

Винахід відноситься до медицини, а саме до вирішення питань фармакологічної профілактики патологічних станів, обумовлених синдромом ендогенної інтоксикації посттравматичного генезу.

Лікування хворих з важкою механічною травмою різного генезу, включаючи оперативні втручання, є однією з актуальних проблем сучасної медицини, особливо в умовах великого промислового регіону Донбасу, де нерідко відбуваються аварії та катастрофи у вугільних шахтах. В структурі травматизму мирного часу кількість множинних і поєднаних ушкоджень (політравма) досягає 12-15% від усіх травм і тенденція до їх збільшення зберігається [5, 6].

Незважаючи на значне поліпшення роботи швидкої і спеціалізованої медичної допомоги, у тому числі й виділень інтенсивної терапії, а також значну кількість публікацій, присвячених питанням діагностики і лікування травматичної хвороби, летальність при ній залишається вельми високою [1-4].

В теперішній час є аксіомою той факт, що в патогенетичному ланцюзі травматичної хвороби і як наслідок синдрому поліорганної недостатності, однією з центральних ланок є ендотоксикоз різного походження, що обумовлює ступінь вираженості розладу гомеостазу [7]. Ендогенна інтоксикація, виникає, як правило, при захворюваннях і ускладненнях, пов'язаних з підвищеним розпадом тканин, посиленими процесами катаболізму, недостатністю функції печінки і нирок, а також при порушенні процесів мікроциркуляції і регуляції агрегатного стану крові і лімфи, порушеннях газообміну, функції імунної системи [8, 9].

Існує відомий спосіб (прототип) лікарської профілактики ендотоксикозу за допомогою медикаментозного засобу - пентоксифіліну, котрий володіє поряд з дезагрегантними властивостями, вираженою антигіпоксичною дією, що підтверджено серією досліджень, проведеними в лабораторії кафедри фармакології ЛДМУ [10-14].

Суть способу полягає у введенні пентоксифіліну в дозі 0,1г (5мл 2% розчину) в 250мл ізотонічного розчину хлориду натрію, внутрішньовенно крапельно, чи тієї ж кількості препарату в 20мл даного розчинника внутрішньовенно струйно [11].

Застосування пентоксифіліна в терапевтичних дозах не викликає побічних ефектів і ускладнень. Цей препарат обумовлює достовірний позитивний ефект на плин процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) в тканинах організму - знижує концентрацію дієвих кон'югатів, гідроперекисів і продуктів, що взаємодіють з тіобарбітуровою кислотою. Протекторний ефект пентоксифіліна реалізується ще й за рахунок реактивації ферментативної ланки антиоксидантної системи захисту організму, підвищуючи активність супероксиддисмутази і каталази, а також попереджаючи різке зниження вмісту сульфгідрильних груп білків і низькомолекулярних сполук у тканинах життєво-важливих органів зокрема, таких як нирки і печінка [11, 12].

До недоліків прототипу відносяться:

1) при парентеральному введенні, має місце зниження артеріального тиску, а при пероральному застосуванні препарату не виключені такі диспептичні явища, як нудота, запаморочення, почервоніння обличчя.

2) наявність протипоказань до застосування - інфаркт міокарда, склероз коронарних судин і судин мозку.

3) при призначенні препарату пацієнтам, що приймали антидіабетичні чи антигіпертензивні засоби, дозу пентоксифіліну необхідно знижувати, тому що цей препарат може потенціювати їхню дію.

Мета винаходу - розробити та запропонувати високоефективний патогенетично обґрунтований спосіб комбінованої лікарської профілактики синдрому ендогенної інтоксикації, який ґрунтується на призначенні тіотриазоліну в дозі 4мл 2,5% розчину та ацелізіну в дозі 1г внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 60 крапель у хвилину, розведеного в 400мл 0,9% розчину натрію хлориду 1 раз на добу протягом 5 діб, що забезпечує зменшення інтенсивності перебігу клінічних симптомів за рахунок попередження порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в організмі хворих на користь переваги антиокислювальних процесів над вільнорадикальним окисленням.

Запропонований спосіб засновано на результатах клінічних спостережень за 24 хворими із синдромом ендогенної інтоксикації різного генезу віком від 18 до 65 років. Усі хворі незалежно від віку та клінічних проявів захворювання були поділені на 2 групи по 12 хворих в кожній. Пацієнти першої групи отримували лікування у відповідності з запропонованим способом, а другої - згідно з нині існуючим (прототип).

В основу теоретичного обґрунтування доцільності комбінованої лікарської профілактики синдрому ендогенної інтоксикації покладено дані літератури [15-19], а також результати власних досліджень, які вказують на багатогранність патогенезу ендотоксикозу, ключовою ланкою механізму формування якого є порушення окислювально-антиоксидантного гомеостазу. Циркуляторні порушення, які виникають при цьому, у свою чергу, формують кисеньдефіцитний стан, що проявляється в розвитку поліорганної недостатності [20, 21]. Виходячи з цього, стає зрозумілим необхідність саме одночасно впливати на різні ланки багатокomпонентного патогенезу ендотоксикозу. З цієї метою нами в якості протекторних засобів були обрані препарати, згідно з особливостями фармакодинаміки яких, спроможні корегувати окислювально-антиоксидантний гомеостаз за рахунок антиоксидантних властивостей шляхом інгібування процесів ПОЛ, захищаючи, таким чином, антиоксидантну систему організму від її виснаження. При цьому, досить доцільним бачиться введення препаратів, спроможних забезпечувати фармакологічну регуляцію функціонування мікроциркуляторного русла.

В світі вищевказаного нами в якості засобів медикаментозної профілактики синдрому ендогенної інтоксикації обрані тіотриазолін у комбінації з ацелізіном (водорозчинна форма кислоти ацетилсаліцилової). Ці протектори ендотоксикозу в повному обсязі відповідають вимогам, які пред'являються до препаратів такого типу дії в плані можливості спричиняти фармакокорекцію порушень, що мають місце при ендотоксикозі.

Стан окисного гомеостазу організму оцінювали за рівнем первинних - дієвих кон'югатів та кінцевих продуктів ПОЛ, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, а також за активністю одного з основних ферментів антиоксидантної системи організму - каталази. Інтенсивність вільнорадикального окислення фосfolіпідів біомембран досліджували за допомогою методу біохемілюмінісценції (БХЛ), вимірюючи та аналізуючи амплітуду її швидкого спада ( $I_1$ ), кінцеве значення БХЛ ( $I_k$ ), а також загальну світлосуму реакції (S).

Розрахунок досліджуваних параметрів проводили за допомогою спеціально розробленої в лабораторії кафедри фармакології ЛДМУ комп'ютерної програми на базі процесора Intel Pentium-II-450MHz. Статистичну

обробку отриманих результатів проводили з використанням критерію t Ст'юдента за програмою "Statgraphics" [22].

Дані наведені в табл. 1 переконливо свідчать про спроможність комбінації ацелізіну та тіотриазоліну, попереджати накопичення перекисних продуктів, в першу чергу, дієнових кон'югатів, в значно більшому ступені, ніж пентоксифілін. Оскільки окислювально-антиоксидантна рівновага організму характеризується з одного боку інтенсивністю вільнорадикального окислення, а з іншого - станом антиокислювальної системи, то в подальшому вивчали вміст окремих компонентів цієї системи за умов ендотоксикозу. Було наведено, що запропонований спосіб в більшому ступені сприяє відновленню рівня одного з основних компонентів антиоксидантної системи організму - каталази ( $P < 0,01$ ).

Таблиця 1

Порівняльна оцінка ефективності запропонованого способу і прототипу в плані впливу на деякі показники стану ПОЛ і антиоксидантної системи у хворих з ендотоксикозом

Вивчаємий показник	Значення показника	
	Запропонований спосіб	Прототип
Дієнові кон'югати (ммоль/л)	$1,15 \pm 0,07^*$	$4,17 \pm 0,34$
ТБК-продукти (ммоль/л)	$85,16 \pm 6,37^*$	$204,37 \pm 61,81$
Каталаза (мкат/л)	$202,00 \pm 33,40^*$	$85,47 \pm 8,44$

\* - різниця вірогідна у порівнянні з прототипом ( $P < 0,01$ )

Отримані дані свідчать про безперечно виражені антиоксидантні властивості комбінації ацелізіну і тіотриазоліну, що були підтверджені в серії досліджень БХЛ сироватки крові (табл. 2). Аналіз хемілюмінограм ще раз довів переваги запропонованого способу над прототипом. Так за всіма вивчаємими показниками - амплітуда швидкого спалаху, кінцеве значення БХЛ та світлосума реакції, ацелізин в комбінації з тіотриазоліном в більш значному ступені ніж пентоксифілін знижують показники БХЛ у хворих з ендотоксикозом.

Таблиця 2

Динаміка біохемілюмінісценції в сироватці крові при ендотоксикозі на фоні введення препаратів згідно за запропонованим способом та прототипом

Вивчаємий показник	Значення показника	
	Запропонований спосіб	Прототип
Амплітуда швидкого спалаху ( $I_1$ ) имп./с	$270 \pm 59^*$	$695 \pm 126$
Кінцеве значення інтенсивності світіння ( $I_k$ ), имп/с	$6 \pm 1,0^*$	$36 \pm 6,0$
Світлосума	$1715 \pm 297^*$	$3339 \pm 544$

\* - різниця вірогідна у порівнянні з прототипом ( $P < 0,01$ ).

Додатковим експериментальним доказом переваг запропонованого способу фармакопрофілактики синдрому ендогенної інтоксикації над прототипом є результати досліджень виживання тварин з ендотоксикозом які наведені в табл. 3.

Таблиця 3

Порівняльна оцінка впливу ацелізіну у комбінації з тіотриазоліном і прототипу (пентоксифілін) на виживання експериментальних тварин при ендотоксикозі

Умови експерименту	Усього тварин	Вижило	Загинуло	Виживаємість, %	Ефективність лікування, %	P
Хібнооперовані	10	10	-	100	-	-
Контроль (без лікування)	14	3	11	21		
Засіб, що заявляється (ацелізин+тіотриазолін)	14	11	3	79	58	$< 0,025$
Прототип (пентоксифілін)	14	6	8	43	22	$> 0,025$

Примітка: P - різниця вірогідна у порівнянні з контролем.

P - розраховано за допомогою непараметричного критерію Фішера для чотирипільної таблиці.

Ендотоксикоз експериментально моделювали проведенням оперативного втручання на білих щурах лінії "Вістар" вагою 160-200г, в обсязі: лапаротомія, перфорація товстого кишечника в умовах загальної анестезії (тіопентал натрію 70мг/кг внутрішньоочеревинно). Після фіксації лабораторної тварини, виконували серединний абдомінальний розріз із розкриттям черевної порожнини, після чого проводили ревізію кишечника і ободочну кишку перфоровали голкою Дюфо 3 рази. Післяопераційну рану ушивали шовковою лігатурою, по 5-6 швів на черевину і м'які тканини, операційну рану обробляли спиртовим розчином брильянтового зеленого.

Дослідження проводили на 4 групах тварин. Першу (інтактні) складали хібнопроперовані щури; другу

(контроль) - щури з перфорованим товстим кишечником без будь якого лікування; третю - тварини, які за 70 хвилин до початку моделювання ендотоксикозу, отримували внутрішньоочеревинно ацелізін у комбінації з тіотриазоліном у дозах 43,5мг/кг та 67,9мг/кг, відповідно; четверту - щури, яким з профілактичною метою внутрішньоочеревинно вводили пентоксифілін у дозі 125мг/кг за 70 хвилин до оперативного втручання. Спостереження за тваринами проводили протягом доби.

В умовах наведеної експериментальної моделі ендотоксикозу за допомогою двохфакторного експерименту встановлено, що ацелізін у комбінації з тіотриазоліном проявляють найвищу профілактичну ефективність у дозах 43,5мг/кг та 67,9мг/кг, відповідно, за 70 хвилин до початку оперативного втручання. До того ж з даних, наведених у табл. 3, видно суттєву перевагу в фармакотерапевтичній дії комбінації лікарських засобів, що пропонується, над прототипом, коли виживаємість тварин, що отримували ацелізін з тіотриазоліном на 36% вище, ніж при використанні пентоксифіліну.

Висновок:

Наведені експериментальні та клінічні дані, з урахуванням теоретичного обґрунтування, з досить високим ступенем переконливості доказують переваги способу комбінованої лікарської профілактики ендотоксикозу, що заявляється над прототипом.

Література:

1. Чернов А.П., Рынденко С.В., Феськов А.Э. Вопросы клинко-нозологической структуры сочетанных повреждений // Проблемы військової охорони здоров'я. - Київ: "Янтар", - 2002. - С. 105-111.
2. Николаева Н.Г. Політравма та травматична заворот з погляду дитячого травматолога // Проблемы військової охорони здоров'я. - Київ: "Янтар", - 2002. - С. 73-79.
3. Хвисьюк Н.И., Рынденко В.Г., Бойко В.В., Зайцев А.Е. Некоторые аспекты оказания помощи пострадавшим с множественными и сочетанными повреждениями // Проблемы військової охорони здоров'я. - Київ: "Янтар", - 2002. - С. 99-104.
4. Гур'єв С.О. Барамія Н.М., Заруцький Я.Л., Шлапак І.П., Гуселетова Н.В., Знахарчук В.М., Мацюк С.В. Полісистемні та поліорганны пошкодження як проблемне питання медицини // Проблемы військової охорони здоров'я. - Київ: "Янтар", - 2002. - С. 150-164.
5. Гайко П.В. Стан ортопедо-травматологічної служби і перспективи її розвитку в Україні // XII з'їзд травматологів - ортопедів України: Матеріали з'їзду. - Київ, 1996. - С. 1-2.
6. Можаяев Г.А, Заболотний В.Н., Дьконов В.П., Малыш И.Р. Неотложная медицинская помощь пострадавшим при авариях и катастрофах. - К: Здоров'я, 1995. - 286 с.
7. Шапо В.П., Нестеренко А.Н., Гюльмамедов П.Ф., Гюльмамедов П.Ф. Сенсис и синдром системного воспитательного ответа (обзор литературы). //Анест. и реанимация. - 1998. - №4. С. 60-64.
8. Barton R., Cerra F. The hypermetabolism multiple organ failure sendome// Chest. - 1989. V. 5, - p. 1153-1160.
9. Barton R, Nutrition Support in critical illness // NCP. - 1994. - V. 9. - p. 127-139.
10. Шалимов А.А., Гайко Г.В., Рошин Г.Г., Полищук Н.Е., Барамия Н.Н., Тученко Н.И., Шлапак И.П., Анкин Л.И., Мазуренко Н.Н., Малиновский Ю.Ф., Заруцкий Я.Л.. Кинцептуальные аспекты оказания неотложной помощи пострадавшим с травмой // Клінічна хірургія. - 1998. - № 7. - С. 44-55.
11. Коробков А.А. Комплексообразующие свойства сывороточных белков при синдроме длительного раздавливания и их модификация пентокси-филином // Буковинский медицинский вестник. - 2001. - №1. - С. 170-173.
12. Методичні рекомендації по вивченню зв'язування лікарських засобів з білками сироватки крові / О.І.Луйк, В.Д.Лук'янчук, Д.В.Кравець, О.А.Коробков. - Київ-Луганськ: ЇБОНК, ЛДМУ, 1999. - 70с.
13. Мищенко Е.М., Коробков А.А. Теоретическое обоснование комбинированной фармакотерапии синдрома длительного раздавливания // Тези доповідей IV міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. - Тернопіль, 2001. - С. 159.
14. Основы патогенеза и подходы к фармакотерапии синдрома длительного раздавливания: Методические рекомендации / В.Д. Лук'янчук, Е.М. Мищенко, А.А. Коробков, Д.М. Болтов. - Луганск, 2001. - 26с.
15. Рябов Г.А, Дорохов С.И., Мещеряков Г.А, Скобелев Е.И. Принципы оптимизации инфузионной терапии критических состояний. // Анестезиология и реаниматология. - 1991. - №6. - С. 3-7.
16. Ushida M., Okajima K., Muracama K., Johmo M., Okade H., Takatsuki K. Effect of human urinary thrombomodulin on endotoxin - induced intravascular coagulation and pulmonary vascular injury in rats. // Am J. Hematol. - 1997. - №2. - P. 118-123.
17. Zamberts S.W., Bruining H.A., long F.H. Corticosteroid therapu in severe illness // New Engl Jmede. - 1997. - V. 337, №18, - P. 1285-1292.
18. Климовицкий В.Г., Каоинкин О.Г., Гридасова Е.И. Пути повышения эффективности лечения больных с тяжелой механической травмой // Матеріали "XIII з'їзду травматологів-ортопедів України. - Донецьк; - 2001. - С. 15-18.
19. Савченкова Л.В., Болтов Д.М., Коробков О.А. Обґрунтування шляхів фармакокорекції шахтної травми // Проблемы військової охорони здоров'я. - Київ: Янтар. - 2002. - С. 441-443.
20. Гельфанд Е.Б., Гологорский В.А, Гельфанд Б.Р. Абдоминальный сепсис: интегральная оценка тяжести состояния больных и полиорганной дисфункции // Анестезиология и реаниматология. - 2000. - № 3. - с. 29-33.
21. Cramp I.M., Duncan D.A. Wears R. Analysis of multiple organ sytem failure m trauma and nontrauma patient // Amer. Surg. - 1988. - Vol. 54, №12. - P. 702-708.
22. Методы определения токсичности и опасности химических веществ / АМН СССР, Под ред. И.В. Саноцкого. - М: Медицина - 1970. - 343 с.