням кількості формених елементів.

Типова форма хронічної бензольної інтоксикації характеризується послідовним ураженням спочатку

лейкопоетичної, потім мегакаріоцитарної і в останню чергу — еритропоетичної функції кістковомозкового кровотворення. Це проявляється зниженням кількості лейкоцитів, тромбоцитів та еритроцитів у периферичній крові.

Появі лейкопенії передують нетривалий період нестійкого помірного лейкоцитозу, що, ймовірно, пов'язане з первинним стимулюючим впливом бензолу на кровотворну систему. Лейкопенія в таких хворих супроводжується абсолютним зниженням кількості нейтрофілів і відносним лімфоцитозом.

8. **Поліневритичний синдром** — перебігає з переважним ураженням чутливих і вегетативних волокон. Спостерігається головним чином у осіб, які у процесі роботи систематично контактують руками з бензолом. Клінічно цей синдром проявляється болями і парестезією, зниженням шкірної температури і поверхневої чутливості рук за поліневритичним типом, гіпергідрозом і набряклістю пальців рук.

9. **Синдром токсичної енцефалопатії** — супроводжується мікроорганічною симптоматикою з екстрапірамідним гіперкінезом і нейроциркуляторними розладами. У клінічній картині виникають психотичні стани, знижуються увага і пам'ять, швидко виснажується коркова діяльність, з'являються загальмованість коркових процесів, виражені судинні розлади та непритомні стани.

10. **Розвиток синдрому фунікулярного мієлозу** — свідчить про ураження спинного мозку. При цьому з'являються слабкість і болі в ногах, порушується координація рухів, знижуються глибока м'язова чутливість і рефлекси на нижніх кінцівках (у першу чергу — ахіловий рефлекс).

11. **Виразково-некротичний синдром** — зумовлений зниженням гранулоцитарного бар'єра. Утворюються виразки на слизових оболонках, зони некрозу, виникають септичні стани.

При хронічній інтоксикації бензолом зміни в деяких органах і системах в основному мають функціональний характер і зумовлені первинним ураженням ЦНС і кістковомозкового кровотворення.

Ураження печінки характеризується розвитком жирової дистрофії, що супроводжується появою болю у правому підбер'ї. Розміри печінки помірно збільшені, порушується її функція, у сироватці крові переважають грубодисперсні фракції білка.

На ранніх стадіях розвитку хронічної бензольної інтоксикації відмічається гіперсекреція слинних (гіперсаливація) і шлункових залоз. Кількість шлункового соку збільшується поряд зі зниженням кислотності і перетравлюючих властивостей. При тяжкій інтоксикації функція цих залоз пригнічується. Функція підшлункової залози підвищується незалежно від ступеня тяжкості інтоксикації.

Зі сторони серцево-судинної системи спостерігаються тахікардія, зниження АТ і периферичного опору. Виявляють гіпертрофію серця, з'являється систолічний шум на верхівці.

Для хворих із хронічною бензольною інтоксикацією характерна схильність до повноти.

У жінок можливе порушення оваріально-менструального циклу (скорочення міжменструального періоду, більш тривалі та ясні менструації).

За тяжкістю перебігу хронічна бензольна інтоксикація поділяється на легку, середню і виражену.

Легкий ступінь характеризується розвитком астеновегетативного та астеноневротичного синдромів. У периферичній крові нестійка лейкопенія (лейкоцитів до $4,0 \cdot 10^9/\text{л}$), зменшення кількості нейтрофілів, помірний ретикулоцитоз.

За хронічної інтоксикації середнього ступеня з'являється геморагічний, анемічний синдром, збільшується печінка. У периферичній крові — лейкопенія (лейкоцитів до $3,0\text{--}3,5 \cdot 10^9/\text{л}$), ретикулоцитоз, помірною макроцитарна анемія, тромбоцитопенія (тромбоцитів до $100,0\text{--}120,0 \cdot 10^9/\text{л}$), подовження часу кровотечі (до 6–10 хв за Дюке), підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ).

Виразений ступінь характеризується більшою інтенсивністю проявів попередніх синдромів з приєднанням токсичної енцефалопатії, фунікулярного мієлозу та виразково-некротичних процесів. З'являються явища ішемії міокарда, АТ знижується. У периферичній крові — лейкопенія (лейкоцитів до $0,7\text{--}2,0 \cdot 10^9/\text{л}$), нейтропенія, відносний лімфоцитоз, тромбоцитопенія (тромбоцитів до $50 \cdot 10^9/\text{л}$), гіперхромна анемія з різким зниженням кількості еритроцитів. ШОЕ підвищена до 50–70 мм/год. Час кровотечі значно подовжений, індекс ретракції згустку різко знижений.

Крім типової можуть зустрічатися й атипів форми хронічної бензольної інтоксикації — ізольована гіпо- або апластична анемія, ізольований геморагічний синдром, бензольний агранулоцитоз, бензольний лейкоз.

Виникнення бензольного лейкозу пояснюється тим, що поряд із гіпопластичними процесами в кістковому мозку при інтоксикації бензолом можуть розвиватися і мієлопроліферативні. Бензольний лейкоз може мати продромальний період, що характеризується всіма ознаками початкових проявів хронічної бензольної інтоксикації, може виникати без попередніх змін у периферичній крові, а також може розвиватися через декілька років після припинення контакту з бензолом. За клінічною картиною гострі бензольні лейкози можуть бути віднесені до гострого мієлобластного лейкозу і гострого еритромієлозу (еритролейкозу), а також до недиференційованих форм. Хронічні лейкози, зумовлені впливом бензолу, за клінічною картиною найчастіше можуть бути віднесені до хронічного мієлолейкозу, значно рідше — до хронічного лімфолейкозу й еритроемії.

Прогноз при хронічній бензольній інтоксикації сприятливий лише при встановленні діагнозу на ранніх етапах розвитку захворювання, припиненні контакту з бензолом і проведенні відповідного адекватного лікування. Прогноз несприятливий, якщо в клінічній картині інтоксикації спостерігаються швидко прогресуюча аплазія кісткового мозку (за даними біопсії), наявність масивних кровотеч (носові, шлунково-киш-

кові, маткові тощо), що не піддаються лікуванню, розвиток лейкозу, приєднання інфекційного процесу (ангіна, пневмонія, абсцеси тощо).

Діагноз

Типові форми гострої і хронічної бензольної інтоксикації неважко розпізнати.

Для встановлення діагнозу бензольної інтоксикації насамперед необхідно мати дані, що підтверджують контакт хворого з бензолом. Важливе значення мають повторні дослідження периферичної крові, пункція кісткового мозку.

Лікування

Специфічних антидотів при бензольній інтоксикації немає.

При гострій інтоксикації необхідно негайно вивести потерпілого із зони ураження, забезпечити йому спокій, не допускати переохолодження. Збудженим хворим призначають седативні засоби (препарати брому, валеріани тощо), за показаннями — внутрішньовенне вливання глюкози з аскорбіновою кислотою, серцево-судинні засоби (кофеїн, камфора, кордіамін, строфантин). Цитітон і штучна вентиляція легень показані при зупинці дихання.

При хронічній інтоксикації залежно від клінічних проявів та тяжкості перебігу захворювання показане застосування таких методів лікування:

1. Загальнозміцнювальне: вітамінотерапія (вітаміни групи В і вітамін С), перебування хворого на свіжому повітрі, повноцінне харчування.
2. Седативні засоби.
3. Стимулятори лейкопоезу (натрію нуклеїнат, лейкоген, пентоксил).
4. Глюкокортикостероїди.
5. Трансфузії цільної крові, лейкоцитарної, еритроцитарної, тромбоцитарної маси.
6. Антигеморагічні та гемостатичні засоби.
7. Трансплантація кісткового мозку.
8. Антибактеріальні препарати.

Експертиза працездатності

При гострій інтоксикації бензолом тривалість тимчасової непрацездатності становить при відсутності залишкових явищ від 3 до 15 днів. Після повного одужання потерпілі можуть повернутися до колишньої роботи. Якщо після перенесеної гострої інтоксикації, особливо тяжкої форми, спостерігаються залишкові явища у вигляді стійких функціональних порушень з боку ЦНС, терміни тимчасової непрацездатності можуть бути більш тривалими. При наявності ознак органічних розладів зі сторони ЦНС хворі залежно від ступеня проявів ураження мають потребу в раціональному працевлаштуванні поза контактом з токсичними речовинами і направленні на медико-соціальну експертну комісію (МСЕК) для встановлення відповідної групи інвалідності з професійного захворювання.

При виявленні ознак хронічної інтоксикації бензолом контакт хворих з речовинами, що впливають на кровотворення, протипоказаний. У цих випадках ре-

комендується раціональне працевлаштування на роботах, не пов'язаних із впливом бензолу і його гомологів. Працездатність зберігається.

Працездатність хворих з бензольною інтоксикацією середньої тяжкості знижена. Їм протипоказана робота в контакт з токсичними речовинами, фізичним перенапруженням, переохолодженням. При наявності виражених геморагічних проявів, анемії вони можуть бути непрацездатними. Таких хворих варто направляти на МСЕК для встановлення групи інвалідності з професійного захворювання.

При тяжких стадіях хронічної бензольної інтоксикації хворі, як правило, непрацездатні, часто при вираженій клінічній симптоматиці мають потребу в сторонньому догляді.

Профілактика

У попередженні розвитку бензольної інтоксикації, виявленні ранніх форм захворювання, у своєчасному проведенні лікувальних і профілактичних заходів найбільш важливе значення мають попередні і періодичні медичні огляди.

Попередні при прийомі на роботу і періодичні медичні огляди повинні проводитися відповідно до

чинного наказу МОЗ України № 246 від 21 травня 2007 року, п. 1.35 «Вуглеводні ароматичні: бензол та його похідні (толуол, ксилол, стирол, етилбензол, діетилбензол тощо)» додатку 4 до пункту 2.6 «Порядок проведення медичних оглядів працівників певних категорій».

Згідно з цим переліком бензол належить до категорії промислових канцерогенів.

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

Список літератури

1. Ігнат'єв О.М., Мацегора Н.А., Ярмула К.А., Панюта О.І., Ямілова Т.М., Брянська Т.П., Шухтін В.В. Професійні отруєння ароматичними вуглеводнями. Режим доступу: http://herald.com.ua/2013/02_11/Ignatev.htm

2. Ткачишин В.С. Професійні хвороби. К.: Інформаційно-аналітичне агентство, 2011. С. 491-499.

Отримано/Received 19.09.2021

Рецензовано/Revised 01.10.2021

Прийнято до друку/Accepted 05.10.2021 ■

V.S. Tkachyshyn

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Benzene poisoning

Abstract. Benzene is a member of the aromatic hydrocarbon group and belongs to the group of blood poisons that cause inhibition of bone marrow hematopoiesis with the development of hypoplastic or aplastic anemia. The benzene can result in acute and chronic intoxication. Under industrial conditions, the penetration of benzene and its homologues into the human body is possible through the lungs and intact skin. The symptoms of changes in the nervous system and bone marrow hematopoiesis in acute and chronic exposure to benzene are different. Acute intoxication manifests itself with symptoms of damage to the central nervous system with the phenomena of general brain disorders, similar to poisoning with substances with narcotic properties. Chronic intoxication develops slowly, unnoticed by the patient, and is characterized by bone marrow damage with impaired blood cell formation. An atypical form

of chronic benzene intoxication is the development of benzene leukemia. Therefore, benzene belongs to the group of industrial carcinogens. Typical forms of acute and chronic benzene intoxication are easy to recognize. To establish the diagnosis of benzene intoxication, it is necessary at first to have data confirming the patient's contact with benzene. Repeated studies of peripheral blood, bone marrow puncture are important. There are no specific antidotes for benzene intoxication. Symptomatic treatment is performed only. Therefore, it is important to prevent the development of benzene intoxication in the workplace before the stage of deep irreversible disorders.

Keywords: benzene; acute and chronic intoxication; clinical manifestation; anemia; disorders of the bone marrow hematopoiesis; carcinogen; leukemia

Maria Dolma Santos¹, Kim Soon Oh², Giustino Varrassi³, Dinesh Nagrале⁴

¹ Department of Anesthesiology, Asian Hospital and Medical Center, Manila, Philippines

² Department of Orthopedics, Island Hospital, Penang, Malaysia

³ President, Paolo Proccacci Foundation (FPP), Rome, Italy

⁴ Regional Asia Pacific Menarini Medical Team, Singapore, Singapore

Мультиmodalна аналгезія у випадку післяопераційного болю в Азії: огляд доказів з фокусом на декскетопрофен і комбінацію фіксованих доз трамадолу/декскетопрофену

Резюме. Більшість пацієнтів, які перенесли оперативне втручання, відчувають помірний або сильний післяопераційний біль. Пацієнти в Азії, як правило, не повідомляють про наявність у них болю і тому не отримують належного лікування цього симптому. Погане лікування післяопераційного болю збільшує ризик захворюваності, подовжує термін застосування опіоїдів, погіршує якість життя і збільшує ризик хронічного післяопераційного болю. Мультиmodalна аналгезія є наріжним каменем лікування післяопераційного болю. Основним компонентом мультиmodalного знеболювання є нестероїдні протизапальні препарати через їхні протизапальні й знеболювальні властивості. Постійне застосування нестероїдного протизапального засобу протягом післяопераційного періоду може допомогти досягти й підтримувати адекватне зменшення больового синдрому. У цьому огляді розглядається використання мультиmodalної аналгезії для лікування післяопераційного болю в пацієнтів в Азії з фокусом на досвід клініцистів щодо застосування в разі необхідності протягом післяопераційного періоду нестероїдного протизапального засобу декскетопрофену і його фіксованої комбінації з трамаделом — синтетичним опіоїдом центральної дії.

Ключові слова: мультиmodalна аналгезія; декскетопрофен; трамадол; комбінація фіксованих доз; Азія

Вступ

Понад 80 % пацієнтів, яким проводять хірургічні втручання, відзначають наявність післяопераційного болю [1]. З них три чверті відчувають помірний, сильний або нестерпний біль [1]. Незважаючи на значну поширеність післяопераційного болю, адекватне знеболювання проводиться в менше ніж половини пацієнтів, які перенесли операцію [1].

Пацієнти в Азії, як правило, не повідомляють про біль, тому цей симптом залишається без лікування [2]. Етнокультурні фактори, такі як стоїцизм, можуть спричинити небажання пацієнтів просити про знеболювання [3]. Крім того, проблему можуть ускладнювати недостатня інформованість пацієнтів щодо важливості проактивного післяопераційного лікування болю й тенденція до консервативних підходів до лікування болю [3, 4].

Неадекватне лікування післяопераційного болю може мати серйозні фізичні й психологічні наслідки [1, 5, 6]. Пацієнти, у яких наявний погано контрольований післяопераційний біль, мають підвищений ризик захворюваності, порушення фізичної активності, про-

тягом тривалого часу застосовують опіоїди, мають погіршення якості життя й ризик наявності постійного або хронічного післяопераційного больового синдрому (ХПБС) [1, 5–7]. Неадекватне лікування післяопераційного болю також може призвести до збільшення економічного тягаря у сфері надання медичних послуг з більшою тривалістю перебування в стаціонарі, більшою кількістю повторних госпіталізацій і більшим використанням ресурсів охорони здоров'я [8, 9].

У даній статті ми розглядаємо стан лікування післяопераційного болю в Азії з акцентом на роль мультиmodalної аналгезії і досвід клініцистів щодо застосування декскетопрофену і комбінації трамадолу/декскетопрофену у фіксованих дозах.

Рекомендації і визнання мультиmodalної аналгезії в Азії

Американське товариство болю (APS) за участі Американського товариства анестезіологів і Австралійський і Новозеландський коледж анестезіологів (ANZCA) опублікували докладні рекомендації щодо стратегій знеболювання, спрямованих на оптимізацію

результатів пацієнтів після операції (табл. 1 [1, 10]). Ці рекомендації схвалені відповідними асоціаціями і товариствами в Малайзії, Гонконгу, Таїланді й Індонезії [10]. Крім того, ініціатива PROcedure-SPECific pain management (PROSPECT) надає рекомендації, засновані на доказах, орієнтовані індивідуально на пацієнтів і втручання [11, 12]. Усі вони містять рекомендацію використовувати мультимодальну аналгезію як наріжний камінь лікування післяопераційного болю [1, 10, 11].

Мультимодальна аналгезія — це застосування більше ніж одного знеболювального препарату з різними механізмами дії для отримання адитивного або синергічного ефекту [1, 5, 9]. Поєднання аналгетиків, що діють за різними механізмами (наприклад, периферично й центрально) і мають різні фармакокінетичні профілі, забезпечує ширший спектр знеболювання, мінімізуючи побічні ефекти, пов'язані із застосуванням одного препарату в більш високих дозах [13]. Пацієнти, які отримують мультимодальну аналгезію в післяопераційному періоді, імовірно, мають нижчий показник загального застосування опіоїдів порівняно з пацієнтами, у яких застосовували переважно внутрішньовенну (в/в) опіоїдну аналгезію, контрольовану пацієнтом [13].

У доступній літературі зазначено, що мультимодальна аналгезія є загальноприйнятим підходом до лікування післяопераційного болю в пацієнтів в Азії [14–16]. Проте бракує загальнопопуляційних даних щодо використання мультимодальної аналгезії або специфічних мультимодальних схем, що використовуються в післяопераційному періоді.

У 2008 році дослідження менеджменту больового синдрому філіппінськими хірургами (n = 167) показало, що більшість хірургів (62 %) призначають мультимодальний режим знеболювання в ранньому післяопераційному періоді [14]. З них майже 80 % використовують комбінацію нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) і слабких опіоїдів, тоді як решта обирають комбінацію НПЗП і сильнодіючих опіоїдів [14]. Це дослідження також виявило перевагу проведення післяопераційного знеболювання за графіком (87 %), а не за потребою пацієнта. Хоча більшість респондентів

(83 %) почали приймати пероральні знеболювальні препарати не в палаті післяопераційного відновлення, а раніше, і майже всі респонденти (98,8 %) вказали, що починають приймати пероральні знеболювальні препарати якомога швидше [14].

Про переваги мультимодальної аналгезії для пацієнтів також повідомлялося в ретроспективному огляді побічних явищ, пов'язаних із застосуванням опіоїдів, проведеному в 2017 році у 158 пацієнтів, яким виконували лапароскопічну гастректомію в сингапурській лікарні [15]. Упровадження протоколу мультимодальної аналгезії призвело як до вірогідного зниження частоти побічних явищ, пов'язаних з опіоїдами (з 33,3 до 8,8 %, $p < 0,001$), так і до зменшення післяопераційного використання опіоїдів (з 23,7 до 0,7 мг, $p < 0,001$) [15].

Аудит служб із надання допомоги в разі гострого болю в Гонконгу 2015 року дослідив еволюцію лікування болю за два десятиліття — з 1992 по 2012 рік. Було виявлено збільшення використання мультимодальної аналгезії і перехід до менеджменту післяопераційного болю із застосуванням специфічних процедур [16]. Упровадження протоколів мультимодального больового синдрому в службах з надання допомоги у випадку гострого болю в Гонконгу асоціювалося зі зменшенням використання опіоїдів, зниженням частоти побічних ефектів, пов'язаних з аналгезією, поліпшенням якості життя і задоволеності пацієнтів, які перенесли хірургічне втручання [16].

Ефективність схеми мультимодального знеболювання для лікування післяопераційного болю порівнювали з ефективністю аналгезії, контрольованої пацієнтом (АКП), у 100 пацієнтів, яким проводили задній поперековий спондилодез у Кореї [17]. Оцінка болю, додаткове споживання неопіоїдних аналгетиків, побічні ефекти й суб'єктивна задоволеність пацієнтів були порівнянними між двома групами. Однак порівняно з групою АКП у пацієнтів, які отримували мультимодальну аналгезію, меншими були тривалість перебування в стаціонарі (медіана (міжквартильний діапазон): 7 (5–8) днів проти 8 (7–11) днів; $p = 0,001$) і витрати на лікування больового синдрому ($70,6 \pm 0,9$ долара США проти $173,4 \pm 3,3$ долара США, $p < 0,001$) [17].

Таблиця 1. Міжнародні рекомендації щодо лікування післяопераційного болю [1, 10]

Рекомендації щодо післяопераційного болю	Пропонується мультимодальна аналгезія для лікування післяопераційного болю в дітей і дорослих	Пацієнтам, які можуть приймати перорально, рекомендується призначати опіоїди <i>per os</i> після їх внутрішньовенного введення для післяопераційного знеболювання	У пацієнтів без протипоказань рекомендується застосування НПЗП як компонента мультимодальної аналгезії для лікування післяопераційного болю
Рекомендовано:			
Американським товариством болю	√	√	√
Австралійським і Ново-зеландським коледжем анестезіологів і схвалено відповідними асоціаціями й товариствами в Малайзії, Гонконгу, Таїланді та Індонезії	√	√	√

Переваги мультимодальної аналгезії щодо ресурсів для здоров'я були також відзначені в аналізі витрат і наслідків використання схеми мультимодальної аналгезії «парексиксб плюс опіоїди» в Китаї в 2019 році [18]. Аналіз показав, що мультимодальна аналгезія асоціювалася з меншою кількістю клінічно значущих побічних ефектів порівняно з використанням лише опіоїдів у триденний післяопераційний період у клінічних дослідженнях III фази.

Ці результати свідчать про те, що використання мультимодальної аналгезії може бути як клінічно, так і економічно значущою стратегією знеболювання. Насправді це може зменшити тривалість перебування в стаціонарі й користування послугами лікаря й медсестри з метою контролю використання опіоїдів [18].

Хоча мультимодальна аналгезія використовується в усьому азіатському регіоні під час різноманітних хірургічних процедур, необхідні більш розширені дані щодо популяції. Це дасть більш чітке уявлення про загальне використання мультимодальної аналгезії та обізнаність пацієнта й клініциста в тому, що необхідно для оптимізації її використання.

Оптимізація менеджменту післяопераційного болю за допомогою мультимодальної аналгезії

Післяопераційний біль — це складний процес, що включає як периферичні, так і центральні механізми [19]. Він може бути соматичним або вісцеральним, ноцицептивним або нейропатичним або (дуже часто) є комбінацією цих характеристик [5]. Ноцицептивний біль виникає внаслідок пошкодження тканин і опосередковується хімічними речовинами, що виділяються в пошкодженій ділянці. Невропатичний біль виникає внаслідок пошкодження або патологічного подразнення сенсорних нейронів і опосередковується змінами передачі сигналів через іонні канали. Як ноцицептивний, так і нейропатичний біль пов'язаний зі змінами збудливості спинного й головного мозку [20].

Виразений або тривалий післяопераційний біль може підвищити ризик розвитку ХПБС через центральну сенсibilізацію [5]. Необхідність ранньої та оптимальної мультимодальної аналгезії в післяопераційному періоді спричинена її направленістю на комплексний характер болю і її сприянням зменшенню ризику ХПБС [9].

З огляду на унікальні характеристики різних типів болю, що спостерігаються в післяопераційному періоді, мультимодальна аналгезія потребує використання комбінації препаратів із різною фармакологічною дією. В ідеалі ця комбінація повинна включати один препарат, що діє периферично, наприклад нестероїдні протизапальні засоби, щоб зупинити біль у місці, де він починається, і препарат, який модулює центральну передачу та інтеграцію вхідних больових сигналів, наприклад опіоїд [21].

Не можна рекомендувати будь-яку конкретну комбінацію аналгетиків для мультимодального лікування післяопераційного болю, оскільки ефективність ана-

гетиків може відрізнятися залежно від хірургічного втручання. Однак APS рекомендує використовувати парацетамол або (краще) НПЗП як частину мультимодальних схем [1].

Як НПЗП, так і парацетамол мають знеболювальну й жарознижувальну дію. Проте парацетамол не проявляє протизапальних властивостей [5, 22]. НПЗП мають протизапальну дію, що призводить до полегшення післяопераційного болю за рахунок зменшення набряку тканин [5]. Тобто слід віддавати перевагу терапії НПЗП через додаткову протизапальну дію.

Роль нестероїдних протизапальних препаратів

НПЗП — це гетерогенна група лікарських засобів, що включає неселективні НПЗП і селективні інгібітори ЦОГ-2 (коксиби), які мають спільні властивості щодо пригнічення ЦОГ [5, 22]. Інгібування ферментів ЦОГ приводить до зниження синтезу простагландинів, що в результаті зменшує запалення й біль. Вважається, що НПЗП мають вторинний механізм дії, який впливає на основні клітинні й нейронні процеси, потенційно зменшуючи відчуття болю [21].

Факультет медицини болю ANZCA вважає як НПЗП, так і коксиби ефективними аналгетиками з однаковою ефективністю і рекомендує ці обидва класи для лікування гострого післяопераційного болю [10]. Незважаючи на те, що НПЗП широко застосовуються в післяопераційному періоді, у минулому велися дискусії щодо ролі НПЗП у випадку ортопедичних хірургічних втручань, розглядалися докази про те, що НПЗП можуть пригнічувати процеси загоєння кісток [23]. На сьогодні немає достатньо даних, щоб рекомендувати не використовувати НПЗП у цьому випадку. Оптимальним лікуванням післяопераційного болю є індивідуальний вибір НПЗП і мультимодального режиму знеболювання відповідно до особливостей пацієнта і типу хірургічного втручання [21, 24].

Декскетопрофен є традиційним неселективним НПЗП і знеболювальним препаратом, який пригнічує як ЦОГ-1, так і ЦОГ-2 і в подальшому зменшує продукцію простагландинів [21]. Він діє як центрально, так і периферично, знижуючи рівень простагландинів у місці пошкодження, а також у центральній нервовій системі, щоб зменшити реакцію на біль [21]. Вважається, що інгібування ЦОГ-1 сприяє зменшенню ризику хронізації болю через пригнічення спінальних гліальних клітин, які відіграють роль у сенсibilізації хребта [21].

Як S(+)-енантіомер кетопрофену, декскетопрофен порівняно з половинною дозою рацемічного кетопрофену демонструє таку саму знеболювальну активність зі швидшим початком знеболювальної дії [21]. У комплексі з сіллю трометаміну він добре розчиняється порівняно з формою вільної кислоти, і це поліпшує його біодоступність і прискорює початок його терапевтичного ефекту. Його швидке всмоктування також знижує імовірність утворення виразки шлунка, що обумовлює його кращий профіль переносимості порівняно з іншими НПЗП [21].

Встановлено ефективність одноразового перорального застосування декскетопрофену триметамолу при гострому післяопераційному болю після стоматологічної операції [25]. У метааналізі п'яти подвійних сліпих рандомізованих контрольованих досліджень після стоматологічної операції приблизно половина всіх пацієнтів, які отримували пероральний декскетопрофен 20 або 25 мг, відчували полегшення болю принаймні на 50 % через 4–6 годин після прийому препарату порівняно з кожним десятим пацієнтом із групи плацебо [25, 26]. Застосування разової дози перорального декскетопрофену 25 мг було більш ефективним, ніж ібупрофену 600 мг, у запобіганні помірного й сильного болю протягом першої години після стоматологічної операції [26].

Також було продемонстровано, що декскетопрофен гарантує ефективне знеболювання в рандомізованих контрольованих дослідженнях пацієнтів після ендопротезування кульшового суглоба та абдомінальної гістеректомії, і він продемонстрував такий самий ступінь анальгезії, що й диклофенак натрію 75 мг, у пацієнтів, яким виконували кюретаж матки [26–28].

Відсутнє пряме порівняння з інгібіторами ЦОГ-2; однак ефективність і переносимість одноразової дози декскетопрофену триметамолу подібні до таких у целекоксибу, еторикоксибу й парекоксибу в умовах гострого болю [26]. Декскетопрофен доступний у формі для внутрішньовенного введення в ранньому післяопераційному періоді, коли пацієнти не можуть приймати препарати перорально. Він також доступний у вигляді внутрішньом'язової форми і для перорального застосування як у вигляді монотерапії, так і в комбінації фіксованих доз із трамадолом 75 мг.

Роль комбінацій фіксованих доз

Комбінації фіксованих доз можуть використовуватися для мультимодальної анальгезії у формі, яку легко вводити, що зменшує кількість таблеток, які приймає пацієнт, і підвищує комплаєнс. Комбінації фіксованих доз мають усі переваги мультимодальної терапії, включно із синергізмом, досягнутим за рахунок периферичної і центральної анальгетичної дії, і кращим співвідношенням ефективності й безпеки [21].

Для менеджменту післяопераційного болю було впробовано кілька комбінацій анальгетиків, включно з парацетамолом зі слабкими опіоїдами, такими як кодеїн або трамадол [21]. Хоча комбінації парацетамолу й слабких опіоїдів забезпечували достатнє полегшення болю, у жодному з досліджень не було встановлено, що вони перевершують НПЗП у контролі післяопераційного болю [21]. Комбінація слабого опіоїду і НПЗП вважається кращою альтернативою через протизапальні властивості НПЗП та адитивну знеболювальну активність опіоїду. Дія НПЗП спрямована на хімічні медіатори болю, що виділяються під час пошкодження тканин. Крім того, численні дані свідчать про те, що опіоїди мають більшу ефективність у лікуванні післяопераційного болю порівняно зі звичайними больовими станами. Хімічні речовини, що виділяються під час пошкодження тканин і запалення, можуть призвести до активізації опіоїдних рецепторів [21].

Трамадол — агоніст μ -опіоїдних рецепторів центральної дії та інгібітор зворотного захоплення серотоніну/норадреналіну (SNRI) — ефективно використовується для лікування помірного й сильного болю з 1970-х років, і з того часу було показано, що за ефективністю він порівнянний з еквіанальгетичними дозами морфіну або альфентанілу для парентерального застосування [29]. Він має тривалу дію і, на відміну від інших опіоїдів, не спричиняє клінічно значущого впливу на показники функції респіраторної і серцево-судинної систем [29]. В огляді записів у 2014 році в лікарні в Себу, Філіппіни, трамадол був найбільш часто використовуваним анальгетиком, як парентеральним, так і пероральним, як для монотерапії, так і в поєднанні з неопіоїдними анальгетиками [30].

Комбінація фіксованих доз трамадолу 75 мг і декскетопрофену 25 мг (TRAM/DKP) була введена в Європі в 2016 році і в Азіатсько-Тихоокеанському регіоні у 2018 році для забезпечення мультимодальної анальгезії в менших і краще переносимих дозах, ніж у цих препаратів при окремому використанні [21, 31]. Вона показана для менеджменту гострого болю середнього й сильного ступеня вираженості [21, 32].

Експертний консенсус 2019 року щодо використання комбінації фіксованих доз TRAM/DKP дійшов згоди, що комбінація фіксованих доз TRAM/DKP, що вводиться перорально, показала більшу знеболювальну ефективність, ніж та, яку демонструє будь-який компонент у монотерапії зубного болю, болю у випадку хірургії м'яких тканин і операцій із заміни суглоба [32]. Цю ж концепцію також підкреслив кокрейнівський огляд [33].

Комбінація фіксованих доз трамадолу й декскетопрофену у менеджменті післяопераційного болю

У комбінації декскетопрофен і трамадол націлені на різні периферичні й центральні ділянки. Тут використовуються взаємодоповнюючі, синергічні механізми дії для полегшення болю, і їх вираженість є більшою, ніж у випадку використання кожного препарату окремо [21, 32, 34–36]. Швидкий початок дії декскетопрофену доповнюється більшою тривалістю анальгезії, характерною для трамадолу, щоб забезпечити як швидке, так і тривале знеболювання. Протизапальна активність декскетопрофену і центральна й периферична анальгетична дія як декскетопрофену, так і трамадолу роблять комбінацію фіксованих доз TRAM/DKP гнучким інструментом для лікування змішаних видів болю, що спостерігаються в післяопераційних умовах [32].

Як показали клінічні дослідження, комбінація вимагає застосування меншої дози кожного із засобів для досягнення знеболювання порівняно з монотерапією трамадолом і декскетопрофеном [21, 34–38]. Безпека й переносимість комбінації відповідають тим, що спостерігалися в попередньому клінічному досвіді монотерапії трамадолом і декскетопрофеном. Найчастішими побічними реакціями були блювання, нудота й запаморочення, причому більшість побічних реакцій були від легкої до помірної інтенсивності [21, 34–38]. У разі

застосування фіксованих комбінацій TRAM/DKP постійно повідомлялося про меншу частоту побічних ефектів, пов'язаних з опіоїдами, порівняно з монотерапією трамадолом і декскетпрофеном, включно з опіоїдною дисфункцією кишечника, особливо важливою в абдомінальній хірургії. У результаті це забезпечує більш коротке перебування пацієнтів у стаціонарі, прискорення одужання й відновлення функцій [21].

Нещодавно була опублікована серія з 13 тематичних досліджень, що детально описують використання фіксованої комбінації TRAM/DKP для лікування післяопераційного болю в пацієнтів в Азії, які перенесли оперативне втручання на м'яких тканинах, ортопедичну або лапароскопічну операцію [31]. У всіх випадках повідомлялося про добре переносимий післяопераційний біль із вираженим полегшенням болю за допомогою комбінацій фіксованих доз TRAM/DKP. Жоден пацієнт не припинив лікування комбінацією фіксованих доз TRAM/DKP протягом призначеного періоду лікування [31].

Ефективність комбінації фіксованих доз TRAM/DKP була продемонстрована в рандомізованих дослідженнях за участю 1853 пацієнтів [34–36]. Крім того, було проведено один *post-hoc* аналіз та одне пряме клінічне дослідження [37, 38].

У дослідженні фази II, у якому взяли участь 606 пацієнтів, декскетпрофен окремо або в комбінації з трамадолом продемонстрував швидке полегшення болю, що перевершувало плацебо. Додавання трамадолу до декскетпрофену призвело до більш вираженого піку полегшення болю й більш вираженого полегшення протягом тривалого періоду [36]. Пацієнти, які отримували фіксовану комбінацію TRAM/DKP, потребували застосування меншої кількості «рятувальних» препаратів у цілому порівняно з пацієнтами, які отримували монотерапію аналгетиками або плацебо [36].

Абдомінальна гістеректомія є визнаною моделлю помірного й сильного гострого болю, що часто використовується при клінічній оцінці аналгетичних препаратів [35]. Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване й активно-контрольоване дослідження фази III за участю 606 пацієнтів було проведено для оцінки знеболювальної ефективності й безпеки комбінації фіксованих доз TRAM/DKP порівняно з окремими компонентами при помірному й сильному болі після абдомінальної гістеректомії [35]. Комбінація фіксованих доз TRAM/DKP продемонструвала статистично вірогідно краще знеболювання порівняно з монотерапією декскетпрофеном 25 мг і трамадолом 100 мг ($p < 0,001$ для обох порівнянь) при однократному прийомі (8 годин після прийому) і у випадку багаторазового застосування (6 наступних доз) [35]. Були також докази щодо більш тривалого часу до моменту першого застосування «рятувальних» препаратів і вірогідно меншого загального використання «рятувальних» препаратів у пацієнтів, які отримували комбінацію фіксованих доз TRAM/DKP, порівняно з монотерапією декскетпрофеном 25 мг і трамадолом 100 мг [35].

Тотальне ендпротезування кульшового суглоба є серйозною ортопедичною операцією і вважається клінічно вірогідною моделлю гострого ноцицептивно-

го соматичного болю з інтенсивністю від помірної до сильної [34]. Найбільш виражену знеболювальну ефективність і безпеку комбінації фіксованих доз TRAM/DKP було встановлено в 641 пацієнта з больовим синдромом принаймні помірної інтенсивності на наступний день після операції тотального ендпротезування кульшового суглоба [34]. Аналгетичну ефективність оцінювали у випадку одноразового (8 годин після прийому) і багаторазового прийому комбінації фіксованих доз TRAM/DKP (12 наступних доз, кожна з яких вводилася кожні 8 годин) [34]. Комбінація фіксованих доз TRAM/DKP продемонструвала статистично вірогідно кращий контроль болю у випадку одноразового прийому (вимірюється як середня сума різниці інтенсивності болю протягом 8 годин після першої дози) порівняно з монотерапією декскетпрофеном 25 мг ($p = 0,019$; 95% ДІ 6,4–73) і трамадолом 100 мг ($p = 0,012$; 95% ДІ 9,5–76). Відмінний знеболювальний ефект зберігався протягом 48 годин у випадку багаторазового прийому вищезазначеної комбінації [34].

Тривалість знеболювального ефекту комбінації фіксованих доз TRAM/DKP була проаналізована за допомогою *post-hoc* аналізу двох раніше описаних досліджень [38]. Було продемонстровано, що комбінація фіксованих доз TRAM/DKP забезпечує кращу тривалу аналгезію порівняно з монотерапією декскетпрофеном 25 мг або трамадолом 100 мг. Пацієнти, які застосовували комбінацію фіксованих доз TRAM/DKP, мали вірогідно нижчі середні показники вираженості болю порівняно з тими, кому призначали монотерапію і плацебо в усі моменти часу протягом 56-годинного періоду ($p < 0,0001$) [38].

Перевага комбінації фіксованих доз TRAM/DKP також була оцінена в одному рандомізованому подвійному сліпому дослідженні із порівняння використання однієї дози кожного з препаратів проти комбінації трамадолу 75 мг плюс парацетамол 650 мг (TRAM/PARA) або плацебо при больовому синдромі після екстракції третього моляра [37]. Комбінація фіксованих доз TRAM/DKP продемонструвала краще загальне полегшення болю протягом 6 годин (TOTPAR6) порівняно з TRAM/PARA (середнє значення TOTPAR6, 13 TRAM/DKP проти 9,2 TRAM/PARA і 1,9 плацебо; $p < 0,0001$). Значно більше пацієнтів, які отримували комбінацію фіксованих доз TRAM/DKP, відзначали полегшення болю протягом 30 хвилин після прийому препаратів порівняно з пацієнтами, які отримували TRAM/PARA. Значно більше пацієнтів у групі застосування комбінації фіксованих доз TRAM/DKP (80,8 %) оцінили досліджуваний препарат як «добре», «дуже добре» або «відмінно», ніж у групі TRAM/PARA (56,6 %) і плацебо (15,3 %). Частота побічних явищ була порівнянною між групами [37].

Думка експертів-клініцистів щодо підходів до менеджменту післяопераційного болю

Мультимодальна аналгезія є наріжним каменем усіх етапів лікування післяопераційного болю в азіатських клініках і на міжнародному рівні. Використання

Час	Інтраопераційно, 0-й день	Ранній післяопераційний період, 0–1-й день		Пізній післяопераційний період, 1–5-й день		Виписка й реабілітація, день 5+	
Виразеність болю	Біль від помірного до вираженого					Біль від легкого до помірного	
Анальгезія	Регіонарна анальгезія	Оптимальне вікно для раннього й комплексного лікування болю Якнайшвидший перехід на пероральну мультимодальну анальгезію з використанням опіоїдів			Час: 6–10-й день. Шлях введення: перорально Рекомендації ^b : НПЗП +/- парацетамол		
	Анальгезія із застосуванням опіоїдів	Час: 0–24 години. Шлях введення: внутрішньовенно Рекомендації ^b : сильний/слабкий опіоїд +/- НПЗП		Час: 1–5-й день. Шлях введення: перорально Рекомендації ^b : сильний/слабкий опіоїд +/- НПЗП			
Терапевтичні опції ^a		Сильний/слабкий опіоїд	НПЗП	Сильний/слабкий опіоїд	НПЗП	НПЗП	Парацетамол
		Гідроморфон ^c (в/в) Оксикодон (в/в) Морфін (в/в) Трамадол (в/в)	Декскетопрофен (в/в) Кеторолак (в/в) Диклофенак (в/в) Парекоксиб (в/в)	Трамадол (моно) Оксикодон Морфін Трамадол/парацетамол (комбінація фіксованих доз)	Декскетопрофен Диклофенак Ібупрофен Еторикоксиб Целекоксиб	Декскетопрофен Диклофенак Ібупрофен Еторикоксиб Целекоксиб	
				Трамадол/декскетопрофен (комбінація фіксованих доз)			
Підтримка	Рання мобілізація Раннє пероральне вживання рідини і твердих речовин Регулярна оцінка болю					Спостереження після виписки зі стаціонару	

Рисунок 1. Пропонований огляд етапів менеджменту післяопераційного болю

Примітки: ^a — у перелік не включені всі доступні молекули в межах терапевтичного класу; ^b — адаптовано на основі рекомендацій Американського товариства болю (APS), Австралійського і Новозеландського коледжу анестезіологів (ANZCA) та ініціативи Процедури специфічного менеджменту болю (PROSPECT); ^c — гідроморфон для внутрішньовенного (в/в) застосування недоступний на Філіппінах, а також згадані препарати можуть бути доступні не в усіх країнах.

пероральної фіксованої комбінації препаратів вважається оптимальною стратегією при виході з регіонарної анестезії. Вважається, що включення НПЗП до цієї комбінації значною мірою сприяє зменшенню ефектів подальшого вивільнення сенсibilізуючих речовин під час пошкодження тканини, тим самим обмежуючи периферичну сенсibilізацію ноцицепторів. Це має важливе клінічне значення для профілактики ХПБС, оскільки було відзначено, що більш глибоке пошкодження тканин, імовірно, спричинить потужну сенсibilізацію больових шляхів.

Вибираючи варіанти НПЗП в післяопераційному періоді, клініцисти повинні враховувати індивідуальні відмінності щодо чутливості й переносимості. Якщо виявиться, що НПЗП добре переноситься і є ефективним, не буде необхідності його заміни протягом усього періоду лікування післяопераційного болю. Декскетопрофен має більш сприятливий профіль переносимості щодо побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту, ніж рацемічний кетопрофен [21].

На додаток до переносимості декскетопрофен, як компонент комбінації з фіксованою дозою TRAM/DKP, також має перевагу в тому, що він доступний у формах для внутрішньовенного й внутрішньом'язового

введення, що забезпечує безперервність і послідовність знеболювання протягом усього післяопераційного періоду. Використання НПЗП як головного компонента мультимодального режиму знеболювання є доречним з причини розвитку шкідливого запального каскаду. Можна призначати пацієнтам внутрішньовенне введення декскетопрофену, який добре переноситься, у ранньому післяопераційному періоді, коли вони ще не можуть приймати препарати перорально. При першій можливості — в ідеалі протягом перших 24–48 годин після операції — пацієнтів можна перевести на пероральну комбінацію TRAM/DKP у фіксованій дозі без зміни НПЗП у їхньому плані лікування післяопераційного больового синдрому. Після того як пацієнт закінчить лікування комбінацією TRAM/DKP у фіксованій дозі, його у разі необхідності фармакологічного лікування залишкового болю легкого й помірного ступеня можна перевести на пероральний прийом декскетопрофену (рис. 1).

Висновки

Мультимодальна анальгезія є наріжним каменем лікування післяопераційного болю і широко використовується в Азії і всьому світі. НПЗП як частина

мультиmodalного знеболювання може забезпечити послідовне лікування, що оптимізує післяопераційне полегшення болю.

Декскетпрофен як монотерапія або у фіксованій комбінації з трамаолом пропонується як комплексне післяопераційне мультиmodalне знеболювання завдяки продемонстрованій безпеці й ефективності. Його доступність у формах для внутрішньовенного, внутрішньом'язового введення і перорального застосування, а також у фіксованій комбінації з трамаолом означає, що пацієнти можуть отримувати послідовне лікування декскетпрофеном на всіх етапах післяопераційного періоду лікування й у період відновлення. Реальний досвід застосування комбінації фіксованих доз TRAM/ДКР у пацієнтів в Азії демонструє її ефективність і добру переносимість, що робить її оптимальним пероральним знеболювальним засобом для азійських пацієнтів з помірним і вираженим післяопераційним болем.

Список літератури

1. Chou R., Gordon D.B., de Leon-Casasola O.A., Rosenberg J.M., Bickler S., Brennan T. et al. Management of Postoperative Pain: a Clinical Practice Guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *The Journal of Pain*. 2016. 17. 131-157.
2. Goren A., Mould-Quevedo J., daCosta DiBonaventura M. Prevalence of Pain Reporting and Associated Health Outcomes across Emerging Markets and Developed Countries. *Pain Medicine*. 2014. 15. 1880-1891.
3. Wang H., Li S., Liang N., Liu W., Liu H., Liu H. Postoperative pain experiences in Chinese adult patients after thoracotomy and video-assisted thoracic surgery. *Journal of Clinical Nursing*. 2017. 26. 27442754.
4. Yin H.H., Tse M.M.Y., Wong F.K.Y. Postoperative pain experience and barriers to pain management in Chinese adult patients undergoing thoracic surgery. *Journal of Clinical Nursing*. 2012. 21. 1232-1243.
5. Berry P. Pain: Current understanding of assessment, management and treatments. Glenview IL: USA, 2001.
6. Gan T.J. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. *Journal of Pain Research*. 2017. 10. 2287-2298.
7. Tan M., Law L.S., Gan T.J. Optimizing pain management to facilitate Enhanced Recovery after Surgery pathways. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 2015. 62. 203-218.
8. Gupta A., Kaur K., Sharma S., Goyal S., Arora S., Murthy RSR. Clinical aspects of acute post-operative pain management & its assessment. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*. 2010. 1. 97-108.
9. Kuusniemi K., Poyhia R. Present-day challenges and future solutions in postoperative pain management: results from PainForum 2014. *Journal of Pain Research*. 2016. 9. 25-36.
10. Schug S.A., Palmer G.M., Scott D.A., Alcock M., Halliwell R., Mott J.F. APM: SE Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. *Acute Pain Management: Scientific Evidence*. 5th edition. Melbourne: ANZCA & FPM, 2020.
11. European Society of Regional Anesthesia and Pain Therapy. PROSPECT. 2021. Available at: <https://esraeurope.org/pain-management/> (Accessed: 21 May 2021).
12. European Society of Regional Anesthesia and Pain Therapy. Overall PROSPECT Recommendations — Algorithm for the management of post-operative pain. 2019. Available at: https://archive.postoppain.org/sections/?root_id=27963§ion=4# (Accessed: 21 May 2021).
13. Bhatia A., Buvanendran A. Anesthesia and postoperative pain control-multimodal anesthesia protocol. *Journal of Spine Surgery*. 2019. 5. S160-S165.
14. de Leon J.R.C., Espinosa E. Pattern of pain management practices of Filipino surgeons. *Oncology*. 2008. 74. 40-45.
15. Ng J.J., Leong W.Q., Tan C.S., Poon K.H., Lomanto D., So J.B.Y. et al. A Multimodal Analgesic Protocol Reduces Opioid-Related Adverse Events and Improves Patient Outcomes in Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *Obesity Surgery*. 2017. 27. 3075-3081.
16. Low S.J., Wong S.S.C., Qiu Q., Lee Y., Chan T.C.W., Irwin M.G. et al. An Audit of Changes in Outcomes of Acute Pain Service: Evolution over the last 2 Decades. *Medicine*. 2015. 94. e1673.
17. Choi S.W., Cho H.K., Park S., Yoo J.H., Lee J.C., Baek M.J. et al. Clinical Medicine Multimodal Analgesia (MMA) Versus Patient-Controlled Analgesia (PCA) for One or Two-Level Posterior Lumbar Fusion Surgery. *Journal of Clinical Medicine*. 2020. 9. 1087.
18. Barra M., Remak E., Liu D.D., Xie L., Abraham L., Sadosky A.B. A cost-consequence analysis of parecoxib and opioids vs opioids alone for postoperative pain: Chinese perspective. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*. 2019. 11. 169-177.
19. Li J., Ma Y., Xiao L. Postoperative Pain Management in Total Knee. *Orthopaedic Surgery*. 2019. 11. 755-761.
20. Fusco M., Skaper S.D., Coaccioli S., Varrassi G., Paladini A. Degenerative Joint Diseases and Neuroinflammation. *Pain Practice*. 2017. 17. 522-532.
21. Varrassi G., Hanna M., Macheras G., Montero A., Montes Perez A., Meissner W. et al. Multimodal analgesia in moderate-to-severe pain: a role for a new fixed combination of dexketoprofen and tramadol. *Current Medical Research and Opinion*. 2017. 33. 1165-1173.
22. Garimella V., Cellini C. Postoperative pain control. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*. 2013. 26. 191-196.
23. Zhao-Fleming H., Hand A., Zhang K., Polak R., Northcut A., Jacob D. et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on post-surgical complications against the backdrop of the opioid crisis. *Burns & Trauma*. 2018. 6. 25.
24. Varrassi G., Yeam C.T., Rekatsina M., Pergolizzi J.V., Zis P., Paladini A. The Expanding Role of the COX Inhibitor/Opioid Receptor Agonist Combination in the Management of Pain. *Drugs*. 2020. 80. 1443-1453.
25. Gaskell H., Derry S., Wiffen P.J., Moore R.A. Single dose oral ketoprofen or dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. 5. CD007355.
26. Hanna M., Moon J.Y. A review of dexketoprofen trometamol in acute pain. *Current Medical Research and Opinion*. 2019. 35. 189-202.
27. Jimenez-Martinez E., Gasco-Garda C., Arrieta-Blanco J.J., Gomez del Torno J., Bartolome Villar B. Study of the analgesic efficacy of Dexketoprofen Trometamol 25 mg vs. Ibuprofen 600 mg after their administration in patients subjected to oral surgery. *Medicina Oral*. 2004. 9. 138-148.
28. Atmaz G., Aksoy H., Ozoglu N., Aksoy U., Albayrak E. Effect of paracetamol, dexketoprofen trometamol, lidocaine spray, and

paracervical block application for pain relief during suction termination of first-trimester pregnancy. *BioMed Research International*. 2013. 2013. 869275.

29. Scott L.J., Perry C.M. Tramadol: a review of its use in peri-operative pain. *Drugs*. 2000. 60. 139-176.

30. Kotake R.O., Siguan S.S. A Retrospective Study on Common Practices in Post-operative Pain Assessment and Control Among Adult Patients Who Underwent Major/Medium Surgeries at the Cebu Velez General Hospital, January to Jun 2014. *Portuguese Journal of Social Science*. 2014. 69. 1117.

31. Ho K.Y., Wang E.H., Salud J.A., Cheung C.W., Syfu F., Chong K.W. Real-world experience with tramadol plus dextketoprofen fixed-dose combination in postoperative pain management: A series of case studies from Asia. *Clinical Case Reports and Reviews*. 2020. 6. 1-7.

32. Varrassi G., Coaccioli S., De-Andres J., Hanna M., Macheras G., Montero A. et al. Expert Consensus on Clinical Use of an Orally Administered Dextketoprofen Plus Tramadol Fixed-Dose Combination in Moderate-to-Severe Acute Pain: a Delphi Study. *Advances in Therapy*. 2019. 36. 3174-3185.

33. Derry S., Cooper T.E., Phillips T. Single fixed-dose oral dextketoprofen plus tramadol for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016. 9. CD012232.

34. McQuay H.J., Moore R.A., Berta A., Gainutdinovs O., Fulesdi B., Porvaneckas N. et al. Randomized clinical trial of dexke-

toprofen/tramadol 25 mg/75 mg in moderate-to-severe pain after total hip arthroplasty. *British Journal of Anaesthesia*. 2016. 116. 269-276.

35. Moore R.A., McQuay H.J., Tomaszewski J., Raba G., Tutunaru D., Lietuviene N. et al. Dextketoprofen/tramadol 25 mg/75 mg: randomised doubleblind trial in moderate-to-severe acute pain after abdominal hysterectomy. *BMC Anesthesiology*. 2016. 16. 9.

36. Moore R.A., Gay-Escoda C., Figueiredo R., Toth-Bagi Z., Dietrich T., Milleri S. et al. Dextketoprofen/tramadol: randomised double-blind trial and confirmation of empirical theory of combination analgesics in acute pain. *The Journal of Headache and Pain*. 2015. 16. 60.

37. Gay-Escoda C., Hanna M., Montero A., Dietrich T., Milleri S., Giergiel E. et al. Tramadol/dextketoprofen (TRAM/DKP) compared with tramadol/paracetamol in moderate to severe acute pain: Results of a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel group trial in the impacted third molar extraction pain model. *BMJ Open*. 2019. 9. e023715.

38. Montero Matamala A., Bertolotti M., Contini M.P., Guerrero Bayon C., Nizzardo A., Paredes Lario I. et al. Tramadol hydrochloride 75 mg/dextketoprofen 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 of Today*. 2017. 53. 339.

Оригінал статті надрукований у *Signa Vitae* 2021,
<http://www.signavitae.com/articles/10.22514/sv.2021.210> ■

Maria Dolma Santos¹, Kim Soon Oh², Giustino Varrassi³, Dinesh Nagrale⁴

¹ Department of Anesthesiology, Asian Hospital and Medical Center, Manila, Philippines

² Department of Orthopedics, Island Hospital, Penang, Malaysia

³ President, Paolo Procacci Foundation (FPP), Rome, Italy

⁴ Regional Asia Pacific Menarini Medical Team, Singapore, Singapore

Multimodal analgesia for postoperative pain in Asia: a review of evidence with clinical focus on dextketoprofen and tramadol/dextketoprofen fixed-dose combination

Abstract. The majority of patients who have undergone surgery experience moderate-to-severe postoperative pain. Asian patients tend to under-report pain and are consequently under-treated. Poor postoperative pain management increases the risk of morbidity, prolonged opioid use, lower quality of life outcomes and the risk of chronic post-surgical pain. Multimodal analgesia is the cornerstone of postoperative pain management. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are considered a core component of multimodal analgesia due to their anti-inflammatory and analgesic properties. Use of a consistent non-steroidal anti-inflam-

matory throughout the postoperative period can help to achieve and maintain adequate pain relief. This review investigates the use of multimodal analgesia in postoperative pain management in Asia, with a focus on clinicians' experience with dextketoprofen as a non-steroidal anti-inflammatory therapy throughout the postoperative period and its combination as fixed dose with Tramadol, a centrally acting synthetic opioid analgesic, in Asian patients, when necessary.

Keywords: multimodal analgesia; dextketoprofen; tramadol; fixed dose combination; Asia

УДК 617.51-08-039.72(07)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.7.2021.244588>

Галушко О.А., Заграничний Т.С.

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Застосування поглинача вільних кисневих радикалів едаравону у хворих на субарахноїдальний крововилив (аналітичний огляд)

Резюме. Актуальність. Поглинач вільних кисневих радикалів ксаврон (едаравон) сприяє зменшенню зони ішемічного ушкодження й істотному поліпшенню віддалених наслідків інсульту, а тому широко використовується в лікуванні ішемічного інсульту. Проте роль едаравону в лікуванні хворих на субарахноїдальний крововилив досі не з'ясована. **Мета:** дослідити можливість та ефективність застосування поглинача вільних кисневих радикалів ксаврону (едаравону) в комплексі терапії у хворих на субарахноїдальний крововилив. **Матеріали та методи.** Було проведено пошук досліджень та систематичних оглядів за ключовими словами: «гострий інсульт»; «субарахноїдальний крововилив», «геморагічна трансформація», «едаравон» у базі даних Google Scholar, опублікованих за період з 2003 по 2021 рік. **Результати.** Застосування едаравону у хворих на субарахноїдальний крововилив супроводжувалося активацією протизапальних і зниженням прозапальних пептидів, активацією антиапоптозних механізмів, зниженням перекисного окислення ліпідів і зменшенням окислювальної травми, зменшенням проникності гематоенцефалічного бар'єра та вираженості набряку головного мозку. **Висновки.** Основні ефекти едаравону (ксаврону) сприяли зменшенню неврологічного дефіциту, прискоренню швидкості відновлення неврологічних порушень та покращенню функціональних результатів лікування. Таким чином, введення едаравону у хворих на субарахноїдальний крововилив є вірогідно ефективним та безпечним.

Ключові слова: гострий інсульт; субарахноїдальний крововилив; едаравон; огляд

Вступ

Гострий інсульт є другою найбільш поширеною причиною смерті після ішемічної хвороби серця й основною причиною інвалідності в світі. В Україні, згідно з офіційною статистикою, щороку трапляється близько 100 тис. інсультів (понад третина з них — у людей працездатного віку), 30–40 % хворих на інсульт помирають упродовж перших 30 днів і до 50 % — упродовж одного року від початку захворювання, 20–40 % хворих, які вижили, стають залежними від сторонньої допомоги (12,5 % первинної інвалідності), і лише близько 10 % повертаються до повноцінного життя [1, 2].

На сьогодні продовжується пошук методу інтенсивної терапії гострих цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ), який би зменшував ушкодження, запобігав

смерті нейронів на клітинному та молекулярному рівнях і сприяв відновленню клітин мозку після гострого ушкодження, ішемії або реперфузії і який можна було б застосовувати всім хворим у гострому періоді будь-якого виду гострого ЦВЗ. Такою терапією може бути медикаментозна нейропротекція [3].

Концепція нейропротекції має достатнє наукове обґрунтування. Так, в експерименті при гострому ішемічному інсульті (ГІ) досліджено понад 1000 речовин, і в багатьох випадках результати були дуже обнадійливі. Однак жодна речовина не продемонструвала беззаперечної ефективності (тобто здатності істотно поліпшувати клінічно значущі результати лікування захворювання) у контрольованих клінічних випробуваннях при ГІ [4]. Понад 70 препаратів з нейропротекторною дією апробовано у третій фазі рандомізованих контрольова-

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

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

Для кореспонденції: Галушко Олександр Анатолійович, доктор медичних наук, професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; факс: +38 (044) 440-02-48; e-mail: o.halushko@ukr.net

For correspondence: Oleksandr Halushko, MD, PhD, Professor at the Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; fax: +38 (044) 440-02-48; e-mail: o.halushko@ukr.net

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

них клінічних досліджень, однак їх ефективність вважають недостатньо переконливою [5].

У 2018 році в Україні розпочався випуск нового неврологічного препарату групи поглиначів вільних кисневих радикалів — ксаврону. Діюча речовина цього розчину — едаравон. То ж що відомо про цей новий для України лікарський засіб?

Едаравон (відомий в Японії під назвою Радікат®) розроблений і виведений на японський ринок компанією Mitsubishi Tanabe Pharma у 2001 році. З того часу едаравон успішно призначається в Японії для лікування гострого ішемічного інсульту, багато років входить до японського національного протоколу лікування гострого ішемічного інсульту (рівень рекомендацій В) [6]. При цьому слід врахувати, що Японія належить до числа країн з одним із найнижчих показників смертності від інсульту у світі.

Едаравон — низькомолекулярний антиоксидантний засіб, який серед багатьох видів активних форм кисню цілеспрямовано взаємодіє з пероксильними радикалами [7]. Вільні радикали є одним з основних факторів судинних порушень у головному мозку, пов'язаних з ішемією. Вони спричиняють перекисне окиснення ненасичених жирних кислот, які входять до складу ліпідів клітинних мембран, пошкоджуючи їх, що призводить до порушення функції головного мозку [8]. Завдяки своїй амфіфільності (від дав.-грец. *αμφίς* — «обоє», *φιλία* — «любов, дружба») едаравон поглинає як жиро-, так і водорозчинні пероксильні радикали, передаючи радикалу електрон. Таким чином, він пригнічує окиснення ліпідів шляхом поглинання водорозчинних пероксильних радикалів, що ініціюють ланцюгові хімічні реакції, а також жиророзчинних пероксильних радикалів, що підтримують даний ланцюг [7].

Завдяки такому механізму дії едаравон сприяє зменшенню зони ішемічного ушкодження й істотному поліпшенню віддалених наслідків інсульту при застосуванні в ранні терміни і у зв'язку з цим претендує на роль емпіричної терапії для даної категорії пацієнтів [8]. У гострій стадії ішемічного інфаркту головного мозку препарат демонструє захисну дію, пригнічуючи виникнення та розвиток ішемічних цереброваскулярних розладів, таких як набряк головного мозку, неврологічні симптоми, повільна загибель нейронів. Саме таким чином едаравон (ксаврон) гальмує ранній і пізній етапи ішемічного процесу і запобігає реперфузійному ушкодженню при ГП [7].

На сьогодні в багатьох клінічних дослідженнях показана ефективність і безпечність едаравону в лікуванні ішемічного інсульту [9–13]. Проте перед практикуючими лікарями постає питання, чи можна застосовувати едаравон (ксаврон) при інших видах гострих ЦВЗ, зокрема, при субарахноїдальному крововиливі? Спроба дати відповідь на це питання й зумовила необхідність проведення даного дослідження.

Мета: дослідити можливість та ефективність застосування поглиначів вільних кисневих радикалів едаравону (ксаврону) в комплексі терапії у хворих на гострий субарахноїдальний крововилив (САК).

Матеріали та методи

Для реалізації мети дослідження було проведено пошук досліджень та систематичних оглядів за ключовими словами: «гострий інсульт»; «субарахноїдальний крововилив», «геморагічна трансформація», «едаравон» у базі даних Google Scholar, опублікованих за період з 2003 по 2021 рік. Для аналізу відібрано публікації, у яких був доступний повний текст з описанням дослідження або розгорнуте резюме англійською мовою.

Результати

Як показав аналіз опублікованих джерел, основним фактором, що обумовлює високу летальність при САК, є розвиток церебрального вазоспазму (ЦВС). Частота розвитку симптоматичного вазоспазму при САК становить до 40 %. Виражений вазоспазм може призводити до розвитку інфаркту мозку. Серед хворих з однаковою тяжкістю стану при надходженні у випадку розвитку вазоспазму летальність в декілька разів вища, ніж у хворих, в яких вазоспазм не виникає [14]. Оскільки ЦВС зазвичай розвивається з 4-го по 14-й день після початку САК, пацієнти з САК потребують терапії препаратами для запобігання ЦВС після хірургічного лікування джерела крововиливу, в основному розриву внутрішньочерепної аневризми. Велике значення має також ретельний огляд і передопераційне обстеження хворих у разі можливого хірургічного лікування пацієнтів [15] та планування й проведення інтенсивної інфузійної терапії [16].

У дослідженні S. Hasegawa et al. (2017) показано, що розвиток ЦВС ініціюється тривалим скороченням гладких м'язів, а подальша гіперперфузія та цитотоксичні реакції викликають церебральну ішемію. Автори обговорюють можливості застосування сучасних препаратів проти ЦВС у клінічному САК, включаючи едаравон [17].

У дослідженні A. Munakata et al. (2009) було перевірено гіпотезу, що церебральний вазоспазм після аневризмального САК індукується вільними радикалами, що виділяються із субарахноїдального згустку, і тому поглинач вільних радикалів едаравон може бути корисним у лікуванні пацієнтів з аневризматичним САК [18]. У цьому дослідженні брав участь 91 пацієнт з аневризматичним САК, які були рандомізовані в контрольну групу (n = 42) та групу, що отримувала едаравон (n = 49). Були проаналізовані такі показники: рівень захворюваності на пізній ішемічний неврологічний дефіцит (ПІНД) та інфаркт головного мозку, викликаний вазоспазмом; оцінки за шкалою коми Глазго через 3 місяці після САК. Захворюваність на ПІНД становила 21 % у контрольній групі та 10 % у групі, що лікувалась едаравоном, але статистично значущої різниці між двома групами не було (p = 0,118). У пацієнтів з ПІНД частота інфаркту головного мозку, спричиненого вазоспазмом, становила 66 % у контрольній групі та 0 % у групі, що лікувалась едаравоном (p = 0,028), тоді як частота несприятливих результатів, викликаних вазоспазмом, становила 71 % у контрольній групі та 0 % у групі, що отримувала едаравон (p = 0,046). Таким чином, автори виявили тенденцію до зменшення частоти

ПІНД та меншої частоти несприятливого результату, викликаного церебральним вазоспазмом у пацієнтів, які отримували едаравон. Тому зазначені дослідники припускають, що едаравон є корисним засобом для лікування аневризмальної САК [18].

Роль вільних радикальних реакцій у церебральному вазоспазмі була продемонстрована A. Munakata et al. (2011). Для цього створювали дві експериментальні групи САК у кроликів. В одній з них застосовували едаравон (0,6 мг/кг), який вводили у вену центрального вуха двічі на день. Ступінь церебрального вазоспазму оцінювали шляхом вимірювання діаметра базилярної артерії. У групі лікування САК едаравоном діаметр базилярної артерії становив $0,64 \pm 0,06$ мм, що було статистично вірогідно більшим, ніж у групі САК, в якій не вводили едаравон ($0,50 \pm 0,03$ мм; $p < 0,01$) [19]. Результати цього дослідження вперше показали, що реакції вільних радикалів можуть відігравати важливу роль у патогенезі церебрального вазоспазму, а едаравон, у свою чергу, може знижувати вираженість цих реакцій [19].

Вплив едаравону, поглинача вільних радикалів, на експериментальний церебральний вазоспазм після САК досліджували в моделі подвійного крововиливу у собак. Едаравон вводили або шляхом безперервної внутрішньовенної ін'єкції протягом 7 днів, або шляхом болюсної ін'єкції протягом 7 днів. Зміни діаметра базилярної артерії оцінювали за допомогою серійної ангіографії [20]. Виявилось, що постійне введення едаравону (1 мг/кг/год або 10 мг/кг/год) та болюсне введення едаравону (3 мг/кг кожні 12 годин) суттєво послаблювало звуження базилярної артерії після САК. На думку авторів, ці дані свідчать про те, що едаравон ефективний у профілактиці церебрального вазоспазму після САК [20].

T. Fumoto et al. (2019) дослідили роль окислювального стресу в цілісності мікроциркуляції у патогенезі раннього ушкодження головного мозку після субарахноїдальних крововиливів. САК індукували у щурів Sprague-Dawley, використовуючи методику ендоваску-

лярної перфорації. Поглинач вільних радикалів едаравон вводили профілактично внутрішньочеревно. Через 24 години після індукції САК оцінювали ступінь тяжкості САК, неврологічні показники, вміст води в мозку та проникність гематоенцефалічного бар'єра [21]. Виявилось, що лікування едаравоном значно покращило неврологічний дефіцит, зменшило набряк мозку та порушення гематоенцефалічного бар'єра. Крім того, введення едаравону пригнічувало апоптоз мікросудинних ендотеліальних клітин та перицитів, що розвивалися внаслідок САК. Відповідно до інгібування апоптотичних клітин, мікротромбози також інгібувались введенням едаравону. Автори зробили висновок, що едаравон є потенційним кандидатом для лікування мікросудинних порушень після САК [21].

Нарешті, у нещодавньому дослідженні Z. Cai et al. (2020) було вивчено вплив едаравону в поєднанні з цинепазид малеатом на автофагію нейрокитів та неврологічну функцію у щурів із САК. Встановлено, що на фоні такої терапії морфологічне та структурне ураження нервових клітин було додатково зменшене, а виживаність нейронів значно зросла в усі моменти часу ($p < 0,05$) порівняно з групами, де едаравон не застосовувався. Автори роблять висновок, що едаравон у поєднанні з цинепазид малеатом може ефективно підвищити виживаність клітин головного мозку та сприяти зменшенню неврологічної функції, що гідне популяризації та застосування [22].

Загальні результати аналізу впливу едаравону на патогенетичні механізми та клінічні прояви САК на основі наведених літературних джерел підсумовано у табл. 1.

Чи були оприлюднені результати, що можуть трактуватися як негативні результати лікування едаравоном? Під час аналізу джерел нами було знайдено лише одне повідомлення, яке висвітлювало умовно негативний досвід застосування едаравону. Маємо на увазі статтю японських дослідників M. Mishina et al., опубліковану у 2008 році [23]. У цій статті ретроспективно було досліджено результати лікування у 76 пацієн-

Таблиця 1. Характеристика ефектів застосування едаравону у хворих на субарахноїдальний крововилив

Напрямки впливу	Безпосередні ефекти	Джерело*
Патогенетичні механізми	Зменшення і профілактика церебрального вазоспазму	17, 19, 20
	Зменшення порушення функції гематоенцефалічного бар'єра та частоти мікротромбозів	21
	Зменшення морфологічного та структурного ураження нервових клітин	22
	Пригнічення апоптозу мікросудинних ендотеліальних клітин і перицитів	21
	Зниження вираженості реакцій вільних радикалів	19
	Збільшення виживаності нейронів	22
Неврологічна картина	Зменшення вираженості неврологічного дефіциту	21
	Зменшення частоти вторинного ішемічного неврологічного дефіциту	18
	Зменшення набряку мозку	21
Результати лікування	Зменшення частоти несприятливих результатів	18

Примітка: * — джерело указано відповідно до списку джерел, наведеного наприкінці цієї статті.

тів з гострою кардіогенною емболією, лікування яких ускладнилося геморагічною трансформацією. Ці пацієнти отримували едаравон на додаток до звичайного лікування протягом 24 годин після появи симптомів. Були також оцінені характеристики пацієнтів, включаючи дані про гіпертонічну хворобу, цукровий діабет, гіперліпідемію, ішемічну хворобу серця, куріння в анамнезі, бали за шкалою інсульту NIHSS із надходженням та оцінки за модифікованою шкалою Ренкіна через 3 місяці після початку. Введення едаравону було одним із факторів, які, на думку дослідників, сприяли збільшенню частоти геморагічної трансформації, хоча й не виявляли суттєвого зв'язку з результатами лікування. За результатами дослідження виявилось, що введення едаравону збільшувало частоту геморагічної трансформації гепарином у пацієнтів із кардіогенною емболією. Власне самі автори дослідження пояснюють такі результати тим, що вільні радикали, як відомо, активують згортання та інгібують фібриноліз. Поглинання вільних радикалів, можливо, знижувало ефекти коагуляції [23]. Проте слід придивитися і до деяких інших особливостей того дослідження.

По-перше, зважимо на те, що дослідження було ретроспективним. А це означає, що уточнити деякі деталі анамнезу чи реакції хворих на лікування, або провести якісь додаткові уточнюючі аналізи у дослідників просто не було можливості. По-друге, у статті відображені результати дослідження, яке проводилося у 1999–2002 роках, а тромболітична терапія рекомбінантним тканинним активатором плазміногену в Японії почала використовуватися лише з жовтня 2005 року. Отже, хворі не отримували сучасну, рекомендовану на сьогодні, методику тромболізу. По-третє, а що ж вони тоді отримували? Усім хворим призначався нефракціонований гепарин по 10–15 тисяч МО на добу протягом перших трьох днів перебування хворого у стаціонарі [23]. Нагадаємо, що згідно з сучасними рекомендаціями, рутинне застосування антикоагулянтів у хворих на ГПІ не показане [24]. І по-четверте, у групі хворих, які отримували едаравон, виявилось майже у 2 рази більше хворих на цукровий діабет (39,1 % в групі едаравона проти 20,7 % у групі, що едаравон не отримувала), а в сучасних рекомендаціях наявність комбінованої історії цукрового діабету і гострого ЦВЗ є одним із протипоказань до тромболітичної терапії [24]. Таким чином, згадана група хворих у 1999–2002 роках не отримала необхідне науково обґрунтоване лікування, яке вважається ефективним згідно з сучасними рекомендаціями. Сьогодні результати лікування цієї групи пацієнтів були б зовсім іншими, а відповідно, і результати проведеного дослідження мали б зовсім інший вигляд.

Висновки

Таким чином, як показують результати численних досліджень, застосування едаравону у хворих з субарахноїдальним крововиливом супроводжується низкою позитивних патогенетичних ефектів: активацією протизапальних і зниженням прозапальних цитокінів, активацією антиапоптозних механізмів, зниженням перекисного окислення ліпідів і зменшенням окислю-

вальної травми. На цьому фоні зменшується проникність гематоенцефалічного бар'єра, зменшується вміст води в мозку та вираженість набряку головного мозку. Такі ефекти сприяють зменшенню неврологічного дефіциту, прискоренню швидкості відновлення неврологічних порушень та покращенню функціональних результатів лікування. Таким чином, введення едаравону у хворих на субарахноїдальний кроволив виявилось вірогідно ефективним та безпечним.

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

Список літератури

1. Хобзей Н.К., Мищенко Т.С., Голик В.А., Ипатов А.В. Эпидемиология инсульта, клинические и экспертные аспекты в Украине. Судинні захворювання головного мозку. 2010. № 4. С. 2–6.
2. Галушко О.А. Особливості виникнення та перебігу електронічних порушень в гострий період інсульту у хворих на цукровий діабет. Медицина неотложных состояний. 2017. № 1(80). С. 87–92.
3. Fisher M. Neuroprotection of acute ischemic stroke. Where are we? *Neuroscientist*. 1999. № 5. 392–401.
4. Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із гострим ішемічним інсультом та ТІА (Адаптована клінічна настанова). К.: Видавець Д.В. Гуляєв, 2012. 144 с.
5. Moretti A., Ferrari F., Villa R.F. Neuroprotection for ischemic stroke: current status and challenges. *Pharmacol. Ther.* 2015. Feb. 146. 23–34.
6. Kern R., Nagayama M., Toyoda K., Steiner T., Hennerici M.G., Shinohara Y. Comparison of the European and Japanese guidelines for the management of ischemic stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 2013. 35(5). 402–8.
7. Watanabe K., Tanaka M., Yuki S., Hirai M., Yamamoto Y. Наскільки ефективен едаравон при ліченні гострого ішемічного інсульту і бокового амиотрофічного склерозу? *Міжнар. неврологіч. журнал*. 2018. № 6(100). С. 46–58.
8. В Україні анонсовано появу нового препарату Ксаврон (edaravone) для лікування гострого ішемічного інсульту і бічного амиотрофічного склерозу. *Аптека*. 2018. № 31(1152). С. 2.
9. Edaravone Acute Infarction Study Group. Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. Randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters. *Cerebrovasc. Dis.* 2003. 15(3). 222–9.
10. Kaste M., Murayama S., Ford G.A., Dippel D.W., Walters M.R., Tatlisumak T. Safety, tolerability and pharmacokinetics of MCI-186 in patients with acute ischemic stroke: new formulation and dosing regimen. *Cerebrovasc. Dis.* 2013. 36. 196–204.
11. Ohia Y., Takamatsu K., Fukushima T., Ikegami S., Takeida I., Ota T. et al. Efficacy of the free radical scavenger, edaravone, for motor palsy of acute lacunar infarction. *Intern. Med.* 2009. 48. 593–6.
12. Feng S., Yang Q., Liu M., Li W., Yuan W., Zhang S., Wu B., Li J. Едаравон для лікування гострого ішемічного інсульту. *Кохранівська база даних систематичних оглядів*, 2011. Вип. 12. Стаття № CD007230. doi: 10.1002/14651858.CD007230.pub2.
13. Kimura K., Aoki J., Sakamoto Y., Kobayashi K., Sakai K., Inoue T. et al. Administration of edaravone, a free radical scavenger,

during t-PA infusion can enhance early recanalization in acute stroke patients a preliminary study. *J. Neurol. Sci.* 2012. 313. 132-6.

14. Пилипенко М.М. Гострий інсульт: патофізіологія, клініко-діагностичні аспекти, інтенсивна терапія. Розділ 8.3 в кн.: *Анестезіологія та інтенсивна терапія: підручник. Том 2. Окремі питання анестезіології та інтенсивної терапії за ред. професора І.П. Шлапака. К.: Фенікс, 2015. 500 с.*

15. Лоскутов О.А., Бондар М.В., Тодуров Б.М., Гуменюк М.І., Галушко О.А., Марков Ю.І., Кучинська І.А. Оцінка передопераційного статусу пацієнта і підготовка до хірургічного втручання. *К.*, 2019. 228 с.

16. Поліщук М.Є., Галушко О.А., Гуменюк М.І., Трищинська М.А. Інфузійна терапія в неврології і нейрохірургії. *К.: Книга-плюс, 2020. 304 с.*

17. Hasegawa S., Hasegawa Y., Miura M. Current Therapeutic Drugs Against Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage: A Comprehensive Review of Basic and Clinical Studies. *Curr. Drug Deliv.* 2017 Sep 6. 14(6). 843-52. doi: 10.2174/1567201813666160808100937.

18. Munakata A., Ohkuma H., Nakano T., Shimamura N., Asano K., Naraoka M. Effect of a free radical scavenger, edaravone, in the treatment of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2009 Mar. 64(3). 423-8; discussion 428-9. doi: 10.1227/01.NEU.0000338067.83059.EB.

19. Munakata A., Ohkuma H., Shimamura N. Effect of a free radical scavenger, edaravone, on free radical reactions: related signal transduction and cerebral vasospasm in the rabbit subarachnoid hemorrhage model. *Acta Neurochir. Suppl.* 2011. 110(Pt. 2). 17-22. doi: 10.1007/978-3-7091-0356-2_4.

20. Nakagomi T., Yamakawa K., Sasaki T., Saito I., Takakura K. Effect of edaravone on cerebral vasospasm following experimental subarachnoid hemorrhage. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2003 Jan. 12(1). 17-21.

21. Fumoto T., Naraoka M., Katagai T., Li Y., Shimamura N., Ohkuma H. The Role of Oxidative Stress in Microvascular Disturbances after Experimental Subarachnoid Hemorrhage. *Transl. Stroke Res.* 2019 Dec. 10(6). 684-694. doi: 10.1007/s12975-018-0685-0.

22. Cai Z., Zhang H., Song H., Piao Y., Zhang X. Edaravone combined with cinepazide maleate on neurocyte autophagy and neurological function in rats with subarachnoid hemorrhage. *Exp. Ther. Med.* 2020 Jan. 19(1). 646-50. doi: 10.3892/etm.2019.8240.

23. Mishina M., Komaba Y., Kobayashi S., Kominami S., Fukushima T., Mizunari T., Teramoto A., Katayama Y. Administration of free radical scavenger edaravone associated with higher frequency of hemorrhagic transformation in patients with cardiogenic embolism. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo).* 2008 Jul. 48(7). 292-7.

24. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K. et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2019 Dec. 50(12). e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211.

Отримано/Received 12.03.2021

Рецензовано/Revised 27.03.2021

Прийнято до друку/Accepted 10.10.2021

Information about authors

Oleksandr Halushko, MD, PhD, Professor at the Department of anesthesiology and intensive care, Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; fax: +38 (044) 440-02-48; e-mail: o.halushko@ukr.net; https://orcid.org/0000-0001-7027-8110
T.S. Zahranynnyi, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

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.

O.A. Halushko, T.S. Zahranynnyi

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Application of a free radical scavenger edaravone in patients with subarachnoid hemorrhage (review)

Abstract. Background. The free radical scavenger edaravone helps to reduce the area of ischemic injury and improve the long-term effects of stroke and is therefore widely used in the treatment of ischemic stroke. However, the role of edaravone in the treatment of patients with subarachnoid hemorrhage has not yet been clarified. The purpose was to investigate the feasibility and effectiveness of the use of the free radical scavenger xavron (edaravone) in the treatment of patients with subarachnoid hemorrhage. **Materials and methods.** A search was conducted for studies and systematic reviews for the keywords: “acute stroke”; “subarachnoid hemorrhage”, “hemorrhagic transformation”, “edaravone” in the Google Scholar database published between 2003 and 2021. **Results.** The

use of edaravone in patients with subarachnoid hemorrhage was accompanied by the activation of anti-inflammatory and reduction of pro-inflammatory peptides, activation of anti-apoptotic mechanisms, reduction of lipid peroxidation, oxidative trauma, the permeability of the brain swelling. **Conclusions.** The main effects of edaravone (xavron) have been found to reduce neurological deficits, accelerate the recovery of neurological disorders, and improve functional outcomes. Thus, the introduction of edaravone in patients with subarachnoid hemorrhage has been proven to be reliably effective and safe.

Keywords: acute stroke; subarachnoid hemorrhage; edaravone; review

УДК 614.8-004.312(045)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.7.2021.244589>

Мирошніченко В.П.

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»,

г. Запорожье, Украина

Чрезвычайная ситуация: определения, проблемы и решения

Резюме. Чрезвычайные ситуации постоянно сопровождают человечество, приводя к большим материальным потерям и человеческим жертвам. Обсуждались определения и общие закономерности развития чрезвычайных ситуаций, их роль в развитии аварий и катастроф. Утверждается, что в настоящее время отсутствует единое понятие чрезвычайной ситуации. На основании проведенного анализа представлен механизм развития чрезвычайной ситуации, сформулировано ее определение: чрезвычайная ситуация — это состояние природной и антропогенной активности во внешней среде и социуме. Обоснована необходимость изменения нормативного определения понятия «чрезвычайная ситуация».

Ключевые слова: чрезвычайная ситуация; механизм развития; определение; катастрофа

Введение

За последние 20 лет из-за экстремальных погодных явлений в мире погибло почти 500 тысяч человек. Экономический ущерб составил приблизительно \$3,54 трлн. Только в 2020 году, с 1 января по 17 июля, зафиксировано 18 природных катаклизмов, а эпидемия коронавирусной инфекции унесла жизни более 800 тысяч человек. К началу 2021 года количество смертей превысило 2 млн. При существующей обстановке ожидаемый ущерб мировой экономике только от коронавируса к 2025 году может составить \$35 трлн [1]. В связи с увеличением в мире количества чрезвычайных ситуаций (ЧС) можно ожидать, что во многих случаях даже небольшие по своим масштабам ЧС будут усиливать друг друга, вызывая последствия, проявляющиеся на макроэкономическом уровне.

Анализ и обсуждение

Чрезвычайные ситуации случаются во всех странах и на всех континентах, независимо от национальности, религии и государственного устройства. Как явление это понятие не локальное, а глобальное. Соответственно, наличие единых базовых понятий ЧС в современной обстановке имеет исключительное значение для организации определяемых ими действий,

формирования систем управления, качества принимаемых решений. К сожалению, на сегодняшний день единого понятия ЧС не существует. Такое положение в эпоху постоянного возникновения ЧС совершенно неприемлемо.

Некоторое объяснение такого положения имеет в работе А.А. Корчукова [2], который считает, что основной причиной различной трактовки понятия «чрезвычайная ситуация» является наличие различных подходов, которые чаще всего определяются как риск, обстановка, угроза, событие, случай, результат или нарушение нормальных условий жизни (табл. 1).

Другой причиной различных трактовок понятия «чрезвычайная ситуация» является их построение без учета правил логики о соразмерности определения [3, 4], что можно проследить на примере официальной формулировки, в которой ЧС описывается как обстановка на определенной территории, вызванная аварией, катастрофой, стихийным бедствием или другим опасным событием, в том числе эпидемией, эпизоотией, эпифитотией, пожаром, которая привела (способна привести) к невозможности проживания населения на территории или объекте, ведения там хозяйственной деятельности, гибели людей и/или значительным материальным потерям.

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

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

Для кореспонденції: Мірошніченко Валентин Павлович, д.м.н., професор кафедри цивільного захисту та медицини катастроф, Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», бульв. Вінтера, 20, м. Запоріжжя, 69096, Україна; e-mail: valent.mirosh@gmail.com; контактний телефон: +38(095)3332569

For correspondence: Valentin Miroshnichenko, MD, PhD, Professor at the Department of Civil Protection and Disaster Medicine, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Vintera boulevard, 20, Zaporizhzhia, 69096, Ukraine; e-mail: valent.mirosh@gmail.com; contact phone: +38(095)3332569

В представленном тексте все перечисления под названием «авария», «катастрофа», «стихийные бедствия», «эпидемии», «опасные природные явления» являются синонимами, так как все они являются разновидностями аварий и катастроф. Никакой необходимости в обширном перечислении возможных чрезвычайных событий нет. Их многочисленное количественное перечисление только затрудняет восприятие текста (результат аварий, катастроф и других опасных событий).

Указание, что ЧС является результатом возникновения аварий и катастроф, не согласуется с определениями в других странах (табл. 1), которые чаще всего характеризуют ЧС как состояние опасности, угрозы, риска, *ведущее* к возникновению аварий и катастроф.

Такое расхождение в формулировках неслучайно и связано с отсутствием единого понимания механизма развития ЧС. Определить и сформировать его можно при анализе общепринятой классификации ЧС, которая представлена 2 основными группами: природной и техногенной.

Природные ЧС: циклоны, ураганы, тайфуны, смерчи, засухи, землетрясения, извержения вулканов, на-

воднения, сели, снежные лавины и т.д. Все эти природные ЧС являются внешними проявлениями солнечной и планетарной активности.

Техногенные ЧС (антропогенные): пожары, взрывы, аварии на радиационно и химически опасных объектах, транспорте, инженерных сетях, гидротехнических и других объектах жизнеобеспечения, терроризм, военные действия и прочее — это внешние проявления антропогенной активности (человеческой деятельности).

Из вышеприведенного следует, что *состояние природной и антропогенной активности во внешней среде и социуме является содержанием ЧС*. При ее отсутствии не будет ни катастроф, ни ЧС, а вместе с ними — формулировок ЧС.

Активность, как основная характеристика природного состояния внешней среды, с давних времен постоянно находилась под визуальным наблюдением человека. Сегодня оценка состояния природной активности увеличилась многократно и перешла от визуального наблюдения к широкому инструментальному, позволяя эффективно прогнозировать появление не только природных, но и антропогенных ЧС и катаклизмов.

Таблица 1. Формулировки чрезвычайных ситуаций по странам и формулировка ВОЗ

Страна	Описание ЧС	Источник
Украина	ЧС — <i>обстановка</i> на отдельной территории, или субъекте хозяйствования, или водном объекте, которая характеризуется нарушением нормальных условий жизнедеятельности населения, вызвана катастрофой, аварией, пожаром, стихийным бедствием, эпидемией, эпизоотией, эпифитотией, применением средств поражения или другим опасным событием и привела (может привести) к возникновению угрозы жизни или здоровью населения, большому количеству погибших и пострадавших, значительному материальному ущербу, а также к невозможности проживания населения на такой территории или объекте, ведению на ней хозяйственной деятельности	Кодекс цивільного захисту України. (Відомості Верховної Ради (ВВР), 2013, № 34–35, ст. 458). Редакція від 17.03.2021, підстава — 1259-IX https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/5403-17#Text
Испания	— это <i>ситуация</i> серьезного <i>риска</i> , катастрофы или общественного бедствия, которая требует скоординированного вмешательства государственных органов и граждан для защиты и помощи людям и имуществу	https://es.m.wikipedia.org/wiki/Emergencia
Германия	— это любая (непредвиденная) ситуация, в которой возникает непосредственная <i>угроза</i> собственности, животным или физической неприкосновенности людей	https://de.m.wikipedia.org/wiki/Notfall
США	— это ситуация, которая представляет непосредственный <i>риск</i> для здоровья, жизни, имущества или окружающей среды	https://en.m.wikipedia.org/wiki/Emergency
Израиль	— это <i>случай</i> , представляющий опасность для жизни, имущества или окружающей среды	https://yi.m.wikipedia.org/wiki/
Англия	— <i>ситуация или ряд событий</i> , которые угрожают или наносят серьезный ущерб благосостоянию людей, окружающей среде или безопасности в Соединенном Королевстве	https://www.google.ru/search?q=United+Kingdom+emergency+definition&newwindow=1&source=hp&ei=bT1cYLT1L66RIlwThrrdg
ВОЗ	— это <i>состояние</i> , в котором нормальные действия нарушаются и необходимо принять немедленные меры для предотвращения перехода этого состояния в катастрофу	https://en.m.wikipedia.org/wiki/Emergency_management

Обоснованность характеристики ЧС как *состояния* вытекает из общего понимания этого предмета, обозначающего параметры объекта, которые могут измениться при влиянии на него некоторых действий [5]. В случае ЧС это параметры внешней среды и социума, которые изменяются при воздействии на них внешней природной и антропогенной активности. Последовательная смена состояний объекта определяет процесс развития ЧС.

Из всех описаний ЧС, представленных в табл. 1, состояние как терминологическая характеристика ЧС находит свое отражение только в формулировке ВОЗ [6].

Из определения содержания ЧС следует два утверждения:

— ЧС существует постоянно вместе с природной и антропогенной активностью и исчезает только вместе с ней;

— *не катастрофа вызывает ЧС, а наоборот — катастрофа является следствием развития ЧС.*

Этот процесс вторичности аварий и катастроф можно проследить на математической модели ЧС, представленной В.Ю. Радоуцким с соавт. [7]. Авторы характеризуют развитие ЧС четырьмя стадиями (предварительная, первая, вторая и третья). На начальной, предварительной стадии образуются и нарастают предпосылки к возникновению природного или техногенного бедствия, накапливаются отклонения от нормального состояния или процесса. Последующая (первая) стадия описывает инициирование природного или техногенного бедствия, во время которого оказывается негативное воздействие на людей, объекты экономики, инфраструктуры и природную среду. Заканчивается ЧС процессами ликвидации последствий природного или техногенного бедствия (вторая и третья стадии).

Целесообразность деления стадии ликвидации (вторая и третья стадии) на два этапа необоснованна, так как стадия затухания, продолжающаяся многие годы, организационно может порождать их неограниченное количество.

Стадии ЧС (предварительная, первая, вторая и третья) не несут в своих названиях никакой информативности.

Л.А. Муравей [8] выделяет три стадии в развитии ЧС: зарождения, кульминации и затухания. Название «стадия зарождения» не очень удачно, так как оно более характерно для развития биологических объектов, и поэтому более приемлема формулировка «стадия формирования».

В *стадии кульминации* происходит высвобождение факторов риска (энергии или вещества), оказывающих наибольшее негативное воздействие на население, объекты и природную среду, аналогично первой стадии в предыдущей работе.

Стадия затухания включает локализацию ЧС и устранение действия его остаточных факторов.

Приведенные варианты развития ЧС свидетельствуют, что в обеих работах описывается одинаковое содержание развития ЧС, но совершенно

с разными формулировками (зарождение/предварительная; кульминация/первая; затухание/вторая и третья). Такая оценка стадий ЧС совершенно неприемлема.

На основе приведенных выше описаний развития ЧС сделана попытка представить обобщенное понимание развития ЧС и названий стадий.

1-я стадия, «предварительная» и «стадия зарождения», меняется на *потенциальную* (от лат. *potentia*), как имеющая способность к развитию. Составляющие этой стадии представлены многочисленными природными (температура воздуха, ветер, осадки, атмосферное давление, вулканизм, землетрясение, пылевые бури, наводнения, сели, цунами и т.д.) и антропогенными (любые проявления деятельности человека) факторами. В обобщенном варианте *потенциальная ЧС* представляет наличие природной и антропогенной активности, не выходящей за пределы нормального функционирования внешней среды и социума. *Эта стадия никогда не исчезает*, существует вечно вместе с имеющейся на нашей планете природной и антропогенной активностью.

2-я стадия — *риска*. Эта стадия ЧС представляет собой дальнейший этап развития потенциальной стадии, когда природная и антропогенная активность начинает выходить за пределы нормального функционирования внешней среды и социума. Наступает момент количественного нарастания составляющих факторов потенциальности, которые в официальной формулировке *уже начинают приводить к потере здоровья, жизни, повреждению имущества, окружающей среды*. На этой стадии возможен возврат в исходную стадию потенциальности, а при его отсутствии наступает переход в следующую стадию.

3-я стадия. По содержанию это человеческие жертвы, разрушение окружающей среды и других материальных ценностей в значительных размерах. Эта стадия, представляя собой кульминацию разрушительных процессов, *должна называться стадией бедствия или стадией катастрофы*. Возникновение этой стадии обусловлено ответом стадии риска на появление в ней критического значения природной и антропогенной активности.

4-я стадия — *рецессии*. Представляет собой *затухание* активности предыдущей стадии.

5-я стадия — *последствий*. На этой стадии происходит локализация и ликвидация прямых и косвенных последствий разрушительного процесса. Может продолжаться годы и десятилетия (Чернобыльская катастрофа).

Отсюда следует повторное утверждение: не катастрофа вызывает ЧС, как определено в официальных документах, а наоборот, ЧС вызывает катастрофу в результате ее динамического развития.

Стадийность развития ЧС от меньшего к большому должна находить свое отражение в формулировке. Официальная формулировка ЧС представляет развитие стадий от обратного: вначале аварии и катастрофы, а потом возможность их появления. Диссонанс между

формой и содержанием ЧС является серьезным основанием для изменения нормативного определения предмета.

Чрезвычайная ситуация — это состояние природной и антропогенной активности, которое представляет непосредственную угрозу для здоровья, жизни, имущества, окружающей среды или уже начинает приводить к этим последствиям и имеет высокую вероятность развития аварий и катастроф.

Характеристика ЧС как состояния природной и антропогенной активности, а не как обстановки неслучайна. Реально мы определяем не обстановку, а состояние активности в этой обстановке: интенсивность дождя, пожара, тайфуна, землетрясения, цунами, температурный режим; соблюдение правильности в расчетах, планировании и строительстве предприятий и устройств, техники безопасности, правил хранения, эксплуатации, наличие социальных и военных конфликтов и т.д.

Все виды проявления такой активности изучаются во всех учебных заведениях по дисциплине «безопасность жизнедеятельности», и вводить их многочисленное количество в текст формулировки нецелесообразно.

Выводы

1. Все явления природы (дождь, снег, тайфуны, землетрясения и т.д.) — это *внешнее отражение внутренней солнечной и планетарной активности*. Все процессы антропогенной деятельности (расчеты, планирование, строительство предприятий и устройств; соблюдение техники безопасности, правил хранения, эксплуатации; наличие социальных и военных конфликтов, террористических организаций и т.д.) — это *внешнее отражение внутренней антропогенной (человеческой) активности*. Следовательно, чрезвычайная ситуация по содержанию — это не обстановка, как свидетельствует официальная формулировка, а состояние природной и антропогенной активности во внешней среде и социуме.

2. Наличие природной и антропогенной активности во внешней среде и социуме определяет не только содержание ЧС, но и механизм ее развития, проявляющийся в виде 5 последовательных стадий: потенциальности, риска, бедствия (катастрофы), рецессии, последствий. Эти стадии существуют вместе с природной и антропогенной активностью и исчезают вместе с ней.

3. Несмотря на широкий ареал распространения чрезвычайных ситуаций, не существует единого мнения по их определению. В работе представлена формулировка чрезвычайной ситуации, основанная на ее содержании — состоянии природной и антропогенной активности. *Чрезвычайная ситуация — это состояние природной и антропогенной активности, которое представляет непосредственную угрозу для здоровья, жизни, имущества, окружающей среды или уже начинает приводить к этим последствиям и имеет высокую вероятность развития аварий и катастроф.*

4. Чрезвычайная ситуация и катастрофы взаимосвязаны, и в этой взаимосвязи ведущую роль играет чрезвычайная ситуация, которая *определяет катастрофу как частный случай ее развития*. А так как потенциальные чрезвычайные ситуации существуют всегда, возникновение катастроф является нормой для нашей природно-антропогенной среды.

5. Предлагается пересмотреть нормативное определение чрезвычайной ситуации, ввести в общую характеристику чрезвычайной ситуации стадии ее развития, которые имеют место при всех классификационных вариантах. Целесообразность такого предложения объясняется широкой информативностью понятия «стадия», в которое заложена объективность развития процесса и вытекающие отсюда многообразные организационные мероприятия. Информативность стадийности в названиях *потенциальная* (зеленая), *начальная* (желтая), *кульминационная* (красная), *рецессии* (коричневая), *последствия* (черная) имеет организационно-методический характер и абсолютно понятна для любого социума.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Эксперты оценили ущерб мировой экономике от коронавируса в \$35 трлн. <https://www.forbes.ru/newsroom/finansy-i-investicii/408477-eksperty-ocenili-ushcherb-mirovoy-ekonomike-ot-koronavirusa-v> (дата обращения: 12.12.2020). Текст: электронный
2. Корчуков А.А. Анализ понятия «чрезвычайная ситуация» в отечественном и зарубежном праве. СПб.: ЛЕМА, 2018. № 1(3). С. 154–158.
3. Фролов А.И. Понятие чрезвычайной ситуации по российскому законодательству. КриминалистЪ. 2015. № 1(16). С. 72–76.
4. Андреев С.А. Концептуальные подходы к трактовке понятия «чрезвычайная ситуация». Современные проблемы гражданской защиты. 2015. 1(14). С. 47–55.
5. Мясников Г.Я. Общая структура фундаментальных физических теорий и понятие состояния. Физическая теория. М.: Наука, 1980. С. 420–436.
6. Emergency management. сайм. URL: https://en.m.wikipedia.org/wiki/Emergency_management (дата обращения: 12.01.2021). Текст: электронный.
7. Радоуцкий В.Ю., Нестерова Н.В., Гусев Ю.М., Гайворонский П.В. Стадии развития и ликвидации чрезвычайных ситуаций. Инновационная наука. Уфа: Азтерна, 2016. № 4(4). С. 31–33.
8. Муравей Л.А. Безопасность жизнедеятельности: учебное пособие для вузов. 2-е изд. М.: Юнити-Дана, 2010. 431 с.

Получено/Received 01.03.2021

Рецензировано/Revised 11.03.2021

Принято в печать/Accepted 28.03.2021 ■

V.P. Miroshnychenko

State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine",
Zaporizhzhia, Ukraine

Emergency: definitions, problems and solutions

Abstract. Emergency situations constantly accompany the external environment and society bringing major material losses and human casualties. The definitions and general patterns for the development of emergency situations and their role in accidents and disasters were discussed. Actually, there is no single concept in the definition of an emergency. Based on the analysis, the content of the subject was formulated: an emergency

is a state of natural and anthropogenic activity in the external environment and society. The mechanism of the emergency situation development is presented. The reason for changing the normative definition of the concept of emergency situation has been substantiated.

Keywords: emergency; development mechanism; definition; catastrophe

Мірошниченко В.П.

Державна установа «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»,
м. Запоріжжя, Україна

Надзвичайна ситуація: визначення, проблеми та рішення

Резюме. Надзвичайні ситуації постійно супроводжують людство, призводячи до великих матеріальних втрат і людських жертв. Обговорювалися визначення та загальні закономірності розвитку надзвичайних ситуацій, їх роль у розвитку аварій та катастроф. Стверджується, що на сьогодні немає єдиного поняття надзвичайної ситуації. На підставі проведеного аналізу наданий механізм розвитку надзви-

чайної ситуації, сформульоване її визначення: надзвичайна ситуація — це стан природної та антропогенної активності в зовнішньому середовищі та соціумі. Обґрунтована необхідність зміни нормативного визначення поняття «надзвичайна ситуація».

Ключові слова: надзвичайна ситуація; механізм розвитку; визначення; катастрофа

УДК 618.3-06:618.4-089.5

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.7.2021.244590>

Клигуненко О.М., Марзан О.О.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Стан водних секторів у жінок із прееклампсією в перипартальному періоді

Резюме. Актуальність. Прееклампсія у вагітних є загрозливим станом, що зумовлює значні порушення водного балансу, формує гіпергідратацію позаклітинного сектора. Це обумовлено основними патогенетичними ланками — ендотеліальною дисфункцією та подальшим розвитком гіпопротейнемії. Підтвердити дані зміни можливо методом визначення показників об'ємів водних секторів організму. **Мета:** дослідити вплив стандартної інтенсивної терапії на показники водних секторів організму в породіль із прееклампсією середнього та тяжкого ступенів. **Матеріали та методи.** Обстежені 90 жінок, включених у три групи: здорові невагітні жінки, вагітні жінки з неускладненим перебігом вагітності та жінки з прееклампсією середнього та тяжкого ступенів. Методом неінвазивної біоімпедансометрії визначали показники водних секторів організму. **Результати.** Вагітність, ускладнена прееклампсією, у терміні 34–40 тижнів супроводжується зростанням загального об'єму рідини за рахунок збільшення як позаклітинного, так і внутрішньоклітинного водних секторів організму, але з перевагою позаклітинного сектора. До 7-ї доби післяпологового періоду формується тенденція до зниження загального об'єму рідини, але зберігаються набряк інтерстицію та внутрішньоклітинний набряк. **Висновки.** Результати біоімпедансного аналізу водних секторів свідчать про необхідність залучення додаткових методів лікування для корекції водних секторів організму в породіль із прееклампсією.

Ключові слова: вагітність; прееклампсія; водні сектори; біоімпедансометрія; інтенсивна терапія

Вступ

Незважаючи на досягнення сучасної медицини, прееклампсія і надалі залишається однією з провідних причин материнської і перинатальної смертності. Частка прееклампсії в структурі ускладнень вагітності коливається від 10,1 до 20 %, а серед причин материнської та перинатальної смертності дане захворювання становить 21,3 та 12,1 % відповідно [1].

Точна причина даної патології невідома, але вона є мультисистемним розладом, в основі якого лежить дисфункція різноманітних клітин ендотелію, що призводить до зниження об'єму внутрішньосудинного русла та гіперволемії інтерстиціального простору, а клінічно проявляється генералізованими набряками [2]. Набряки є лише зовнішнім проявом порушень розподілу рідини між позаклітинним та внутрішньоклітинним секторами. Тяжкі форми прееклампсії супроводжуються тканинною гіпоксією, яка зберігається і в післяпологовому періоді, що може призводити до розвитку поліорганної

недостатності [3, 4]. Прееклампсія зумовлює значні порушення водного балансу, формує гіпергідратацію позаклітинного сектора, що зумовлено основними патогенетичними ланками — ендотеліальною дисфункцією та наступним розвитком гіпопротейнемії [5–7]. Підтвердити дані зміни можливо методом визначення показників об'ємів водних секторів. Як впливає неускладнена вагітність на показники водних секторів, ми описали в попередніх роботах, тоді як дана робота присвячена вивченню питань змін водних секторів під впливом такого загрозливого стану, як прееклампсія.

Мета: дослідити вплив стандартної інтенсивної терапії на показники водних секторів організму в породіль із прееклампсією середнього та тяжкого ступенів.

Матеріали та методи

Дослідження проводилося на базі відділення анестезіології та інтенсивної терапії акушерського стаціонару КП «ДОПЦ зі стаціонаром» ДОР» (генеральний

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

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

Для кореспонденції: Марзан Олександр Олександрович, аспірант кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів факультету післядипломної освіти, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: ol.marzan@gmail.com; контактний тел.: +380961296326.

For correspondence: Olexander Marzan, graduate student of the Department of anesthesiology, intensive care and medical emergency of the Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: ol.marzan@gmail.com; contact phone: +380961296326.

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

директор — к.м.н. Л.І. Падалко). У дослідження були включені 90 жінок. Першу групу ($n = 30$) становили здорові невагітні жінки, другу ($n = 30$) — вагітні жінки з неускладненим перебігом вагітності, третю ($n = 30$) — жінки з прееклампсією середнього та тяжкого ступенів, які отримували стандартну інтенсивну терапію (Наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги»). Критерії включення: вік 18–40 років, одноплідна вагітність 34–40 тижнів, прееклампсія середнього та тяжкого ступенів, згода на участь у дослідженні. Критеріями виключення були: вагітні молодше 18 та старше 40 років, термін вагітності до 34 тижнів, багатоплідна вагітність, супутня соматична патологія (цукровий діабет, захворювання серцево-судинної системи, гіпертонічна хвороба, патологія печінки до вагітності), відмова від участі в дослідженні.

Методом неінвазивної біоімпедансометрії комплексом моніторингу кардіореспіраторної системи і гідратації тканин КМ-АР-01 «Діамант» ми визначали показники водних секторів організму: загальний об'єм рідини (ЗОР), об'єм внутрішньоклітинної рідини, об'єм позаклітинної рідини (ОПозаР), об'єм крові (ОК), об'єм плазми (ОП), еритроцитарний об'єм (ЕО). З огляду на базову фізіологію розподілу рідини об'єм інтерстицію (ОІ) розраховували за формулою: $ОІ = ОПозаР - ОК$ [11]. Визначення вищевказаних показників у третій групі проводили на 5 етапах: перед пологами, 1-ша, 3-тя, 5-та та 7-ма доба після пологів.

Усі результати наведені у вигляді середньої арифметичної (M) та її стандартної похибки (m) для певної вибірки (n). t -критерій Ст'юдента використовували для статистичного порівняння. Відмінності вважали статистично вірогідними при значенні $p < 0,05$.

Результати

Рівні об'ємів водних секторів здорових невагітних жінок були прийняті за норму. Аналіз показників водних секторів організму в жінок із прееклампсією до розродження показав, що ЗОР у них досягав $34,88 \pm 0,27$ л і вірогідно перевищував аналогічний показник у групі здорових невагітних жінок на 18,9 % ($p < 0,001$), а в групі жінок із нормальним перебігом вагітності — на 10,2 % ($p < 0,001$) (табл. 1). При цьому об'єм позаклі-

тинного сектора рідини на тлі прееклампсії вірогідно на 32,8 % ($p < 0,001$) перевищував такий же показник у невагітних та на 21,4 % ($p < 0,001$) — при вагітності, що нормально перебігає. Об'єм внутрішньоклітинного сектора рідини в разі прееклампсії був вірогідно вищим на 11,6 % ($p < 0,001$) порівняно з невагітними та на 4,2 % ($p < 0,001$) порівняно з неускладненою вагітністю. Тобто під впливом прееклампсії збільшення загального об'єму рідини відбувалося переважно за рахунок зростання ОПозаР.

Подальше обстеження протягом 7 діб після розродження встановило, що при стандартній інтенсивній терапії на фоні прееклампсії формувалася тенденція до зниження вищевказаних показників. Так, на 7-му добу після пологів ЗОР вірогідно зменшився до $32,55 \pm 0,18$ л, або на 7,2 % ($p < 0,001$), порівняно з вихідним показником, що перевищувало норму на 11 % ($p < 0,001$). Об'єм позаклітинного сектора рідини вірогідно зменшився на 12,8 % ($p < 0,001$), але залишався вищим від норми на 17,8 % ($p < 0,001$). Об'єм внутрішньоклітинного сектора на 7-му добу після пологів вірогідно зменшився на 3,4 % ($p < 0,001$), але все одно перевищував норму на 7,4 % ($p < 0,001$).

ОПозаР формують дві складові — ОІ та ОК. Рівень ОІ був більш динамічним та показовим. Так, у разі вагітності, що нормально перебігає, ОІ до пологів вірогідно зростав на 15,8 % ($p < 0,001$) порівняно з ОІ здорових невагітних жінок, а при вагітності, ускладненій прееклампсією, — на 51,8 % ($p < 0,001$). У післяпологовому періоді в жінок із прееклампсією ОІ мав тенденцію до зниження. На 3-тню добу після розродження ОІ вірогідно зменшувався на 5,3 % ($p < 0,001$) від вихідного значення, на 7-му добу — на 15,4 % ($p < 0,001$). Незважаючи на стійку тенденцію до зменшення, ОІ на 7-му добу післяпологового періоду становив $7,39 \pm 0,16$ л, що вірогідно на 31,5 % ($p < 0,001$) перевищувало його значення у невагітних здорових жінок. Таким чином, гіперволемія інтерстиціального простору в жінок із прееклампсією зберігалася через тиждень після розродження.

Разом із тим вірогідного збільшення ОК на тлі неускладненої вагітності не спостерігалось. Тоді як при вагітності, ускладненій прееклампсією, ОК до розродження вірогідно збільшувався на 9,5 % ($p < 0,001$) або до $4,98 \pm 0,05$ л. У післяпологовому періоді в даних

Таблиця 1. Показники об'ємів водних секторів

Показник	Група 1	Група 2	Група 3				
			Вихідні дані	1-ша доба	3-тя доба	5-та доба	7-ма доба
ЗОР, л	$29,33 \pm 0,23$	$31,64 \pm 0,17$	$34,88 \pm 0,27^{***}$	$34,24 \pm 0,15$	$33,81 \pm 0,23^*$	$33,17 \pm 0,11^*$	$32,55 \pm 0,18^*$
ОВнуР, л	$19,16 \pm 0,13$	$20,51 \pm 0,12$	$21,38 \pm 0,20^{***}$	$21,05 \pm 0,16$	$20,96 \pm 0,17^*$	$20,62 \pm 0,19^*$	$20,57 \pm 0,07^*$
ОПозаР, л	$10,17 \pm 0,17$	$11,13 \pm 0,14$	$13,51 \pm 0,19^{***}$	$13,19 \pm 0,13$	$12,85 \pm 0,11^*$	$12,55 \pm 0,09^*$	$11,98 \pm 0,17^*$
ОК, л	$4,55 \pm 0,09$	$4,62 \pm 0,08$	$4,98 \pm 0,05^{**}$	$4,83 \pm 0,04$	$4,75 \pm 0,04^*$	$4,70 \pm 0,05^*$	$4,59 \pm 0,06^*$
ОП, л	$2,72 \pm 0,04$	$3,06 \pm 0,05$	$3,56 \pm 0,07^{***}$	$3,39 \pm 0,08$	$3,18 \pm 0,09^*$	$3,06 \pm 0,11^*$	$2,93 \pm 0,06^*$
ЕО, л	$1,83 \pm 0,03$	$1,56 \pm 0,04$	$1,42 \pm 0,03$ $p < 0,001$	$1,44 \pm 0,03$	$1,57 \pm 0,04^*$	$1,64 \pm 0,03^*$	$1,66 \pm 0,04^*$
ОІ, л	$5,62 \pm 0,16$	$6,51 \pm 0,17$	$8,53 \pm 0,21^{***}$	$8,36 \pm 0,19^*$	$8,1 \pm 0,17^*$	$7,85 \pm 0,14^*$	$7,39 \pm 0,16^*$

Примітки: * — $p < 0,05$ між етапами в 3-й групі; ** — $p < 0,05$ при порівнянні 2-ї групи та вихідного значення в 3-й групі; *** — $p < 0,05$ при порівнянні 1-ї групи та вихідного значення в 3-й групі.

породіль формувалася тенденція до зниження об'єму крові. Так, на 7-му добу спостереження ОК становив $4,59 \pm 0,06$ л, тобто вірогідно зменшувався на 8,5 % ($p < 0,001$) порівняно з вихідним рівнем. Таким чином, вже на 7-му добу післяпологового періоду в жінок із прееклампсією ОК відповідав нормі або ОК у невагітних здорових жінок.

Відомо, що ОК має дві складові — ОП та ЕО. Аналізуючи зміни даних двох показників у досліджуваних групах до розродження, ми встановили, що ОП зростає як при нормальному перебігу вагітності, так і при вагітності, ускладненій прееклампсією. Так, до пологів ОП у вагітних із вагітністю, що нормально перебігає, вірогідно збільшувався на 12,5 % ($p < 0,001$), а у вагітних із прееклампсією — на 30,9 % ($p < 0,001$) порівняно з аналогічним показником у здорових невагітних жінок. У післяпологовому періоді в породіль із прееклампсією формувалася тенденція до нормалізації об'єму плазми. Так, на 7-му добу спостереження ОП становив $2,93 \pm 0,06$ л, що було на 17,7 % ($p < 0,001$) вірогідно меншим за вихідний рівень, але на 7,7 % ($p < 0,001$) перевищувало норму. Щодо ЕО, то до розродження в разі вагітності, що нормально перебігає, він вірогідно зменшувався на 14,8 % ($p < 0,001$), у разі прееклампсії — на 22,4 % ($p < 0,001$) порівняно з нормою. У післяпологовому періоді в групі жінок із прееклампсією значення ЕО зростало. На 7-му добу спостереження ЕО становив $1,66 \pm 0,04$ л, тобто збільшувався на 16,9 % ($p < 0,001$) порівняно з вихідним рівнем, але все одно залишався меншим за норму на 9,3 % ($p < 0,001$).

Обговорення

Таким чином, ми встановили, що при фізіологічній вагітності до моменту розродження загальний об'єм рідини збільшується на 7,9 % ($p < 0,001$), при цьому протягом всієї вагітності спостерігається рівномірне зростання внутрішньо- та позаклітинного секторів [8]. Наявні літературні дані свідчать про адаптивний характер вищевказаних процесів, направлених на задоволення потреб плода. Але в третьому триместрі навантаження на всі регуляторні системи організму посилюється, що призводить до появи патологічних змін у структурі водних секторів [9]. Проведений нами біоімпедансний аналіз показав, що навіть у разі фізіологічної вагітності спостерігаються інтерстиціальний та внутрішньоклітинний набряк, які не мають клінічної значимості.

Прееклампсія сприяє значному збільшенню загального об'єму рідини (на 18,9 % ($p < 0,001$) порівняно зі здоровими невагітними жінками) із нерівномірним зростанням поза- та внутрішньоклітинних водних секторів організму. Так, на тлі прееклампсії переважає збільшення позаклітинного сектора рідини. Детальний аналіз структури даного сектора показав, що його зміни обумовлені підвищенням об'єму інтерстицію. Вказані процеси пояснюють механізм розвитку набрякового синдрому, що, зі свого боку, призводить до виникнення симптомів гіпоперфузії [10]. До 7-ї доби після розродження даний дисбаланс водних секторів зберігається, що створює загрозу виникнення поліор-

ганної дисфункції з її подальшою можливістю переходу в поліорганну недостатність [12].

До 7-ї доби післяпологового періоду зберігається і внутрішньоклітинний набряк, що свідчить про порушені метаболічні процеси в клітині, а відповідно, і дисфункцію внутрішньоклітинного енергетичного обміну, яка також зумовлює розвиток тканинної гіпоксії [12].

Висновки

1. Вагітність у терміні 34–40 тижнів, ускладнена прееклампсією, супроводжується зростанням загального об'єму рідини за рахунок збільшення як позаклітинного, так і внутрішньоклітинного водних секторів організму, але з перевагою позаклітинного сектора.

2. Збільшення позаклітинного сектора на фоні прееклампсії до пологів пов'язане з наростаючою гіперволемією інтерстицію.

3. До 7-ї доби післяпологового періоду формується тенденція до зниження загального об'єму рідини, але зберігаються набряк інтерстицію та внутрішньоклітинний набряк.

4. Результати біоімпедансного аналізу водних секторів свідчать про необхідність залучення додаткових методів лікування для корекції водних секторів організму в породіль із прееклампсією.

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

Список літератури

1. Запорожан В.М., Міщенко В.П. *Акушерська патологія: Атлас: Навч. посібник. Одеса: Одеський медуніверситет, 2005. 292 с.*
2. Остафійчук С.О. Біоімпедансний аналіз водних секторів у вагітних жінок з гіпертензивними розладами. *Вісник проблем біології та медицини. 2019. Вип. 4. Т. 1(153).*
3. Наказ МОЗ України № 417 від 15.07.2011 р. *Методичні рекомендації щодо організації надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги. Київ.*
4. Иванова Н.Г., Потапов А.Ф., Матвеев А.С. *Особенности центральной и периферической гемодинамики, водно-секторального баланса при преэклампсии. Новости анестезиологии и реаниматологии. 2014. № 4.*
5. Садчиков Д.В., Елютин Д.В. Систематизация гемодинамических нарушений у беременных с гестозом. *Вестн. интенсивной терапии. 2001. № 2. С. 55-58.*
6. Basevi V., Lavender T. Routine perineal shaving on admission in labour. *The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017. Iss. 1.*
7. Leah L. Albers, Kay D. Sedler, Edward J. Bedric, Dusty Teaf, Patricia Peralta. *Midwifery Care Measures in the Second Stage of Labor and Reduction of Genital Tract Trauma at Birth: A Randomized Trial. Journal of Midwifery & Women's Health. 2015. 51(5). 365-372.*
8. Berlitz S., Tuschy B., Stojakowits M., Weiss C., Leweling H., Suttlin M. et al. *Bioelectrical Impedance Analysis in Pregnancy: Reference Ranges. In Vivo. 2013. 27. 851-854.*

9. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertension*. 2013. 31(7). 1281-1357.

10. Staelens A.S., Vonck S., Molenberghs G., Malbrain M.L., Gyselaers W. Maternal body fluid composition in uncomplicated pregnancies and preeclampsia: a bioelectrical impedance analysis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2016. 204. 69-73.

11. Mulasi U., Kuchnia A.J., Cole A.J., Earthman C.P. Bioimpedance at the bedside: current applications, limitations, and opportunities. *Nutr. Clin. Pract.* 2015. 30(2). 180-193.

12. Hall J. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 11th ed. Philadelphia: PA, 2006. P. 1091.

Отримано/Received 22.06.2021

Рецензовано/Revised 02.07.2021

Прийнято до друку/Accepted 20.07.2021 ■

Information about authors

Olena M. Klugunenko, MD, PhD, Professor of the Department of anesthesiology, intensive care and medical emergency of the Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Olexander Marzan, graduate student of the Department of anesthesiology, intensive care and medical emergency of the Faculty of Postgraduate Education, Dnipro, Ukraine; e-mail: ol.marzan@gmail.com; contact phone: +380961296326

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.

O.M. Klygunenko, O.O. Marzan

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

The body water compartments in women with preeclampsia in the peripartum period

Abstract. Background. Preeclampsia in pregnant women is a threatening condition that causes significant water imbalance, particularly hyperhydration of the extracellular fluid compartment. The condition is the result of the main pathogenetic processes — endothelial dysfunction and the subsequent development of hypoproteinemia. The changes can be detected by measuring body water compartments. **Objective:** to investigate the effect of a standard intensive care on the body water compartment indicators in women with moderate to severe preeclampsia. **Materials and methods.** Ninety patients divided into three groups were examined: non-pregnant healthy women, pregnant women with healthy pregnancy, and women whose pregnancy was complicated by moderate to severe preeclampsia. Body water compartments were measured

by non-invasive bioelectrical impedance analysis. **Results.** Pregnancy complicated by preeclampsia is accompanied by an increase in total fluid volume at 34–40 weeks due to an increase in both the extracellular and intracellular water compartments, but with a predominance of the extracellular compartment. By the 7th day of the postpartum period, there is a tendency to decrease the total fluid volume, however, interstitial and intracellular edema can be still observed. **Conclusions.** The results of the bioelectrical impedance analysis of the body water compartments show that additional methods of treatment are needed to correct the body water compartments in women with preeclampsia.

Keywords: pregnancy; preeclampsia; body water compartments; bioelectrical impedance analysis; intensive care

УДК 617.57/.58-001.45:616-089.54](043.5)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.7.2021.244591>Кучин Ю.А.¹, Горошко В.Р.²¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна²Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ, Україна

Больовий синдром у пацієнтів із вогнепальними пораненнями кінцівок та посттравматичними стресовими розладами

Резюме. Під час бойових дій на Сході України кількість пацієнтів із вогнепальними пораненнями кінцівок становить близько 64 %. Лікування посттравматичних стресових розладів у даних пацієнтів у 82,1 % випадків не завершується позитивним результатом. Причиною таких результатів є висока інцидентність розвитку хронічного больового синдрому та збереження стійкості до лікування посттравматичних стресових розладів. У 30–40 % випадків лікування больового синдрому в пацієнтів із вогнепальними пораненнями та посттравматичними стресовими розладами не призводить до позитивного ефекту. У подальшому реконструктивні оперативні втручання необхідно виконувати 35–40 % поранених.

Ключові слова: больовий синдром; інтенсивність болю; нейропатичний біль; вогнепальні поранення кінцівок; посттравматичні стресові розлади

Вступ

Статистика воєн, локальних військових конфліктів вказує на те, що частота вогнепальних поранень кінцівок становить 54–70 %. Під час війни в Чечні 1999–2002 рр. вогнепальні поранення кінцівок становили 53 % [13]. За даними Командування Медичних сил Збройних сил України, вогнепальні поранення кінцівок становлять приблизно 64 %, із них 74,8 % — поранення м'яких тканин, 25,2 % — вогнепальні переломи. Поранення верхніх кінцівок становлять 35,7 %, нижніх — 64,3 %. Кісткові дефекти відмічаються в 11,6 % пацієнтів. Поранені, яким у подальшому необхідно виконувати реконструктивні оперативні втручання, становлять 35–40 % [13]. Функціональні результати лікування незадовільні в 48,9 % пацієнтів [13]. У цивільному житті травматичні пошкодження, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), посідають перше місце у віковій групі хворих від 15 до 44 років і входять у першу п'ятірку основних причин смерті в загальній популяції [26].

Звичайно, травматичні пошкодження призводять до виникнення больового синдрому, а можливість

отримати ефективне лікування болю визначається як одне з прав людини [30], що закріплене в Монреальській декларації. Незважаючи на те, що проблематиці болю присвячені численні дослідження, які детально висвітлені у світовій літературі [31], а в Україні ґрунтовно викладені в дисертаціях Ю.Л. Кучина, Ю.Ю. Кобеляцького та І.І. Лісного [2, 7, 8], проблема болю в комбатантів із вогнепальними пораненнями кінцівок та посттравматичними стресовими розладами (ПТСР) залишається недостатньо дослідженою.

Ефективне лікування післяопераційного больового синдрому призводить до більш швидкого одужання, скорочення тривалості госпіталізації [27]. Контроль над болем не лише зменшує страждання пацієнта, але й полегшує психологічні порушення [28]. Однією з причин неефективного знеболювання є недостатньо кваліфікована оцінка больового синдрому та неповне впровадження нових наукових даних про біль у клінічну практику [29].

Одним із надзвичайно сильних психосоціальних стресорів, що впливає на усі верстви суспільства, є війна [3, 10]. Даний стресор негативно діє на стан пси-

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

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

Для кореспонденції: Горошко Василь Романович, підполковник медичної служби, начальник відділення реанімації та інтенсивної терапії (для медичної евакуації) клініки невідкладної медичної допомоги, інтенсивної терапії, анестезіології, реанімації та детоксикації, Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний центр», вул. Госпітальна, 18, Київ, 01133, Україна; e-mail: dr.horoshko@ukr.net; контактний тел.: +38 (097) 261-54-52.

For correspondence: Vasyi Horoshko, lieutenant colonel of the medical service, head of the resuscitation and intensive care unit (for medical evacuation) of the emergency care clinic, intensive care unit, anesthesiology, resuscitation and detoxification, National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Center", Hospital st., 18, Kyiv, 01133, Ukraine; e-mail: dr.horoshko@ukr.net; contact tel.: +38 (097) 261-54-52.

хічного здоров'я всіх громадян нашої країни, насамперед безпосередніх учасників бойових дій [11, 22]. Травматична криза, що вони пережили, є підґрунтям для формування станів психічного порушення адаптації [21], серед яких і ПТСР [14, 17]. За даними ВООЗ, 16,2 % населення світу страждають від наслідків війни, а ще 12,5 % мають травмованих війною родичів [6, 16]. ПТСР стає безпосередньою причиною станів психічної дезадаптації у 80 % поранених [20], а в її віддаленому періоді (1 місяць або більше) часто спостерігаються: саморуйнівна поведінка, депресія, суїцид, залежність від алкоголю, наркотиків, тривожні розлади та інші негативні наслідки [5, 15]. Проблеми у сфері психічного здоров'я та психосоціальні наслідки кризових подій тісно пов'язані між собою [6].

Невідкладна допомога комбатантам із ПТСР передбачає застосування комплексних психокорекційних методик [4, 19], а от психосоціальна допомога з віддаленими, клінічно окресленими наслідками є набагато складнішим завданням [9, 23]. У літературі описаний широкий спектр психофармакологічних та психотерапевтичних втручань при ПТСР, однак дані про їх ефективність неоднозначні [18, 24, 25]. Хоча і сучасні уявлення щодо усунення наслідків ПТСР передбачають застосування комплексного підходу [1], дана проблема поранених комбатантів належить до кола недостатньо вивчених [1].

Не вивченим є питання особливостей больового синдрому в комбатантів із вогнепальними пораненнями кінцівок та ПТСР. Лікування больового синдрому в пацієнтів із ПТСР має свої особливості, адже саме визначення вказує на те, що біль — це суб'єктивне, неприємне відчуття, емоційне переживання, пов'язане з реальною або потенційною загрозою пошкодження тканин, а також неприємний сенсорний, емоційний досвід, пов'язаний зі справжнім чи потенційним пошкодженням. Тобто пацієнти, які в умовах бойових дій отримали поранення, через призму набутих посттравматичних стресових розладів мають й особливості больового синдрому, що клінічно відображається складністю досягнення стійкого результату — контролю над болем.

Мета роботи: вивчити особливості больового синдрому в пацієнтів із вогнепальними пораненнями кінцівок та посттравматичними стресовими розладами.

Матеріали та методи

Дослідження виконувалось на базі Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь», у відділенні травматології клініки ушкоджень та клініці судинної хірургії (місто Київ). Загальна кількість досліджуваних пацієнтів становила 218 осіб. Пацієнти були розподілені на три групи: 1-ша — пацієнти, у яких методом вибору анестезіологічного забезпечення була загальна анестезія — тотальна внутрішньовенна анестезія ($n = 53$); 2-га — пацієнти, у яких методом вибору анестезіологічного забезпечення була регіонарна анестезія — периферичні блокади ($n = 73$); 3-тя — пацієнти, у яких методом вибору анестезіо-

логічного забезпечення була регіонарна анестезія із седацією: седація забезпечувалась 1% розчином пропофолу ($n = 92$). Знеболювання в післяопераційному періоді в пацієнтів із 1-ї групи здійснювалося за допомогою нестероїдних протизапальних лікарських засобів та наркотичних анальгетиків, у пацієнтів із 2-ї та 3-ї груп — периферичних блоkad.

У всіх пацієнтів оцінку анестезіологічного ризику проводили за шкалою American Society of Anesthesiologists (ASA). Базовим інструментом дослідження інтенсивності болю була візуальна аналогова шкала (ВАШ). Дослідження нейропатичного компоненту болю здійснювалося за допомогою діагностичного опитувальника для виявлення нейропатичного болю Douleur Neuropathique 4 questions (DN4) (Didier Bouhassiraa, Nadine Attala et al. Pain. 2005. 114. 29-36).

Аналіз результатів дослідження був проведений у пакеті EZR v.1.35 (R statistical software version 3.4.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Для надання кількісних ознак розраховувалися середнє значення показника та стандартне відхилення ($\pm$ SD). Для порівняння показників у трьох групах використаний критерій Крускала — Уолліса (закон розподілу відрізнявся від нормального), постеріорне порівняння проводилося за критерієм Данна. Аналіз зміни показників із часом здійснювався за критерієм Фрідмана (для повторних вимірювань). Для кількісної оцінки ступеня впливу факторної ознаки розраховувався показник відношення шансів та його 95% довірчий інтервал. При проведенні аналізу у всіх випадках критичний рівень значимості прийнятий за 0,05.

Дослідження виконувалось у рамках протоколу біотичної експертизи — Міністерство охорони здоров'я України, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна: протокол № 125, 21.10.2019 року.

Результати та обговорення

Анестезіологічне забезпечення оперативних втручань на кінцівках проводилось у вигляді загальної або регіонарної анестезії. Частина пацієнтів, яким проводилась регіонарна анестезія, отримувала седацію. Залежно від вибору анестезіологічного забезпечення пацієнти були розподілені на 3 групи. Група 1 — загальна анестезія ($n = 53$). Для седації використовували постійну інфузію 1% пропофолу зі швидкістю 1–4 мг/кг/год залежно від біспектрального індексу (60–70 — для регіонарної анестезії та 40–60 — для загальної анестезії). Аналгезія забезпечувалась 0,005% фентанілом: при індукції — 3–10 мкг/кг або 0,05–0,2 мкг/кг/хв, а для підтримання аналгезії — 2–10 мкг/кг/год шляхом періодичного болюсного введення по 25–100 мкг або постійною інфузією. Група 2 — регіонарна анестезія: периферичні блокади ($n = 73$). Група 3 — регіонарна анестезія із седацією ($n = 92$). Регіонарна анестезія виконувалась під ультразвуковим контролем (апарат Mindray DP-30 з лінійним датчиком 5–10 МГц). Голку підводили до нервових корінців та вводили 20–30 мл

0,5% розчину бупівакаїну. Знеболювання в післяопераційному періоді в пацієнтів із 1-ї групи забезпечували відповідно до локального клінічного протоколу: парацетамол $\pm$ нестероїдні протизапальні лікарські засоби $\pm$ опіоїди; у пацієнтів з 2-ї та 3-ї груп — повторні периферичні блокади чи введення в катетер для пролонгованої регіонарної анестезії 0,25% розчину бупівакаїну. В усіх комбатантів ПТСР оцінювали за допомогою МШ ПТСР (в), анестезіологічний ризик — за шкалою American Society of Anesthesiologists (ASA), інтенсивність болю — за ВАШ: вимірювання здійснювалися перед операцією, після операції, через 2 та 6 годин після операції, далі — кожні 4 години протягом першої післяопераційної доби; на 2-гу, 3-тю та 4-ту післяопераційні доби оцінка інтенсивності болю здійснювалась кожні 4 години, починаючи з 8:00 і до 22:00 та перед випискою, потім через 1, 3, 6 та 12 місяців після виписки, а нейропатичний компонент болю — за допомогою діагностичного опитувальника DN4: перед операцією, перед випискою, далі через 1, 3, 6, 12 місяців після виписки.

Загальна характеристика досліджуваних груп

Наданий аналіз даних результатів лікування 218 пацієнтів, яким необхідно було виконати реконструктивні оперативні втручання в умовах анестезіологічного забезпечення. Загальна характеристика пацієнтів наведена в табл. 1.

При проведенні аналізу не було виявлено статистично значимої відмінності віку пацієнтів у трьох групах ($p = 0,424$ за критерієм Крускала — Уолліса). Групи зіставні за віком, зростом, вагою пацієнтів, тривалістю анестезії та тривалістю оперативного втручання.

У табл. 2 наведений аналіз за оцінкою стану пацієнтів перед хірургічним втручанням пацієнтів відповідно до класифікації ASA в трьох групах.

При проведенні аналізу не було виявлено статистично значимої відмінності пацієнтів у трьох групах за оцінкою стану пацієнтів перед хірургічним втручанням відповідно до класифікації ASA ($p = 0,517$ за критерієм χ^2 -квадрат) — групи зіставлені за анестезіологічним ризиком.

1. Вивчення інтенсивності болю за візуально-аналоговою шкалою

1.1. Під час стаціонарного лікування

У табл. 3 наведений аналіз оцінки болю за даними ВАШ під час лікування в стаціонарі.

При проведенні аналізу не було виявлено статистично значимої відмінності показників ВАШ між групами ($p = 0,341$ за критерієм Крускала — Уолліса) щодо виду анестезії. Одразу після операції показники ВАШ у 1-й групі пацієнтів були вищими ($p < 0,05$), ніж у 2-й групі пацієнтів. Починаючи з 12-ї години 2-ї доби і до самої виписки показник ВАШ у 3-й групі був нижче ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів у 1-й та 2-й групах. Динаміка показника ВАШ за період стаціонарного лікування наведена на рис. 1.

Аналізуючи динаміку показника ВАШ, ми використали критерій Фідмана для пов'язаних вибірок та отримали такі результати: 1) у пацієнтів із 1-ї групи виявлена зміна показника протягом періоду аналізу ($p < 0,001$), на 2-гу годину після операції показник мав найбільше значення ($6,32 \pm 0,78$ бала) із поступовим його зниженням ($p < 0,05$) до часу виписки; 2) у пацієнтів із 2-ї групи виявлена зміна показника протягом

Таблиця 1. Загальна характеристика пацієнтів, $\bar{X} \pm SD$

Показник	Види анестезії			Рівень значимості відмінності між групами, p
	Загальна анестезія, $n = 53$	Регіонарна анестезія, $n = 73$	Регіонарна анестезія із седацією, $n = 92$	
Вік, роки	$31,7 \pm 8,8$	$32,6 \pm 10,1$	$33,3 \pm 8,5$	0,424
Зріст, см	$178,2 \pm 7,3$	$178,0 \pm 5,6$	$179,9 \pm 4,9$	0,101
Вага, кг	$79,9 \pm 10,4$	$80,7 \pm 8,4$	$80,7 \pm 6,3$	0,414
Тривалість анестезії, хв	$140,7 \pm 80,5$	$147,7 \pm 75,4$	$145,4 \pm 66,1$	0,762
Тривалість операції, хв	$121,4 \pm 74,5$	$132,7 \pm 77,2$	$130,4 \pm 68,5$	0,601

Примітка: при проведенні порівняння використано критерій Крускала — Уолліса.

Таблиця 2. Аналіз стану пацієнтів перед хірургічним втручанням, абс. (%)

Показник		Види анестезії			Рівень значимості відмінності між групами, p
		Загальна анестезія, $n = 53$	Регіонарна анестезія, $n = 73$	Регіонарна анестезія із седацією, $n = 92$	
ASA	1	6 (11,3)	14 (19,2)	19 (20,7)	0,517
	2	42 (79,2)	54 (74,0)	69 (75,0)	
	3	5 (9,4)	5 (6,8)	4 (4,3)	

Примітка: при проведенні порівняння використано критерій χ^2 -квадрат.

періоду аналізу ($p < 0,001$), на 10-ту годину після операції показник мав найбільше значення ($5,70 \pm 1,19$ бала) із поступовим його зниженням ($p < 0,05$) до виписки зі стаціонару; 3) у пацієнтів із 3-ї групи виявлена зміна показника протягом періоду аналізу ($p < 0,001$), на 8-му годину другої доби після операції показник мав найбільше значення ($4,41 \pm 0,52$ бала) із поступовим його зниженням ($p < 0,05$) до виписки.

1.2. Після виписки зі стаціонару (віддалені результати)

У табл. 4 наведений аналіз оцінки болю за даними ВАШ після виписки зі стаціонару.

При проведенні аналізу віддалених результатів виявлено, що статистично значимо ($p < 0,05$) більші

показники ВАШ у 1-й групі, ніж у 3-й групі, через 1 і 3 місяці після виписки зі стаціонару. Динаміка показників ВАШ у трьох групах протягом року наведено на рис. 2.

Аналізуючи динаміку показника ВАШ, ми використали критерій Фідмана: 1) у 1-й групі виявлено зміну показника протягом періоду аналізу ($p < 0,001$) із поступовим його зниженням ($p < 0,05$) протягом трьох місяців та подальшою стабілізацією; 2) у 2-й групі виявлено зміну показника протягом періоду аналізу ($p < 0,001$) із поступовим його зниженням ($p < 0,05$) протягом 1 місяця та подальшою стабілізацією; 3) у 3-й групі виявлено зміну показника ($p < 0,001$), після 1-го місяця показник не змінювався ($p > 0,05$).

Таблиця 3. Аналіз оцінки болю за даними ВАШ під час лікування в стаціонарі, $\bar{X} \pm SD$

Показник	Види анестезії			Рівень значимості відмінності між групами, p
	Загальна анестезія, $n = 53$	Регіонарна анестезія, $n = 73$	Регіонарна анестезія із седацією, $n = 92$	
ВАШ до операції	$6,96 \pm 0,73$	$7,08 \pm 0,64$	$6,94 \pm 0,63$	0,341
ВАШ після операції	$3,15 \pm 1,05^2$	$2,64 \pm 0,59^1$	$2,71 \pm 0,46$	0,021
1-ша доба, через 2 години після операції	$6,32 \pm 0,78^{2,3}$	$2,93 \pm 0,45^1$	$2,84 \pm 0,37^1$	$< 0,001$
1-ша доба, через 6 годин після операції	$4,55 \pm 0,95^{2,3}$	$3,36 \pm 0,56^1$	$3,35 \pm 0,62^1$	$< 0,001$
1-ша доба, через 10 годин після операції	$4,55 \pm 0,75^2$	$5,70 \pm 1,19^{1,3}$	$4,08 \pm 1,06^2$	$< 0,001$
1-ша доба, через 14 годин після операції	$4,64 \pm 0,68^{2,3}$	$4,15 \pm 0,62^{1,3}$	$3,77 \pm 0,58^{1,2}$	$< 0,001$
1-ша доба, через 18 годин після операції	$4,34 \pm 0,59^{2,3}$	$3,86 \pm 0,54^1$	$3,72 \pm 0,48^1$	$< 0,001$
2-га доба о 08:00	$5,04 \pm 0,48^{2,3}$	$4,75 \pm 0,46^{1,3}$	$4,41 \pm 0,52^{1,2}$	$< 0,001$
2-га доба о 12:00	$4,43 \pm 0,75^3$	$4,15 \pm 0,40^3$	$3,85 \pm 0,68^{1,2}$	$< 0,001$
2-га доба о 16:00	$4,40 \pm 0,63^{2,3}$	$3,93 \pm 0,54^{1,3}$	$3,63 \pm 0,67^{1,2}$	$< 0,001$
2-га доба о 18:00	$4,51 \pm 0,64^{2,3}$	$4,16 \pm 0,58^{1,3}$	$3,64 \pm 0,53^{1,2}$	$< 0,001$
2-га доба о 22:00	$4,43 \pm 0,82^3$	$4,11 \pm 0,46^3$	$3,49 \pm 0,50^{1,2}$	$< 0,001$
3-тя доба о 08:00	$4,51 \pm 0,67^{2,3}$	$4,10 \pm 0,41^{1,3}$	$3,85 \pm 0,36^{1,2}$	$< 0,001$
3-тя доба о 12:00	$4,11 \pm 0,47^3$	$3,99 \pm 0,39^3$	$3,53 \pm 0,50^{1,2}$	$< 0,001$
3-тя доба о 16:00	$4,09 \pm 0,63^3$	$3,84 \pm 0,55^3$	$3,24 \pm 0,50^{1,2}$	$< 0,001$
3-тя доба о 18:00	$3,85 \pm 0,46^{2,3}$	$3,51 \pm 0,60^{1,3}$	$3,07 \pm 0,25^{1,2}$	$< 0,001$
3-тя доба о 22:00	$3,66 \pm 0,55^{2,3}$	$3,40 \pm 0,57^{1,3}$	$3,02 \pm 0,15^{1,2}$	$< 0,001$
4-та доба о 08:00	$3,64 \pm 0,52^{2,3}$	$3,30 \pm 0,57^{1,3}$	$3,01 \pm 0,18^{1,2}$	$< 0,001$
4-та доба о 12:00	$3,38 \pm 0,53^{2,3}$	$3,12 \pm 0,47^{1,3}$	$2,80 \pm 0,45^{1,2}$	$< 0,001$
4-та доба о 16:00	$3,11 \pm 0,42^3$	$2,97 \pm 0,50^3$	$2,41 \pm 0,56^{1,2}$	$< 0,001$
4-та доба о 18:00	$3,02 \pm 0,37^3$	$2,8 \pm 0,5^3$	$2,1 \pm 0,3^{1,2}$	$< 0,001$
4-та доба о 22:00	$2,91 \pm 0,45^3$	$2,73 \pm 0,45^3$	$2,1 \pm 0,3^{1,2}$	$< 0,001$
ВАШ перед випискою	$2,66 \pm 0,48^3$	$2,63 \pm 0,49^3$	$2,09 \pm 0,28^{1,2}$	$< 0,001$

Примітки: при проведенні порівняння використано критерій Крускала — Уолліса, постеріорні порівняння виконані з використанням критерію Данна: ¹ — відмінність від показників загальної анестезії статистично значима, $p < 0,05$; ² — відмінність від показників регіонарної анестезії статистично значима, $p < 0,05$; ³ — відмінність від показників регіонарної анестезії із седацією статистично значима, $p < 0,05$.

2. Вивчення нейропатичного болю

2.1. Під час стаціонарного лікування

У табл. 5 наведений аналіз оцінки нейропатичного болю за даними шкали DN4 під час лікування в стаці-
онарі.

При проведенні аналізу було з’ясовано, що: 1) у 1-й групі показник діагностичного опитувальника DN4 до операції становив $5,02 \pm 0,60$, а перед випискою —

$4,02 \pm 0,14$; 2) у 2-й групі — $5,07 \pm 0,67$ та $4,01 \pm 0,12$ від-
повідно; 3) у 3-й групі — $4,49 \pm 0,50$ та 4 ± 0 відповідно.
Це вказує на те, що у всіх досліджуваних пацієнтів як
при надходженні, так і при виписці був нейропатичний
компонент болю.

Для аналізу динаміки показника DN4 був викорис-
таний Т-критерій Вілкоксона для пов’язаних вибірок.

Виявлене зниження ($p < 0,001$) показника DN4 на
момент виписки для пацієнтів усіх груп.

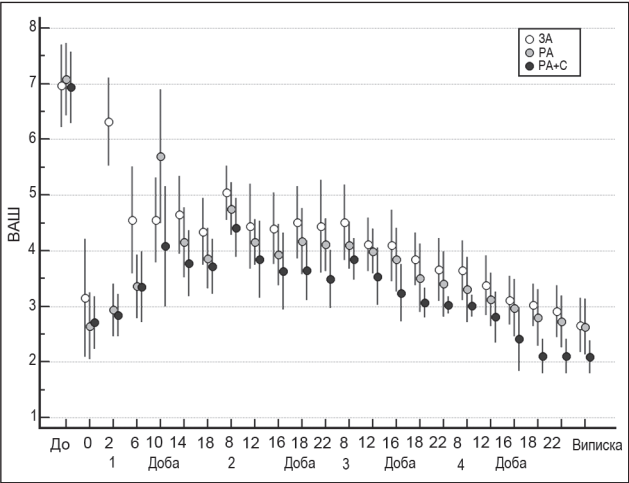


Рисунок 1

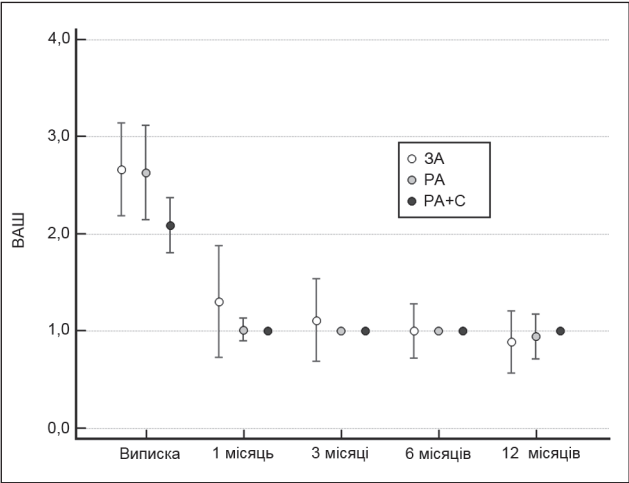


Рисунок 2

Таблиця 4. Аналіз оцінки болю за даними ВАШ після виписки зі стаціонару, $\bar{X} \pm SD$

Показник	Види анестезії			Рівень значимості відмінності між групами, p
	Загальна анестезія, n = 53	Регіонарна анестезія, n = 73	Регіонарна анестезія з седацією, n = 92	
ВАШ перед випискою	$2,66 \pm 0,48^{1,2}$	$2,63 \pm 0,49^3$	$2,09 \pm 0,28^{1,2}$	< 0,001
ВАШ через 1 місяць після виписки зі стаціонару	$1,30 \pm 0,57^{2,3}$	$1,01 \pm 0,12^1$	1 ± 0^1	< 0,001
ВАШ через 3 місяці після виписки зі стаціонару	$1,11 \pm 0,42^{2,3}$	1 ± 0^1	1 ± 0^1	0,003
ВАШ через 6 місяців після виписки зі стаціонару	$1,00 \pm 0,28$	1 ± 0	1 ± 0	> 0,999
ВАШ через 12 місяців після виписки зі стаціонару	$0,89 \pm 0,32^3$	$0,95 \pm 0,23$	1 ± 0^1	0,007

Примітки: при проведенні порівняння використано критерій Крускала — Уолліса, постеріорні порівняння виконані з використанням критерію Данна: ¹ — відмінність від показників загальної анестезії статистично значима, $p < 0,05$; ² — відмінність від показників регіонарної анестезії статистично значима, $p < 0,05$; ³ — відмінність від показників регіонарної анестезії із седацією статистично значима, $p < 0,05$.

Таблиця 5. Аналіз оцінки нейропатичного болю за даними шкали DN4 під час лікування в стаціонарі, $\bar{X} \pm SD$

Показник	Види анестезії			Рівень значимості відмінності між групами, p
	Загальна анестезія, n = 53	Регіонарна анестезія, n = 73	Регіонарна анестезія з седацією, n = 92	
DN4 до операції	$5,02 \pm 0,60^3$	$5,07 \pm 0,67^3$	$4,49 \pm 0,50^{1,2}$	< 0,001
DN4 перед випискою	$4,02 \pm 0,14$	$4,01 \pm 0,12$	4 ± 0	0,459

Примітки: при проведенні порівняння використано критерій Крускала — Уолліса, постеріорні порівняння виконані з використанням критерію Данна: ¹ — відмінність від показників загальної анестезії статистично значима, $p < 0,05$; ² — відмінність від показників регіонарної анестезії статистично значима, $p < 0,05$; ³ — відмінність від показників регіонарної анестезії із седацією статистично значима, $p < 0,05$.

Таблиця 6. Аналіз оцінки нейропатичного болю за даними шкали DN4 після виписки зі стаціонару, $\bar{X} \pm SD$

Показник	Види анестезії			Рівень значимості відмінності між групами, p
	Загальна анестезія, n = 53	Регіонарна анестезія, n = 73	Регіонарна анестезія з седацією, n = 92	
DN4 перед випискою	4,02 ± 0,14	4,01 ± 0,12	4 ± 0	0,459
DN4 через 1 місяць після виписки зі стаціонару	4 ± 0 ^{2,3}	2,04 ± 0,48 ^{1,3}	1,30 ± 0,46 ^{1,2}	< 0,001
DN4 через 3 місяці після виписки зі стаціонару	2,34 ± 0,59 ^{2,3}	1,70 ± 0,46 ^{1,3}	1,14 ± 0,35 ^{1,2}	< 0,001
DN4 через 6 місяців після виписки зі стаціонару	1,66 ± 0,59 ^{2,3}	1,26 ± 0,44 ^{1,3}	1 ± 0 ^{1,2}	< 0,001
DN4 через 12 місяців після виписки зі стаціонару	1,19 ± 0,40 ^{2,3}	1,01 ± 0,12 ^{1,3}	0,87 ± 0,34 ^{1,2}	< 0,001

Примітки: при проведенні порівняння використано критерій Крускала — Уолліса, постеріорні порівняння виконані з використанням критерію Данна: ¹ — відмінність від показників загальної анестезії статистично значима, p < 0,05; ² — відмінність від показників регіонарної анестезії статистично значима, p < 0,05; ³ — відмінність від показників регіонарної анестезії із седацією статистично значима, p < 0,05.

2.2. Після виписки зі стаціонару (віддалені результати)

У табл. 6 наведений аналіз оцінки невропатичного болю за даними шкали DN4 після виписки зі стаціонару.

При проведенні аналізу віддалених результатів виявлено, що на момент виписки значення показників DN4 у трьох групах не відрізнялися (p = 0,459).

Уже через 1 місяць після виписки показники DN4 у 1-й групі пацієнтів були вищі (p < 0,05), ніж у хворих 2-ї та 3-ї груп, а в 3-й групі пацієнтів нижчі (p < 0,05), ніж для двох інших видів анестезії.

На рис. 3 наведена динаміка показника діагностичного опитувальника DN4 протягом року.

У 1-й групі виявлена зміна показника DN4 протягом періоду аналізу (p < 0,001 за критерієм Фрідмана). При цьому значення показника через 1 місяць після виписки зі стаціонару не відрізнялося від значення до виписки (p > 0,05). У подальшому відбувалося його поступове зниження (p < 0,05) протягом року.

У 2-й групі виявлена зміна показника протягом періоду аналізу (p < 0,001 за критерієм Фрідмана) із поступовим його зниженням (p < 0,05) протягом року.

У 3-й групі виявлена зміна показника протягом періоду аналізу (p < 0,001 за критерієм Фрідмана). Після 6 місяців значення показника стабілізувалося і в подальшому не змінювалося (p > 0,05).

Висновки

1. Вивчаючи інтенсивність болю за ВАШ, ми з'ясували, що одразу після операції в групі пацієнтів, де використовувалась загальна анестезія, показники були вищими (p < 0,05), ніж у групі пацієнтів із регіонарною анестезією. Починаючи з 12-ї години другої доби і до самої виписки показник інтенсивності болю за ВАШ у групі, де використовувалась регіонарна анестезія із

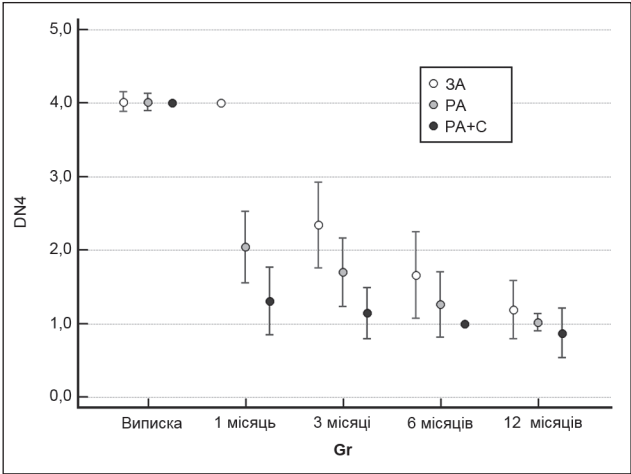


Рисунок 3

седацією, був нижчим (p < 0,05), ніж у групі пацієнтів, де використовувались загальна та регіонарна анестезія (без седації).

2. Аналізуючи дані інтенсивності болю за ВАШ (під час стаціонарного лікування), з'ясували: 1) у всіх групах пацієнтів спостерігалась постійна зміна протягом усього періоду аналізу (p < 0,001); у групах пацієнтів, де використовувалась загальна анестезія, на 2-гу годину після операції показник мав найбільше значення (6,32 ± 0,78 бала) із поступовим його зниженням (p < 0,05) до часу виписки зі стаціонару; 2) у пацієнтів, яким виконували регіонарну анестезію, на 10-ту годину після операції показник мав найбільше значення (5,70 ± 1,19 бала) із поступовим його зниженням (p < 0,05) до виписки зі стаціонару; 3) у пацієнтів, яким виконували регіонарну анестезію із седацією, на 8-му годину другої доби після операції показник мав найбільше значення (4,41 ± 0,52 бала) із поступовим його зниженням (p < 0,05) до виписки.

3. При дослідженні віддалених результатів виявлено, що статистично значимо (p < 0,05) більші показники інтенсивності болю за ВАШ у групі пацієнтів,

де використовувалась загальна анестезія, ніж у групі пацієнтів, де використовувалась регіонарна анестезія із седацією, і через 1, і через 3 місяці після виписки зі стаціонару.

4. Аналіз даних інтенсивності болю за ВАШ (після виписки зі стаціонару — віддалені результати) вказує на те, що: 1) у пацієнтів, яким виконували загальну анестезію, спостерігалась зміна показника протягом усього періоду аналізу ($p < 0,001$) із поступовим його зниженням ($p < 0,05$) протягом 3 місяців та подальшою стабілізацією; 2) у пацієнтів, яким виконували регіонарну анестезію, спостерігалась зміна показника протягом усього періоду аналізу ($p < 0,001$) із поступовим його зниженням ($p < 0,05$) протягом 1 місяця та подальшою стабілізацією; 3) у пацієнтів, яким виконували регіонарну анестезію із седацією показника ($p < 0,001$), після 1 місяця значення показника не змінювалося ($p > 0,05$).

5. Вивчаючи нейропатичний біль, ми з'ясували: 1) у групі пацієнтів, де використовувалась загальна анестезія, показник діагностичного опитувальника DN4 до операції становив $5,02 \pm 0,60$, а перед випискою — $4,02 \pm 0,14$; 2) у пацієнтів, яким виконувалась регіонарна анестезія, — $5,07 \pm 0,67$ та $4,01 \pm 0,12$ відповідно; 3) у пацієнтів, яким виконувалась регіонарна анестезія із седацією, — $4,49 \pm 0,50$ та 4 ± 0 відповідно. Це вказує на те, що у всіх досліджуваних пацієнтів як при надходженні, так і при виписці був нейропатичний компонент болю.

6. Вивчаючи нейропатичний біль при проведенні аналізу віддалених результатів, виявили, що на момент виписки значення показників DN4 у трьох групах не відрізнялися ($p = 0,459$). Але вже через 1 місяць після виписки зі стаціонару було з'ясовано: 1) показники DN4 у групі пацієнтів, де використовувалась загальна анестезія, були вищі ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів, яким виконували регіонарну анестезію та регіонарну анестезію із седацією; 2) показники DN4 у групі пацієнтів, де використовувалась регіонарна анестезія із седацією, нижчі ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів, яким виконували регіонарну анестезію без седації.

7. У всіх групах пацієнтів спостерігалась зміна показника DN4 протягом періоду аналізу ($p < 0,001$). Проте в групі пацієнтів, де використовувалась загальна анестезія, значення показника через 1 місяць після виписки зі стаціонару не відрізнялося від значення до виписки ($p > 0,05$). У подальшому відбувалося його поступове зниження ($p < 0,05$) протягом року. У групі пацієнтів, де використовувалась регіонарна анестезія, спостерігалась поступова його зміна — зниження ($p < 0,05$) протягом року. У групі пацієнтів, де використовувалась регіонарна анестезія із седацією, після 6 місяців спостерігалась стабілізація показника і в подальшому він не змінювався ($p > 0,05$).

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Внесок авторів у підготовку статті: Кучин Ю.Л. — концепція і дизайн дослідження; Горошко В.Р. — збір, обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту, оформлення рисунків.

Список літератури

1. Волошин П.В., Марута Н.О. Основні напрямки наукових розробок в неврології, психіатрії та наркології в Україні. *Український вісник психоневрології*. 2017. Т. 25. Вип. 1. С. 10-18.
2. Кобеляцкий Ю.Ю. Диференційоване управління післяопераційним больовим синдромом в залежності від характеру болю і динаміки нейропластичності (клініко-експериментальне дослідження): Дис... д-ра мед. наук: 14.01.30. Кобеляцкий Юрій Юрійович. Дніпропетровськ, 2003. 347 с.
3. Кожина А.М., Гайчук Л.М. Психосоціальні заходи в умовах гібридної війни. *Український вісник психоневрології*. 2017. Т. 25. Вип. 1. С. 124.
4. Козира П.В. Патогенетичні механізми формування постстресової психологічної дезадаптації у співробітників МВС України після участі в АТО. *Психологічний часопис*. 2016. Вип. 4. № 2. С. 211-221.
5. Колядко С.П. Клініко-психопатологічні особливості хворих на невротичні розлади з коморбідними адиктивними порушеннями. *Український вісник психоневрології*. 2016. Т. 24. Вип. 1. С. 64-68.
6. Коростій В.І. Принципи корекції та профілактики соціально-стресових розладів у категорії населення, постраждалих внаслідок АТО. 2017. С. 127-128.
7. Кучин Ю.Л. Мультимодальне знеболення пацієнтів з поєднаною травмою в ранньому посттравматичному періоді, під час операцій та у післяопераційному періоді: Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.01.30. Юрій Леонідович Кучин. Харків, 2015. 40 с.
8. Лісний І.І. Моніторинг і корекція нейровегетативних та ноцицептивних порушень у хірургічних пацієнтів в процесі післяопераційної інтенсивної терапії: Дис... д-ра мед. наук: 14.01.30. Лісний Іван Іванович. Донецьк, 2013. 390 с.
9. Маркова М.В. Порушення здоров'я сім'ї демобілізованих військовослужбовців — учасників АТО: психопатологічний, психологічний, психосоціальний і сімейний виміри проблеми. *Український вісник психоневрології*. 2018. Т. 26. Вип. 1. С. 78-82.
10. Матяш М.Н., Худенко Л.І. Соціально-стресові розлади у структурі українського синдрому. *Український медичний часопис*. 2016. № 3(113). С. 118-121.
11. Мішко О.І., Лінський І.В., Бараненко О.В. Алкогольна поведінка та її наслідки у ветеранів АТО і цивільного населення, постраждалого від «гібридної війни». *Український вісник психоневрології*. 2017. Т. 25. Вип. 1. С. 190.
12. Скрипніков А.М., Гринь К.В., Мартиненко Я.П. Терапевтичні аспекти лікування післятравматичних стресових розладів та розладів адаптації. *Психіатрія XXI століття: проблеми та інноваційні рішення: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Київ, 27-29 квітня 2017 року*. 2017. Т. 23. № 1(88). С. 79.
13. Страфун С.С., Борзих Н.О., Лакша А.А. Структура та ступінь тяжкості бойових травм верхніх кінцівок. *Літопис травматології та ортопедії*. 2016. № 1-2. С. 111-115.
14. Agaibi C.E., Wilson J.P. PTSD, and resilience: A review of the literature. *Trauma, Violence, & Abuse*. 2015. Ks 6(3). P. 195-216.
15. Back S.E. Symptom improvement in co-occurring PTSD and alcohol dependence. *J. Nerv. Ment. Dis.* 2015. P. 90-96.
16. Badiuk M.L., Shevchuk O.S. The combat stress reaction as a scientific problem of the world, and its social and medical consequences. *Clinical and Experimental Pathology*. 2016. № 4. P. 10-14.
17. Barton S., Boals A. Thinking about trauma: The unique contributions of event centrality and posttraumatic cognitions in predicting

PTSD and posttraumatic growth. *Journal of Traumatic Stress*. 2015. № 26(6). P. 718-726.

18. Beck A.T., Emery G., Greenberg R.L. *Anxiety disorders and phobias: A cognitive approach*. Basic, New York. 2015. P. 86.

19. Belendiuk K.A., Baldini L.L., Bonn-Miller M.O. Narrative review of the safety and efficacy of marijuana for the treatment of commonly state-approved medical and psychiatric disorders. *Addict Sci. Clin. Pract.* 2015. P. 10.

20. Dalenberg C., Carlson E.B. Dissociation in posttraumatic stress disorder part II: How theoretical models fit the empirical evidence and recommendations for modifying the diagnostic criteria for PTSD. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice and Policy*. 2016. P. 51-67.

21. Figley C.R. *Encyclopedia of trauma*. 2015. P. 904.

22. Hoge C.W. Mental health problems, use of mental health services, and attrition from military service after returning from deployment to Afghanistan. 2016. P. 53-58.

23. Kranzler H.R. Personalized treatment of alcohol dependence. *Cur. Psychiatry Rep.* 2015. Vol. 14. P. 86-93.

24. Rothbaum B.O. Exposure therapy for posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychotherapy*. 2016. P. 59-75.

25. Teng E.J. Efficacy of posttraumatic stress disorder treatment for comorbid panic disorder: a critical review and future directions for treatment research. *Clin. Psycho. Sci. Pract.* 2016. P. 68-84.

26. Gunst M., Ghaemmaghami V., Gruszecki A. *ma in. Changing epidemiology of trauma deaths leads to a bimodal distribution. Proceedings (Baylor University Medical Center)*. 2010. № 23. P. 349-354.

27. Radresa O., Chauny J., Lavigne G. *ma in. Current views on acute to chronic pain transition in post-traumatic patients: risk factors and potential for pre-emptive treatments. J. Trauma Acute Care Surg.* 2014. № 76(4). P. 1142-50.

28. Vadivelu N., Mitra S., Schermer E. *ma in. Preventive analgesia for postoperative pain control: a broader concept. Local Reg. Anesth.* 2014. № 7. P. 17-22.

29. Zoëga S., Ward S., Sigurdsson G. *ma in. Quality Pain Management Practices in a University Hospital [Електронний ресурс]. Pain Manag Nurs.* 2014. Режим доступу до ресурсу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439117>.

30. Lohman D., Schleifer R., Amon J. Access to pain treatment as a human right. *BMC Medicine*. 2010. № 8. P. 8.

31. Kehlet H., Wilkinson R., Fischer H. *ma in. PROSPECT: evidence-based, procedure-specific postoperative pain management. Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2007. № 21. P. 149-159.

Отримано/Received 13.08.2021

Рецензовано/Revised 02.09.2021

Прийнято до друку/Accepted 09.09.2021 ■

Yu.L. Kuchyn¹, V.R. Horoshko²

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²National Military Medical Clinical Center "Main Military Clinical Hospital", Kyiv, Ukraine

Pain syndrome in patients with gunshot wounds of the limbs and post-traumatic stress disorders

Abstract. During the fighting in Eastern Ukraine, the number of patients with gunshot wounds to the extremities is about 64 %. Treatment of post-traumatic stress disorder in these patients fails in 82.1 % of cases. The reason for these results is the high incidence of chronic pain syndrome and treatment-resistance post-traumatic stress disorder. In 30–40 % of cases,

treatment of pain syndrome in patients with gunshot wounds and post-traumatic stress disorders does not lead to a positive effect. In the future, reconstructive surgery must be performed in 35–40 % of cases.

Keywords: pain syndrome; pain intensity; neuropathic pain; gunshot wounds of extremities; post-traumatic stress disorder

УДК 616.988-022.6:616.15-074

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.7.2021.244592>

Трихліб В.І., Цюрак Н.Р., Беляєва К.П., Лисенко Т.І., Єрошенко А.О., Мартинчик О.С.
Українська військово-медична академія, м. Київ, Україна

Особливості клінічних проявів нової коронавірусної інфекції COVID-19 у хворих при їх госпіталізації під час епідемії залежно від віку

Резюме. У статті поданий огляд літератури та дані особистого дослідження стосовно клінічних проявів нової коронавірусної інфекції у хворих під час епідемії COVID-19 залежно від їх віку при госпіталізації. Встановлено, що більшість хворих скаржились на сухий або малопродуктивний кашель, помірну загальну слабкість. Кашель частіше був відсутній у хворих віком 18–30 років. Вірогідно частіше відзначали сухий кашель пацієнти віком 31–40 років ($p < 0,05$). Малопродуктивний кашель відзначався не часто, але був характерним для всіх вікових груп і частіше спостерігався у хворих віком 51–60 років. Вологий кашель спостерігався частіше у хворих віком понад 60 років. Біль у грудній клітці реєструвався в пацієнтів віком понад 60 років ($p < 0,05$). Встановлено, що частота задишки збільшувалася з віком. Частіше задишка реєструвалася у пацієнтів, старших за 60 років. В осіб молодого віку 18–30 років задишка не відзначалась. У половини хворих віком 18–30 років гарячки не було. При госпіталізації в середньому температура була в межах норми або субфебрильною, останнє найчастіше спостерігалось в пацієнтів віком 41–50 років ($p < 0,05$). Частота фебрильної температури зростає у хворих зі збільшенням віку. Суттєвої різниці за частотою піретичної температури серед усіх вікових груп не було. На помірну слабкість скаржились більше хворих віком понад 30 років, а на виражену — хворі, старші за 40 років. На першіння в горлі частіше скаржились молодші хворі. У старших пацієнтів першіння практично не реєструвалось ($p > 0,05$). Вірогідно частіше біль у грудній клітці реєструвався в пацієнтів, старших за 60 років. У молодих пацієнтів 18–30 і 31–40 років біль у грудній клітці не відзначався.

Ключові слова: нова коронавірусна інфекція COVID-19; вік хворих; клінічні прояви

Вступ

Початок XXI ст. для вчених і медиків став часом переосмислення ролі коронавірусів у розвитку захворювань людей і зміни підходів до розуміння їх епідемічного потенціалу [1]. Новий вірус став справжнім викликом для людства. Клінічні прояви інфекції COVID-19 схожі з проявами SARS-CoV-1 і MERS-CoV-інфекції. Однак характерною (і вкрай небезпечною) особливістю SARS-CoV-2 є здатність до поширення від інфікованих людей, які ще не мають ніяких проявів захворювання. Ця властивість не притаманна коронавірусам SARS і MERS, що викликали епідемії 2002 і 2012 років відповідно, під час яких хворі ставали контагіозними лише через 24–48 год після виникнення в них явних клінічних проявів захворювання, як правило, вже після госпіталізації. Можливо, саме ця відмінність стала причиною значно більшого поширення коронавірусу під час нинішньої пандемії, викликаной SARS-CoV-2 [1].

COVID-19 — це проблема сфери охорони здоров'я світового масштабу з огляду на те, що збудником є новий, раніше невідомий вірус зі значною поширеністю, пов'язаний з високим рівнем смертності. Станом на 3 серпня 2020 року COVID-19-інфекція була поширена у 215 країнах, районах чи територіях по всьому світу. Під час пандемії захворіло понад 17,9 млн осіб, що призвело до смерті понад 686 000 осіб. ВООЗ заявила, що поширенню COVID-19 може сприяти затримка в ранньому виявленні, ізоляції хворих і проблеми в організації роботи органів системи охорони здоров'я [2].

Актуальність проблеми з новим вірусом складно переоцінити. Це захворювання має широкий спектр клініко-лабораторних проявів і ступінь тяжкості від безсимптомного перебігу до ураження багатьох органів (від субклінічних форм до вкрай тяжких), невідповідність суб'єктивних проявів захворювання ступеню

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

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

Для кореспонденції: Трихліб Володимир Іванович, доктор медичних наук, професор, Українська військово-медична академія, вул. Ілленка, 24, м. Київ, 04050, Україна; e-mail: v.tryhleb@gmail.com

For correspondence: Volodymyr Trykhlіb, MD, PhD, Professor, Ukrainian Military Medical Academy, Ilyenka st., 24, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: v.tryhleb@gmail.com

ураження внутрішніх органів, розвиток різноманітних ускладнень як у період розпаду хвороби, так і в період реконвалесценції, що значно ускладнює проведення профілактичних заходів, діагностику й лікування. Поліморфність клінічної симптоматики й відсутність патогномонічних ознак ускладнюють діагностику COVID-19. За клініко-епідеміологічними даними можна лише запідозрити інфікування, але діагноз потребує лабораторного підтвердження.

За даними китайських лікарів, у 80 % випадків COVID-19 має легкий перебіг, у 15 % — тяжкий, у 5 % — дуже тяжкий, тобто небезпечний для життя (легенева недостатність, септичний шок, поліорганна патологія). За даними спільної місії ВООЗ і Китаю, рівень летальності становив від 5,8 % в Ухані до 0,7 % в інших регіонах Китаю. Більшість смертельних випадків трапилися в пацієнтів похилого віку або з ускладненим анамнезом. Частка тяжких або смертельних випадків може варіювати залежно від географії. В Італії рівень летальності на середину березня становив 7,2 %, тоді як у Південній Кореї — 0,9 %. Це може бути пов'язано з різною демографією зараження: в Італії середній вік хворих становив 64 роки, у Кореї — 40 років [3, 4].

Клінічна картина спочатку подібна до такої при гострій респіраторній вірусній інфекції: першими з'являються гарячка, чхання, головний біль, після чого приєднується сухий кашель, через тиждень з'являється ускладнене дихання або задишка, постійний біль або тиск у грудях, ціаноз. Подальший розвиток може призвести до тяжкої пневмонії, гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), сепсису, септичного шоку й смерті [5].

Спостерігаються також такі симптоми, як: втрата відчуття смаку й запаху, потьмарення свідомості, дерматологічні прояви (зокрема, кропив'янка) і лімфоцитопенія [6]. Втрата відчуття смаку й запаху є специфічним симптомом, що майже однозначно вказує на COVID-19, оскільки він дуже рідко трапляється при інших інфекційних захворюваннях [7].

У декількох пацієнтів виявлено гостре ушкодження нирок. Можуть розвинути синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання й гемоліз [5].

Також у деяких пацієнтів відзначено симптоми з боку шлунково-кишкового тракту, включно з діареєю, блюванням і болем у животі. Вважається, що симптоми ураження травного тракту при COVID-19 реєструють рідко (в 1–10 % хворих), проте цей показник може бути недооціненим: у дослідженні J.J. Zhang та співавт. симптоми ураження травного тракту при COVID-19 відзначали в 40 % хворих. Існують дані про дерматологічні прояви COVID-19 (петехії, уртикарний висип, везикули та ін.), проте вивчення уражень шкіри при даному захворюванні потребує проведення подальших досліджень.

За результатами іншого дослідження, частота різних симптомів COVID-19 у 99 пацієнтів в одній із клінік Китаю була такою: гарячка (83 %), кашель (82 %), задишка (32 %), біль у м'язах (11 %), сплутаність свідомості (9 %), головний біль (8 %), біль у горлі (5 %), ринорея (4 %), біль у грудях (2 %), діарея (2 %), нудота й блювання (1 %), двобічна пневмонія (75 %), множинні прояви за типом симптому матового скла (14 %), пневмоторакс

(1 %), гострий респіраторний дистрес-синдром (17 %), серед них 11 пацієнтів (11 %) за короткий проміжок часу померли від поліорганної недостатності [8].

За результатами іншого дослідження (огляду літератури) також відзначається широкий спектр проявів захворювання на COVID-19. Найчастіше повідомляється про гарячку — 77 % статей, а потім кашель — 71 % статей. Автори з посиланням на дослідження повідомляють про найвищу поширеність гарячки — у 98,6 % хворих із 138 пацієнтів, середній вік яких становив 56 років, а найвища поширеність кашлю (87 %) відзначена в іншому дослідженні, у яке входили 114 пацієнтів, середній вік яких — 47 років. У той же час були повідомлення про найнижчу поширеність як гарячки (8,9 %), так і кашлю (4 %) серед 101 паліативного пацієнта, середній вік — 81 рік. Задишка була третім симптомом, що реєструвався найбільш часто (у 62 %). Найвища поширеність задишки (80 %) була зареєстрована в дослідженні з включенням 178 пацієнтів, з них 75 % були віком 50 років і старше. Найнижча поширеність задишки (0,8 %) була в ретроспективному дослідженні 118 пацієнтів, середній вік яких — 44 роки. Інші симптоми, про які часто повідомлялося на початку пандемії, включали втому, про яку повідомлялось в 47 % статей, міалгію — у 42 %, біль у горлі — у 40 %, біль у грудях — у 25 %, ринорею — у 22 % і відхаркування — у 13 %. У багатьох пацієнтів розвивалися шлунково-кишкові симптоми, включно з діареєю, про яку повідомлялося в 58 % статей, нудотою і/або блюванням (40 %) і змінами апетиту (16 %). Шлунково-кишкові симптоми за відсутності респіраторних симптомів були зареєстровані в 4 % пацієнтів із 16 749 хворих на COVID-19 у Великій Британії. У пацієнтів також реєструвалися неврологічні симптоми, що включали головний біль (у 44 %), зміну психічного стану (у 10 %) та порушення запаху чи смаку (у 4 %) [9].

При об'єктивному обстеженні у хворих з COVID-19 зазвичай відзначають гарячку, кашель і/або ускладнення дихання. Під час аускультатії легень можуть відзначатися бронхіальне дихання, крепітація, інспіраторні вологі хрипи, при розвитку ГРДС — тахікардія, тахіпное та ціаноз, які супроводжують гіпоксію.

Мета дослідження: встановити особливості клінічних проявів нової коронавірусної інфекції COVID-19 при госпіталізації залежно від віку.

Матеріали та методи

Проведений аналіз даних медичних карт стаціонарного хворого пацієнтів, які лікувались з приводу нової коронавірусної хвороби COVID-19 у відділеннях Центрального госпіталю Міністерства внутрішніх справ України і Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» у період із квітня по серпень 2020 року.

Під час епідемії нової коронавірусної хвороби COVID-19 методом випадкової вибірки було відібрано 200 медичних карт стаціонарного хворого пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділеннях госпіталів, — 154 (77 %) чоловіки і 46 (23 %) жінок.

Розподіл усіх хворих за віком був таким: 18–30 років — 57 (28,5 %), 31–40 років — 18 (9 %), 41–50 років — 41 (20,5 %), 51–60 років — 41 (20,5 %), 60 років і старші — 43 (21,5 %) пацієнти.

Розподіл за віком пацієнтів, які перебували у відділенні реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ), був таким: 18–30 років — не було пацієнтів, 31–40 років — 4 (11,8 %), 41–50 років — 7 (20,6 %), 51–60 років — 5 (14,7 %), 60 років і старші — 18 (52,9 %) пацієнтів. Встановлено, що в даній групі хворих було найбільше пацієнтів віком 60 років і старших, найменше — осіб віком 31–40 років ($p < 0,05$), а хворих віком 18–30 років зовсім не було.

Відповідно до ступеня тяжкості: із легким перебігом було 69 (34,5 %) хворих, із середньотяжким — 91 (45,5 %); хворих з тяжким перебігом, які лікувались у загальному відділенні, було 6 (3 %), тих, які потребували лікування у ВРІТ, — 34 (17 %). Встановлено, що найбільшу частку становили пацієнти із середньотяжким перебігом захворювання ($p < 0,05$).

У всіх пацієнтів була виявлена пневмонія за допомогою рентгенографії органів грудної клітки або комп'ютерної томографії.

У всіх хворих діагноз був підтверджений за допомогою полімеразної ланцюгової реакції у реальному часі на РНК SARS-CoV-2.

Статистична обробка матеріалів дослідження проводилася за допомогою персонального комп'ютера з використанням програми Statistica. Було розроблено анкету для введення даних у програму Excel.

Результати та обговорення

Гарячка була відсутня в 30 (52,6 %) пацієнтів віком 18–30 років, 1 (5,6 %) пацієнта 31–40 років, 3 (7,3 %) пацієнтів 41–50 років, 4 (9,8 %) пацієнтів 51–60 років і 11 (25,6 %) пацієнтів віком понад 60 років. Субфебрильна температура спостерігалась у 21 (36,8 %) пацієнта 18–30 років, 12 (66,7 %) пацієнтів 31–40 років, 29 (70,7 %) пацієнтів 41–50 років, 23 (56,1 %) пацієнтів 51–60 років і 19 (44,2 %) пацієнтів віком понад 60 років. Фебрильна температура тіла спостерігалась у 3 (5,3 %) пацієнтів віком 18–30 років, 3 (16,6 %) пацієнтів 31–40 років, 7 (17,1 %) пацієнтів 41–50 років, 9 (22 %) пацієнтів 51–60 років і 11 (25,6 %) пацієнтів віком понад 60 років. Піретична температура спостерігалась у 3 (5,3 %) пацієнтів 18–30 років, 2 (11,1 %) пацієнтів віком 31–40 років, 2 (4,9 %) пацієнтів віком 41–50 років, 5 (12,1 %) пацієнтів віком 51–60 років і 2 (4,6 %) пацієнтів віком понад 60 років. Гарячка частіше реєструвалась у хворих 31–40 років. Тобто під час госпіталізації практично в половини хворих усіх вікових груп реєструвався субфебрилітет. Частота фебрильної температури у хворих частішала з віком і була найбільш характерна для осіб, старших за 60 років. Суттєвої різниці за частотою піретичної температури серед усіх вікових груп не було. Вірогідно спостерігалось переважання субфебрильної температури тіла в пацієнтів 41–50 років порівняно з іншими віковими групами ($p < 0,05$).

При госпіталізації скарги на сухий кашель були в 10 (17,5 %) пацієнтів віком 18–30 років, 12 (66,7 %) пацієнтів віком 31–40 років, 11 (26,8 %) пацієнтів віком 41–50 років, 11 (26,8 %) пацієнтів віком 51–60 років і 16 (37,2 %) пацієнтів віком понад 60 років. Скарги на малопродуктивний кашель були в 10 (17,5 %) пацієнтів віком 18–30 років, 5 (27,7 %) пацієнтів віком

31–40 років, 9 (22 %) пацієнтів віком 41–50 років, 15 (36,6 %) пацієнтів віком 51–60 років і 9 (20,9 %) пацієнтів віком понад 60 років. На вологий кашель при госпіталізації скаржився 1 (1,8 %) пацієнт віком 18–30 років, пацієнти віком 31–40 років не скаржились, 1 (2,4 %) пацієнт віком 41–50 років, 1 (2,5 %) пацієнт віком 51–60 років і 5 (11,7 %) пацієнтів віком понад 60 років. Відсутність кашлю відзначали 36 (63,2 %) пацієнтів віком 18–30 років, 1 (5,6 %) пацієнт віком 31–40 років, 20 (48,8 %) пацієнтів віком 41–50 років, 14 (34,1 %) пацієнтів віком 51–60 років і 13 (30,2 %) пацієнтів віком понад 60 років.

Отже, кашель частіше реєструвався в пацієнтів віком 31–40 років, він переважно був сухим. Малопродуктивний кашель зустрічався не так часто, але був характерним для всіх вікових груп. Частота вологого кашлю серед усіх вікових груп суттєвої різниці не мала. Вірогідно спостерігалась наявність сухого кашлю в пацієнтів віком 31–40 років і його відсутність у пацієнтів віком 18–30 років ($p < 0,05$).

Скаржились на задишку при фізичному навантаженні 2 (11,1 %) пацієнти віком 31–40 років, 9 (22 %) пацієнтів віком 41–50 років, 10 (24,4 %) пацієнтів віком 51–60 років і 8 (18,6 %) пацієнтів віком понад 60 років. Задишку в спокої відзначали 2 (4,8 %) пацієнти віком 41–50 років і 5 (11,6 %) пацієнтів, старших за 60 років.

Встановлено, що частота задишки збільшувалася з віком. Частіше задишка реєструвалась у пацієнтів, старших за 60 років. В осіб молодого віку 18–30 років задишка не відзначалась.

На помірну загальну слабкість скаржились 17 (29,8 %) пацієнтів віком 18–30 років, 16 (88,8 %) пацієнтів віком 31–40 років, 23 (56,1 %) пацієнти віком 41–50 років, 29 (70,7 %) пацієнтів віком 51–60 років і 26 (60,5 %) пацієнтів віком понад 60 років. На виражену загальну слабкість скаржились 2 (3,5 %) пацієнти віком 18–30 років, 1 (5,6 %) пацієнт віком 31–40 років, 13 (31,7 %) пацієнтів віком 41–50 років, 7 (17,1 %) пацієнтів 51–60 років і 12 (27,9 %) пацієнтів віком понад 60 років.

Отже, загальна слабкість реєструвалась практично в усіх вікових групах. Вірогідно частіше помірна загальна слабкість реєструвалась у пацієнтів 31–40 років. Виражена загальна слабкість була характерна для старших вікових груп, частіше для пацієнтів віком 41–50 років і старших за 60 років ($p < 0,05$).

На першіння в горлі скаржились 11 (19,3 %) пацієнтів віком 18–30 років, 4 (22,2 %) пацієнти віком 31–40 років, 11 (26,8 %) пацієнтів віком 41–50 років і 2 (5 %) пацієнти віком 51–60 років, 4 (9,3 %) пацієнти віком понад 60 років. Першіння в горлі частіше реєструвалось у пацієнтів віком 41–50 років. У старших пацієнтів практично не реєструвалось ($p > 0,05$).

Біль у грудній клітці відзначали 5 (12,2 %) пацієнтів віком 41–50 років, 4 (9,8 %) пацієнти віком 51–60 років і 16 (37,2 %) пацієнтів, старших за 60 років. Вірогідно частіше біль у грудній клітці реєструвався в пацієнтів, старших за 60 років. У молодих пацієнтів 18–30 і 31–40 років біль у грудній клітці не відзначався ($p < 0,05$).

Таблиця 1. Зведені дані щодо клінічних проявів нової коронавірусної інфекції при госпіталізації відповідно до віку, абс. (%)

	18–30 років	31–40 років	41–50 років	51–60 років	Понад 60 років
Гарячка					
Відсутня	30 (52,6)	1 (5,6)	3 (7,3)	4 (9,8)	11 (25,6)
Субфебрильна	21 (36,8)	12 (66,7)	29 (70,7)	23 (56,1)	19 (44,2)
Фебрильна	3 (5,3)	3 (16,6)	7 (17,1)	9 (22)	11 (25,6)
Піретична	3 (5,3)	2 (11,1)	2 (4,9)	5 (12,1)	2 (4,6)
Кашель					
Відсутній	36 (63,2)	1 (5,6)	20 (48,8)	14 (34,1)	13 (30,2)
Сухий	10 (17,5)	12 (66,7)	11 (26,8)	11 (26,8)	16 (37,2)
Малопродуктивний	10 (17,5)	5 (27,7)	9 (22)	15 (36,6)	9 (20,9)
Вологий	1 (1,8)	0 (0)	1 (2,4)	1 (2,5)	5 (11,7)
Задишка					
Відсутня	57 (100)	16 (88,9)	30 (73,2)	31 (75,6)	30 (69,8)
При фізичному навантаженні	0 (0)	2 (11,1)	9 (22)	10 (24,4)	8 (18,6)
У спокої	0 (0)	0 (0)	2 (4,8)	0 (0)	5 (11,6)
Загальна слабкість					
Відсутня	38 (66,7)	1 (5,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Незначна	0 (0)	0 (0)	5 (12,2)	5 (12,2)	5 (11,6)
Помірна	17 (29,8)	16 (88,8)	23 (56,1)	29 (70,7)	26 (60,5)
Виражена	2 (3,5)	1 (5,6)	13 (31,7)	7 (17,1)	12 (27,9)
Першіння в горлі					
Відсутнє	46 (80,7)	14 (77,8)	30 (73,2)	39 (95)	39 (90,7)
Наявне	11 (19,3)	4 (22,2)	11 (26,8)	2 (5)	4 (9,3)
Біль у грудній клітці					
Відсутній	57 (100)	18 (100)	36 (87,8)	37 (90,2)	27 (62,8)
Наявний	0 (0)	0 (0)	5 (12,2)	4 (9,8)	16 (37,2)

Таблиця 2. Дані щодо частоти дихання, сатурації, частоти пульсу при госпіталізації відповідно до віку у хворих, які перебували в загальному відділенні

	18–30 років	31–40 років	41–50 років	51–60 років	Понад 60 років
Частота дихання, рухів за 1 хв	Me = 17,07 (Q ₂₅ = 16, Q ₇₅ = 18), min = 15, max = 20	Me = 17 (Q ₂₅ = 17, Q ₇₅ = 18), min = 15, max = 20	Me = 20,6 (Q ₂₅ = 17, Q ₇₅ = 20), min = 12, max = 26	Me = 18,6 (Q ₂₅ = 17, Q ₇₅ = 20), min = 12, max = 26	Me = 18,2 (Q ₂₅ = 17, Q ₇₅ = 20), min = 15, max = 20
Пульс, ударів за 1 хв	Me = 76,6 (Q ₂₅ = 70, Q ₇₅ = 83), min = 53, max = 101	Me = 82,2 (Q ₂₅ = 72, Q ₇₅ = 90), min = 60, max = 104	Me = 82,9 (Q ₂₅ = 76, Q ₇₅ = 90), min = 60, max = 120	Me = 82,6 (Q ₂₅ = 72, Q ₇₅ = 90), min = 62, max = 107	Me = 76 (Q ₂₅ = 68, Q ₇₅ = 82), min = 54, max = 100
Сатурація крові, %	Me = 98,2 (Q ₂₅ = 98, Q ₇₅ = 99), min = 96, max = 99	Me = 96,7 (Q ₂₅ = 96, Q ₇₅ = 97), min = 95, max = 98	Me = 97,1 (Q ₂₅ = 96, Q ₇₅ = 98), min = 95, max = 99	Me = 94,9 (Q ₂₅ = 95, Q ₇₅ = 97), min = 81, max = 99	Me = 95,6 (Q ₂₅ = 95, Q ₇₅ = 97), min = 84, max = 99

У табл. 1 подані зведені дані щодо клінічних проявів нової коронавірусної інфекції при госпіталізації відповідно до віку.

Дані щодо частоти дихання, сатурації, частоти пульсу при госпіталізації відповідно до віку у хворих з новою коронавірусною інфекцією, які перебували в загальному відділенні, наведені в табл. 2.

Суттєвої різниці за частотою дихання, пульсу, сатурацією не визначалось, практично в усіх вікових групах ці показники були в межах норми ($p > 0,05$).

Висновки

1. Встановлено, що серед хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділеннях госпіталів, вірогідно більше було чоловіків (154 (77 %)) порівняно з жінками (46 (23 %)) ($p < 0,05$). Загалом найбільшу частку становили пацієнти із середньотяжким перебігом захворювання віком 18–30 років ($p < 0,05$). Пацієнти, які лікувались у ВРІТ, вірогідно частіше були віком понад 60 років ($p < 0,05$).

2. Більшість хворих скаржились на сухий або малопродуктивний кашель, помірну загальну слабкість. Вірогідно частіше відзначали сухий кашель пацієнти віком 31–40 років ($p < 0,05$). Вірогідно частіше помірна загальна слабкість реєструвалась у пацієнтів 31–40 років, а виражена була характерна для пацієнтів віком 41–50 років і старших за 60 років ($p < 0,05$). Біль у грудній клітці реєструвався в пацієнтів, старших за 60 років ($p < 0,05$).

3. Частіше задишка реєструвалась у пацієнтів, старших за 60 років. В осіб молодого віку 18–30 років задишка не відзначалась.

4. При госпіталізації в середньому температура була в межах норми або субфебрильною, останнє переважало в пацієнтів віком 41–50 років ($p < 0,05$). Суттєвої різниці за частотою піретичної температури серед усіх вікових груп не було.

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

Список літератури

1. Андрейчин М.А., Ничик Н.А., Завіднюк Н.Г., Йосик Я.І., Ішук І.С., Івахів О.Л. COVID-19: епідеміологія, клініка, діагностика, лікування та профілактика. Інфекційні хвороби. Тернопіль. 2020. № 2(100). С. 41–49. <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/inf-patol/article/view/11285/10735>.
2. Dai W., Ke P.-F., Li Z.-Z. et al. Establishing Classifiers with Clinical Laboratory Indicators to Distinguish COVID-19 from Community-Acquired Pneumonia: Retrospective Cohort Study. <https://www.jmir.org/2021/2/e23390/PDF>.
3. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. JAMA. 2020. 323(18). 1775–1776.
4. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020. 323 (13), P. 1239–1242.
5. Чернишова Л.І. Коронавірусна інфекція. Актуальна інфектологія. 2020. Т. 8. № 2. <https://www.uldc.com.ua/blog/koronavirusna-infekciya-lekciya>.
6. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>.
7. Комісаренко С.В. Полювання вчених на коронавірус SARS-CoV-2, що викликає COVID-19: наукові стратегії подолання пандемії. Вісн. НАН України. 2020. № 8. <https://doi.org/10.15407/visn2020.08.029>.
8. 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. Lancet. 2020. 395 (10223). P. 507–513.
9. Manoharan L., Catrall J.W.S., Harris C. et al. Evaluating clinical characteristics studies produced early in the Covid-19 pandemic: A systematic review. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8130955/>

Отримано/Received 25.08.2021

Рецензовано/Revised 10.09.2021

Прийнято до друку/Accepted 22.09.2021 ■

V.I. Trykhlil, N.R. Tsiurak, K.P. Beliaeva, T.I. Lysenko, A.O. Yeroshenko, O.S. Martynchyk
Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv, Ukraine

Peculiarities of clinical manifestations of the new COVID-19 coronavirus infection in patients hospitalized during the epidemic depending on their age

Abstract. This article presents a review of the literature and data from a personal study concerning the clinical manifestations of new coronavirus infection in patients hospitalized during the COVID-19 epidemic depending on their age. It was found that most patients complained about dry or low-productive cough, moderate general weakness. The patients aged 18–30 years old more frequently experienced no cough. The patients aged 31–40 years old significantly more frequently complained about dry cough ($p < 0.05$). Low-productive cough was less frequent but typical in all age groups and more frequent in patients aged 51–60 years. Moist cough was more frequent in patients over 60 years. Chest pain was registered in patients over 60 years ($p < 0.05$). The frequency of dyspnea was found to increase with age. More often dyspnea was registered in patients older than 60 years old. No dyspnea was noted in young patients aged 18–30 years. Half of

the patients aged 18–30 years had no fever. At hospitalization, the average temperature was within normal or subfebrile, which predominated in patients aged 41–50 years ($p < 0.05$). The frequency of febrile fever increased in patients with age. There was no significant difference in the frequency of pyretic temperature among all age groups. The patients aged over 30 years complained more about moderate weakness, and patients aged over 40 years complained more about severe weakness. Younger patients more often complained about a sore throat, while older patients had practically no symptoms ($p > 0.05$). Thoracic pain was significantly more frequently registered in patients older than 60 years old. Young patients aged 18–30 years and 31–40 years had no chest pain.

Keywords: new coronavirus COVID-19 infection; age of patients; clinical manifestations

УДК 544.354.081.7:004.021

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.7.2021.244593>Семененко С.І.¹, Семененко А.І.¹, Редькін Р.Г.², Семененко І.Ф.¹¹Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

Оцінка молекулярної мішені адемолу методом хемоінформатики

Резюме. Актуальність. Глутаматна ексайтотоксичність та внутрішньочерепна гіпертензія являють собою потенційні мішені щодо можливих розробок патогенетичної терапії уражень мозку, зокрема тих, що асоційовані з високими значеннями внутрішньочерепного тиску. **Мета.** Методами хемоінформатики обґрунтувати внутрішньочерепне застосування адемолу, виявити здатність адемолу блокувати β -адренорецептори, а також за критеріями лікоподібності та біодоступності оцінити можливість його проходження через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ). **Матеріали та методи.** Всі обчислення молекулярних дескрипторів були зроблені за допомогою програмного комплексу SIB Swiss Institute of Bioinformatics, розрахункової платформи та Molinspiration Cheminformatics v2016.09, доступних on-line. **Результати.** Молекулярна маса адемолу не перевищує 500, середній показник ліпофільності розрахований за допомогою програмного комплексу [5], знаходиться для наведених сполук у прийнятному діапазоні. Для адемолу величина LogP дорівнює 2,736, що вище, ніж у ремантадину (2,456), однак нижче, ніж у пропранололу (2,967). Визначено загальну площу полярних поверхонь молекул (TPSA), що розраховується на основі методики, опублікованої Ertl et al. [6] у вигляді внесків суми площин атомів O та N та інших, у складі функціональних груп полярних фрагментів. Для предикації проникнення адемолу через ГЕБ використали розраховані in silico дескриптори — усереднену ліпофільність, що виявилася близькою до описаного раніше коефіцієнту ліпофільності у суміші октанолу та фосфатного буфера [9], та TPSA. Кореляція афінитету (LogK_i, nM) з полярністю для відомих β -адреноблокаторів та адемолу описується як параболічна поліноміальна функція другого порядку. **Висновки.** Побудовано модель кореляції афінитету від ліпофільності для ряду β -адреноблокаторів та передбачено афінність адемолу, що наближається до високоафінних неселективних β -адреноблокаторів.

Ключові слова: адемола; хемоінформатика; внутрішньочерепний тиск; черепно-мозкова травма; гематоенцефалічний бар'єр

Вступ

В умовах черепно-мозкової травми (ЧМТ) через об'єм крові, що потрапила у субарахноїдальний простір, та зменшення сталого об'єму черепної коробки внаслідок зміщення кісткових уламків або наявності гематом зростають абсолютні значення внутрішньочерепного тиску (ВЧТ). При цьому порушується аксональний транспорт внаслідок зовнішнього механічного тиску на кору мозку, з поступовим її здавленням. Усе це призводить до надмірної активації NMDA-рецепторів та запуску глутамат-кальцієвого патобіохімічного каскаду — основних механізмів

апоптотичної та некробіотичної смерті нейронів. Як наслідок, формується деструктивно-дегенеративне вогнище, що спричиняє розвиток патологічно зміненого неврологічного статусу хворих. Отже, глутаматна ексайтотоксичність та внутрішньочерепна гіпертензія являють собою потенційні мішені щодо можливих розробок патогенетичної терапії уражень мозку, зокрема тих, що асоційовані з високими значеннями ВЧТ. Бажаним фармакологічним ефектом для препарату подібної спрямованості дії є його спроможність знижувати підвищений внутрішньочерепний тиск.

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

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

Для кореспонденції: Семененко Святослав Ігорович, к.м.н., доцент кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна; e-mail: semenenkos1@rambler.ru; контактний тел.: +380677471748

For correspondence: S.I. Semenenko, PhD, Associate Professor at the Department of Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacology, National Pirogov Memorial Medical University, Pirogov st., 56, Vinnytsia, 21018, Ukraine; e-mail: semenenkos1@rambler.ru; contact phone: +380677471748

Нині серед прямих блокаторів NMDA-рецепторів відомі препарати, для яких експериментально доведена наявність нейропротекторної активності в умовах пошкодження мозку на тлі підвищеного ВЧТ. Йдеться перш за все про похідні адамантану: мемантин, амантадину гідрохлорид або сульфат. З метою оптимізації фармакотерапії синдрому ВЧТ нашу увагу привернуло одне з похідних адамантану — 1-адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанолу гідрохлорид, під умовною назвою адемола, якому притаманні нейропротекторний ефект та спроможність знижувати ВЧТ [1].

Головну робочу гіпотезу правдоподібно сформулювати так, що завдяки структурній спорідненості до молекул β -блокаторів, зокрема наявності пропанамінового фармакофору, адемола здатен одночасно з його модулюючим впливом на NMDA-рецептори проявляти властивості неселективного блокатора β -адренорецепторів та може знижувати підвищений ВЧТ.

Мета роботи. Методами хемоінформатики обґрунтувати внутрішньовенне застосування адемола, виявити здатність адемола блокувати β -адренорецептори, а також за критеріями лікоподібності та біодоступності оцінити можливість його проходження через гемато-енцефалічний бар'єр (ГЕБ) порівняно з еталонними β -адреноблокаторами (структурними аналогами за пропанаміновим фармакофором).

Матеріали та методи

Алгоритм дослідження складався з обрахунку та аналізу молекулярних дескрипторів молекули адемола та референтних структур методами хемоінформатики.

Методи хемоінформатики

Всі обчислення молекулярних дескрипторів були зроблені за допомогою програмного комплексу SIB Swiss Institute of Bioinformatics (www.sib.swiss), розрахункової платформи (Vital-IT, www.vital-it.ch) та Molinspiration Cheminformatics v2016.09, 2016 (Університет Братислави, Словаччина), доступних on-line [Calculation of Molecular Properties and Bioactivity Score/Molinspiration Cheminformatics, 2012: <http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>]. Як референтні структури для розрахунків було обрано кардіонеселективні β -адреноблокатори — тимолол, пропранолол та високоліпофільний β_3 -адреноблокатор SR 59230A, який здатен блокувати гіпертермію, викликану NMDA у щурів [2]. Обрані для аналізу на першому етапі розрахункові параметри молекул або дескриптори — показник ліпофільності (LogP), площа полярних поверхонь молекул (TPSA), молекулярний об'єм, молекулярна маса — належать до класичних в галузі кількісного зв'язку «структура — властивості» аналізу та входять до набору так званих найважливіших дескрипторів, визначених з 500 методом аналізу головних компонент (в англійській літературі позначається як Principal Component Analysis, PCA) [3]. Вони прямо пов'язані з такими

важливими властивостями молекули, як розмір, ліпофільність, конформаційна рухливість, здатність до утворення водневих зв'язків [4].

Результати та обговорення

На першому етапі роботи для оцінки лікоподібності адемола (1) до відомих β -блокаторів — тимололу (2), пропранололу (3) та селективного β_3 -адреноблокатора SR 59230A (4) було використано комплекс розрахункових підходів хемоінформатики *in silico*, зокрема Molinspiration software, SIB Swiss Institute of Bioinformatics. До речі, молекулярна маса адемола не перевищує 500, середній показник ліпофільності розрахований за допомогою програмного комплексу [5], знаходиться для наведених сполук у прийнятному діапазоні (табл. 1). Значення ліпофільності розраховується шляхом виявлення значення LogP. Логарифм P — коефіцієнт розподілу незаряджених форм субстрату і є шукана величина, стандартно позначається як logP. Для адемола його величина дорівнює 2,736, що вище, ніж у ремантадину (2,456), однак нижче, ніж у пропранололу (2,967) (табл. 1).

Крім того, за допомогою тих самих продуктів визначено TPSA (загальну площу полярних поверхонь молекул), яка розраховується на основі методики, опублікованої Ertl et al. [6], у вигляді внесків суми площин атомів O та N та ін., у складі функціональних груп полярних фрагментів. Відомо, що TPSA є дуже ефективним дескриптором, який дозволяє передбачити абсорбцію лікарського засобу, біодоступність і проникність крізь ГЕБ [7]. Загалом такий підхід дає змогу рутинним шляхом оцінити лікоподібність (drug likeness) нових структур, порівнюючи нові з уже відомими молекулами. Так, на рис. 1 подані пелюсткові діаграми адемола та препаратів порівняння за розрахованими нами *in silico* молекулярними дескрипторами ліпофільності (LIPO), розміру молекули (SIZE), полярності (POLAR), розчинності (INSOLU), коефіцієнту ненасиченості молекул (INSATU), гнучкості (FLEX) тощо. Таким чином, отримані дані *in silico* демонструють високу схожість адемола та препаратів порівняння, що відповідає 100 та 90 % абсорбції, отриманим для пропранололу та тимололу відповідно в експериментах *in vivo* (табл. 2).

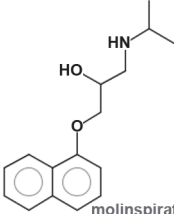
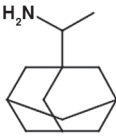
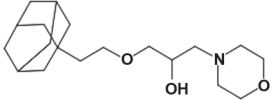
Узагальнені властивості адемола та референтних молекул наведено у табл. 1 та 2.

Для предикації проникнення адемола через ГЕБ ми використали розраховані нами *in silico* дескриптори — усереднену ліпофільність (Consensus Log P_{o/w}), яка виявилася близькою до описаного раніше коефіцієнту ліпофільності в суміші октанолу та фосфатного буфера [9], та загальну площу полярних поверхонь молекул TPSA.

Після чого було побудовано діаграму кореляції дескрипторів ліпофільності та полярності адемола (рис. 2) і референтних досліджуваних молекул за методом Brain Or IntestinaL EstimateD permeation method (BOILED-Egg) [10].

Кореляція афінитету (LogK_i, nM) з полярністю для відомих β -адреноблокаторів та адемола описується як параболічна поліноміальна функція другого порядку,

Таблиця 1. Розрахунок показників ліпофільності за допомогою розрахункової платформи Molinspiration property engine з використанням комплексу розрахункових підходів хемоінформатики in silico

Показник	 Пропранолол	 Ремантадин	 R-морфолін (в адемолу)
MiLogP	2,967	2,456	2,736
TPSA	41,489	26,023	41,934
GPCR ligand	0,12	0,44	0,15
Ion channel modulator	0,06	-0,24	-0,02
Kinase inhibitor	-0,17	-0,97	-0,13
Nuclear receptor ligand	-0,19	-0,79	-0,10
Protease inhibitor	-0,04	-0,31	0,16
Enzyme inhibitor	0,04	-0,24	0,08
CYP Inhibitory Promiscuity			Low CYP Inhibitory Promiscuity 0,9001 ¹⁻³
Biodegradation			Not ready biodegradable 0,9931 ¹⁻³

Таблиця 2. Порівняльна характеристика дескрипторів і деяких властивостей молекули адемолу та β-адреноблокаторів із феноксипропаноламіною будовою

Молекула Молекулярний дескриптор або константа	Адемол (1)	Тимолол (2)	Пропранолол (3)	SR 59230A (4)
LogK _i (nM) відносно β-адренергічних рецепторів ока, <i>in vivo</i> [8]	НД*	1,2	1,4	НД
Log P _{o/w} (iLOGP)	1,73	2,77	3,25	3,85
Log P _{o/w} (XLOGP3)	2,94	1,83	2,98	3,92
Log P _{o/w} (WLOGP)	1,92	0,12	2,58	3,33
Log P _{o/w} (MLOGP)	2,12	-0,36	2,35	3,08
Log P _{o/w} (SILICOS-IT)	3,11	1,77	3,04	4,44
Consensus Log P _{o/w} * <i>in silico</i>	2,36	1,23	2,84	3,72
Log PC n-octanol/pH 7,4 буфер, <i>in vitro</i>	НД	1,91	3,21	НД
TPSA, Å ²	41,93	107,98	41,49	41,49
Проникність крізь ГЕБ (метод BOILED-Egg)**	+++	Hi	+++	+++
Біодоступність, <i>in silico</i>	+++	++	++++	+++
Біодоступність (%), <i>in vivo</i>	НД	60–90	≈100	НД
P-глікопротеїн субстрат, <i>in silico</i>	Hi	Так	Hi	Hi
Розчинність основи у водних розчинах Log S (SILICOS-IT), <i>in silico</i>	-2,94 Розчинна	-2,38 Розчинна	-3,51 Помірно розчинна	-6,64 Погано розчинна
Молярна маса, г/моль	323,47	316,42	259,34	325,44

Примітки: * — НД — немає даних; ** — розраховано in silico на платформі SIB Swiss Institute of Bioinformatics (www.sib.swiss); *** — розраховано in silico за методом BOILED-Egg.

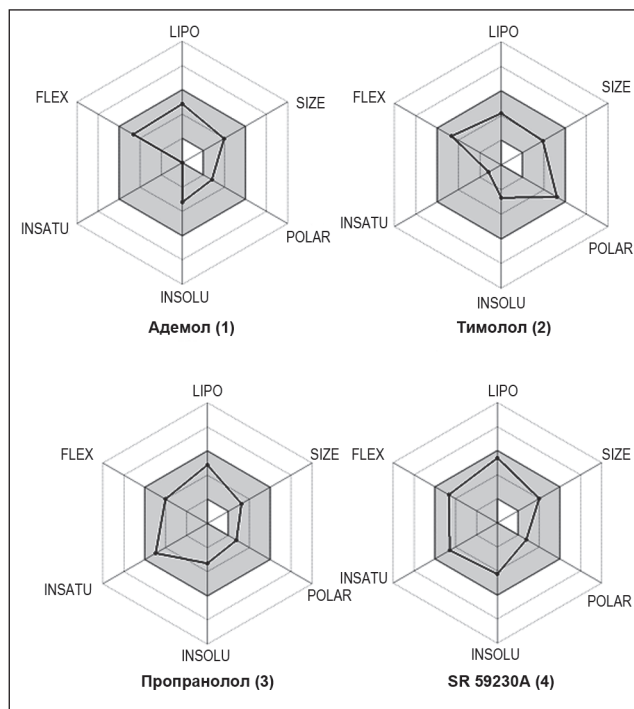


Рисунок 1. Пелюсткові діаграми кореляції фізико-хімічних властивостей із біодоступністю сполук (гранична ділянка біодоступності позначена чорною лінією, тобто для препарату, який має високу біодоступність, крива не повинна виходити поза межі позначеного шестикутника)

однак вона виявилася менш вірогідною для предикації, тому що коефіцієнт апроксимації становить лише $R^2 = 0,7803$ (рис. 3).

Можливе високе зв'язування адемола з альбумінами плазми, що забезпечує альтернативний шлях метаболізму, який відбувається повільно в печінці внаслідок наявності інертного адамантанового радикалу. Адемола є високоліпофільним препаратом і подібним за будовою бічного ланцюга до β -блокаторів, зокрема некардіоселективного β -блокатора анаприліну. Для таких речовин характерна висока ліпофільність, що підтверджується розрахованими показниками ліпофільності за допомогою розрахункової платформи. Аналізуючи наведені факти, а також зважаючи на отримані результати кореляції дескрипторів ліпофільності та полярності адемола і референтних досліджуваних молекул методами хемоінформатики (табл. 1, 2, рис. 1–3) та можливість його проникнення через гематоенцефалічний бар'єр, ми припустили, що цей препарат є перспективним для вивчення його захисної дії на мозок при його ураженні, асоційованому з підвищеним внутрішньочерепним тиском.

Висновки

1. Використовуючи комплекс методів хемоінформатики, зокрема метод BOILED-Egg, встановлено, що адемола — препарат із високою біодоступністю, що допускає можливість внутрішньовенного введення. Адемола добре проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, що пов'язано із задовільною лікоподібністю. Проникність адемола через ГЕБ є запорукою його ней-

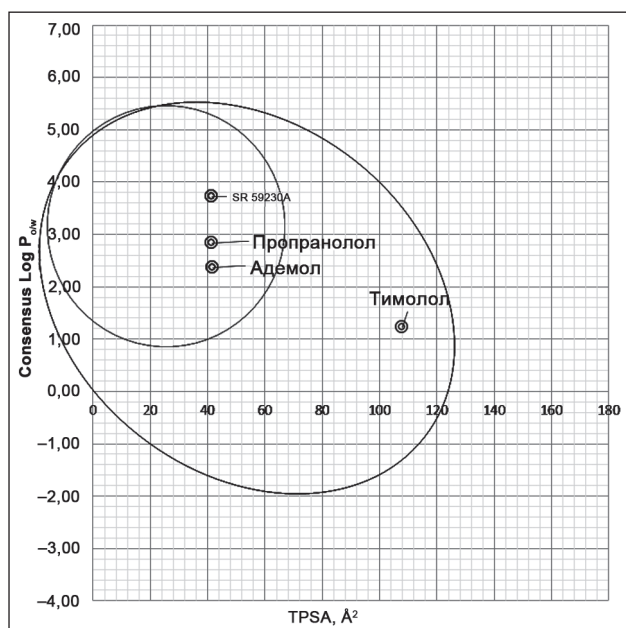


Рисунок 2. Діаграма розрахованої in silico кореляції дескрипторів ліпофільності та полярності адемола і референтних досліджуваних молекул за методом BOILED-Egg: точки сполук, які потрапили у внутрішнє коло, мають достатню проникність крізь ГЕБ, а сполуки поза ним не проходять крізь ГЕБ

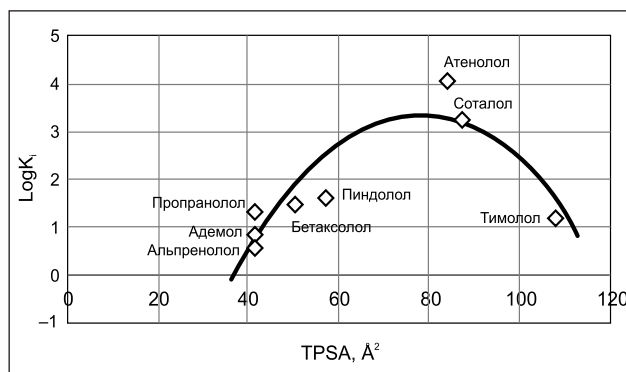


Рисунок 3. Кореляція афінитету ($\text{Log}K_i$, pM) з полярністю молекул (TPSA , $\text{\AA}^2$) для відомих β -адреноблокаторів та адемола (коефіцієнт апроксимації $R^2 = 0,7803$)

ропротекторної активності, а структурна подібність до β -адреноблокаторів та його афінність обумовлюють лікворогіпотензивну дію похідного адамантану, що спричиняє зниження підвищеного внутрішньочерепного тиску.

2. Побудовано модель кореляції афінитету від ліпофільності для низки β -адреноблокаторів та передбачено афінність адемола, що наближається до високоафінних неселективних β -адреноблокаторів. Згідно з цими даними, за збільшенням афінності до β -адренорецепторів адемола можна розташувати так: тимолола < адемола < левобунолола < альпренолола.

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

Список літератури

1. Семененко С.І., Ходаківський О.А., Семененко О.М., Яковлева О.О., Семененко Н.О. Оцінка нейропротекторних властивостей Адемолу в умовах експериментальної черепно-мозкової травми. Вісник Вінницького національного університету ім. М.І. Пирогова. 2019. № 2. Т. 23. С. 109-212.
2. Mishra N.K., Kumar M., Raghava G.P. Support vector machine based prediction of glutathione S-transferase proteins. *Protein Pept. Lett.* 2007. Vol. 14(6). P. 575-580. Cited 13 times.
3. Nisoli E., Tonello C., Landi M., Carruba M.O. Functional studies of the first selective β_3 -adrenergic receptor antagonist SR 59230A in rat brown adipocytes. *Mol. Pharmacol.* 1996. Vol. 49(1). P. 7-14.
4. Zhuravel' I.A., Kovalenko S.N., Ivashchenko A.V., Bala-kin K.V., Chernykh V.P., Skorenko A.V., Ivanenkov Ya.A. Zhurnal organichnoi ta farmatsevtichnoi khimii. *Journal of organic and pharmaceutical chemistry.* 2005. Vol. 3(1). P. 6-11.
5. Kaiser J.H., Flammer J., Scumfig D., Hendrickson P. Long term follow up of glaucoma patients treated with beta blockers. *Surv. Ophthalmol.* 1994. Vol. 38 (Suppl). S 156-S160.
6. Ertl P., Rohde B., Selzer P. Fast Calculation of Molecular Polar Surface Area as a Sum of Fragment-Based Contributions and Its Application to the Prediction of Drug Transport Properties. *J. Med. Chem.* 2000. Vol. 43(20). P. 3714-3717.
7. Veber D.F., Johnson S.R., Cheng H.-Y., Smith B.R., Ward K.W., Kopple K.D. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J. Med. Chem.* 2002. Vol. 45(12). P. 2615-2623.
8. Wei Wang, Hitoshi Sasaki, Du-Shieng Chien Z. and Vincent H.L. Lee. Lipophilicity influence on conjunctival drug penetration in the pigmented rabbit: a comparison with corneal penetration. *Current Eye Research.* 1991. Vol. 10(6). P. 571-579.
9. A simple, robust, and efficient description of n-octanol/water partition coefficient for drug design using the GB/SA approach. *J. Chem. Inf. Model.* 2014. Vol. 54(12). P. 3284-3301.
10. A BOILED-Egg to predict gastrointestinal absorption and brain penetration of small molecules. *Chem. Med. Chem.* 2016. M11(11). P. 1117-1121.

Отримано/Received 11.06.2021

Рецензовано/Revised 21.06.2021

Прийнято до друку/Accepted 30.06.2021 ■

S.I. Semenenko¹, A.I. Semenenko¹, R.G. Redkin², I.F. Semenenko¹¹National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine²V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

Evaluation of molecular target of ademol by chemoinformatic method

Abstract. Background. Glutamate excitotoxicity and intracranial hypertension are potential targets for possible developments of pathogenetic therapy of brain lesions, in particular those associated with high intracranial pressure. The purpose of the work: using chemoinformatic methods to justify the intravenous use of ademol, to detect the ability of ademol to block β -adrenergic receptors, as well as to assess the possibility of its passage through the blood-brain barrier in terms of drug-likeness and bioavailability criteria.

Materials and methods. All calculations of molecular descriptors were made using the software package SIB Swiss Institute of Bioinformatics, computing platform and Molinspiration Cheminformatics v2016.09, available online. **Results.** The molecular weight of ademol does not exceed 500, the average lipophilicity value calculated using software package is in the acceptable range for the above compounds. For ademol, the value of LogP is 2,736, which is higher than that of rimantadine (2,456), but lower than that of

propranolol (2,967). The total polar surface area is calculated based on the methodology developed by Ertl et al. in the form of contributions of the sum of the planes of O- and N-atoms etc., as a part of the functional groups of polar fragments. To predict ademol penetration through the blood-brain barrier, descriptors calculated in silico were used — average lipophilicity, which appeared to be close to previously described lipophilicity coefficient in a mixture of octanol and phosphate buffer, and the total polar surface area of molecules. Affinity correlation (LogKi, nM) with polarity for known β -blockers and ademol is described as a second-degree parabolic polynomial function. **Conclusions.** A model of affinity correlation with lipophilicity for a number of β -blockers was created and the affinity of ademol is predicted, which is close to that of high-affinity non-selective β -blockers.

Keywords: ademol; chemoinformatics; intracranial pressure; traumatic brain injury; blood-brain barrier

Гипотеза брадикинина

Этим летом суперкомпьютер Summit в Национальной лаборатории Ок-Ридж в Теннесси приступил к обработке данных о более чем 40 000 генов из 17 000 генетических образцов, чтобы лучше понять COVID-19. Summit — второй по скорости компьютер в мире, но процесс, который включал анализ 2,5 миллиарда генетических комбинаций, все равно занял больше недели.

Когда на высшем уровне все было сделано, исследователи начали анализировать результаты. По словам доктора Дэниела Джейкобсона, ведущего исследователя и главного научного сотрудника по вычислительной системной биологии в Ок-Ридже, это был «момент эврики». Компьютер предложил новую теорию того, как COVID-19 влияет на организм: гипотезу брадикинина. Гипотеза представляет собой модель, объясняющую многие аспекты COVID-19, включая некоторые из его самых странных симптомов. Она также предлагает более 10 возможных методов лечения, многие из которых уже одобрены FDA. Группа Якобсона опубликовала свои результаты в статье в журнале «eLife» в начале июля.

Согласно выводам команды, инфекция COVID-19 обычно начинается, когда вирус проникает в организм через рецепторы ACE2 в носу (рецепторов, на которые, как известно, нацелен вирус, там много). Затем вирус распространяется по телу, проникая в клетки в других местах, где также присутствует ACE2: в кишечнике, почках и сердце. Это объясняет по крайней мере некоторые симптомы болезни со стороны сердца и желудочно-кишечного тракта.

Но как только COVID-19 утвердился в организме, все становится по-настоящему интересным. Согласно выводам группы Якобсона, проанализированные Summit данные показывают, что COVID-19 не ограничивается простым заражением клеток, которые уже экспрессируют множество рецепторов ACE2. Вместо этого он активно захватывает собственные системы организма, заставляя его активировать рецепторы ACE2 в тех местах, где они обычно экспрессируются на низком или среднем уровне, включая легкие.

В этом смысле COVID-19 похож на грабителя, который проскользнул в ваше незапертое окно на втором этаже и начал обыскивать ваш дом. Однако, оказавшись внутри, он не просто забирает ваши вещи — он также распаковывает все ваши двери и окна, чтобы сообщники могли ворваться внутрь и помочь грабить более эффективно.

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) контролирует многие аспекты кровеносной системы, в том числе уровень в организме химического вещества, называемого брадикинином, которое обычно помогает регулировать кровяное давление. Согласно анализу команды, когда вирус настраивает РАС, он заставляет

механизмы тела, регулирующие брадикинин, выходить из строя. Рецепторы брадикинина повторно сенсibiliзируются, и организм также перестает эффективно расщеплять брадикинин (АСЕ обычно расщепляет брадикинин, но когда вирус подавляет его, он не может делать это так же эффективно).

Конечным результатом, по словам исследователей, является выброс брадикининовой бури — массовое, безудержное накопление брадикинина в организме. Согласно гипотезе брадикинина, именно этот шторм в конечном итоге ответственен за многие смертельные эффекты COVID-19. Команда Якобсона говорит в своей статье, что «патология COVID-19, скорее всего, является результатом брадикининовых бурь, а не цитокиновых бурь», которые ранее были выявлены у пациентов с COVID-19, но что «эти два явления могут быть неразрывно связаны». Другие авторы ранее идентифицировали брадикининовые штормы как возможную причину патологий COVID-19.

По мере того как брадикинин накапливается в организме, он резко увеличивает проницаемость сосудов, делает их неплотными. Это согласуется с недавними клиническими данными, которые все чаще рассматривают COVID-19 в первую очередь как сосудистое заболевание, а не респираторное. Но COVID-19 по-прежнему оказывает сильное влияние на легкие. Исследователи говорят, что когда кровеносные сосуды начинают «протекать» из-за брадикининового шторма, легкие могут заполняться жидкостью. Команда Якобсона обнаружила, что иммунные клетки также проникают в легкие, вызывая воспаление.

А у COVID-19 есть еще один особенно коварный трюк. Данные команды показывают, что через другой путь он увеличивает выработку гиалуроновой кислоты (HLA) в легких. HLA часто используется в мыле и лосьонах из-за способности поглощать жидкость, превышающую вес HLA в 1000 раз. Когда это сочетается с утечкой жидкости в легкие, результаты плачевны: HLA образует гидрогель, который может заполнять легкие у некоторых пациентов. По словам Джейкобсона, когда это происходит, «это все равно что пытаться дышать через желе».

Это может объяснить, почему аппараты искусственной вентиляции легких (ИВЛ) оказались менее эффективными в лечении распространенного COVID-19, чем первоначально ожидали врачи, основываясь на опыте с другими вирусами. «Это достигает точки, когда не имеет значения, сколько кислорода вы накачиваете, потому что альвеолы в легких заполнены этим гидрогелем, — говорит Якобсон. — Легкие становятся похожи на воздушный шар с водой». Пациенты могут задохнуться даже при полной поддержке дыхания.

Гипотеза брадикинина также распространяется на многие эффекты COVID-19 на сердце. Примерно каждый пятый госпитализированный пациент с COVID-19 имеет повреждение сердца, даже если раньше у него никогда не было проблем с сердцем. Отчасти это, вероятно, связано с тем, что вирус заражает сердце напрямую через его рецепторы ACE2. Но РАС также контролирует аспекты сердечных сокращений и артериального давления. По словам исследователей, брадикининовые бури могут вызывать аритмию и пониженное кровяное давление, которые часто наблюдаются у пациентов с COVID-19.

Гипотеза брадикинина также объясняет неврологические эффекты COVID-19, которые являются одними из самых неожиданных и вызывающих беспокойство элементов болезни. Эти симптомы (включая головокружение, судороги, делирий и инсульт) присутствуют почти у половины госпитализированных пациентов с COVID-19. По словам Якобсона и его команды, исследования MPT во Франции показали, что у многих пациентов с COVID-19 есть признаки протекающих кровеносных сосудов в мозге.

Брадикинин — особенно в высоких дозах — также может привести к нарушению гематоэнцефалического барьера. В нормальных условиях этот барьер действует как фильтр между вашим мозгом и остальной системой кровообращения. Он пропускает питательные вещества и небольшие молекулы, необходимые мозгу для функционирования, при этом не допуская токсины и патогены и жестко регулируя внутреннюю среду мозга.

Если брадикининовые бури вызывают разрушение гематоэнцефалического барьера, это может послужить причиной проникновения вредных клеток и соединений в мозг, что приведет к воспалению, потенциальному повреждению мозга и многим неврологическим симптомам, которые испытывают пациенты с COVID-19. Якобсон сказал: «Это разумная гипотеза, что многие неврологические симптомы COVID-19 могут быть вызваны избытком брадикинина. Сообщалось, что брадикинин действительно может увеличить проницаемость гематоэнцефалического барьера. Кроме того, аналогичные неврологические симптомы наблюдались при других заболеваниях, вызванных избытком брадикинина».

Повышенный уровень брадикинина также может быть причиной других распространенных симптомов COVID-19. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) — класс препаратов, используемых для лечения высокого кровяного давления — оказывают на систему РАС такое же действие, как и COVID-19, повышая уровень брадикинина. Якобсон и его команда отмечают в своей статье, что «вирус... действует фармакологически как ингибитор АПФ» — почти полностью копируя действие этих препаратов.

Действуя как естественный ингибитор АПФ, COVID-19 может вызывать те же эффекты, которые иногда возникают у пациентов с гипертонией, когда они принимают препараты, снижающие артериальное давление. Известно, что ингибиторы АПФ вызывают

сухой кашель и утомляемость, два симптома COVID-19 из учебников. И они потенциально могут повышать уровень калия в крови, что также наблюдалось у пациентов с COVID-19. Исследователи говорят, что сходство между побочными эффектами ингибитора АПФ и симптомами COVID-19 усиливает гипотезу о брадикиnine.

Известно также, что ингибиторы АПФ вызывают потерю вкуса и запаха. Однако Якобсон подчеркивает, что этот симптом скорее связан с вирусом, «воздействующим на клетки, окружающие клетки обонятельного нерва», чем с прямым действием брадикинина.

Гипотеза брадикинина все еще является новой теорией, но она объясняет несколько других, казалось бы, странных симптомов COVID-19. Якобсон и его команда предполагают, что протекающая сосудистая сеть, вызванная брадикининовыми штормами, может быть причиной COVID-toes — состояния, связанного с опухшими, ушибленными пальцами ног, которое испытывают некоторые пациенты с COVID-19. Брадикинин также способен воздействовать на щитовидную железу, что может вызывать симптомы, недавно наблюдаемые у некоторых пациентов.

Гипотеза брадикинина может также объяснить некоторые из более широких демографических моделей распространения болезни. Исследователи отмечают, что некоторые аспекты системы РАС связаны с полом, при этом белки для нескольких рецепторов (например, TMSB4X) расположены на X-хромосоме. Это означает, что «женщины... будут иметь в два раза больше этого белка, чем мужчины». Такой результат подтверждается данными исследователей. В своей статье команда Джейкобсона заключает, что это «может объяснить более низкую заболеваемость женщин COVID-19». Генетическая причуда РАС может дать женщинам дополнительную защиту от болезни.

Гипотеза брадикинина предоставляет модель, которая «способствует лучшему пониманию COVID-19» и «добавляет новизны существующей литературе», по словам ученых Фрэнка ван де Вирдонка, Йоса В.М. ван дер Меера и Роджера Литтла, которые рецензировали документ команды. Она предсказывает почти все симптомы болезни, даже те, которые сначала появляются случайным образом (например, синяки на пальцах ног), и предлагает новые методы лечения болезни.

Как отмечают Якобсон и его команда, некоторые лекарства нацелены на РАС и уже одобрены FDA для лечения других состояний. Возможно, они могут быть применены и для лечения COVID-19. Некоторые из них, такие как даназол, станозолол и экалантид, снижают выработку брадикинина и потенциально могут остановить смертельный шторм брадикинина. Другие, такие как икатибант, уменьшают передачу сигналов брадикинина и могут притупить его эффекты, когда он уже попадает в организм.

Интересно, что команда Якобсона также предлагает витамин D в качестве потенциально полезного препарата против COVID-19. Витамин участвует в РАС и

может оказаться полезным за счет снижения уровня другого соединения, известного как REN. Опять же, это может остановить формирование потенциально смертоносных брадикининовых штормов. Исследователи отмечают, что витамин D уже помогает людям с COVID-19. Витамин доступен без рецепта, и около 20 % населения испытывают его дефицит. Если витамин действительно окажется эффективным в снижении тяжести брадикининовых бурь, это может быть простым и относительно безопасным способом снизить опасность вируса.

Другие соединения могут лечить симптомы, связанные с брадикининовыми бурями. Гимекромон, например, может снизить уровень гиалуроновой кислоты, потенциально предотвращая образование смертоносных гидрогелей в легких. А тимбетазин может имитировать механизм, который, по мнению исследователей, защищает женщин от более серьезных последствий COVID-19. Все эти потенциальные методы лечения, конечно, должны быть изучены в строго контролируемой среде, прежде чем можно будет определить их эффективность и использовать их более широко.

COVID-19 выделяется как масштабом своего глобального воздействия, так и очевидной случайностью множества его симптомов. Врачи из всех сил пытались понять эту болезнь и придумать единую теорию того, как она работает. Хотя гипотеза брадикинина пока еще не доказана, такая теория существует. И, как и все хорошие гипотезы, она также дает конкретные, проверяемые прогнозы, в данном случае — реальные лекарства, которые могут принести облегчение реальным пациентам.

Исследователи отмечают, что «тестирование любого из этих фармацевтических вмешательств должно проводиться в хорошо спланированных клинических испытаниях». Что касается следующего шага в этом процессе, Якобсон ясно дал понять: «Мы должны донести это послание». Находка его команды не вылечит COVID-19. Но если методы лечения, которые он указывает, окажутся успешными в клинике, вмешательства, основанные на гипотезе брадикинина, могут значительно уменьшить страдания пациентов и потенциально спасти жизни.

<https://elemental.medium.com> ■

Прокальцитонін

Референтні значення прокальцитоніну

Прокальцитонін (РСТ) — це білок зі 116 амінокислот, що є попередником кальцитоніну — гормону, який синтезується парафолікулярними С-клітинами щитоподібної залози і бере участь у гомеостазі кальцію. Прокальцитонін утворюється із препрокальцитоніну після розщеплення його ендопептидазою.

Референтні значення РСТ у дорослих та дітей старше 72 годин становлять менше 0,15 нг/мл.

Референтні значення РСТ у немовлят молодше 72 годин не встановлені.

У здорових осіб референтний діапазон РСТ нижче рівня виявлення.

Період напіввиведення РСТ становить 25–30 годин (суттєво не змінюється в осіб із порушеннями функції нирок).

Інтерпретація рівнів прокальцитоніну

Стани, пов'язані з незначним підвищенням рівня прокальцитоніну в сироватці крові в межах 0,15–2 нг/мл:

- локалізована бактеріальна інфекція легкої та середньої тяжкості;

- неінфекційна системна запальна реакція;

- нелікована кінцева стадія ниркової недостатності.

Стани, пов'язані з підвищенням рівня прокальцитоніну в сироватці крові більше 2 нг/мл:

- сепсис;

- тяжка локалізована бактеріальна інфекція (наприклад, тяжка пневмонія, менінгіт, перитоніт);

- сильні неінфекційні запальні подразники (наприклад, значні опіки, тяжка травма, гостра поліорганна недостатність, масивні абдомінальні або кардіоторакальні оперативні втручання);

- медулярна карцинома щитоподібної залози (рівень може перевищувати 10 000 нг/мл).

У новонароджених рівень прокальцитоніну вище 1 нг/мл при народженні, вище 100 нг/мл у віці 24 годин та вище 50 нг/мл у віці 48 годин свідчить про тяжку бактеріальну інфекцію.

У дітей з інфекцією сечовивідних шляхів рівень РСТ 0,5 нг/мл свідчить про залучення нирок у інфекційний процес.

Матеріали та методи дослідження

Особливості забору проб для аналізу на прокальцитонін (РСТ)

Тип зразка: сироватка крові.

Контейнер: вакуумна пробірка з червоною кришкою.

Метод забору: пункція периферичної вени.

Об'єм зразка: 0,5 мл.

Рівень РСТ можна виміряти за допомогою кількісного гомогенного аналізу.

Додаткові дослідження: загальний розгорнутий аналіз крові, С-реактивний білок (СРБ), посів крові та дослідження спинномозкової рідини.

Патофізіологія

Прокальцитонін є більш специфічним біомаркером для ідентифікації сепсису та діагностики бактеріальних інфекцій, ніж інші прозапальні маркери (наприклад, цитокіни).

Прокальцитонін виробляється нейроендокринними клітинами легень і кишечника та виділяється як маркер гострої фази запалення у відповідь на інфекційні подразники, особливо бактеріальні. Підвищений рівень прокальцитоніну при запаленні пов'язаний із бактеріальними ендотоксинами та запальними цитокінами. Підвищення сироваткового прокальцитоніну у відповідь на вірусні інфекції та неінфекційні запальні подразники, такі як автоімунні захворювання та хронічні запальні процеси, набагато менш виражене, рідко перевищує 0,5 нг/мл. Виділення прокальцитоніну як маркера гострої фази запалення не призводить до підвищення рівня кальцитоніну в сироватці крові.

Фізіологічне значення та регулювання виділення прокальцитоніну недостатньо вивчені. Декілька гіпотез свідчать про те, що прокальцитонін може брати участь у метаболізмі кальцію, цитокінів, регуляції синтезу оксиду азоту (NO), а також в антиноцицептивній системі (знеболювання). Жоден фермент у плазмі не розщеплює прокальцитонін. Отже, після потрапляння в кровообіг прокальцитонін залишається незмінним. Період напіввиведення становить близько 30 годин. Немає доказів того, що прокальцитонін у сироватці крові зв'язується з клітинними рецепторами кальцитоніну або будь-якими специфічними рецепторами прокальцитоніну.

Дослідження показали, що в пацієнтів із сепсисом високий рівень прокальцитоніну пов'язаний із більшим ризиком розвитку тяжкого сепсису та септичного шоку, що погіршує прогностичне виживання. Локалізовані бактеріальні інфекції та абсцеси суттєво не підвищують рівень прокальцитоніну. Рівень прокальцитоніну знижується при успішному лікуванні тяжкої бактеріальної інфекції та тяжких неінфекційних запальних патологій. Постійне або повторне підвищення рівня прокальцитоніну при багаторазовому вимірюванні повинно викликати підозру щодо реінфекції або приєднання вторинної інфекції.

Дослідження Бассетті та співавт. показало, що прокальцитонін може допомогти на ранніх етапах визначити бактеріальну етіологію інфекції, а також має істотне значення у виявленні грамнегативної флори, особливо *Enterobacteriaceae*, протягом 24 годин після інфікування. Дослідники повідомили, що рівень прокальцитоніну був вищим у пацієнтів, інфікованих грамнегативними бактеріями (26,1 нг/мл), ніж у тих, хто мав грампозитивну або грибову інфекцію (6,9 та 3,3 нг/мл відповідно). Значення С-реактивного білка у цих пацієнтів не відрізнялися.

Показання

Показання для визначення рівня прокальцитоніну в сироватці крові:

- додатковий метод діагностики та стратифікації ризику бактеріального сепсису;
 - додатковий метод діагностики ураження нирок у дітей з інфекцією сечовивідних шляхів;
 - для диференційної діагностики бактеріальних та вірусних інфекцій, включно з менінгітом;
 - для моніторингу терапевтичної відповіді на антибактеріальну терапію та зменшення тривалості курсу антибіотиків;
 - додатковий метод діагностики вторинної системної інфекції після операцій, тяжких травм, опіків та поліорганної недостатності;
 - для діагностики інфікованого панкреонекрозу та супутніх системних ускладнень при гострому панкреатиті.
- Пропонується також вимірювати рівень прокальцитоніну в сироватці крові з такою метою:
- прийняття рішення про доцільність антибіотикотерапії та термін її початку в межах стратегії раціонального застосування антибіотиків;
 - оцінювання прогнозу при тяжких локалізованих інфекціях (наприклад, пневмонії);
 - оцінювання прогнозу критично хворих пацієнтів із системною інфекцією;
 - прогнозування необхідності антибіотикотерапії при сепсисі та скорочення її тривалості;
 - як незалежний предиктор реакції відторгнення трансплантата після пересадки нирки.

Прокальцитонін vs С-реактивний білок

С-реактивний білок є найпоширенішим лабораторним маркером, що використовується в клінічних умовах для оцінки системної запальної реакції на ін-

фекційний агент. Він зазвичай використовується як діагностичний та прогностичний маркер, а також для моніторингу пацієнтів із гострим сепсисом. Кілька нещодавніх досліджень порівнювали використання РСТ спільно з СРБ та незалежно від СРБ при тяжких бактеріальних інфекціях.

Прокальцитонін є більш специфічним діагностичним параметром запалення, ніж СРБ, у пацієнтів із дитячою нейтропенічною лихоманкою для оцінки тяжкості інфекції та тривалості і походження лихоманки.

Прокальцитонін є більш надійним параметром, ніж інші маркери, в діагностиці бактеріального сепсису, що дозволяє краще диференціювати летальні випадки, пов'язані з сепсисом.

Прокальцитонін є раннім діагностичним маркером для виявлення бактеріємії при фебрильній нейтропенії і має більшу діагностичну цінність, ніж СРБ.

Застереження

Рівень прокальцитоніну також може бути підвищений при медулярній карциномі щитоподібної залози, дрібноклітинній карциномі легенів, непрохідності/ішемії кишечника, паранеопластичному синдромі та нирковій недостатності.

Прокальцитонін не застосовується для оцінки грибкових або вірусних інфекцій, не підвищується при внутрішньоклітинній локалізації збудника (наприклад, мікоплазма) та при локалізованих інфекціях без системної запальної відповіді.

Подібно до СРБ, клінічні стани, пов'язані з високим початковим рівнем прокальцитоніну, включають опіки, масивні оперативні втручання та системні запальні процеси.

До недавнього часу використання прокальцитоніну як показника тяжкої інфекції та для призначення антибіотикотерапії було специфічним тільки для центральних лікарень та госпіталів, адже було недостатньо даних багатоцентрових та багатонаціональних досліджень, які б підтверджували доцільність його використання як звичайного лабораторного маркера в клінічній практиці.

Оригінал статті

доступний за посиланням:

<https://emedicine.medscape.com/article/2096589-overview>

Переклад: Ірина Мороз ■

Антидоти при отруєнні сурогатами алкоголю

Вступ

Серед спиртів з коротким вуглецевим ланцюгом, що закінчується однією (спирт) або двома (гліколь) гідроксильними групами, є підмножина сполук, схожих подібним токсичним способом дії. У той час як інші спирти, такі як етанол та ізопропанол, проявляють свою токсичність через спиртову частину, ця підгрупа продукує кислі метаболіти, які є токсичними та мають подібні клінічні особливості. У цьому огляді ця підмножина позначається як метаболічно-токсичні спирти та включає етиленгліколь, метанол та діетиленгліколь (ДЕГ). Деякі ефіри гліколю також метаболізуються до напівпродуктів, але отруєння ними менш серйозні, з невеликою кількістю загальних симптомів, тому не обговорюються в цьому керівництві.

Присутність у всьому світі метанолу, етиленгліколю та діетиленгліколю у таких доступних комерційних продуктах, як антифриз, рідина для миття вітрового скла та пальне, призводить до більшості випадків отруєнь, що часто призводить до серйозної захворюваності та смертності. Отруєння метанолом асоціюється з порушеннями зору або сліпотю, а також з ураженнями базальних гангліїв, і те, і інше може залишитись назавжди у тих пацієнтів, які вижили. Гліколі асоціюються з гострою травмою нирок, що може призвести до необоротної ниркової недостатності та тяжкого неврологічного ураження. Специфічних тестів на сьогодні немає, тому діагноз часто намагаються встановити за допомогою недосконалих сурогатних тестів, на кшталт визначення осмолярної щільності та газів крові. Затримка діагностики та лікування є основними причинами негативних результатів у цих пацієнтів, які в іншому випадку мали б мати низьку смертність, оскільки рання діагностика, як правило, є ключем до успішного лікування. Сподіваємось, найближчим часом будуть доступні простіші приліжкові тести. Лікування цих отруєнь складається з використання бікарбонату для попередження метаболічного ацидозу, інгібування алкогольдегідрогенази (АДГ) або етанолом, або фомепізолом, та гемодіалізу для посилення елімінації спиртів та їх метаболітів. У цьому огляді будуть обговорені різні ролі інгібіторів АДГ як протиотрут при цих отруєннях, а також обставини, за яких вони застосовуються окремо або в поєднанні з діалізом.

Епідеміологія вживання сурогатів алкоголю

Отруєння метаболічно-токсичними спиртами трапляються з багатьох причин, включаючи заміну сурогатами недоступного етанолу, спроби суїциду, ненавмисний прийом всередину, коли сурогат знаходиться в іншій тарі, або під час фальсифікації етанолу. Загалом

найбільш поширеним є вплив етиленгліколю, за яким слідує метанол, причому отруєння діетиленгліколем (гальмівною рідиною) є відносно рідкісним явищем. Адекватних даних щодо частоти цих отруєнь в інших країнах світу немає, хоча звіти про недавні спалахи отруєння метанолом доступні у літературі.

Метанол

Хоча отруєння метанолом може відбуватися як ізольований прийом усередину, воно також може відбуватися у вигляді спалаху. Спалах отруєння метанолом, як правило, виникає внаслідок споживання алкогольних напоїв з метанолом, яким замінюють етанол, через його низьку вартість. Ці спалахи трапляються в усьому світі, часто мають високий рівень смертності.

Етиленгліколь

Більшість випадків отруєння етиленгліколем трапляється через вживання антифризу людьми, які бажають накласти на себе руки, або з метою вбивства. Спалахи отруєння етиленгліколем траплялися дуже рідко, як правило, як навмисне (суїцидальне) вживання.

Діетиленгліколь

Ізольовані отруєння діетиленгліколем трапляються рідко, але можуть траплятися у вигляді спалахів, здебільшого через незаконну або приховану заміну більш дорогих та менш токсичних розчинників в рідких ліках пропіленгліколю або гліцерину, діетиленгліколем. У США в 1937 р. діетиленгліколь був розчинником у сульфаніламідному еліксирі, що призвело до загибелі 105 осіб та прийняття Федерального закону про харчові продукти, ліки та косметику в 1938 р., який вимагав, щоб усі компоненти лікарського препарату були зарекомендовані як безпечні до продажу. Подальші спалахи відбувалися по всьому світі, наприклад на Гаїті в 1995 р., коли 88 із 98 дітей, які споживали ліки з ДЕГ, померли, і в Панамі в 2006 р., де, за оцінками, було зафіксовано мінімум 78 смертей із 119 хворих, які вживали сироп від кашлю з ДЕГ.

Клінічний перебіг

Отруєння метанолом та етиленгліколем мають багато клінічних і біохімічних особливостей, включаючи метаболічний ацидоз, викликаний метаболітами. Латентний період від часу вживання до початку симптомів (за умови відсутності супутнього прийому етанолу) становить, як правило, 6–12 год для етиленгліколю та 12–24 год для метанолу, після чого розвивається метаболічний ацидоз. Згодом у пацієнтів з отруєнням етиленгліколем розвиваються гострі пошкодження нирок, кома, судоми та серцево-судинна

недостатність. Кристали оксалатів у сечі можна спостерігати через 6 год. Задишку, псевдопапіліт спостерігають через 12–24 год.

Отруєння діетиленгліколем часто перебігають у три фази: перша фаза характеризується симптомами з боку шлунково-кишкового тракту, поряд з метаболічним ацидозом. Через 1–3 дні розвивається гостра травма нирок. Відсутність специфічного лікування може призвести до смерті на цій фазі. Якщо пацієнти виживають і досягають завершальної стадії (приблизно через 5–7 днів), можуть виникнути неврологічні ураження, включаючи двосторонній параліч лицьового нерва та периферичну нейропатію, що призводить до паралічу, квадриплегії, коми та смерті.

Механізм впливу токсичних спиртів

Жодна з трьох сполук сама по собі не є дуже токсичною, вони метаболізуються до токсичних проміжних сполук, що відбувається за рахунок окислення АДГ та альдегіддегідрогенази. Початкові кислі метаболіти призводять до метаболічного ацидозу, тоді як кінцеві метаболіти опосередковують ураження органів. Метанол метаболізується до мурашиної кислоти, яка викликає ацидоз, а також пошкодження сітківки та зорового нерва, що призводить до сліпоті, яка спостерігається при отруєнні метанолом. Етиленгліколь метаболізується до гліколевої кислоти, основного кислого метаболіту, а потім до шавлевої кислоти. Остання з'єднується з кальцієм, утворюючи нерозчинний моногідрат оксалату кальцію, який відкладається в ниркових каналах і спричиняє пошкодження нирок. Діетиленгліколь метаболізується до 2-гідроксietоксioцтової кислоти (НЕАА), яка спричиняє ацидоз, а потім до дигліколевої кислоти, яка накопичується в нирках і є нефротоксичним метаболітом. Оскільки накопичення метаболітів є основним фактором, що викликає токсичність, інгібування АДГ такими конкурентними субстратами, як етанол, або конкурентними інгібіторами ферменту, такими як фомепізол, є основним антидотальним засобом для метаболічної токсичності при алкогольних отруєннях.

Критерії лікування

Традиційний поріг для ініціювання введення інгібіторів АДГ становить 20 мг/дл (3 ммоль/л етиленгліколю, 6 ммоль/л метанолу), заснований на анекдотичних повідомленнях без явного обґрунтування. Проблема в тому, що всмоктування метанолу є швидшим, ніж етиленгліколю, тому токсичність залежатиме від потенційних рівнів токсичного метаболіту в ммоль, які можуть утворюватися із спирту. Припустимо, що метаболічного ацидозу немає або є, але легкого ступеня (дефіцит основ < 10 ммоль/л) і відсутні ознаки токсичного впливу на органи. В такому випадку ми пропонуємо граничне значення 10 ммоль/л (62 мг/дл етиленгліколю, 32 мг/дл метанолу), що передбачає максимум 10 ммоль/л токсичного метаболіту. Слід спостерігати за пацієнтом з повторним аналізом кислотного-основного стану кожні 2–4 год, щоб оцінити потенційний розвиток метаболічного ацидозу. Ключовим для цієї

рекомендації є те, що у пацієнтів, як правило, відсутні клінічні симптоми з рівнями отрути < 8–10 ммоль/л. Опубліковані дані для гліколів відсутні, але, швидше за все, значення подібні або навіть нижчі. Крім того, якщо пацієнти мають концентрацію в крові отрути < 10 ммоль/л, але мають симптоми, їх слід лікувати антидотом* згідно з іншими критеріями лікування.

Критерії антидотного лікування:

I. Концентрація етиленгліколю або метанолу в сироватці ≥ 10 ммоль/л (62 мг/дл та 32 мг/дл відповідно)*.

II. Документована/підозрювана недавня історія прийому всередину з осмотичним вікном > 25 мОсм/кг H_2O ‡.

III. Документована/підозрювана історія прийому всередину плюс два або більше з наступних критеріїв:

A. Артеріальний pH < 7,3.

B. Бікарбонат сироватки крові < 20 ммоль/л.

C. Осмотичне вікно > 25 мОсм/кг H_2O ‡.

D. Наявність кристалів оксалату в сечі (лише етиленгліколь) або порушення зору (лише метанол).

Застосовуваність осмольальних та аніонних розривів ставиться під сумнів, оскільки багато умов можуть збільшити ці значення. Однак Aabakken et al. визначили контрольне значення осмотичного вікна від -9 до 19 мОсм/кг H_2O у популяції відділення надзвичайних ситуацій. Додавши «рівень прийняття рішення» у 25 мОсм/кг H_2O , можливо виключити потенційні помилкові трактування. Оскільки концентрація метанолу або етиленгліколю < 20 ммоль/л (65 або 110 мг/дл) може не збільшити значення осмотичного вікна вище цього контрольного діапазону та оскільки концентрації форміатів або гліколятів повинні зрости в кілька разів вище фонових рівнів, щоб помітно збільшити аніонну щільність, чутливість цих методів недостатня при низьких концентраціях отрути. Введення нового «значення прийняття рішень» збільшить корисність використання показників розривів шляхом збільшення специфічності, знаючи, що нормальний розрив сам по собі не може виключити отруєння у пацієнтів з метаболічним ацидозом невідомого походження.

Попри те, що було показано, що інгібування АДГ лікує токсичність діетиленгліколю у тварин, фомепізол не схвалений FDA США стосовно цього показання, а терапія етанолом широко не використовується. Незважаючи на це, критерії використання цих інгібіторів при отруєнні діетиленгліколем, ймовірно, будуть подібними.

Лікування етанолом

Споживання етанолу часто затримує клінічні прояви отруєння метанолом, тому етанол, поряд з бікарбонатом натрію, може використовуватись для лікування отруєння метанолом. Обґрунтування цього лікування

*Антидот слід вводити негайно, якщо отруєння сурогатами алкоголю не можна виключити як причину. Жодне значення осмотичного розриву не може виключити отруєння сурогатами алкоголю як причину.

‡Тільки за відсутності значного метаболічного ацидозу (дефіцит основ < 10 ммоль/л (10 мЕкв)) або відсутності ознак токсичності для органів.

‡OG, розрахований після віднімання вмісту етанолу.

полягає в тому, що етанол має в 10 разів більшу спорідненість до АДГ порівняно з метанолом і в 20 разів більшу, ніж етиленгліколь. Етанол займає активну ділянку ферменту, тим самим зменшуючи вироблення токсичних метаболітів, як показано у багатьох повідомленнях/серії випадків отруєння метанолом або етиленгліколем. Оскільки більшість пацієнтів також отримували лікування бікарбонатом та діалізом, висновки щодо ефективності терапії етанолом обмежені.

Існує небагато звітів про використання етанолу як лікування при отруєнні діетиленгліколем. В одній серії з п'яти пацієнтів, які вживали діетиленгліколь, застосовували лікування етанолом та гемодіаліз, хоча і з частковим успіхом, оскільки через 26 місяців загинув один хворий, а двоє мали наслідки з боку нирок. Незважаючи на це, одне дослідження на тваринах показало, що лікування етанолом може блокувати ацидоз та ниркову гістопатологію, які спричиняються великою дозою діетиленгліколю (16,8 г/кг).

Хоча клінічних доказів недостатньо на користь терапевтичного ефекту лише етанолу, кілька досліджень продемонстрували, що лікування етанолом змінює кінетику токсичних спиртів. Через тривалий період напіввиведення токсичних спиртів у пацієнтів, які отримують етанол, такі дослідження призвели до рекомендації, що терапію етанолом потрібно використовувати з обережністю.

Дуже важливо, щоб концентрація етанолу в крові вимірювалась кожні 1–2 год, щоб врахувати зміни в підтримуючій інфузії, але такі аналізи часто відсутні. Ге-

модіаліз виводить етанол у діапазоні 8,9–25 г/год. Досліджена оцінка полягає в тому, що підтримуюча доза етанолу буде подвоєна під час періодичного гемодіалізу. Як варіант, було запропоновано додавання етанолу до діалізату, але жодних опублікованих даних щодо цього не існує. Під час менш ефективних методів безперервного діалізу було підраховано, що вливання етанолу потрібно збільшувати лише приблизно на 20 %.

Лікування фомепізолом

Фомепізол (4-метилпіразол) є потужним конкурентним інгібітором активності АДГ зі спорідненістю більш ніж в 1000 разів більшою за спорідненість до токсичних спиртів. Показано, що фомепізол зменшує утворення токсичних метаболітів при смертельних отруєннях метанолом та етиленгліколем у тваринних моделях. У цих дослідженнях фомепізол нейтралізував вже сформований накопичений метаболіт і тяжкий метаболічний ацидоз без діалізу. Мінімальна концентрація фомепізолу в плазмі для запобігання накопиченню форміату становила 10 мкмоль/л. У собак, отруєних етиленгліколем, фомепізол та етанол знижували метаболізм етиленгліколю, але етанол спричиняв набагато більший ступінь депресії центральної нервової системи (ЦНС).

Фармакокінетика фомепізолу була добре охарактеризована у тварин та людей. Пероральний фомепізол швидко та повністю всмоктується у людини; має Tmax 2 год і 100% біодоступність. У людей-добровольців елімінація фомепізолу після

Спрощена схема дозування внутрішньовенного та перорального етанолу при метаболічно-токсичних отруєннях спиртами

Внутрішньовенно	В/в 5% етанол		В/в 10% етанол	
Навантажувальна доза	15 мл/кг		7,5 мл/кг	
Швидкість інфузії (пацієнт не страждає від алкоголізму)	2–4 мл/кг/ч		1–2 мл/кг/ч	
Швидкість інфузії (пацієнт страждає від алкоголізму)	4–8 мл/кг/ч		2–4 мл/кг/ч	
Швидкість інфузії під час гемодіалізу (пацієнт не страждає від алкоголізму)	4–7 мл/кг/ч		2–3,5 мл/кг/ч	
Швидкість інфузії під час гемодіалізу (пацієнт страждає від алкоголізму)	6–10 мл/кг/ч		3–5 мл/кг/ч	
Перорально	5% етанол	10% етанол	20% етанол	40% етанол
Навантажувальна доза	15 мл/кг	7,5 мл/кг	4 мл/кг	2 мл/кг
Швидкість введення (пацієнт не страждає від алкоголізму)	2 мл/кг/ч	1 мл/кг/ч	0,5 мл/кг/ч	0,25 мл/кг/ч
Швидкість введення (пацієнт страждає від алкоголізму)	4 мл/кг/ч	2 мл/кг/ч	1 мл/кг/ч	0,5 мл/кг/ч
Швидкість введення під час гемодіалізу (пацієнт не страждає від алкоголізму)	4 мл/кг/ч	2 мл/кг/ч	1 мл/кг/ч	0,5 мл/кг/ч
Швидкість введення під час гемодіалізу (пацієнт страждає від алкоголізму)	8 мл/кг/ч	4 мл/кг/ч	2 мл/кг/ч	1 мл/кг/ч

одноразової внутрішньовенної (в/в) дози (5 мг/кг) показує кінетику насичення із швидкістю нульового порядку 4,2 мкмоль/л/год. Тому при терапевтичних дозах, що дають концентрацію фомепізолу в крові > 10 мкмоль/л, фомепізол матиме нелінійну (нульовий порядок) кінетику виведення. Це спостерігалось в отруєного метанолом пацієнта, який отримував фомепізол (16,9 мкмоль/кг/год), і у пацієнта, отруєного етиленгліколем (7,0 мкмоль/кг/год). Дослідження на здорових суб'єктах показали, що багаторазове введення фомепізолу автоматично індукує власний метаболізм приблизно через 50 год, що є обґрунтуванням збільшення дози фомепізолу через 48 год.

Схема дозування фомепізолу наведена нижче. Фомепізол легко елімінується шляхом гемодіалізу, як показано в дослідженнях на тваринах та отруєних пацієнтах, тому частоту та дозування слід збільшувати під час періодичного та безперервного гемодіалізу. Дозування під час безперервного діалізу може бути менш частим через очевидно меншу екстракцію фомепізолу 0,08, повідомлену в неопублікованому випадку, порівняно з 0,71–0,78 при періодичному гемодіалізі.

Застосування фомепізолу та діалізу при отруєнні метанолом

Метанол в основному елімінується шляхом метаболізму, тому період його напіврозпаду під час терапії фомепізолом збільшується (50–80 год). Гемодіаліз часто використовують для скорочення тривалості терапії та перебування в лікарні, показано періодичний гемодіаліз. Попередні рекомендації використовували концентрацію метанолу ≥ 50 мг/дл (15,6 ммоль/л) як порогове значення для гемодіалізу у пацієнтів, які отримували фомепізол, або якщо пацієнт мав втрату зору або тяжкий метаболічний ацидоз. Однак було запропоновано, а також показано, що фомепізол може відкласти діаліз при концентрації метанолу > 50 мг/дл (15,6 ммоль/л) і успішно використовуватись як монотерапія. Отже, використання гемодіалізу має залежати від стану пацієнта, а не від концентрації метанолу як такої.

Застосування фомепізолу та діалізу при отруєнні етиленгліколем

На відміну від метанолу, етиленгліколь суттєво метаболізується нирками (період напіввиведення близько 16 годин під час лікування фомепізолом). Таким чином, навіть при гальмуванні метаболізму більша частина етиленгліколю може бути виведена функціональними нирками. Як і для метанолу, для етиленгліколю застосовували значення ≥ 50 мг/дл (8,1 ммоль/л), але знову ж, пацієнти з концентрацією вище цього рівня успішно отримували лише фомепізол. Були випадки з екстремальними концентраціями етиленгліколю (> 1000 мг/дл, 161 ммоль/л), коли діаліз призначався, щоб уникнути ускладнень, пов'язаних з гіперосмолярністю.

Застосування фомепізолу при отруєнні діетиленгліколем

Фомепізол блокує ацидоз та токсичний вплив на органи (печінка та нирки), що виникає внаслідок дії діетиленгліколю у щурів. Є невелика кількість повідомлень про успішне лікування фомепізолом людей з отруєнням діетиленгліколем. Однак лікування отруєння діетиленгліколем не є затвердженим FDA показанням для фомепізолу.

Порівняння фомепізолу та етанолу

Ефективність (здатність зменшити токсичний вплив)

Обидва антидоти мають сильнішу спорідненість до АДГ, ніж токсичні спирти, але фомепізол має набагато вищу спорідненість до ферменту порівняно з етанолом (> 80 000 проти 10 разів сильніше метанолу). Фомепізол зв'язується з активним центром конкурентно, тоді як сам етанол метаболізується АДГ, таким чином лише тимчасово конкуруючи за активний сайт. Ці характеристики сприяють ефективності фомепізолу порівняно з етанолом. На жаль, перспективні клінічні випробування фомепізолу не порівнювали його з етанолом і не змогли відрізнити роль

Спрощена схема дозування для лікування фомепізолом при метаболічно-токсичних отруєннях алкоголем

Без діалізу		Навантажувальна доза	15 мг/кг (доза 1)	
		Підтримуюча доза	10 мг/кг кожні 12 год (доза 2–4)	15 мг/кг кожні 12 год (доза 5 — надалі)
Під час діалізу	Періодичний ГД	Підтримуюча доза під час періодичного ГД	10 мг/кг кожні 4 год	
			або	
	CVVHD Постійний ГД (неопубліковані дані)	Підтримуюча доза під час періодичного ГД	1 мг/кг/ч	
		Підтримуюча доза під час CVVHD	10 мг/кг кожні 8 год	
			або	
		Підтримуюча доза під час CVVHD	0,5 мг/кг/ч	

антидотної терапії від ролі гемодіалізу. Навряд чи будуть проводитись рандомізовані контрольовані дослідження через етичні проблеми, низьку частоту отруєнь та спалахів і відсутність засобів для поглиблених досліджень у країнах, що розвиваються, де зазвичай виникають подібні отруєння. Порівняння виживання, перспективно чи ретроспективно, між різними спалахами є проблематичним через різну кількість повідомлень про кількість постраждалих та летальних випадків, невизначений час від прийому отрути до лікування, відсутність аналітичних даних, змінні концентрації токсичного спирту й етанолу в токсичному розчині та нерівномірність звітування про історію прийому всередину.

Два великі дослідження спробували порівняти ефекти етанолу та фомепізолу. Хоча Raasma et al. не знайшли значно кращого загального результату при застосуванні фомепізолу в отруєних метанолом пацієнтів, яким можна було провести гіпервентиляцію, все ж слід визнати, що застосування фомепізолу має значно вищу ефективність порівняно з етанолом. У дослідженні Захарова та співавт., в якому зробили попарне порівняння для оцінки параметрів результату, не виявлено різниці в результатах між етанолом та фомепізолом. Ці пацієнти мали подібне лікування, за винятком антидоту, що підтримує етанол як раціональний антидот за ідеальних обставин.

Ефективність (практичність використання)

Як зазначено вище, різні елементи роблять фомепізол теоретично кращим за етанол з точки зору практичного використання. Основною проблемою терапії етанолом є труднощі з підтримкою рекомендованих терапевтичних концентрацій через величезну варіабельність швидкості виведення етанолу та його швидке виведення під час діалізу. Достатню концентрацію етанолу найкраще підтримувати при частому вимірюванні його рівня (кожні 1–2 год) та коригуванні дози. Однак аналізи на рівень етанолу повинні бути доступними, що не стосується багатьох регіонів, особливо країн, що розвиваються. Захаров проводив моніторинг концентрацій етанолу в сироватці протягом 90 ± 20 (SD) годин у 21 отруєного метанолом пацієнта, які отримували етанол. Концентрації були в терапевтичному діапазоні (100–150 мг/дл, 22–33 ммоль/л) у 28 % випадків, вище діапазону — у 29 % випадків (пік при 350 мг/дл (76 ммоль/л)) та субтерапевтичний — у 44 % випадків.

Ще однією проблемою етанолу є потенційні негативні наслідки, особливо депресія ЦНС. Під час спалаху отруєння метанолом Raasma et al. виявили, що 40 % пацієнтів, які були в свідомості на момент звернення в лікарню, за 1 годину після початку лікування етанолом впадали в кому. Під час ретроспективного огляду побічних явищ у випадках отруєння метанолом та етиленгліколем симптоми ЦНС були зареєстровані у половині випадків лікування етанолом, тоді як лише у 2 % — під час лікування фомепізолом. Захаров та співавт. повідомили, що у 48 % пацієнтів, які отримували етанол, розвинулась тяжка інтоксикація, але вони не впадали в коматозний стан, швидше за все, завдяки ретельному моніторингу пацієнтів, яким давали етанол.

Хоча гіпоглікемія є потенційним ризиком у дітей, які отримують етанол, цього не спостерігалось при токсичному отруєнні алкоголем, швидше за все тому, що етанол впливають у розчині декстрази. У ретроспективному огляді дитячих пацієнтів Roy та співавт. повідомили, що жоден пацієнт не мав жодних ознак гіпоглікемії, і лише 16 % мали концентрацію глюкози в сироватці від 2,8 до 3,6 ммоль/л (50 і 65 мг/дл). Гіпоглікемія малоімовірна для фомепізолу.

У вагітних як етанол, так і фомепізол використовувались для лікування токсичного вживання алкоголю. У дослідженні вагітних щурів не повідомлялося про несприятливі наслідки для фомепізолу, і подібних досліджень щодо етанолу не існує. У вагітної жінки з тяжким метаболічно-токсичним отруєнням алкоголем антидот є обов'язковим, а якщо фомепізол відсутній, слід застосовувати етанол.

Хоча фомепізол, як правило, добре переноситься людьми, повідомляється про випадкові побічні ефекти, такі як нудота або запаморочення, з невизначеною причиною. Єдиним протипоказанням до фомепізолу є попередня алергічна реакція на метилпіразоли, хоча про це не повідомлялося.

Поєднання з гемодіалізом

Очевидно, що фомепізол зменшує потребу в гемодіалізі, принаймні при впливі етиленгліколю. Це пов'язано з чітко визначеною кінетикою та простим дозуванням фомепізолу, що дозволяє відкласти або пропустити гемодіаліз у конкретних випадках, особливо якщо доступ до діалізу обмежений. Фомепізол спрощує ведення багатьох пацієнтів і потенційно зменшує використання ліжок інтенсивної терапії.

Вигідність

Фомепізол коштує дорожче етанолу в більшості країн, але точне порівняння вартості повинно включати витрати на інтенсивну терапію, потребу у догляді та необхідність моніторингу етанолу в крові. Усі ці витрати залежать від країни. Вартість терапії фомепізолом може бути більшою з отруєними метанолом пацієнтами, ніж із отруєними етиленгліколем, через тривале виведення метанолу під час інгібування АДГ. У США та Норвегії (особисте спілкування) витрати на етанол для внутрішньовенного введення та фомепізол подібні.

Висновки

Вказівки передбачають, що фомепізол повинен бути основним антидотом при отруєнні метанолом або етиленгліколем, тоді як етанол можна застосовувати, коли фомепізол недоступний. Віддавання переваги фомепізолу в більшості країн базується на його ефективності та нижчому ступені несприятливих наслідків порівняно з етанолом, проте його основним недоліком є відчутна висока вартість.

Оригінал статті
доступний за посиланням:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4767193>

Переклад: Дарія Сімчук ■

Медикаментозно-асоційована міопатія

Загальна інформація

Медикаментозно-асоційована міопатія є однією з найпоширеніших причин розвитку захворювань м'язової тканини, але точна частота цього захворювання невідома. Медикаментозна міопатія може проявлятися легкою м'язовою слабкістю або без неї, хронічною міопатією з вираженою слабкістю, масивним рабдоміолізом із гострою нирковою недостатністю. Понад 150 факторів були пов'язані з рабдоміолізом. У цьому огляді буде розглянуто міопатії, викликані лікарськими речовинами. Рабдоміоліз та статин-індукована міопатія обговорюються окремо.

Механізми виникнення медикаментозно-асоційованої міопатії

Існує декілька механізмів розвитку медикаментозно-асоційованої міопатії:

— Пряма міотоксична дія, що виникає внаслідок впливу алкоголю, кокаїну, глюкокортикоїдів, гіполіпідемічних засобів, протималярійних препаратів (пов'язані з вакуолярними міопатіями), колхіцину (пов'язаний із вакуолярними міопатіями) та зидовудину (спричиняє мітохондріальну міопатію).

— Імунологічно-індукована запальна міопатія — це, наприклад, міопатія, пов'язана з використанням D-пеніциламіну.

А статин-асоційована автоімунна міопатія демонструє, що окремий агент може викликати міопатію більш ніж за одним механізмом.

— Непряме пошкодження м'язів, в основі якого лежать різноманітні механізми, включаючи медикаментозно-асоційовану кому з подальшою ішемічною компресією м'язів, медикаментозно-асоційовану гіпокаліємію (наприклад, діуретики), індуковані лікарськими препаратами гіперкінетичні стани (наприклад, делірій або судоми, спричинені алкоголем), дистонії, пов'язані з фенотіазином, гіпертермію, пов'язану із вживанням кокаїну, та зловиясний нейрорептичний синдром.

За деяких умов різні механізми можуть поєднуватися. Наприклад, алкогольні напої спричиняють гіпокаліємію, гіпофосфатемію, кому або збудження; крім того, може мати місце прямий токсичний вплив на м'язи.

Внутрішньом'язові ін'єкції, особливо багаторазові ін'єкції опіатів (наприклад, героїну чи пентазоцину), можуть бути причиною пошкодження м'язів із фіброзною реакцією, що, у свою чергу, призводить до м'язових контрактур. Випадкові вну-

трішньоартеріальні ін'єкції можуть призвести до ішемічного некрозу м'язової тканини, який зазвичай пов'язаний із змінами шкіри або виникненням синдрому Ніколау.

Речовини, які проявляють пряму міотоксичну дію

Алкоголь

Вживання алкоголю може призвести до гострої або хронічної міопатії, що відрізняються тривалістю вживання алкоголю в анамнезі, демографічними показниками та клінічними проявами.

Гостра алкогольна міопатія

Гостра алкогольна міопатія зазвичай виникає на тлі тривалого алкоголізму протягом декількох годин після прийому особливо значної кількості алкоголю (епізоди, що тривають декілька днів).

Переважає кількість зареєстрованих випадків захворювання була серед чоловіків, що страждають на алкоголізм. Тяжкість нападів варіюється від безсимптомного підвищення рівня креатинкінази (КК) до тяжкої міопатії з рабдоміолізом; гостра алкогольна міопатія є однією з найпоширеніших причин нетравматичного рабдоміолізу та гострої ниркової недостатності. А повторні епізоди гострої міопатії можуть виникати і після нападів запою.

Механізм дії алкоголю при гострій міопатії

Патогенез гострої міопатії включає прямий вплив алкоголю або одного з його метаболітів на метаболізм м'язових клітин, а також на структуру та функції мембрани м'язових клітин, які впливають на трансмембранну проникність іонів та води. Гіпокаліємія та гіпофосфатемія, що часто спостерігаються в осіб, які страждають від хронічного алкоголізму, можуть, в свою чергу, посилити токсичний вплив на м'язи.

Незважаючи на те, що зазвичай існують інші причини рабдоміолізу в людей з алкоголізмом, включаючи судомні напади, марення, кому, гостра міопатія може виникати за відсутності будь-якого з цих факторів.

Чи пов'язана гостра міопатія з дозою алкоголю?

Так, гостра міопатія пов'язана з дозою спожитого алкоголю. Це пояснюється тим, що епізоди гострої міопатії частіше трапляються під час пияцтва, що супроводжується голодуванням. Голодування уповільнює метаболізм алкоголю і призводить до підвищення рівня алкоголю в крові. Однак різке підвищення рівня КК у сироватці крові та гістологічні зміни були

спричинені у добровольців, які отримували великі дози алкоголю за відсутності недоїдання та голодування.

Прояви гострої алкогольної міопатії

У хворих пацієнтів спостерігаються судом, болючість у м'язах і часто набряки. Залучення м'язів зазвичай є генералізованим, але частіше уражаються литкові м'язи. Рівень креатинкінази та інших м'язових ферментів може бути помітно підвищеним. Пік підвищення рівня КК може відбутися під час або через кілька днів після надходження до лікарні. Висловлювалося припущення, що зниження рівня фосфатів, пов'язане з надмірним вживанням алкоголю, може посилитися при повторному годуванні в лікарні без попереднього відновлення фосфату в м'язах, що призводить до подальшого їх пошкодження. При біопсії м'язів виявляють некроз м'язових волокон із подальшою дегенерацією та регенерацією.

Наслідки гострої алкогольної міопатії

Типовим перебігом гострої алкогольної міопатії є повне відновлення функції м'язів та нирок після припинення прийому алкоголю та лікування будь-яких ускладнень рабдоміолізу, але за відсутності хронічної алкогольної міопатії. За наявності хронічної алкогольної міопатії відбувається повернення лише до попереднього рівня. Відновлення м'язової сили можна очікувати від декількох днів до тижнів, навіть в осіб із повторюваними нападами.

Причини виникнення хронічної алкогольної міопатії

Хронічна алкогольна міопатія проявляється поступовим настанням дифузної, зазвичай у проксимальних відділах, м'язової слабкості протягом тижня чи місяця. Часто трапляється дифузна атрофія м'язів. Біль у м'язах зазвичай відсутній. Рівень креатинкінази та інших м'язових ферментів є нормальним або лише незначно підвищеним, а ниркова недостатність не спостерігається.

Яка стать більш схильна до виникнення хронічної алкогольної міопатії? Жінки, які страждають від алкоголізму, можуть мати підвищений ризик розвитку хронічної міопатії. Наприклад, в одному дослідженні у жінок розвинулася міопатія при менших кумулятивних дозах алкоголю, ніж у чоловіків, навіть із поправкою на масу тіла. Хронічна міопатія зазвичай виникає в осіб, які страждають на алкоголізм та недоїдають.

Механізм дії алкоголю при хронічній алкогольній міопатії

Механізм хронічної алкогольної міопатії незрозумілий до кінця. Сприяти появі слабкості та атрофії клітковини II типу можуть: прямий токсичний вплив алкоголю або одного з його метаболітів на скелетні та серцевий м'язи, хронічне недоїдання, хронічні електrolітні порушення.

Часто спостерігаються такі наслідки хронічного алкоголізму, як периферична нейропатія, цироз та ен-

цефалопатія Верніке. Існує також тісний клінічний та гістологічний зв'язок між наявністю хронічної міопатії та розвитком алкогольної кардіоміопатії; обидві корелюють із загальним споживанням алкоголю протягом усього життя. У деяких пацієнтів із хронічною міопатією в анамнезі є гостра алкогольна міопатія, що повторюється, хоча остання не є передумовою для першої.

В одному дослідженні взяло участь 50 амбулаторних осіб із хронічним алкоголізмом та було підраховано, що у більше ніж половини серед тих, хто випив понад 13 кг на кілограм сукупної дози протягом життя, розвинулась симптоматична хронічна міопатія. Ця доза перетворюється на приблизно 12 унцій (350 мл) міцного віскі на день протягом 20 років у чоловіка масою тіла 70 кг. При менших кумулятивних дозах випадки міопатії не спостерігалися.

Біопсія м'язів в осіб із хронічним алкоголізмом майже універсально демонструє деякі ультраструктурні відхилення при електронній мікроскопії, навіть за відсутності клінічно очевидної слабкості або міопатичних змін при світловій мікроскопії. Типові гістологічні результати у хворих на хронічну міопатію включають збільшення накопичення жиру та атрофію волокон II типу, що неможливо відрізнити від змін, виявлених при міопатії, спричиненій глюкокортикоїдами. Некроз м'язових волокон або відсутній, або мінімальний, як і запальні зміни.

Наслідки хронічної алкогольної міопатії

Відмова від алкоголю може призвести до відновлення м'язової сили. Крім того, серійні біопсії пацієнтів, які утримуються від прийому алкоголю, продемонстрували значне покращення ступеня атрофії м'язових волокон II типу протягом періоду від 3 до 18 місяців; у тому ж звіті ті, хто продовжував пити, продемонстрували збільшення атрофії при повторній біопсії через 3–10 місяців.

Глюкокортикоїди

Глюкокортикоїди є частою причиною медикаментозної міопатії. М'язова слабкість, пов'язана із вживанням глюкокортикоїдів, може ускладнювати парентеральне болюсне введення високих доз, особливо в умовах критичного стану захворювання. Тривалий прийом пероральних глюкокортикоїдів у помірних або високих дозах може спричинити більш підступний початок м'язової слабкості. Міопатія при тяжких захворюваннях та індукована глюкокортикоїдами міопатія обговорюються окремо.

Гіполіпідемічні препарати

Гіполіпідемічні препарати, насамперед статини, є ще однією поширеною причиною міопатії. Ураження м'язів, спричинене статинами, фібратами та іншими гіполіпідемічними препаратами, описане в іншому джерелі.

Кокаїн

Існують дані про пошкодження м'язів, починаючи від безсимптомного підвищення рівня КК до масивного рабдоміолізу з гострою нирковою недостатністю,

після вживання кокаїну. В одному звіті щонайменше 5 відсотків споживачів кокаїну, які перебували в одному відділенні невідкладної допомоги, мали докази пошкодження м'язів на підставі підвищення рівня КК, а в іншому — у 24 відсотків споживачів кокаїну, що зверталися до відділу надзвичайних ситуацій, рівень підвищення КК був понад 1000 од/л.

Механізм ураження м'язової тканини при вживанні кокаїну

Пряме пошкодження м'язів, спричинене кокаїном, може бути наслідком помітно підвищеної симпатоміметичної активності, викликаной кокаїном. Сильне звуження артеріальних судин може спричинити ішемію скелетних м'язів та інфаркт так само, як індукований кокаїном спазм судин спричиняє інфаркт міокарда, головного мозку, шкіри або пальців. Альтернативним механізмом є інгібування зворотного захоплення катехоламінів у альфа-адренергічних рецепторах, що, у свою чергу, призводить до високого внутрішньоклітинного рівня кальцію в м'язових клітинах і до подальшого пошкодження клітин та рабдоміолізу.

Особи, які вживають кокаїн, із пошкодженням м'язів зазвичай звертаються до відділень невідкладної допомоги з іншими проблемами, такими як марення, лихоманка, судоми, серцево-судинний колапс або біль у грудях, і, як виявляється, вони мають пошкодження м'язової тканини. Однак у деяких випадках міалгії є першим важливим симптомом.

Пошкодження м'язів може статися як після перорального або інтраназального вживання кокаїну, так і після внутрішньовенного введення, або після куріння засобів, що не містять алкалоїдів (кокаїну), через більш швидкі та більш високі рівні препарату в крові. Пошкодження м'язів може статися після одноразового або багаторазового застосування препарату. А початок ураження м'язів зазвичай відбувається протягом годин після введення препарату.

Лабораторні показники

Рівень КК коливається від незначного підвищення і до високих показників, що перевищують 50 000 од/л. Наприклад, в одному звіті середнє максимальне підвищення КК у 39 пацієнтів із кокаїновим рабдоміолізом становило 12 187 од/л. Чим вищий рівень КК у пацієнтів, тим імовірніше ризик розвитку гострої міоглобінурічної ниркової недостатності. Ці особи здебільшого мають додаткові фактори ризику рабдоміолізу, спричинені вживанням кокаїну, включаючи виражену лихоманку, збудження, гіпотонію, судоми, кому або одночасне вживання героїну, амфетамінів або фенциклідину (препарати, що також пов'язані з рабдоміолізом).

Протималарійні препарати

Протималарійні препарати, які використовуються для лікування ревматоїдного артриту та системного червоного вовчка, викликають токсичну нейропатію, міопатію та кардіоміопатію. Більшість повідомлень про випадки стосувались хлорохіну, але гідроксихло-

рохін та (в одному випадку) амодіахін також були причетними.

Міопатія — рідкісне ускладнення цих препаратів; одне дослідження оцінило захворюваність як 1 випадок на 100 пацієнтів за рік, хоча це не підтверджено. Інше дослідження виявило 12 випадків нейроміотоксичності гідроксихлорохіну, про які повідомлялося в медичній літературі між 1965 і 1998 рр.

Чи існує залежність між тривалістю застосування протималарійних препаратів та розвитком міопатії? Тривалість антимальарійної терапії до появи слабкості коливається в межах від менше ніж одного року до більше ніж 10 років. А розвиток міопатії не залежить від дози, оскільки майже всі випадки трапляються при застосуванні стандартних доз.

Які зміни характерні для міопатії, асоційованої з протималарійними засобами? Вважається, що нейроміопатія виникає внаслідок накопичення хлорохіну або гідроксихлорохіну в лізосомах та подальшого пригнічення лізосомних ферментів, а згодом фосфоліпіди та глікоген також накопичуються в лізосомах, утворюючи характерні міелоїдні тіла, що виявляються під час біопсії.

У пацієнтів із міопатією спостерігається проксимальна м'язова слабкість, та переважно без м'язових болів. Також можуть бути периферичні сенсорні порушення, включаючи зниження вібраційної чутливості та відсутність глибоких сухожильних рефлексів. Рівень м'язових ферментів нормальний або незначно підвищений (зазвичай не більше ніж у три-чотири рази понад норму). Електроміографія (ЕМГ) показує як міопатичні, так і нейропатичні зміни. Біопсія м'язів виявляє атрофію волокна II типу, ознаки нейрогенної атрофії м'язових волокон та вакуолі при світловій мікроскопії; електронна мікроскопія демонструє специфічні криволінійні тіла та лізосомну проліферацію. При біопсії нерва знаходять ознаки токсичної нейропатії; криволінійні тіла в нервових перичитах.

Вплив протималарійних засобів на серцево-судинну систему

Кардіоміопатія, що виникає внаслідок прийому протималарійних препаратів, може проявлятися у вигляді порушення провідної системи або застійної серцевої недостатності. На електрокардіограмі видно неспецифічні зміни зубця Т, а ехокардіографія та катетеризація серця свідчать про обмежувальну кардіоміопатію з потовщеними стінками шлуночків та зі зменшеним розміром порожнини шлуночків. На МРТ виявляють неішемічну кардіоміопатію. Ендоміокардіальна біопсія демонструє зміни, подібні до скелетних м'язів, включаючи дегенерацію міоцитів, які здаються збільшеними та помітно вакуолізованими при світловій мікроскопії, із цитоплазматичними вакуолями та гранулами, і показує наявність на електронній мікроскопії численних великих, складних, вторинних лізосом із криволінійними тілами та міелоїдними тілами.

Діагноз міопатії або кардіоміопатії, спричиненої протималарійними препаратами, базується на сукупності клінічних даних (міопатія, нейропатія, серцева

недостатність або порушення провідності), гемодинамічних даних (обмежуюча серцева фізіологія) та гістологічних результатах (наявність лізосомних криволінійних тіл на електронній мікроскопії) в умовах зазвичай тривалого антималярійного лікування.

Який можливий перебіг міопатії після припинення вживання протималярійних засобів? Клінічна реакція на припинення прийому протималярійного препарату є різною. У більшості пацієнтів прогресування слабкості зупиняється через декілька тижнів/місяців після припинення прийому, а також у деяких хворих поліпшується клінічний та гістологічний статус. Однак тривале прогресування може призвести також до погіршення слабкості, трансплантації серця та навіть смерті.

Антипсихотичні препарати

Оскільки фенотіазини, а також інші антипсихотичні препарати мають здатність викликати злоякісний нейролептичний синдром, який, у свою чергу, характеризується виникненням лихоманки, м'язової ригідності та підвищенням рівня КК, що свідчить про пошкодження м'язів. Злоякісний нейролептичний синдром обговорюється окремо.

Колхіцин

Нейроміопатія може виникати при гострому переодозуванні або хронічному введенні колхіцину в терапевтичних дозах. Зазвичай пацієнт з хронічною нейроміопатією приймав щоденні низькі дози колхіцину (від 0,5 до 1 мг/добу) протягом місяців/років; однак в одному задокументованому випадку міопатія виникла протягом двох тижнів від початку терапії колхіцином у дозі 0,6 мг тричі на день.

Механізм розвитку колхіцинової нейроміопатії

Патогенез колхіцинової нейроміопатії невідомий. Вважається, що це пов'язано із впливом колхіцину на функцію мікротрубочок, який призводить до порушення транспорту аксонів у периферичних нервах та до зміни м'язового цитоскелета, необхідного для нормального руху лізосом у клітині. Хронічна хвороба нирок, що призводить до підвищення рівня колхіцину в плазмі крові, видається головним фактором ризику нейроміопатії. Ризик також збільшується, коли одночасно з колхіцином застосовують інгібітори СYP3A4, включаючи антибіотики, макроліди, циклоспорин, азолі та інгібітори протеази.

Характерні зміни при колхіциновій нейропатії

У постраждалих пацієнтів спостерігається слабкість проксимальних м'язів, часто більш виражена в нижніх кінцівках. Рівень КК майже завжди підвищений, переважно в 10–20 разів вище від норми. При таких дослідженнях, як ЕМГ та визначення нервової провідності, фіксують міопатичні зміни та супутню аксональну полінейропатію, що має безсимптомний перебіг або спричиняє слабкі сенсорні симптоми та зменшення глибоких сухожильних рефлексів. У деяких пацієнтів можуть відзначатися міотонічні розряди, що корелю-

вали з клінічними даними міотонії. Біопсія м'язів демонструє вакуолярні зміни в м'язових клітинах, які найкраще видно на заморожених зрізах, оскільки вакуолі часто пошкоджуються парафіновою фіксацією. Показано, що вакуолі мають лізосомне походження, за допомогою спеціальних барв та електронної мікроскопії.

Наслідки колхіцинової нейропатії

М'язова слабкість зникає і рівень КК нормалізується протягом декількох днів/тижнів після припинення прийому колхіцину. Нейропатія зникає повільніше.

Диференційна діагностика колхіцинової нейропатії та поліміозиту

Колхіцинову нейроміопатію можна діагностично сплутати з поліміозитом. Відмінними рисами є наявність нейропатії при електродіагностичному тестуванні, а також виявлення вакуолей і відсутність запалення при м'язовій біопсії пацієнтів, які отримували колхіцин. Крім того, швидке покращення проявів міопатії після відміни колхіцину сильно підтримує діагноз і допомагає уникнути непотрібного вживання глюкокортикоїдів (як це було б показано при поліміозиті).

Антиретровірусні препарати

Антиретровірусні препарати, такі як зидовудин та інші інгібітори зворотної транскриптази нуклеозидів, можуть спричиняти мітохондріальну міопатію з підвищенням рівня м'язових ферментів та м'язовою слабкістю. Міопатія здебільшого покращується при припиненні прийому препарату. Однак ці інгібітори нуклеозидної зворотної транскриптази використовуються рідко, особливо в розвинених країнах.

Іпекакуана

У пацієнтів, які страждають на булімію, спостерігається хронічне вживання іпекакуани (блювотний корінь) для спричинення блювання та втрати ваги. Цей препарат має вплив на скелетну мускулатуру та спричинює кардіотоксичну дію, що проявляється тахікардією, гіпотонією та порушенням провідності серця.

Хіміотерапевтичні засоби

Гостра міопатія може виникати внаслідок застосування хіміотерапевтичних препаратів у ділянках, які раніше піддавалися опроміненню. При біопсії м'язів будуть виявлятися некроз та ознаки пошкодження судин м'язів. Цей феномен зазвичай обмежується шкірою, але деякі агенти, такі як гемцитабін, частіше пошкоджують м'язи. Але гемцитабін може також викликати гостру міопатію у пацієнтів, які не зазнавали радіаційного опромінення.

Імунологічно-індукована міопатія

Чи існують випадки міопатії внаслідок впливу інгібіторів фактора некрозу пухлини? Так, існують. Нова запальна міопатія була описана у декількох пацієнтів, які отримували лікування інгібіторами альфа-факторів некрозу пухлини (TNF).

Альфа-інтерферон

Існує декілька повідомлень про випадки виникнення міозиту, які ускладнили прийом альфа-інтерферону, включаючи альфа-інтерферон-2b.

Імунні інгібітори контрольних точок

Імунні інгібітори контрольних точок, включаючи антипрограмовану загибель клітин-1 (PD-1)/PD-ліганд-1 або антицитотоксичні Т-лімфоцит-асоційований протеїн-4 (CTLA-4) (наприклад, іпіліумаб), здатні асоціюватися з агресивною формою запальної міопатії та часто супроводжуються міокардитом, призводять до значної смертності.

Статини

Застосування статинів може спричинити імуноопосередкований некротизуючий міозит, пов'язаний із наявністю антитіл проти 3-гідрокси-3-метил-глутарилкоферменту А (HMG-CoA) редуктази. Ці зміни відбуваються у 2–3 із кожних 100 000 осіб, які отримували статини. Рівні креатинкінази помітно підвищені, однак гістологія м'язів демонструє некроз, але майже без запалення, на відміну від поліміозиту.

D-пеніциламін

Деякі автоімунні розлади були пов'язані з D-пеніциламіном, включаючи системний червоний вовчак, індукований лікарськими засобами, синдром Гудпасчера, міастенію та запальну міопатію, яка клінічно та гістологічно схожа на поліміозит. Міопатія спостерігалася при застосуванні пеніциламіну в пацієнтів із ревматоїдним артритом, склеродермією, цистинурією та хворобою Вільсона. А розвиток міозиту не пов'язаний ні з добовою дозою, ні з тривалістю терапії пеніциламіном.

У постраждалих пацієнтів спостерігалась симетрична слабкість проксимальних м'язів. Також можуть бути наявні типові дерматоміозитні висипання та дисфагія. Рівень м'язових ферментів підвищений. Електроміографія показує міопатичні зміни, а біопсія м'язів виявляє перифасцикулярні клітинні інфільтрати, а також некроз і регенерацію м'язових волокон.

М'язова слабкість зникає, а м'язові ферменти нормалізуються протягом декількох тижнів/місяців після припинення прийому препарату та лікування глюкокортикоїдами у високих дозах (40–60 мг преднізолону на день). У деяких випадках клінічне одужання відбулося лише шляхом відміни пеніциламіну без додавання глюкокортикоїдів. Зазвичай необхідно застосовувати глюкокортикоїди, якщо м'язова слабкість сильна і немає протипоказань до їх застосування. На відміну від ідіопатичного дерматоміозиту та поліміозиту міозит, спричинений пеніциламіном, повністю розсмоктується і не повторюється після припинення прийому препарату.

Висновки

Медикаментозна міопатія є однією з найпоширеніших причин м'язових захворювань. Захворювання проявляється легкою міалгією з невираженою м'язовою слабкістю або без неї, хронічною міопатією з вираженою слабкістю, масивним рабдоміолізом із гострою нирковою недостатністю.

— Існують різні механізми виникнення медикаментозної міопатії, такі як пряма міотоксичність, імунологічно-індукована запальна міопатія, непряме пошкодження м'язів або комбінація цих механізмів.

— До препаратів, які можуть спричинити пряму міотоксичність, належать: алкоголь; глюкокортикоїди; ліпідознижуючі препарати; кокаїн; протималярійні препарати; антипсихотичні препарати; колхіцин; антиретровірусні препарати; іпекакуана; хіміотерапевтичні засоби.

— Вживання алкоголю може призвести до гострої або хронічної міопатії, які відрізняються тривалістю вживання алкоголю в анамнезі, демографічними показниками та клінічними проявами. Гостра алкогольна міопатія зазвичай виникає на тлі тривалого алкоголізму протягом декількох годин після особливо тяжкого алкогольного запою. Гостра алкогольна міопатія є однією з найпоширеніших причин нетравматичного рабдоміолізу та гострої ниркової недостатності. Хронічна алкогольна міопатія проявляється поступовим виникненням дифузної, переважно проксимальної, м'язової слабкості протягом тижня чи місяця. Часто трапляється дифузна атрофія м'язів.

— Повідомлялося про пошкодження м'язів, починаючи від безсимптомного підвищення рівня креатинкінази і закінчуючи масивним рабдоміолізом із гострою нирковою недостатністю після вживання кокаїну, який є найпоширенішою причиною медичних проблем, включаючи захворювання м'язів, у США, які пов'язані з незаконним вживанням наркотичних засобів.

— До препаратів, які можуть викликати імунологічно-індуковану запальну міопатію, належать: інгібітори фактора некрозу пухлини; альфа-інтерферон; імунні інгібітори контрольних точок; статини; D-пеніциламін.

— Непряме пошкодження м'язів може виникати за допомогою різноманітних механізмів, і, в деяких обставинах, кілька механізмів можуть поєднуватися для пошкодження м'язової тканини.

Оригінал статті доступний за посиланням:

<https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-myopathies>

Переклад: Гуменюк Олександра ■

У Києві з успіхом пройшла ювілейна 30-та Міжнародна виставка Public Health 2021

Із 6 по 8 жовтня в Міжнародному виставковому центрі в Києві відбулася ювілейна Міжнародна медична виставка Public Health 2021. Цьогоріч виставка продемонструвала ринку ефективність прямих комунікацій для налагодження та зміцнення контактів між представниками усіх сегментів галузі охорони здоров'я. Це не просто майданчик для презентації нових продуктів та технологій, а дієвий інструмент для пошуку партнерів та укладання вигідних угод, це сприятливе середовище для проведення переговорів, що веде до нового рівня ділового та професійного розвитку.

Свою продукцію представили 268 учасників, серед яких відомі світові виробники й постачальники діагностичного, лікувального, реабілітаційного та іншого медичного обладнання, матеріалів та технологій. Гідне місце серед світових лідерів зайняли вітчизняні підприємства, продемонструвавши інноваційність та конкурентоспроможність продукції. Незважаючи на ситуацію у світі, до виставки змогли доєднатися прямі виробники з Чехії, Індії, Німеччини, Польщі, Румунії. Генеральний партнер виставки — Protech Solution.

Цього року традиційну експозицію медичної виставки Public Health було доповнено спеціалізованою виставкою LabExpo, у якій взяли участь понад 40 провідних виробників та постачальників лабораторного обладнання та витратних матеріалів. Одночасне представлення ключових складових лікувальних закладів надало можливість керівникам закладів охорони здоров'я ознайомитися з пропозиціями комплексного оснащення лікарні сучасним високоточним обладнанням.

Візитною карткою медичної виставки Public Health є потужна ділова програма Public Health Congress&Events. Протягом трьох днів відбулися 84 науково-практичні заходи для медичних фахівців різних спеціалізацій. Заходи були організовані в партнерстві з Міністерством охорони здоров'я України, Національною академією медичних наук України, Українською військово-медичною академією, Національним медичним університетом ім. О.О. Богомольця, Тернопільським національним медичним університетом ім. І.Я. Горбачевського, Київським медичним університетом, Українським центром трансплант-координації МОЗ та профільними професійними асоціаціями й організаціями.



Родзинкою виставки стала відзнака Public Health Awards, яку започаткували Premier Expo разом із ГО «Медичні лідери». Головною ідеєю відзнаки став вибір кращого медичного закладу країни в номінаціях шляхом оцінювання об'єктивних показників їх діяльності. Такий підхід створив прецедент застосування порівняльного бенчмаркінгу в державній системі охорони здоров'я, популяризації успішних практик та мотивації до розвитку закладів галузі. Заявки подали 212 медичних закладів, переможці отримали заслужену оцінку та визнання з боку медичної спільноти. Офіційну підтримку Public Health Awards надала Національна служба здоров'я України.

Переможцями в номінаціях стали:

— «Кращий заклад первинної медичної допомоги» — КП «КНП Вознесенський міський центр первинної медико-санітарної допомоги»;

— «Кращий заклад спеціалізованої медичної допомоги» — КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2»;

— «Краща приватна медична практика» — «Медична практика для родини «ФОП Татарникова О.Ю.».

Дотримуючись міжнародних стандартів проведення виставок в умовах COVID-19, організатор уперше в Україні провів безкоштовне експрес-тестування всіх учасників і відвідувачів Public Health для їх безпечного перебування та роботи на виставці.

Дані Міжнародної медичної виставки Public Health 2021

Організатор: «Прем'єр Експо», Hyve Group.

Місце проведення: Київ, Міжнародний виставковий центр, Броварський пр-т, 15.

— 268 експонентів;

— 6 країн-учасниць: Україна, Індія, Німеччина, Польща, Чехія, Румунія;

— 10 000 кв.м;

— 7409 відвідувачів, медичних спеціалістів;

— 84 заходи Public Health Congress&Events;

— 27 партнерів — співорганізаторів заходів;

— 4840 відвідувачів заходів.

До зустрічі 5–7 жовтня на Public Health 2022! ■

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

Будь ласка, ознайомтеся з детально викладеними вимогами до оформлення статей для публікації в журналі на сайті <http://emergency.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Ці правила складені на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors), а також з урахуванням вимог Наказу № 1112 («Про опублікування результатів дисертацій на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук») та вимог до видань, що включені до «Переліку наукових фахових видань України» згідно з Наказом № 1111 від 17.10.2012 р. Міністерства освіти та науки, молоді та спорту України.

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. РУКОПИС

1.1. Формат тексту. Рукопис надсилається до редакції в електронному вигляді у форматі MS Word (розширення .doc, .docx, .rtf), гарнітура Times New Roman; кегль 12; інтервал 1,5; поля 2,5 см з обох боків тексту. Виділення в тексті можна проводити тільки *курсивом* або *напівжирним* начертанням букв, але НЕ підкресленням. Із тексту необхідно видалити всі повторювані пробіли і зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word «Знайти і замінити»).

1.2. Обсяг тексту рукопису, включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, повинен становити для оригінальних статей 10–12 сторінок формату A4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

1.3. Мова публікації. До публікації в журналі приймаються рукописи з будь-яких країн українською, і/або російською, і/або англійською мовами. Метадані статті публікуються трьома мовами (українською, російською, англійською). При наборі тексту латиницею важливо використовувати тільки англійську розкладку клавіатури. Наприклад, неприпустимо замінювати латинську букву «i» українською літерою «і», незважаючи на візуальну ідентичність.

1.4. Відправка рукопису. До розгляду приймаються рукописи, раніше ніде не опубліковані і не направлені для публікації в інші видання. Стаття надсилається через форму надання рукопису на сайті <http://emergency.zaslavsky.com.ua> (пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»). Перед цим необхідно зареєструватися на сайті як автор (головне меню, пункт «Зареєструватися»). Також можна надіслати статтю на електронну адресу редакції medredactor@i.ua (у темі листа обов'язково вказати назву журналу, у який ви відправляєте статтю) у вигляді єдиного файлу, що містить всі необхідні елементи (титільний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). Окремими файлами в цьому ж листі висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисунків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі *JPG або *TIF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний розмір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного сприйняття й легкого читання змісту ілюстрації. Колірна палітра RGB або CMYK, без компресії. Ілюстрації повинні бути контрастними і чіткими.

Супровідна документація. До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва установи, у якій проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи можна оформити у вільній формі та прикріпити у відповідному полі у формі надання рукопису або прислати в електронному (відсканованому) вигляді на електронну адресу редакції разом із статтею, яка подається до публікації.

Усі файли повинні бути названі за прізвищем першого автора, наприклад «Петров. Текст.doc», «Петров. Рисунок.doc», «Петров. Супровідний лист.doc» тощо.

2. СТРУКТУРНІ ЕЛЕМЕНТИ РУКОПИСУ

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- титульна сторінка;
- резюме;
- ключові слова;
- текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
- додаткова інформація;
- список цитованої літератури;
- повна інформація про авторів **англійською мовою** (ім'я, прізвище, посада, кафедра (відділ), установа, місто, країна, ORCID iD).

2.1. Титульна сторінка повинна містити українською, російською та англійською мовами таку інформацію:

- УДК статті;
- назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;
- П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт <http://translit.net/>, стандарт LC;
- повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;
- контактна інформація автора, відповідального за листування (російською/українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

2.2. Резюме (Abstract) оформлюється трьома мовами (українською, російською, англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не вдаватися до дослівного перекладу російськомовного (україномовного) варіанта резюме!** Обсяг основної частини резюме повинен становити близько 250 слів або не менше 1800 знаків. Резюме оригінальної статті має бути структурованим і включати 5 обов'язкових рубрик в російськомовному (україномовному) варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Висновок» — і 4 рубрики в англійськомовному: «Background» (включає в себе актуальність і мету дослідження); «Materials and Methods»; «Results»; «Conclusions». Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 %

від загального обсягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резюме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, PИЦ тощо.

Текст резюме повинен бути зв'язним, із використанням слів «отже», «більше того», «наприклад», «у результаті» тощо («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), або розрізнені викладені положення повинні логічно впливати одне з одного. В англomовному тексті слід використовувати активний, а не пасивний стан: «The study tested», а не «It was tested in this study». Резюме не повинно містити аббревіатур, за винятком загальноприйнятих (наприклад, ДНК), виносів і посилань на літературні джерела.

2.3. Ключові слова (Keywords). Необхідно вказати 3–6 слів або словосполучень, що відповідають змісту роботи і сприяють індексуванню статті в пошукових системах. У ключові слова оглядових статей слід включати слово «огляд». Ключові слова повинні бути ідентичні українською, російською та англійською мовами, їх слід писати через крапку з комою.

2.4. Текст статті. Структура повного тексту рукопису, присвяченого опису результатів оригінальних досліджень, повинна відповідати загальноприйнятому шаблону і містити обов'язкові розділи: «Вступ»; «Мета»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Обговорення»; «Висновки».

Будь ласка, ознайомтеся з детальними правилами оформлення кожного з цих розділів на сайті <http://emergency.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

2.5. Додаткова інформація вказується після тексту статті, перед списком літератури. Обов'язково повинно бути задекларовано наявність або відсутність в авторів **конфлікту інтересів** (у таких випадках повинна бути фраза «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів»). Конфліктом інтересів може вважатися будь-яка ситуація (фінансові відносини, служба або робота в установах, що мають фінансовий або політичний інтерес до опублікованих матеріалів, посадові обов'язки тощо), що може вплинути на автора рукопису і призвести до приховування, спотворення даних або змінити їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організацій, що надали фінансову підтримку дослідженню (у вигляді грантів, дарування або надання обладнання, реактивів, витратних матеріалів, ліків тощо), а також взяли іншу фінансову або особисту участь, що може призвести до конфлікту інтересів. Указувати розмір фінансування не потрібно. **Подяки.** Автори можуть висловити подяку людям та організаціям, що сприяли публікації статті в журналі, але не є її авторами.

2.6. Пристатейний список літератури. Правила оформлення списку використаних джерел (із прикладами) доступні на сайті <http://emergency.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Загальні рекомендації. Оптимальна кількість цитованих робіт в оригінальних статтях і лекціях становить 20–30, в оглядах — 40–60 джерел. Бажано цитувати оригінальні роботи, опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоцитування або уникайте його. Також намагайтеся звести до мінімуму посилання на тези конференцій, монографії. У список літератури не включаються неопубліковані роботи, офіційні документи, рукописи дисертацій, підручники і довідники. Повинна бути подана додаткова інформація про статті — DOI, PubMed ID тощо. Якщо в списку менше половини джерел мають індекси

DOI, стаття не може бути опублікована в міжнародному науковому журналі. Посилання повинні бути перевірені. Перед комплектацією списку літератури кожне джерело перевіряйте через сайт <http://www.crossref.org/guestquery>, <https://scholar.google.com.ua> або <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Кожне джерело слід поміщати з нового рядка під порядковим номером, що вказується в тексті статті арабськими цифрами у квадратних дужках. У списку всі роботи перераховуються в порядку цитування, а НЕ в алфавітному порядку.

Вимоги до оформлення пристатейного списку літератури згідно з Наказом ДАК України та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, у зв'язку з чим його необхідно обов'язково подавати у 2 варіантах:

1. Список літератури згідно з вимогами ДАК України оформляється відповідно до **ДСТУ 8302:2015** «Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний запис. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання».

2. References має бути оформлений символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM). Джерела українською, російською та іншими мовами, що використовують символи кирилиці, необхідно відтворювати в такий спосіб: прізвища та ініціали авторів слід транслітерувати (транслітерацію можна здійснити автоматично на сайті <http://translit.net/>, стандарт LC), а назву статті — перекласти англійською мовою (не транслітерувати!). При написанні прізвищ авторів краще використовувати найбільш поширене написання прізвища даного автора в мережі Інтернет, яке вказується в інших публікаціях. Якщо ви використовували переклад будь-якої статті, посилання краще приводити на оригінальну публікацію.

Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.

3. ПЛАГІАТ І ВТОРИННІ ПУБЛІКАЦІЇ

Неприпустимо використання несумлінного текстового запозичення і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам наданого рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою сервісів <https://www.antiplagiat.ru/> (для російськомовних текстів) і <http://www.plagiarisma.net/> (для англomовних текстів). Також можна використовувати програму Advego plagiatus. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату.

Стаття повинна бути ретельно відредагована і вивірена автором. Перед відправкою рукопису до редакції переконайтеся, що всі вищевказані інструкції виконані.

Матеріали для публікацій надсилати
на електронну адресу редакції: medredactor@i.ua

(в темі листа обов'язково вказати назву періодичного видання, у яке ви відправляєте статтю!),

або головного редактора
(Ніконов Вадим Володимирович):
nikonov.vad@gmail.com,

або відповідального секретаря
(Феськов Олександр Ернстович):
alexfeskov1963@gmail.com

або через форму надсилання рукопису на сайті
<http://emergency.zaslavsky.com.ua>
(пункт меню «Про нас»/«Подання»/
«Надсилання статей»).

Перед тим, як користуватися даною формою, необхідно зареєструватися на сайті як автор
(пункт «Зареєструватися»). ■

Якщо ви хочете придбати одну з книг післяплатою, вам треба зателефонувати до нас в інтернет-магазин і зробити замовлення: +380 (67) 325-10-26.

Докладніше про книги на сайті WWW.BOOKVAMED.COM.UA

Невідкладні стани, медицина катастроф		
H02101	Интенсивная терапия: национальное руководство: в 2 томах. Том 2 (книга + CD-диск) / Под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова. — 784 с.	1114,00
H02052	Клиническая анестезиология и неотложная терапия / С.Ф. Грицук. — 368 с.	164,00
H02019	Лимфология экстремальных состояний / А.В. Ефремов. — 248 с.	92,00
H02111	Медицина катастроф. Избранные лекции: сборник / Под ред. Б.В. Бобия, Л.А. Аполлоновой. — 432 с.	409,00
H02002	Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. Том 1 (3-е изд., доп. и перераб.) / В.В. Никонов. — 500 с.	70,00
H02003	Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. Том 2 / В.В. Никонов. — 404 с.	70,00
H02088	Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. Том 3 (2-е изд., исправ. и доп.) / В.В. Никонов. — 448 с.	70,00
H02072	Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. Том 4 / В.В. Никонов. — 556 с.	70,00
H02128	Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. Том 6 / В.В. Никонов. — 416 с.	70,00
H02131	Медицина неотложных состояний. Избранные клинические лекции. Том 7 / В.В. Никонов. — 416 с.	70,00
H02013	Неотложная доврачебная помощь. Учебник / С.А. Сумин. — 728 с.	342,00
H02014	Неотложная медицинская помощь / З.А. Черкашина. — 808 с.	388,00
H02062	Неотложная помощь: современные аспекты / под редакцией К.Кейта Стоуна, Роджера Л.Хамфриза. — 560 с.	258,00
H02016	Неотложная травматология / Т.А. Скалетта. — 744 с.	437,00
H02132	Неотложная травматология в очаге массового поражения / Шипков Н.Н., Голубев В.Г. — 908 с.	832,00
H02017	Неотложная хирургия черепно-мозговой травмы / В.В. Лебедев, Н.В. Лебедев. — 528 с.	347,00
H02038	Неотложные врачебные манипуляции. Цветной атлас / К. Кусталоу. — 160 с.	560,00
H02097	Неотложные состояния в кардиологии / Майерсон С. — 336 с.	218,00
H02054	Оксид азота в клинике неотложных заболеваний / П.П. Голиков. — 180 с.	50,00
H02076	Острые отравления лекарственными средствами и наркотическими веществами / Ю.Ю. Бонитенко с соавт. — 446 с.	270,00
H02099	Практикум по неотложной абдоминальной хирургии / Майстренко Н.А. — 288 с.	197,00
H02006	Профилактика и интенсивная терапия острых отравлений у детей и подростков / В.И. Черный, Б.С. Шейман, Н.П. Гребняк, А.Н. Колесников, А.Ю. Федоренко. — 1012 с.	240,00
H02122	Руководство по неотложным состояниям у детей / Курек. — 624 с.	639,00
H02090	Скорая медицинская помощь. Руководство для фельдшеров: учебное пособие / Вертин А.Л. — 400 с.	327,00

ДОКЛАДНІШЕ ПРО КНИГИ НА НАШОМУ САЙТІ WWW.BOOKVAMED.COM.UA

H02126	Скорая медицинская помощь. Справочник практикующего врача / А.В.Тополянский. — 784 с.	776,00
H02048	Справочник врача скорой и неотложной помощи (3-е изд.) / Н.П. Никитин. — 256 с.	173,00
H02118	Справочник по неотложной и интенсивной терапии / В.М. Мавродий. — 462 с.	210,00
H02133	Справочник по неотложной и интенсивной терапии. 5-е изд. / В.М. Мавродий. — 582 с.	270,00
H02127	Тепловая травма. Патоморфологические и клинические аспекты / Т.В. Павлова. — 224 с.	281,00
H02125	Термические субфасциальные поражения / В.К. Гусак, Э.Я. Фисталь. — 276 с.	150,00
H02109	Тромбоэмболия легочной артерии в хирургии. Учебное пособие (2-е изд., доп. и перераб.) / В.Н. Коробков. — 64 с.	61,00
H02010	Тромбоэмболия легочной артерии. Учебное пособие. — 219 с.	74,00
H02080	Тромбоэмболия легочной артерии: руководство / Ускач Т.М., Косицына И.В., Жиров И.В. и др. — 96 с.	100,00
H02008	Фельдшер скорой помощи / А.Н. Нагнибеда. — 256 с.	86,00
H02078	Экстренная диагностика и лечение в неотложной кардиологии: Руководство для врачей / В.С. Волков. — 336 с.	280,00
H02001	Экстренная медицинская помощь на догоспитальном этапе (3-е изд., перераб. и доп.) / Г.И. Постернак, И.Ф. Вольный, Ю.В. Пешков, М.Ю. Ткачева. — 228 с.	55,00
H02041	Эндотоксикоз при острых экзогенных отравлениях / Е.А. Лужников, Ю.С. Гольдфарб, А.М. Маруков. — 200 с.	66,00
Реаніматологія та анестезіологія		
P02075	Актуальные проблемы анестезиологии, хирургии и интенсивной терапии / Под ред. И.Е. Верхулецкого. — 560 с.	150,00
P02090	Анестезиология и интенсивная терапия: практическое руководство / Под ред. Б.Р. Гельфанда. — 672 с.	480,00
P02050	Анестезиология: В 5 томах. Т.5: Перспективные направления в анестезиологии и интенсивной терапии / Под редакцией В.И. Черния, Р.И. Новиковой. — 356 с.	60,00
P02078	Анестезиология: национальное руководство / Под ред. А.А. Бунятяна, В.М. Мизикова. — 1104 с.	1114,00
P02082	Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве / Абрамченко В.В. — 624 с.	594,00
P02063	Анестезіологія та інтенсивна терапія: підручник / Ф.С. Глумчер, Л.П. Чепкий та ін. — 336 с.	160,00
P02080	Аутодонорство и аутогемотрансфузии: руководство / Под ред. А.А. Рагимова. — 256 с.	312,00
P02096	Єдині рекомендації з нутритивної підтримки / Павлов О.О., Кабаков Б.О. — 75 с.	100,00
P02005	Искусственное кровообращение у детей в условиях ганглионарной блокады и пульсирующего потока / И.Н. Меньшугин. — 127 с.	50,00
P02081	Искусственное лечебное питание в многопрофильном хирургическом стационаре: руководство / Щербакова Г.Н., Рагимов А.А., Никода В.В. — 128 с.	112,00
P02083	Клиническая анестезиология. Издание большое / Пол Бараш. — 720 с.	691,00
P02089	Нейроаксиальные блокады / Корячкин В.А. — 544 с.	479,00
P02061	Нейрореаниматология: нейромониторинг, принципы интенсивной терапии, нейрореабилитация. В 2 томах (монография) / Под редакцией Л.В. Усенко, Л.А. Мальцевой. — 296 с.	300,00
P02093	Основы анестезиологии и реаниматологии. Учебник для медицинских вузов / Ю.С. Александрович. — 656 с.	540,00
P02006	Острые отравления этанолом и его суррогатами. — 224 с.	50,00
P02001	Респираторная поддержка при анестезии, реанимации и интенсивной терапии / А.И. Левшанков. — 299 с.	86,00
P02010	Руководство к практическим занятиям по анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии, гриф УМО / Н.М. Федоровский. — 280 с.	125,00

Терапія, сімейна медицина		
T01102	2668 клинических симптомов и синдромов (4-е изд., перераб. и доп.) / И.Р. Лазовскис. — 296 с.	164,00
T01248	30 невідкладних станів у терапії, 3-тє видання, доповнене / Мостовий Ю.М. — 112 с.	97,00
T01127	Антибактериальная терапия в амбулаторно-поликлинической практике: карманный справочник / Под ред. Ю.Ю. Белоусова. — 256 с.	119,00
T01128	Антибактериальная терапия в клинической практике: карманный справочник. Франк У. / Перевод с нем. Яковлев С.В. — 448 с.	169,00
T01013	Атеросклероз: диагностика, лечение, профилактика: руководство для врачей первичного звена здравоохранения/ Ю.И.Нестеров. — 256 с.	50,00
T01129	Безопасность пациента: руководство. Перевод с англ. / Под ред. Е.Л. Никонова. — 184 с.	175,00
T01211	Введение в гепатологию: руководство / Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. — 704 с.	405,00
T01087	Внутренние болезни в вопросах и задачах: учебное пособие / Л.И. Волкова, Е.Б. Букреева, Н.А. Животягина и др. — 208 с.	50,00
T01063	Внутренние болезни. В 10 томах. Книга 5. Болезни пищеварительной системы. Болезни иммунной системы, соединительной ткани и суставов / Т.Р. Харрисон. — 491 с.	304,00
T01065	Внутренние болезни. В 10 томах. Книга 7. Нервные болезни. Вредные факторы окружающей среды / Т.Р. Харрисон. — 445 с.	304,00
T01154	Внутренние болезни. Клинические разборы. Том 1 (2-е изд.) / Под ред. Н.А. Мухина. — 576 с.	360,00
T01088	Внутренние болезни: учеб. пособие для вузов (3-е изд., перераб. и доп.) / М.В. Малишевский. — 864 с.	338,00
T01089	Внутренние болезни: учебник (5-е изд., доп. и перераб.) / Н.И. Федюкович. — 576 с.	95,00
T01168	Внутренняя медицина: В 3 т. — Т. 1. Учебник для мед. вузов III–IV ур. аккред. Рекомендовано МЗ / Под ред. Е.Н. Амосовой. — 1064 с.	270,00
T01169	Внутренняя медицина: В 3 т. — Т.2. Учебник для мед. вузов III–IV ур. аккред. Рекомендовано МЗ / Под ред. Е.Н. Амосовой. — 1128 с.	456,00
T01119	Внутрішні хвороби / І.І. Сахарчук та ін. — 408 с.	135,00
T01074	Внутрішня медицина: Підруч. для мед. ВНЗ III–IV рів. акред. У 3 т. — Т. 2. Рекомендовано МОЗ / За ред. К.М. Амосової. — 1088 с.	392,00
T01075	Внутрішня медицина: Підруч. для мед. ВНЗ III–IV рів. акред. Допущено МОЗ / Н.М. Середюк. — 1104 с.	400,00
T01076	Внутрішня медицина: Підруч. для мед. ВНЗ III–IV рів. акред. У 3 т. — Т. 1. Рекомендовано МОЗ / За ред. К.М. Амосової. — 1056 с.	250,00
T01117	Внутрішня медицина: Терапія: Підруч. для мед. ВНЗ. — 3-тє вид., стер. Допущено МОЗ / Н.М. Середюк, І.П. Вакалюк. — 688 с.	192,00
T01260	Военно-полевая терапия. Национальное руководство / Быков И.Ю. — 415 с.	100,00
T01084	Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты / С.М. Белоцкий, Р.Р. Авталион. — 240 с.	88,00
T01014	Восстановительная медицина: учеб.пособие/ под ред. В.Г.Лейзерман, О.В.Бугровой, С.И. Крассикова. — 416 с.	68,00
T01030	Депрессии в общей медицине / А.Б. Смулевич. — 256 с.	111,00
T01022	Депрессия в терапевтической клинике (патопсихологические, психотерапевтические и психофармакотерапевтические аспекты): руководство для врачей / С.Л. Соловьева, Ю.П. Успенский, Е.В. Балукова. — 206 с.	129,00
T01170	Диагноз по внешним признакам. Атлас-справочник по клинической и дифференциальной диагностике / Франк В.Тишендорф. — 320 с.	560,00
T01137	Диагностика болезней внутренних органов: Т.1. Диагностика болезней органов пищеварения / А.Н. Огороков. — 552 с.	140,00
T01136	Диагностика болезней внутренних органов: Т.10. Диагностика болезней сердца и сосудов / А.Н. Огороков. — 370 с.	104,00
T01138	Диагностика болезней внутренних органов: Т.2. Диагностика ревматических и системных заболеваний соединительной ткани. Диагностика эндокринных заболеваний / А.Н. Огороков. — 568 с.	140,00

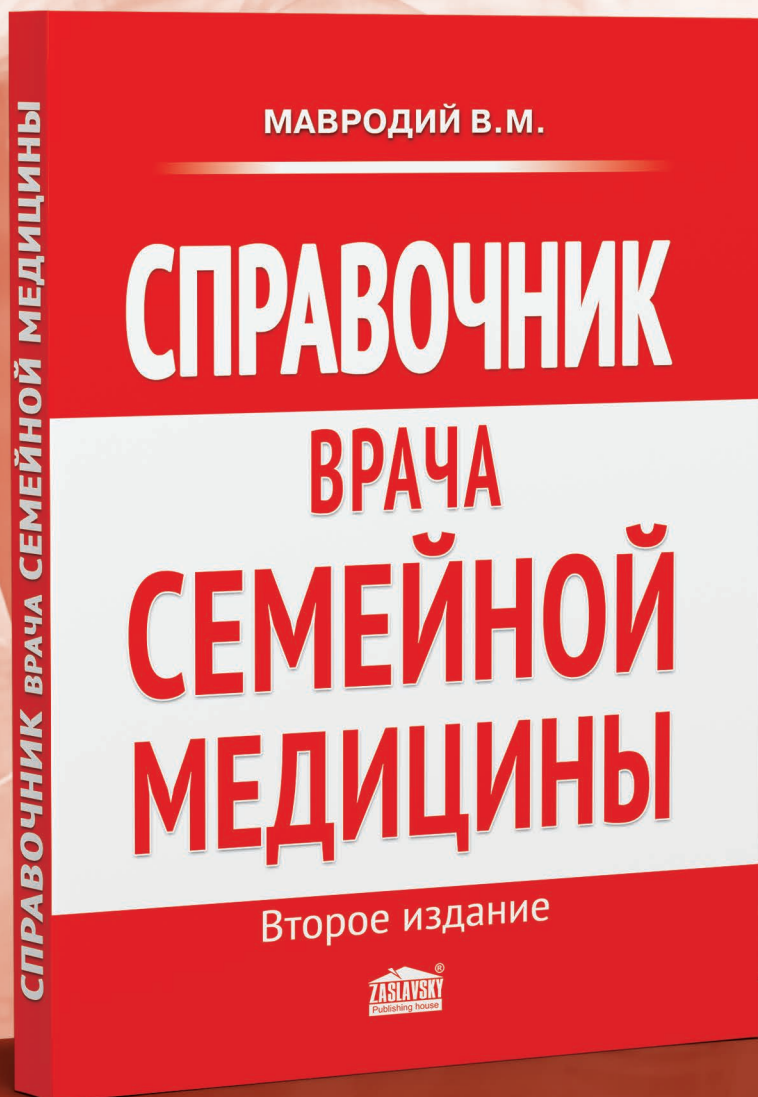
T01139	Диагностика болезней внутренних органов: Т.3. Диагностика болезней органов дыхания / А.Н. Окорочков. — 454 с.	104,00
T01141	Диагностика болезней внутренних органов: Т.5. Диагностика болезней системы крови. Диагностика болезней почек / А.Н. Окорочков. — 498 с.	104,00
T01231	Дислипидемии, атеросклероз и их связь с ишемической болезнью сердца и мозга / Б.М. Липовецкий. — 80 с.	132,00
T01223	Дифференциальный диагноз внутренних болезней. Алгоритмический подход / Хили П. — 280 с.	300,00
T01077	Догляд за хворими і медична маніпуляційна техніка: Навч. посіб. для мед. ВНЗ I–III рів. / Л.С. Савка, Л.І. Разінкова. — 480 с.	120,00
T01085	Заболевания внутренних органов в амбулаторной практике (2-е изд., перераб. и допол.) / Под ред. В.Г. Радченко. — 440 с.	94,00
T01190	Загальна практика — сімейна медицина / Общая практика — семейная медицина / За ред. О.В. Синяченка. — 672 с.	200,00
T01179	Загальний догляд за хворими і медична маніпуляційна техніка: Підручник для мед. ВНЗ I–III рів. акред. — 4-те вид. Затверджено МОЗ / За ред. В.І. Литвиненка. — 424 с.	120,00
T01010	Инфекции и антибиотики / Березняков И.Г. — 448 с.	50,00
T01134	Инфузионно-трансфузионная терапия: руководство / Рагимов А.А., Щербакова Г.Н. — 240 с.	135,00
T01217	История болезни терапевтического больного / Ослопов В.Н. — 112 с.	83,00
T01008	Класифікації внутрішніх хвороб. Діагностичні заходи та алгоритми лікування. Частина I: Кардіологія. Ревматологія (Видання 2-ге) / За ред. В.З. Нетяженка. — 408 с.	65,00
T01213	Классификация болезней. Симптомы и лечение: учебное пособие по английскому языку / Берзегова Л.Ю. — 320 с.	173,00
T01240	Классификация заболеваний внутренних органов / Гордиенко А.В. — 160 с.	189,00
T01230	Клинико-лабораторная диагностика заболеваний печени / Камышников В.С. — 96 с.	50,00
T01207	Клиническая медицина / Форбс, Джексон. — 544 с.	761,00
T01171	Клиническое обследование и оформление истории болезни / Немцов Л.М. — 192 с.	74,00
T01073	Критерии диагностики, современные классификации и лечение заболеваний внутренних органов. Справочное пособие (2-е изд., пер. и доп.) / В.М. Юрлов. — 358 с.	140,00
T01148	Лечение болезней внутренних органов: Т.2. Лечение ревматических болезней. Лечение эндокринных болезней. Лечение болезней почек / А.Н. Окорочков. — 608 с.	104,00
T01149	Лечение болезней внутренних органов: Т.3, кн.1. Лечение болезней сердца и сосудов / А.Н. Окорочков. — 454 с.	104,00
T01150	Лечение болезней внутренних органов: Т.3, кн.2. Лечение болезней сердца и сосудов. Лечение болезней системы крови / А.Н. Окорочков. — 470 с.	140,00
T01114	Лечение сочетанных расстройств / Ф.И.Белялов. — 352 с.	67,00
T01167	Логика клинического диагноза / Один В.И. — 80 с.	82,00
T01044	Медицинская реабилитация (2-е изд.) / В.А. Епифанов. — 352 с.	193,00
T01159	Медицинская реабилитация. Книга 2 / Боголюбов В.М. — 424 с.	169,00
T01247	Медична і соціальна реабілітація, підручник I–III рівня акредитації / Самойленко В.Б. — 463 с.	136,00
T01045	Метаболический синдром / Г.Е. Ройтберг.	224,00
T01157	Метаболический синдром / Маколкин В.И.	106,00
T01218	Метаболический синдром / Фонсека В. — 272 с.	303,00
T01090	Методика обследования терапевтического больного: учеб.пособие / В.В. Скворцов. — 192 с.	50,00
T01235	Міжнародна статистична класифікація хвороб — МКХ-10.	138,00
T01173	Нарушения липидного обмена: руководство / Тот П.П., Мэки К.К. — 272 с.	189,00

**Весь асортимент магазину медичної книги «БУКВАМЕД» на сайті:
WWW.BOOKVAMED.COM.UA**

МАВРОДИЙ В.М.

ДОВІДНИК ЛІКАРЯ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ

РЕКОМЕНДАЦІЇ ДЛЯ САМОРОЗВИТКУ ДЛЯ КВАЛІФІКОВАНИХ ЛІКАРІВ



Для лікарів усіх спеціальностей, сімейних лікарів (загальної практики) та інтернів, які бажають знати і виконувати сучасні рекомендації, протоколи надання медичної допомоги терапевтичного профілю. Ураховані всесвітні, європейські та національні рекомендації асоціацій, організацій і наукових товариств кардіологів, пульмонологів, ендокринологів, гастроентерологів, алергологів, нефрологів, урологів, гематологів, психоневрологів. У наданих матеріалах висвітлені основні нозологічні форми та патології, що зустрічаються в повсякденній роботі лікарів загальної практики і суміжних спеціальностей. Матеріали для додаткового читання включають джерела медичної літератури і електронних ресурсів. Основна мета видання – забезпечення успішної повсякденної практики і спонукання до саморозвитку кваліфікованого лікаря.

Книги можна замовити в інтернет-магазині «Буквамед»

www.bookvamed.com.ua

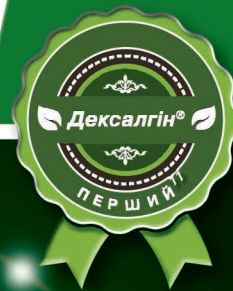
або за телефоном: +38 (067) 325-10-26

БУКВАМЕД
медическая литература

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, вкритої плівковою оболонкою) кожні 4-6 годин або 25 мг (1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою) кожні 8 годин. Додаткова доза не повинна перевищувати 75 мг. Небажані дії препарату можна звести до мінімуму шляхом застосування мінімально ефективних доз протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. Дексалгін® не передбачений для тривалої терапії; лікування триває, поки є симптоми. Одночасний прийом з іншою сполучною речовиною 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. Альфонсо XII, 587, Барселона, 08918 Іспанія. А. Менаріні Мануфактурінг Логістикс енд Сервісес С.р.л. Віа Кампо ді Піле, 67100 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 недостатнє, наприклад, при післяопераційних болях, ниркових коликах 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.** Дорослі. Рекомендована доза становить 50 мг з інтервалом 8-12 годин. При необхідності повторну дозу вводять через 6 годин. Максимальна добова доза не має перевищувати 150 мг. ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ призначений для короточасного застосування, тому його слід застосовувати тільки у період гострого болю (не довше 2 діб). Пациєнтів слід переводити на пероральне лікування анальгетиків, якщо це можливо. Побічні реакції можна скоротити за рахунок застосування найменшої ефективної дози протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. Перед застосуванням розчинити весь вміст 1 пакета у скляній воді та добре перемішати для кращого розчинення. Отриманий розчин слід приймати відразу після приготування. Дексалгін® саше призначений тільки для короточасного застосування, необхідного для усунення симптомів. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту спостерігаються найчастіше. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ від 15.10.2020 №2338.

Виробник. АльфаСігма С.П.А., вул. Енріко Фермі, 1-65020 Аланно (Пескара), Італія.
ДЕКСАЛГІН® САШЕ. Склад: декскетопрофену трометамолу: 1 однодозовий пакет містить декскетопрофену трометамолу 36,90 мг, що еквівалентно декскетопрофену 25 мг. **Лікарська форма.** Транзули 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. Додаткова доза не повинна перевищувати 75 мг. Побічні дії можна звести до мінімуму шляхом застосування мінімально ефективної дози протягом якомога коротшого проміжку часу, необхідного для усунення симптомів. Перед застосуванням розчинити весь вміст 1 пакета у скляній воді та добре перемішати для кращого розчинення. Отриманий розчин слід приймати відразу після приготування. Дексалгін® саше призначений тільки для короточасного застосування, необхідного для усунення симптомів. **Побічні реакції.** Порушення з боку травного тракту спостерігаються найчастіше. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Дексалгін® саше від 13.04.2021 №721.

Виробник. Laboratorios Menarini S.A. Альфонсо 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-Carpene J, et al. Comparison of dextropropofol, propofol and dipyrone in the treatment of renal colic. Clin Drug Invest 2003; 23:139-152. ⁵ Barbano MJ, et al. Clinical pharmacokinetics of dextropropofol. Clin Pharmacokinet 2001; 40:245-262. ⁶ Marengo JL, et al. A multicentre, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of dextropropofol, tramadol and diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis. Clin Drug Invest 2000; 19:247-256. ⁷ Metscher B, et al. Dextropropofol, tramadol and tramadol in acute lumbago. Fortschr Med Orig 2001; 118:147-151. ⁸ Leman P, et al. Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dextropropofol and diclofenac in lower limb injury. Emerg Med J 2003; 20:511-513. ⁹ Ay, MO et al. Comparison of the Analgesic Efficacy of Dextropropofol, Tramadol and Meperidine HCl in the Relief of Renal Colic. American Journal of Therapeutics 2013; May 9, 1-8. ¹⁰ Karaman Y, et al. Efficacy of Dextropropofol, tramadol 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 «Pharmstandart», 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 та 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. ДЕКСАЛГІН® не передбачений для тривалої терапії; лікування триває, поки є симптоми. ДЕКСАЛГІН® ІН'ЄКТ призначений для симптоматичного лікування гострого болю середньої та високої інтенсивності у випадках, коли пероральне застосування препарату недостатнє. 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 анальгетиків, якщо це можливо. ДЕКСАЛГІН® САШЕ призначений тільки для короточасного застосування, необхідного для усунення симптомів.

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29,
тел.: (044) 354-1717, факс: (044) 354-1718