

ОБҐРУНТУВАННЯ СТВОРЕННЯ ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ХАРЧУВАННЯ — ГЛЮКСИЛУ

**В.Л. Новак, Б.О. Кондрацький, О.М. Тушницький, О.М. Панас, Д.Л. Качмарик,
І.І. Євстахевич, В.Є. Чабан, Л.М. Запотоцька, В.Ф. Інденко,
Ю.Л. Євстахевич, В.В. Орлик**

Державна установа "Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України", Львів

Резюме. Розроблений новий комплексний інфузійний препарат для парентерального харчування на основі ксиліту, глюкози, натрію ацетату та електролітів - Глюксил. Препарат зберігає свої фізико-хімічні та біологічні властивості протягом 24 міс при кімнатній температурі, є непірогенним, нетоксичним і не має кумулятивної дії. Встановлено середню смертельну дозу препарату (LD₅₀) та його разову максимальну терапевтичну дозу для людини. Результати клінічного вивчення препарату підтвердили, що внутрішньовенні інфузії Глюксилу значно покращували стан хворих, спонукали до стабілізації гемодинаміки, зменшували симптоми інтоксикації та водно-електролітних порушень.

Ключові слова: парентеральне харчування, інфузійна терапія, ксиліт, глюкоза, Глюксил.

ОБОСНОВАНИЕ СОЗДАНИЯ ПРЕПАРАТА ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ — ГЛЮКСИЛА

**В.Л. Новак, Б.О. Кондрацкий, О.М. Тушницкий,
О.М. Панас, Д.Л. Качмарык, И.И. Евстахевич,
В.Е. Чабан, Л.М. Запотоцкая, В.Ф. Инденко,
Ю.Л. Евстахевич, В.В. Орлик**

Резюме. Разработан новый комплексный инфузионный препарат для парентерального питания на основе ксилита, глюкозы, натрия ацетата и электролитов — Глюксил. Препарат сохраняет свои физико-химические и биологические свойства на протяжении 24 мес при комнатной температуре, непирогенный, нетоксичный и не имеет кумулятивного действия. Установлена средняя смертельную дозу препарата (LD₅₀) и его разовую максимальную терапевтическую дозу для человека. Результаты клинического исследования препарата подтвердили, что внутривенные инфузии Глюксилла значительно улучшали состояние пациентов, способствовали стабилизации гемодинамики, уменьшали симптомы интоксикации и водно-электролитных нарушений.

Ключевые слова: парентеральное питание, инфузионная терапия, ксилит, глюкоза, Глюксил

SUBSTANTIATION OF CREATION OF THE PREPRTION GLUXYL FOR PARANTERAL FEED

V.L. Novak, B.O. Kondratsky, O.M. Tushnytsky, O.M. Panas, L.L. Kachmaryk, I.Y. Yevstakhevich, V.E. Chaban, L.M. Zapototska, V.F. Indenko, Y.L. Yevstakhevich, V.V. Orlyk

Summary. New complex infusion preparation based on xylit, glucose, sodium acetate and electrolytes was created. The preparation keeps physical, chemical and biological properties during one-years period at a temperature +18–24 °C. It has nonpyrogenic, un toxic and has not cumulative action. A middle mortal dose (LD₅₀) and valid for one occasion maximal therapeutic dose was set for a person. The clinical study of preparation confirmed that intravenous infusions of Gluxyl to improve the state of patients, stabilized haemodynamics, diminished symptoms of intoxication and fluid-and-electrolyte disorders.

Key words: infusion therapy, parenteral feed, xylit, glucose, Gluxyl.

Адреса для листування:

Новак Василь Леонідович,
79044, Львів, вул. Генерала Чупринки, 45,
Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН
України

ВСТУП

Проблема парентерального харчування (ПХ) у вітчизняній медицині залишається однією з першочергових. Воно є одним з найважливіших досягнень медичної науки, оскільки при неможливості повноцінного ентерального харчування проблема забезпечення хворих поживними речовинами завжди гостро стояла перед лікарями різних спеціальностей [1]. Так як і природне, штучне харчування повинно вирішувати декілька основних взаємодоповнюючих завдань — підтримка водно-іонного балансу організму з розрахунком втрат води і електролітів, енергетичне та пластичне забезпечення у відповідності до влас-

тих даному етапу розвитку рівня метаболізму [2].

Саме стан поповнення енергозатрат організму багато в чому визначає здатність пацієнта переносити хвороби та критичні стани (в зв'язку з травмою, інфекцією, хірургічною операцією і т.п.) з меншими функціональними втратами і більш повною реабілітацією.

Сутність парентерального харчування полягає в забезпеченні організму всіма необхідними для нормальної життєдіяльності субстратами. Основна ціль, яку переслідують при назначенні схем парентерального харчування — забезпечення необхідною кількістю калорій і збереження білка з

допомогою інфузій амінокислот, вуглеводів і жирів, коли шлунково-кишковий тракт не може виконувати свої функції та потребує розвантаження [3, 4].

Найбільш актуальне парентеральне харчування в хірургії, де воно є предметом особливої уваги лікарів, що займаються інтенсивною терапією, так як без застосування нутритивної підтримки не може бути подоланий стрес, викликаний хворобою і операцією [5, 6].

Провідними препаратами ПХ є: амінокислотні розчини, жирові емульсії та розчини вуглеводів. Для якісного засвоєння речовин, введених парентерально, до основної схеми харчування додають анаболічні стероїдні гормони.

Зважаючи на значну долю вуглеводів в системі парентерального харчування, саме цьому аспекту ми хотіли б привернути увагу у цій роботі.

Відомо, що запаси глюкози у вигляді глікогену знаходяться в печінці і скелетних м'язах, але при голодуванні виснажуються через 24–36 год. Тоді глюкоза починає синтезуватися з амінокислот, що приводить до швидкого зниження м'язової маси. Доведено, що хворий з сепсисом втрачає за добу до 1 кг маси тіла [3, 7].

Основну частину енергії організм отримує за рахунок вуглеводів і жирів. Вуглеводи представлені у виді моносахаридів — глюкозою, фруктозою та у виді багатоатомних спиртів: сорбітом та ксилітом. Їх доля в енергопостачанні складає 45–50% від загальної енергії.

Для ПХ глюкоза використовується у вигляді водних розчинів. Введення глюкози в організм попереджує надлишковий розхід власних білків. При підвищеному введенні глюкози потрібно також підвищувати щоденну дозу калію, оскільки глюкоза спонукає виведенню калію з клітини. Глюкоза є не тільки основним джерелом енергії в організмі, але і необхідним компонентом для синтезу низки речовин в організмі. При цьому, найбільш важливим є білковий метаболізм. Азотзберігаючий ефект глюкози обумовлений виділенням інсуліну, який не тільки призупиняє процес глікогеногенезу, але і підтримує транспорт глюкози та амінокислот в клітини. Важливо, що глюкоза утилізується навіть в анаеробних умовах [3, 7].

Продукт обміну вуглеводів — ксилітол є пентитолом і безпосередньо включається в пентозофосфатний цикл метаболізму. Вважається, що ксилітол має більш виражену антикетогенну азотзберігаючу дію, ніж глюкоза, і однаково добре засвоюється, як в перед-, так і в післяопераційному періоді.

Зважаючи, що ксилітол є хорошим джерелом енергії з незалежним від інсуліну метаболізмом, діє антикетогенно і ліпотропно, він рекомендується для застосування як засіб парентерального харчування хворих, особливо тих, що перенесли операції на шлунково-кишковому тракті. Максимальна швидкість утилізації ксиліту складає 0,25 г/кг маси тіла/год.

Для покращання корекції метаболічних розладів в останні роки рекомендується комбіноване застосування глюкози з ксилітом. Вважається, що одночасне використання цих вуглеводів не викликає збільшення концентрації метаболітів, які виникають при ізольованому застосуванні глюкози і ксилітолу [3, 4]. Існують препарати, що містять комбінацію глюкози та ксилітолу у пропорції 1:1 та 2:1.

Зважаючи на важливість вуглеводів, як складових парентерального харчування та основи парціального парентерального харчування, особливо в перші дні післяопераційного періоду, в ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМНУ» був створений препарат для збалансованої інфузійної терапії на основі глюкози та ксиліту — Глюксил [9].

Препарат Глюксил — прозора безбарвна або жовтуватого кольору рідина без запаху, яка містить: глюкозу — 75,0 г, ксиліт — 50,0 г, натрію ацетат — 3,0 г, натрію хлорид — 2,88 г, кальцію хлорид — 0,1 г, калію хлорид — 0,45 г, магнію хлорид — 0,2 г, воду для ін'єкцій — до 1 л. Йонний склад препарату: Na^+ — 85,9 ммоль/л, K^+ — 6,0 ммоль/л, Ca^{++} — 0,9 ммоль/л, Mg^{++} — 2,1 ммоль/л, Cl^- — 61,3 ммоль/л, CH_3COO^- — 36,6 ммоль/л. Теоретична осмолярність — 940 мОсм/л; рН — 5,6–7,0; енергетична цінність — 500 ккал/л.

Як видно з наведеного пропису глюкоза в препараті міститься в концентрації 7,5%, ксиліт у 5% концентрації (співвідношення глюкоза/ксиліт — 1,5:1). Наявність у складі препарату збалансованої (ізотонічної) суміші основних йонів крові (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , Cl^-) у відповідних для неї концентраціях, а також залужуючого компоненту натрію ацетату робить препарат більш фізіологічним. Слід враховувати, що завдяки складу Глюксил відноситься до групи багатокомпонентних гіперосмолярних розчинів і, таким чином, крім основної енергетичної дії, має ще гемодинамічну та осмодіуретичну дію.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Фізико-хімічні властивості, пірогенність, токсичність препарату вивчали на доклінічному етапі експериментальним шляхом [10].

Вивчення пірогенності препарату було проведено на кролях. Розчин кожної серії препарату вводили внутрішньовенно трьом кролям масою 1,5–2,5 кг у дозі $(10,0 \pm 1,0)$ мл/кг маси тіла. Оцінку пірогенності здійснювали відповідно до вимог Державної Фармакопеї України (ДФУ, вип. 1, ст. 2.6.8.).

Дослідження Глюксилу на гостру токсичність було проведено на 86 білих мишах і 16 білих щурах. Експериментальні дослідження і розрахунки LD_{100} , LD_{50} та терапевтичної дози проводили відповідно до методичних рекомендацій Державного Фармакологічного Центру МОЗ України. Кумулятивні властивості (хронічну токсичність) Глюксилу досліджували в експерименті на кролях та білих мишах [10].

Дослідження клінічної ефективності препарату проводили на пацієнтах в ранній післяопераційний період з приводу оперативних втручань на органах черевної порожнини.

В дослідженні взяли участь 25 пацієнтів, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в клініці відділення хірургії та клінічної трансфузіології Державної установи «Інститут патології крові та трансфузійної медицини АМН України». Усі хворі потребували інфузійної терапії в ранній післяопераційний період. Пацієнти отримували досліджувані препарат Глюксил. Препарат вводився внутрішньовенно крапельно у дозі 400 мл з швидкістю 40–60 крапель за хвилину 1 раз на добу протягом 3 днів (після завершення оперативного втручання та в наступні 2 дні).

Під час лікування призначалося супутнє лікування, яке, як правило, використовується в клініці для лікування основного та супутніх захворювань.

В процесі дослідження кожний пацієнт проходив клініко-лабораторне обстеження. Клінічні аналізи крові та сечі, біохімічні дослідження крові в динаміці вивчали з метою виявлення можливих видоспецифічних ефектів препарату Глюксилу на організм людини і для оцінки загального впливу препарату на організм.

Отримані дані оброблялися методом варіаційної статистики. Достовірність різниці між середніми показниками до та після лікування (p), визначали за критерієм Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати вивчення фізико-хімічних властивостей підтвердили, що всі показники Глюксилу після виготовлення препарату та в процесі його довготривалого зберігання (через 6, 12, 18 і 24 міс від часу виготовлення) за кімнатної температури практично не змінювалися і відповідали вимогам проекту АНД на препарат.

Дослідження на пірогенність показали, що під час і після введення Глюксилу кролі вели себе спокійно, температура тіла не підвищувалася більше, ніж на $0,3\text{ }^{\circ}\text{C}$ і не знижувалася більше, ніж на $0,2\text{ }^{\circ}\text{C}$, що свідчить про відсутність пірогенів в перевірених серіях препарату.

В першій серії дослідів вивчення гострої токсичності при струминному внутрішньовенному введенні білим мишам Глюксилу в дозі 0,5 мл на ми не було виявлено негативної дії препарату на тварин. Усі миші залишалися живими більше 5-ти діб після введення препарату, в них не спостерігалось жодних негативних змін (схуднення, втрати апетиту, неспокою, судом, тощо). Внутрішньоочеревинне введення препарату білим щурам у дозі 1,0 мл на тварину (50 мл/кг маси тіла) переносилося тваринами добре, без загальних реакцій. Усі тварини жили більше 10 днів (час спостереження).

Для визначення половинної летальної дози (LD_{50}) спеціально виготовлений концентрований розчин (Глюксил-3N) вводився внутрішньоочере-

винно дробно через кожні 30 хв різним групам мишей в наростаючих дозах від 1,0 до 3,0 мл на тварину, що відповідає дозі від 50,0 до 110,0 мл/кг маси тіла. Отримані результати показали, що після введення максимально можливої дози спеціального розчину Глюксил-3N, яка становила 110,0 мл/кг маси тіла (при подальшому збільшенні об'єму інфузійного розчину загибель тварин може бути викликана не токсичною дією препарату, а його надлишковим гіперволемічним ефектом), відмічалось незначне пригнічення тварин, але через 1 добу стан тварин нормалізувався, змін з боку поведінки не спостерігалось, загибелі тварин не було. Змін з боку їх поведінки в процесі дослідів не спостерігалось.

Отже, LD_{50} нативного препарату Глюксил (LD_{50}) складає 330 мл/кг маси тіла. Згідно з класифікацією токсичності речовин [10], досліджувані препарат Глюксил належить до відносно нешкідливих речовин з дуже низькою токсичністю. Після відповідних розрахунків встановлено, що людини добова максимальна терапевтична доза Глюксилу складає близько 23 мл/кг маси тіла.

Експериментальне вивчення хронічної токсичності Глюксилу на кролях підтвердило низьку кумулятивність препарату. Відмічено, що поведінка кролів, яким протягом 30 днів вводили Глюксил в дозі 10 мл/кг маси тіла, зовсім не відрізнялася від поведінки контрольних тварин. Кролі залишалися активними, охоче приймали їжу. Спостерігалася рухова активність тварин, зберігався м'язевий тонус.

При клінічному використанні препарату протягом 3 днів у хворих в ранній післяопераційний період спостерігалось покращання показників гемодинаміки, загального аналізу крові, позитивно змінювались біохімічні показники крові.

Інфузії Глюксилу добре переносилися хворими — під час та після переливань не було зафіксовано ускладнень, постінфузійних та алергічних реакцій.

Після оперативного втручання та після повного курсу лікування препаратом показники загального аналізу крові покращувались (після операції кількість лейкоцитів становила $11,70 \pm 2,61 \times 10^9/\text{л}$, після застосування препарату — $9,67 \pm 2,08 \times 10^9/\text{л}$). Тенденція до нормалізації рівня лейкоцитів свідчить про ефективність препаратів як засобу для дезінтоксикації хворих після оперативного втручання на органах черевної порожнини.

Рівні ферментних індикаторів гепатоцелюлярного лізису — АлАТ і АсАТ статистично достовірно збільшились відразу після оперативного втручання. Після проведеного лікування Глюксилем активність цих показників практично повернулася до вихідного рівня. Суттєвих змін із боку протейнограми не спостерігали.

Застосування препарату не приводило до статистично достовірного збільшення показників сечовини та креатиніну, що свідчить про нешкідливість досліджуваного розчину.

Враховуючи, що препарат Глюксил містить в складі глюкозу та п'ятиатомний спирт ксилітол, особлива увага була приділена спостереженню за динамікою рівня цукру в крові пацієнтів. Динаміка вуглеводного обміну при оцінці глікемічного профілю наведена нижче. До оперативного втручання рівень цукру крові становив $5,13 \pm 0,3$ ммоль/л, через 2 год після операції — $7,19 \pm 0,9$ ммоль/л, через 2 год після введення препарату — $6,85 \pm 0,9$ ммоль/л, на 2-й день після операції — $6,01 \pm 0,6$ ммоль/л, на 3-й день після операції — $5,48 \pm 0,6$ ммоль/л, на 4-й день після операції — $5,11 \pm 0,3$ ммоль/л.

У багатьох випадках організм хворих реагував на оперативні втручання (без введення препаратів) статистично достовірною гіперглікемією. У деяких хворих рівень цукру зростав до 10 та 12 ммоль/л. У таких хворих введення Глюксилу супроводжувалося введенням інсуліну з розрахунку 1 одиниця інсуліну на 4–5 г глюкози.

Після 3-разового застосування препарату на 4-й день після операції рівень цукру в дослідній групі досягав вихідного рівня. Причому, по мірі введення препаратів щоденні дослідження рівня цукру в крові свідчили про відсутність гіперглікемії після застосовування препарату.

Тобто, глікемічний профіль Глюксилу показує, що незважаючи на відносно велику кількість введеної глюкози та ксилітолу, цукор в крові хворих не накопичувався.

ВИСНОВКИ

Результати проведеного дослідження свідчать, що розроблений препарат Глюксил за своїми фізико-хімічними показниками повністю відповідає вимогам аналітично-нормативного документу на препарат.

В процесі довготривалого (протягом 24 міс) зберігання Глюксилу доведена можливість його зберігання при кімнатній температурі $+(18-24)^\circ\text{C}$ без суттєвих змін фізико-хімічних та біологічних властивостей препарату. Технологія виготовлення Глюксилу дозволяє отримувати непірогенний та нетоксичний препарат, що показує перспективність подальшого вивчення його біологічних та специфічних властивостей.

Експериментальні дослідження на тваринах підтвердили низьку токсичність та високу безпечність створеного препарату.

Клінічні випробування довели клінічну ефективність застосування препарату Глюксилу у хворих в ранній післяопераційний період.

Рекомендовано при введенні Глюксилу у великих дозах для більш повного засвоєння глюкози одночасно з препаратом призначати інсулін з розрахунку 1 одиниця інсуліну на 4–5 г глюкози (55–65 мл препарату).

ЛІТЕРАТУРА

(в редакції)