WWW.T-PACIENT.RU

ТРУДНЫЙ ПАЦИЕНТ

№ 14
Том 5, 2007

ОНКОЛОГИЯ

ХИРУРГИЯ

ИММУНОЛОГИЯ

БЕЗОПАСНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ

НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ

ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

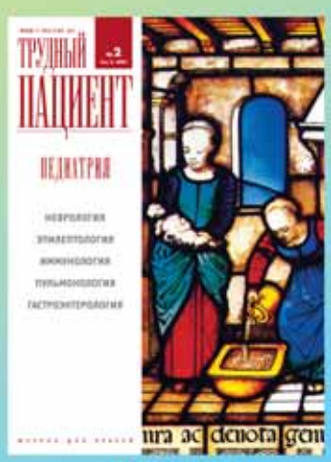
академиздат

издательский дом

УРОЛОГИЯ

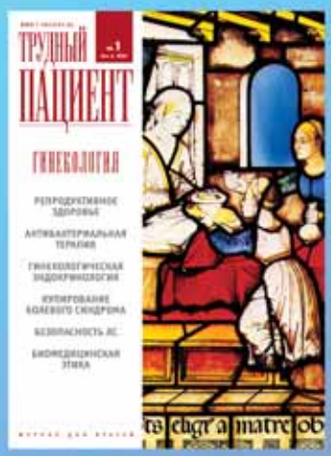
Издательский дом «академиздат»
представляет специализированные издания для практических врачей различных специальностей с оригинальным подходом к подаче материала и уникальной системой рассылки

КАРДИОЛОГИЯ



ПЕДИАТРИЯ

ОНКОЛОГИЯ



ГИНЕКОЛОГИЯ

119002, Москва, а/я 11
Тел. (495) 248-94-54, факс: (495) 241-01-34
e-mail: *info@t-pacient.ru, academizdat@mail.ru*
сайт: *www.t-pacient.ru, www.psychiatry-therapy.ru*

Редакционный совет

Акушерство и гинекология
Е.Н. Андреева, И.В. Кузнецова, А.П. Никонов, В.Н. Серов, А.Л. Тихомиров

Аллергология
Н.И. Ильина, М.Н. Клевцова, В.А. Ревякина, Е.С. Феденко

Венерология и дерматология
В.И. Кисина, М.А. Соловьев, И.А. Чистякова

Гастроэнтерология
Ю.В. Васильев, О.Н. Минушкин, А.И. Парфёнов

Иммунология
Н.И. Ильина, М.Н. Клевцова, А.Е. Шульженко

Кардиология
Д.М. Аронов, Ю.А. Бунин, Г.Е. Гендлин, С.Г. Козлов, О.Д. Остроумова, Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко, Г.И. Сторожаков

Неврология
А.Н. Бойко, Т.Г. Вознесенская, Н.Н. Яхно

Неотложные состояния
А.Л. Вёрткин

Отоларингология
А.И. Крюков, Л.А. Лучихин

Педиатрия
А.Г. Румянцев, Г.А. Самсыгина, И.Н. Захарова, Ю.Г. Мухина

Проктология
В.Г. Румянцев

Психиатрия
А.Б. Смулевич

Пульмонология
Л.И. Дворецкий, Н.П. Княжеская, В.Е. Ноников

Ревматология
В.А. Насонова, Н.А. Шостак

Урология
Л.М. Гориловский, К.И. Забиров

Хирургия
С.З. Бурневич, А.И. Кириенко, В.С. Савельев М.И. Филимонов

Эндокринология
В.В. Фадеев

Тираж сертифицирован Национальной тиражной службой

журнал
«ТРУДНЫЙ ПАЦИЕНТ»
Том 5, № 14, 2007
Свидетельство о регистрации СМИ:
ПИ № 77-14893
Издательский дом «Академиздат»
119002, Москва, а/я 11
e-mail: info@t-pacient.ru, academizdat@mail.ru
Телефон: (495) 241-01-34, 248-94-54

Редакция журнала

генеральный директор	**Быльков М.В.**
главный редактор – руководитель проекта	**Шугурова И.М., к.б.н.**
зав. редакцией	**Смирнова Л.Б.**
коммерческий директор	**Сафронова Н.В.**
руководитель отдела маркетинга	**Авербах Е.М.**
дизайн, вёрстка	**Солодилов Е.В.**

Тираж: 50 000 экз.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов

Содержание

ОНКОЛОГИЯ

Разработка алгоритмов антибактериальной терапии госпитальных инфекций в онкоурологии

С.Д. Митрохин, В.И. Широкорад, А.А. Соколов, Н.П. Забазный

5

Трансдермальный лидокаин (Версатис) в терапии боли у онкологических больных

Г.Р. Абузарова, Б.М. Прохоров, А.С. Соколенов

8

Терапевтические возможности энтерального питания сбалансированной питательной смеси Берламин® Модуляр у онкологических больных

О.А. Обухова

13

ХИРУРГИЯ

Профилактика тромбоэмболических осложнений в хирургии толстой кишки

М.И. Секачева, Н.М. Мудров, П.В. Царьков

19

ИММУНОЛОГИЯ

Селен – впечатляющие итоги и перспективы применения

О.А. Громова, И.В. Гоголева

25

БЕЗОПАСНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Клинико-фармакологические аспекты метаболизма лекарственных средств под действием изофермента цитохрома P-450 CYP2D6

С.В. Чаукина

31

НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Диагностика и принципы лечения острой дыхательной недостаточности на догоспитальном этапе

В.Ш. Доделия

34

На первой полосе обложки витраж Домского собора Милана, Италия (фрагмент)

Излечение от рака может стать реальным через два года

По словам учёных, исцеление онкологических больных может стать реальностью в ближайшие два года благодаря инъекции так называемых иммуноцитов, взятых у других людей.

Американским учёным удалось продвинуться в решении этой проблемы, используя пересадку «сверхмощных» поражающих раковую опухоль клеток, полученных от доноров. Д-р Чжэн Цуй из Медицинской школы при Университете Wake Forest показал в ходе лабораторных экспериментов, что иммуноциты у одних людей могут быть почти в 50 раз эффективнее в борьбе с раком, чем у других людей. Д-р Цуй, чья работа была опубликована в журнале New Scientist, ранее доказал, что клетки мышей, которые неуязвимы для рака, могут быть использованы при лечении новообразований у других мышей.

Эта работа делает возможным использование клеток устойчивой к раку иммунной системы – так называемых гранулоцитов, полученных от доноров, для многократного усиления иммунитета пациента и потенциального излечения. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Соединенных Штатов (FDA) выдало д-ру Цую разрешение на инъекцию сверхмощных гранулоцитов 22 пациентам. Д-р Цуй говорит: «Мы надеемся, что это поможет их излечению. Наши доклинические исследования оказались исключительно успешными. Если этот подход окажется хотя бы наполовину столь же успешным при лечении людей в сравнении с опытами на мышах, это может означать, что половина пациентов будет излечена или, по меньшей мере, получит ещё год-два полноценной жизни».

Профессор Гриббен, иммунолог-онколог из британского исследовательского экспериментального центра при клинике Св. Варфоломея в Лондоне, говорит: «Концепция использования клеток иммунной системы для борьбы с раковыми заболеваниями представляется весьма многообещающей».

Д-р Цуй, который представил свои последние разработки на конференции по геронтологии в Кембридже, получил гранулоциты из организма 100 человек, включая тех, кто болен раком. Когда иммунноциты были смешаны с клетками, поражёнными раком шейки матки, полученными от разных людей, их способность убивать раковые образования резко возросла. Самые «сильные» участники эксперимента «поразили» почти 97 % раковых клеток в течение суток, в то время как наиболее слабые расправились только с 2 %. «Антираковый» потенциал клеток участников эксперимента старше 50 лет оказался ниже среднего уровня, а потенциал уже заболевших раком был ещё ниже. Д-р Цуй отметил, что способность иммунной системы к подавлению раковых клеток может зависеть также от уровня стресса и времени года. Предварительные эксперименты указывают также на возможность пересадки гранулоцитов с большим антираковым потенциалом в организм тех, кто уже болен раком.

В 1999 году профессор Цуй и его коллеги обнаружили самца мыши, который оказался абсолютно устойчивым к смертельно опасным раковым клеткам различных видов. Далее было установлено, что 2000 мышей в 15 поколениях, которые произошли от этой устойчивой к раку мыши, и 40 % потомства унаследовали этот иммунитет.

Что касается иммунной системы, некоторые типы клеток, обеспечивающих «врождённый иммунитет», охраняют организм от вторжения чужеродных клеток, в то время как другие учатся идентифицировать клетки, которые угрожают организму, прежде чем они предпримут «атаку». Учёные, работающие над вакциной от рака, пытаются стимулировать реакцию клеток иммунной системы, что требует некоторого предварительного воздействия на эти клетки. В прошлом году д-р Цуй произвел сенсацию в сообществе учёных-онкологов, когда обнаружил, что гранулоциты являются клетками, ответственными за противораковый иммунитет мышей.

Профессор Гриббен говорит: «Это является сюрпризом, поскольку идет вразрез с нашими представлениями о том, как иммунные клетки сражаются с раком. Это наводит на мысль, что мы часто бываем предвзятыми в наших выводах».

Профессор Цуй вводил гранулоциты, полученные от мыши с сильным иммунитетом, в организм обычной мыши и обнаружил, что это может защитить «обычную» мышь от рака.

Ещё более впечатляющим результатом явилось то, что благодаря этой процедуре заболевание перешло в стадию ремиссии, а затем животное было полностью излечено в течение нескольких недель. Похоже на то, что однократное введение таких клеток делает организм большинства мышей устойчивым к раку на всю последующую жизнь.

Профессор Гриббен предупреждает исследователей в Соединенных Штатах о соблюдении мер предосторожности, чтобы избежать попадания в организм клеток других иммунных систем от донора, т. к. существует риск возникновения реакции «трансплантант против хозяина», которая может привести к необратимым последствиям.

Источник: Inopressa.ru

Новый шаг в обезболивании

Скоро на мировом фармацевтическом рынке появится новая лекарственная форма бупивакаина, которая позволит вывести на новый уровень обезболивание в послеоперационный период.

Ирландская фармацевтическая компания Инноколл (Innocoll, Inc.) закончила первый этап второй фазы клинических испытаний нового препарата с действующим веществом бупивакаином. Препарат представляет имплантант на коллагеновой основе, созданной по запатентованной технологии компании Инноколл, который предназначен для обеспечения местного обезболивания в первые дни после операций на брюшной полости, грудной клетке, половых органах и позвоночнике. Имплантант можно размещать глубоко в операционной ране и непосредственно под швом для достижения лучшего анальгезирующего эффекта. Бупивакаин, которым пропитан имплантант, выделяется на протяжении 96 часов после установки, после чего коллагеновая основа препарата полностью растворяется в тканях организма.

Исследование проходило в госпитале Вехам Парк в Великобритании. Во время операций по удалению матки пациенткам устанавливали имплантант для обеспечения местной послеоперационной анальгезии. Исследование подтвердило, что имплантант обеспечивает обезболивание в течение примерно 96 часов после операции и уменьшает зависимость пациентов от морфина. Более того, было показано, что удовлетворительного эффекта удаётся достичь даже при сравнительно низких дозах бупивакаина в имплантанте – 150 мг.

Новая лекарственная форма обеспечит хорошее местное обезболивание, что позволит существенно сократить дозы дополнительных анальгетических средств.

paininfo.ru

Разработка алгоритмов антибактериальной терапии госпитальных инфекций в онкоурологии

С.Д. Митрохин, В.И. Широкорад, А.А. Соколов, Н.П. Забазный

Московская городская онкологическая больница № 62

Введение

Частое развитие инфекционных процессов типично для больных злокачественными новообразованиями. В 80-х годах прошлого века инфекция являлась непосредственной причиной смерти 87 % больных лимфомами и 93 % больных солидными опухолями [3].

Можно выделить несколько факторов, предрасполагающих к более частому развитию инфекции у онкологических больных, и хотя большинство из них связано с влиянием злокачественной опухоли на организм, отчасти они обусловлены и проводимым лечением. Так, хирургическое лечение, химиотерапия и облучение влияют на состояние естественных анатомических барьеров, обеспечивающих устойчивость организма к инвазии инфекционных агентов из внешней среды, или изменение патогенности представителей микрофлоры, постоянно обитающих на коже и слизистых оболочках. Следует добавить, что химиотерапия и облучение угнетают воспалительную и иммунную реакции организма больного. Кроме того, выздоровление от тяжёлых инфекционных процессов у большинства больных зависит от способности их организма отвечать на действие инфекции увеличением продукции гранулоцитов. Поэтому, реакция больных с гранулоцитопенией и сопутствующим инфекционным заболеванием на терапию антибиотиками, как правило, является субоптимальной. Поскольку нейтропения является состоянием, характерным для больных, получающих лечение по поводу злокачественного новообразования, риск развития инфекционного осложнения этих пациентов является практически постоянным.

Причём наиболее часто, по данным анализа, выполненного 20 лет назад [3], у онкологических больных развивается генерализованная инфекция, госпитальная пневмония (ГП) и инфекция мочевыводящих путей (ИМП).

По результатам мониторинга за внутрибольничными инфекциями (ВБИ), проводимого в нашей клинике с 2001 года, генерализованная инфекция имела место значительно реже [1], а ИМП, наряду с ГП, является одной и основных причин тяжёлых осложнений и смерти при онкологических заболеваниях и, в частности, при инвазивном раке мочевого пузыря [2].

Целью настоящей работы являлся анализ лечебного процесса больных в отделении онкоурологии Московской городской онкологической больницы № 62 за 2005–2006 гг., у которых были зарегистрированы случаи возникновения ИМП.

Материал и методы

Проанализированы результаты лечения больных за 2005–2006 гг., у которых возникла послеоперационная ИМП. За данный период в отделении пролечено 1387 человек (в 2005 г. – 630 человек, в 2006 г. – 757). Хирургическое вмешательство выполнено у 1051 пациента (в 2005 г. – у 478 , в 2006 г. – у 573). Исследованию были подвергнуты 3 группы пациентов с самыми частыми нозологическими формами опухолей онкоурологических локализаций: опухоль почки, опухоль мочевого пузыря, опухоль предстательной железы. При этом не учитывались малые объёмы хирургических вмешательств. Всем пациентам с ИМП обязательно проводилось микробиологическое исследование полученного от них образца мочи. В исследование включались штаммы клинически значимых патогенов. От каждого пациента было получено не более одного штамма того или иного микроорганизма.

Посев клинического материала проводился по общепринятой международной схеме [4]. Идентификацию выделенных микроорганизмов осуществляли с использованием полуавтоматического анализатора «ATB Expression» и автоматического анализатора «VITEK 2» фирмы bioMerieux (Франция). Исследование чувствительности проводили дискодиффузионным методом в соответствии с рекомендациями NCCLS [5] на агаре Мюллера–Хинтон и методом серийных разведений на анализаторе «VITEK 2». Определение продукции бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) у выделенных штаммов грамотрицательных бактерий проводилось с помощью тест-системы «ATB BLSE» и тест-системы «AST – N020» к анализатору «VITEK 2» фирмы bioMerieux (Франция). Интерпретацию данных о чувствительности выделенных штаммов к антибиотикам, полученных диско-диффузионным методом, осуществляли в соответствии с требованиями NCCLS [5]. Интерпретация аналогичных данных, но полученных методом серийных разведений, проводилась автоматически экспертной программой анализатора «VITEK 2». Для осуществления внутреннего контроля качества лабораторного анализа использовались следующие тест-штаммы:

- *Escherichia coli* ATCC 25922;
- *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853;
- *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

Результаты исследования

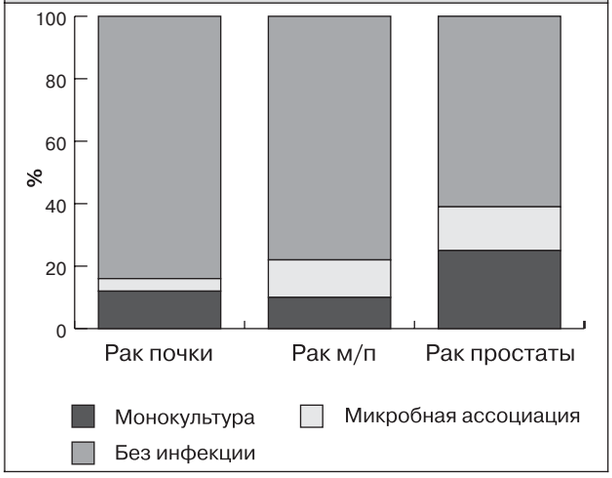
В первую группу вошли все больные с опухолями почек, по поводу которых выполнены операции. Вторая группа была представлена пациентами с опухолями мочевого пузыря, которым выполнены резекции мочевого пузыря (трансуретральная резекция мочевого пузыря, открытая резекция мочевого пузыря). В эту группу не включены радикальные цистэктомии, поскольку эта категория требует нестандартных схем антибактериальной терапии (АБТ), а использования комплексных схем АБТ, включающих в себя не только антибиотики, но и другие фармацевтические препараты. Третью группу составили больные после радикальных простатэктомий (табл. 1).

Из таблицы 1 видно, что минимальная заболеваемость ИМП в послеоперационном периоде отмечена у больных, которым выполнены операции на почках. Это обусловлено анатомическими и физиологическими особенностями. Больные после радикальной простатэктомии имели максимальное число инфекционных осложнений, что связано с объёмом хирургического вмешательства и длительным дренированием мочевого пузыря в послеоперационном периоде. Пациенты, которым выполнены щадящие операции на мочевом пузыре, составили промежуточную группу.

Таблица 1. Уровень заболеваемости послеоперационными ИМП в 2005–2006 гг.

Параметры	Рак почки		Рак мочевого пузыря		Простатэктомия	
	2005 г.	2006 г.	2005 г.	2006 г.	2005 г.	2006 г.
Количество оперированных больных	140	164	135	126	32	45
Количество больных с ИМП	14	18	32	25	15	15
Уровень заболеваемости ИМП, %	10 %	11 %	24 %	20 %	47 %	33 %
Общий уровень заболеваемости ИМП, %	11 % (32 из 204)		22 % (57 из 261)		39 % (30 из 77)	

Рис.1. Количественная характеристика этиологических агентов ИМП



При бактериологическом исследовании образца мочи от 119 пациентов с ИМП были выделены 207 грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. 103 штамма были выделены в виде монокультуры, остальные 104 штамма были выделены от больных в виде 2 или 3-членных микробных ассоциаций.

Было установлено следующее: при раке почки бактерии выделялись преимущественно в виде монокультуры (79 %); при раке предстательной железы – примерно одинаковое соотношение монокультур и микробных ассоциаций (56 и 44 % соответственно), а при раке мочевого пузыря превалировали микробные ассоциации (63 %) (рисунок).

Во всех группах больных выделялись штаммы как грамотрицательной, так и грамположительной микрофлоры. Качественная характеристика возбудителей ИМП представлена в таблицах 2, 3.

Как видно из представленных в таблицах 2, 3 данных, у больных раком почки выделено 38, раком мочевого пузыря – 112, раком предстательной железы – 57 штаммов как грамположительной, так и грамотрицательной микрофлоры. Подавляющее большинство штаммов при раке почки оказались штаммами синегнойной палочки (69 %), на втором месте – штаммы энтерококков (18 %). При раке мочевого пузыря и предстательной железы ведущего этиологического агента ИМП выявлено не было. Наиболее часто от этой категорий больных выделялась синегнойная палочка (33 % в обеих группах), энерококки (25 % при раке мочевого пузыря и 21 % при раке предстательной железы), клебсиелла (21 % при раке мочевого пузыря и 19 % при раке предстательной железы).

Среди выявленных госпитальных штаммов нами были обнаружены множественноустойчивые к антибиотикам штаммы бактерий – этиологических агентов ИМП (табл. 4).

Как видно из представленных данных, при раке почки в пуле синегнойной палочки – основного этиологического агента ИМП, 35 % штаммов к антибактериальным препаратам оказались множественноустойчивыми, среди энтерококков таковых было выявлено 43 %.

Все штаммы клебсиелл, выделенные от больных с ИМП, были множественноустойчивыми, а вот среди штаммов кишечной палочки и золотистого стафилококка таковых не оказалось.

При раке мочевого пузыря в пуле синегнойной палочки только 14 % штаммов оказались множественноустойчивыми к антибактериальным препаратам, среди энтерококков таковых было 43 %, среди штаммов клебсиелл – 42 %, среди штаммов кишечной палочки – 33 %, в популяциях других микроорганизмов – этиологических агентов ИМП – таковых не оказалось.

При раке предстательной железы в пуле синегнойной палочки только 11 % штаммов оказались множественноустойчивыми к антибактериальным препаратам, среди штаммов клебсиелл таковых оказалось18 %, среди энтерококков – 33 %, среди штаммов золотистого стафилококка – 33 %,

Таблица 2. Качественная характеристика грамотрицательных этиологических агентов ИМП

Нозология	Грамотрицательная микрофлора, количество (n)/Удельный вес бактерий в общем пуле						
	P. aeruginosa	*K. pneumoniae*	*E. coli*	*Enterobacter* spp.	*Citrobacter* spp.	*Proteus* spp.	*Serratia* spp.
Рак почки	26/69	2/5	2/5	–	–	–	–
Рак мочевого пузыря	37/33	24/21	6/5	2/2	2/2	1/1	2/2
Рак предстательной железы	19/33	11/19	6/12	1/1,8	–	–	–

Таблица 3. Качественная характеристика грамположительных этиологических агентов ИМП

Нозология	Грамположительная микрофлора, количество (n)/Удельный вес бактерий в общем пуле, %		
	E. fecalis	*S. aureus*	*Candida* spp.
Рак почки	7/18	1/3	–
Рак мочевого пузыря	28/25	3/3	7/6
Рак предстательной железы	12/21	6/11	2/4

Таблица 4. Качественная характеристика этиологических агентов ИМП с учётом полирезистентных штаммов

Нозология	Удельный вес множественнорезистентных штаммов бактерий в их пуле									
	грамотрицательная микрофлора						грамположительная микрофлора			
	P. aeruginosa		*K. pneumoniae*		*E.coli*		*E. fecalis*		*S. aureus*	
	количество	%	количество	%	количество	%	количество	%	количество	%
Рак почки	9	35	2	100	–	–	3	43	–	–
Рак м/п	5	14	10	42	2	33	12	43	–	–
Рак простаты	2	11	2	18	–	–	4	33	2	33

Таблица 5. Антибиотикограмма множественнорезистентных бактерий – этиологических агентов ИМП

Название микроорганизма	Антибиотики	
	Штамм устойчив	Штамм чувствителен
P .aeruginosa	Тикарциллин, пиперациллин, ципрофлоксацин, гентамицин, амикацин, цефепим	Меропенем, имипенем, цефтазидим
E .fecalis	Бензилпенициллин, ампициллин, амоксициллин, гентамицин (высокая резистентность), стрептомицин (высокая резистентность), доксициклин, левофлоксацин	Ванкомицин
K. pneumoniae	Амоксициллин, цефазолин, цефуроксим, цефтриаксон, цефепим, гентамицин, амикацин, ципрофлоксацин	Имипенем/циластатин, цефоперазон/сульбактам

а в популяциях других микроорганизмов – таковых не оказалось.

В таблице 5 представлены наборы антибактериальных препаратов, к которым *in vitro* были устойчивы или, наоборот, чувствительны выше описываемые штаммы бактерий.

Как видно из представленных данных, множественноустойчивые штаммы синегнойной палочки и клебсиелл сохраняли чувствительность только к карбапенемам и защищённым цефалоспоринам III поколения, аналогичные штаммы энтерококка были чувствительны только к гликопептидам.

На основе проведённых исследований нами были разработаны алгоритмы рациональной антибактериальной терапии больных с возникшими в послеоперационном периоде осложнениями в виде ИМП в зависимости от заболевания и выполненного хирургического вмешательства (табл. 6).

Выводы

1. Проведённое исследование показало, что удельный вес послеоперационных ИМП у больных самыми распространёнными в онкоурологии заболеваниями оказался высоким у больных после радикальной простатэктомии – 39 %, у больных с раком мочевого пузыря – 22 % и у больных с раком почки – 11 %.

2. Для рака почки оказалось характерным преобладание монокультур (79 %), в то время как при раке мочевого пузыря превалировали микробные ассоциации (63 %). Рак предстательной железы занял промежуточное положение (монокультуры – в 56 % случаев).

3. Ведущим этиологическим агентом ИМП при раке почке оказались штаммы синегнойной палочки (69 %). При раке мочевого пузыря и предстательной железы ведущего этиологического агента ИМП выявлено не было. Наиболее часто от этой категории больных выделялась синегнойная палочка (33 % в обеих группах), энтерококки (25 % при раке мочевого пузыря и 21 % при раке предстательной железы), клебсиелла (21 % при раке мочевого пузыря и 19 % при раке предстательной железы).

4. Исследование показало, что у больных раком почки и предстательной железы удельный вес полирезистентных штаммов в пуле выделенных микроорганизмов не превышал 25 %, в то время как при раке мочевого пузыря этот показатель приблизился к 50 %.

5. Анализ полученных данных позволил разработать алгоритмы рациональной антибактериальной терапии ИМП:

- в качестве стартовой терапии у больных с раком почки рекомендуется использовать цефалоспорин III поколения с антисинегнойной активностью – цефтазидим в монотерапии, либо в виде комбинированной терапии с гликопептидами (ванкомицин);
- в качестве стартовой терапии у больных с раком мочевого пузыря рекомендуется использовать комбинацию двух препаратов: защищённого цефалоспорина III поколения с антисинегнойной активностью – цефоперазона/сульбактама с гликопептидом – ванкомицином;
- в качестве стартовой терапии у больных после радикальной простатэктомии мы рекомендуем использовать цефалоспорин IY поколения – цефепим в режиме монотерапии, либо в виде комбинированной терапии с гликопептидами (ванкомицин).

Литература

1. *Митрохин С.Д.* Инфекции в онкологической клинике: актуальность, диагностика, профилактика и лечение // Фарматека. 2003; 13: 26–33.

2. *Митрохин С.Д., Соколов А.А., Минаев В.И. и др.* Применение антибиотиков широкого спектра действия в терапии инфекционных осложнений после радикальных операций по поводу инвазивного рака мочевого пузыря // Российский онкологический журнал. 2005; 4: 39–42.

3. *Родригес В., Кетчел С.Дж.* Острые инфекционные процессы у больных злокачественными новообразованиями. Срочная медицинская помощь в онкологии / Под ред. Дж. У. Ярбо, Р. С. Борнстейна. Пер. с англ. М.: «Медицина», 1985; 264–291.

4. *Reisner B.S., Woods G.L.,Thomson R.B. et al.* Specimen Processing. In Mannual of Clinical Microbiology / eds. Murray P.R., Baron E.J., Pfaller M.A. et al. 7th ed., Washington.1999.

5. National Committee for Clinical Laboratory Standarts 2003. M100-S13 (M2) Disk Diffusion Eleventh informational Suppl. NCCLS.

Таблица 6. Алгоритмы рациональной антибактериальной терапии послеоперационных нозокомиальных инфекций мочевыводящих путей у больных с раком почки, мочевого пузыря и предстательной железы

Нозология	Основные возбудители	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Примечания
Рак почки	*P. aeruginosa, E. faecalis*	Цефтазидим в/в 2 г 3 р/сут Амоксициллин в/в 1,2 г 3 р /сут или перорально 625 мг 3 р/сут + гентамицин в/м, в/в 3–5 мг/кг 1 р/сут	Имипенем/циластатин в/в 1 г 3 р/сут Меропенем в/в 1 г 3 р/сут Ванкомицин в/в 1 г 2 р/сут	При аллергии на бета-лактамы – левофлоксацин
Рак мочевого пузыря	Полимикробная этиология *P. aeruginosa, E. faecalis* Enterobacteriaceae *S. aureus*	Цефоперазон 4 г 2 р/сут + ванкомицин 1 г 2 р/сут	Имипенем в/в 1 г 3 р/сут Меропенем в/в 1 г 3 р/сут Ванкомицин в/в 1 г 2 р/сут	При аллергии на бета-лактамы – левофлоксацин. Более 40 % штаммов энтеробактерий – гиперпродуценты бета-лактамаз расширенного спектра. Более 40 % штаммов энтерококков – устойчивы к аминопенициллинам
Рак предстательной железы	Полимикробная этиология *P. aeruginosa,* *K. pneumoniae,* *E. coli, E. faecalis, S. aureus*	Цефепим в/в 2 г 2 р/сут Амоксициллин/клавуланат в/в 1,2 г 3 р/сут или перорально 625 мг 3 р/сут + гентамицин в/м, в/в 3–5 мг/кг 1 р/сут	Имипенем/циластатин в/в 1 г 3 р/сут Меропенем в/в 1 г 3 р/сут Ванкомицин в/в 1 г 2 р/сут	При аллергии на бета-лактамы – левофлоксацин

Трансдермальный лидокаин (Версатис) в терапии боли у онкологических больных

Г.Р. Абузарова, Б.М. Прохоров, А.С. Соколенов

МНИОИ им. П.А. Герцена, Москва

В мире более 24,6 млн. человек имеют диагноз рак, при этом ежегодно регистрируется около 11 млн. новых случаев злокачественных новообразований. По результатам последнего и наиболее полного на сегодняшний день исследования специалисты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) заявили, что к 2020 году уровень заболеваемости раком может повыситься до 15 миллионов новых случаев в год, а смертность до 10,3 млн. В России, по последним данным 2006 года, на учёте у онкологической службы состоит около 2,5 млн. пациентов; ежегодно вновь выявляется около 0,5 млн. больных, а умирает около 300 тысяч, при этом ежегодный прирост заболеваемости составляет 1,3 % [7].

Считается, что от 30 до 60 % онкологических пациентов при первом визите к врачу предъявляют жалобы на боль различной интенсивности и локализации. Их причиной могут быть непосредственно опухолевый процесс (объёмное образование, опухолевая язва и др.) или его осложнения (лимфостаз, патологический перелом и др.). Успешная противоопухолевая терапия в большинстве случаев приводит к регрессии болевого синдрома, но иногда в 12–20 % случаев боль сопровождает противоопухолевое лечение и даже на какое-то время усиливается. Таким образом, проблема терапии боли как при проведении противоопухолевого лечения, так и при его осложнениях, а также на стадии генерализации злокачественных новообразований достаточно актуальна. Из приведённых выше цифр понятно, что она касается миллионов пациентов.

С целью оптимизации и упрощения сложных схем фармакотерапии боли для практикующих врачей в 1986 году ВОЗ издала руководство «Cancer Pain Relief», в котором в виде трехступенчатой «лестницы обезболивания» представлена терапия онкологической боли [6]. Сейчас эта методика стала уже классической и с успехом применяется во всем мире. За период, прошедший с момента первого (1986 г.) и второго издания (1996 г.) этого всемирно признанного алгоритма по фармакотерапии онкологической боли, многое изменилось. Появились новые направления в терапии боли, новые анальгетические препараты в удобных неинвазивных формах, позволяющие улучшить качество жизни и онкологических больных и, соответственно, их близких.

Одним из этих новых анальгетических препаратов, появившихся за последнее время, является трансдермальная терапевтическая система лидокаина. Препарат впервые появился в 1999 году в США под названием Лидодерм. Россия стала второй страной, где он начал применяться с 2006 года под названием Версатис.

Лидокаин известен достаточно давно как периферический анестетик и антиаритмическое средство. Механизм действия основан на способности препарата блокировать натриевые каналы на поверхности нейронов (и мембранах кардиомиоцитов), что ведёт к изменению их биоэлектрической активности и стабилизации, снижает способность нервных клеток к генерированию спонтанных нервных импульсов, уменьшает продолжительность потенциала действия и эффективного рефрактерного периода в волокнах Пуркинье, подавляет их автоматизм. Лидокаин, как анестетик, широко применяется в терминальной (поверхностной), инфильтрационной, проводниковой, спинномозговой (эпидуральной) анестезии, при блокаде периферических нервов и нервных узлов в хирургии, неврологии, офтальмологии, стоматологии и др. областях медицины.

В онкологической клинике местные анестетики применяются давно и часто (блокады нервов, сплетений, при поверхностной анестезии), главным образом, для терапии острых состояний. Как правило, применяются инъекционные способы введения препаратов. Для терапии хронической боли эти методы достаточно травматичны и нецелесообразно применять их длительно. Лидокаин наравне с анестезином применятся при острых болевых реакциях, сопровождающих мукозиты, изъязвления и дефекты слизистых оболочек при проведении лучевой или химиотерапии.

Известны работы, где лидокаин с успехом применяли внутривенно для терапии боли, вызванной постгерпетической невралгией. Лидокаин при этом вводят капельно в течение 40–60 мин в дозе 5 мг/кг в 100–200 мл изотонического раствора. Длительность курса – от одной до трёх недель. Такая терапия достаточно рискованна из-за системного действия лидокаина на сердечно-сосудистую систему; её проведение возможно только в условиях стационара у «сохранных» пациентов, не имеющих сопутствующей кардиальной патологии, без дефицита водного баланса, с сохранной функцией печени. Таким образом, трудно представить возможность широкого применения этого метода у пожилых больных и, тем более, у онкологических пациентов. Применение лидокаина в виде крема или распыление препарата на слизистые оболочки в виде аэрозоля даёт быстрый, но кратковременный эффект [5, 9, 10].

Тем не менее, остаётся необходимость в применении лидокаина для терминальной (поверхностной) аналгезии в течение длительного отрезка времени, но без его системного воздействия на сердечно-сосудистую систему. Именно эти два необходимых и отчасти взаимоисключающих качества сочетает в себе трансдермальная система Версатис.

Интересен факт, что автором идеи трансдермального применения лидокаина является фармацевт H. Hind, который пытался облегчить боль своей супруге, длительное время страдающей постгерпетической невралгией. Она плохо переносила внутривенные инфузии лидокаина, а системные таблетированные препараты ей не помогали. В результате H. Hind предложил прикладывать к коже особую ткань, пропитанную лидокаином. Таким образом, при аппликации действие лидокаина продлевалось на несколько дней. Этот же принцип положен в основу действия пластыря с лидокаином – ТТС Версатис. [2].

ТТС выпускается в виде пластин размером 10 × 14 см, которые содержат 700 мг лидокаина. Пластины аппликируются к сухой неповреждённой коже, при этом абсорбция лидокаина состав-

ляет около 3 % от общего количества лидокаина в пластине, а степень всасывания не зависит от функциональных возможностей пациента.

Лидокаин, постепенно высвобождающийся из пластины, создает клинически значимую концентрацию только лишь в поверхностных слоях кожи, где находятся рецепторы, воспринимающие боль и изменение температуры [1, 5]. Считается, что лидокаин при трансдермальной диффузии в ткани избирательно действует только на те участки нервных волокон и болевых рецепторов, которые имеют повышенную плотность активизированных натриевых каналов на своей поверхности. В этом случае лидокаин взаимодействует с патологически активными субстанциями, которые участвуют в формировании нейропатической боли. Вступая в контакт с натриевыми каналами, лидокаин блокирует избыточное поступление ионов натрия внутрь нервного волокна и, тем самым, снижает его биоэлектрическую активность, что сопровождается уменьшением генерации болевых импульсов с периферии, снижением скорости проведения импульсов по ноцицептивным А-дельта и С-волокнам, уменьшением количества эктопических импульсов и патологического болевого потока в целом [4, 5, 11].

Поскольку концентрация лидокаина в тканях достаточно низкая, при которой проводимость по более толстым А-бета тактильным волокнам практически не изменяется, обезболивающий эффект ТТС Версатис не сопровождается потерей кожной чувствительности и неприятными ощущениями онемения, что способствует лучшему качеству жизни больных.

ТТС с лидокаином, как правило, рекомендуется накладывать в течение суток на 12 часов, что важно для поддержания нормального состояния кожи при длительном использовании. Обезболивающий эффект часто начинается в пределах 30 минут после прикрепления пластины, нарастает в течение 4 часов и затем поддерживается все то время, пока пластина прикреплена к коже. Лидокаин практически не проникает в более глубокие слои кожи, где под слоем базальной мембраны проходят кровеносные сосуды, поэтому попадание лидокаина в системный кровоток сведено к минимуму. В подтверждение этого в литературе [13] описан уникальный клинический случай, когда онкологический пациент с диагнозом хондробластической остеосаркомы ягодичной области, сопровождавшейся тяжёлым болевым синдромом с нейропатическим компонентом и болью интенсивностью 6–8 баллов (по 10-балльной шкале), получал морфин 180 мг/сут, амитриптилин – 50 мг/сут, габапентин – 2700 мг/сут. Фармакотерапия снижала остроту боли до 4–6 баллов, но при добавлении к ней двух пластин ТТС лидокаина боль уменьшилась до терпимой и оценивалась пациентом в 2–4 балла. Спустя 5 мес., при прогрессировании опухоли усилилась и боль, несмотря на получаемую пациентом системную терапию. Значительно увеличилась и площадь аллодинии (жгучая нестерпимая боль при лёгком прикосновении к коже), в связи с чем пациенту увеличили количество ТТС лидокаина с 2-х до 4-х пластырей, а длительность аппликации – до 16 часов. Спустя ещё один месяц аллодиния охватывала почти всю поверхность ноги и ягодицы, и пациент увеличил самостоятельно количество ТТС лидокаина до 10 пластин, а длительность аппликации – до 24 часов. Таким образом, он более чем в 3 раза превысил максимально разрешённое количество пластырей и в 2 раза увеличил время экспозиции пластин. Несмотря на это, уровень лидокаина в плазме крови у больного составил 0,47 мкг/мл, что в 3–10 раз ниже концентрации, вызывающей

Версатис®

Трансдермальная терапевтическая система с 5% лидокаином

Единственный местный анальгетик

Стойкий обезболивающий эффект в течение 24 часов при однократном применении в сутки

Действует местно без развития системных эффектов

Гарантия безопасного лечения при длительном использовании

Простая аппликация на место боли

Дарит свободу от боли!

Доказанная эффективность для лечения нейропатической боли, в том числе боли в спине и постгерпетической невралгии

Краткая информация по медицинскому применению препарата Версатис®
Трансдермальная терапевтическая система (ТТС) матричного типа, содержащая лидокаин.
Состав. Одна ТТС содержит лидокаина 700 мг в качестве активного вещества. **Показания к применению.** Болевой синдром при вертеброгенных поражениях, миозит, постгерпетическая невралгия. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к любому компоненту ТТС, нарушение целостности кожных покровов в месте наложения ТТС. **Побочное действие.** Аллергические реакции: аллергический контактный дерматит (гиперемия в месте нанесения, кожная сыпь, крапивница, зуд), ангионевротический отек. Жжение в месте аппликации. **Условия отпуска из аптек.** Отпускается по рецепту врача.
Регистрационное удостоверение ЛС-001775 от 14.07.2006 г.

За дополнительной информацией обращайтесь в ООО «Грюненталь»
по адресу: 127137, Москва, ул. Правды, 26;
тел. (495) 648-95-01, факс (495) 648-95-03; info@grunenthal.ru

GRÜNENTHAL

терапевтический эффект (системное действие препарата развивается при концентрации его в плазме крови 1,5–5 мкг/мл). Концентрация лидокаина в плазме крови при обычном применении ТТС (не более 3-х пластин на 12 часов в сутки) оказывается в 20 раз ниже терапевтической концентрации препарата и в 60 раз ниже токсической. Это говорит о высокой безопасности применения лидокаина в форме ТТС и отсутствии системного действия. Следует отметить, что при длительном использовании ТТС с лидокаином концентрация действующего вещества в плазме остается стабильной – нет эффекта его накопления. Таким образом, благодаря особенностям фармакокинетики трансдермальный лидокаин востребован не только в неврологической клинике, но и при терапии боли у наиболее тяжёлого контингента пациентов – в онкологии.

Как уже говорилось выше, в онкологической практике боль является наиболее частой жалобой, которую предъявляют пациенты. У многих из них причиной боли являются дисфункция нервной системы, которая вызвана опухолевым заболеванием или противоопухолевой терапией. Это могут быть нейропатические и смешанные (ноцицептивные и нейропатические) болевые синдромы. В среднем, 15–35 % больных имеют нейропатическую боль. Прогрессирование злокачественного новообразования, как правило, сопровождается усилением боли, и поэтому среди больных с генерализованными формами опухолей число пациентов с нейропатической болью повышается с 15 до 75 % [1, 3]. Как правило, это опухолевые повреждения периферических нервов и ЦНС, осложнения опухолевого процесса, осложнения противоопухолевого лечения (оперативного, химио- или лучевой терапии), системные метаболические нарушения. Злокачественные новообразования и их осложнения (чаще всего компрессия или повреждение периферических нервов) в 72 % случаев являются непосредственной причиной этого вида боли, а у 12 % больных причиной возникновения боли является противоопухолевая терапия. Главными критериями проявления нейропатического компонента в общем сенсорном комплексе болевого синдрома являются:

1. Достаточно яркая клиническая картина:
   - жалобы на простреливающие острые пронзающие (ланцирующие) боли;
   - боль как от удара электротоком;
   - наличие необычных сенсорных ощущений (ползанье мурашек, насекомых, чувство битого стекла и др.);
   - наличие локальных симптомов ослабления или усиления чувствительности (тактильной, температурной, болевой);
   - жгучая боль в ответ на лёгкое прикосновение или изменение температуры (тактильная или температурная аллодиния).
2. Локализация этих сенсорных расстройств в зоне повреждённого нерва.
3. Неэффективность НПВС или недостаточная эффективность опиоидных анальгетиков.

Нейропатическая боль, длящаяся долгое время, изнуряет, ослабляет и без того страдающих от опухолевого процесса пациентов, лишает их сна, аппетита, резко снижает качество их жизни. Для терапии нейропатической боли в онкологической практике применяется системная фармакотерапия, включающая трициклические антидепрессанты, современные антиконвульсанты (габапентин, прегабалин), опиоиды (оксикодон, трамадол, бупренорфин, фентанил и др.), а также местные анестетики, к которым относится ТТС лидокаина версатис [12].

С учётом доказанной эффективности ТТС лидокаиновых пластин целым рядом клинических исследований при терапии невропатических болевых синдромов, а также принимая во внимание данные об их безопасности, представленные в ряде публикаций и рекомендаций по лечению нейропатической боли, мы в своей практике применяли ТТС Версатис именно у тех пациентов, которые предъявляли жалобы на поверхностные сенсорные расстройства, связанные с повышенной болевой или извращённой кожной чувствительностью. Такие расстройства возникают часто в послеоперационном периоде после выполнения радикальных онкологических операций, сопровождающихся обширной лимфодиссекцией и пересечением отдельных ветвей периферических нервов. Нередко сама опухоль и конгломераты пораженных её метастазами лимфатических узлов интимно прилежат к сосудисто-нервным пучкам, врастают в мышечные массивы, кости или нервные сплетения. Удаление этих новообразований сопровождается обширной травмой тканей, в том числе и нервных волокон. После этих операций возможно развитие разнообразной неврологической патологии – как симптомов усиления, так и

Информация о препарате

ВЕРСАТИС (Грюнталь ГмбХ, Германия)
Лидокаин
Терапевтическая система трансдермальная (ТСТ) 700 мг

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ
Версатис является местноанальгезирующим препаратом, содержащим анестетик – лидокаин, производное ацетамида. Обладает мембраностабилизирующей активностью, вызывает блокаду натриевых каналов возбудимых мембран нейронов. При местном применении не оказывает раздражающего действия на ткани, в рекомендованных дозах не влияет на сократимость миокарда и не замедляет атрио-вентрикулярную проводимость. При местном применении на неповреждённую кожу возникает терапевтический эффект, достаточный для снятия болевого синдрома без развития системного эффекта.

ФАРМАКОКИНЕТИКА
Количество абсорбирующегося из препарата лидокаина составляет 3 ± 2 % от общего количества, входящего в состав ТСТ. Не менее 95 % (665 мг) лидокаина остаётся в использованной ТСТ. Максимальная концентрация в крови – 0,13 мкг/мл при накладывании 3 ТСТ в течение 12 часов. Связь с белками плазмы – 50–80 %. Распределяется быстро (период полувыведения фазы распределения – 6–9 мин), сначала поступает в хорошо кровоснабжаемые ткани, затем в жировую и мышечную ткани. Проникает через гемато-энцефалический и плацентарный барьеры, секретируется с материнским молоком (40 % от концентрации в плазме матери). Метаболизируется в печени (на 90–95 %) с участием микросомальных ферментов с образованием фармакологически активных метаболитов. При заболеваниях печени интенсивность метаболизма снижается и составляет от 50 % до 10 % от нормальной величины. Выводится с желчью и почками (до 10 % в неизменённом виде). При хронической почечной недостаточности возможна кумуляция метаболитов. Подкисление мочи способствует увеличению выведения лидокаина.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ
Болевой синдром при вертеброгенных поражениях, миозит, постгерпетическая невралгия.

Разделы: Способ применения и дозы, Противопоказания, Побочное действие, Лекарственное взаимодействие, Передозировка, Особые указания – см. в инструкции по применению.

симптомов выпадения в сенсорной и в двигательной сферах.

Одними из неврологических осложнений хирургического лечения следует считать постмастэктомический и постторакотомический синдромы.

Частота возникновения постмастэктомического болевого синдрома варьирует, по данным разных авторов, от 4 до 30 % и зависит, как правило, от стадии онкологического процесса и степени травматичности хирургического вмешательства [3, 8]. Во время радикальной мастэктомии возможно пересечение межреберноплечевого нерва, а также множества мелких кожных ветвей межреберных нервов, что вызывает в дальнейшем боли и потерю чувствительности в соответствующей зоне. Радикализм оперативного вмешательства предполагает удаление молочной железы с клетчаткой и регионарными подключичными и подмышечными лимфоузлами, часть которых располагается вдоль сосудисто-нервного пучка. И хотя ветви плечевого сплетения лежат достаточно глубоко в аксиллярной ямке, в отдельных случаях, при распространённых опухолевых процессах хирург вынужден удалять опухолевые ткани, травмируя их. В этих случаях послеоперационным осложнением может быть плексит с нейропатическим болевым синдромом и нарушением двигательной функции руки. Клиническая картина сенсорных нарушений в этом случае достаточно разнообразная: боль простреливающего характера (как удар электрическим током) от шейного отдела позвоночника до локтя или до кисти; локальное жжение на каком-либо участке кожи; патологический зуд; чувство ползанья мурашек или насекомых по коже, покалывания множеством игл или давления осколками стекла. Пациентки тяжело переносят эти явления, которые могут пройти самостоятельно через 1–3 месяца после операции, но в отдельных случаях перерастают в хроническое заболевание, требующее наблюдения и лечения у невропатолога.

Версатис применяли у 23 пациентов (12 мужчин и 11 женщин) в возрасте от 22 до 77 лет, массой тела от 50 до 91 (70,2 ± 12,3) кг с различными локализациями злокачественных новообразований, среди которых преобладали пациенты с генерализованными формами заболевания (16 пациентов) и метастазами в кости позвоночника, ребра, сопровождавшимися компрессией периферических нервов и жалобами на локальную болезненность в соответствующей зоне и простреливающие боли высокой интенсивности с иррадиацией вдоль поражённого нерва.

У остальных больных нейропатический компонент был обусловлен постмастэктомическим болевым синдромом (5 пациентов) и постторакотомическими болями (2 пациента) в различные сроки после операции (от 3 дней до 2 месяцев). Большинство больных предъявляли жалобы на жгучую боль, локально в зоне ниже уровня подмышечной впадины и по внутренней поверхности плеча. Три пациентки описывали локальные боли в межлопаточной области, на стороне оперативного вмешательства и ниже угла лопатки. Истинная динамическая аллодиния (возникновение жгучей боли на лёгкое тактильное прикосновение) выявлена у 6 пациентов. Простреливающие боли (как от удара электрическим током) отмечали все 7 больных; патологический зуд выявлен у 2 пациенток.

Предшествующая терапия у всех пациентов была достаточно разнородной: НПВС (диклофенак, кеторол, нимесил) в средних терапевтических дозах – у 6 больных; НПВС в сочетании с антиконвульсантом (нейронтин) – 2 пациента; пенталгин в дозе 4 табл/сут – 2 пациента. Опиоидный анальгетик трамадол в дозе от 100 до 300 мг/сут (или его комбинацию с парацетамолом – Залдиар) принимали 9 больных, из них сочетали приём трамала с НПВС – 3, а трамал с антиконвульсантом (нейронтин) – 2, с ТЦА (амитриптилин) – 2 больных. Сильнодействующие опиоиды получали только 4 больных: морфин (МСТ 60 мг/сут) – 1 пациент, ТТС бупренорфина Транстек в дозе 35 мкг/ч – 1 пациент, ТТС бупренорфина Транстек в дозе 52,5 мкг/ч – 2 пациента. У части пациентов (10) с умеренной и слабой болью терапия была адекватной только в течение дня, а в ночные часы отмечались болевые приступы. У других при тяжёлом болевом синдроме на фоне применяемой системной терапии он уменьшался только до уровня умеренного. Большинство (16) пациентов отмечали расстройство сна из-за боли. Побочные эффекты предшествующей системной терапии ХБС были умеренно выражены и зафиксированы у 9 больных (сонливость – у 5 больных, боли в эпигастрии – 2 пациента (на фоне приёма кеторола), запоры – у 6 больных).

Эффективность обезболивания оценивали по 4-балльной шкале вербальных оценок (ШВО): 0 баллов – боли нет, боль слабая – 1 балл, боль умеренная – 2 балла, боль сильная – 3 балла, нестерпимая боль (пациент корчится и стонет от боли) – 4 балла. Средний балл обезболивания по этой шкале составил 1,65 ± 0,8 (от 3 до 0,5 баллов), что в целом расценивалось, как недостаточный эффект анальгетической терапии. Всем пациентам требовалось дальнейшее увеличение дозы системных анальгетиков, вместо которых был применен Версатис.

Не отменяя предшествующее лечение, дополнительно пациентам была назначена аппликация Версатиса 1–3 пластины (в зависимости от обширности зоны сенсорных расстройств), при этом около половины пациентов (14) предпочли применять его в ночное время. Длительность наблюдения составляла от 7 до 22 суток, хотя в дальнейшем некоторые пациенты применяли его более 1 месяца. После исходного этапа и назначения препарата повторное обследование проводилось на 3, 7 и 14 сутки, когда фиксировали уровень интенсивности боли (по 4-балльной шкале ШВО), качество ночного сна, наличие побочных эффектов анальгетической терапии.

На 3 сутки после добавления ТТС лидокаина Версатис к недостаточно эффективной системной терапии анальгетиками неопиоидного и опиоидного ряда выявлена достоверная положительная динамика в виде снижения уровня боли по ШВО в целом по группе с 1,65 ± 0,8 (до начала аппликации пластырей) до 0,70 ± 0,5, улучшения качества сна у 9 пациентов из 16. При этом наилучший эффект наблюдался у пациенток с локальными сенсорными расстройствами, а у больных с простреливающими болями снижение уровня боли было недостоверным, и в 2 случаях эффект был кратковременным (около 2 суток), что можно принять за эффект плацебо. Этим больным в дальнейшем терапия была усилена антиконвульсантами (габапентин, прегабалин) и антидепрессантами (амитриптилин).

Добавление ТТС Версатис в схему терапии к 7 суткам позволило снизить почти в 1,5 раза суточную дозу НПВС и в 2,1 раза уменьшить дозу трамадола.

В результате проведённой корректирующей терапии к 7 суткам средний балл обезболивания у пациентов составил 0,57 ± 0,4; ночной сон нормализовался у 16 больных. Соответственно с уменьшением лекарственной нагрузки количество побочных эффектов, обусловленных применением анальгетиков, также несколько уменьшилось:

дневную сонливость на фоне приёма опиоидов (трамадола) отмечали 2 пациета (до аппликации Версатиса – 5). К 14 суткам двое пациентов перестали принимать НПВП и оставили для обезболивания только пластырь. Следует отметить, что ни у кого не отмечалось каких-либо явлений аллергии или контактного дерматита в месте аппликации пластыря; он достаточно легко и безболезненно удалялся с поверхности кожи. Но в отдельных случаях пациентам пластырь приходилось дополнительно фиксировать к коже сетчатым бинтом или другими средствами.

Наиболее показательным были два клинических примера успешного сочетания ТТС Версатис с системной терапией.

Пациентка К., 55 лет. Без значимой сопутствующей патологии. Состояние после радикальной мастэктомии (29-е сутки) по поводу рака левой молочной железы IIБ стадии. Больная жалуется на сильные боли в левой руке, локализованные по внутренней поверхности, от аксиллярной ямки до кисти, простреливающего характера, а также боль ниже операционного рубца, локального характера (25 × 20 см), жгучую, возникающую даже от лёгкого прикосновения одеждой. При движении оба вида боли резко усиливаются. Пациентка принимает самостоятельно Пенталгин, 4–6 таблеток в сутки, и диклофенак до 150–300 мг/сут (в/м инъекции и свечи), но эффекта обезболивания практически нет. Из-за боли пациентка не может поднять руку в разогнутом положении, что является необходимым условием для проведения послеоперационной лучевой терапии. Эта ситуация привела больную в полное отчаяние, так как сроки начала эффективной ЛТ были уже на пределе. Пациентка находится в состоянии депрессии, постоянно плачет, ночной сон и аппетит нарушены. Больной поставлен диагноз постмастэктомический болевой синдром, осложнённый локальной аллодинией и частичным парезом левой руки.

На приёме после обследования и установления исходного статуса болевого синдрома произведена аппликация двух пластырей Версатис на область жгучей боли (аллодинии) ниже операционного рубца. Через 1 час больная отметила начало эффекта – ослабление боли. К 3 суткам пациентка увеличила количество пластырей до 3-х, которые применяла в дневное время, благодаря чему, постепенно, к 10-м суткам она могла выполнять весь комплекс восстановительной гимнастики и увеличила амплитуду движений в плечевом суставе до необходимой для подведения дозы лучевой терапии на область аксиллярной ямки. На этом фоне нормализовался сон, исчезли явления подавленности и психо-эмоциональной нестабильности. Надо отметить, что больная в течение 7 суток отказывалась от приёма пенталгина, но продолжала принимать диклофенак, уменьшив его суточную дозу втрое (100 мг). Версатис пациентка применяла в течение 14 дней ежедневно, далее – только эпизодически. В данном случае применение Версатиса позволило вовремя провести пациентке второй этап противоопухолевой терапии, не прибегая к сильнодействующим опиоидным препаратам.

Другой клинический пример касается применения ТТС Версатис в качестве компонента в комплексе антинейропатической терапии послеоперационного болевого синдрома.

Пациенту Г., 51 года, была выполнена операция удаления бронхогенной кисты верхнее-заднего средостения. До операции у пациента выявлена следующая сопутствующая патология: ИБС, стенокардия II ФК, артериальная гипертония 2 степени, 2 стадии, высокого риска, сахарный диабет II типа, средней тяжести в фазе компенсации. На фоне поликомпонентной анестезии оперативный этап прошёл без особенностей. В ближайшем послеоперационном периоде у больного отмечался сильный болевой синдром, для купирования которого в первые сутки после операции пришлось вводить бупренорфин 0,3 мг каждые 4–6 часов (суточная доза 1,2 мг/сут), трамадол 300 мг/сут, реланиум 20 мг/сут, кетонал 200 мг/сут в/м, что почти вдвое превышает обычную потребность в анальгетиках. Со вторых суток доза наркотического анальгетика бупренорфина была уменьшена; дозы трамадола, реланиума и кетонала остались прежними в течение трёх последующих суток. При этом пациент жаловался на сильную боль (до 3 баллов) в области операционной раны, ощущение жжения, зуда («как от перца»), распространяющихся значительно ниже уровня операционного разреза. Боль ограничивала движения больного, не давала возможности откашляться. При осмотре была выявлена зона гипералгезии вокруг операционной раны (повышенная болевая реакция на лёгкое раздражение) и локальная зона аллодинии (жгучая боль на прикосновение) ниже уровня операционной раны. Поскольку в течение 3 суток больной получал бупренорфин внутримышечно 0,6–0,9 мг/сут, и эффект его длился не более 2–3 часов, решено было заменить его на неинвазивную форму ТТС Транстек в дозе 52,5 мкг/ч, которая в последующие 3 суток обеспечивала постоянное поступление бупренорфина в системный кровоток в дозе 1,2 мг/сут, без дотации трамадолом. Дополнительно на область аллодинии апплицировали 2 пластыря с лидокаином. Применение системной терапии в сочетании с пластырем Версатис значительно расширяло двигательную активность пациента, он мог свободно выполнять дыхательную гимнастику и откашливать мокроту. Максимальный эффект Версатиса начинался через 2 часа и длился в течение всего дня. В дальнейшем после отмены ТТС Транстек, для усиления системного эффекта аналгезии с 5-х суток назначен антиконвульсант нейронтин, 600 мг/сут, а для купирования ноцицептивного компонента (операционная рана) был назначен Залдиар (по 2 таб. 3 раза в сутки). Больной был выписан на 11-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии с рекомендациями постепенной отмены всех обезболивающих препаратов.

Таким образом, возникший в раннем послеоперационном периоде постторакотомический болевой синдром был успешно купирован с помощью неинвазивной комплексной терапии, включающей современные опиоидные анальгетики (ТТС Транстек) и специальные антинейропатические средства – ТТС Версатис, антиконвульсант Нейронтин. Версатис в этом случае позволил уменьшить дозу опиоида, расширил двигательную активность пациента как за счёт обезболивающего действия, так и за счёт снижения опиоидиндуцированной седации.

Заключение

Лечение боли у онкологических пациентов – трудная, но вполне выполнимая в подавляющем большинстве случаев задача. Она требует от клинициста вдумчивого подхода к этой проблеме, изуче-

ния всех возможных причин возникновения и источников онкологической боли, тем более, что у онкологического пациента их может быть много, и они отличаются по этиологии и патогенезу. В каждом конкретном случае, вникая в историю болезни, изучая данные клинико-лабораторных методов исследования, выявляя степень расстройства органов и систем пациента, необходимо найти те оптимальные обезболивающие препараты, которые окажут своё действие с минимальными побочными эффектами и будут элиминированы через незатронутые патологическим процессом системы. Поэтому, так важно иметь в арсенале обезболивающих средств для терапии онкологической боли такие безопасные и эффективные формы анальгетиков, как ТТС лидокаина Версатис и уметь ими пользоваться. От клинициста требуется знание клинической фармакологии анальгетиков и патофизиологии боли, чтобы грамотно, не дискредитируя препараты, применять их точно по назначению: в нужном месте, в нужное время, в нужном сочетании.

Литература

1. *Данилов А.Б., Давыдов О.С.* Нейропатическая боль. М.: Боргес. 2007; 192.

2. *Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б.* Трансдермальная терапевтическая система с лидокаином – новый подход к лечению периферической нейропатической боли // Consilium-medicum. 2006; 8: 61–64.

3. *Каннер Р.М.* Секреты лечения боли. М.:- БИНОМ. 2006; 400 с.

4. *Кукушкин М.Л., Хитров Н.К.* Общая патология боли. М.: Медицина. 2004; 144.

5. *Левин О.С.* Применение трансдермальной терапевтической системы с лидокаином в лечении болевых синдромов. Consilium-medicum. 2007; 9: 2: 51–59.

6. Обезболивание при раке. Второе издание. ВОЗ. Женева, 1996; 71.

7. Состояние онкологической помощи населению России в 2006 году / Под ред. Чиссова В.И., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: 2007; 180.

8. *Ashok KR.* Saxena Pain Practice. Management Strategies for Pain in Breast Carcimoma Patients: Current Opinions and Future Perspectives., Vol 7, Issue 2, 2007; 163–177.

9. *Collins P.D.* EMLA cream and herpetic neuralgia // Med J Aust, 1991; 155: 206–207.

10. *Meier T. et al.* Efficacy of lydocaine patch 5 % in treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes // Pain. 2003; 106: 151–158.

11. *Davies P.S., Galer B.S.* Review of lidocaine patch 5 % studies in the treatment of postherpetic neuralgia // Drugs. 2004; 64: 937–947.

12. *Fennerup N.B., Otto M., McQuay N.J.* Algorithm of neuropathic pain treatment // Pain. 2005; 118: 289–305.

13. *Wilhelm I.R., Griebinger N.et al.* // J Pain Symptom manage. 2005.

Терапевтические возможности энтерального питания сбалансированной питательной смеси Берламин® Модуляр у онкологических больных

О.А. Обухова

НИИ КО РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

На сегодняшний день проблема адекватного питания онкологических больных по-прежнему актуальна. Рациональное использование нутритивной поддержки при раке – это всего лишь попытка приостановить развитие кахексии, развивающегося у онкологического больного и, соответственно, предотвратить возможные осложнения болезни и агрессивного противоопухолевого лечения, тем самым, снизив летальность.

У онкологического больного развивается синдром анорексии-кахексии – комплекс расстройств, характеризующийся прогрессивной потерей массы тела, связанной с анорексией, астенией, анемией и перестройкой иммунной функции. Синдром анорексии-кахексии достоверно увеличивает летальность, имеется у 80 % больных с распространёнными опухолями и приводит к смерти в 20 % случаев [34]. Локализация и морфология злокачественной опухоли играют существенную роль в развитии кахексии, чаще сопровождая опухоли желудочно-кишечного тракта, лёгких и предстательной железы. Но и при опухолевых заболеваниях кроветворной системы и лимфоидной ткани, и при раке молочной железы происходит развитие синдрома анорексии-кахексии [30, 38]. Истощение приводит к снижению качества жизни, уменьшает её продолжительность. При потере массы тела около 30 % от исходного наступает смерть больного [35]. Кроме того, кахектичные пациенты плохо отвечают на химиотерапевтическое лечение, тяжело переносят массивные оперативные вмешательства и лучевую терапию [31].

Многочисленными исследованиями доказано, что анорексия и кахексия при злокачественном поражении взаимосвязаны. Истощение, сопровождающее синдром анорексии-кахексии – это не просто следствие дисбаланса между потребностями больного и поступлением нутриентов. Доказательством этого является разница в характере истощения при простом голодании и при кахексии, сопутствующей онкологическому заболеванию (табл. 1). При кахексии масса тела теряется как за счёт жирового компонента, так и за счёт распада скелетной мускулатуры, в то время как при простом голодании в основном расщепляется жировая ткань. Более того, при голодании потери висцерального и мышечного белка сопоставимы, в то

Таблица 1. Метаболические и нутриционные параметры при голодании, травме и раке (по BozzettiF.)

Параметр	Голодание	Травма	Злокачественная опухоль
Анорексия	+	+	+
Масса тела	↓	↓	↓
Основной обмен	↓	↑	↑
Сахар крови	↓	↑	±
Лактат крови	±	↑	↑
Инсулин сыворотки	↓	↓	±
Глюкагон плазмы	↑	↑	±
Общие аминокислоты плазмы	↓	↑	↓
Выделение азота с мочой	↓	↑	±
Толерантность к глюкозе	↓	↓	↓
Оборот белка в организме	↓	↑	±
Синтез белка	↓	↑	±
Катаболизм белка	±	↑	Не известно
Глюконеогенез из аланина	↑	↑	↑
Выброс глютамина	±	↑	±

время как при кахексии висцеральный белок сохранён в большей степени, чем мышечный [32]. Наконец, при голодании возобновление адекватного питания приводит к восстановлению массы тела, а при синдроме анорексии-кахексии – нет.

Кахексия всегда сопровождается развитием системного воспалительного ответа и выбросом специфических цитокинов и катаболических факторов, продуцируемых опухолью – медиаторов, определяющих развитие синдрома кахексии [26, 33, 36]. В результате паранеопластических процессов увеличивается продукция цитокинов – фактора некроза опухоли α (ФНО-α), интерлейкина-1β (ИЛ-1β), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерферона-γ (ИФ-γ). Развивается системный воспалительный ответ. Однако если в острой ситуации, такой, как наличие инфекции, это приносит очевидную пользу, то при раке постоянное влияние злокачественной опухоли приводит к развитию хронического воспаления, усиливая иммуносупрессию. Изменения метаболизма аналогичны метаболическим изменениям при тяжёлом сепсисе или мультиорганной травме [23, 25].

В клинических исследованиях показано, что чаще всего основной обмен веществ у онкологического больного снижается до 70 % по сравнению с таковым у здоровых людей [10]. Однако при некоторых поражениях (например, опухолях лёгкого или поджелудочной железы) основной обмен веществ повышается или не изменяется. Кроме того, опухоль продуцирует такие специфические факторы кахексии, как белок-мобилизующий фактор (БМФ), усиливающий распад белка, и липид-мобилизующий фактор (ЛМФ), стимулирующий липолиз [24, 35, 37].

У онкологического больного, как правило, ускорен метаболизм глюкозы, особенно при поражениях лёгких и желудка. Увеличение глюконеогенеза является результатом ускоренного обмена трикарбоновых кислот, лактата и глицерола, синтеза глюкозы из аланина. Следует отметить, что у 60 % онкологических больных отмечается резистентность к инсулину, которая усиливается под действием специфической противоопухолевой терапии, например, при использовании глюкокортикоидов [14, 15].

Кроме того, в исследованиях последних лет доказано наличие дефицита микронутриентов и витаминов у онкологических больных, в частности, меди, цинка, селена, витамина К, витамина Е (токоферола), β-каротина [13, 28].

При развитии синдрома кахексии прогрессивно увеличиваются потери скелетной мускулатуры с относительным сохранением висцерального белка. Параллельно этому снижается синтез белка и под действием БМФ усиливается его распад, развивается белково-энергетическая недостаточность. Ускоряется липолиз, уменьшается липогенез, повышается уровень циркулирующих свободных жирных кислот и глицерола, в результате чего теряется до 85 % жировых клеток. Эти изменения вызываются медиаторами воспаления, такими, как ФНО-α, ИФ-γ, ИЛ-1β, ЛМФ. Цитокины ингибируют липопротеинлипазу, блокируя накопление жирных кислот в адипоцитах, ЛМФ стимулирует распад жировой ткани и косвенным образом влияет на основной обмен веществ. Кроме того, при злокачественном поражении снижается антиоксидантная защита, увеличивается количество свободных радикалов и развивается оксидативный стресс, ухудшая прогноз противоопухолевого лечения [9, 24, 28, 39].

Немаловажным фактором является и наличие алиментарной недостаточности, возникающей благодаря прямому вовлечению в опухолевый процесс органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Об-

Таблица 2. Эффекты химиотерапии (по BozzettiF.)

Применение препарата обычно сопровождается тошнотой и рвотой	
Препарат	**Тяжесть и продолжительность тошноты и рвоты**
Эмбихин (мустин гидрохлорид, мехлоэтамин гидрохлорид USP)	Фактически у всех пациентов. Может быть тяжёлой, но обычно стихает в течение суток.
Хлорэтил нитрозомочевина Стрептозотоцин (стрептозоцин)	Вариабельна, но может быть тяжёлой. Фактически у всех пациентов. Переносимость улучшается с каждой следующей дозой, даваемой по 5-дневной схеме.
Цисплатина (цисплатин)	Может быть очень тяжёлой. Переносимость улучшается на фоне внутривенной гидратации и продолжающейся 5-дневной инфузии.
Имидазолкарбоксамид (DTIC, дакарбазин)	Фактически у всех пациентов. Переносимость улучшается с каждой следующей дозой, даваемой по 5-дневной схеме.
Применение препарата обычно сопровождается мукозитами	
Препарат	**Тяжесть и продолжительность**
Метотрексат	Может быть достаточно тяжёлой при длительной инфузии или если нарушена функция почек. Тяжесть возрастает при облучении. Может быть предотвращена назначением антогониста (фолиевая кислота, лейковорин).
5-фторурацил (фторурацил USP)	Тяжесть возрастает при высоких дозах, повторных циклах, при артериальной инфузии.
Актиномицин D (дактиномицин USP)	Встречается очень часто, может приводить к алиментарной недостаточности. Тяжесть возрастает при облучении.
Адриамицин (доксорубицин)	Может быть тяжёлым с образованием язв. Повышается при печеночной патологии. Тяжесть усиливается при облучении.
Блеомицин Винбластин	Может быть тяжёлой с образованием язв. Вызывает изъязвление слизистых.

струкция ЖКТ, возникающая при поражении ротоглотки, пищевода, желудка, тонкой кишки, приводит к снижению поступления нутриентов, вызывает развитие диспепсических расстройств (тошнота, рвота, боль при приёме пищи), усиливая анорексию [4, 5, 10].

Кроме того, собственно само противоопухолевое лечение обладает разнообразными побочными явлениями [31]. Например, на фоне химиотерапии или лучевого лечения часто развивается мукозит – специфическое поражение слизистой ЖКТ, характеризующееся нарушением трофики слизистой ЖКТ, вплоть до изъязвления, в результате чего нарушается всасывающая и барьерная функция кишечника, развивается болевой синдром, алиментарная недостаточность, тяжёлая диарея, приводящая к обезвоживанию и мальабсорбции (табл. 2, 3). Кроме того, происходит миграция внутрикишечной микрофлоры за пределы ЖКТ, вызывая генерализацию системного воспалительного процесса [27].

Нормальный приём пищи нарушается и после проведения оперативных вмешательств. Современная онкохирургия отличается комбинированным характером операций, расширенной лимфодиссекцией и характеризуется высокой травма-

Таблица 3. Последствия лучевой терапии. (по BozzettiF.)

Область облучения	Ранние осложнения	Поздние осложнения
Голова и шея	Боль при глотании, мукозит, анорексия, нарушение обоняния	Изъязвление, ксеростомия, кариес, остеонекроз, тризм, нарушение осязания
Грудная клетка	Дисфагия	Фиброз, стеноз, свищ
Брюшная полость Таз	Анорексия, тошнота/рвота, диарея, острый энтерит, острый колит	Изъязвление, мальабсорбция, диарея, хрониченский энерит, хронический колит

тичностью. Ранний послеоперационный период протекает тяжело и сопровождается явлениями гиперметаболизма со значительным повышением энергетического обмена, усилением уже имеющегося глюконеогенеза, липолиза, а также большими потерями азота и быстрым уменьшением количества соматических и висцеральных белков. Например, потери азота после расширенных комбинированных хирургических вмешательств по поводу злокачественных опухолей пищевода и желудка достигают 25 г/сутки, а концентрация альбумина в крови снижается до критических цифр (менее 20 г/л) [11]. Кахексия нарастает, усиливая иммунодепрессию и приводя к истощению адаптационных резервов [39].

Развивающиеся в дальнейшем пострезекционные синдромы также влияют на характер и адекватность питания. Например, после резекции пищевода часто возникает парез желудка (как результат ваготомии), а также мальабсорбция жиров (табл. 4). В результате резекции желудка или перенесённой гастроэктомии развивается мальабсорбция жиров, белков, кальция, витаминов, появляется демпинг-синдром, возникает анемия. Удаление тонкого или толстого кишечника приводит к нарушению всасывание воды и электролитов, нарушается всасывание жиров, белка, глюкозы, витаминов, возникает тяжёлая диарея [20, 32].

В настоящее время применение адекватной питательной поддержки рассматривается как обязательный компонент комплексной терапии онкологических больных [8]. Опубликованы результаты мультицентровых рандомизированных контролируемых исследований, проведённых в США, Нидерландах и Италии, у онкологических больных с потерей массы тела более 10 % от исходной. Эти работы показали, что при назначении в периоперационном периоде искусственного питания (в течение 7 суток до и 7 суток после операции) количество осложнений и смертность достоверно снижаются [1,15, 24, 32]. Кроме того, результатами нескольких европейских рандомизированных контролируемых исследований достоверно доказано, что раннее послеоперационное энтеральное питание (на 2–3 сутки) достоверно снижает количество инфекционных осложнений, а также тяжесть и продолжительность послеоперационного периода [20]. В исследованиях, посвящённых изучению возможности коррекции пострезекционных синдромов, отмечается, что применение искусственного энтерального питания способствует восстановлению полноценной функции кишечника, увеличению тощей массы тела, нормализации иммунного статуса и увеличения выживаемости [22].

Таблица 4. Последствия резекции органов пищеварительного тракта (по Sobotka L.)

Область резекции	Последствия
Язык, глотка	Дисфагия (показано ЗЗП)
Грудной отдел пищевода	Парез желудка (ваготомия) Мальабсорбция жиров (ваготомия)
Желудок	Демпинг-синдром, анемия, мальабсорбция жиров, кальция, витаминов
12-перстная кишка	Панкреатическая и желчная недостаточность
Тощая кишка (до 120 см)	Мальабсорбция глюкозы, жиров, белка, фолиевой кислоты
Подвздошная кишка (60 см)	Мальабсорбция витамина B_{12}, солей желчных кислот, жиров
Тощая и подвздошная кишки	Полная мальабсорбция
Тонкая кишка (75 %)	Мальабсорбция жиров, глюкозы, белка, фолиевой кислоты, витаминов. Диарея
Субтотальная или тотальная резекция толстой кишки	Потери воды и электролитов
Поджелудочная железа	Мальабсорбция. Диарея
Печень	Преходящая гипоальбуминемия

Обобщая вышесказанное, можно констатировать, что белково-энергетическая недостаточность, обусловленная локализацией опухоли, паранеопластическими процессами, последствиями противоопухолевого лечения, – это более медленное выздоровление, угроза развития различных осложнений, длительное пребывание в стационаре, дорогостоящее лечение и высокая смертность. В этой ситуации назначение питательной поддержки приносит ощутимую пользу.

Современная нутрициология предлагает широкий спектр препаратов для парентерального и энтерального питания, благодаря чему у врача-онколога есть выбор в назначении оптимальной питательной программы. В этой связи предпочтительным следует считать ЭП как более физиологичный метод. К тому же, нефункционирующий ЖКТ является воротами для развития сепсиса и полиорганной недостаточности [12].

Парентеральное питание (ПП), каким бы сбалансированным оно не было – это вынужденная терапия, назначаемая при невозможности использования ЖКТ, например, при кишечной непроходимости или кровотечении из ЖКТ. При длительном применении полного ПП развивается атрофия слизистой кишечника, связанная с супрессией выработки кишечных ферментов и слизи, а также секреторного IgA. ЭП способствует быстрому восстановлению моторно-эвакуаторной функции, служит важным стимулом для выработки гастроинтестинальных гормонов и редко сопровождается тяжёлыми осложнениями.

Кроме того, проведение ПП сопряжено с развитием многочисленных проблем, наиболее распространёнными из которых являются:

1) технические трудности, связанные с катетеризацией центральной вены;

2) инфекционные, обусловленные контаминацией катетера и/или инфузионных растворов, вплоть до развития катетерного сепсиса;

3) метаболические расстройства, в том числе гипофосфатемия, дисбаланс калия, кальция, глюкозы, гиперлипидемия, гипергидратация, гиперосмолярность, метаболический ацидоз [18].

Кроме того, препараты для парентерального питания требуют особых условий хранения и по сравнению с энтеральными питательными смесями стоят дороже.

Техника проведения энтерального питания намного проще и дешевле. К ЭП относятся все способы введения питательных веществ в ЖКТ в жидком виде: оральное (сипинг), внутрижелудочное (зондовое, через гастростому), внутрикишечное (зондовое или через еюностому) [8, 24].

Основную группу энтеральных смесей составляют полимерные питательные смеси, позволяющие длительное время обеспечивать организм необходимым количеством незаменимых нутриентов. К таким препаратам относится Берламин® Модуляр (Berlin-Chemie AG/Menarini Group, Германия) [5].

Берламин® Модуляр – это полимерная смесь, выпускаемая в виде порошка (в герметичных упаковках по 360 г), содержащая дефинированные питательные вещества и легкоусвояемые углеводы. Она пригодна как для энтерального зондового, так и перорального питания (сиппинга) и является хорошо сбалансированным лечебным продуктом питания. При стандартном разведении до 2000 мл (20 % раствор, 1 ккал/мл) осмолярность смеси составляет 270 мосмоль/л, что позволяет избежать возникновения осмотической диареи [16, 17, 19].

Модульная концепция энтерального питания

Берламин ® Модуляр

Выбор профессионала в нутритивной поддержке больных

БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

Состав питательной смеси в состоянии обеспечить коррекцию определённых звеньев метаболизма, нарушенных в результате онкологического заболевания или последствий противоопухолевого лечения. В 100 г сухого вещества смеси содержится 14,4 г белка. Особенностями химического состава этой смеси является оптимальное соотношение растительного и молочного белка 50 % : 50 %. Отсутствие в составе глютена, сахарозы, следовые концентрации лактозы (< 0,02 %) позволяют широко использовать смесь при энтеритах, возникающих на фоне противоопухолевого лечения (постлучевые энтериты, энтериты, возникающие на фоне использования гастротоксичных химиопрепаратов, диарея при пострезекционных синдромах) [6].

Жировой компонент смеси на 77 % представлен полиненасыщенными жирными кислотами (в том числе на 50 % – линолевой). Это позволяет назначать смесь при проявлении гепатотоксичности химиотерапии 1–2 степени [3]. Углеводная часть представлена легкоусвояемыми углеводами, в основном олигосахаридами – декстринами (82 %) и дисахаридом мальтозой (15 %), что позволяет избежать нежелательных колебаний уровня глюкозы в крови.

Одна упаковка Берламина® Модуляра содержит 15 незаменимых макро- и микроэлементов в суточной дозировке, в т. ч. йод, железо, цинк, медь, фтор, хром, марганец, молибден, селен, а также незаменимые водорастворимые и жирорастворимые витамины.

Клинические исследования по изучению эффективности Берламина® Модуляра подтверждают ощутимую пользу на фоне применения препарата. Современные исследования говорят о том, что возможно эффективное применение Берламина® Модуляра при панкреатитах, часто развивающихся после обширных комбинированных хирургических вмешательств на органах брюшной полости при раке [2, 29]. При проведении ранней энтеральной нутритивной поддержки сокращаются сроки пребывания больных в отделении реанимации, отмечается снижение частоты инфекционных осложнений и органных дисфункций, более раннее восстановление функций ЖКТ, улучшается самочувствие больных. Кроме того, уменьшается расход дорогостоящих сред для парентерального питания (смеси аминокислот, жировые эмульсии), возрастает экономическая эффективность проводимой терапии [7, 8, 11].

Отмечено положительное влияние Берламина® Модуляра при лечении синдрома раздражённого кишечника. Через 14 дней применения Берламина® Модуляра наблюдалось увеличение соматометрических показателей, регрессировали болевой и диспепсический синдромы, купировалась диарея. Кроме того, отмечалась положительная динамика лабораторных показателей: общего белка, альбумина, абсолютного числа лимфоцитов. Помимо этого, положительное влияние Берламина® Модуляра проявлялось в достоверном повышении уровня антиоксидантных ферментов – каталазы и супероксиддисмутазы, а также в нормализации кишечного микробиоцентеза. Положительная динамика отмечена и в улучшении качества жизни больных [6,7,8].

В этой связи оправдано применение Берламина® Модуляра у больных с пострезекционными синдромами. Эти больные страдают постоянной диареей (до 8 раз в сутки), ежедневно теряют с каловыми массами до 2 кг и худеют в течение полугода после операции на 10–15 % от исходной массы тела. Использование Берламина® Модуляра способно купировать патологические явления, способствуя тем самым нормализации питательного, иммунного и оксидативного статуса [7, 28, 39]. Кроме того, превентивное назначение энтеральной терапии смесью Берламин® Модуляр показано при химиотерапии и облучении. Это даёт возможность уменьшить степень гипотрофии на фоне агрессивного противоопухолевого лечения [21].

Заключение

Таким образом, применение сбалансированного перорального питания смесью Берламин® Модуляр в качестве монотерапии или как дополнение к привычной диете способно улучшить питательный статус онкологического больного и качество жизни. Адекватное поступление нутриентов и энергии в состоянии нивелировать имеющуюся

Информация о препарате

БЕРЛАМИН® МОДУЛЯР (Берлин-Хеми/Менарини Фарма ГмбХ, Германия)
360 г порошка питательной смеси в пакете и в картонной коробке

СОСТАВ И ФОРМА ВЫПУСКА

Соотношение растительного и молочного белка 50:50, отсутствие в составе глютена, сахарозы; жировой компонент смеси на 77 % представлен полиненасыщенными жирными кислотами (на 50 % такие как линолевая); углеводная часть представлена легкоусвояемыми углеводами, в основном олигосахаридами – декстринами (82 %) и дисахаридом мальтозой (15 %); наличие всех незаменимых макро- и микроэлементов (включая йод, железо, цинк, медь, фтор, хром, марганец, молибден); наличие в составе всех 9 водорастворимых и 4 жирорастворимых витаминов.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Лечебное питание является важным и неотъемлемым компонентом комплексной терапии любого заболевания как терапевтического, так и хирургического профиля. Общепризнанно, что рационально построенная диета для любого больного должна обеспечивать не только поддержание энергетических и пластических потребностей организма, но и быть самостоятельно воздействующим лечебным фактором. В частности, важно с помощью специально подобранного состава вводимых нутриентов обеспечить коррекцию определённых звеньев метаболизма, нарушенных в результате заболевания или патологического состояния.

ПОКАЗАНИЯ

Нарушения сознания и глотания, невозможность приёма обычной пищи. Непроходимость пищевода и желудка для твердой пищи (опухоли, постожоговые и рубцово-язвенные стенозы). Тяжёлые травмы и ранения, в т. ч. с повреждением органов брюшной полости. В раннем периоде после операций на органах пищеварения. Инфекционные заболевания и осложнения, в т. ч. сепсис и СПИД. Ожоговая и лучевая болезнь, радиационный энтерит. Онкологические заболевания, особенно во время лучевой и химиотерапии. Заболевания кишечника с синдромом диареи (глютеновая энтеропатия, лактазная недостаточность и др.). Женщинам во время беременности и кормления грудью. При интенсивных физических нагрузках, в т. ч. спортивных тренировках, состязаниях, занятиях бодибилдингом, шейпингом и т. д.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Кишечная непроходимость, острый панкреатит (деструктивная форма), печёночная кома, анурия, желудочно-кишечное кровотечение, выраженные расстройства пищеварения, аллергия к протеинам коровьего молока и сои.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Полноценное питание Берламин® Модуляр может применяться перорально в виде напитка, при питании через зонд и в виде добавки к основной диете. В качестве добавки к различным блюдам порошок можно добавлять по желанию к супам-пюре, соусам, творожным массам и т. д. Берламин® Модуляр можно очень хорошо варьировать по вкусу и консистенции.

белково-энергетическую недостаточность, давая шанс для успешного проведения специфического лечения и увеличения выживаемости.

Литература

1. *Аболмасов Е.И.* Энтеральная предоперационная подготовка больных раком толстой кишки. Материалы Всесоюзного симпозиума с международным участием «Актуальные проблемы искусственного питания в хирургии», 13–14. XI. 1990; М.: 93–95.

2. *Бутров А.В,.Шестопалов А.Е, Борисов А.Ю., Гатагажева М.М.* К вопросу о раннем энтеральном питании у больных с деструктивным панкреатитом // Consilium Medicum, Хирургия. 2005; 1: 22.

3. *Васильков В.Г., Курашвили Л.В., Келина Н.Ю. и др.* Функция печени и состояние липидного обмена у больных до и после оперативного вмешательства на желудочно-кишечном тракте // Анестезиология и реаниматология. 1996; 3: 21–25.

4. *Вретлинд А., Суджян А.* Клиническое питание. Стокгольм-Москва, 1990; 354.

5. *Газизов А.А, Беклемишева Е.А. и соавт*. Нутритивное сопровождение при лечении онкологических больных. Методическое пособие для врачей. Уфа, 2004; 17.

6. *Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., Богданов И.В., Ганчо В.Ю., Сас Е.И.* Клиническая и метаболическая эффективность полного перорального питания сбалансированной смесью «Берламин модуляр» у больных некоторыми заболеваниями органов пищеварения // Клиническое питание. 2003; 1: 12.

7. *Гриневич В.Б, и соавт.* Клиническая и метаболическая эффективность питания смесью «Берламин модуляр» у больных с заболеваниями органов пищеварения. Результаты оценки качества жизни. В кн. «Лечебное питание в клинической гастроэнтерологии», гл.9. Петрозаводск, «ИнтелТек», 2003; 141.

8. *Луфт В.М.* Энтеральное клиническое питание в интенсивной медицине: фармаконутриентная характеристика и возможности дифференцированного выбора // Клиническая анестезиология и реаниматология. 2007; 4: 5: 24.

9. *Михаевич О.Д., Егорова Н.И., Горожанская Э.Г.* Влияние «глюкозной» и «липидной» систем энергообеспечения на состояние процессов перекисного окисления липидов у больных раком пищевода. Материалы Всесоюзного симпозиума с международным участием «Актуальные проблемы искусственного питания в хирургии», 13–14. XI. 1990, М.: 29–30.

10. *Обухова О.А.* Коррекция белково-энергетической недостаточности у больных раком пищевода в предоперационный период препаратом «Изокал». Дисс. ... к-та мед.наук. Москва, 1998; 127.

11. *Обухова О.А., Баландин В.В.и др.* Особенности белкового обмена и питательной поддержки у больных, оперированных по поводу рака пищевода и кардии. IV Съезд онкологов и радиологов СНГ. 2006 г. Тезисы докладов. 78.

12. *Осина В., Кузьмина Т.* Современные принципы лечебного питания гастроэнтерологических больных. Центральный НИИ гастроэнтерологии Департамента здравоохранения Москвы. Источник: http://rusvrach.ru/

13. *Розанова Н.Б.* Особенности обмена микроэлементов у больных с опухолями пищевода и желудка при проведении искусственного питания. Дисс. ... д-ра мед. наук. Москва, 1991; 202.

14. *Салтанов А.И., Обухова О.А., Кадырова Э.Г.* Оценка питательного статуса в анестезиологии и интенсивной терапии // Вестник интенсивной терапии, 1996; 4: 42–49.

15. *Снеговой А. В.* Энтеральное и парентеральное питание в абдоминальной онкологии, 21.03.2005. Текст доклада на заседании Московского Онкологического Общества. Материалы Вестника Московского онкологического общества. 3, март, 2005. Источник: http://netoncology.ru/

16. *Хорошилов И.Е.* Энтеральное питание в гастроэнтерологии: вчера, сегодня, завтра // Фарматека. 2005; 14: 109: 32.

17. *Хорошилов И.Е., Матвеев С.А.* Результаты клинической апробации новой энтеральной питательной смеси «Берламин Модуляр». Источник: http://critical.onego.ru/

18. *Черний В.И., Шраменко Е.К. и др.* Парентеральное и энтеральное питание в интенсивной терапии // Аналит анестезиология и инт терапия. 2003; 2: 6: 20.

19. *Щербакова Г.Н., Ярыгин И.В.* Берламин модуляр как средство коррекции белково-энергетической недостаточности у пациентов с пороками клапанного аппарата сердца // Новости анест и реаним. 2005; 2: 37.

20. *Barlow R.C. et al.* A multicentred randomized controlled trial of early enteral nutrition versus conventional management in patients undergoing major upper gastrointestinal surgery for malignancy // Cl Nutr. 2007; 2: 2: 120.

21. *Bachmann P., Roux et al.* Dietary intervention needs in patients with localized breast cancer treated by chemotherapy // Cl. Nutr. 2007; 2: 2: 58.

22. *Culkin A, Gabe S.M. et al.* Loss of gut homing lymphocytes in patients with short bowel syndrome // Cl Nutr. 2007; 2: 2: 38.

23. *Fearon KC, Voss A C, Hustead D S.* Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis // Am J Clin Nutr. 2006; 83: 1345–1350.

24. *Gordon J.N., Green S.R., Goggin P.M.* Cancer cachexia // QJM, 2005; 98: 11: 779–788.

25. *Grimble RF.* Nutritional therapy for cancer cachexia // Gut. 2003; 52: 1391–1424.

26. *Inui A.* Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management // CA Cancer J Clin. 2002; 52: 72–91.

27. *Köstler W J., Hejna, Wenzel, Zielinski C.C.* Oral Mucositis Complicating Chemotherapy and/or Radiotherapy: Options for Prevention and Treatment // CA Cancer J Clin 2001; 51: 290–315.

28. *Mantovani GM, Maccio A, Gramignano G et al.* Cancer-Related Anorexia/Cachexia Syndrome and Oxidative Stress: An Innovative Approach beyond Current Treatment // Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev. 2004; 13: 10: 1651–1659.

29. *Marik P.E., Zaloga G.P.* Meta-analysis of parenteral nutrition versus enteral nutrition in patients with acute pancreatitis // BMJ. 2004; 328: 1407: 12 June.

30. *Michallet M, Beauvilliain et al.* Nutrition and cancer: epidemiological study in france. focus in hematology // Blood. 2006; 108: Abstract 3307.

31. *Slaviero KA, Read JA, Clarke SJ, Rivory LP.* Baseline nutritional assessment in advanced cancer patients receiving palliative chemotherapy // Nutr Cancer. 2003; 46: 148–157.

32. *Sobotka L.* Basics in Clinical Nutrition. Third Edition. Galen, Praga. 500.

33. *Rubin H.* Cancer cachexia: its correlations and causes // Proc Natl Acad Sci USA. 2003; 100: 5384–5389.

34. *Tisdale MJ.* Cachexia in cancer patients // Nat Rev Cancer. 2002; 2: 862–871.

35. *Tisdale MJ.* Tumor-host interactions // J Cell Biochem. 2004; 93: 871–877.

36. *Tisdale MJ.* Pathogenesis of cancer cachexia // J Support Oncol. 2003; 1:159–168.

37. *Todorov P, Cariuk P, Mc Devitt T, Coles B, Fearon K, Tisdale M.* Characterization of a cancer cachectic factor // Nature. 1996; 379: 739–742.

38. *Назаренко Л.И., Сегаль А.М.* Влияние химиотерапии на показатели нутриционного статуса у онкогематологических больных. Тезисы докладов II-ой научно-практ. конф. С-западного Региона России. Искусственное питание и инфузионная терапия больных в медицине критических состояний. С-Петербург, 2002; 113.

39. *Давыдова Т.В., Горожанская Э.Г. и др.* Окислительный стресс в патогенезе послеоперационных осложнений у больных раком печени. Тезисы докладов II-ой научно-практ. конф. С-западного Региона России. Искусственное питание и инфузионная терапия больных в медицине критических состояний. С-Петербург, 2002; 56.

40. *Хорошилов И.Е., Гриневич В.Б. и др.* Применение модульных питательных смесей у больных гастроэнтерологического профиля // Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол. 2001; XI: 5: 117.

Профилактика тромбоэмболических осложнений в хирургии толстой кишки

М.И. Секачева, Н.М. Мудров, П.В. Царьков

Отделение колопроктологии Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского РАМН

Формирование тромбов – естественный физиологичный процесс. В норме существует баланс между факторами, запускающими и подавляющими тромбообразование. Нарушение этого равновесия сопровождается патологическим тромбозом или кровотечением. Более 100 лет назад Вирхов выделил триаду факторов, нарушающих динамичное равновесие в системе свёртывания: венозный стаз, повреждение эндотелия и гиперкоагуляция. Венозный стаз возникает в любых условиях нарушения оттока венозной крови, что повышает её вязкость и приводит к формированию микротромбов. Они не смывается током жидкости, их размер увеличивается. Эндотелий кровеносного сосуда повреждается вследствие внешней травмы или на фоне различных патологических состояний. Состояние гиперкоагуляции наблюдается при нарушении биохимического баланса между факторами свёртывания.

Все обширные оперативные вмешательства повышают риск развития тромбоза глубоких вен. Особенно подвержены риску пациенты, которым выполнена операция по поводу рака толстой кишки. Тромбоз может осложняться эмболией лёгочной артерии и смертью. Хирурги нередко недооценивают вероятность развития венозной тромбоэмболии, так как частота эмболии лёгочной артерии в общей популяции составляет всего лишь 2 % [6]. Тем не менее, эмболия лёгочной артерии остаётся самой частой причиной предотвратимой смертности у госпитализированных больных [12], и во многих случаях эмболия развивается у пациентов, не имеющих симптомов тромбоза глубоких вен.

Соблюдение определённых профилактических мер позволяет снизить частоту тромбоза глубоких вен почти на 40 %, что было показано в исследованиях с радиоактивным фибриногеном [27].

Таким образом, хирурги-колопроктологи должны обязательно придерживаться протокола профилактики тромбоза глубоких вен в своей работе и обращать внимание на любые симптомы венозного тромбоза. Помимо снижения риска тромбоза подобный подход уменьшает риск развития хронической венозной недостаточности, лёгочной эмболии и смерти.

При написании данной статьи учитывались многие литературные источники, включая исследования и мета-анализы, проведённые в согласии с принципами медицины, основанной на доказательствах. К сожалению, исследований, касающихся только больных, подвергшихся оперативному вмешательству по поводу заболевания толстой кишки, мало. Как правило, в исследованиях участвовали больные и ортопедического, и гинекологического, и кардиологического профиля. Таким образом, многие выводы этих исследований можно лишь экстраполировать на популяцию колопроктологических пациентов.

Риск развития тромбоэмболического осложнения

Развитие тромбоэмболического осложнения нельзя исключить у любого больного, но степень риска зависит от индивидуальных особенностей пациента и характера выполненного оперативного вмешательства. В группу минимального риска входит большинство пациентов после стандартных хирургических манипуляций, выполняемых со стороны промежности. Операция часто проводится под местной анестезией, сопровождается минимальной травмой тканей, и больные быстро восстанавливаются. Несмотря на распространённость подобных вмешательств, работ, посвященных оценке частоты тромбоэмболических событий после вмешательств на аноректальной области, нет. Данные осложнения в работах, где анализируются послеоперационный период после таких операций, носят казуистический характер. В то же время исследование с участием более 2000 пациентов, оперированных по поводу паховой грыжи и включавшее достаточное число больных в возрасте старше 40 лет и страдающих ожирением, продемонстрировало практически нулевую частоту тромбоэмболических событий [23].

Большинство пациентов после резекции толстой кишки относятся в группу умеренного или высокого риска и нуждаются в профилактике тромбоза глубоких вен. Оперативное вмешательство часто довольно продолжительно и осуществляется с вовлечением структур таза. Многие пациенты входят в старшую возрастную группу, страдают онкологическими заболеваниями, воспалительными заболеваниями кишечника. Проспективные и ретроспективные исследования, вошедшие в обзор McLeod, показали достоверно высокий уровень риска как тромбоза глубоких вен, так и лёгочной эмболии. Риск тромбоза в отсутствии профилактики составляет 20–40 % по оценке с использованием рентгенологического контроля. Эмболия лёгочной артерии развивается приблизительно у 5 %, смертность от неё достигает 30 % [17].

Факторы риска развития венозной тромбоэмболии после оперативного вмешательства

Факторы риска, связанные с операцией. В качестве фактора риска обычно указывают объём хирургического вмешательства, прежде всего длительность операции и степень травматизации тканей. Фактически любое крупное оперативное вмешательство на ободочной или прямой кишке, а также промежности следует рассматривать как преходящее состояние гиперкоагуляции. Кроме того, к хирургическим факторам риска относятся инфекционные осложнения, иммобилизация и дегидратация. Данные, касающиеся лапароскопической хирургии, противоречивы. Мета-анализ результатов 153 832 лапароскопических холецистэктомий показал риск тромбоза глубоких вен с 5 до 0,03 % (по сравнению с открытым доступом) [16]. Пациенты с ожирением, подвергающиеся бариатрическим операциям, традиционно входили в категорию высокого риска венозного тромбоза. Однако проспективные исследования продемонстрировали умеренный риск развития симптоматической тромбоэмболии, варьирующий от 0,8 до 1,7 % [22]. Также свой вклад вносит и продолжительность анестезии. Общая анестезия более рискованна в отношении тромбоза глубоких вен по сравнению со спинальной и эпидуральной анестезией [10]. Согласно исследованию в ортопедической хирургии продолжительность анестезии более 3,5 часов чётко корре-

лировала с повышением частоты тромбоза вне зависимости от варианта анестезии [13].

Факторы риска со стороны пациента. Факторы риска обладают различной прогностической силой. Самым серьёзным из них является тромбоэмболия в анамнезе. Спонтанное развитие тромбоза в отсутствие предрасполагающих факторов (длительная иммобилизация, операция) заставляет думать о наличии врожденного гематологического нарушения. Описано несколько наследственных вариантов нарушений в системе свёртывания крови, предрасполагающих к венозной тромбоэмболии:

- мутация фактора V Лейдена;
- дефицит антитромбина III
- недостаточность протеина С;
- недостаточность протеина S;
- дисфибриногенемия;
- антифосфолипидный синдром;
- патологии плазминогена;
- миелопролиферативные заболевания;
- гипергомоцистеинемия.

Этот список постоянно расширяется. При подозрении на «врожденную тромбофилию» целесообразно проведение углубленного гематологического обследования. В таких ситуациях риск тромбоэмболии после обширных хирургических вмешательств чрезвычайно высок.

Риск венозной тромбоэмболии увеличивается с возрастом, удваиваясь с каждым десятилетием после 40 лет [3].

Злокачественная опухоль увеличивает вероятность венозного тромбоза, особенно при её расположении в полости таза. Однако чёткую связь между онкологическим поражением и венозной тромбоэмболией трудно проследить, так как, как правило, имеются и другие факторы, влияющие на риск её развития: пожилой возраст, характер операции, лечение в до- и послеоперационном периоде. Злокачественные опухоли способны продуцировать «прокоагулянтные» вещества, хотя возможно, это происходит в минимальном проценте случаев. Метастатическая диссеминация и химиотерапия увеличивают вероятность образования этих веществ. Вне зависимости от лежащего в основе механизма наличие злокачественного заболевания автоматически относит пациента в группу высокого или очень высокого риска венозного тромбоза [15].

Воспалительные заболевания кишечника также значительно увеличивают риск тромбоза и тромбоэмболии. Частота тромбоэмболий достоверно повышается на фоне активного воспалительного процесса и при развитии осложнений, таких как стриктуры, свищи и абсцессы. Возможно, это связано с выделением эндотоксинов, их взаимодействием с медиаторами воспаления и активацией каскада свёртывания с формированием микротромбов [18].

У женщин, принимающих пероральные контрацептивы, также несколько повышена вероятность развития венозной тромбоэмболии. Рекомендации по прерыванию приёма этих препаратов вызывают определенные сомнения, так как беременность сама по себе также относится к факторам риска. Приём гормонов в постменопаузе не влияет на частоту развития тромбозов. Приблизительно у 5 % женщин имеется мутация V фактора Лейдена, что вызывает резистентность к активированному С-белку, что обуславливает особенно высокую вероятность тромбоэмболических осложнений [8].

Тамоксифен, селективный ингибитор рецепторов эстрогена, назначается в качестве адъювантной терапии при раке молочной железы. Кроме того, сегодня он находит свое место в терапии предраковых изменений и при установленном наследственном характере рака. Тромбоэмболия относится к характерным побочным эффектам тамоксифена, курс которого следует прекратить за 3 недели до обширного хирургического вмешательства [20].

Остальные факторы риска тромбоэмболии [9]:

- обширное хирургическое вмешательство на органах брюшной полости или таза;
- возраст старше 40 лет;
- тромбоэмболии в анамнезе;
- наследственное нарушение коагуляции;
- злокачественное новообразование;
- воспалительные заболевания кишечника;
- длительная иммобилизация;
- варикоз;
- дегидратация;
- недостаточность кровотечения;
- гепарин-индуцированная тромбоцитопения;
- застойная сердечная недостаточность;
- острый инфаркт миокарда;
- приём пероральных контрацептивов;
- послеродовый период (1 месяц);
- паралич нижних конечностей;
- приём тамоксифена.

Оценка риска

Пациенты делятся на 4 группы в зависимости от степени риска: низкая, умеренная, высокая и очень высокая. Подобная градация необходима, так как более агрессивная медикаментозная профилактика связана с побочными эффектами и более высокими затратами (табл. 1).

Методы профилактики венозной тромбоэмболии

Физикальные профилактические меры

Ранняя активизация – традиционный метод профилактики тромбоза глубоких вен. Тем не менее, несмотря на все усилия медицинского персонала и пациентов, большинство больных после обширного хирургического вмешательства почти не двигаются до самого момента выписки. Кроме того, активизация воздействует только на один из компонентов триады Вирхова, а именно венозный стаз. Таким образом, хотя ранняя активизация крайне желательна, она недостаточна для адекватной профилактики в группах умеренного и высокого риска.

Эластичное бинтование – простейший способ профилактики, эффективность которого повышается в сочетании с медикаментозной профилактикой [2]. Однако адекватного бинтования не удаётся достигнуть примерно у каждого пятого больного.

Перемежающаяся пневматическая компрессия позволяет ускорить кровоток в нижних конечностях и усиливает фибринолитическую активность в венах. Доказано, что это метод снижает риск глубокого венозного тромбоза в группах хирургических больных умеренного и высокого риска и сравним по эффективности с назначением гепарина в низких дозах. Частота венозного тромбоза после применения данного метода составляет 10 %, что соответствует 60 % уменьшению риска [28].

Таблица 1. Оценка степени риска тромбоэмболии [5]

Степень риска	Факторы риска
Низкая	Небольшие хирургические вмешательства, отсутствие дополнительных факторов риска
Средняя	Обширные хирургические вмешательства, возраст старше 40 лет, отсутствие других факторов риска
Высокая	Обширные хирургические вмешательства, возраст старше 60 лет с дополнительными факторами риска
Очень высокая	Обширные хирургические вмешательства, тромбоэмболия в анамнезе, злокачественное новообразование или состояние гиперкоагуляции

Логично предположить, что сокращение частоты тромбоза глубоких вен нижних конечностей сопутствует снижению частоты тромбоэмболии лёгочной артерии. Однако чётких свидетельств данного факта при использовании перемежающейся пневматической компрессии нет. Вероятно, это связано с тем, что источником многих эмболов становятся вены бедра и таза. Тем не менее, этот метод целесообразно использовать у больных после колопроктологических операций в сочетании с другими методами или при наличии противопоказаний к применению гепарина.

Лекарственные методы профилактики

В последнее время быстро развивается фармакология препаратов, направленных на подавление свёртывания крови. Прежде всего, возрастает роль низкомолекулярных гепаринов, нового класса препаратов, разработанного для лечения тромбозов.

Общепризнанно, что лекарственные методы профилактики гораздо эффективнее механических. Однако следует признать, что за эффективность приходится платить риском развития побочных эффектов. К препаратам, применяющимся в этой сфере, относятся: варфарин, нефракционированный гепарин и низкомолекулярные гепарины.

Варфарин. При назначении в дозе, повышающей международное нормализованное отношение (МНО) до 2–3, варфарин чрезвычайно эффективен для профилактики тромбоза глубоких вен. Фактически, этот препарат является стандартом длительного лечения больных с тромбоэмболиями. К сожалению, использование таких доз перед колопроктологическими операциями противопоказано из-за большой вероятности развития массивного кровотечения во время и после хирургического вмешательства.

Низкие дозы нефракционированного гепарина. Врачи стали применять нефракционированный гепарин для лечения острой тромбоэмболии с 1930 года. На сегодняшний день согласно результатам всех мета-анализов применение нефракционированного гепарина в периоперационном периоде снижает как риск тромбоза глубоких вен, так и риск эмболии лёгочной артерии, в т. ч. смертельной [7, 29].

Стандартно 5000 единиц гепарина вводят подкожно за 2 часа до операции и каждые 8–12 часов после неё. Рекомендации по продолжительности терапии широко колеблются.

Во всех исследованиях в хирургии гепаринотерапия начиналась до операции. Однако и здесь существуют разногласия. Так как тромбы формируются уже во время операции, для достижения максимального профилактического эффекта логично назначать гепарин до операции, тем не менее, многие хирурги опасаются тяжёлого интраоперационного кровотечения. Таким образом, компромиссное решение заключается в назначении гепарина после оперативного вмешательства, когда риск кровотечения резко снижается. Оправданность того или иного подхода требует проведения рандомизированного исследования, ставящего перед собой цель сравнение эффективности и безопасности двух режимов профилактики: общепринятого (до операции) и отсроченного (после вмешательства). Кроме того, абсолютными противопоказаниями для введения гепарина служат гиперчувствительность к препарату, дефекты гемостаза и наличие гепарин-индуцированной иммунной тромбоцитопении в анамнезе.

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) – одно из самых опасных осложнений терапии гепарином. Данная иммунная реакция регистрируется примерно у 3 % больных и сопровождается в своей крайне тяжёлой форме жизнеугрожающим тромбозом крупных артерий и вен, развивающимся во время или после (до 1 месяца) лечения. Иммунную тромбоцитопению следует отличать от более лёгкой и, как правило, бессимптомной неиммунной тромбоцитопении, наблюдаемой у гораздо большего числа больных. Чаще всего ГИТ возникает приблизительно на 5-е сутки терапии, поэтому с этого момента необходим контроль уровня тромбоцитов через каждые 2 дня. Стойкое снижение тромбоцитов ниже 100 тыс/л или на 40 % от исходного уровня требует отмены гепарина.

Низкомолекулярные гепарины. В последние десять лет накоплен большой опыт применения низкомолекулярных гепаринов. Обычный гепарин представляет смесь полисахаридных цепей, молекулярный вес которых колеблется от 3000 до 30000 дальтон. Низкомолекулярные гепарины являются фрагментами исходной молекулы с молекулярной массой от 3500 до 6000 дальтон, что обеспечивает их особые свойства.

По сравнению с нефракционированным гепарином низкомолекулярные гепарины обладают лучшей биодоступностью и большим периодом полувыведения, что определяет их более предсказуемый антикоагулянтный эффект. Теоретически это должно было бы создать более значимый профилактический эффект. Для большинства препаратов рекомендуется введение один раз в сутки. Кроме того, в отличие от нефракционированного гепарина, они действуют преимущественно на фактор Xa с минимальным влиянием на тромбин, что также должно предположительно снижать вероятность кровотечений. Низкомолекулярные гепарины реже вызывают тромбоцитопению, хотя они также противопоказаны пациентам с перенесённой ГИТ из-за наличия перекрестной реактивности.

Несмотря на явные фармакологические преимущества, на практике низкомолекулярные гепарины продемонстрировали минимальное превосходство по эффективности. В мета-анализе, выполненном в 2004 году Кокрановским сообществом и посвящённом гепаринам и механическим методам тромбопрофилактики при колопроктологических операциях, нефракционированный и низкомолекулярный гепарин были одинаково эффективны в отношении предотвращения тромбоза глубоких вен и эмболии лёгочной артерии (odds ratio 1,01) [29].

Одним из преимуществ низкомолекулярных гепаринов является введение один раз в день, что более удобно для пациента и медицинского персонала. На первый взгляд они значительно дороже обычного гепарина. В недавно опубликованном анализе стоимость–эффективность низкомолекулярных гепаринов для профилактики тромбоэмболических осложнений в условиях хирургического стационара в России было показано, что проведение профилактики фраксипарином снижает стоимость лечения каждого пациента в этом сегменте почти в 2 раза [1]. Таким образом, своевременно проведённая антикоагулятная профилактика низкомолекулярными гепаринами у больных с умеренной и высокой степенью риска развития тромбоэмболических осложнений позволяет не только уменьшить их число, но и является экономически целесообразной.

Важно отметить, что нельзя просто экстраполировать данные, полученные при оценке эффективности и безопасности конкретного препарата из группы низкомолекулярных гепаринов, на всю группу в целом. Так, при сравнении надропарина (Фраксипарина) с эноксапарином в исследовании G. Simonneau [24], посвящённом профилактике венозной тромбоэмболии у больных после операции по поводу колоректального рака, оказалось, что назначение 4000 МЕ эноксапарина достоверно увеличивает риск массивных кровотечений ($p = 0,012$) при одинаковой эффективности двух препаратов.

Таблица 2. Мета-анализ: эффективность НМГ в сравнении с НФГ

	Бессимптомный ТГВ*	Клинически выраженные ТГВ + ТЭЛА*	N > 1000
Фраксипарин	39 % (p = 0,02)	16 % (p = 0,05)	+
Дальтепарин	32 % (NS)	0 % (NS)	+
Эноксапарин	4 % (NS)	35 % (NS)	+

Примечание. *Снижение риска по сравнению с НФГ; NS – недостоверная разница, N – Количество пациентов.

Проведённый P. Mismetti и соавт. мета-анализ [19] для оценки клинической эффективности НМГ по сравнению с нефракционированным гепарином продемонстрировал, что только фраксипарин был более эффективен, чем НФГ, в профилактике как бессимптомных ТГВ, так и клинически выраженных ТГВ и ТЭЛА (табл. 2).

Кроме того, возникает вопрос о продолжительности гепаринотерапии у больных в различных группах риска, в том числе при наличии злокачественной опухоли. Логично предположить, что риск развития тромбоза и тромбоэмболических осложнений не снижается до нулевой отметки после выписки пациента из стационара. В связи с этим было проведено исследование ENOXACAN II для оценки эффективности и безопасности профилактического применения низкомолекулярных гепаринов у онкологических больных после выписки из стационара [4]. В данном мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании принял участие 501 пациент после радикальной операции по поводу опухоли желудочно-кишечного тракта или органов таза. Всем пациентам в течение 6–10 дней стандартно вводился низкомолекулярный гепарин, затем пациенты были рандомизированы на 2 группы: основная (продолжение терапии до 25–31 суток после операции) и контрольная (плацебо). В группе низкомолекулярного гепарина тромбоз был зарегистрирован у 4,8 % пациентов, что достоверно ниже, чем в группе плацебо (12 %, p = 0,02). Таким образом, чтобы предотвратить длительной терапией низкомолекулярным гепарином один случай тромбоза необходимо пролечить 14 пациентов, при этом серьёзное кровотечение возникает у 1 из 250 больных.

Низкомолекулярные гепарины как метод лечения рака

Говоря о низкомолекулярных гепаринах, сегодня нельзя не упомянуть ещё один важный предполагаемый аспект их действия. Большая часть пациентов хирургов-колопроктологов – онкологические больные. В экспериментальных работах на моделях опухолей было показано, что антикоагулянты способны подавлять рост первичной опухоли и метастазирование. Так, в исследовании B. Szende и соавт. [25] фраксипарин в дозе 57 МЕ/кг обладал достоверным антиметастатическим эффектом на модели мышей, длительное введение фраксипарина в дозе 173 МЕ/кг приводило к подавлению процесса метастазирования в лёгкие. Гепарин в этом исследовании не влиял на частоту метастазов.

Гепарин связывается с факторами роста, ингибируя размножение раковых клеток, и индуцирует апоптоз. В сочетании со стероидами гепарин замедляет ангиогенез в опухоли. В клинических исследованиях добавление антикоагулянтов к основному лечению увеличивало частоту ответа на химиотерапию, продолжительность периода до рецидива, среднюю и общую выживаемость.

Ещё в 1990 году, G. Pezzuoli и соавт. в исследовании STEP показали, что НМГ надропарин (Фраксипарин), назначаемый в дозе 0,3 мл (2850 МЕ анти-Ха) снижает уровень летальности в общей хирургии, причём без увеличения частоты фатальных кровотечений. Особого внимания заслуживает тот факт, что 1/3 пациентов в этом исследовании страдали злокачественными заболеваниями, поэтому исследование G. Pezzuoli можно считать первой крупной работой, показавшей эффективность и

Информация о препарате

ФРАКСИПАРИН® (GlaxoSmithKline)
Надропарин кальция
Раствор для п/к введения

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА
Антикоагулянт прямой.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ
Профилактика тромбоэмболических осложнений при общехирургических и ортопедических вмешательствах; у больных с высоким риском тромбообразования (при острой дыхательной и/или сердечной недостаточности в условиях отделения интенсивной терапии; нестабильной стенокардии, инфаркте миокарда без зубца Q). Лечение тромбоэмболий. Профилактика свёртывания крови во время гемодиализа.

ПРОТИПОКАЗАНИЯ
Повышенная чувствительность к надропарину или любому другому компоненту препарата. Тромбоцитопения при применении надропарина в анамнезе. Признаки кровотечения или повышенный риск кровотечения, связанный с нарушением гемостаза, за исключением ДВС-синдрома, не вызванного гепарином. Органические поражения органов со склонностью к кровоточивости (например, острая язва желудка или двенадцатиперстной кишки). Травмы или оперативные вмешательства на головном или спинном мозге или на глазах. Внутричерепное кровоизлияние. Острый септический эндокардит. Тяжёлая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) у пациентов, получающих Фраксипарин с целью лечения тромбоэмболий, нестабильной стенокардии и инфаркты миокарда без зубца Q. Детский возраста (< 18 лет).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ
Образование маленькой подкожной гематомы в месте инъекции. Большие дозы могут провоцировать кровотечения различных локализаций и лёгкую тромбоцитопению (тип I), которая обычно исчезает в процессе дальнейшей терапии. Возможно временное умеренное повышение уровня печёночных ферментов (АЛТ, АСТ).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ
Особое внимание следует уделять конкретным инструкциям для каждого лекарственного препарата, относящегося к классу низкомолекулярных гепаринов, т. к. в них могут быть использованы различные единицы дозирования (ЕД или мг), вследствие чего недопустимо чередование Фраксипарина с другими НМГ при длительном лечении. Также необходимо обращать внимание на то, какой именно препарат используется – Фрасипарин или Фраксипарин Форте, т. к. это влияет на режим дозирования.

ФОРМА ВЫПУСКА
По 0,3 мл, 0,4 мл, 0,6 мл, 0,8 мл или 1,0 мл препарата в однодозовом стеклянном шприце с защитным корпусом, наконечником с иглой из нержавеющей стали, закрытой колпачком. По 2 или 10 шприцев в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА
Отпускается по рецепту врача. Регистрационное удостоверение П № 015872/01 от 28.07. 2006 г.

За дополнительной информации обращайтесь в ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»: Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17, корп. 3, эт. 5. бизнес-парк «Крылатские холмы». Тел. (495) 777-89-00, факс (495) 777-89-01.

Дата выпуска материала – март 2008 г.

gsk GlaxoSmithKline

Надежная защита от тромботических осложнений

Фраксипарин®
надропарин

Высокая эффективность и низкий риск кровотечений

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Фраксипарин (надропарин кальция)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Раствор для подкожного введения. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА. Антикоагулянт прямой. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Профилактика тромбоэмболических осложнений: при общехирургических и ортопедических вмешательствах; у больных с высоким риском тромбообразования (при острой дыхательной и/или сердечной недостаточности в условиях отделения интенсивной терапии, нестабильной стенокардии, инфаркте миокарда без зубца Q). Лечение тромбоэмболий. Профилактика свертывания крови во время гемодиализа. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к надропарину или любому другому компоненту препарата. Тромбоцитопения при применении надропарина в анамнезе. Признаки кровотечения или повышенный риск кровотечения, связанный с нарушением гемостаза, за исключением ДВС-синдрома, не вызванного гепарином. Органические поражения органов со склонностью к кровоточивости (например, острая язва желудка или двенадцатиперстной кишки). Травмы или оперативные вмешательства на головном и спинном мозге или на глазах. Внутричерепное кровоизлияние. Острый септический эндокардит. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин.) у пациентов, получающих Фраксипарин с целью лечения тромбоэмболий, нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q). Детский возраст (< 18 лет). ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ. Образование маленькой подкожной гематомы в месте инъекции. Большие дозы могут провоцировать кровотечения различных локализаций и легкую тромбоцитопению (тип I), которая обычно исчезает в процессе дальнейшей терапии. Возможно временное умеренное повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ). ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ. Особое внимание следует уделять конкретным инструкциям по применению для каждого лекарственного препарата, относящегося к классу низко-молекулярных гепаринов, т.к. в них могут быть использованы различные единицы дозирования (ЕД или мг), вследствие чего недопустимо чередование Фраксипарина с другими НМГ при длительном лечении. Также необходимо обращать внимание на то, какой именно препарат используется – Фраксипарин или Фраксипарин Форте, т.к. это влияет на режим дозирования. ФОРМА ВЫПУСКА. По 0,3 мл, 0,4 мл, 0,6 мл, 0,8 мл или 1,0 мл препарата в однодозовом стеклянном шприце с защитным корпусом, наконечником с иглой из нержавеющей стали, закрытой колпачком. По 2 или 10 шприцев в картонной пачке. УСЛОВИЯ ОТПУСКА. Отпускается по рецепту врача. Регистрационное удостоверение П №015872/01 от 28.07.2006 г.

Для получения дополнительной информации обращайтесь в ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»: Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17, корп. 3, эт. 5, бизнес-парк «Крылатские Холмы». Тел. (495) 777 8900, факс (495) 777 8901

безопасность НМГ в онкологической хирургии и положившей начало будущим рекомендациям по тромбопрофилактике у этих больных [21].

В исследовании MALT (The Malignancy and Low-Molecular-Therapy Study) у 302 пациентов с солидными опухолями (РМЖ, колоректальный рак, рак лёгких, рак ЖКТ) проводилась оценка вероятности выживаемости пациентов, получающих надропарин (Фраксипарин) в течение 6 недель, в сравнении с плацебо. Хороший прогноз на момент рандомизации трактовался как прогнозируемая выживаемость более 6 месяцев от включения в исследование. Наблюдение за пациентами проводилось до года. Вероятность выживаемости среди всех пациентов оказалась значительно выше в группе надропарина (8,0 мес.) в сравнении с группой плацебо (6,6 мес.) P = 0,021. Вероятность выживаемости при хорошем прогнозе у пациентов была значительно выше в группе надропарина (15,4 мес.) по сравнению с группой плацебо (9,4 мес.) (p = 0,01) [14].

Результаты исследований говорят о том, что на фоне стандартной терапии и терапии НМГ удаётся достигнуть лучшей выживаемости по сравнению со стандартной терапией без НМГ у пациентов со злокачественными новообразованиями. Кроме того, об улучшении выживаемости на фоне применения низкомолекулярных гепаринов у онкологических больных свидетельствуют результаты двух мета-анализов [11, 26].

Конечно, нельзя говорить с уверенностью, что низкомолекулярные гепарины вошли в стандарт онкологической помощи, и для выработки конкретных рекомендаций необходимы дальнейшие исследования с чёткими критериями включения и исключения, подбором пациентов в зависимости от типа, локализации и стадии рака.

Заключение

В идеале антикоагулянт должен быть удобен для введения (предпочтительны пероральные формы), эффективен и безопасен с минимумом возможных побочных эффектов, быстро действовать и требовать минимального мониторинга. Результат должен быть предсказуем вне зависимости от сопутствующей лекарственной терапии. Кроме того, желательно, чтобы он был относительно недорогим. Идеал пока не достигнут, и проблема профилактики тромбоэмболических осложнений в колопроктологии по-прежнему требует от врачей систематизированного и вдумчивого подхода. Знание факторов риска у пациента и их оценка при подготовке к хирургическому вмешательству, использование современных методов диагностики и применение современных и эффективных методов профилактики позволяют снизить частоту развития тромбоэмболических осложнений. Нерешённые вопросы тактики профилактики требуют проведения рандомизированных исследований. Возможно, в ближайшем времени низкомолекулярные гепарины найдут свое применение в лечении онкологических больных как противоопухолевые препараты.

Литература

1. *Варданян А.В., Мумладзе Р.Б., Белоусов Д.Ю., Ройтман Е.В.* Клинико-экономический анализ профилактики послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений // Качественная клиническая практика. 2006; 1: 51–63.

2. *Amaragiri S.V., Lees T.A.* Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis // Cochrane Database Syst Rev. 2000; 3: CD001484.

3. *Anderson F.A., Wheeler H.B., Goldberg R.J.* A population-based perspective of the hospital incidence and case fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worchester DVT study // Arch Intern Med. 1991; 151: 933–8.

4. *Bergqvist D., Agnelli G., Cohen A.T., Eldor A., Nilsson P.E., Moigne-Amrani A., Dietrich-Neto F.* Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer // The New England Journal of Medicine. 2002; 346: 975–980.

5. *Clagett G.P., Anderson F.A. Jr., Geerts W. et al.* Prevention of Venous Thromboembolism // Chest. 1998; 114: 531–560.

6. *Clagett G.P., Anderson F.A. Jr., Heit J., Levine M.N., Wheeler H.B.* Prevention of venous thromboembolism // Chest. 1995; 108: 312–34.

7. *Collins R., Scrimgeour A., Yusif S., Peto R.* Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin // N Engl J Med. 1988; 318: 1162–73.

8. *Devur M., Barrett-Connor E.* Estrogen replacement therapy and the risk of venous thrombosis // Am J Med. 1992; 92: 275–82.

9. *Geerts WH et al.* Prevention of venous thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // CHEST. 2004; 126: 338–400.

10. *Hendolin H., Mattila M.A., Poikolainen E.* The effect of lumbar epidural analgesia on the development of deep vein thrombosis of the legs after open prostatectomy // Acta Chir Scand. 1981; 147: 425–429.

11. *Hettiarachchi R.J., Smorenburg S.M., Ginsberg J. et al.* Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread // Thromb Haemost. 1999; 82: 947–52.

12. *Hull R.D., Raskob G.E., Hirsh J.* Prophylaxis of venous thromboembolism: an overview // Chest. 1986; 89: 374–83.

13. *Jaffer A.K., Barsoum W.K., Krebs V., Hurbanek J.G., Morra N., Brotman D.J.* Duration of anesthesia and venous thromboembolism after hip and knee arthroplasty // Mayo Clin Proc. 2005; 80: 732–738.

14. *Klerk C., Smorenburg S. et al.* The Effect of Low Molecular Weight Heparin on Survival in Patients With Advanced Malignancy // Journal of clinical oncology. 2005; 23: 2130–2135.

15. *Levine M.* Treatment of thrombotic disorders in cancer patients // Haemostasis. 1997; 27: Suppl 10: 38–43.

16. *Lindberg F., Bergqvist D., Rasmussen I.* Incidence of thromboembolic complications after laparoscopic cholecystectomy: review of the literature // Surg Laparosc Endosc. 1997; 7: 324–331.

17. *McLeod R.S.* The risk of thromboembolism in patients undergoing colorectal surgery // Drugs. 1996; 52: Suppl 7: 38–41.

18. *Miehsler W., Reinisch W., Valic E., Osterode W., Tillinger W., Feichtenschlager T. et al.* Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? // Gut. 2004; Apr; 53: 4: 542–8.

19. *Mismetti P., Laporte S., Darmon J.-Y.* Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolismin general surgery // British Journal of Surgery. 2001; 88: 913–930.

20. *Osborne C.K.* Tamoxifen in the treatment of breast cancer // N Engl J Med. 1998; 339: 1609–18.

21. *Pezzuoli G, Neri Serneri GG, Settembrini, et al.* Effectiveness and safety of the low-molecular-weight heparin CY 216 in the prevention of fatal pulmonary embolism and thromboembolic death in general surgery. A multicentre, double-blind, randomized, controlled clinical trial versus placebo (STEP). STEP Study Group // Haemostasis 1990; 20: Suppl 1: 193–204.

22. *Prystowsky J.B., Morasch M.D., Eskandari M.K., Hungness E.S., Nagle A.P.* Prospective analysis of the incidence of deep venous thrombosis in bariatric surgery patients. Surgery. 2005; 138: 759–763.

23. *Riber C., Alstrup N., Nymann T., Bogstad J.W., Wille-Jorgensen P., Tonnesen H.* Postoperative thromboembolism after day-case herniorrhaphy // Br J Surg. 1996; 83: 420–1.

24. *Simonneau G., Laporte S., Mismetti P., Derlon A., Samii K., Samama C.M., Bergman J.F.* FX140 Study Investigators. A randomized study comparing the efficacy and safety of nadroparin 2850 IU (0.3 mL) vs. enoxaparin 4000 IU (40 mg) in the prevention of venous thromboembolism after colorectal surgery for cancer // J Thromb. Heamost. 2006; Aug; 4: 8: 1693–700.

25. *Szende B, Paku S, R3cz G, Kopper L.* Effect of Fraxiparine and heparin on experimental tumor metastasis in mice // Anticancer Res. 2005; Jul-Aug; 25: 4: 2869–72.

26. The Columbus investigators. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. The Columbus Investigators // N Engl J Med. 1997; 337: 657–62.

27. *Torngren S., Rieger A.* Prophylaxis of deep venous thrombosis in colorectal surgery // Dis Colon Rectum. 1982; 25: 563–6.

28. *Wells P.S., Lensing A.W., Hirsh J.* Graduated compression stockings in the prevention of postoperative venous thromboembolism. A meta-analysis // Arch Intern Med. 1994; 154: 67–72.

29. *Wille-Jørgensen P., Rasmussen M.S., Andersen B.R., Borly L.* Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery // Cochrane Database Syst Rev. 2003; 4: CD001217.

Селен – впечатляющие итоги и перспективы применения

О.А. Громова, И.В. Гоголева

ГОУ ВПО Ивановская Государственная Медицинская Академия Росмедтехнологий

Селен (от греческого *Selene* – Луна) был открыт в 1817 году выдающимся шведским химиком Йенсеном Берцелиусом.

Селен является довольно распространённым микроэлементом. Наиболее высокие концентрации селена обнаружены в кислых сульфатных водах медно-колчеданных месторождений Урала, имеющих pH 2,6–3,0. Большинство природных вод, используемых для питья, содержат селена менее 10 мкг/л. Малые концентрации селена в природных водах обусловлены сильной адсорбцией его ионов (селенитов) глинистыми минералами и особенно гидроксилированными окислами железа. Растения, произрастающие на почвах, где основная масса селена связана с гидроокисью железа, обладают слабым аккумулированием этого элемента. Выяснилось, что в условиях лабораторного эксперимента микроорганизмы способны извлекать селен из горных пород, переводить его в раствор и откладывать в клетках. Следует отметить, что высокие концентрации селена характерны как для ядовитого мухомора поганковидного, так и для съедобных шампиньонов и дождевиков. Подавляющая часть морских организмов обладает способностью накапливать селен. В организме рыб селен связан с низкомолекулярными белками и триглицеридами. Бурые водоросли также заметно аккумулируют селен из морской воды. Концентрирование селена организмами по сравнению со средой их обитания уменьшается в следующем порядке: микроорганизмы > высшие грибы > животные организмы > высшие растения. В целом, материалы исследований указывают на высокую аккумулятивную способность низших организмов. Снижение концентрации селена в тканях животных и организме человека обусловлено сравнительно низким градиентом концентрирования элемента высшими растениями. Последние выступают в роли своеобразного барьера при миграции селена в организмы животных. Истинные концентраторы селена – редкое явления в природе. Одно из них моринда из семейства мареновых, произрастающая в Австралии. Это растение содержит до 1141 мг элемента на кг, т. е. градиент концентрирования достигает 100 тыс. Другое растение нептуния относится к семейству бобовых (Австралия), аккумулирует до 4334 мг элемента на кг сухой массы растения и является индикатором селена.

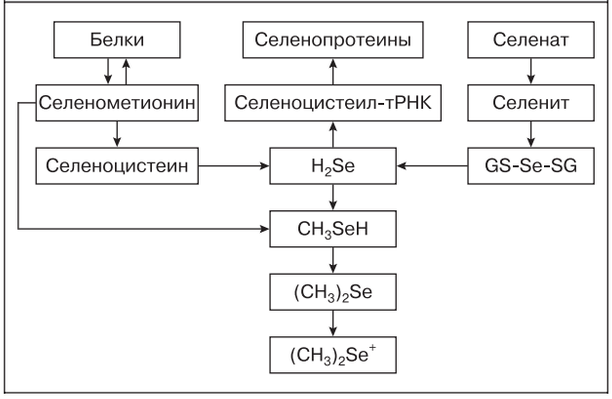
Первое упоминание в литературе, касающееся биологической роли селена, относится к 1842 году, когда Japha обнаружил, что *Bacillus ferreus* обладают способностью восстанавливать соединения селена. В 1885 году Knop показал, что добавление селена в воду для растений не вызывало изменения их роста, но селен тем не менее поглощался. В 1890 году Chabrie и Lapicque продемонстрировали, что добавление селена в бульон препятствует его разложению. Проводилось множество исследований, подтвердивших влияние селена на окислительные процессы клеточного метаболизма. Однако до 1957 г. селен рассматривался лишь как токсичный компонент пищи, описывались многочисленные случаи отравлений селеном и его соединениями. И только в 1957 г. Schwartz и Foltz продемонстрировали эссенциальность селена. Было доказано, что недостаток селена в пище у животных приводит к развитию миодистрофии, кардиомиопатии и циррозу печени. Глубокий алиментарный недостаток селена у людей встречается в эндемичных районах и протекает в виде болезни Кешана (поражение сердца, печени, скелетных мышц) и болезни Кашина-Бека (остеопатия преимущественно детского возраста).

Основной пищевой формой селена является селенометионин. Он хорошо абсорбируется в кишечнике. Дальнейшая его судьба двоякая: включение в состав белка вместо метионина либо распад до селенида (H_2Se) (рис 1). Последний путь обеспечивает реализацию биологической активности селена. Связана она в основном с селензависимыми белками. На настоящий момент их описано более 20. Существует сложный процесс включения селена в состав селензависимых белков. Сначала селен, поступивший с пищей, превращается в селенид (SeH_2). Следующий шаг – образование селенофосфата, который служит субстратом для превращения серил-тРНК в селеноцистеил-тРНК. Причём селеноцистеил-тРНК соответствует кодон м-РНК UGA (являющийся одновременно и стоп-кодоном), в связи с чем селеноцистеин называют 21 аминокислотой.

К селензависимым белкам относятся глутатион-пероксидазы, тиоредоксин-редуктазы, тиреоиддейодиназы, а также селенопротеины P, W, T, M и т. д. Биохимическая роль селензависимых белков определяется их участием в протекании окислительно-восстановительных реакций, причём основная роль отводится именно селеноцистеину.

Глутатион-пероксидазы (GPX 1–6) являются основными ферментами антиоксидантной защиты. Функцией глутатион-пероксидаз является поддержание стабильной внутриклеточной концентрации восстановленного глутатиона. Наиболее изученным является цитозольная глутатион-пероксидаза (GPX1). Несмотря на широкое убеждение в том, что GPX1 является основным антиоксидантным ферментом, прямое доказательство этому было получено лишь 10 лет назад с появлением методик трансгенных мышей. Доказано, что GPX1 играет основную протективную роль при развитии оксидантного стресса. В эксперименте показана линейная зависимость между активностью GPX1 и выживаемостью мышей в условиях выраженного оксидантного стресса. Кроме того, активность GPX1 более зависима от содержа-

Рис. 1. Метаболизм селена в организме



ния селена по сравнению с другими ферментами, а потому активность GPX1 в эритроцитах является простым и чувствительным показателем селенового статуса организма. Внутриклеточный и тканевой уровень GPX1 также влияет на активность апоптотических путей, фосфорилирование протеинкиназ. Следует подчеркнуть, что гиперэкспрессия GPX1 приводит к развитию инсулинорезистентности и ожирению. Накоплены экспериментальные данные о связи изменения экспрессии GPX 1 с этиологией рака, кардиоваскулярных и аутоиммунных заболеваний, диабета. Проводятся также клинические исследования роли GPX1. В недавнем исследовании Espinola-Klein C. и соавт. (2007) показано, что низкий уровень GPX1 в эритроцитах значительно повышает риск кардиоваскулярных заболеваний: инфаркт миокарда, инсульт (ОШ 2,3, 95 % ДИ 1,4 ÷ 4,0, p = 0,002). При сочетании низкого уровня GPX1 и распространённого атеросклероза вероятность кардиваскулярных событий составила 36,9 % (p < 0,0001).

Другими важными селенопротеинами являются тиоредоксинредуктазы (TrxR), которые относятся к семейству пиридиновых оксидоредуктаз. Особенностью тиоредоксинредуктаз является наличие С-концевого селеноцистеинового остатка, вместе с соседним цистеином формирующим активный селеносульфидный сайт. Тиоредоксинредуктазы отличаются очень широкой субстратной специфичностью: помимо тиоредоксина, они восстанавливают многие низкомолекулярные соединения, окисленные гидроперекиси, являются ключевыми ферментами метаболизма селена.

Селенопротеин P является основным внеклеточным источником селена, составляя до 6–7 мкг селена/дл плазмы. Селенопротеин P является хорошим маркером нутрициологической обеспеченности селеном. Селенопротеин P – единственный белок, содержащий более одного атома селена (при высокой обеспеченности селеном может содержать до 10 атомов). Предполагается, что селенопротеин P выполняет функцию транспорта селена к различным тканям, главным образом, к головному мозгу. В экспериментальной работе R.F. Burk и соавт. (2003), было показано, что введение селенита натрия приводит к значительному увеличению содержания селенопротеина P в мозге (по сравнению с другими тканями), причём в условиях дефицита селена захват мозгом селенопротеина P повышается в 5 раз; при этом низкомолекулярные соединения селена мозгом не утилизируются. Более того, исследования P.R. Hoffmann и соавт. (2007) показали, что генетический дефицит селенопротеина P у трансгенных мышей приводит к снижению экспрессии других селенопротеинов в мозге; предположительно, это связано с механизмом биосинтеза селенопротеинов: в условиях клеточного дефицита селена кодон UGA, кодирующий селеноцистеин, начинает играть роль стоп-кодона, и синтез селено-белка обрывается. Снижение активности Se-BP1 или SELENBP1 (selenium-binding protein 1) патогномонично для шизофрении, при обострении падает до критических цифр, при восполнении наблюдается улучшение состояния (Glatt et al, 2005). Кроме того, селенопротеин P также выполняет и антиоксидантные функции.

Функции других селенопротеинов менее изучены. Известно, однако, что селенопротеин H играет роль редокс-зависимого регулятора транскрипции для генов глутатиона и детоксикации. Селенопротеин K также является антиоксидантом, преимущественно в кардиомиоцитах. Генетические дефекты селенопротеина S являются фактором риска кардиоваскулярных заболеваний, особенно у женщин: масштабное популяционное исследование FINRISK, включившее более 2000 участников, выявило, что женщины-носители минорных аллелей генов SelS имеют в 2 раза больший риск ИБС (95 % ДИ 1,37–6,39) и в 3,35 раз больший риск ишемического инсульта (95 % ДИ 1,66 ÷ 6,76). Другой Se-протеин – Se-протеин-W оказался важным буфером против отравления мозга метилртутью (Kim et al, 2005). Кроме того, селенопротеин W играет определяющую роль в росте и дифференцировке мышечной ткани. А мутации гена селенопротеина N, как показали исследования V. Allamand и соавт. (2006), являются причиной развития одной из форм врожденной миопатии.

В целом, наиболее изученной функцией селена является регуляция антиоксидантных процессов во всех органах и тканях, прежде всего в ЦНС. Более того, показана связь окислительно-восстановительных процессов и апоптоза (B. Gabryel и соавт., 2006). Помимо этого, H. Blessing и соавт., (2004) показано, что взаимодействие селена с цинк-фингерными белками необходимо для процессов репарации ДНК. Нарушение этих процессов ведёт к нестабильности генома и, как следствие, канцеро- и мутагенезу. Важнейшую роль играет селен для функционирования иммунной системы. Так, в условиях дефицита селена нарушаются процессы антигензависимой пролиферации лимфоцитов, хемотаксис нейтрофилов, снижается уровень IgA, IgG, IgM. Другая важная роль селена заключается в антагонизме с тяжёлыми металлами. Показано протективное значение селена при накоплении в организме кадмия (G.N. Schrauzer и соавт., 2005), ртути (R.M. El-Demerdash и соавт., 2006), ванадия (S.S. Haider и соавт., 1998).

Наиболее актуальным вопросом остаётся применение селена для профилактики и лечения различных заболеваний у детей и подростков. Так как ранняя коррекция селенового дефицита позволяет уберечь организм ребёнка от перспективы развития селендефицитных заболеваний.

В настоящее время наиболее распространённым является профилактическое применение антиоксидантов, в т. ч. селена. В связи с этим, последние годы проведено множество крупных эпидемиологических исследований эффективности и безопасности профилактического применения антиоксидантов, включая селен, роли изменения оксидантного статуса в развитии эпидемиологически значимых заболеваний. В мета-анализе G. Flores-Mateo и соавт. (2006), включившем 31 исследование (14 когортных, 11 типа случай–контроль и 6 рандомизированных) показано, что высокое содержание селена в крови или ногтях снижает риск развития ИБС (относительный риск 0,85; 95 % ДИ 0,74 ÷ 0,99 в когортных исследованиях; относительный риск 0,43; 95 % ДИ 0,29 ÷ 0,66 в исследованиях случай–контроль). L. Amanda с соавт. показали, что высокое содержание селена у женщин снижает общий риск смерти (относительный риск 0,77; 95 % ДИ 0,64 ÷ 0,84). Следует при этом подчеркнуть, что проведённые исследования применения селена для профилактики кардиоваскулярных заболеваний пока не дают окончательного результата относительно его эффективности. В крупнейшем мета-анализе, проведённом G. Bjelakovic и соавт. (2007), включившем 232 606 пациентов, получавших различные антиоксиданты, показано, что профилактическое применение β-каротина, витамина А, витамина Е повышает общую смертность в популяции; применение селена и витамина С при этом не повышало общую смертность в популяции. При этом в зависимости от качества исследований, селен или снижает общую смертность в популяции (ОР 0,998; 95 % ДИ, 0,997 ÷ 0,999; P = 0,005) или (при исключении high-

bias исследований) не влияет на неё. Необходимо отметить, что одним из выводов данного мета-анализа является необходимость проведения масштабного контролируемого исследования; предполагается, что таким требованиям отвечает проходящее на территории США и Канады исследование «Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial» (исследуется эффективность применения 200 мкг/день селена у 32 400 обследуемых), результаты которого будут доступны в 2013 году; лишь тогда, возможно, будут получены определенные доказательства эффективности селена для профилактики кардиоваскулярных заболеваний.

Также изучается влияние селена на риск возникновения онкопатологии. Так, в работе W.Q. Wei и соавт. (2004) показано наличие значительной обратной связи между содержанием селена в крови и раком пищевода (RR 0,83; 95 % ДИ 0,71 ÷ 0,98) и некардиальным раком желудка (RR 0,75; 95 % ДИ 0,59 ÷ 0,95).

Большое значение придаётся обеспеченности организма селеном в возникновении нейродегенеративных заболеваний (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона). Наиболее крупное и хорошо организованное исследование (S. Gao и соавт., 2007), проведённое в 2003–2005 гг. в двух провинциях Китая и включившее 2000 человек, показало, что низкое содержание селена в ногтях прямо коррелирует со снижением интеллекта у лиц старше 65 лет ($p < 0,0087$). В связи с этим препараты селена считаются перспективным направлением профилактики и лечения деменции Альцгеймеровского типа (U. Werneke и соавт., 2006; P.M. Doraiswamy и соавт., 2004; M. Planas и соавт., 2004). Кроме того, в работе R. Thiel, S.W. Fowkes (2005) показано, что применение комплекса антиоксидантов предотвращают развитие деменции у детей с болезнью Дауна (данная популяция представляет наибольшую когорту с повышенным риском деменции за счёт гиперэкспрессии гена супероксиддисмутазы).

Другим важным потенциальным применением селена является болезнь Паркинсона (БП). Доказано, что при БП отмечается значительное усиление прооксидантных процессов, причём компенсаторно повышается активность глутатион-редуктазы и других антиоксидантных ферментов (P. Johannsen, 1991; M.V. Aguilar и соавт., 1998). В то же время в исследовании H.C. Kim и соавт. (1999) показано, что применение селена значительно ослабляло явления оксидантного стресса, вызванного метамфетамином, в нигростриатных нейронах, таким образом, предотвращая развитие экспериментального паркинсонизма. Отметим, однако, что концентрация селена в спинно-мозговой жидкости повышена у всех пациентов с болезнью Паркинсона. Возможно, это отражает повышенную утилизацию селена в условиях выраженного оксидантного стресса у данных больных (G.A. Qureshi и соавт., 2006).

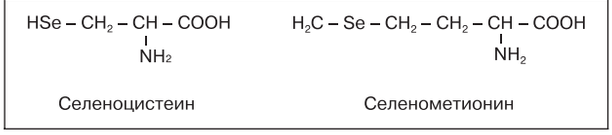
Важную роль играет изменение антиоксидантного статуса при ишемическом инсульте. В работе C. Zimmermann и соавт. (2004) показано, что в первые сутки после инсульта наблюдается значимое снижение уровня селена ($p < 0,01$) на фоне повышения активности глутатион-пероксидазы ($p < 0,01$). Многочисленными экспериментальными исследованиями (L. PorciЬncula и соавт., 2001; M.A. Ansari и соавт., 2004; M. Arakawa и соавт., 2007) доказаны отчётливые нейропротективные свойства селена в условиях церебральной ишемии. Так, в работе L. PorciЬncula и соавт. (2001) показано, что селен в виде Эбселена отчётливо предотвращает развитие глутаматной эксайтотоксичности. M.A. Ansari и соавт. (2004) продемонстрировали нейропротективное влияние разных доз селена (от 0,05 до 0,2 мг/кг) на модели окклюзии средней мозговой артерии. В исследовании S. Yousuf и соавт.(2007) показано, что применение селена в виде селенита натрия (0,1 мг/кг) приводило к существенному восстановлению уровня АТФ в нейронах крыс, подвергнутых церебральной ишемии ($p < 0,05–0,001$). Кроме того, было отмечено уменьшение зоны отёка и инфильтрации микроглией. Следует подчеркнуть, что селеносодержащий препарат Эбселен в настоящий момент проходит процедуру регистрации для применения при инсульте и САК в Японии. Отметим также, что в систематическом обзоре M.M. Berger и соавт. (2006) приведены данные о целесообразности коротких курсов внутривенного применения селена у больных в критическом состоянии (ожоги, серьёзные травмы, сепсис, инсульт).

Не менее интригующие данные получены B.E. Hurwitz и соавт. (2007) в результате применения селена у 450 ВИЧ-инфицированных больных. Показано, что приём селена в дозе всего 20 мкг/день в течение 9 месяцев приводит к подавлению прогрессирования вирусной нагрузки ($p < 0,02$) и повышает число CD4 ($p < 0,04$), что позволяет использовать селен в качестве простой, недорогой и безопасной дополнительной терапии ВИЧ-инфекции. Население России практически лишено генетической защиты от СПИДа. Приём селена в ФД у детей и подростков рассматривается, как простой и легко выполнимый способ повышения устойчивости к вирусу СПИДа. Селен вирусозащитное действие ВИЧ-протективных мутаций. Особенно актуально включить дотацию селена для детей инфицированных ВИЧ, содержащихся в специализированных детских домах. В 2004–2007 гг. начаты пилотные исследования использования специального витаминно-минерального комплекса для детей, содержащего селен, Компливит Актив (Фармстандарт, Россия) у ВИЧ-инфицированных детей; рекомедации препарата Селмевит (содержащего комплекс витаминов и микроэлементов вместе с достаточной дозой селена 25 мкг и метионином) ВИЧ-инфицированным подросткам и взрослым пациентам.

Существует несколько форм препаратов селена. Начало применения препаратов селена относится к 70-м годам, однако, в то время основной пищевой формой селена считались селенит и селенат натрия. Эти препараты относятся к препаратам 1-го поколения. В 1984 году был получен синтетический селенометионин, обладающий значительно большей биологической активностью по сравнению с предшественниками и ставший первой органической формой селена. Отметим, что селенометионин, как и все аминокислоты, может существовать в виде L-, D- форм, причём наиболее активной является L-форма. В настоящее время существует несколько органических селен-содержащих препаратов: селеноцистеин, селенопиран, эбселен и др. Другой формой селена являются дрожжи, обогащённые селеном. Показано, что на фоне применения данной формы селена его концентрация в плазме значительно превышала таковую при применении селенита натрия. Однако наиболее перспективным является применение так называемого нано-селена – форма селена с размером частиц менее 36 нм. Основное преимущество нано-селена, по сравнению с другими формами: гораздо более низкая токсичность, что позволяет применять его в дозах, значительно превышающих суточную потребность. Кроме того, нано-селен обладает так называемым размерным эффектом (size effect), проявляющимся тем, что частицы меньших размеров являются биологически более активными, лучше накапливаются в тканях.

При выборе химической формы селена следует обращать внимание на эффективность и безопасность. Очень низкой токсичностью обладают дисе-

Рис. 2. Селеносодержащие аминокислоты



Селеноцистеин Селенометионин

лениды–селенпиран (LD50 – 1600 мг/кг) и диметилдипиразолилселенид (8100 мг/кг). Однако препараты селена назначают в мкг, и токсического порога при рекомендованных дозах не достигает ни одно из разрешенных в России соединений селена.

Несмотря на то, что наименьшей токсичностью обладают органические соединения, неорганические формы селена (натрия селенит, натрия селенат) легче выводятся из организма и их потребление в рекомендуемых ФД дозах более безопасно, чем потребление органических форм, особенно в высоких дозах Se-Met (селен-метионина) (М.Д. Гмошинский, 2007).

Биохимический маршрут органических и неорганических форм селена схожий: Se-Met, также как и натрия селенит реагируют с глутатионпероксидазой (GSH) с образованием селенида, который включается в биосинтез селеносодержащих белков, образует селенофосфат и селеноцистеил-тРНК; метилированные формы селена экскретируются с мочой, дыханием и желчью. Известно, что элементарный селен практически неактивен (нульвалентный), а биодоступность селеносодержащих аминокислот сравнима с селенитом натрия.

Для целенаправленности фармакологического воздействия очень важна избирательность накопления различных форм МЭ в органах и тканях. Так, на распределение антиканцерогенного Se (в физиологических дозировках) влияет многокомпонентность диеты и масса других факторов. Плохой биодоступностью отличается селен, содержащийся в мясе, рыбе, сое, горохе. К факторам, снижающим биодоступность Se, относятся тяжёлые металлы (Cd, Hg), мышьяк, избыток и недостаток соединений серы, дефицит витаминов. Селен находится в 4-м периоде, 6-й (главной) подгруппе и является химическим «двойником» серы. Подобно ей, он образует ряды неорганических соединений, в которых проявляет валентность -2, +4 и +6. В элементоорганических соединениях селен двухвалентен и близок по ковалентному радиусу к сере; связь селен-углерод малополярна (И.В. Гмошинский 2001; В.А. Тутельян с соавт., 2002). В обзоре, посвящённом биохимии селена, И.В. Гмошинским (2006) всесторонне рассмотрены основные моменты обмена селена при его поступлении с пищей. В продуктах селен поступает в виде селеносодержащих аминокислот – селенометионина (Se-Met) и селеноцистеина (Se-Cys) (рис. 2).

При хроническом пищевом дефиците микроэлемента доказана эффективность дотации селена в неорганической форме – селенита натрия (например, Селмевит). Усвояемость органического и неорганического селена в желудочно-кишечном тракте практически одинакова, но биохимический маршрут существенно отличен. Под действием тиоредоксина поступающие с пищей селенат- и селенит-анионы быстро восстанавливаются до селеноводорода. Необходимым кофактором данного процесса является восстановленный глутатион (GSH), возможно в виде селенодиглутатиона (GS-Se-SG). Селеноводород связывается со специфическим Se-связывающим белком. Ёмкость этого пула невелика. Несвязанный селеноводород медленно подвергается ферментативному метилированию с образованием метил-гидроселенида, диметилселенида и, наконец, катиона триметилселенония. Эти соединения Se экскретируются с мочой, а диметилселенид – в больших количествах также и с потом. Строго определенное количество селена, входящего в состав пула селеноводорода, через стадию селенофосфата включается в высокоспецифический процесс синтеза так называемых Se-специфических селенопротеинов, в числе которых находятся компоненты жизненно важных антиоксидантных систем и другие энзимы. В состав этих белков у человека селен входит исключительно в виде остатка селеноцистеина. Эти пути обезвреживания и утилизации селеноводорода в организме лимитированы. При избыточном поступлении в организм неорганического селена элемент в форме свободного гидроселенид аниона кумулируется в тканях. Гидроселенид анион чрезвычайно токсичен. Поэтому формы ВМК, содержащие неорганический селен в высоких дозах (200–500 мкг), не только не приемлемы (токсичность), но и малоэффективны (А.В. Кудрин, О.А. Громова, 2007).

При потреблении в пищу растительных селенопротеинов Se-метионин всасывается и используется организмом. Ввиду большого сходства физико-химических свойств селенометионина и метионина последний способен замещать первый в различных тканевых белках, включаясь по специ-

Информация о препарате

Селмевит (Фармстандарт Уфимский витаминный завод)
Таблетки, покрытые оболочкой

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Действие Селмевита обусловлено свойствами входящих в его состав витаминов, минералов. Благодаря витаминам А, Е, С, микроэлементу Селену и аминокислоте Метионину, Селмевит обладает мощным антиоксидантным действием, улучшает адаптацию организма при воздействии экстремальных факторов, ускоряет процесс адаптации организма при повышенных физических и нервно-эмоциональных нагрузках, оказывает нормализующее влияние при нарушениях липидного обмена, при низком содержании гемоглобина крови и при нарушенном процессе свёртывания крови.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Препарат предназначен взрослым и детям старше 12 лет.

Для предупреждения витаминной и минеральной недостаточности, особенно в экологически неблагоприятных и селенодефицитных районах; для компенсации витаминно-минеральной недостаточности при разных патологических состояниях (гиперлипидемия и ранние проявления атеросклероза, сниженный уровень гемоглобина и др.); для повышения устойчивости организма к длительным физическим и умственным нагрузкам; для снижения вредного воздействия химических канцерогенов и радиации.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Селмевит принимают внутрь после еды. С целью профилактики витаминно-минеральной недостаточности взрослым и детям старше 12 лет рекомендуется одна таблетка в сутки в течение 3–5 месяцев. Для восполнения дефицита витаминов и минеральных веществ при напряжённой умственной или физической работе, стрессах рекомендуется по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение периода действия повреждающего фактора. В комплексной терапии нарушений липидного обмена до 3–4 таблеток в сутки. Длительность курса зависит от достигнутых положительных результатов. Повторные курсы витаминотерапии Селмевитом проводятся через 3–5 месяцев, при этом доза (в зависимости от результата) может быть снижена до одной таблетки в сутки

Разделы: Побочные действия, Особые указания, Противопоказания – см. в инструкции по применению препарата.

ческому для метионина механизму. При этом селенометионин тем больше встраивается в белки, чем большее количество остатков Met и Cys имеется в их первичной последовательности. Дотация 100 мг метионина в чистом виде в составе ВМК Селмевит значительно упрощает эту задачу, т. к. количество включаемого Se-Met (и ретенция Se в тканях, особенно в мышцах) в сильной степени зависит от количества поступающего с пищей метионина. При рационе питания с дефицитом метионина относительно большая доля селена из Se-Met включалась в неспецифические белки (гемоглобин) и меньшая – в специфический селеносодержащий фермент, обеспечивающий антиоксидантную защиту жирового бислоя мембран клеток, Se-глутатионпероксидазу (В.К. Мазо, И.В. Гмошинский, 2007). Таким образом, достаточное поступление метионина – одно из приоритетных условий для усвоения селена.

НИИ питания РАМН (2007) рекомендует использовать для широкомасштабной профилактики онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний:

- при физиологических поступлениях Se с пищей (0,1–0,3 ppm, 0,1–0,3 мг/кг диеты) и нормальной обеспеченностью серой в качестве источников для синтеза селен-специфических селенопротеинов применяют Se-Met, селенит и селенат; в этих условиях их эффективность одинакова;
- при низком уровне потребления Se с пищей (менее 0,05 ppm, 0,05 мг/кг) и/или плохой обеспеченности организма метионином эффективность добавки неорганического Se (селенит натрия, входит в ВМК Селмевит) выше, чем Se-Met;
- при очень глубоком дефиците селена (поступление менее 0,02 ppm, 0,02 мг/кг диеты) глубоко подавлен синтез всех Se-содержащих белков и ферментов, причём, как правило, отсутствует не только активная форма фермента, но и антигенный полипептид и его мРНК. По мере возрастания содержания селена в рационе синтез фермента увеличивается вплоть до оптимума (это для разных белков составляет от 0,1 до 0,2 мг/кг диеты); в этой ситуации также эффективно введение неорганических форм Se (селенит, входит в ВМК Селмевит), возможна комбинация с органическим селеном (Se-Met, Se-Cys, селенопиран и т. д.).

При состояниях глубокого дефицита рекомендуется проведение коррекции неорганическим селеном в малых дозах (25–150 мкг/сут) (G. Combs, 1986, G. Combs, 1998, И.В. Гмошинский, 2001, 2006, Н.А. Голубкина, 1996, 2002, 2005; Ю.В. Кравченко, 2006; В.К. Мазо, 1999, 2007, А.Г. Мойсеенок, 2006; В.А. Тутельян с соавт., 2002, 2007; И.В. Саноцкий 1999, 2006, M.P. Rayman, 2005; E.L. Ding, 2006 и др.). Оценка дозы рассчитывается как суммарная доза селена, поступающего с пищей, и дотируемого селена в составе Селмевита (25 мкг селена в 1 таблетке). Содержания селена в рационе питания у россиян без дополнительной коррекции ВМК колеблется от 10–20 мкг до 75–150 мкг. Значительная часть России относится к селенодефицитным провинциям. В отчёте НИИ питания (2002) Н.А. Голубкиной о состоянии обеспеченности селеном в 27 регионах России отмечено, что к глубоким селенодефицитным провинциям относятся не только Читинская область, Иркутская Бурятия, Северозападные регионы Российской Федерации, включая Мурманскую, Ленинградскую, Архангельскую область, но и Новгородская, Вологодская, Ярославская, Ивановская, Тверская и Московская области (Б.А. Ревич, 1996; N.A. Golubkina, G. Alfban, 2000; Л.В. Аникина, Л.П. Никитина, 2002, В.П. Сусликов, 2000).

СЕЛМЕВИТ®

ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС

Содержит сбалансированную композицию витаминов и минералов, включая потенцированную комбинацию **«витамины А, С, Е + метионин + СЕЛЕН»**

На страже женского здоровья!

СЕЛМЕВИТ® применяется в комплексной терапии заболеваний, ассоциированных с дефицитом СЕЛЕНА*:

• Мастопатия • Заболевания сердечно-сосудистой системы (в том числе нарушения липидного обмена) • Заболевания репродуктивной сферы • Заболевания кожи, волос, ногтей • Заболевания эндокринной системы • Иммунодефициты •

** Громова О.А. Трудный пациент, № 9, т. 5, 2005 г.*

11 витаминов, 9 минералов,

необходимых для здоровья женщины

Фармстандарт

Имеются противопоказания. Внимательно ознакомьтесь с инструкцией. ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА». Тел.: (347) 272-92-85.

№ ЛС-002231.

Таблица 1. Расчётные пределы безопасного и адекватного потребления селена

	Возраст, годы	Суточное потребление селена, мкг	
		US NAS/NRC, 1990	США, 2003
Дети	6 мес.	10–40	10
	6 мес.–1 год	20–40	15
	1–3 года	20–80	20
	4–6 лет	30–100	20
	7–10 лет	50–100	30
	11–14 лет	50–100	Мальчики – 40 Девочки – 45
Взрослые	15–18 лет	50–100	50
	19 и старше	50–100	Мужчины – 70 Женщины – 55
Беременные			65
Кормящие грудью			75
Максимально допустимый уровень потребления			200

Примерные схемы терапии селеном

Для выработки режима и курса селенотерапии ориентируются на международные нормы расчёта безопасных доз селена в сутки, принятые в Европе и в США (табл. 1), но юридически следует руководствоваться расчётом дозы селена, разработанным и утверждённым МЗ РФ, 2004 (табл. 2).

Волосы, ногти содержат 8–30 мг, а органы и ткани 5–50 мг на кг сухого вещества у людей, проживающих в биогеохимических селеновых провинциях. Значение максимально допустимое для работников промышленности, связанных с селеном, могут достигать 100 мкг/л. Типичные симптомы токсикоза являются поражение ногтей и волос, наблюдается желтушность и шелушение кожных покровов, повреждение эмали зубов, изменение суставов, анемия, нервные расстройства. В биогеохимических селеновых провинциях у людей встречаются хронические дерматиты, постоянная усталость и потеря аппетита.

Таблица 2. Физиологическая суточная потребность в селене различных категорий граждан (Методические рекомендации МР № 2.3.1. 1915 - 04. МЗСР РФ, М.; 2004)

Категория лиц		Потребность, мкг/сут
Дети	До 6 мес.	10
	6–12 мес.	15
	1–6 лет	20
	7–10 лет	30
Лица мужского пола	11–14 лет	40
	15–18 лет	50
	Старше 19 лет	70
Лица женского пола	11–14 лет	45
	15–18 лет	50
	Старше 19 лет	55
	В период беременности	65
	В период лактации	75
Адекватный уровень потребления селена у взрослых: 70 мкг. Верхний допустимый уровень потребления у взрослых: 150 мкг		

Снижение уровня селена в крови больных детей связывают с наличием анемии и гипопротеинемии, что, видимо, вызывает уменьшение селеносодержащих белков. В плазме элемента меньше, чем в эритроцитах. При концентрации селена в рационе 5–15 мг/кг снижается усвоение кальция, а состояние зубной эмали ухудшается, что является одной из причин развития кариеса. Высокие цифры селена обнаружены в волосах, взятых у лиц, использовавших мыло и шампунь с селенсульфидом.

Пищевыми источниками селена являются зерновые, мясо, в меньшей степени, рыба, молоко. В процессе кулинарной обработки мясных продуктов потерь селена практически не происходит. На содержание селена не сказывается также запекание морских продуктов и кулинарная обработка злаков.

Клинико-фармакологические аспекты метаболизма лекарственных средств под действием изофермента цитохрома Р-450 CYP2D6

С.В. Чаукина

Московская Медицинская Академия им. И.М. Сеченова

Во врачебной практике пациентам часто назначают комплексное лечение, состоящее из нескольких лекарственных средств, что может привести к изменению эффективности и безопасности фармакотерапии в результате лекарственного взаимодействия. Основное место занимает фармакокинетическое взаимодействие, включающее в себя влияние лекарственных средств на микросомальную окислительную систему цитохрома Р-450, поскольку данный цитохром участвует в метаболизме практически всех известных химических соединений.

Одним из подсемейств цитохрома Р-450 является 2D (CYP2D), которое включает изофермент CYP2D6.

Изофермент CYP2D6 участвует в метаболизме более 20 % лекарственных средств, в т. ч. β-адреноблокаторов (метопролол, пропранолол, тимолол и др.), антидепрессантов (амитриптилин) и других. Важно учитывать, что данная группа лекарственных средств принимается пациентами длительно, нередко в течение всей жизни, поэтому избежать совместного приёма с другими лекарственными средствами невозможно. В этом случае возможно влияние на функциональную активность печёночных изоферментов, что может повлечь за собой изменение в скорости метаболизма основного лекарственного средства [6].

Наиболее мощным ингибитором CYP2D6 является пароксетин. Совместное применение субстратов CYP2D6 с ингибиторами CYP2D6 приводит к угнетению метаболизма субстратов, следствием чего может быть возникновение побочных эффектов, связанных с применением лекарственных средств – субстратов, вплоть до интоксикации за счёт замедления их клиренса (таблица).

Маркерными субстратами, используемыми для фенотипирования цитохрома CYP2D6, являются дебризохин, декстрометорфан и спартеин [3].

В настоящее время стало очевидным, что генетические особенности пациентов могут определять до 50 % всех атипичных фармакологических ответов: неэффективность лекарственных средств или нежелательные лекарственные реакции (НЛР) (W.E. Evans, 2003; В.С. Моисеев, 2002; В.Г. Кукес, 2004, С.Б. Середенин, 2004; D.W. Nebert, 2005). Эти генетические особенности представляют собой полиморфные участки генов белков, участвующих в фармакокинетике или фармакодинамике лекарственных средств, называемые полиморфными маркерами или аллельными вариантами (Н.П. Бочков, 2001, R. Weinshilboum, 2003, С.Б. Середенин, 2004).

Большинство людей имеют нормальные гены ферментов метаболизма, однако в определённом проценте случаев распространены мутантные гены. По мутации гена выделяют следующие группы:

- «Экстенсивные» (активные) метаболизаторы (extensive metabolism, EM), имеющие нормальный ген того или иного фермента метаболизма.
- «Медленные» метаболизаторы (poor metabolism, PM), имеющие мутации гена того или иного фермента метаболизма, которые приводят либо к синтезу «дефектного» фермента, либо вообще к отсутствию синтеза фермента метаболизма, результатом чего является снижение ферментативной активности или даже её отсутствие. У «медленных» метаболизаторов лекарственное средство накапливается в организме в высоких концентрациях, что приводит к появлению выраженных побочных эффектов, вплоть до интоксикации. В связи с этим для «медленных» метаболизаторов должен быть осуществлен тщательный подбор дозы лекарственного средства: доза должна быть меньше, чем для «активных» метаболизаторов.
- «Сверхактивные» или «быстрые» метаболизаторы (ultraextensive metabolism, UM) – лица, имеющие мутации гена того или иного фермента метаболизма, которые приводят к синтезу фермента, который обладает высокой метаболизирующей активностью. Следствием этого является недостаточная для достижения терапевтического эффекта концентрация лекарственного средства в крови. Для «сверхактивных» метаболизаторов доза лекарственного средства должна быть выше, чем для активных метаболизаторов [3].

Распространённость метаболизаторов по отдельным ферментам метаболизма в различных популяциях (этнических группах) различна.

Для носителей полиморфизмов, снижающих активность фермента CYP2D6, необходим индивидуальный подбор дозировок лекарственных средств; увеличивается риск развития онкологических заболеваний.

Таблица. Селективные ингибиторы и субстраты CYP2D6

Тип	Агент
Ингибиторы	Амиодарон, антигистаминные агенты (хлорфенамин, дифенгидрамин и др.), антипсихотики (хлорпромазин и др.), бупропион, целекоксиб, циметидин, хломипрамин, кокаин, доксорубицин, метоклопрамид, метадон, моклобемид, хинидин, ранитидин, ранолазин, ритонавир, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (циталопрам, флуоксетин и др.), тербинафин, доксепин, галофантрин, имипрамин, левомепромазин, метоклопрамид, пароксетин, пимозид, тиоридазин
Субстраты	Амфетамин, антипсихотики (галоперидол, рисперидон и др.), β-блокаторы (карведилол, метопролол и др.), хлорфенамин, антиаритмики класса I (лидокаин, флекаинид, др и др.), дебрисохин, декстометорфан, метоклопрамид, одансетрон, производные опия (кодеин, трамадол и др.), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, пароксетин и др.), тамоксифен, трициклические антидепрессанты (амитриптилин и др.), венлафаксин, алкалоиды борвинка (винкристин и др.)

Примечание. Из перечисленных классов агентов могут быть исключения.

Воздействие ингибирующих веществ на CYP2D6 приводит к повышению концентрации лекарственных средств в организме и их длительной циркуляции, пролонгированию фармакологического эффекта и развитию побочных эффектов.

Этническая принадлежность – фактор в возникновении изменчивости CYP2D6.

Распространённость «медленного» метаболизатора CYP2D6 – приблизительно 6–10 % среди белых поселений, но ниже в большинстве других этнических групп, выходцев из Азии (2 %) [5]. У чернокожих, частота «медленного» метаболизатора больше чем для белых (1,6 % против 0,44 %) [10], «ультрабыстрого» метаболизатора CYP2D6 – больше среди Ближневосточных и Северных африканских поселений [9].

Другая особенность CYP2D6 – значительная вариабельность его активности в популяции. Основная причина вариабельности – генетический полиморфизм, т. е. существование различных форм (аллелей) гена CYP2D6 в результате мутаций. Некоторые из этих аллелей функционально полноценны, активность других значительно снижена. Ещё в 1977 году обратили внимание на различие гипотензивного эффекта у больных артериальной гипертензией, применявших дебризохин и лекарственные средства из группы α-адреноблокаторов [7]. Тогда же было сформулировано предположение о различии в скорости метаболизма (гидроксилирования) дебризохина у разных индивидуумов. У «медленных» метаболизаторов дебризохина гипотензивный эффект этого лекарственного средства был наиболее выражен. Позднее было показано, что у «медленных» метаболизаторов дебризохина замедлен метаболизм и у некоторых других лекарственных средств, в т. ч. фенацетина, нортриптилина, фенформина, спартеина, энкаинида, пропранолола, гуаноксана, амитриптилина. Далее было обнаружено, что метаболизм метопролола проявляет такой же генетический полиморфизм, что и дебризохин. Было доказано, что у «медленных» метаболизаторов по цитохрому CYP2D6 при применении кардиоселективного β-адреноблокатора метопролола гораздо чаще наблюдается такой побочный эффект как бронхоспазм. Это связано с тем, что у «медленных» метаболизаторов по цитохрому CYP2D6 метопролол накапливается в крови в таких высоких концентрациях, при которых кардиоселективность этого лекарственного средства теряется [2]. У «медленных» метаболизаторов по цитохрому CYP2D6 наблюдается более выраженный β-адреноблокирующий эффект антиаритмика пропафенона. Это связано с тем, что пропафенон метаболизируется до 5-гидроксипропафенона, который и обладает β-адреноблокирующим эффектом, 5-гидроксипропафенон метаболизируется цитохромом CYP2D6, поэтому у «медленных» метаболизаторов по цитохрому CYP2D6 концентрация 5-гидроксипропафенона будет повышена [7, 11]. У «медленных» метаболизаторов по цитохрому CYP2D6 при применении прокаинамида гораздо реже наблюдается такой побочный эффект, как волчаночноподобный синдром, ограничивающий применение этого лекарственного средства. Это, по-видимому, обусловлено тем, что за развитие волчаночноподобного синдрома ответственен метаболит прокаинамида N-гидроксипрокаинамид, образующийся в результате N-гидроксилирования прокаинамида под действием цитохрома CYP2D6. В 1982 году впервые отметили тот факт, что среди «медленных» метаболизаторов по цитохрому CYP2D6 в 2,5 раза чаще встречается болезнь Паркинсона [7]. Дальнейшие генетические исследования показали, что «медленные» метаболизаторы по цитохрому CYP2D6 являются носителями мутантных аллелей гена цитохрома CYP2D6. Результатом этих мутаций является отсутствие синтеза цитохрома CYP2D6, синтез дефектного белка не обладающего активностью или синтез дефектного белка со сниженной активностью. Все эти мутации наследуются по аутосомному рецессивному типу.

Имеются данные о том, что у «медленных» метаболизаторов по цитохрому CYP2D6 чаще развиваются некоторые злокачественные новообразования: рак мочевого пузыря, желудка, глотки, лёгких (в особенности у курильщиков), первичный рак печени [8]. Предполагают, что причиной более частого возникновения рака лёгкого у курящих «медленных» метаболизаторов по цитохрому CYP2D6 является их неспособность метаболизировать никотин (котинин).

В последнее время все больше внимания уделяется аллельному варианту CYP2D6*10, который практически не встречается у европейцев, однако частота встречаемости в азиатских популяциях высока.

Есть данные, что у носителей CYP2D6*10 (как гомозигот, так и гетерозигот), замедлен метаболизм метопролола, мекселитина, нейролептиков. При этом носительство аллельного варианта CYP2D6*10 не влияет на метаболизм других субстратов CYP2D6, таких как трамадол, галоперидол и др.

Следует отметить, что в настоящее время определение функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 используется для выбора доз трициклических антидепрессантов и нейролептиков [12].

Также доказано влияние CYP2D6 на метаболизм β-адреноблокаторов. Особенности фармакокинетики различных β-адреноблокаторов в значительной мере определяются степенью их растворимости в липидах и воде. По этому признаку различают 3 группы β-адреноблокаторов: липофильные, гидрофильные, липо- и гидрофильные.

Липофильные β-адреноблокаторы (бетаксолол, карведилол, метопролол и др.) быстро и полностью (около 90 %) всасываются в ЖКТ, легко проникают через гематоэнцефалический барьер. Все липофильные β-адреноблокаторы подвергаются биотрансформации путём окисления с участием изофермента цитохрома CYP2D6, причём пресистемный метаболизм β-адреноблокаторов при первом прохождении через печень составляет до 80 %. Следует отметить, что биотрансформация липофильных β-адреноблокаторов под действием CYP2D6 имеет стереоселективный характер: CYP2D6 в большей степени метаболизирует R–энантиомеры β-адреноблокаторов, чем S-энантиомеры. Необходимо учитывать, что метаболизм β-адреноблокаторов с эффектом «первого прохождения» через печень может меняться даже при нормальной функциональной активности гепатоцитов: липофильные β-адреноблокаторы, уменьшая печёночный кровоток (пропранолол, например, на 30 %), могут замедлять свой собственный метаболизм в печени и таким образом удлинять период полувыведения ($T_{1/2}$) при длительном применении. Липофильные β-адреноблокаторы, могут замедлять выведение из крови других лекарственных средств, которые метаболизируются в печени (например, лидокаина, гидралазина, теофиллина). Снижение биотрансформации β-адреноблокаторов с выраженным пресистемным метаболизмом особенно выражено у больных циррозом печени, застойной недостаточностью кровообращения и в пожилом возрасте (у этих групп больных доза β-адреноблокаторов должна быть снижена). Липофильные β-адреноблокаторы интенсивно связываются с белками плазмы крови

(пропранолол – на 80–93 %). У липофильных β-адреноблокаторов отмечается большой объём распределения.

Гидрофильные β-адреноблокаторы (атенолол, надолол и др.) не полностью (30–70 %) и неравномерно всасываются в ЖКТ и обычно в незначительной мере (0–20 %) метаболизируются в печени. Они выводятся почками в неизмененном виде (40–70 %) либо в виде метаболитов. Гидрофильные β-адреноблокаторы имеют более продолжительный $T_{1/2}$ (от 6 до 24 ч), чем липофильные. $T_{1/2}$ гидрофильных β-адреноблокаторов увеличивается у больных со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), т. е. при почечной недостаточности, а также у пожилых лиц; в таких случаях следует уменьшить суточную дозу лекарственных средств за счёт кратности приёма.

К третьей группе относятся β-адреноблокаторы, растворимые как в жирах, так и в воде (ацебутолол, бисопролол и др.), они частично подвергаются биотрансформации в печени (40–60 %) под действием CYP2D6, остальная часть выводится почками в неизмененном виде. [1].

Таким образом, в настоящее время, очевидно, что одной из причин нежелательных эффектов при взаимодействии лекарственных средств и различия фармакологического ответа, являются генетические особенности пациентов.

Накопилось большое количество данных, свидетельствующих о том, что полиморфизмы гена CYP2D6 изменяют фармакокинетику некоторых лекарственных средств, что связано с замедлением их биотраснформации, а это в свою очередь может приводить к нежелательным лекарственным реакциям. Целесообразно перед назначением лекарственной терапии провести генетические исследования методом ПЦР для обнаружения полиморфизма генов с целью прогнозирования ответа лекарственных средств и выбора режима дозирования лекарственных средств, для предупреждения развития нежелательных лекарственных реакций.

Литератур

1. *Андреев Д.А., Кукес В.Г., Сычев Д.А.* Клиническая фармакология β-адреноблокаторов // Русский медицинский журнал. 2005; 13: 14.

2. Катцунг Г. Бертрам. Базисная и клиническая фармакология. С-Пб. Невский Диалект. 1998; 1: 73–86.

3. *Кукес В.Г.* Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. 2004; 18–27: 40–47.

4. *Сычев Д.А, Раменская Г.В., Игнатьев И.В., Смирнихина С.И., Максимов М.Л., Кукес В.Г.* Клиническая фармакогенетика β-адреноблокаторов: возможности повышения эффективности и безопасности терапии.

5. Australian Medicines Handbook (AMH) 2004.

6. Bailey DG, Arnold M, Spence JD. Grapefruit juice-drug interactions // Br J Clin Pharmacol. 1998; 46: 101–110.

7. *Chen C., Cook L.S., Li X.Y., Hallagan S., Madeleine M.M., Daling J.R., Weiss N.S.* CYP2D6 genotype and the incidence of anal and vulvar cancer // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 1999; 8: 4 Pt 1: 317–321.

8. *Eichelbaum M.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of stereoselective drug metabolism in man // Biochem.Pharmacol. 1988; 37: 93–96.

9. Frequent occurrence of CYP2D6 gene duplication in Saudi Arabians // Pharmacogenetics. 1997; Jun; 7: 3: 187–91.

10. *Gaedigk A., Bradford L.D., Marcucci K.A., Leeder J.S.* Unique CYP2D6 activity distribution and genotype-phenotype discordance in black Americans // Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2002; 72: 1: 76–89.

11. *Lennard M. S., Ramsey L. E., Silas J. H., Tucker G. T., Woods H. F.* Protecting the poor metaboliser: clinical consequences of genetic polymorphism of drug oxidation // Pharm Int. 1983; 4: 61-65.

12. Pharmacogenomics/edited by Rothstein M.A. Willy-liss. New Jersey. 2003; 368.

13. *Saxena R., Shaw GL, Relling MV et all* intedification of a new variant CYP2D6 allele with a single base deletion in exon 3 and its association with the poor metabolizer phenotype // Hum mol genet. 1994; 3: 6: 923–926.

Диагностика и принципы лечения острой дыхательной недостаточности на догоспитальном этапе

В.Ш. Доделия*

Кафедра скорой медицинской помощи
Московского государственного
медико-стоматологического университета

Актуальность диагностики, профилактики развития и устранения острой дыхательной недостаточности (ОДН) на догоспитальном этапе оказания экстренной медицинской помощи трудно переоценить, так как ОДН сопровождает любое критическое состояние даже при отсутствии первичного поражения лёгких. При осмотре каждого больного необходимо обращать внимание на наличие дыхательной недостаточности (ДН). Игнорирование этого правила ведет к непредсказуемым и неуправляемым последствиям для больного. Поэтому своевременное выявление и устранение ОДН является одной из важнейших задач врача любой специальности.

Цель статьи – создать у врача стереотип мышления, направленный на своевременное выявление, профилактику развития и устранение синдрома ОДН при осмотре **любого** больного с неотложной патологией на догоспитальном этапе, т. е. – создание у врача экстренной службы постоянной профессиональной настороженности в отношении ОДН.

ДН – это неспособность органов дыхания артериализовать венозную кровь, или когда данная возможность достигается высокой энергоценой за счёт ненормальной работы внешнего дыхания. ДН также может развиваться и при отсутствии первичного поражения органов дыхания: кровопотеря, боль, отравления и др., как следствие или проявление различных видов гипоксий.

Это важно понимать любому врачу, а врачу экстренной службы особенно.

При хронической дыхательной недостаточности (ХДН) компенсаторные механизмы длительное время (месяцы, годы) способны поддерживать нормальную или переносимую данным больным оксигенацию крови в лёгких.

Под ОДН понимают быстро нарастающее (минуты, часы, реже сутки) тяжёлое состояние, при котором максимальное напряжение компенсаторных механизмов не способно обеспечить нормальный газовый состав крови. Данное определение является несколько условным, т. к. артериальная кровь отличается от венозной не только газовым составом, но и биохимическим, а также содержанием механических примесей. Однако главными объективными критериями различия всё же принято считать газовый состав.

Если вспомнить о роли лёгких в патологии различных систем организма, то становится понятным правомерность следующего тезиса: **ОДН является компонентом любого критического состояния, даже если первичного поражения лёгких не было.** Кроме дыхательной функции – транспорт газов, лёгкие выполняют многообразные недыхательные функции механического и метаболического характера, некоторые из которых представлены ниже:

1. Защитная: лёгкие задерживают вредные механические и токсические продукты, поступающие из атмосферы – 90 % частиц диаметром больше 2 мкм задерживаются в лёгких и удаляются.
2. Иммунная защита: слизь дыхательных путей содержит лизоцим, макрофаги, иммуноглобулины и альвеоциты, т. е. участие лёгких в клеточном и гуморальном иммунитете.
3. Фильтрационная: очищение крови от механических примесей – агрегатов клеток, капель жира, мелких тромбов, бактерий, крупных атипичных клеток (все это задерживается в лёгких и подвергается деструкции и метаболизму).
4. Антикоагулянтная: большая доля гепарина вырабатывается тучными клетками альвеол.
5. Фибринолитическая: лизис уловленных тромбов, поддержание фибринолитической активности крови.
6. Деструкция и синтез белков и жиров: лёгкие богаты протеолитическими и липолитическими ферментами, здесь же продуцируется сурфактант – смесь липопротеидов, которые способствуют стабильности альвеолярной ткани (антиателектатический фактор).
7. Участие в водном балансе: при нормовентиляции лёгкие удаляют около 500 мл воды в сутки, поддерживая нормальную осмолярность крови.
8. Избирательная деструкция, продукция и хранение биологически активных веществ (БАВ): гистамина, серотонина, медленно реагирующих субстанций анафилаксии, ангиотензина, ацетилхолина, норадреналина, кининов и простагландинов, выполнивших свою роль в тканях и подлежащих утилизации из крови.
9. Участие в метаболизме некоторых лекарственных препаратов – аминазина, индерала, сульфаниламидов и др., а также этанола.
10. Теплопродукция и теплоотдача: при нормальных условиях теплообмен лёгких составляет около 350 ккал/сут, а в условиях критического состояния может быть увеличен в несколько раз.
11. Гемодинамическая функция: лёгкие являются резервуаром и одновременно прямым шунтом крови между правой и левой половинами сердца, благодаря чему поддерживается непрерывность кровотока.

Для обеспечения высокого внутрилёгочного метаболизма требуется не менее 10 % общего поглощаемого организмом кислорода. Это значительная цифра. Если учесть, что головной мозг требует не менее 75 % кислорода, а лёгкие не менее 10 %, то понятно, что на все оставшиеся органы и системы приходится всего лишь 15 % кислорода. Перечислив важнейшие недыхательные функции лёгких, становится понятным, что недостаточность газообмена (дыхательной функции) почти всегда бывает вторичной по отношению к пораже-

* Автор – анестезиолог-реаниматолог, доцент кафедры скорой медицинской помощи МГМСУ, проработавший несколько лет врачом на различных бригадах Станции скорой и неотложной медицинской помощи г. Москвы. Данная статья основана на подробном анализе 5 481 вызовов к больным с неотложной патологией, выполненных автором лично и более 10 тыс. вызовов, курированных им, будучи ответственным врачом смены.

нию недыхательных функций. Это важнейшее обстоятельство делает ОДН постоянным компонентом любого критического состояния.

Вывод: нет такого поражения в организме, при котором бы вторично не страдали лёгкие, и нет критического состояния, которое протекало бы без дыхательной недостаточности. Следовательно, профилактика и устранение ОДН – обязательный компонент интенсивной терапии любого критического состояния.

Роль некоторых патологических синдромов в развитии ОДН

Врачам, занимающимся диагностикой и лечением неотложных состояний, особенно важно понимать патогенетические особенности некоторых патологических синдромов, которые принимают непосредственное участие в развитии ОДН (наряду с другими нарушениями гомеостаза).

Боль. В организме нет таких функциональных систем, которые не вовлекались бы в болевой синдром.

Боль → выброс катехоламинов → увеличивается сила и частота сердечных сокращений → повышается потребность органов и тканей в кислороде. С другой стороны, выброс катехоламинов → рост общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) → замедление кровотока → реологические расстройства → секвестрация жидкости → гиповолемия → ДВС → ишемия органов и тканей → нарушение метаболизма с развитием тяжелейшей ОДН.

Гиповолемия – это снижение объёма циркулирующей крови (ОЦК) независимо от этиологии.

Снижение ОЦК → замедление кровотока → ухудшение реологических свойств крови → агрегация клеток и сладж синдром → нарушение микроциркуляции → секвестрация жидкости → гипоксия тканей. Стимуляция симпато-адреналовой системы в ответ на снижение ОЦК увеличивает ОПСС, силу и частоту сердечных сокращений → повышает потребность органов и тканей в кислороде.

С другой стороны, из тканевых систем микроциркуляции поступают агрегаты и агрессивные метаболиты, которые повреждают (засоряют) лёгочный капиллярный фильтр.

Перечисленные выше патогенетические механизмы гиповолемии ведут к совместному массированному удару по недыхательным функциям лёгких, приводящему к шоковому лёгкому (см. ниже), вызывая тяжелейшую ОДН.

Гипоксия. Сама по себе длительно существующая гипоксия ведет к гиперкапнии → нарушается синтез оксигемоглобина в лёгких → усиление гипоксии. Гипоксия и гиперкапния → выброс катехоламинов, далее – см. выше. С другой стороны, присоединяется бронхиолоспазм → увеличивается количество вязкого секрета в бронхиальном дереве → повышается бронхиальное сопротивление → прогрессирующее снижение объёма альвеолярной вентиляции.

Гипертермия. Наличие ДН обусловлено, в основном, двумя причинами: поступлением агрессивных метаболитов в лёгочный капиллярный фильтр и увеличением основного обмена, для обеспечения которого требуется повышенный расход кислорода. Далее развиваются те же порочные круги гипоксии.

Интоксикация и отравления (эндо-, экзотоксикоз). Наличие ОДН обусловлено в основном двумя причинами: засорением лёгочного капиллярного фильтра токсическими продуктами, поступающими из органов, тканей и микроциркуляторного русла и прямым воздействием токсинов на клетки мозга, с нарушением их метаболизма, вызывающие гипоксию, ведущие к отёку вещества головного мозга, а клинически проявляющиеся развитием токсической энцефалопатии и депрессией дыхания. Далее патогенез аналогичен таковому при гипоксии и гиповолемии.

Таким образом, видно, что патогенез перечисленных выше синдромов разнится лишь на старте, а затем развиваются сходные патологические реакции, которые текут универсально, теряя связь с первоначальными пусковыми механизмами. Следовательно, своевременное выявление и устранение данных патологических синдромов является также и компонентом комплексного лечения ОДН.

Диагностика ОДН на догоспитальном этапе

Ограниченные возможности использования лабораторных и инструментальных методов диагностики на догоспитальном этапе обязывает врача скорой медицинской помощи (СМП) свободно владеть и максимально применять методики сбора анамнеза и осмотра, что необходимо для правильной оценки объективного состояния больного и принятия адекватного решения.

Состояние: удовлетворительное, средней степени тяжести, тяжёлое, крайне тяжёлое (чем обусловлено).

Анамнез (если это возможно): наличие и течение хронических заболеваний; подробный разбор настоящего ухудшения состояния.

Сознание: ясное, ступор, сопор, кома, также варианты расстроенного сознания (аменция, делирий, онейроид и пр.).

Положение: активное, пассивное, вынужденное.

Форма грудной клетки. Механика дыхания – участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания. Дыхание через нос, рот; удлинение вдоха или выдоха; ЧД.

Цвет и влажность кожных покровов и видимых слизистых оболочек: цианоз – гипоксия; серый, землистый цвет кожных покровов – гипоксемия; бледность – малокровие тканей (кровопотеря, обморок, коллапс). Крупный пот на фоне землистого цвета кожных покровов – острая гипоксемия (астматический статус, резкое снижение ударного объёма сердца).

Кашель: частый лающий – ларингоспазм; непродуктивный (приступ бронхиальной астмы); с гиперпродукцией – бронхорея (бронхит, бронхоэктатическая болезнь). Характер мокроты: светлая, серая, гнойная, зловонная, вязкая.

Перкуссия: коробочный звук – эмфизема лёгких, укорочение перкуторного звука вплоть до тупого – астматический статус, плеврит, гемо-, пневмоторакс. Аускультативная симптоматика: ослабление дыхания (астматический статус, гидро-, гемоторакс, плеврит); наличие хрипов и их локализация (сухие рассеянные – приступ бронхиальной астмы, влажные локальные – пневмония, влажные в нижне-базальных отделах – застойная сердечная недостаточность, влажные над всей поверхностью лёгких – отек лёгких).

Дыхание: шумное стридорозное – механическая асфиксия, шумное клокочущее – отек лёгких, шумное жёсткое – приступ бронхиальной астмы.

Пульс, ЧСС вариабельны, например, при ЧМТ – склонность к брадикардии. Высокая частота сердечных сокращений → ↑ потребность тканей в кислороде → снижение ударного объёма сердца → гипоксия (тахисистолические нарушения ритма сердца). Выраженное урежение ЧСС → ↓ минутного объёма кровообращения → гипоксия (синдром слабости синусового узла, полная атриовентрикулярная блокада и др.).

Быстрое изменение поведения: дурашливость, неадекватность реакций, агрессивность, пассивность и т. п. – острая гипоксическая, либо токсическая энцефалопатия вплоть до развития коматозного состояния.

Нередко может помочь в диагностике ДН регистрация ЭКГ: инфаркт миокарда, нарушения ритма сердца, проводимости, острое лёгочное сердце (тромбоэмболия лёгочной артерии, астматический статус).

При правильном сборе анамнеза и осмотре больного, можно получить исчерпывающую для догоспитального этапа информацию для возможности принятия адекватного решения. Продолжительность осмотра зависит от квалификации врача. Опытному врачу может понадобиться на это не более 1–2 минут, а в некоторых ситуациях решение принимается практически мгновенно (отек лёгких, бронхиальная астма, механическая асфиксия).

Пульсоксиметрия – простой метод регистрации ОДН. Однако этот метод позволяет судить об оксигенации венозной крови и удобен для динамического наблюдения за больным. А искусство врача экстренной службы заключается в возможности заподозрить ДН уже на ранних стадиях неотложного состояния.

Клинические причины развития ОДН

Существует множество различных классификаций ДН. Мы решили не повторять в данной работе все имеющиеся классификации ДН, т. к. их можно найти в любом учебнике.

Мы предлагаем разобрать тактику оказания медицинской помощи врачом скорой помощи «03» при наиболее часто встречающихся на догоспитальном этапе неотложных состояниях, где устранение синдрома ОДН является неотъемлемой частью комплексного лечения данного состояния.

При осмотре любой части тела или системы врач всегда должен помнить о возможных причинах развития синдрома дыхательных расстройств.

Причины, вызывающие ДН, связанные с любой частью тела, органом или системой

Голова: ЧМТ, опухоль, сосудистого генеза, инфекционного генеза.

При ЧМТ синдром ОДН имеет центральное происхождение, связанное либо с непосредственным поражением вещества головного мозга, либо с его сдавлением отёком или гематомой.

Терапия: выявление ДН, при неэффективности спонтанной вентиляции – интубация трахеи, ИВЛ; наложение асептической повязки; госпитализация в профильный стационар.

При опухоли головного мозга синдром ОДН имеет центральное происхождение, связанное с компрессией вещества мозга растущей опухолью. Возможны два варианта: высокая ЧД (более 35/мин), при которой вымывается углекислота и невозможно нормальное насыщение тканей кислородом; и низкая ЧД (менее или равна 10/мин), связанная непосредственно с угнетением дыхательного центра.

В первом варианте (при установленном диагнозе!) допускается медикаментозное угнетение дыхательного центра вплоть до введения морфина гидрохлорида 10 мг (1 % р-р 1 мл).

Второй вариант нередко указывает на развитие терминального состояния у онкологического больного.

Вопрос госпитализации в обоих случаях решается в зависимости от верификации диагноза, операбельности процесса или наличия социальных показаний.

Синдром ДН при сосудистых поражениях головного мозга (инфаркты мозга, кровоизлияния) связан также с поражением вещества мозга и/или с его компрессией.

Первая помощь включает контроль и коррекцию АД, обеспечение адекватной вентиляции, вплоть до ИВЛ, госпитализация.

Синдром ДН при инфекционном поражении ЦНС: менингит, энцефалит связан в первую очередь с общей интоксикацией. Терапия включает вспомогательную или ИВЛ и госпитализацию. В арсенале бригады имеется антибиотик, который применяется при менингите и менингококцемии.

Вопрос применения диуретиков, глюкокортикоидов, а также проведение люмбальной пункции при компрессионном синдроме решается дифференцированно в каждом конкретном случае.

Шея: любой патологический процесс, приводящий к сужению (стеноз), закрытию (обтурация), смещению просвета гортани или трахеи (опухоль), может привести к асфиксии.

Инфекционно-воспалительные процессы: подсвязочный ларингит (ложный круп), ангины, абсцессы, дифтерия (истинный круп).

Острый аллергический отек гортани. Инородные тела трахеи. Травмы. Опухоли.

Отёк Квинке – остро развившийся отёк кожи и/или слизистых оболочек. Наиболее типичная локализация – лицо, конечности, слизистая оболочка полости рта, мягкого неба. Отёки безболезненны, вызывают чувство распирания, могут сопровождаться подъёмом температуры тела. При локализации отёка на слизистой оболочке кишечника может появиться клиника «острого живота».

Симптоматика: озноб, тошнота, рвота, отёчность губ, век, носа, ушей и т. д., чувство страха, одышка. При отёке гортани – сиплый голос, кашель, нарастающий приступ удушья вплоть до асфиксии. Клиника «острого живота».

Терапия: прекращение контакта с аллергеном (антигеном); в/в введение адреналина 0,1 % – 0,5 мл; глюкокортикоиды; при выраженных дыхательных расстройствах – ИВЛ; симптоматическая терапия.

Опухоль – механическое препятствие дыханию, общая интоксикация. При необходимости – коникотомия, вспомогательная или ИВЛ, госпитализация.

Грудная клетка:

- Любая патология органов дыхания, связанная с:
  а) уменьшением дыхательной поверхности лёгких (пневмонии, пневмониты, туберкулёз, ателектаз, пневмоторакс и пр.);
  б) нарушением проходимости дыхательных путей (бронхиты, бронхиолиты, бронхиальная астма и пр.);
  в) общей интоксикацией при инфекционно-воспалительных заболеваниях органов дыхания, опухолях.
- Экстрапульмональная (экстрабронхиальная) патология, в первую очередь – кардиальная, а также травмы и нарушение иннервации диафрагмы. Острый коронарный синдром, нарушения сердечного ритма, проводимости, острая сердечная недостаточность (таблица).

Причины ОДН: боль, гипотензия, снижение ударного объёма сердца (циркуляторная гипоксия при сердечной недостаточности с низкой перфузией тканей), нарушение механики дыхания при поражении диафрагмы и/или её иннервации.

Живот (брюшная полость). Инфекционно-воспалительные заболевания органов брюшной полости (перитонит, панкреатит, механическая желтуха и пр.), кишечная непроходимость, ишемическая болезнь кишечника (тромбоз мезентериальных сосудов), а также травмы и опухоли.

Заболевания внутренних органов, ведущие к их недостаточности: почечная, печёночная недостаточность.

Причины ОДН: боль, нарушение диафрагмального дыхания, эксикоз, интоксикация.

Нижние конечности: тромбоз глубоких вен нижних конечностей является наиболее частой причи-

ной тромбоэмболии лёгочной артерии, приводящей к развитию тяжёлой ОДН. Наличие ОДН обусловлено уменьшением дыхательной поверхности лёгких и болевым синдромом. Степень выраженности ОДН зависит от обширности зоны поражения.

Кожные покровы: разной степени ожоги (любой этиологии). Кроме болевого синдрома в патогенезе ожоговой болезни большое значение уделяется потере значительного количества жидкости, плазмы со снижением онкотического давления крови, а также интоксикации. Каждый отдельно взятый компонент может самостоятельно являться причиной развития ДН.

Наличие обширных рубцовых изменений кожных покровов также является причиной ДН, т. к. кожный покров принимает активное участие в дыхании. Достаточно вспомнить «золотого» мальчика.

Заболевания позвоночника: отеохондроз, грыжи дисков, травмы и опухоли.

ДН обусловлена болевым синдромом и нарушением иннервации диафрагмы и внутренних органов.

Терапия включает адекватное обезболивание, иммобилизацию, а при необходимости вспомогательную терапию, ИВЛ и госпитализацию.

Асфиксический синдром при утоплении, повешении. Утопление в пресной и морской (солёной) воде имеют некоторые различия в патогенезе.

Пресная вода: концентрация солей в пресной воде гипотоничнее концентрации солей крови. По закону осмотического градиента вода поступает в кровь. За 2 минуты 100 мл крови, протекающей через лёгкие, захватывают с собой 50 мл воды → гемолиз → выход калия из клетки → смерть пострадавшего.

Морская вода: это гипертонический раствор по отношению к крови (в среднем – 3,5 %). При этом типе утопления уже из крови в лёгкие диффундируют белок и жидкость → отёк лёгких.

Различают несколько форм утопления.

Истинное утопление (аспирационное, «синее») – среда водоёма попадает в дыхательные пути: возникает рефлекторное апноэ, затем гиперпноэ с поступлением воды в верхние дыхательные пути и лёгкие → нарастающая паника ведет к некоординированным движениям → мышечное утомление → пострадавший идет ко дну. На дне ещё продолжаются слабые мышечные сокращения → происходит полное утопление (все дыхательные пути заполнены водой).

Асфиксическое утопление (спастическое, «сухое»). Нередко ему предшествуют различные расстройства ЦНС: сотрясение, ушиб головного мозга, судороги, различные отравления. Попадание среды водоёма в верхние дыхательные пути вызывает стойкий ларингоспазм, что препятствует дальнейшему проникновению воды в лёгкие (не абсолютно, естественно, т. к. параллельно заглатывается вода в желудок, а из желудка → в кровь). Но в первое время (около 7 минут) – утопление сухое. Кожные покровы синие, тризм, ларингоспазм.

Синкопальное утопление (рефлекторный тип утопления, «бледное» утопление). При попадании в воду (чаще холодную) происходит рефлекторная остановка кровообращения и дыхания. Нет проникновения среды водоёма в организм.

Следует помнить, что:

- при истинном утоплении вода может увеличить время переживаемости мозгом гипоксии до 10–20, а иногда и более минут;
- синкопальное утопление наиболее благоприятное в раннем реанимационном периоде, поэтому таких пострадавших необходимо реанимировать как можно быстрее, однако переживаемость мозгом гипоксии у них ниже, чем у предыдущей группы.

Терапия: извлечь из воды путем буксировки пострадавшего с одновременным проведением ИВЛ «изо рта в рот»; выносить на берег с опущенным головным концом и с некоторой тряской; эвакуация жидкости по зонду, с промыванием желудка (при возможности); контроль функции дыхания, симптоматическая терапия; обязательная госпитализация.

Странгуляционная асфиксия. Различают истинное («профессиональное») повешение и самоповешение.

При «профессиональном» повешении происходит перерыв спинного мозга в проекции 3–4 шейных позвонков (истинная асфиксия).

При самоповешении нет перерыва спинного мозга. Асфиксический компонент чаще представлен судорожным синдромом, что утяжеляет гипоксию.

Терапия: релаксация; интубация трахеи (коникотомия), ИВЛ; бензодиазепины 10–20 мг в/в (2–4 мл), оксибутират натрия (80–120 мг/кг в/в); симптоматическая терапия; госпитализация.

Необходимо помнить, что противопоказанием для применения оксибутирата натрия является имеющаяся гипокалиемия.

Всегда необходимо помнить, что любой постасфиксический синдром сопровождается нарушением деятельности ЦНС → фибриллируют разные группы мышц → нарушение дыхания (судорожный синдром) → растет потребность тканей в кислороде → расстройства тканевого обмена → гипоксия (гипоксемия). Поэтому основная терапия – антигипоксантная.

Аспирационный синдром Мендельсона. Суть его заключается в том, что при аспирации желудочного содержимого в верхние дыхательные пути вместе с элементами пищи попадает чрезвычайно агрессивный желудочный сок, который вызывает калликвационный некроз нежной бронхолёгочной ткани с последующим развитием грозного осложнения – пневмонита или панпневмонита. Поэтому с целью профилактики развития данного осложнения все больные на догоспитальном этапе (включая приёмный покой) должны расцениваться как больные с полным желудком, независимо от времени и количества приёма пищи.

Терапия направлена на поддержание функции внешнего дыхания (чаще ИВЛ) и максимального уменьшения экспозиции желудочного сока в верхних дыхательных путях (санационная бронхоскопия – в стационаре).

С целью профилактики развития синдрома Мендельсона при интубации трахеи необходимо применять приём Селика. Ассистент тремя пальцами надавливает на гортань в области перстневидного хряща, придавив (зафиксировав) тем самым пищевод к позвоночнику, т. е. между гортанью и позвоночником. И лишь после интубируется трахея, причём рука ассистента до раздувания манжеты должна быть неподвижна.

Некоторые системные заболевания.

1. Заболевания крови, сопровождающиеся: анемией (снижением массы эритрона, извращенный, измененный эритроцит); увеличение массы эритрона – вторичный эритроцитоз, эритремия (болезнь Вакеза).

В обоих случаях гипоксия развивается вследствие недостаточной кислородтранспортной функции крови. В первом варианте – это малое количество эритроцитов, во втором – огромное количество эритроцитов резко увеличивает вязкость крови, что ведёт к их агрегации и тромбообразованию, что также затрудняет кислородтранспортную функцию крови.

Интоксикация при лейкозах.

2. Миастения – не происходит инволюции вилочковой железы, и она продолжает работать как

эндокринный орган, включаясь в цепочку нейрогуморальной регуляции гомеостаза. Это ведёт к полигландулярной недостаточности. Параллельно с этим нарушается нейромышечная проводимость вследствие дисбалланса ацетилхолин/холинэстераза. Миастенический криз клинически часто проявляется ОДН из-за нарушения работы дыхательной мускулатуры. Сложность ведения таких больных заключается в том, что применение антихолинэстеразных средств может вызвать бронхоррею, которая утяжеляет ДН.

Первая помощь заключается в подкожном сбалансированном введении препаратов прозерин + атропин и вспомогательной ИВЛ, а при отсутствии опыта ведения таких больных – ИВЛ, госпитализация.

Несколько похожая ситуация возникает при ботулизме, отравлении ФОС, при действии миорелаксантов. Развивается мышечная слабость, гиповентиляция, апноэ.

3. Судорожный синдром. ОДН недостаточность развивается, с одной стороны, в результате затруднённого поступления воздуха в дыхательные пути, а с другой стороны в результате массивного поглощения кислорода из тканей судорожно сокращающимися мышцами. Смерть наступает от отёка головного мозга.

Первая помощь: купирование судорог – седуксен 10 мг в/в. При отсутствии эффекта – тотальная релаксация (миорелаксанты) и ИВЛ. При отсутствии возможности проведения миорелаксации – в/в введение оксибутирата натрия (80–120 мг/кг), однако это занимает больше времени.

4. Истерические реакции – гипервентиляция, диспноэ. Первая помощь – седация больного (седуксен 5–10 мг в/в).

5. Химическая травма (острое отравление). Блокирование различных ферментных систем, например, отравление цианидами – нарушение тканевого дыхания. При резорбции экзотоксинов в кровь, происходит токсическое воздействие их на ЦНС, что приводит к гипоксии нервной ткани и последующему угнетению дыхания.

Первая помощь направлена на уменьшение времени экспозиции яда в организме: промывание желудка. Гипервентиляция показана при ингаляционном отравлении, обезболивание (прижигающие жидкости), инфузионная терапия и т. п. А также антидотная терапия при известном яде. Госпитализация. Если яд неизвестен, не надо тратить время на его идентификацию на догоспитальном этапе. Главное – обеспечить адекватную вентиляцию пострадавшего! Если пострадавший находится в бессознательном состоянии, то промывание желудка осуществляется после предварительного разделения дыхательной и пищеварительной магистралей – интубации трахеи.

6. Порфирия и другая патология в транспорте кислорода на тканевом уровне. Невозможность осуществлять захват, транспорт и передачу газов на любом уровне.

Первая помощь: ИВЛ, госпитализация.

7. Респираторный дистресс-синдром взрослых (РДС взрослых – Adult respiratory distress syndrome, синдром шокового лёгкого, постперфузионный лёгочный синдром, «влажные лёгкие», «pamp lang» – насосное лёгкое) – критическое осложнение массивной травмы, геморрагического шока, крупного оперативного вмешательства, сепсиса, деструктивного панкреатита и других самых разнообразных тяжёлых, угрожающих жизни патологических состояний.

Патогенез РДС связан с первичным поражением недыхательных функций лёгких, которые должны также очищать кровь от механических примесей и биологически агрессивных веществ. При застревании данных продуктов в капиллярном лёгочном фильтре страдает газообмен между кровью и воздухом из-за снижения количества функционирующих капилляров → венозная кровь течёт через анастамозы → возрастает шунт! → нарушается питание альвеолярной ткани → снижается продукция сурфактанта → ателектазы. Ишемия альвеолярной ткани ведёт к увеличению её проницаемости → жесткие лёгкие → нарастание гиповентиляции. Повышение давления в лёгочной артерии ведет к правожелудочковой недостаточности. Перегрузка недыхательных функций лёгких приводит к образованию большого количества мокроты, кашель становится непродуктивным из-за большой жесткости лёгких.

Клиника РДС: одышка, цианоз, не купирующийся при оксигенотерапии, т. к. имеется шунтирование кровотока, кашель с кровавой мокротой, жесткое дыхание, мелкопузырчатые крепитирующие хрипы.

Принципы терапии РДС. Главный принцип интенсивной терапии РДС заключается в своевременной профилактике его развития, т. к. данное состояние легче предупредить, чем лечить.

Терапия на догоспитальном этапе должна быть сосредоточена в двух направлениях: улучшение реологических свойств крови (гепарин, при отсутствии противопоказаний, растворы гидроэтилированных крахмалов или реополиглюкин) и ИВЛ (в комплексе лечения основного заболевания).

Кома. Наиболее частое осложнение комы любой этиологии, это синдром дыхательных расстройств. Причина ДН связана с непосредственным воздействием патологического агента на головной мозг и последующей депрессией дыхания, а также аспирацией желудочного содержимого в верхние дыхательные пути. При острых отравлениях (экзогенные комы) до 80 % пострадавших погибают на догоспитальном этапе от осложнений, первое место среди которых занимают дыхательные расстройства. Поэтому первоочередная задача врача заключается в обеспечении адекватной вентиляции и защите от аспирации.

Терапия: интубация трахеи, специфическая терапия данного вида комы (диабетической, наркотической и т. д.), госпитализация.

Шок. Данное состояние характеризуется одновременным наличием множества патологических синдромов: острая сердечная, острая сосудистая, острая надпочечниковая, острая почечная недостаточности, ОДН, ДВС и др. ОДН имеет смешанный характер. Но всё же раннее появление её связано с низкой перфузией тканей, снижением лёгочного кровотока, и как следствие этого – поражением недыхательных функций лёгких.

Терапия ОДН при шоке – всегда комплексный подход, включающий этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапии. Это остановка кровотечения, обезболивание, иммобилизация, инфузионная терапия, оксигенотерапия и пр.

Принципы лечения ОДН на догоспитальном этапе

Существуют три главных принципа интенсивной терапии ОДН, не зависящие от причин и механизмов её возникновения:

1. обеспечение проходимости дыхательных путей;
2. адекватный подбор газового состава дыхательной смеси;
3. замещение спонтанной вентиляции искусственной.

Чаще всего этими принципами руководствуются при крайних реанимационных ситуациях (ме-

Таблица. Ориентировочная схема действий врача при ОДН на догоспитальном этапе в зависимости от поражения различных органов и систем

Место повреждения	Патология	Причина ДН	Первая врачебная помощь
Голова	ЧМТ	Повреждение вещества мозга, компрессионный синдром	Поддержание проходимости дыхательных путей, при неэффективности спонтанной вентиляции интубация трахеи, ИВЛ, госпитализация
	Опухоль		При ЧД ⩽ 10/мин или ЧД > 35/мин интубация, ИВЛ
	Сосудистого генеза		Контроль АД, поддержание проходимости дыхательных путей, при периодическом дыхании – ИВЛ, госпитализация
	Инфекционного генеза	Нейроинтоксикация, отечный синдром	Контроль функции внешнего дыхания. Госпитализация
Шея	Травма, включая повешение	Механическая асфиксия, при профессиональном повешении – шейный блок (перерыв спинного мозга)	Обеспечение проходимости верхних дыхательных путей. При повешении: релаксация, ИВЛ, НЛА, госпитализация
	Утопление в пресной воде	Вода → в кровь → гемолиз → выход калия	Буксировка с ИВЛ, положение Тренделенбурга, нести с тряской, зондовое промывание желудка, симптоматическая терапия, включая контроль функции внешнего дыхания, госпитализация
	Утопление в солёной воде	Из крови в лёгкие диффундирует белок → некардиогенный отёк лёгких	
	Отек (аллергический, воспалительный)	Непроходимость верхних дыхательных путей	Обеспечение проходимости верхних дыхательных путей вплоть до коникотомии. При системной анафилактической реакции адреналин в/в 0,5 мл, при болях в пояснице промедол, ИВЛ, госпитализация
	Опухоль, зоб тиреотоксический		Обеспечение проходимости верхних дыхательных путей
Грудная клетка	Патология бронхиального дерева аллергического, воспалительного характера	Бронхообструкция	Приступ бронхиальной астмы: симпатоадреномиметики, эуфиллин, глюкокортикоиды Бронхостатус: глюкокортикостероиды, при неэффективности ИВЛ N_2O : O_2, симптоматическая терапия
	Любое заболевание лёгких, плевры	Уменьшение дыхательной поверхности лёгких, рестриктивные расстройства, интоксикация	При крупозной пневмонии госпитализация. При выраженной интоксикации инфузионная терапия, оксигенотерапия, госпитализация. В остальных случаях – плановая терапия
	Острый коронарный синдром	Боль, снижение насосной функции сердца – циркуляторная гипоксия	Обезболивание, реокоррекция, оксигенотерапия, симптоматическая терапия, госпитализация
	Тахисистолические нарушения ритма	Снижение ударного и минутного объёмов сердца, циркуляторная гипоксия	Суправентрикулярные: новокаинамид, верапамил. Вентрикулярные: лидокаин. При низком АД – кардиоверсия. Симптоматическая терапия, госпитализация
	Редкий пульс	Снижение минутного объёма сердца, гипокалиемия, отравление некоторыми лекарствами (амитриптилин) → циркуляторная гипоксия	Атриовентрикулярная блокада III степени: изадрин,… Синдром слабости синусового узла: атропин, калиевая дотация… Химическая травма: промывание желудка… При всех случаях при необходимости – временная ЭКС, симптоматическая терапия, госпитализация
	Острая левожелудочковая недостаточность	Острая сердечная недостаточность → циркуляторная гипоксия	Морфин 10 мг, контроль АД, диуретики, кортикостероиды, сердечные гликозиды, вспомогательная (искусственная) вентиляция лёгких. При «нормальном» АД – нитроглицерин (изокет)
	Нарушение иннервации диафрагмы	Изменение механики дыхания	В тяжелых случаях – интубация трахеи, ИВЛ, госпитализация
	Лимфогранулематоз	Компрессионный синдром органов средостения, корней лёгких	
Живот	Травма	Болевой синдром	Госпитализация. Обезболивание в тяжёлых случаях, инфузионная терапия, ингаляция 50 % кислородом, профилактика шока
	Опухоль	Синдром эндогенной интоксикации, болевой синдром	Обезболивание, иногда инфузионная терапия
	Воспалительные заболевания органов брюшной полости		Госпитализация, в тяжёлых случаях инфузионная терапия, ингаляция 50 % кислородом. При выраженном болевом синдроме – обезболивание с целью профилактики развития болевого шока
	Кишечная непроходимость		
	Беременность	Многоводие, многоплодие, ограничение дыхательной экскурсии диафрагмы	Госпитализация в положении полулежа на боку

ханическая асфиксия, остановка дыхания, неэффективная работа сердца и т. п.). В подобных случаях своевременно проведённая ИВЛ является главным, а нередко единственным лечебным мероприятием, способным спасти жизнь больного или пострадавшего.

Обеспечение проходимости верхних дыхательных путей – первостепенная важнейшая задача любого врача. В разных ситуациях она решается по-разному. Это придание положения с запрокинутой назад головой, освобождение верхних дыхательных путей от мокроты, слизи и пр., выведение челюсти, интубация трахеи, коникотомия (в настоящее время имеются коникотомические наборы для догоспитального этапа).

Адекватный подбор газового состава дыхательной смеси зависит от цели: вспомогательная/искусственная вентиляция кислородно-воздушной смесью или достижение общего обезболивания (наркоза) и ИВЛ. На догоспитальном этапе имеются обе возможности. Респиратор КИ-5 позволяет проводить вспомогательную/искусственную вентиляцию кислородом или кислородно-воздушной смесью. Респиратор АН-8, обладая аналогичными свойствами, позволяет провести и общую анестезию закисью азота.

Замещение спонтанной вентиляции искусственной показано при полном отсутствии спонтанной вентиляции или её неадекватности. Признаками неадекватности вентиляции считаются ЧД > 35/мин., и ЧД ⩽ 10/мин. ИВЛ проводится либо изо рта в рот/нос, либо ручным способом мешком Амбу или любым другим респиратором через маску или интубационную трубку соответствующего размера. В настоящее время существует комбинированная трубка COMBITUBE (Double Lumen

Окончание Таблицы.

Место повреждения	Патология	Причина ДН	Первая врачебная помощь
Нижние конечности	Травма	Болевой синдром, массивная кровопотеря	Гемостаз. Адекватное обезболивание, инфузионная терапия, транспортная иммобилизация, ингаляция 50 % кислорода, госпитализация
	Тромбофлебит	В основном только при эмболии лёгочной артерии	Адекватное обезболивание, гепарин в/в, реополиглюкин, при необходимости ИВЛ, госпитализация
Нервные болезни	Истерическая реакция	Нарушение механики дыхания	Седация: седуксен в/в
	Эписиндром	Экспираторное закрытие дыхательных путей, судорожный синдром?потребление кислорода из тканей	Противосудорожная терапия в/в, поддержание функции внешнего дыхания, госпитализация
	Миастения	Нарушение нейро-мышечной проводимости	При выраженной ДН – ИВЛ, госпитализация в реанимационное отделение
	Алкогольный делирий	Эндотоксикоз, психомоторное возбуждение	Коррекция водно-электролитных нарушений, тиамин пиридоксин в/в, седация, госпитализация
Системная патология	Анемия	Снижение кислородтранспортной функции крови	Покой, инфузионная терапия, ингаляция 50 % кислорода, госпитализация
	Эритремия, эритроцитоз	Снижение кислородтранспортной функции крови ввиду ухудшения реологии, снижения скорости кровотока и повышении тромбообразования	Кровопускание до 500 мл, физраствор в/в, гепарин
	Ферментопатии, порфирии и т. п.	Несостоятельность крови как кислородтранспортной системы	Симптоматическая терапия, госпитализация
	Злокачественные новообразования	Болевой синдром, общая интоксикация	Симптоматическая терапия
	Холодовая травма	Болевой синдром, ухудшение реологии, повышенное тромбообразование. В реактивный период синдром эндогенной интоксикации – смешанный вариант гипоксии	Адекватное обезболивание, инфузионная терапия подогретыми физраствором, 5 % р-ром глюкозы или глюкозо-новокаиновой смеси, гепарин, витамин B_6, госпитализация. Симптоматическая терапия
	Гипертермия	Экзо- и эндогенные пирогены → вазоспазм → гипертония, тахикардия → одышка → теплоотдача	НПВП. В тяжёлых случаях нейролептики, инфузионная терапия, витаминотерапия, госпитализация
	Гиповолемия, эксикоз	Замедляется скорость кровотока, ухудшается реология крови, рост ОПСС, из микроциркуляторного русла в лёгочный капиллярный фильтр поступают недоокисленные продукты обмена	Устранение гиповолемии, симптоматическая терапия, госпитализация
	Острые отравления	Прямое воздействие на головной мозг и др. органы и системы: кома, экзотоксический шок…	Промывание желудка, в тяжёлых случаях инфузионная терапия, ИВЛ, госпитализация
	Шок	Низкая перфузия всех органов и тканей	Дифференцированное лечение шока: остановка кровотечения, обезболивание, транспортная иммобилизация, инфузионная терапия, глюкокортикоиды, вазопрессоры, оксигенотерапия, контроль за спонтанной вентиляцией и т. д. Госпитализация

Airway) для догоспитального этапа, которая размещается вслепую без ларингоскопа.

Все имеющиеся в арсенале СМП помощи респираторы работают по полуоткрытому дыхательному контуру: вдох (активный) производится из аппарата, а выдох (пассивный) в атмосферу. Для обеспечения эффективной ИВЛ, необходимо уметь рассчитывать параметры вентиляции:

МОВ = (М : 10) + 1 = (л),

где МОВ – минутный объём вентиляции, М – масса тела.

Данную формулу используют у больных с массой тела до 100 кг, при большей массе тела линейная зависимость МОВ от массы тела теряется.

Пример: необходимо рассчитать параметры вентиляции мужчине массой тела 80 кг. МОВ = (80 : 10) + 1 = 9 (л). Это и является газоток/минуту.

При массе тела превышающей 100 кг расчёт осуществляется исходя не из реальной массы (например, у пациента с ожирением или отёками), а из массы тела, которая должна соответствовать его росту.

Критерии эффективности проводимой вентиляции: изменение экскурсии грудной клетки при каждом вдохе, соответствующая аускультативная симптоматика, изменение цвета кожных покровов, увеличение наполнения пульса, а при своевременности и правильности проводимых реанимационных мероприятий – появление адекватной спонтанной вентиляции и сознания.

Вместе с тем, в ситуациях, отличных от предыдущих, интенсивная терапия ОДН должна проводиться с учётом имеющихся нарушений метаболизма и различных органов и систем, являясь лишь компонентом в комплексе интенсивной терапии данного критического состояния. В этом случае эффективность респираторной поддержки напрямую связана с адекватным обезболиванием, коррекцией водно-электролитного обмена, уменьшением резорбции яда при острых отравлениях, проведением специфической терапии при гипергидратации (диуретики при отёке лёгких, циррозе печени и др.). В противном случае даже проведение ингаляции 100 % не устранит гипоксемию. Например, ингаляция кислорода при травматическом шоке без адекватного обезболивания и коррекции волемии не принесёт желаемого результата.

Клинические примеры комплексного лечения ОДН при различной патологии

Клинический пример 1.

Повод к вызову СМП: «женщина, 27 лет без сознания». Время вызова бригады 21 ч. 00 мин.

Жалобы на резкую слабость, головокружение, шум в ушах, тошноту.

Анамнез: хронические заболевания отрицает. Имеет здорового ребенка 4 лет. Отмечает задержку менструации в течение 12–15 дней. Утром почувствовала слабость, но пошла на работу. Днём слабость усилилась, отпущена домой. В 19 ч. пошла в ванную комнату, закружилась голова, далее ничего не помнит. Мать вызвала «03».

Объективно: молодая женщина нормального телосложения находится на полу в ванной комнате, в сознании. Состояние тяжёлое, кожные покровы чистые, без видимых повреждений, бледные, цианоз носогубного треугольника, выраженный гипергидроз, прохладные на ощупь. ЧД 25/мин., дыхание поверхностное, везикулярное ослабленное с жестковатым оттенком, хрипов нет. Пульс = ЧСС = 110/мин, слабого наполнения, ритмичный. АД в горизонтальном положении 90/45 мм рт. ст. (при «рабочем» – 110/70 мм рт. ст.). Тоны сердца приглушены, ритмичны. Живот отстаёт от акта дыхания, перкуторно определяется тупой звук в гипогастральной области, перистальтика вялая, пальпация безболезненна. Выделений из половых путей нет. Далее – без особенностей.

Предположительный диагноз: внематочная беременность, 2–3 недели, внутрибрюшное кровотечение. Геморрагический шок I степени.

Терапия:

1. 0,9 % раствор натрия хлорида 800,0 в/в капельно;

2. 5 % раствор глюкозы 400,0 в/в капельно;

3. ингаляция кислородно-воздушной смеси 1 : 1;

4. госпитализация в положении Тренделенбурга.

Во время терапии отмечено улучшение состояния: уменьшение слабости, уменьшение бледности кожных покровов, ЧД – 20/мин., пульс = ЧСС = 100/мин., АД – 100/60 мм рт. ст. Транспортировка без осложнений.

На операции: внематочная беременность с разрывом левой маточной трубы, 2,0 л крови в брюшной полости... Выписана на 10-е сутки.

На данном клиническом примере наглядно продемонстрирован комплексный подход к терапии синдрома ОДН, обусловленного массивной кровопотерей. Своевременно и эффективно проведённая инфузионная терапия позволила предотвратить дальнейшее развитие шока и ОДН, как одного из его компонентов.

В настоящее время при геморрагическом шоке эффективнее сочетание объёмзамещающих коллоидных растворов и кристаллоидов.

Клинический пример 2.

Повод к вызову СМП: «женщина 35 лет, плохо с сердцем», вызывает мать в квартиру.

При осмотре: женщина 35 лет, сидит на диване, в сознании, возбуждена, напугана, плаксива. Кожные покровы бледные, влажные, цианоз лица. Около часа назад произошла ссора с мужем, он ушёл, появился «комок в горле, от которого не получалось избавиться, потом стало трудно дышать». Лекарств не принимала. Дыхание шумное, учащённое, неравномерное с пароксизмами и удлинёнными паузами, периодами – при помощи вспомогательной мускулатуры, «рука акушера». Пульс равен ЧСС = 110 уд/мин, ритм. АД 140/80 мм рт. ст. Суицидальных мыслей не высказывает. По другим органам – без видимой патологии.

Терапия:

1. 10 мг седуксена (2 мл) в разведении 10,0 физиологического раствора натрия хлорида в/в медленно.

После введения 10 мг седуксена дыхание ровное, глубокое с ЧД – 16/мин., Ps = ЧСС = 76/мин., ритмичный, АД – 110/70 мм рт. ст. Кожные покровы чистые, бледно-розового цвета. Жалоб не предъявляет, благодарит. Оставлена на месте.

В данном клиническом случае наличие ОДН обусловлено нарушением механики дыхания, связанное с нервно-эмоциональным перенапряжением. Для устранения дыхательных расстройств с успехом использован малый транквилизатор в виде монотерапии.

Мы специально не приводим клинические примеры ИБС, бронхиальной астмы, т. к. врачи СМП в своей повседневной деятельности часто сталкиваются с подобными ситуациями. В представленных примерах мы хотели наглядно продемонстрировать разнообразные подходы к решению данной проблемы, целью которых является своевременное выявление, а также устранение ОДН в комплексе проводимых лечебных мероприятий.

Типичные основные ошибки врача скорой медицинской помощи, при выборе стратегии и тактики лечения синдрома ОДН

Как показывает анализ работы бригад СМП, основной причиной неадекватного ведения больных с ОДН на догоспитальном этапе является недостаточный уровень профессиональной подготовки врачей по данной проблеме. Это приводит к типичным ошибкам, в результате которых больной может оказаться без должной респираторной поддержки.

С другой стороны, нельзя не сознавать, что в недалеком будущем врач вынужден будет трудиться в другом правовом пространстве, это обяжет его соответствовать определенным профессиональным и юридическим нормам. В противном случае перечисленные ниже ошибки могут перейти из разряда медицинских в разряд юридических.

1. Ошибки, связанные с недостаточным сбором анамнеза (при условии, что такая возможность имеется).

2. Своевременно не выявленные симптомы (микросимптомы) имеющейся ДН приводят к ухудшению состояния больного. Например, изменение настроения, появление дурашливости (гипоксия мозга) – как проявление эндотоксемии, токсической энцефалопатии при алкогольном делирии и деструктивном панкреатите.

3. Игнорирование явно имеющихся симптомов ДН, но на первый взгляд кажущихся неопасными (взгляд непрофессионала) ведёт к неверному принятию решения: «отвезем побыстрее». Подобная позиция лишает больного адекватной респираторной поддержки, в результате чего значительно утяжеляется течение, прогноз и исход заболевания. Часто это касается химических травм, ОНМК, ком (НОРД-ОСТ).

4. Незнание абсолютных показаний для перевода на ИВЛ (НОРД-ОСТ).

5. Незнание фармакодинамики некоторых медицинских препаратов (например: отравление опиатами, характеризующееся цикличностью комы) ведёт к ошибочному алгоритму принятия решения.

6. Преждевременное и необоснованное использование дыхательных аналептиков приводит к возникновению различных осложнений.

7. Незнание патогенеза основных синдромов критических состояний. Например: неадекватное обезболивание пострадавших в торпидной стадии травматического шока (из-за боязни угнетения и остановки дыхания) ведёт к нарастанию гипоксии с утяжелением прогноза и исхода заболевания.

8. Неумение интубации трахеи (не путать с трудностью интубации).

9. Лечение ОДН осуществляется без учёта причины её вызывающей, т. е. отсутствие комплекс-

ного подхода в лечении ОДН (собственно этому и посвящена данная статья).

10. Испуг врача, ранее не встречающегося самостоятельно с подобной ситуацией.

11. Выполнение необоснованных требований родственников или других лиц быстрее везти в больницу, «не теряя времени».

12. Попытка удаления инородного тела гортани различными манипуляторами нередко ведёт к проталкиванию его дальше и полной обтурации дыхательных путей.

Выводы:

• лечение ОДН должно носить комплексный характер с учётом основного заболевания;

• не при каждом неотложном состоянии требуется проведение ИВЛ, но знание того факта, что ОДН является компонентом любого критического состояния, поможет врачу правильно организовать работу на месте вызова, а также быть готовым принять меры, направленные на профилактику, своевременное выявление и устранение ОДН.

Рекомендуемая литература

1. *Рябов Г.А.* Синдромы критических состояний. М.: «Медицина» 1994; 367.

2. *Петер Сафар, Николас Дж. Бичер.* Сердечно-лёгочная и церебральная реанимация. М.: «Медицина», 2000; 533.

3. *Зильбер А.П.* Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии. М.: «Медицина», 1997; 473.

4. *Сумин С.А.* Неотложные состояния. М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2005; 521.

5. Введение в анестезиологию и реаниматологию. Курс лекций / Под общей редакцией И.Г. Бобринской. М.: 1999.

6. *Богоявленский И.Ф.* Оказание первой медицинской, первой реанимационной помощи на месте происшествия и в очагах чрезвычайных ситуаций. С-Пб.: 2003; 333.

Бланк бесплатной подписки на журнал
«Трудный пациент»

Ф.И.О.					
Место работы					
Специальность					
Должность					
Телефон					
Почтовый адрес					
индекс		республика, край, область			
город			улица		
дом №		корп.		кв. №	
Адрес электронной почты*					

* Ваш *e–mail* будет включён в базу интернет-рассылки электронной версии журнала

Заполненные бланки высылайте по адресу:
119002, Москва, а/я 11, журнал «Трудный пациент»
или по *e–mail*: *info@t-pacient.ru, academizdat@mail.ru*

ufi Approved Event

ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА

2-ой Региональный научный форум

МАТЬ И ДИТЯ

ОРГАНИЗАТОРЫ

Министерство здравоохранения и социального развития РФ

Федеральное агентство по высокотехнологичной медицинской помощи

ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи»

Российское общество акушеров-гинекологов

ГОУ ВПО «Кубанская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Департамент здравоохранения Краснодарского края

ЗАО «МЕДИ Экспо

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА

28 - 30 апреля 2008

СОЧИ

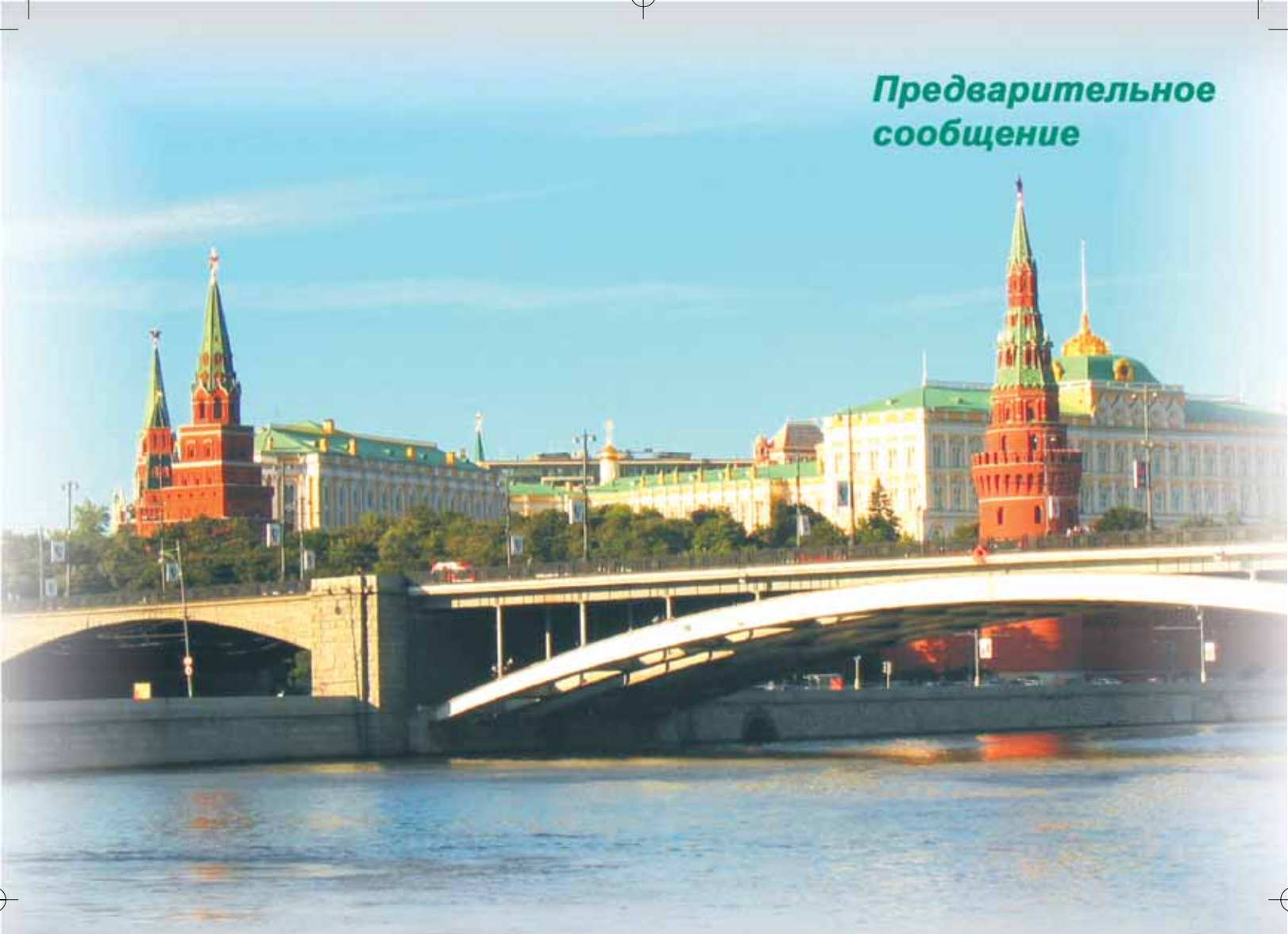
гостиничный комплекс «Жемчужина»

МЕДИ Экспо

Тел.: (495) 938-9211
Факс: (495) 938-2458

e-mail: expo@mediexpo.ru
http://www.mediexpo.ru

Предварительное сообщение



XV Российский национальный конгресс «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

Москва, 14–18 апреля 2008 года

Организаторы Конгресса

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Министерство образования и науки Российской Федерации

Российская академия наук

Российская академия медицинских наук

Российская медицинская академия последипломного образования

Общероссийский общественный фонд «Здоровье человека»