

ЛАБОРАТОРНО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ТА КЛІНІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТІВ ПОЛІФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ДІЇ В ХІРУРГІЇ АОРТИ І МАГІСТРАЛЬНИХ СУДИН

В. Г. Мішалов, В. А. Черняк, Б. О. Кондрацький

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця МОЗ України, Київ

Резюме. В статті проаналізовано і узагальнено результати клінічного і лабораторного обстеження 260 хворих із захворюванням аорти і магістральних судин, комплексне лікування яких включало інфузійно-трансфузійну терапію з застосуванням препаратів — Сорбілакт, Реосорбілакт, Ксилат та окремого експериментального дослідження їх токсикологічних характеристик на 96 білих мишах і 15 білих щурах. Результати експериментальних досліджень на моделях основних патологічних станів у тварин та результати клінічних досліджень стали підставою патогенетичного обґрунтування їх диференційованого застосування у комплексній інфузійно-трансфузійній терапії хворих із захворюванням аорти і магістральних судин, з порушеннями гемодинаміки, реології крові, водно-електролітного і кислотно-основного балансу, явищами інтоксикації, порушеннями функції печінки і нирок, енергетичного голодування, які виникають при шоківих станах, післяопераційній травмі, гнійно-септичних процесах, тощо.
Ключові слова: препарати поліфункціональної дії, Сорбілакт, Реосорбілакт, Ксилат, захворювання аорти та магістральних судин, інфузійна терапія.

ЛАБОРАТОРНО-ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ В ХИРУРГИИ АОРТЫ И МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ

В. Г. Мишалов, В. А. Черняк, Б. О. Кондрацкий

Резюме. В статье проанализированы и обобщены результаты клинического и лабораторного обследования 260 больных с заболеванием аорты и магистральных сосудов, комплексное лечение которых включало инфузионно-трансфузионную терапию с применением препаратов — Сорбиллакт, Реосорбиллакт, Ксилат и отдельного экспериментального исследования их токсикологических характеристик на 96 белых мышах и 15 белых крысах. Результаты экспериментальных исследований на моделях основных патологических состояний у животных и результаты клинических исследований стали основанием патогенетического обоснования их дифференцированного применения в комплексной инфузионной терапии больных с заболеванием аорты и магистральных сосудов с нарушениями гемодинамики, реологии крови, водно-электролитного и кислотно-основного баланса, явлениями интоксикации, нарушениями функции печени и почек, энергетического голодания, которые возникают при шокowych состояниях, послеоперационной травме, гнойно-септических процессах, и т.п.

Ключевые слова: препараты полифункционального действия, Сорбиллакт, Реосорбиллакт, Ксилат, заболевания аорты и магистральных сосудов, инфузионная терапия.

LABORATORY EXPERIMENTAL AND CLINICAL RATIONALE FOR THE USE OF POLY-FUNCTIONAL DRUGS IN AORTIC AND MAJOR VESSELS SURGERY

V. G. Mishalov, V. A. Chernyak, B. O. Kondratskiy

Summary. The article analyzes and generalization of the results of clinical and laboratory examination of 260 patients with a disease of the aorta and great vessels, which include comprehensive treatment of infusion-transfusion therapy using drugs — Sorbilact, Reosorbilact, Xylat and a separate pilot study of their toxicological properties in 96 white mice and 15 white rats. Results of experimental studies on models of the major pathological conditions in animal and clinical studies were the basis of pathogenetic substantiation of their differentiated application in complex infusion therapy for patients with diseases of the aorta and great vessels with impaired hemodynamics, blood rheology, fluid and electrolyte and acid-base balance of intoxication, the liver and kidneys, energy starvation, which arise in shock, post-operative trauma, septic processes, etc.

Keywords: poly-functional drugs, Sorbilact, Reosorbilact, Xylat, diseases of the aorta and great vessels, infusion therapy.

Адреса для листування: Мішалов Володимир Григорович

д-р мед. наук, професор

Національний медичний університет

ім. О. О. Богомольця МОЗ України

01601, Київ, бульвар Т. Шевченка, 13

ВСТУП

Головними завданнями інфузійної терапії у практиці сучасної медицини є відновлення об'єму циркулюючої крові й ліквідація гіповолемії, відновлення водно-електролітного балансу й кислотно-основної рівноваги, покращання мікроциркуляції крові, усунення порушень реологічних та коагуляційних властивостей крові, ліквідація розладів обміну речовин, забезпечення ефективного транспорту кисню, дезінтоксикація. Інфузійна терапія широко застосовується як при невідкладних станах, так і при проведенні планової інфузійної терапії у хворих із тяжкими гострими й хронічними захворюваннями, які супроводжуються істотними порушеннями деяких видів гомеостазу, особливо стосовно захворювань аорти і магістральних судин [1–3].

В сучасній медицині використовується доволі широкий спектр інфузійних засобів та плазмозамінників. Останнім часом цей перелік якісно змінився, що зумовлено різними причинами. В той же час невирішеними залишились такі проблеми інфузійної терапії, як дезінтоксикаційна та дегідратаційна терапія, покращання реологічних властивостей крові, мікроциркуляції тощо.

Застосування для інфузійно-трансфузійної терапії загальноприйнятих монокомпонентних плазмозамінників сприяє реалізації одного або максимум кількох терапевтичних завдань, залишаючи інші, не менш важливі, на другому плані. Це ускладнює своєчасне, максимально адекватне лікування хворих.

В останні роки в клінічній практиці для інфузійно-трансфузійної терапії все ширше застосовуються багатокомпонентні інфузійні препарати. Комбіновані лікарські засоби, створені на основі композиції спеціально підібраних субстанцій, які впливають на різноманітні ланки патологічного процесу, мають низку переваг порівняно з монопрепаратами. До таких переваг відносяться комплексна фармакологічна дія, потенціювання терапевтичної дії компонентів, можливість зменшення дозування окремих компонентів порівняно з їх дозами в монокомпонентних препаратах, менша ймовірність виникнення побічних реакцій та ускладнень [4, 5].

Таким чином, створення нових багатокомпонентних плазмозамінних препаратів поліфункціональної дії, розширення їх асортименту з урахуванням направленої механізми дії залишається актуальною проблемою клінічної трансфузіології [6–8].

Мета дослідження — вивчення комплексних поліфункціональних інфузійних препаратів на основі багатоатомних спиртів, залужнювальних засобів та електролітів, лабораторно-експериментальне та клінічне обґрунтування їх застосування в хірургії захворювань аорти і магістральних судин.

Задачі дослідження:

- Експериментально обґрунтувати токсикологічну та біологічну безпеку комплексних

поліфункціональних інфузійних препаратів на основі багатоатомних спиртів (пірогенність, аномальна токсичність, LD₅₀, гостра та хронічна токсичність, алергізуюча та місцево-подразнювальна дія) в хірургії захворювань аорти і магістральних судин.

- Дослідити спектр біологічної дії препаратів на експериментальних моделях токсичного гепатиту, метаболічного ацидозу, водного навантаження.
- Обґрунтувати показання і клінічну ефективність кожного із запропонованих лікарських засобів залежно від їх складу та фармакодинаміки при інфузійно-трансфузійній терапії в хірургії захворювань аорти і магістральних судин.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проаналізовано і узагальнено результати клінічного і лабораторного обстеження 260 хворих із захворюванням аорти і магістральних судин, комплексне лікування яких включало інфузійно-трансфузійну терапію з застосуванням препаратів — Сорбілакт, Реосорбілакт, Ксилат («Юрія-Фарм», Україна) та окремого експериментального дослідження на лабораторних тваринах.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На основі теоретичних напрацювань та результатів лабораторно-експериментальних досліджень стандартизовано склад та методи контролю якості наступних комплексних поліфункціональних лікарських засобів у хворих із захворюванням аорти і магістральних судин:

- Реосорбілакту — інфузійного препарату на основі ізотонічного (6 %) розчину сорбітолу, натрію лактату (1,9 %) та електролітів;

- Сорбілакту — препарату на основі гіпертонічного (20 %) розчину сорбітолу, натрію лактату (1,9 %) і електролітів;

- Ксилату — препарату, що містить ксилітол в ізотонічній (5 %) концентрації, натрію ацетат та електроліти;

Враховуючи, що в Сорбілакті та Реосорбілакті основною діючою речовиною є сорбітол, визначення смертельної дози і розрахунки терапевтичних доз здійснювались через сорбітол в перерахунок на суху речовину. Дослідження токсикологічних характеристик було проведено на 96 білих мишах і 15 білих щурах.

Дослідження гострої токсичності проводили у кілька етапів. На першому етапі на 20 тваринах вивчали орієнтовні ефективні дози розчину. Подальші дослідження було проведено на 30 білих мишах, розподілених на 5 рівних груп, кожній з яких дослідний препарат вводили внутрішньоочеревинно в наростаючих дозах від 9,0 до 17,0 г сорбітолу/кг маси тіла тварин з розрахунку на сухий сорбітол, що міститься в розчині. Крім того, тваринам контрольної групи за тих же умов досліду вводили 0,9 % розчин NaCl.

З метою уникнення перевантаження організму дослідних тварин великим об'ємом рідини в експерименті використовували спеціально виготовлений лактатно-сорбітоловий розчин, який містив в собі всі складники Сорбілакту у подвійній концентрації: сорбітолу — 40 %, натрію лактату — 3,8 % і відповідно вдвічі більшу кількість електролітів калію, натрію, кальцію, магнію і хлору. Теоретична осмолярність досліджуваного лактатно-сорбітолового розчину становить 3340 мосмоль/л, що у 12 разів більше осмолярності плазми крові.

Результати експерименту показали, що доза 9,0 г/кг маси тіла ще не викликала загибелі тварин, а доза 17,0 г/кг вже викликала смерть усіх мишей (LD_{100}). Розрахунки показали, що за умови використання сорбітоло-лактатного розчину, який містить сорбітол в концентрації 40 % та має осмолярність 3340 мосмоль/л при внутрішньоочеревинному введенні, LD_{50} становить 12,7 г сорбітолу/кг маси тіла.

Друга серія дослідів була проведена при внутрішньовенному введенні сорбітолу з використанням розчину, який за своїм складом аналогічний Сорбілакту (містить сорбітол в концентрації 20 %, натрію лактат — 1,9 % та електроліти; теоретична осмолярність розчину — 1670 мосмоль/л). Експериментальне дослідження було проведено на конвенційних білих мишах. В досліді було використано 3 групи мишей по 10 тварин в кожній. Тваринам першої групи препарат Сорбілакт вводили внутрішньовенно в хвостову вену одноразово струминно в дозі 1,0 мл. Другій групі тварин Сорбілакт вводили внутрішньовенно дробно (частинами) по 0,5 мл чотири рази з інтервалом в 1 годину. Третій, контрольній групі тварин внутрішньовенно одноразово вводили ізотонічний розчин NaCl 0,9 % в дозі 1,0 мл.

В результаті проведеного експерименту виявлено, що в контрольній групі всі тварини вижили. В першій групі всі тварини загинули при одноразовому введенні препарату в об'ємі 1,0 мл, що відповідає дозі 11,1 г сорбітолу/кг маси тіла. У другій групі тварин, де введення препарату проводилося дробно, всі тварини вижили. Сумарна доза введеного сорбітолу для цієї групи становила 20 г/кг маси тіла. Таким чином, за умови внутрішньовенного дробного введення Сорбілакту за LD_{50} можна прийняти максимальну введену дозу — 20 г сорбітолу/кг маси тіла. Отримані результати дають можливість обчислити максимальну разову терапевтичну дозу сорбітолу для людини (1/10–1/25 від LD_{50}), яка за наведених умов становить 0,68–2,0 г сорбітолу/кг маси тіла.

Оскільки сорбітол входить до складу Сорбілакту (в концентрації 20 %) та Реосорбілакту (в концентрації 6 %), нами проведено перерахунок максимальних безпечних терапевтичних доз за об'ємом. Встановлено, що для Сорбілакту максимальна безпечна доза становить від 3,0 до 10,0 мл розчину/кг маси тіла, для Реосорбілакту макси-

мальна безпечна доза становить від 11,0 до 33,0 мл/кг маси тіла.

З метою уточнення токсикологічних властивостей Сорбілакту та Реосорбілакту наступні біологічні дослідження проводили у дозах, які за об'ємом максимально допустимі для введення. Відповідно до рекомендацій Державного фармакологічного центру МОЗ України вони становлять 0,5 мл для білих мишей при разовому внутрішньовенному введенні та 5,0 мл для білих щурів при разовому внутрішньоочеревинному введенні (в обох випадках — близько 25,0 мл/кг маси тіла).

Результати досліджень показали, що при внутрішньовенному разовому введенні Сорбілакту та Реосорбілакту білим мишам та внутрішньоочеревинному разовому введенні білим щурам в дозі 25,0 мл/кг маси не спостерігалось жодної токсичної реакції (найжаченої шерсті, схуднення, втрати апетиту, неспокою, судом тощо). Всі тварини залишалися живими більше 10-ти днів (час спостереження). Тобто, Сорбілакт і Реосорбілакт у вказаних дозах не викликали токсичної реакції.

З огляду на те, що препарати Сорбілакт та Реосорбілакт за якісним складом містять одні й ті ж компоненти і відрізняються тільки концентрацією сорбітолу (в Сорбілакті — 20 %, а в Реосорбілакті — 6 %), результати хронічної токсичності цих препаратів розглядали паралельно.

Для виявлення кумулятивної дії препарату Сорбілакту експериментальне дослідження проводили на 6 кролях, яким протягом 30-ти днів щоденно вводили препарат в дозі 6 мл/кг. Реосорбілакт вводили тій же кількості тварин в дозі 10 мл/кг за аналогічною схемою. Контрольній групі тварин (5 кролів) вводили розчин NaCl 0,9 % в дозі 10 мл/кг також протягом 30-ти днів. Результати досліджень показали, що введення Реосорбілакту не викликало суттєвих змін в показниках, які вивчалися. Кількість тромбоцитів залишилася після інфузій майже не зміненою. В другій групі тварин, яким вводився Сорбілакт, встановлено, що багаторазові інфузії цього препарату суттєво не впливають на вміст еритроцитів, лейкоцитів, величину ШОЕ. Однак, кількість тромбоцитів зменшувалася з $(413,0 \pm 19,3) \times 10^9$ /л до $(305,0 \pm 20,7) \times 10^9$ /л ($p < 0,05$). Активність АлАТ та АсАТ, а також лейкоцитарний індекс інтоксикації у тварин всіх груп суттєво не змінювалися.

Досліди з визначення хронічної токсичності Сорбілакту і Реосорбілакту проведено також на білих мишах. Тваринам (по 5 в кожній групі), вводили препарати внутрішньоочеревинно протягом 15-ти днів в дозі 0,5 мл на тварину. Контрольним 5 мишам вводили розчин NaCl 0,9 % також по 0,5 мл. Введення препаратів миші переносили добре, без негативних загальних реакцій. Вага їх не зменшувалася. Миші залишалися активними протягом всього досліді, їх поведінка не відрізнялася від контрольних тварин.

В кінці досліді, після евтаназії кролів і мишей, з внутрішніх органів тварин (печінки, нирок, ле-

гень, серця) виготовляли гістологічні препарати. Встановлено, що внутрішні органи піддослідних тварин зберегли звичайну будову без патологічних змін і гістологічно не відрізнялися від органів контрольних тварин, підтверджено відсутність специфічних змін, які вказували би на негативну дію Сорбілакту і Реосорбілакту.

В рамках дослідження хронічної токсичності було проведено вивчення впливу багаторазового введення (протягом 15-ти днів) препаратів Сорбілакту та Реосорбілакту на системи зсідання і фібринолізу крові. Отримані результати свідчать, що в дослідних і контрольній групах тварин не було достовірної різниці між значеннями таких показників системи зсідання та фібринолізу, як тромбіновий час, концентрація фібриногену, час лізису еуглобулінового згустка, концентрація інгібіторів плазміну. Всі зміни, які виникали в динаміці спостереження після введення препаратів Сорбілакту і Реосорбілакту, однаковою мірою були властиві також для контрольної групи тварин і знаходилися в межах норми.

Пдрознювальну дію Сорбілакту та Реосорбілакту на стінку вени і підшкірну клітковину вивчали на 12 кролях за описаною вище схемою. Сорбілакт вводили 4 кролям одноразово в дозі 6 мл/кг, а Реосорбілакт — також 4 кролям одноразово в дозі 10 мл/кг. Контрольним 4 кролям вводили розчин NaCl 0,9 % в кількості 10 мл/кг. Макроскопічно відразу після введення препаратів не виявлено жодних патологічних змін, ні почервоніння, ні припухлості у місці проколу вени не було.

Вивчення анафілактогенності препаратів Сорбілакту та Реосорбілакту проведено на 20 морських свинках. Для сенсйбілізації 10 тварин кожній з них Сорбілакт вводили одноразово внутрішньоочеревинно по 1 мл. Ударну дозу Сорбілакту вводили внутрішньовенно в кількості 5 мл/кг через 21 день (5 тварин) і через 28 днів (5 тварин). На інших 10 тваринах аналогічний дослід було проведено з використанням Реосорбілакту. Паралельно 10-ти контрольним морським свинкам вводили розчин NaCl 0,9 % (по 1 мл внутрішньоочеревинно і по 5 мл/кг маси тіла внутрішньовенно на 21-й та 28-й день дослід). Результати показали, що після введення піддослідним тваринам ударної дози Сорбілакту та Реосорбілакту явищ анафілактичного шоку не спостерігали. Поведінка піддослідних тварин була аналогічною, як поведінка контрольних. Всі морські свинки жили більше, ніж 15 днів (за терміном спостереження).

Визначення алергенності Сорбілакту та Реосорбілакту проводили на 12 кролях (по 6 тварин для кожного з препаратів). В дослід брали по 3 кролі для кожної серії препаратів. Реосорбілакт вводили підшкірно 6 разів з інтервалом 5 днів в одне і теж місце. Сорбілакт перед дослідом розводили в 3 рази розчином NaCl 0,9 % і застосовували за схемою дослідження Реосорбілакту. В результаті

дослідів не виявлено інфільтратів та почервоніння шкіри в місці ін'єкцій після повторних підшкірних введеннь Сорбілакту та Реосорбілакту. Таким чином, введення препаратів Сорбілакту та Реосорбілакту не викликало у тварин гіперергічного запалення шкіри типу реакції Артюса. Через 21 день після останнього підшкірного введення Сорбілакту та Реосорбілакту той же препарат вводили внутрішньовенно в дозі 10 мл/кг маси тіла. Після введення ударної дози Сорбілакту та Реосорбілакту також не відзначено ніяких ознак анафілаксії.

Проведено вивчення впливу внутрішньовенного введення препаратів Сорбілакт та Реосорбілакт на перебіг експериментального токсичного гепатиту, викликаного підшкірними ін'єкціями 50 % масляного розчину CCl₄ за наведеною вище схемою. Досліди проведено на 24 кролях, розділених на 3 групи (по 8 кролів). Першій групі тварин вводили протягом 14-ти днів внутрішньовенно інфузійний розчин Реосорбілакт в дозі 10 мл (0,6 г сорбітолу) на кг маси тіла. Другій групі — інфузійний розчин Сорбілакт в дозі 6 мл (1,2 г сорбітолу) на кг маси тіла. Третій контрольній групі вводили ізоосмолярний препарат Лактасол в об'ємі 10 мл/кг маси тіла тварини.

В процесі проведення дослідів виявлено, що інфузійні препарати Реосорбілакт та Сорбілакт позитивно впливають на перебіг токсичного гепатиту, знижують тяжкість протікання процесу і збільшують відсоток виживання тварин. В групах тварин, яким вводили Реосорбілакт та Сорбілакт явища інтоксикації були незначними і проявилися тільки на 6–7-й день. Загибелі тварин не було, маса тіла не зменшувалася. У групі тварин, яким вводили контрольний розчин Лактасол, явища інтоксикації у вигляді в'ялості, малорухливості, втрати апетиту, з'явилися вже на 3-й день і наростали до 7-го дня, після чого вони повільно зменшувалися до кінця другого тижня дослід. Один кролик з восьми загинув на 8-й день дослід.

У всіх тварин в перші 7 днів досліді спостерігалось достовірне підвищення активності АлАТ і АсАТ. В кінці 14-ї доби їх активність знижувалась, але не досягала початкового рівня. На 7-й день досліді також відзначали високу гіпербілірубінемію. В кінці досліді, на 14-й день, вміст білірубіну помітно зменшився у кролів, яким вводили Сорбілакт (з $(22,45 \pm 1,96)$ до $(16,57 \pm 0,63)$ мкмоль/л). Подібна динаміка спостерігалась при аналізі результатів проб Таката-Ара і Вельтмана.

На 7-й день у периферичній крові всіх кролів спостерігали зниження показника протромбінового індексу і кількості тромбоцитів, що було найбільш виражено в групі тварин, яким вводили Лактасол. Навіть на 14-й день досліді у цих тварин вказані показники залишалися ще значно зниженими. У тварин, яким вводили препарати Реосорбілакт та Сорбілакт до 14-го дня досліді наступала нормалізація показників протромбінового індексу і кількості тромбоцитів.

Гістологічні дослідження печінки підтвердили виявлені функціональні порушення. Так, на 7-й день після евтаназії контрольних тварин в печінці спостерігали вогнища централобулярного некрозу, виражену жирову і вакуольну дистрофію тканини печінки, атрофію і некроз клітинних елементів. На 14-й день досліді у кролів контрольної групи (введення Лактасолу) вказані зміни печінки були ще достатньо виражені. При введенні Сорбілакту та Реосорбілакту морфологічні зміни були менш виражені, виявлено тільки дрібнокрапельну, слабку жирову дистрофію, явища мутного набухання клітинних елементів й незначні ділянки некрозу. Поряд з цим, спостерігали зміни, які свідчили про посилення репаративних процесів.

Діуретичні властивості Сорбілакту та Реосорбілакту вивчали на 24-х білих мишах, розділених на 3 групи (по 8 тварин). На початку досліді, після 15-ти годинного голодування, тваринам вводили внутрішньоочеревинно по 1 мл стерильної дистильованої води. Після цього у хвостову вену вводили препарати в дозі 5 мл/кг маси тіла. Кількість виділеної сечі фіксували через 1, 2, 3, 4 і 5 годин після введення дослідних препаратів. Отримані результати показали, що Сорбілакт та Реосорбілакт мають сечогінну дію — $(0,94 \pm 0,09)$ та $(0,78 \pm 0,14)$ мл сечі за 5 годин відповідно. У мишей контрольної групи, яким вводили Лактасол, кількість виділеної сечі за 5 годин складала лише $(0,48 \pm 0,17)$ мл. Слід відзначити, що за перші 2 години Сорбілакт викликав виділення 74 % сечі, Реосорбілакт — 62 %, а Лактасол — 23 %. Таким чином, проведені досліді показали, що Сорбілакт має виражену діуретичну дію і може бути ефективним засобом в клініці для лікування набряків та олігурії. Реосорбілакт виявляє помірну діуретичну дію, що може ефективно доповнювати дезінтоксикаційні властивості препарату.

Результати досліджень показали, що одноразові та багаторазові інфузії Сорбілакту добре переносяться хворими із захворюванням аорти і магістральних судин — під час та після переливань не було зафіксовано посттрансфузійних реакцій та ускладнень, хворі не мали ніяких неприємних відчуттів. Інфузії Сорбілакту сприяли стабілізації гемодинамічних показників та поліпшенню загального стану хворих. Після застосування препарату Сорбілакту, порівняно з початковими даними, спостерігали статистично достовірне підвищення концентрації гемоглобіну та зниження ШОЕ. З боку інших показників гемограми істотних змін не відзначено. Інфузійна терапія Сорбілактом не призводила до зменшення рівня фібриногену і здовження часу фібринолізу. В той же час спостерігали незначне зниження коагуляційної здатності крові, що, очевидно, пов'язано із застосуванням у перед- та післяопераційному періоді антикоагулянтної терапії.

Після переливання Сорбілакту хворим із захворюванням аорти і магістральних судин виявлено тенденцію до зниження деяких основних

біохімічних показників (сечовини, білірубину, тимолової проби). Активність ферментів АлАТ і АсАТ практично не змінювалася. Наведені дані свідчать про покращення загального стану хворих та функції печінки після операційного втручання внаслідок дезінтоксикаційної дії Сорбілакту.

Зважаючи на те, що препарат Сорбілакт містить шестиатомний спирт сорбітол у 20 % (гіпертонічній) концентрації, проведено дослідження вмісту глюкози у крові хворих із захворюванням аорти і магістральних судин до та після введення Сорбілакту. Виявлено, що відразу після переливання препарату рівень глюкози зростає на 20–25 % від початкового. Через 2–3 години рівень глюкози знижувався до початкового значення і не перевищував $(5,4 \pm 0,5)$ ммоль/л. Не спостерігали різкого зростання концентрації глюкози у крові й після щоденних переливань Сорбілакту протягом 3-х днів.

Після інфузій Сорбілакту відзначено суттєве збільшення об'єму виділеної за добу сечі. До інфузії добовий діурез у хворих був $(750,0 \pm 22,0)$ мл. На другий день (через 24 години після інфузії) добовий діурез складає $(1250,0 \pm 37,0)$ мл ($p < 0,05$).

Як відомо, у хворих, оперованих на аорті і магістральних судинах, в післяопераційному періоді можуть виникати явища парезу кишечника. Проведені спостереження показали, що застосування у цих хворих інфузій Сорбілакту, особливо повторних, призводило до ефекту стимулювання перистальтики кишечника. У багатьох хворих функція шлунково-кишкового тракту відновлювалася вже на 2-гу добу після оперативного втручання, що значно поліпшувало загальний стан пацієнтів. У контрольній групі відновлення функції шлунково-кишкового тракту спостерігали не раніше 3-ї доби за умови використання інших медикаментозних засобів.

Отже, інфузії препарату Сорбілакт добре переносяться хворими із захворюванням аорти і магістральних судин у ранньому післяопераційному періоді, не викликали негативних змін клініко-лабораторних показників. Побічних пірогенних та алергічних реакцій не спостерігали. Інфузії Сорбілакту проявляли дезінтоксикаційну та енергетичну дію, сприяли збільшенню діурезу, нормалізували порушену кислотно-основну рівновагу, призводили до стимулювання перистальтики кишечника при післяопераційному парезі.

Клінічне дослідження Реосорбілакту, проведене за схемою як для Сорбілакту, показало, що одноразові та багаторазові інфузії Реосорбілакту добре переносяться хворими із захворюванням аорти і магістральних судин, постінфузійних реакцій та ускладнень не зафіксовано. Інфузії Реосорбілакту сприяли стабілізації у хворих гемодинамічних показників. З боку показників гемограми статистично достовірних змін не відзначено. Дослідження показників зсідання крові та фібринолізу після інфузій Реосорбілакту також показали відсутність суттєвих змін зі сторо-

ни цих систем. Виявлено тенденцію до зниження рівня сечовини, амілази, білірубіну, активності АлАТ, АсАТ, вмісту білірубіну, тимолової проби, а також інших показників периферичної крові хворих, що свідчило про поліпшення їх загального стану та дезінтоксикаційного впливу Реосорбілакту. Аналіз динаміки електролітного складу крові показав, що після багаторазових інфузій Реосорбілакту в крові хворих вміст калію, кальцію, магнію і хлоридів дещо збільшувався, хоча і зберігався в межах нормальних величин.

Підсумовуючи результати вивчення безпечності та переносимості Реосорбілакту слід відзначити, що у жодного хворого не спостерігали побічних явищ, зокрема пірогенних чи алергічних реакцій. На підставі сумарних показників клінічних випробувань можна зробити висновок, що препарат Реосорбілакт має дезінтоксикаційну дію та сприяє корекції порушених водно-електролітного балансу та кислотно-основного стану організму.

Клінічне вивчення ефективності, безпечності та переносимості Ксилату проведено під час інфузійної терапії хворих, прооперованих на аорті і магістральних судинах. Пацієнти дослідної групи (30 хворих) одержували препарат Ксилат внутрішньовенно крапельно (50–70 крапель/хв) в об'ємі від 200 до 600 мл (3–10 мл/кг), одноразово або повторно, щоденно, протягом 3-х днів.

Встановлено, що одноразові та багаторазові інфузії Ксилату добре переносилися хворими із захворюванням аорти і магістральних судин — під час та після переливань не було зафіксовано ускладнень, постінфузійних та алергічних реакцій. Загострень супутніх захворювань (ішемічна хвороба серця, цукровий діабет) на фоні прийому дослідного й референтного препаратів не спостерігали. Стабілізувалися показники гемодинаміки, візуально помітно зменшувалася жовтяничність шкірних покривів та склер, регресувала слабкість, зростала фізична активність хворих, відновлювався апетит.

Після застосування Ксилату порівняно з початковими даними покращувались показники концентрації гемоглобіну з $(107,2 \pm 3,4)$ до $(123,0 \pm 4,1)$ г/л та ШОЕ з $(28,0 \pm 6,1)$ до $(20,4 \pm 3,1)$ мм/год. Статистично достовірних змін інших показників гемограми не відзначено. Ферментні індикатори гепатоцелюлярного лізису — АлАТ і АсАТ суттєво знижувались. Активність АлАТ знизилася з $(0,93 \pm 0,13)$ до $(0,73 \pm 0,1)$ ммоль/(л×год), активність АсАТ знизилась з $(0,83 \pm 0,14)$ до $(0,66 \pm 0,02)$ ммоль/(л×год).

Виявлені незначні коливання електролітного складу, які знаходились у межах нормальних величин, незважаючи на те, що хворі перенесли операційне втручання.

У більшості хворих дослідної групи (25 чоловік) нормалізувалися показники гемодинаміки та лабораторні показники, були відсутні суб'єктивні скарги, скорочувався час перебування

хворих у реанімаційному відділенні. У 5 хворих ще були незначні скарги на погане самопочуття, що пов'язано з тяжкістю перебігу основного захворювання. Отже, препарат Ксилат — це ареактогенний інфузійний розчин, переливання якого добре переносилося хворими, не супроводжувалося розвитком посттрансфузійних реакцій та ускладнень. Побічного шкідливого впливу препарату не виявлено. Інфузії Ксилату сприяли корекції порушеного водно-електролітного балансу та проявляли дезінтоксикаційну дію.

ВИСНОВКИ

1. Реосорбілакт — інфузійний препарат на основі ізотонічного (6 %) розчину сорбітолу, натрію лактату (1,9 %) та електролітів з дезінтоксикаційною, реологічною та залужнювальною дією. Сорбілакт — засіб на основі гіпертонічного (20 %) розчину сорбітолу, натрію лактату (1,9 %) і електролітів, який має осмодіуретичну, протишокову, енергетичну дію та стимуляційний вплив на перистальтику кишечника. Ксилат — препарат, що містить ксилітол в ізотонічній (5 %) концентрації, натрію ацетат та електроліти, який показаний для інфузійної терапії хворим із захворюванням аорти і магістральних судин у поєднанні з цукровим діабетом та іншими порушеннями обміну глюкози.

2. Теоретично обґрунтовано та експериментально підтверджено показники якості та методи контролю препаратів, які були покладені в основу розробленої аналітичної та технологічної документації на створені лікарські засоби.

3. Доведено фізико-хімічну, фармако-технологічну та мікробіологічну стабільність усіх створених препаратів протягом двох років їх зберігання при кімнатній температурі $+(18-24)^\circ\text{C}$.

4. Експериментально визначено, що збільшення концентрації компонентів у дослідних зразках інфузійних розчинів і, як наслідок, збільшення їх осмолярності, впливає на показники середньої токсичної дози LD_{50} . Крім цього, ступінь токсичності розроблених інфузійних розчинів великою мірою залежить від швидкості і шляху введення та величини разової дози препарату. Вказані аспекти — важливі фактори для формулювання обмежень у дозах та швидкості введення при застосуванні гіперосмолярних препаратів у клінічній практиці.

5. На основі лабораторно-експериментальних досліджень встановлено, що зазначені препарати непірогенні, нетоксичні, не мають кумулятивної, алергізуючої та місцевоподразнювальної дії.

6. Визначено наступні максимальні безпечні добові дози залежно від швидкості та кратності введення: Реосорбілакту — 11,0–33,0 мл/кг маси тіла; Сорбілакту — 3,0–10,0 мл/кг маси тіла; Ксилату — 15,0–30,0 мл/кг маси тіла.

7. В експерименті на моделях патологічних станів, водного навантаження, метаболічного ацидозу у тварин доведено специфічну фармакологічну дію кожного з препаратів, на підставі чого

розроблено та запропоновано показання та протипоказання для застосування, а також рекомендовано разові та добові терапевтичні дози для кожного з препаратів.

8. Клінічне застосування Реосорбілакту та Сорбілакту у комплексній інфузійно-трансфузійній терапії хворих із захворюванням аорти і магістральних судин у післяопераційному періоді показало їхню безпечність, високу клінічну ефективність, здатність забезпечувати корекцію функціональних розладів метаболізму та проявів інтоксикації.

9. При застосуванні Ксилату у ранньому післяопераційному періоді у хворих із захворюванням аорти і магістральних судин встановлено, що цей препарат — ареактогенний інфузійний розчин, яке добре переноситься хворими. Його інфузії не супроводжуються розвитком посттрансфузійних

реакцій та ускладнень, сприяють корекції порушень водно-електролітного балансу та проявляють дезінтоксикаційну дію.

10. Результати експериментальних досліджень на моделях основних патологічних станів у тварин та, особливо, результати клінічних досліджень стали підставою патогенетичного обґрунтування їх диференційованого застосування у комплексній інфузійно-трансфузійній терапії хворих із захворюванням аорти і магістральних судин з порушеннями гемодинаміки, реології крові, водно-електролітного і кислотно-основного балансу, явищами інтоксикації, порушеннями функції печінки і нирок, енергетичного голодування, які виникають при шоківих станах, післяопераційній травматично-септичних процесах, тощо.

(Список літератури у редакції)