

Применение препарата

Энтеродез®

**в терапии интоксикационного
синдрома инфекционной этиологии**



**МОСХИМФАРМПРЕПАРАТЫ
ИМ. Н. А. СЕМАШКО**

Применение препарата Энтеродез® в терапии интоксикационного синдрома инфекционной этиологии

Авдошенкова О. Г., Иванов Р. В., Максвитис Р. Й. «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА»

Актуальность вопросов совершенствования терапии инфекционных заболеваний определяется широким распространением последних, высокой восприимчивостью к ним населения, возрастанием в последние годы количества осложненных случаев.

Особенности клинического течения и тяжесть состояния пациентов с острыми инфекционными заболеваниями в значительной степени обусловлены интоксикационным синдромом, который приводит к нарушениям функционально-адаптационных процессов во многих органах и системах. Интоксикация сопровождается изменениями гемодинамики, гемостаза, ферментативным и гормональным сдвигом, гомеостатическим расстройством (Н. Д. Ющук, Л. Е. Бродов, 2001; С. Szabo, 2003; В. И. Покровский, С. Г. Пак, Н. И. Брико, 2004).

Компоненты интоксикационного синдрома

Бактериальные инфекции представляют собой строго детерминированные взаимодействия макро- и микроорганизма. Внедрение микроорганизма сопровождается многокомпонентным ответом хозяина. В настоящее время патогенез интоксикации достаточно глубоко исследован как в эксперименте, так и в клинике.

Интоксикация при бактериальных инфекциях была воспроизведена в эксперименте на добровольцах с помощью внутривен-

ного введения компонента клеточной стенки грамотрицательных бактерий эндотоксина (липополисахарида) [6, 7]. Причем дозы эндотоксина, которые вызывали появление признаков интоксикации, были в сотни раз меньше тех, которые обнаруживались в крови пациентов с тяжелыми бактериальными инфекциями. На следующем этапе исследований было показано, что не сам эндотоксин, а белки (ФНО и ИЛ-1), выделяемые стимулированными макрофагами, определяли в дозозависимой манере клинические и лабораторные признаки интоксикации.

Одновременно с этим стало ясно, что запуск эндогенной интоксикации напрямую связан с количеством бактерий, вызывающих воспаление. Поэтому сама выраженность воспалительной реакции отражает взаимодействия микроорганизма с механизмами макроорганизма, обеспечивающими постоянство внутренней среды и, в определенной мере, несостоятельность механизмов противомикробной защиты.

Таким образом, интоксикационный синдром возникает как элемент генерализованного воспаления при бактериальных инфекциях, является эндогенной реакцией на внедрение возбудителя, указывает на недостаточную эффективность элиминации микроорганизмов и необходимость применения антибактериальных препаратов.

Эндогенная интоксикация при различных этиологических факторах, вызывающих

патологический процесс, имеет общие черты и клинические проявления эндотоксикоза. Как правило, в клинической картине можно выделить 4 основных синдрома: психоневрологические расстройства, нарушения функции сердечно-сосудистой системы, нарушения функции печени и почек, нарушение свертывающей системы крови. Степень выраженности каждого из них определяется прежде всего функциональным состоянием выделительных и детоксикационных систем организма, главным образом печени и почек.

Моно- и полиорганная недостаточность при интоксикационном синдроме

Нарушение функции органов может происходить при различных видах бактериальных инфекций. В плане развития интоксикации особую роль играют органы, специализирующиеся на выведении из организма шлаков и потенциально токсических соединений. Естественно, что в первую очередь рассматривается детоксицирующая функция печени, регуляция водно-электролитного обмена и выведения азотистых шлаков почками.

Признаками печеночной дисфункции считаются двукратное повышение концентрации билирубина и двукратное повышение активности АЛТ. У большинства пациентов с бактериальными инфекциями нарушение функции печени не сопровождается деструкцией печеночных клеток, только при септическом шоке могут возникать очаги некрозов. Лимитирующей составляющей в плане исхода заболевания является не столько детоксицирующая функция печени, сколько синтетическая из-за резкого возрастания потребности в продукции белков (например, системы свертывания, альбумина). Истинную картину печеночной недостаточности можно наблюдать только в терминальной стадии цирроза печени при присоединении бактериальной инфекции.

Острая почечная недостаточность (ОПН), особенно достигающая анурической стадии,

является одним из самых грозных осложнений бактериальных инфекций. ОПН резко ограничивает возможности контроля водно-электролитных нарушений, инфузионно-детоксикационной терапии и проведения инотропной поддержки. Появление ОПН как компонента синдрома полиорганной недостаточности резко снижает эффективность лечения и ухудшает исход заболевания.

Энтеросорбенты в терапии интоксикационного синдрома

Современная терапия эндотоксикоза должна быть комплексной (активные и консервативные методы), включающей детоксикацию различных сред организма (кровь, лимфа, моча, желудочно-кишечное содержимое), коррекцию гомеостаза, профилактику и лечение осложнений. Выбор того или другого вида терапии основывается на клинической картине заболевания, лабораторных и инструментальных данных.

Одним из важных методов терапии интоксикационного синдрома и профилактики его прогрессирования, а также в некоторой степени этиологическим методом при острых инфекционных заболеваниях является энтеросорбция.

Энтеросорбция — метод, основанный на связывании и выведении из желудочно-кишечного тракта с лечебной и профилактической целью эндогенных и экзогенных веществ, надмолекулярных структур и клеток, относится к наиболее древним методам эффективной терапии.

Клиническая эффективность энтеросорбции при инфекционных заболеваниях обусловлена как прямыми, так и опосредованными механизмами. К прямым относится детоксицирующее действие в отношении токсических метаболитов и токсинов бактерий. Энтеросорбенты, связывая токсические вещества в просвете кишечника, прерывают процессы их резорбции, рециркуляции в организме [1-4].

Опосредованный эффект энтеросорбции обусловлен способностью энтеросорбентов поддерживать нормальный микробиоценоз кишечника, что ведет к улучшению пищеварения в тонком кишечнике, повышению метаболической активности энтероцитов, которые по мощности систем детоксикации и биотрансформации субстратов в совокупности не уступают печени. Кроме того, детоксикация организма с помощью энтеросорбции положительно влияет на функциональное состояние иммунной системы [4, 5].

Таким образом, энтеросорбция уменьшает токсическую нагрузку на органы выделения, в первую очередь на печень и почки. Кроме этого, энтеросорбенты, оставаясь в пределах ЖКТ и не имея собственной фармакодинамики, оказывают мощное системное (дистантное) воздействие на организм – устраняют нарушения липидного обмена, подавляют элементы системной воспалительной реакции, способствуют компенсации и улучшают функцию внутренних органов [1-4].

Энтеросорбенты практически не изменяют состав нормальной кишечной аутофлоры [1, 2]. Немаловажную роль для практического здравоохранения также играет удобная пероральная форма выпуска и приемлемая стоимость лекарственного препарата.

В основу классификации современных энтеросорбентов положено несколько принципов: форма, структура, природа материала (помимо синтетических материалов для энтеросорбции могут использоваться природные полимеры на основе лигнина, хитина, целлюлозы, глины (алюмосиликаты, цеолиты) и др.), а также вид взаимодействия между сорбирующим материалом (сорбентом) и связанным веществом (сорбатом): адсорбция, абсорбция, ионообмен или комплексообразование.

Процессы сорбции осуществляются 4 основными путями: адсорбцией, абсорбцией, ионообменом и комплексообразованием.

Адсорбция — процесс взаимодействия между сорбентом и сорбатом, протекающий

на границе раздела сред (жидкости и поверхности сорбента) за счет физических или химических процессов. Адсорбенты имеют пористую структуру. Происходит накопление и фиксация в порах адсорбента сорбируемых веществ, растворенных в жидкостях, что ведет к снижению их концентрации в окружающей среде. Связывание адсорбата на адсорбенте является динамически равновесным процессом и лимитировано удельной сорбционной емкостью используемого сорбента.

Абсорбция — процесс поглощения сорбата (абсорбата) всем объемом сорбента (абсорбента). В качестве сорбента выступает жидкость, и процесс взаимодействия является по сути растворением вещества. Интенсивность абсорбции лимитируется растворимостью вещества. Клинический эффект процесса абсорбции при гастроинтестинальной детоксикации и метаболической коррекции прослеживается, если растворитель не всасывается или после введения через короткий период времени жидкость выводится через зонд.

Ионообмен — процесс замещения ионов на поверхности сорбента ионами сорбата. Проявлением ионообмена при энтеросорбции можно назвать регулирование уровня в крови желчных кислот, фосфатов, калия, кальция и других ионов.

Комплексообразование распространено в живой природе. За счет образования комплексов осуществляются нейтрализация, транспорт и выведение из организма многих веществ (антигенов, билирубина, многих ксенобиотиков и др.) Комплексообразующий реагент — это молекула или ион, образующие устойчивые связи с лигандом. Образующийся комплекс может быть как растворимым, так и нерастворимым в жидкости. Среди существующих медикаментозных средств важное место занимают комплексообразующие реагенты, взаимодействующие с ядами. Из класса энтеросорбентов к веществам этой группы взаимодействия можно отнести производные поливинилпирролидона (Энтеродез и энтеросорб).

Широкое применение получил разработанный в Центральном НИИ гематологии и переливания крови (ЦНИИГПК) препарат низкомолекулярного поливинилпирролидона для перорального применения Энтеродез, который обеспечивает связывание и элиминацию токсинов.

Опыт клинического применения препарата Энтеродез

Энтеродез является хорошо изученным препаратом. В основе фармакологических свойств Энтеродеза лежит дезинтоксикационное действие, заключающееся в способности к комплексообразованию. Механизм лечебного действия препарата заключается в способности активно связывать токсины и выводить их из организма через кишечник. Препарат нетоксичен, апробирован в эксперименте на животных, которые хорошо переносят его как в остром, так и в хроническом опыте.

Многочисленной клинической практикой доказано, что Энтеродез не повреждает слизистую оболочку желудка и кишечника, не накапливается в организме, практически не имеет противопоказаний и побочных эффектов, то есть является вполне безопасным препаратом [8, 9, 11, 12].

В кровеносное русло препарат не поступает. Лечебный эффект проявляется через 15—30 мин после приема.

1. Шиманко И. И., Суздалевой В. В., Галкиной Г. С. и др. [8] и др. была изучена возможность использования этого препарата с целью детоксикации. Энтеродез применяли у 104 больных с различной инфекционной патологией.

Во всех этих наблюдениях имел место резкий эндотоксикоз, подтвержденный показателями формулы крови и токсичности крови, мочи и лимфы (по данным парамедицинского теста). В 83 наблюдениях Энтеродез применяли в комплексе с другими методами детоксикации (гемосорбция, гемодиализ, лимфодренажирование грудного протока).

У 21 больного при состоянии средней тяжести Энтеродез применяли изолированно, без использования других методов детоксикации. Препарат назначали по 5 г (растворяли в 100 мл воды с добавлением сахара) 3—4 раза в сутки. Во всех наблюдениях при приеме препарата в течение 5—8 дней в дозе от 75 до 120 г на курс лечения у больных клинически отмечалась положительная динамика. Постепенно улучшался аппетит и сон, быстрее, чем при обычной терапии, нормализовалась функция кишечника (усиливалась перистальтика, отходили газы, нормализовалась дефекация), уменьшалась головная боль. При исследовании крови на токсичность в процессе лечения отмечали удлинение срока жизни парameций, т. е. снижение токсичности исследуемой среды (в крови жизнь парameций увеличивалась за сутки с 50 с до 3 мин 40 с, в среднем на 1 мин 45 с, в моче — в среднем на 1 мин 30 с).

Больные охотно принимали Энтеродез, осложнений не было.

Изучено также влияние Энтеродеза на состояние центральной гемодинамики с использованием тетраполярного реоплетизмографа, ЭКГ и ФКГ. Через 30—60 мин после приема Энтеродеза у всех больных отмечено улучшение состояния кровообращения. ЧСС и АД практически не изменялись. УО увеличился на 10—35% по сравнению с исходным. МОС во всех случаях нормализовался, а по сравнению с исходным увеличился на 10—45% (в 1 наблюдении на 78%). ЦОК при низких исходных показателях увеличился на 10—35%, при высоких снизился. ОПСС во всех случаях снизилось на 5—35% по сравнению с исходным.

Улучшение показателей центральной гемодинамики после применения Энтеродеза сопровождалось улучшением состояния больных и более быстрым их выздоровлением, что доказывало четко выраженный лечебный эффект препарата.

2. Генераловой Р. В., Невенгловским И. Е., Стрельниковой В. А. [9] Энтеродез был применен у больных туберкулезом мочевой системы, сопровождающимся хронической почечной недостаточностью (ХПН).

Препарат вводили по 5 г (1 чайная ложка) в 100 мл кипяченой воды 2—3 раза в день в течение 7 дней для снятия эндогенной интоксикации в пред- и послеоперационном периоде. Обследовано 40 больных в возрасте от 16 до 50 лет (22 мужчины и 18 женщин). Клинические проявления ХПН у этих больных выражались не только в нарушениях функции почек, но и в изменениях со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной систем, сдвигах протеинограммы и гемограммы, нарушениях водно-электролитного равновесия. По степени выраженности ХПН больные были распределены на 2 группы. 1-ю группу составили 18 больных с ХПН I—II стадии, 2-ю — 22 больных с ХПН III—IV стадии. Исследования проводили до и после лечения Энтеродезом. На время приема Энтеродеза все другие лекарственные препараты отменялись. По данным авторов, 7-дневный курс энтерального приема Энтеродеза не отразился достоверно на фильтрационной функции почек. Выявлено улучшение концентрационной функции у больных с интермиттирующей и терминальной стадиями ХПН (2-я группа). В общем состоянии больных за период приема Энтеродеза отмечено улучшение самочувствия, аппетита, уменьшение бессонницы. Показатели гемодинамики оставались стабильными.

Подводя итог исследований, авторы отметили, что применение у больных туберкулезом и поражениями почек Энтеродеза оказывает дезинтоксикационный эффект и приводит к улучшению общего состояния пациентов.

3. Под руководством ЦНИИГПК Энтеродез более 20 лет широко использовался для лечения желудочно-кишечных интоксикаций — дизентерии, сальмонеллеза и др. Выявлено, что препарат снимает рвоту, тошноту, нормализует стул, температуру, пульс, позволяет исключить или уменьшить применение другой дезинтоксикационной терапии [11, 12, 13]. Препарат оказался эффективным и при других видах интоксикации — ожоговой болезни, травматических поражениях, печеночно-почечной недостаточности и др. [8, 10]. При таком частом осложнении тяжелой инфекционной интоксикации, как почеч-

но-печеночная недостаточность Энтеродез способствует снижению в 2—3 раза лейкоцитарного индекса интоксикации, нормализации числа лейкоцитов, снижению в 2—3 раза содержания билирубина, уменьшению в 2—4 раза токсичности крови по парамецийному тесту, повышению ударного и минутного объема сердца, нормализации функции печени. При данном патологическом состоянии введение Энтеродеза позволяет уменьшить объем вводимой в организм жидкости, что очень важно для ряда больных, особенно пожилого возраста.

4. Исследования, проведенные в Институте им. Н. В. Склифосовского, показали, что комплексное применение гемо- и лимфосорбции, гемодиализа и дезинтоксикационных препаратов для внутривенного (неогемодез) и перорального (Энтеродез) введения в терапии тяжелого интоксикационного синдрома дает хороший лечебный эффект. [10, 12].

5. Проф. К. М. Лобан, проф. Ю. Г. Митеревым, д. м. н. Л. А. Жеребцовым и др. была исследована клиническая эффективность Энтеродеза у 85 больных в возрасте от 19 до 69 лет с острыми кишечными инфекционными болезнями (65 пациентов с пищевыми токсикоинфекциями и 20 - с острой дизентерией) [11].

Все больные поступали в остром периоде болезни, и препарат назначался при наличии интоксикации различной интенсивности. В частности, выраженная интоксикация была у 42 больных с картиной быстро развивающейся слабости, заторможенности, потери аппетита, тошноты и рвоты от 1 до 4 раз в сутки. У больных пищевой токсикоинфекцией стул был обычно жидкий, водянистый, от 5 до 10 раз в сутки, в единичных случаях — до 20 раз, а при острой дизентерии — в среднем 5—6 раз в сутки с примесью слизи и крови. У всех этих больных были выражены боли в области живота, часто интенсивные, но непродолжительные, отмечалась высокая лихорадка.

Препарат в дозе 5 г растворяли в 100 мл горячей воды и назначали перорально

больным 1—4 раза в течение 1—3 дней в зависимости от степени интоксикации. Больные хорошо переносили препарат, хотя после растворения в воде он имел слабогорьковатый вкус. При повышенном рвотном рефлексе к раствору добавляли одну столовую ложку сладкого сиропа.

Все больные с пищевыми токсикоинфекциями (85) были разделены на 2 группы. Первую группу составили 43 пациента, которые получали Энтеродез на фоне комплексного лечения: гидратационной терапии (внутривенного введения квартасоли, физиологического раствора) и симптоматических средств (спазмолитиков, витаминов, антигистаминных препаратов). Вторую группу (контрольную) составили 22 больных с пищевыми токсикоинфекциями, которые получали гидратационную терапию и другие симптоматические средства без применения Энтеродеза; еще 20 больных острой дизентерией получали Энтеродез на фоне этиотропной терапии без приема симптоматических средств.

Основным критерием эффективности Энтеродеза было улучшение общего самочувствия больных, что связано прежде всего с уменьшением интоксикации. Положительный эффект имел место у всех леченных Энтеродезом больных. Достоверно раньше, чем в контрольной группе, при использовании Энтеродеза исчезали тошнота и рвота, уменьшались головная боль и слабость, снижалась повышенная температура, особенно у больных с пищевыми токсикоинфекциями; в 80% случаев нормализовался стул уже к концу 1-х и началу 2-х суток после начала лечения. Измененные у некоторых больных функциональные пробы печени также быстро возвращались к норме (обычно на 2-е сутки). Средний срок пребывания больных в стационаре с пищевой токсикоинфекцией, леченных Энтеродезом, был достоверно ниже, чем в контрольной группе.

Авторы отметили, что лечение Энтеродезом больных острой дизентерией почти полностью позволило исключить применение гидратационной терапии. Уже после

1—2 приемов этого препарата значительно уменьшались признаки интоксикации, исчезали болевой синдром и вздутие кишечника, появлялась тенденция к нормализации стула.

У всех больных до и после лечения Энтеродезом существенных изменений в микрофлоре кишечника выявлено не было. Побочные явления также не отмечались.

В ходе данного исследования было выявлено, что эффективность Энтеродеза зависит от срока начала его применения. Чем быстрее от начала болезни начато лечение, тем лучше эффект. Лечение Энтеродезом эффективно как на фоне другой комплексной (в том числе гидратационной) терапии, так и без нее. Применение Энтеродеза в ряде случаев позволяет исключить внутривенные капельные вливания жидкости даже при среднетяжелом и тяжелом течении болезни, особенно у больных острой дизентерией.

Таким образом, доказанная длительным использованием в клинической практике (более 20 лет) высокая детоксикационная эффективность Энтеродеза и возможность комбинации его с другими лекарственными средствами позволяет рекомендовать данный препарат для лечения интоксикационного синдрома инфекционной этиологии как легкой и средней, так и тяжелой степени тяжести, особенно в ранние сроки от начала заболевания. Удобство использования, а также практически полное отсутствие побочных явлений позволяют рекомендовать применение Энтеродеза уже на догоспитальном этапе лечения, т. е. в поликлинических условиях.

Список литературы:

1. Николаев В. Г., Михаловский С. В., Николаева В. В., Олещук А. М., Лисничук Н. Е. Энтеросорбция: состояние вопроса и перспективы на будущее // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2007. – Вип. 4. – С. 7-17.
2. Ю. С. Хотимченко, А. В. Кропотов «Применение энтеросорбентов в медицине», *Тихоокеанский медицинский журнал*, 1999, №2, с. 84-89
3. Н. А. Беляков. Энтеросорбция. Ленинград. Центр сорбционных технологий. 1991. 325 с.
4. Беляева О. А., Семенов В. Г. Применение энтеросорбции в комплексной терапии заболеваний печени // *Аптека*. – 2003. – № 30. – С.7.
5. Granowitz E. V., Porat R., Mier J., et al. Haematological and Immunomodulatory effects of interleukin-1 receptor antagonist co-infusion during low-dose endotoxemia in healthy humans. // *Blood* 1993; 82: 2985-2990.
6. Strieter R. M., Kunkel S. L., Bone R. C. Role of tumour necrosis factor-alpha in disease states and inflammation. // *Crit. Care Med.* 1993; 21: S447-463.
7. И. Г. Палий Роль энтеросорбции в лечении заболеваний печени (обзор литературы), Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова
8. Шиманко И. И., Суздалева В. В., Галкина Г. С. и др. Применение Энтеродеза и энтеросорба у больных с различной патологией, сопровождающейся тяжелым эндотоксикозом. // *Гематология и трансфузиология* 1984; 11: 31-35
9. Генералова Р. В., Невенгловский И. Е., Стрельникова В. А. Дезинтоксикационная терапия с использованием Энтеродеза пациентов с туберкулезом мочевыделительной системы. // *Проблемы туберкулеза*. 1990;(5): 68-70.
10. Суздалева В. В. Особый статус проблемы детоксикации // *Гематология и трансфузиология*. 1987 июль; 32(7): 3-5.
11. К. М. Лобан, Ю. Г. Митерев, Л. А. Жеребцов и др. Эффективность препарата «Энтеродез» при острых кишечных инфекциях // *Гематология и трансфузиология*. 1983; 7: 33-39
12. Суздалева В. В., Недошивина Р. В. Макарова Н. Л. Эффективность препаратов поливинилпирролидона при токсемии // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 1978 сент-окт;(5): 67-68.
13. Щтрапов А. А., Рухлиада В. В. Энтеральная детоксикация пациентов с острой кишечной непроходимостью // *Вестник клинической иммунологии*, 1986 май; 136(5): 32-35
14. Гульбаданова Н. М., Васильев П. С., Детоксицирующий эффект поливинилпирролидона в терапии острых пищевых инфекций // *Проблемы гематологии и переливания крови* 1966 июль; 11(7): 19-23.
15. Патогенетическая терапия острых кишечных инфекций / Г. М. Кожевникова, Н. Д. Ющук, Ю. А. Бахтина // *Медицина критических состояний. Инфекции*. – 2004. – №6. – С.3-6.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:

ОАО «Мосхимфармпрепараты» им. Н.А. Семашко»

ул. Большие Каменщики, д. 9, г. Москва, 115172

служба маркетинга: +7 (495) 911-37-77

служба продаж: +7 (495) 912-71-61

аптечный пункт: +7 (495) 912-70-32

e-mail: market@mhfp.ru

<http://www.mhfp.ru>
