



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **48915** (13) **U**
(51) **МПК (2009)**
A61K 31/28
A61M 5/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ НА ТЛІ СИНДРОМУ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ ТА СЕПСИСУ У ДІТЕЙ

1

2

(21) u200910583

(22) 19.10.2009

(24) 12.04.2010

(46) 12.04.2010, Бюл.№ 7, 2010 р.

(72) ГЕОРГІЯНЦЬ МАРІНЕ АКОПІВНА, КОРСУНОВ
ВОЛОДИМИР АНАТОЛІЙОВИЧ, ШИЛОВА ЄЛИ-
ЗАВЕТА ВОЛОДИМИРІВНА, СТОЛЯРОВ КОСТЯ-
НТИН ЄВГЕНОВИЧ

(73) ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯ-
ДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

(57) Спосіб інтенсивної терапії легеневої гіпертензії на тлі синдрому системної запальної відповіді та сепсису у дітей, який здійснюють шляхом проведення комплексної терапії та введення оксиду азоту, який **відрізняється** тим, що призначають донатор оксиду азоту - розчин L-аргініну "Тивортин" дозою 5мл/кг маси тіла на добу в/в у вигляді тривалої інфузії за допомогою інфузомату.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до дитячої інтенсивної терапії і може бути використана при інтенсивній терапії легеневої гіпертензії на тлі синдрому системної запальної відповіді та сепсису у дітей.

Синдром системної запальної відповіді (ССЗВ), сепсис та його ускладнення (синдром поліорганної недостатності - СПОН) залишаються актуальною проблемою інтенсивної терапії. Одним із самих частих компонентів органних розладів при цих станах є ураження органів дихання - синдром гострого ушкодження легенів та гострий респіраторний дистрес-синдром. Важливим для перебігу цих станів є ураження судин малого кола кровообігу із розвитком легеневої судинної гіпертензії. Вони супроводжуються збільшенням легеневого судинного опору, який суттєво утруднює роботу правого. Згідно з результатами ряду досліджень встановлено залежність між фракцією викиду (ФВ) правого шлуночка і ЛСО та виходом при септичних станах. Через механізм бівентрикулярного феномену легенева судинна гіпертензія суттєво впливає на роботу лівих відділів серця, зменшуючи викид з лівого шлуночка та викликаючи системні гемодинамічні розлади і циркуляторну гіпоксію, які здатні утворити «порочне коло» і збільшити легеневу гіпертензію (Секрети анестезії/ Дюк Дж.; Пер с англ. - М.: "Медпресс-информ", 2005. - 552с). Отже, некомпенсована правополуночкова недостатність внаслідок легеневої гіпертензії та вторинне ушкодження циркуляції у великому колі

кровообігу є важливими факторами пато- та танотогенезу при ССЗВ, бронхо-легеневих інфекціях, серцево-судинних захворюваннях.

Для лікування легеневої судинної гіпертензії запропоновано використання значної кількості лікарських засобів для парентерального та інгаляційного застосування. Серед парентеральних засобів переважають різноманітні вазодилататори (нітрогліцерин, нітропрусид натрію, антагоністи кальцію, простагландини, гангліоблокатори, ксантини), які, на жаль, мають значну кількість несприятливих впливів, у першу чергу на системну гемодинаміку, адже у терапевтичних дозах можуть викликати значну тахікардію, артеріальну гіпотензію, утворення метгемоглобіну, провокувати судоми, збільшувати внутрішньолегеве шунтування крові і підсилювати гіпоксію (Секрети анестезії / Дюк Дж.; Пер с англ. - М.: "Медпресс-информ", 2005. - 552с).

Відомий спосіб лікування, який полягає в корекції артеріальної гіпоксемії з одночасним зниженням тиску в легеневій артерії і стабілізацією показників тиску у великому колі кровообігу шляхом комплексної терапії та інгаляційного введення газоподібного оксиду азоту (NO) (Rossaint, Faik K.J., Lopes F. et al. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome // Engl. J. Med. - 1993. - №328. - P.399-405).

Інгаляція оксиду азоту викликала великі сподівання і характеризується непоганою ефективністю

(19) **UA** (11) **48915** (13) **U**

тю, але потребує високовартісного устаткування та може бути використана лише у хворих на ШВЛ.

Недоліком цього способу є токсичність NO і його деривату - NO₂. У зв'язку з цим при тривалому застосуванні газоподібного NO потрібен постійний моніторинг із використанням приладів, що дозволяють швидко і точно підтримувати необхідну концентрацію NO у вдихуваному і видихуваному об'ємах (Lu Q., Mourgeon E., Law-E-oune J.D. et. al. Dose-response of inhaled NO with and without intravenous sunitinib in adult respiratory distress syndrome // *Anaesthesiology*. - 1995. - №83. - P.929-943).

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу інтенсивної терапії легеневої гіпертензії на тлі синдрому системної запальної відповіді та сепсису у дітей, в якому за рахунок зміни форми та шляху введення оксиду азоту, досягається зниження тиску в легеневій артерії і стабілізація показників тиску у великому колі кровообігу.

Поставлена задача вирішується в способі інтенсивної терапії легеневої гіпертензії на тлі синдрому системної запальної відповіді та сепсису у дітей, який здійснюють шляхом проведення комплексної терапії та введення оксиду азоту, згідно з корисною моделлю, призначають донатор оксиду азоту розчин L-аргініну «Тивортин» дозою 5мл/кг маси тіла на добу в/в у вигляді тривалої інфузії за допомогою інфузомату.

Лікарська форма L-аргініну для парентерального застосування («Тивортин»), є донатором оксиду азоту. Отже він володіє всіма фармакодинамічними характеристиками цієї молекули. У тому числі і могутнім вазодилатуючим впливом.

Запропонована методика включає наступні етапи. Забезпечується моніторне спостереження за хворими, яке здійснюється шляхом реєстрації ЕКГ, частоти серцевих скорочень (ЧСС), пульсоксиметрії, вимірювання систолічного (АТс), діастолічного (АТд) та середнього (САТ) артеріального тиску осцилометричним методом (моніторна система UM-300).

Всім пацієнтам проводять ультразвукове дослідження серця із доплерографічним визначенням середнього тиску у легеневій артерії (СТ ЛА) за методом Kitabatake A et al., (1983). Обчисленню підлягають 3-5 комплексів кривої. Вимірюється кінцево-діастолічний (КДР) та кінцево-систолічний (КСР) розміри лівого шлуночка. На підставі отриманих даних за формулою Teichholz L et al, (1976) проводиться розрахунок кінцево-систолічного (КСО) та кінцево-діастолічного об'ємів (КДО) лівого шлуночка, ударного індексу (УІ), фракції викиду (ФВ), індексу загального периферичного судинного опору (ІЗПСО). Серцевий індекс розраховується за формулою $CI = U \times ЧСС$. ЦВТ вимірюється у верхній порожнистій вені за методом Вальдмана. Індекс легеневого судинного опору визначається за формулою: $ІЛСО = 80 \times (СТ\ ЛА\ mm\ hg - ЦВД\ mm\ hg) / CI$. При отриманні у хворої дитини значень СТ ЛА понад 25рт.ст. та ІЛСО понад 300дин \times см⁵/м² діагностується легенева судинна гіпертензія. У такому випадку призначають розчин L-аргініну «Тивор-

тин» дозою 5мл/кг маси тіла на добу в/в у вигляді тривалої інфузії за допомогою інфузомату.

Клінічний приклад №1

Дитина Ж., 15 років, маса тіла 44кг. Надійшов до відділення анестезіології та інтенсивної терапії з діагнозом: двобічна позагоспітальна пневмонія, тяжка форма, дихальна недостатність II-III ст., септичний шок. При надходженні стан дуже тяжкий. Оцінка за шкалою PRISM 13 балів. Вірогідність настання летального виходу 11%. Свідомість збережена (15 балів за шкалою ком Glasgow). Менінгеальні знаки негативні. Температура тіла - 39,2°C. Шкіра бліда з мармуровим малюнком, вільна від висипки. Симптом «блідої плями» 2сек. Кінцівки прохолодні на дотик. Периоральний ціаноз, акроціаноз. Дихання самостійне, ЧД 32 за 1 хвилину, задишка змішаного типу. Перкуторно з обох боків грудної клітини - скорочення перкуторного тону. Аускультативно дихання ослаблене, з обох боків вислуховується крепітація. Сатурація 92% при диханні киснем із FiO₂ 0,6. Тони серця прискорені, глухі, ритм галопу. ЧСС - 130 за 1 хв. Систолічний шум над всією передсердечною ділянкою. Пульс на а. radialis зниженого наповнення, на центральних артеріях - задовільних якостей. АТ - 78/40мм.рт.ст. Живіт м'який. Печінка виступає з під краю реберної дуги на 6см., селезінка не збільшена. Діурез знижений.

Клінічний аналіз крові: гемоглобін - 114г/л, еритроцити - $4,0 \times 10^{12}$ /л, кольоровий показник - 0,85, лейкоцити - 11×10^9 /л, паличкоядерні нейтрофіли - 28%, сегментоядерні нейтрофіли - 64%, лімфоцити - 7%, моноцити - 1%, ШОЕ - 14мм/год. С-реактивний протеїн 96нг/мл (норма до 6нг/мл), лактат венозної крові 3,72ммоль/л (норма до 1ммоль/л). Показники центральної гемодинаміки: ЧСС 128уд/хв., ЦВТ 3,7мм.рт.ст., САТ 52,7мм.рт.ст., КДР 4,99см, КСР 4,07см, УО 45мл, ХОС 5,7л/хв., CI 4,0л/хв./м², ФВ 38%, СТ ЛА 52,6мм.рт.ст., ІЛСО 973дин \times см⁵/м², ІЗПСО 1087дин \times см⁵/м². Констатовано тяжку легеневу гіпертензію на тлі лівошлуночкової систолічної недостатності та гіпердинамічного типу септичного шоку. Призначена антибактеріальна терапія (цефепім, азитроміцин, левофлоксацин в/в), добутамін 10мкг/кг/хв., норадреналін 1,0мкг/кг/хв., інфузійна терапія, розпочата ШВЛ з легенево-протективними параметрами. Додатково призначена інфузія L-аргініну в дозі 5мл/кг/добу (200мл) за допомогою інфузмату швидкістю 8 мл за годину.

При повторному дослідженні гемодинаміки через добу від початку лікування ЧСС 113уд/хв., ЦВТ 8,9мм.рт.ст., САТ 81,3мм.рт.ст., КДР 5,5см, КСР 4,5см, УО 55мл, ХОС 6,2л/хв., CI 4,4л/хв./м², ФВ 37%, СТ ЛА 31,6мм.рт.ст., ІЛСО 417дин \times см⁵/м², ІЗПСО 1329дин \times см⁵/м². На тлі збільшення переднавантаження констатовано суттєве зниження тиску у легеневій артерії та ІЛСО. У подальшому стан дитини поступово покращився, ШВЛ було припинено за 7 діб. Наступило повне одужання.

Клінічний приклад №2

Дитина К., 8 міс, маса тіла 8150г. Надійшла до відділення анестезіології та інтенсивної терапії з діагнозом: менінгококцемія, септичний шок. При надходженні стан тяжкий. Оцінка за шкалою

PRISM - 7 балів. Вірогідність настання летального виходу 3,5%. Свідомість пригнічена (11 балів за шкалою ком Glasgow). Менінгеальні знаки позитивні. Температура тіла - 39,2°C. Шкіра бліда з мармуровим малюнком. Симптом «блідої плями» 5 сек. Кінцівки холодні на дотик. Периоральний ціаноз, акроціаноз. Тахіпное до 44 за 1 хвилину. Аускультативно дихання жорстке з обох боків. Сатурація 97% при диханні киснем із FiO_2 0,25. Тони серця прискорені. ЧСС - 152 за 1хв. Сistolічний шум на верхівці. Пульс на а. radialis зниженого наповнення, на центральних артеріях - задовільних якостей. АТ - 85/50мм.рт.ст. Живіт м'який. Діурез знижений.

Клінічний аналіз крові: гемоглобін - 102,6 г/л, еритроцити - $3,8 \times 10^{12}$ /л, кольоровий показник - 0,81, лейкоцити - $25,3 \times 10^9$ /л, паличкоядерні нейтрофіли - 41%, сегментоядерні нейтрофіли - 42%, лімфоцити - 16%, моноцити - 1%, ШОЕ - 11 мм/год. Лактат венозної крові 7,0ммоль/л (норма до 1ммоль/л).

Після стабілізації гемодинаміки за допомогою інфузійної терапії та призначення в/в дофаміну дозою 12,5мкг/кг/хв. проведена ехокардіоскопія. Показники центральної гемодинаміки: ЧСС 152уд/хв., ЦВТ 7,4мм.рт.ст., САТ 69,7мм.рт.ст.,

КДР 2,1см, КСР 1,3см, УО 10мл, ХОС 1,6л/хв., СІ 3,7л/хв./м², ФВ 71%, СТ ЛА 72,4мм.рт.ст, ІЛСО 1425дин×с×см⁻⁵/м², ІЗПСО 1365дин×с×см⁻⁵/м². Констатовано тяжку легеневу гіпертензію на тлі гіпердинамічного типу септичного шоку. Додатково призначена інфузія L-аргініну в дозі 5мл/кг/добу (40мл) за допомогою інфузомату з швидкістю 1,7мл за годину.

При повторному дослідженні гемодинаміки через добу від початку лікування ЧСС 140уд/хв., ЦВТ 5,9мм.рт.ст., САТ 77,0мм.рт.ст., КДР 2,5см, КСР 1,5см, УО 16мл, ХОС 2,3л/хв., СІ 5,3л/хв./м², ФВ 73%, СТ ЛА 31,7мм.рт.ст, ІЛСО 387дин×с×см⁻⁵/м², ІЗПСО 1066дин×с×см⁻⁵/м². На тлі збільшення переднавантаження та серцевого викиду констатовано суттєве зниження тиску у легеневій артерії. У подальшому стан дитини поступово покращився. Наступило повне одужання.

Таким чином, застосування в комплексній терапії легеневої гіпертензії на тлі синдрому системної запальної відповіді та сепсису у дітей препарату L-аргініну для внутрішньовенної інфузії дозволяє нормалізувати гемодинамічні показники, значно знизити тиск у легеневій артерії та індекс легеневого судинного опору.