



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 53302

(13) A

(51) 7 A61K31/695

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ЕНДОТОКСИКОЗУ У ДІТЕЙ З ОНКОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

1

2

(21) 2002043349

(22) 23 04 2002

(24) 15 01 2003

(46) 15 01 2003, Бюл. № 1, 2003 р.

(72) Пайкуш Володимир Андрійович, Підпрний Ярослав Михайлович, Іванюшко Василь Леонідович

(73) ЛЬВІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

(57) Спосіб інтенсивної терапії ендотоксикозу у

дітей з онкологічними захворюваннями, який полягає у проведенні інфузійної терапії, який **відрізняється** тим, що додатково до інфузійної терапії призначають кремнієвмісні ентеросорбенти - силард П, полісорб МП і ентеросгель, силард П і полісорб МП призначають натще у вигляді 1% суспензії в дозі 100 мг/кг/добу 3 - 5 разів протягом 7-14 днів, а ентеросгель натще тричі на добу протягом 7 - 14 днів в добовій дозі до 45г відповідно до віку

Винахід стосується медицини, зокрема анестезіології та реаніматології і може бути використаний для терапії ендотоксикозу у дітей з онкологічними захворюваннями

В Україні, як і в цілому світі онкологічні захворювання - друга по частоті після травм причина смерті дітей у віці від 1 до 15 років. Розвиток і прогресування пухлинного процесу, проведення хіміо- та променевої терапії, порушення функції органів детоксикації та екскреції, імунідепресія призводять до розвитку синдрому ендогенної інтоксикації. Розвиток та прогресування синдрому ендогенної інтоксикації примушує припинити або відкласти протипухлинну терапію, що погіршує перспективу досягнення позитивного лікувального ефекту. Терапія в дитячій онкології має свої відмінності. У дітей, внаслідок атомно - фізіологічних особливостей, частіше ніж у дорослих, можуть виникати критичні стани, виведення яких потребує проведення інтенсивної терапії.

Відомий спосіб інтенсивної терапії - інфузійна детоксикаційна терапія, яка проводиться згідно з міжнародними схемами-протоколами (1, 2). Для покращення результатів лікування додатково до інфузійної детоксикаційної терапії застосовують методи еферентної терапії - гемодіаліз, гемосорбцію, плазмореф, ентеросорбцію (3, 4).

Проте проведення гемодіалізу, гемосорбції, плазморефу пов'язані з високим ризиком ускладнень (фатальна кровотеча, можливість зараження вірусом гепатиту, СНІДу тощо), технічними труднощами, тому у онкохворих дітей вони в даний час

не застосовуються. Ентеросорбція є найпоширенішим і найбезпечнішим методом детоксикації дитячого організму.

Відомий спосіб інтенсивної терапії ендотоксикозу при онкологічних захворюваннях у дорослих (4, 5), який передбачає застосування вуглецевих ентеросорбентів типу СКН. При їх застосуванні показано зниження гепатотоксичності протипухлинних препаратів, поліпшення клінічного статусу і ряду біохімічних показників, в зв'язку з чим підвищується переносимість наступних курсів цитостатичної терапії, швидкого відновлення кількості лейкоцитів при мієлодепресії, кращої ліквідації побічних ефектів хіміотерапії.

Відомий також спосіб інтенсивної терапії ендотоксикозу при онкологічних захворюваннях у дорослих полісорбом (кремнієвмісний сорбент) на токсичні ефекти поліхіміотерапії у дорослих на рак яєчника (6). Показано позитивний вплив гастроінтестинальної сорбції полісорбом у вигляді поліпшення загального стану, зменшення клінічних проявів ендотоксемії, параклінічних показників ендогенної інтоксикації (середньомолекулярних пептидів, лейкоцитарного індексу інтоксикації, стану перекисного окислення ліпідів).

Позитивну роль у інтенсивній терапії ендотоксикозу відіграють кремнієві сорбенти на токсичні ефекти поліхіміотерапії у хворих на рак молочної залози (7). Встановлено зменшений ступінь вираження таких токсичних ефектів, як нудота, блювання, діарея, стоматит, зниження важкості імуні- і мієлосупресії, доведено наявність суттєвого зв'яз-

(13) A

(11) 53302

(19) UA

ку між ступенями токсичності периферійної крові та імуносупресією у хворих на рак молочної залози, істотне зниження циркулюючих імунних комплексів

Проте застосування еферентних методів детоксикації, зокрема ентеросорбції, в інтенсивній терапії онкохворих дітей вивчено недостатньо. Заслужує увагу питання вибору ентеросорбентів для даної патології хворих дітей, враховуючи їх фармакологічні, адсорбційні властивості, привабливий зовнішній вигляд, вартість та наявність в лікувальній мережі, кількість препарату, необхідного на одноразове введення, сприйняття дитиною даних препаратів (8).

Прототипом вибраний спосіб інтенсивної терапії ендотоксикозу у дітей з онкологічними захворюваннями (6, 7), який передбачає проведення інфузійної детоксикаційної терапії, що проводиться згідно з стандартними міжнародними схемами - протоколами

Спосіб включає інфузійну детоксикаційну терапію глюкозо - сольовими розчинами (співвідношення 1:1) в об'ємі 50 - 100 мл/кг (до 3 л/м²) (5 - 10% глюкоза, розчин Рінгера, фізіологічний), корекцію кислотно - лужної рівноваги (4% сода), електролітного обміну (7,5% KCl, 10% CaCl₂, 10% Ca глюконат, 25% MgSO₄ та інші), проведення форсованого діурезу (лазікс, маніт), при потребі переливання препаратів крові - еритромаси (при Hb < 70 г/л), свіжозамороженої плазми, альбуміну (при фібриногені < 2 г/л, гіпоальбумінемії), тромбоконтрату (при рівні тромбоцитів < 10 - 20 тис.), розчинів амінокислот (часткове парентеральне живлення), антибіотики з врахуванням результатів бактеріологічних досліджень (в основному напівсинтетичні пеніциліни, цефалоспорини I - II покоління в комбінації з аміноглікозидами, тієнам, меронем) та протигрибкові препарати (амфотерицин, нізорал, флюконазол та інші), стимуляцію лейкопоезу (нейпоген, лейкомакс), еритропоезу (еритропоедин), корекцію серцево - судинної та дихальної дисфункції, корекцію гемостазу (етамзілат Na, амінокапронова кислота та інші), протиблювотну терапію (зофран, новобан, церукал), симптоматичну терапію (ангіпретики, анальгетики, седативні засоби)

Таку терапію проводять впродовж всього періоду клінічних проявів синдрому ендогенної інтоксикації (7 - 14 днів). При цьому діти перебувають в відділеннях та палатах інтенсивної терапії, де здійснюється моніторинг життєво - важливих функцій, контроль інфузійної терапії, діурезу тощо. Проте не завжди дитячий організм спроможний витримати необхідний об'єм інфузійної терапії. Дане лікування вимагає великих матеріальних затрат, постійного нагляду медперсоналу, забезпечення правил асептики та антисептики. Проведення її зв'язано з можливістю ускладнень місцевих - флебітів та ін.) терапії та загальних (набряки, пірогенні, алергічні реакції тощо). Велике значення має моральна травма у дитини, який проводиться тривала інфузійна терапія. Тому більш швидка ліквідація симптомів ендотоксикозу призводить до скорочення термінів перебування хворих в відділеннях і палатах інтенсивної терапії, зводячи до мінімуму недоліки стандартної інтенсивної інфу-

зійної терапії онкохворих дітей

В основу винаходу поставлене завдання, шляхом поєднання застосування кремнійвмісних ентеросорбентів в комплексі інфузійної терапії ендотоксикозу у дітей з онкологічними захворюваннями, швидше усунути симптоми ендотоксикозу, достовірно підвищити рівень гемоглобіну, лейкоцитів та еритроцитів, що спростить лікування та забезпечить його ефективність.

Поставлене завдання досягається тим, що у спосіб інтенсивної терапії ендотоксикозу у дітей з онкологічними захворюваннями, який полягає у проведенні інфузійної терапії, згідно з винаходом додатково призначають кремнійвмісні ентеросорбенти - силард П, ентеросгель і полісорб МП.

Силард П і полісорб МП призначають натще у вигляді 1% суспензії в дозі 100 мг/кг/добу 3 - 5 разів протягом 7 - 14 днів, а ентеросгель натще тричі в добу протягом 7 - 14 днів в добовій дозі до 45 г відповідно до віку.

Синдром ендогенної інтоксикації в онкохворих дітей проявляється такими симптомами, як загальна слабкість, втоми, нудота, блювота, стоматит, перитермія, панцитопенія та ін. Даний синдром є одним з провідних патогенетичних ланок у формуванні критичного стану онкохворих дітей. Застосування кремнійвмісних ентеросорбентів в комплексі з інтенсивною терапією дає змогу швидше усунути симптоми ендотоксикозу, достовірно підвищити рівень гемоглобіну, лейкоцитів та еритроцитів. Ліквідація симптомів синдрому ендогенної інтоксикації дозволяє дотримуватись передбачених схемою термінів хіміотерапії, що сприяє покращенню ефективності лікування дітей з онкологічними захворюваннями. Рациональне використання ентеросорбентів зменшує летальність онкохворих дітей, скорочує термін їх перебування в реанімаційному відділенні, дозволяє проводити хіміотерапію в повному обсязі, скорочуючи небажані перерви у проведенні цитостатичних блоків.

Спосіб здійснюють таким чином

Додатково до інтенсивної терапії ендотоксикозу застосовують внутрішньо кремнійорганічні ентеросорбенти - силард П, полісорб МП, ентеросгель.

Силард П, полісорб МП призначають натще у вигляді 1% суспензії в дозі 100 мг/кг/добу 3 - 5 разів протягом 7 - 14 днів. Ентеросгель приймають натще тричі на добу протягом 7 - 14 днів в добовій дозі до 45 г відповідно до віку. Різниця в дезінтоксикаційному ефекті між вказаними сорбентами не виявлено.

У деяких дітей, що приймають ентеросгель, спостерігається схильність до закрепів, що можна розцінювати як побічний діє ентеросорбенту. У цих випадках з позитивним ефектом застосовують послаблюючі засоби (лактозу). Ентеросорбент (силард П, полісорб МП) можна вводити через назогастральний зонд, якщо цього вимагає стан хворого.

Для правильної оцінки отриманих даних були сформовані основна група (62 дітей), де застосовували ентеросорбенти у комплексі з інфузійною терапією та контрольна група (36 дітей), яким проводилась стандартна інфузійна терапія. Основна і

контрольна групи споріднені по нозології, розвитку синдрому ендогенної інтоксикації, віку, характером базисної терапії. Всі пацієнти отримували різноманітні схеми поліхіміотерапії відповідно варіанту захворювання, в результаті чого розвинувся синдром ендогенної інтоксикації.

Оцінка синдрому ендогенної інтоксикації проводилась на основі аналізу симптомів загальної інтоксикації - гіпертермії, загальної слабості, нудоти, блювоти, втрати апетиту та інші, загального аналізу крові, біохімічного обстеження крові (білірубін, сечовина, креатинін, трансамінази), визначення маркерів ендотоксикозу (сорбційної здатності еритроцитів, середньомолекулярних пептидів).

При застосуванні ентеросорбентів покращувался загальний стан хворого, зменшувалася слабкість, нормалізувалася температура тіла на 2 - 4 добу, всього на 4 - 6 днів раніше. Блювота зникла на 1 - 2 добу в основній, що на 2 - 3 доби раніше, ніж в контрольній групі. Апетит покращувався на 3 - 6 добу в основній групі, що на 4 - 7 днів раніше контрольної. Призначення ентеросорбентів хворим із слабо вираженими ознаками інтоксикації дозволяло попередити наростання симптомів ендотоксикозу, незважаючи на продовження хіміотерапії. У досліджуваній групі не було виявлено гнійно - септичних ускладнень, і чотирьох пацієнтів досліджуваної групи спостерігалася діарея. Через 12 - 24 годин значно знижувався ступінь диспепсії. Загальний аналіз проводився на початку сорбційної терапії на 3, 7 і 14 добу у пацієнтів, що мали панцитопенію. В обох групах упродовж лікування спостерігалася достовірні і однаково направлена динаміка показників периферичної крові. Проте в групі, яка отримувала ентеросорбенти зростання вмісту гемоглобіну, кількості еритроцитів і лейкоцитів було статично суттєвим, ніж у контрольній групі і його вираженість була достатня, щоб вже на третю добу продовжувати курс запланованої хіміотерапії. Натомість динаміка ШОЕ і кількості тромбоцитів в обох групах не мала суттєвих відмінностей. При біохімічному обстеженні даних хворих (визначенні білірубину, сечовини, креатиніну, трансаміназ), констатоване їх помірне зниження, при чому цей процес проходив швидше у основній групі. В обстежуваній групі вдалося попередити гепатотоксичний вплив хіміотерапії, в жодного хворого не розвинувся токсичний гепатит із збільшенням трансаміназ (в контрольній групі - три па-

цієнти). Зниження інтенсивності синдрому ендогенної інтоксикації підтверджено динамікою показників ендотоксикозу - сорбційної здатності еритроцитів та середньомолекулярних пептидів.

Застосування кремнієвмісних ентеросорбентів (силард П, полісорб МП, ентеросгель) в комплексі інтенсивної терапії впроваджено в практику реанімаційного, гематологічного та хірургічного відділеннях Львівської обласної дитячої спеціалізованої клінічної лікарні. Запропонований спосіб є достатньо економічний і придатний для широкого використання та впровадження.

Джерела інформації

1. Руководство по педиатрии. Неотложная помощь и интенсивная терапия - Под редакцией М. Роджерса, М. Хелфаера - Спб. Питер, 1999, с. 947 - 989.
2. Voute P.A., Kalijda C., Barrett A. - Cancer in children. Clinical Management. Oxford Medical Publication, (4th-ed) 1998, 360p.
3. Барабаш А.Я., Чунина Л.М., Кононенко И.Г., Игнатский С.В. Гемосорбция в комплексной терапии детей со злокачественными опухолями мочевыделительной системы и малого таза. Новые методы интенсивной терапии в лечении онкологических больных. Тезисы Всесоюзного симпозиума - Калинин, 1989 - 10с.
4. Стариков А.В., Дягиль И.С., Червякова Е.В. и др. Энтеросорбция и лечебный плазмореф в интенсивной терапии больных острым лейкозом и у лиц, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС // Лечебная справа - 1994 - №9 - 12 - С. 43 - 46.
5. Салтанов А.Я., Коломийский А.Ю., Горожанская Е.Г. Передоперационная энтеросорбция в детской онкологии. Новые методы интенсивной терапии в лечении онкологических больных. Тезисы Всесоюзного симпозиума - Калинин, 1989 - 62с.
6. Темченко О.І. Застосування ентеросорбції з використанням полісорбу в симптоматичній терапії хворих на рак яєчників // Клінічна хірургія - 1998 - №5 - с. 50 - 51.
7. Олійник Ю.Ю. Вплив ентеросорбції аеросилом на токсичні ефекти поліхіміотерапії у хворих на рак молочної залози. Автореф. дис. к.м.н. - Львів, 1994 - 25с.
8. Гайдук И.Б. Дифференцированная энтеросорбционная терапия острых кишечных заболеваний у детей. Автореф. дисс. к.м.н. - Львов, 1991 - 21с.