

Інфузійна терапія пацієнтів онкогематологічного профілю



Ю.Ю. Кобеляцький

Пацієнти онкологічного й онкогематологічного профілю на певних етапах протипухлинного лікування потребують застосування супровідної терапії, дія якої спрямована на зменшення побічних ефектів основного лікування та деяких проявів пухлинного процесу, що дає змогу створити сприятливі умови для лікування раку та загалом покращує якість життя пацієнта. У рамках науково-практичної онлайн-конференції «Нові можливості та невирішені питання гематології», яка відбулася 19-21 травня, про інфузійний супровід онкогематологічних хворих розповів завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Дніпровського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор Юрій Юрійович Кобеляцький.

— Гемобластози — група пухлин, які розвиваються з кровотворних клітин. До цієї групи належать лейкози, лімфоми, лімфоцитомі та гематосаркоми. За здатністю пухлинних клітин до диференціації виділяють гострий і хронічний лейкоз. При гострому лейкозі первинно мутувана гемопоетична клітина не здатна до диференціації, лише може відтворювати саму себе. Це призводить до накопичення великої кількості незрілих бластних клітин і пригнічення нормального кровотворення. При хронічному лейкозі на певному етапі хвороби пухлинна клітина здатна до диференціації.

Наслідками розладу проліферації та диференціації кровотворних клітин при гострому лейкозі є розвиток гіперпластичного, анемічного, геморагічного та імунodefіцитного синдромів, порушення функції нирок, повне порушення регуляції та резистентності до лікувальних заходів. Проліферативний синдром супроводжується збільшенням периферичних, середостінних і черевних лімфатичних вузлів, гепатоспленомегалією, появою пухлинних утворень в очниці, плоских кістках черепа. Пригнічення еритроцитарного росту призводить до розвитку анемічного синдрому (проявляється блідістю слизових оболонок і шкіри, в'ялістю, слабкістю, субфебрильною температурою тіла), мегакаріоцитарного — геморагічного синдрому (проявляється геморагіями на шкірі, носовими кровотечами, кровотечами із внутрішніх органів), гранулоцитарного — імунodefіцитного синдрому (проявляється розвитком вірусних, бактеріальних і грибкових інфекцій).

Системне запалення є великою проблемою в онкогематології, воно пов'язане із розвитком слабкості, кахексії та водно-електролітних порушень. Термін «системне запалення» інтегрує низку патологічних процесів: системну запальну реакцію, системне пошкодження тканин, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові, дистрес-реакцію нейроендокринної системи, явні або латентні прояви мікроциркуляторних розладів. При цьому типовими маркерами системної запальної реакції є підвищення концентрації прозапальних цитокінів і гострофазових білків крові (Е.Ю. Гусев і соавт., 2009). У пацієнтів онкологічного профілю також може мати місце PICS-синдром, який об'єднує персистуюче запалення (рівень С-реактивного білка >15 мг/л), імуносупресію (загальна кількість лімфоцитів <800/мкл) і катаболізм (втрата >10% маси тіла протягом періоду госпіталізації або зниження індексу маси тіла <18 кг/м²), зниження соматичного запасу білка, розрахованого за ідеальною та фактичною екскрецією креатиніну з сечею, вміст альбуміну <30 г/л, преальбуміну <10 мг/дл, ретинолзв'язуючого білка <10 мкг/дл.

Системне хронічне запалення пов'язане з виділенням прозапальних цитокінів і розвитком мікроциркуляторних розладів. Як наслідок — порушується перфузія органів, які не залежать від макрогемодинаміки, у них поступово розвиваються склеротичні зміни, знижуються функціональні резерви. У таких ситуаціях існує потреба у корекції водно-електролітного балансу за допомогою інфузійної терапії.

Інфузійна терапія — це спосіб відновлення об'єму та складу позаклітинного та внутрішньоклітинного водного простору організму за допомогою парентерального введення розчинів (А. Hubert et al., 2004).

Сучасна хіміотерапія асоціюється з розвитком у хворого прийнятних ускладнень. Тому завдання лікаря — обрати варіант терапії з максимальною ефективністю при такій токсичності, яка дозволить пацієнту задовільно переносити лікування. Основним ускладненням хіміотерапії є цитотоксична хвороба, яка проявляється мієлотоксичним агранулоцитозом, інфекціями (сепсис, пневмонія, стоматит, проктит), некротичною ентеропатією.

Супровідна терапія при лейкозі включає такі складові: стерильний блок, сучасні антибіотики та протигрибкові засоби, тромбоцитарну та еритроцитарну масу, свіжозаморожену плазму, для профілактики синдрому лізису пухлини — адекватне водне навантаження, форсований

діурез, застосування алопуринолу, профілактику нудоти та блювання. Для проведення супровідної терапії необхідно забезпечити адекватний судинний доступ за допомогою центрального венозного катетера або порт-системи.

Таким чином, у досягненні та збереженні позитивних результатів лікування хворих на гострий лейкоз важливу роль відіграє своєчасна та адекватна супровідна терапія, що включає боротьбу з інфекційними ускладненнями, трансфузійну та детоксикаційну терапію.

Слід зазначити, що у ході лікування злоякісного новоутворення організм людини страждає від побічних ефектів протипухлинного лікування не менше, ніж від самої пухлини. Тому онкологічні пацієнти після такого лікування потребують відновлення та підтримки функції життєво важливих органів. Повноцінну супровідну терапію можуть проводити спеціалізовані медичні центри або відділення інтенсивної терапії.

Цілями інфузійної терапії в онкогематологічних пацієнтів є відновлення адекватної тканинної перфузії та транспорту кисню, підтримка об'єму та якісного складу рідин організму, корекція параметрів гомеостазу, парентеральне харчування. Показаннями до проведення інфузійної терапії є гіповолемія, клітинна та білкова недостатність крові, порушення гемостазу, реологічних властивостей крові, водно-електролітного балансу, кислотно-лужного стану, розлади харчування, інтоксикація. Інфузійна терапія потребує індивідуалізованого підходу та серйозного нагляду.

Перед призначенням інфузійної терапії необхідно:

- оцінити стан волемії;
- визначити причину дефіциту та об'єм втраченої рідини;
- підібрати найбільш оптимальний у конкретній клінічній ситуації розчин, за допомогою якого можна поповнити дефіцит і підтримувати нормоволемію;
- обрати швидкість інфузії та клінічні орієнтири безпечної швидкості;
- визначити цільові показники;
- забезпечити моніторинг водно-електролітного обміну.

Волемію оцінюють за часом наповнення капілярів, частотою серцевих скорочень, артеріальним тиском у горизонтальному та вертикальному положенні, тургором шкіри (в зоні ключиць), аускультативною легень (для визначення ознак набряку легень) та серця (для виявлення ритму галопу, який свідчить про гіперволемію), наявністю периферичних набряків, темпом діурезу, зміною маси тіла. Мінімальний моніторинг на всіх етапах інфузійної терапії включає оцінку частоти серцевих скорочень та характеристик пульсу, артеріального тиску, рівня лактату, газів крові, наповнення капілярів, темпу діурезу та балансу рідини (різниця між введеною та виведеною рідиною).

При проведенні інфузійної терапії в онкогематологічних пацієнтів слід пам'ятати про ризик розвитку гіпергідратації, яка є незалежним предиктором несприятливого результату. У разі поєднання гіпергідратації з гіпернатріємією рівень летальності може перевищувати 40%. Надлишок рідини призводить до гемодилуції та порушення транспорту кисню, пошкодження нирок, коагулопатії, об'ємного перевантаження внутрішньосудинного та позасудинного сектору, дисфункції та набряку легень, підвищеного ризику розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому, абдомінального компартмент-синдрому, підвищення центрального венозного тиску. У цьому аспекті для проведення інфузійної терапії віддають перевагу малооб'ємній ресусцитації, коли за допомогою невеликого об'єму розчину можна досягти високого волемічного ефекту.

Іншим можливим ускладненням інфузійної терапії є порушення осморегуляції у некурабельних пацієнтів — клініко-лабораторний синдром, який супроводжує системне запалення. У нормі осмолярність плазми крові становить 280–295 мосм/кг. Коливання осмолярності (гіпо- та гіперосмолярні стани) впливають на клітинні процеси та сприяють підтримці хронічного системного

запалення. Клініцистам потрібно пам'ятати про те, що в умовах хронічного запалення змінюється значення спраги як клінічного критерію осмолярності. У нормі осмолярності та стимулюють або пригнічують виділення вазопресину, а барорецептори реагують на 10% зниження об'єму плазми крові. Клінічними проявами цих процесів є відчуття спраги. При хронічному системному запаленні підвищений як осмолярний поріг спраги (в нормі виникає при осмолярності плазми понад 295 мосмоль/кг), що зумовлено високим рівнем прозапальних цитокінів, так і поріг спраги через гіповолемію, опосередкованою впливом на барорецептори.

Гіперосмолярність викликає активацію симпатичної нервової системи, синтез ендотеліну, стимулює секрецію прозапальних цитокінів (інтерлейкінів-6, -8, -1, фактора некрозу пухлини), які подовжують тривалість життя макрофагів у вогнищі запалення, активацію судинного ендотеліального фактора росту, зміну ферментної активності клітин, внутрішньої структури й організації хроматину. Можливі також зміни ядерної мембрани, які впливають на транскрипцію та цитоплазматичний транспорт. Локальна і системна гіперосмолярність призводять до гострого та хронічного запалення, при якому відбувається експресія циклооксигенази-2 в тканинах печінки, нирок, легень. Гіперосмолярність нерозривно пов'язана з мікроциркуляторними розладами, що є ключовою ланкою у формуванні поліорганної недостатності на тлі прогресуючого онкологічного процесу.

Часто у пацієнтів з раком різної локалізації (бронхолегенева карцинома, рак підшлункової залози та дванадцятипалої кишки, передміхурової залози, тимома, мезотеліома), деякими онкогематологічними станами може виникати гіпонатріємія на тлі синдрому неадекватного синтезу антидіуретичного гормону — SIADH-синдром (рівень Na⁺ нижче 137 ммоль/л, осмолярність сечі — понад 100 мосм/кг, відсутність виснаження позаклітинного об'єму рідини, при цьому функція щитоподібної та надниркових залоз, печінки, серця й нирок у нормі). У таких випадках корекцію гіпонатріємії слід проводити повільно (не більше 12 ммоль/л за 1 год).

Виділяють дві групи плазмозамінних розчинів: кристалоїди (лактат Рінгера, ізо-/гіперосмолярні розчини хлориду натрію тощо) та **колоїди** (розчини альбуміну, желатини, декстрану, гідроксиетилкрахмалу). Для кожного з цих розчинів характерні певні переваги та недоліки. Перевагами колоїдних розчинів є те, що для підтримки адекватного рівня об'єму циркулюючої крові необхідне застосування меншого об'єму розчину порівняно з кристалоїдами, вони викликають менш виражені набряки, є потенційними пастками для вільних радикалів. Недоліками колоїдних розчинів є їх вплив на систему гемостазу (що завдає особливої шкоди онкогематологічним хворим, які мають порушення гемостазу на тлі тромбоцитопенії), нефротоксичність, алергічні реакції, свербіж шкіри. Колоїди також можуть впливати на результати перекресної сумісності (крос-матч). Застосування колоїдних розчинів розглядається у разі потреби швидкого поповнення дефіциту рідини, наприклад, при гострій гіповолемії.

У більшості випадків віддають перевагу збалансованим кристалоїдним розчинам із лужним компонентом. Слід зазначити, що фізіологічний розчин 0,9% NaCl не є збалансованим. При застосуванні незбалансованих кристалоїдних розчинів наявний ризик перевантаження електролітами, виникнення гіперхлоремії й ацидозу. Зокрема, застосування фізіологічного розчину NaCl для інфузійної терапії може призвести до гіпернатріємії (рівень Na⁺ понад 145 ммоль/л).

Важливою характеристикою інфузійних розчинів є їх тонічність. Цей термін використовується для порівняння

осмотичного тиску плазми крові та розчину для інфузії. При однаковому значенні осмотичного тиску плазми та інфузійного розчину останній вважається ізотонічним. Гіпертонічні розчини зараз використовуються рідше через потребу постійного контролю рівня натрію.

В інкурабельних пацієнтів необхідно оцінювати ризик, пов'язаний з інфузійною терапією, адже системне запалення супроводжується підвищеною проникністю ендотелію судин і тканин, що призводить до посилення набряків, гідротораксу, асцити, застійної серцевої недостатності. При онкологічному процесі відбувається низка метаболічних змін: посилюється споживання глюкози пухлинними клітинами, зростає ризик гіпоглікемії, у відповідь виникає гіперпродукція контрінсулярних гормонів, підвищується рівень гліколізу, глікогенолізу, ліполізу, глюконеогенезу, розвивається інсулінорезистентність. Також порушується енергетичний обмін: **у 88% онкопацієнтів має місце дефіцит живлення здорових тканин, 90% онкохворих перебувають у стані постійного енергодефіциту.**

Розвиток і прогресування пухлинного процесу супроводжується нутритивною недостатністю, частота якої коливається в межах 46-88%. У патогенезі нутритивної недостатності виділяють кілька синдромів: анорексія-кахексія, вторинної саркопенії, гіперметаболізму-гіперкатаболізму і кишкової недостатності. Максимальним проявом нутритивної недостатності є розвиток синдромів анорексії-кахексії та вторинної саркопенії, які можуть бути безпосередніми причинами смерті близько 20% онкологічних пацієнтів. **Таким чином, у пацієнтів онкологічного та онкогематологічного профілю існує потреба у застосуванні нутритивної супровідної терапії.**

Оптимальним засобом для енергетичного забезпечення онкологічних хворих є ксилітол, або ксиліт, – п'ятиатомний спирт, який швидко включається в пентозофосфатний цикл метаболізму. Ксилітол на 80% засвоюється печінкою та накопичується у вигляді глікогену, решта спирту засвоюється в інших органах (нирках, серці, підшлунковій і надниркових залозах, головному мозку) або виділяється з сечею. На відміну від фруктози та сорбітолу, ксилітол не викликає зниження вмісту аденін-нуклеотидів у печінці (аденозинтрифосфату – АТФ, аденозиндифосфату, аденозинмонофосфату), є безпечним для пацієнтів з підвищеною чутливістю до фруктози та дефіцитом ферменту фруктозо-1,6-фосфатази. Максимальна швидкість утилізації ксилітолу складає 0,25 г/кг на 1 год (А.Н. Колесникова і соавт., 2013).

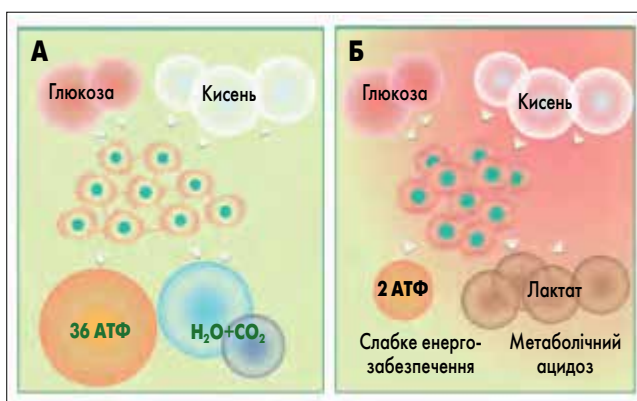


Рис. Порівняння метаболізму глюкози у нормальній (А) та пухлинній (Б) тканині

Невеликі дози ксиліту сприяють стабілізації метаболізму у пацієнтів з нестабільним перебігом діабету. Ксиліт підвищує толерантність до глюкози, а також має дуже низький глікемічний індекс, що забезпечує повільну, проте стійку енергопродукцію. Крім того, спирт володіє антикетогенними властивостями, покращує засвоєння вітамінів групи В та кальцію. Завдяки холекінетичній дії засіб сприяє скороченню жовчного міхура без побічних ефектів. Ксиліт є безпечним засобом, який не чинить негативного впливу на центральну нервову систему, обмін гормонів і нейротрансмітерів.

В онкології відомий термін «ефект Варбурга», який позначає особливий енергетичний обмін у пухлинних клітинах. При метаболізмі глюкози виділяється енергія у вигляді АТФ. Кінцевим продуктом обміну глюкози може бути лактат або при повному окисненні глюкози – вуглекислий газ. У пухлинних та інших проліферуючих клітинах різко підвищений рівень гліколізу, в результаті чого утворюється лактат навіть у присутності кисню та при нормальній функції мітохондрій (рис.). Ефект Варбурга можна вважати адаптативним синдромом для підтримки відтворення пухлинних клітин в умовах обмеженої можливості для утворення АТФ. У клінічній практиці для ідентифікації цього процесу використовують позитронно-емісійну томографію. Для цього пацієнту вводять 18Р-фтордезоксиглюкозу (продукт глюкози, що не піддається метаболізму), яку в основному захоплюють пухлинні клітини (а також нормальні клітини кісткового мозку, які активно діляться). Унікальними властивостями ксиліту є те, що спирт не використовується

пухлинними клітинами як енергетичний субстрат, пригнічує ефект Варбурга в клітинах пухлини, є джерелом енергії (на 10% більше, ніж при метаболізмі глюкози) з інсулінонезалежним шляхом утилізації.

Ксиліт одночасно є засобом для малооб'ємної інфузійної терапії та парентерального харчування. При застосуванні засобу збільшення об'єму циркулюючої плазми відбувається за рахунок залучення в судинне русло рідини з позаклітинного простору. При цьому ксиліт зменшує інтерстиціальний набряк у результаті переміщення рідини за рахунок осмотичного тиску. Ксиліт виступає джерелом енергії, підвищує естерифікацію жирних кислот і знижує продукцію кетонівих тіл, збільшує синтез дрібнодисперсної фракції білка, активує антиоксидантну систему, збільшує лужний резерв крові, коригує метаболічні порушення.

Таким чином, внутрішньовенне введення ксиліту сприяє зменшенню проявів інтоксикації, покращенню мікроциркуляції, корекції кислотно-основного стану, покращенню гемодинаміки при травматичному, операційному, гемолітичному, опіковому шоку, гострій крововтраті. N. Tomonovi та співавт. (2020), вивчаючи здатність ксиліту пригнічувати ріст ракових клітин при їх культивуванні *in vitro* та моделі меланоми *in vivo*, продемонстрували онко-супресивні властивості ксиліту через оксидативний стрес. D. Trachootham та співавт. (2017) отримали дані, що свідчать про селективну протиракову активність ксиліту та потенційний механізм, який включає пригнічення утилізації глюкози клітинами пухлини.

В Україні доступний препарат вітчизняного виробництва Ксилат® (ТОВ «Юрія-Фарм»), який має збалансований електролітний склад, крім ксиліту також містить натрію ацетат, що усуває метаболічний ацидоз без різких коливань рН, та добре переноситься пацієнтами.

Інфузійна терапія, яка базується на індивідуальній потребі пацієнта в рідині, є важливим компонентом лікування хворих онкологічного й онкогематологічного профілю. Хронічне запалення, ендотеліальну дисфункцію, мікроциркуляторні порушення та поліорганну недостатність можна модифікувати за допомогою раціональної інфузійної терапії. Препарат Ксилат® володіє комплексною дією: усуває дегідратацію та порушення кислотно-основного стану, коригує енергетичну недостатність і проявляє селективну протипухлинну активність.

Підготувала Ілона Цюпа



Коротка інструкція для медичного застосування препарату Ксилат®

Склад: діючі речовини: 1 мл розчину містить ксилітолу 50 мг, натрію ацетату тригідрату (у перерахуванні на натрію ацетат) 2,6 мг, натрію хлориду 6 мг, кальцію хлориду дигідрату (у перерахуванні на кальцію хлорид) 0,1 мг, калію хлориду 0,3 мг, магнію хлориду гексагідрату (у перерахуванні на магнію хлорид) 0,1 мг; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій, лікарська форма: Розчин для інфузій. Фармакотерапевтична група: Кровозамінники та перфузійні розчини. Розчини електролітів. Електроліти у комбінації з іншими препаратами. Код АТХ В05Х А31. **Клінічні характеристики. Показання:** Для зменшення інтоксикації, покращення мікроциркуляції, для часткового покриття потреби у вуглеводах, що виникає при цукровому діабеті та при інших порушеннях утилізації глюкози, при травматичному, операційному, гемолітичному та опіковому шоку (з урахуванням осмотичності крові та сечі), при передопераційній підготовці та у післяопераційний період, при гострій крововтраті, а також при онкологічній хворобі, при затяжних гнійних процесах, при різних інфекційних захворюваннях та хронічних токсичних гепатитах. **Протипоказання:** Гіперосмолярна кома, анурія. Ксилат® не слід вводити у випадках, коли протипоказане вливання рідини (набряки, крововилив у мозок, тромбоемболія, серцево-судинна декомпенсація, артеріальна гіпертензія III стадії). Не рекомендується застосування лікарського засобу при загальному зневодненні та порушеннях водно-електролітного обміну. **Спеціальні застереження та дози:** Дорослим вводити внутрішньовенно краплинно, зі швидкістю 50-70 крапель на хвилину, тобто 2,1-3 мл/кг/год або 150-210 мл/год. Максимальна доза для дорослих – 2100 мл на добу або 1,5 г ксилітолу/кг маси тіла/добу. Максимальна швидкість інфузії – 210 мл/год (70 крапель на хвилину) = 0,15 г ксилітолу/кг маси тіла/год. **Побічні реакції:** Алергічні реакції, включаючи висип, свербіж, кропив'янку, рідко – тахікардія, підвищення температури тіла, подразнення периферичних вен у місці введення. Може виникати гіпертонічна реакція (у цьому випадку слід вводити гіпотензивні засоби, контролюючи артеріальний тиск); нудота, озноб. **Термін придатності:** 2 роки. **Категорія відпуску:** За рецептом. **Виробник:** ТОВ «Юрія-Фарм», Україна, 18030, Черкаська обл., м. Черкаси, вул. Кобзарська, 108. Тел.: (044) 281-01-01. РП №УА/1070/01/01 термін дії необмежений з 02.01.2019р. Матеріал призначено для спеціалістів сфери охорони здоров'я. Перед призначенням слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування.

Література

1. Інструкція для медичного застосування препарату Ксилат®. 2. Царев А.В., Костыря А.П., Черненко В.Г., Пайченко Г.В., Усенко Л.В., Передерій М.Н., Шайда О.А. Ксилат® в комплексі інтенсивної терапії при критичних станах, «Мистецтво Лікування» [041], Препарати та технології біомедичних матеріалів, 2007. 3. Partial Substitution of Glucose with Xylitol Suppressed the Glycolysis and Selectively Inhibited the Proliferation of Oral Cancer Cells. – PubMed –NCBI Nutr Cancer. 2017 Aug-Sep 69 (6): 862-872. DOI: 10.1080/01635581.2017.1339977. Epub 2017 Jul 18.

ЮРІЯ-ФАРМ
www.uf.ua