**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА**

**“ІНСТИТУТ ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ**

**ІМ. Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО**

**АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ”**

**Гуменюк Микола Іванович**

УДК: 616.12−02−616.24−085:615.032.12.001.5

**Обгрунтування застосування інфузійних препаратів на основі сорбітолу та натрію лактату в комплексному лікуванні хворих із легеневою недостатністю та хронічним легеневим серцем**

**14.01.27 - пульмонологія**

**Автореферат**

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**доктора медичних наук**

# Київ – 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Державній установі “Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України”.

**Науковий консультант**

доктор медичних наук, професор **Гаврисюк Володимир Костянтинович,** Державна установа “Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України”, завідувач клініко-функціонального відділення

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, старший науковий співробітник **Сушко Віктор Олександрович,** Інститут клінічної радіології НЦРМ АМН України, завідувач відділення пульмонології відділу терапії радіаційних наслідків;

член-кор. АМН України, доктор медичних наук, професор **Перцева Тетяна Олексіївна,** Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, завідувачка кафедри факультетської терапії та ендокринології;

доктор медичних наук, професор **Дудка Петро Федорович,** Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, професор кафедри терапії стоматологічного факультету.

Захист відбудеться “ 28 ” січня 2008 р. о 1100 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01 при Державній установі “Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України” (03680, Київ, вул. М. Амосова, 10).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Державної установи “Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського АМН України” за адресою: м. Київ, вул. М. Амосова, 10.

Автореферат розісланий “\_25\_”\_\_грудня 2008 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Бегоулева Ж.Б.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** У теперішній час спостерігається невпинне зростання захворюваності та поширеності хронічних захворювань органів дихання, насамперед — хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) (Фещенко Ю.I., 2006; Barnes P.J., 2000). Це пов’язано з тютюнопалінням, забрудненням атмосфери оточуючого середовища, недостатньою ефективністю лікування гострих форм захворювань органів дихання й рядом інших факторів (Петренко В.I., 2002; Дзюблик О.Я. та співавт., 2003; Шмелев Е.И., 2003; Мостовий Ю.М., 2006; Яшина Л.О. та співавт., 2006; Lee S.D. et al., 2001; Santos S. et al., 2002).

За прогнозами ВООЗ до 2020 року ХОЗЛ посяде п’яте місце серед причин смертності та інвалідності серед дорослого населення у розвинутих країнах (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2006).

В Україні рівень первинної інвалідизації дорослого й працездатного населення внаслідок захворювань органів дихання залишається високим — 1,8–2,0 на 10 тис. населення, що можна порівняти з аналогічними показниками при гіпертонічній хворобі (Маруніч В.В., Іпатов А.В., 2005). За останні 10 років спостерігається негативна тенденція: зросло абсолютне число інвалідів у віці до 39 років — з 12,4% до 34,4% (Перцева Т.О. та співавт., 2005).

Для України та інших держав регіону актуальною стала проблема зростання захворюваності на туберкульоз. У 1990 році стався переломний момент в епідемічній ситуації; замість щорічного зниження захворюваності розпочалося її зростання, причому з 1995 року ситуація набула епідемічного характеру (Фещенко Ю.І., Мельник В.М., 2005).

Основною причиною інвалідності й смертності хворих хронічними запальними захворюваннями легень є розвиток легеневої недостатності й хронічного легеневого серця (Oga T. et al., 2003; MacNee W., 2005; Гаврисюк В.К., 2006).

У патогенезі легеневої недостатності й хронічного легеневого серця (ХЛС) поряд із порушеннями вентиляції легень важливе значення мають розлади легеневого кровотоку, що зумовлює необхідність застосування засобів інфузійної терапії.

Перспективним напрямком у сучасній інфузіології є застосування препаратів на основі шестиатомних спиртів (Шевченко Ю.Л. та співавт., 2003). Наприкінці 1990-х років в Інституті патології крові й трансфузійної медицини АМН України на основі шестиатомного спирту сорбітолу були створені принципово нові комплексні інфузійні препарати реосорбілакт і сорбилакт.

Реосорбілакт містить сорбітол, натрію лактат і комплекс електролітів. Сорбітол представлений в ізоосмотичній концентрації стосовно плазми крові в цілому. Загальна осмолярність розчину в 3 рази перевищує осмолярність плазми крові. Висока сумарна осмолярність забезпечує в перші хвилини введення препарату надходження рідини з міжклітинного простору в судинне русло, що зумовлює гемодилюційний ефект препарату й зниження гематокриту. Збалансований катіонний склад сприяє відновленню електролітного складу крові. Натрію лактат сприяє підвищенню лужного резерву карбонатного буфера плазми крові, що важливо для усунення ацидозу. На відміну від введення розчину бікарбонату, корекція метаболічного ацидозу відбувається поступово, без різких коливань рН. Нарешті, ізотонічна концентрація сорбітолу зумовлює такі властивості реосорбілакту, як здатність відновлювати енергетичні запаси, поліпшувати мікроциркуляцію й перфузію тканин, знижувати гіперкоагуляцію крові (Миндюк М.В. та співавт., 1995).

Склад сорбілакту повністю повторює склад реосорбілакту, лише вміст сорбітолу в ньому збільшено з 60 до 200 г на 1 л розчину. Осмолярність сорбілакту в 5,5 разів вища за осмолярність плазми крові. Завдяки цьому сорбілакт не тільки зберігає властивості реосорбілакту, але й набуває нові. Висока загальна осмолярність розчину ще більше підвищує його здатність залучати позасудинну рідину в судинне русло. Гіпертонічна концентрація сорбітолу зумовила осмодіуретичний ефект (Чепкій Л.П. та співавт., 2003).

У механізмах патогенезу легеневої недостатності й хронічного легеневого серця важливе значення має компенсаторний еритроцитоз у відповідь на артеріальну гіпоксемію, що супроводжується збільшенням гематокриту й порушенням реологічних властивостей крові з утворенням агрегатів еритроцитів у вигляді “монетних стовпчиків”, розвитком капіляростазу, що сприяє порушенням легеневого кровотоку й газообміну, а також переміщенню рідкої фракції крові за межі судинного русла (Гаврисюк В.К., Ячник А.И., 2006; MacNee W., 2005).

З огляду на те, що стосовно плазми реосорбілакт і сорбілакт є гіпертонічними розчинами, можна чекати, що введення цих інфузійних препаратів буде сприяти підвищенню осмолярності крові й переміщенню рідини із тканин у судинне русло.

Центральне місце в лікуванні хворих із декомпенсованим ХЛС займають діуретики. У хворих із ХЛС за наявності поліцитемії, збільшення гематокриту, салуретики (фуросемид, етакринова кислота) можуть викликати погіршення реологічних властивостей крові й збільшення ризику мікротромбоутворення (Гаврисюк В.К., Ячник А.И., 2006).

Із цих позицій, з метою ліквідації явищ застою крові у великому колі у хворих із ХЛС більш обґрунтованим є застосування осмотичних діуретиків. Ці препарати, на відміну від салуретиків, зумовлюють активну дегідратацію тканин за рахунок підвищення осмолярності крові. Усе це є підставою для вивчення осмодіуретичного ефекту сорбілакту у хворих із ХЛС.

Однією з ланок патогенезу ХЛС є мікротромбоутворення в судинах легень, що призводить до редукції судинного русла й збільшення легенево-артеріального опору (Александров О.В., 1998; Palevsky et al., 2000). У хворих із хронічними запальними захворюваннями легень у відповідь на артеріальну гіпоксію спостерігається компенсаторне збільшення еритропоезу, розвиток поліцитемії з підвищенням рівня гематокриту. Поряд із цим при захворюваннях легень часто відзначається гіперагрегація формених елементів крові, диспротеїнемія з підвищенням умісту фібриногену. Усе це є причиною розвитку порушень мікроциркуляції та газообміну, збільшення ризику мікротромбоутворення і зумовлює необхідність вивчення нових засобів корекції реологічних властивостей крові.

Застосування в клініці плазмозаміщуючих розчинів (розчини декстрану, похідні желатини, гідроксиетилкрохмалю, поліетиленгліколю) спричиняє виражені волемічні ефекти за рахунок припливу інтерстиціальної рідини в судинне русло, антитромботичну дію (Neu B. et al., 2001), але водночас внаслідок своєї високої в’язкості може викликати підвищення в’язкості крові у хворих (Ройтман Е.В., 2003).

Відомим препаратом для інфузійної терапії є досить ефективний плазмозамінник реополіглюкін, який, проте, характеризується досить серйозними побічними діями. Дослідження, проведені в Російському науковому центрі хірургії РАМН, показали, що реополіглюкін збільшує в’язкість крові і погіршує здатність еритроцитів до деформації.

Суперечливість відомостей літератури зумовлює необхідність проведення порівняльного вивчення реологічного ефекту реополіглюкіну й реосорбілакту, їхнього впливу на агрегаційну здатність тромбоцитів.

Поряд із реологічним ефектом реосорбілакт впливає на кислотно-основний стан крові, що пов'язане з метаболізмом лактату натрію. Дослідження впливу інфузій реосорбілакту на кислотно-основний стан крові у хворих із некомпенсованим метаболічним ацидозом показало високу ефективність препарату (Миндюк М.В. та співавт., 1995).

При тяжких формах хронічних захворювань легень може розвиватися респіраторний ацидоз. Незважаючи на те, що й при респіраторному ацидозі рекомендують застосування лактату натрію (Глезер Г.А., 1993), інфузії розчинів лактату натрію при цій формі ацидозу, очевидно, недостатньо обґрунтовані.

Респіраторний ацидоз розвивається у зв'язку з гіперкапнією — нагромадженням вуглекислоти в організмі. Можна припустити, що збільшення концентрації бікарбонату за рахунок окислювання лактату натрію буде сприяти наступному зсуву рівноваги вліво зі збільшенням ступеня гіперкапнії. Усе це є основою для вивчення можливого негативного впливу реосорбілакту на газовий склад і кислотно-основний стан крові у хворих із ХЛС при гіперкапнії.

У значної частини хворих інтерстиціальними хворобами легень має місце гіпокапнія й дихальний алкалоз із дефіцитом буферних основ, насамперед — бікарбонатів. Представлені вище дані про метаболізм натрію лактату є передумовою для вивчення можливостей реосорбілакту в корекції газового складу й кислотно-основного стану крові у цієї категорії хворих.

Відомості літератури про механізми патогенезу легеневої недостатності й ХЛС, фармакологічні властивості сорбілакту й реосорбілакту стали основою для вивчення ефективності застосування інфузійних розчинів сорбітолу й натрію лактату в комплексному лікуванні хворих із легеневою недостатністю й хронічним легеневим серцем.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є фрагментом планової науково-дослідної роботи “Вивчити можливості інфузійних препаратів на основі сорбітолу та натрію лактату в корекції агрегаційної здатності тромбоцитів, реологічних властивостей і кислотно-основного стану крові у хворих із некомпенсованим хронічним легеневим серцем” (2004−2006 р.), номер державної реєстрації 0104U000932, що виконувалася в Державній установі “Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г.Яновського АМН України”.

**Мета дослідження:** обґрунтувати застосування інфузійних препаратів на основі сорбітолу й натрію лактату в комплексному лікуванні хворих із легеневою недостатністю й хронічним легеневим серцем.

**Задачі дослідження**

1. Вивчити гемодилюційний ефект сорбілакту й реосорбілакту у хворих із хронічним легеневим серцем.

2. Провести порівняльне вивчення діуретичного ефекту й впливу на гемоконцентрацію інфузійного препарату сорбілакту й салуретика фуросеміду.

3. Дослідити безпечність застосування сорбілакту у хворих із декомпенсованим хронічним легеневим серцем на основі оцінки клінічних даних і показників ехокардіографії.

4. Вивчити вплив сорбілакту й реосорбілакту на стан агрегаційної здатності тромбоцитів in vitro та в клінічних умовах.

5. Вивчити вплив одноразової інфузії реосорбілакту на показники в'язкості крові.

6. Провести порівняльне вивчення впливу реосорбілакту й реополіглюкіну на стан гемоконцентрації, в'язкості крові й агрегаційної здатності тромбоцитів.

7. Дослідити вплив реосорбілакту на газовий склад і кислотно-основний стан крові у хворих із хронічним легеневим серцем та гіперкапнією.

8. Дослідити вплив реосорбілакту на газовий склад і кислотно-основний стан крові у хворих із гіпокапнією та дихальним алкалозом.

9. Вивчити ефективність застосування сорбілакту в комплексному лікуванні хворих хронічним обструктивним захворюванням легень, ускладненим застійною недостатністю кровообігу.

10. Вивчити ефективність застосування реосорбілакту в комплексному лікуванні хворих із легеневою недостатністю й поліцитемією.

11. Розробити обґрунтування, показання й режими застосування інфузійних препаратів сорбілакту й реосорбілакту в комплексному лікуванні хворих із легеневою недостатністю й хронічним легеневим серцем.

**Об’єкт дослідження***:* легенева недостатність, хронічне легеневе серце.

**Предмет дослідження***:* діуретичний ефект сорбілакту, вплив інфузійних препаратів на основі сорбітолу й натрію лактату на стан гемоконцентрації, агрегаційну здатність тромбоцитів, показники в'язкості, газового складу й кислотно-основного стану крові, ефективність застосування сорбілакту й реосорбілакту в комплексному лікуванні хворих із легеневою недостатністю й хронічним легеневим серцем.

**Методи дослідження**: клінічні, оцінка задишки за шкалою MRC, спірографія, двовимірна ехокардіографія, дослідження газового складу й кислотно-основного стану крові, визначення гематокриту, лазерна агрегометрія, ротаційна віскозиметрія.

**Наукова новизна одержаних результатів**

У результаті проведених досліджень отримано нові дані про фармакодинаміку інфузійних препаратів на основі сорбітолу й натрію лактату — сорбілакту й реосорбілакту у хворих із легеневою недостатністю й хронічним легеневим серцем, зокрема:

сорбілакт викликає активну дегідратацію тканин у хворих із набряковим синдромом, поряд із діуретичною дією, зчиняє гемодилюційний ефект (зменшення гематокриту), гіпоагрегаційну дію in vitro та в клінічних умовах;

реологічний ефект реосорбілакту включає гемодилюційну дію та зменшення в'язкості плазми в поєднанні зі зменшенням агрегаційної здатності тромбоцитів;

у хворих з інтерстиціальним запальним процесом у легенях із гіпокапнією та частково компенсованим алкалозом після введення реосорбілакту спостерігається достовірне зменшення ступеня гіпоксемії, нормалізація кислотно-основного стану крові, що з найбільшою ймовірністю пов'язане з реологічним ефектом препарату, поліпшенням мікроциркуляції в легенях та газообміну.

Уперше проведене вивчення безпеки застосування сорбілакту при застійній недостатності кровообігу в зв'язку з гемодилюційним ефектом препарату та можливим перевантаженням міокарда об’ємом, а також безпеки реосорбілакту у хворих із гіперкапнією й дихальним ацидозом з огляду на потенційну можливість збільшення ступеня гіперкапнії. Сорбілакт при внутрішньовенному введенні в дозі 400 мл у хворих із декомпенсованим ХЛС відрізняється хорошою переносимістю та не викликає клінічно небажаних явищ. Інфузія сорбілакту не викликає негативних змін функціонального стану правого й лівого шлуночків серця за даними ехокардіографії. Реосорбілакт у хворих із гіперкапнією не зчиняє істотної дії на показник напруги вуглекислого газу в крові. Разом із тим, реосорбілакт спричиняє підвищення оксигенації крові, що зумовлено реологічним ефектом препарату, поліпшенням мікроциркуляції в легенях і газообміну.

Розроблено новий спосіб лікування хворих із декомпенсованим ХЛС із використанням гіперосмолярного інфузійного розчину сорбітолу, визначені об'єктивні показання для його застосування (Патент 11283, Україна; МПК–7 А61ДО 31/00, А 61Р 7/00, А 61Р 11/00).

Уперше досліджена ефективність застосування сорбілакту в комплексному лікуванні хворих хронічним обструктивним захворюванням легень, ускладненим декомпенсацією кровообігу, і реосорбілакту — у лікуванні хворих із легеневою недостатністю й поліцитемією.

Практичне значення одержаних результатів, впровадження їх у практику

У результаті досліджень установлено, що препарат із групи салуретиків фуросемід у хворих із декомпенсацією кровообігу й поліцитемією викликає збільшення ступеня гемоконцентрації (підвищення гематокриту), що сполучено з ризиком мікротромбоутворення. Сорбілакт поряд із діуретичною дією викликає активну дегідратацію тканин за рахунок підвищення осмолярності крові, що зумовлює гемодилюційний ефект. Застосування сорбілакту в комплексному лікуванні хворих ХОЗЛ, ускладненим декомпенсацією кровообігу, зумовлює збільшення добового діурезу, зникнення або зменшення (у випадках важкої недостатності кровообігу) периферичних набряків, зменшення задишки й ціанозу, ступеня артеріальної гіпоксемії.

Отримані результати є обґрунтуванням застосування сорбілакту в комплексній терапії хворих хронічними запальними захворюваннями легень, ускладненими набряковим синдромом. У хворих із тяжкою декомпенсацією кровообігу застосування сорбілакту з метою досягнення діуретичного ефекту може бути недостатнім, при цьому необхідно сполучення препарату із салуретиками. Однак комбінація сорбілакту з фуросемідом дозволяє істотно зменшити дозу останнього, а за рахунок активної дегідратації тканин і збільшення об’єму плазми внаслідок впливу сорбітолу — попередити можливе згущення крові й ризик мікротромбоутворення.

Характер фармакодинамічних властивостей препарату на основі ізотонічного розчину сорбітолу й натрію лактату реосорбілакту (реологічний ефект внаслідок гемодилюційної й антиагрегантної дії, зниження в'язкості крові), позитивні результати його застосування в комплексній терапії хворих із тяжким перебігом хронічного обструктивного захворювання легень (зменшення задишки й ціанозу, ступеня артеріальної гіпоксемії) дають підставу рекомендувати інфузійну терапію реосорбілактом у лікуванні хворих із легеневою недостатністю й поліцитемією.

У хворих із гіпокапнією й дихальним алкалозом реосорбілакт зумовлює зменшення ступеня гіпокапнії й поліпшення кислотно-основного стану крові, що дозволяє рекомендувати його застосування у пацієнтів з інтерстиціальними хворобами легень у період загострень зі збільшенням ступеня гіпокапнії й дихального алкалозу.

Рекомендації можуть бути впроваджені в клінічній практиці пульмонологічних і терапевтичних стаціонарів обласних, міських і районних лікарень. З метою впровадження результатів дослідження в практику видані методичні рекомендації “Застосування препарату “сорбілакт” при невідкладних станах” (Київ, 2005) і “Сучасні принципи лікування хворих із хронічним легеневим серцем” (Київ, 2006).

Рекомендації впроваджені в лікувальну роботу ДУ “Інститут фтизіатрії і пульмонології ім.Ф.Г.Яновського АМН України”, ДУ “Інститут геронтології АМН України”, Клінічної лікарні нафтопереробної промисловості України (Київ), пульмонологічних і терапевтичних стаціонарів 7 областей України.

**Особистий внесок здобувача**. На підставі аналізу й узагальнення відомостей вітчизняної й закордонної літератури, результатів проведених пілотних досліджень автором особисто визначені перспективність і доцільність розробки нового напрямку в лікуванні хворих із легеневою недостатністю й ХЛС — застосування інфузійних препаратів на основі сорбітолу й натрію лактату. Особиста участь автора полягає також у розробці методологічної основи роботи, що включає на першому етапі — вивчення фармакодинамічних ефектів препаратів за даної патології, на другому етапі — дослідження ефективності їхнього застосування у комплексному лікуванні хворих.

Автором самостійно визначені мета й завдання дисертаційної роботи, розроблений план кожного фрагмента досліджень, критерії включення й виключення хворих, виконана робота з організації досліджень. Особисто проведене клінічне дослідження й відбір хворих для госпіталізації. Автор безпосередньо брав участь в усіх дослідженнях, включених у програму дисертаційної роботи, — вивчення гемодилюційного й діуретичного ефектів препаратів, ехокардіографія, дослідження впливу сорбілакту й реосорбілакту на агрегаційну здатність тромбоцитів, стан в'язкості крові, газовий склад і кислотно-основний стан крові, вивчення ефективності застосування сорбілакту й реосорбілакту в комплексному лікуванні хворих. Аналіз і узагальнення результатів досліджень, розробка обґрунтування, показань і режимів застосування інфузійних препаратів сорбілакту й реосорбілакту в комплексному лікуванні хворих із легеневою недостатністю й ХЛС проведені автором особисто.

# Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертаційної роботи повідомлені й обговорені на Конгресі Європейського респіраторного співтовариства (Мюнхен, 2006), Міжнародній конференції “СОРD-5” (Бірмінгем, 2006), Міжнародній конференції по легеневій гіпертензії (Міннеаполіс, 2006), III Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі “Ліки та життя” (Київ, 2006), V з'їзді фармацевтів України (Харків, 1999), XV з'їзді терапевтів України (Київ, 2004), Всеукраїнській науково-практичній конференції “Терапевтичні читання пам'яті академіка Л.Т.Малої” (Харків, 2004), Всеукраїнській науково-практичній конференції “Новітні технології в діагностиці й лікуванні внутрішніх хвороб” (Харків, 2004), науково-практичній конференції з міжнародною участю “Сучасні проблеми трансфузіології” (Харків, 2004), Українській конференції з міжнародною участю “Тромбози в клінічній практиці: профілактика, діагностика, лікування” (Київ, 2004), науково-практичній конференції “Актуальні проблеми в клінічній медицині” (Київ, 2006), науково-практичній конференції “Особливості діагностики й лікування обструктивних захворювань легень при супутній патології серцево-судинної системи” (Київ, 2006), науково-практичній конференції Державної установи “Інституту фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г.Яновського АМН України” (2006).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 38 наукових праць — 1 монографія та 37 статей і тез, із них 20 — у виданнях, атестованих ВАК України.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертація викладена на 281 сторінці друкованого тексту, ілюстрована 26 рисунками, містить 38 таблиць. Складається зі вступу, огляду літератури, розділу “Матеріали і методи досліджень”, 9 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, переліку літератури, який містить 302 джерела.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Об’єкт та методи дослідження**

Обстежено 189 хворих, із них чоловіків — 142, жінок — 47; вік — від 25 до 74 років. ХОЗЛ діагностовано у 103 пацієнтів, ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт — у 32, фіброзно-кавернозний туберкульоз легень — у 14, дисемінований туберкульоз легень — у 12, туберкулома легені — в 1, хронічна емпієма плеври — у 6, хронічний абсцес легені — у 2, ідіопатична легенева гіпертензія — у 3, ішемічна хвороба серця: стенокардія напруги ІІ−ІІІ функціонального класу — у 11, ревматичні пороки серця, ускладнені хронічною серцевою недостатністю IIА-Б стадії, — у 5.

Діагноз захворювання був установлений на підставі клінічних, рентгенологічних, лабораторних даних, результатів дослідження функції зовнішнього дихання, показників електрокардіографії та ехокардіографії.

При визначенні ступеня легеневої недостатності (ЛН) і стадії недостатності кровообігу (НК) керувалися класифікацією Асоціації фтизіатрів та пульмонологів України (2003).

При оцінці динаміки ступеня задишки в процесі лікування хворих використали також шкалу MRC, рекомендовану для хворих ХОЗЛ (GOLD, 2006). Шкала MRC має 5 градацій оцінки ступеня задишки, що дозволяє більш точно оцінити клінічну ефективність проведеної терапії.

При розподілі пацієнтів за ступенем ЛН і стадією НК із загальної групи (189 осіб) були виключені 16 хворих з ішемічною хворобою серця й ревматичними пороками, ускладненими хронічною серцевою недостатністю.

ЛН I ступеня спостерігалася у 7 хворих (4,1%), II ступеня — у 112 (64,7%), III ступеня — у 54 (31,2%).

У 94 (54,3%) хворих мала місце застійна недостатність кровообігу (периферичні набряки, гепатомегалія): НК I стадії — у 69 (39,9%), НК II стадії — у 25 (14,5%). У 79 (45,6%) випадках клінічні ознаки декомпенсації кровообігу не спостерігалися.

Стан функції зовнішнього дихання (ФЗД) оцінювали на основі аналізу кривої форсованого видиху, записаної на апараті MasterScreen (“Viasys Healthcare”). Розраховували такі показники: життєву ємність легень (VC, % до належн.), форсовану життєву ємність легень (FVC, % до належн.), об’єм форсованого видиху за першу секунду (FEV1, % до належн.), показник FEV1/FVC (%), середню об'ємну швидкість видиху на рівні 25–75% FVC (MMEF25-75, % до належн.), пікову об'ємну швидкість (PEF, % до належн.) і швидкість видиху на рівні 25% FVC (MEF25, % до належн.), 50% FVC (MEF50, % до належн.), 75% FVC (MEF75, % до належн.).

Вивчення гемодинаміки проводили з використанням ехокардіографа “Irex-Meridian” компанії “Johnson-Johnson” (США). Розраховували такі показники: кінцевий діастолічний об’єм правого й лівого шлуночків серця (КДО, мл), кінцевий систолічний об’єм (КСО, мл), їхнє відношення до площі поверхні тіла — кінцевий діастолічний індекс (КДІ, мл/м2) та кінцевий систолічний індекс (КСІ, мл/м2),фракцію вигнання (ФВ, %), ударний індекс (УІ, мл/м2), серцевий індекс (СІ, л/хв/м2), частоту скорочень серця (ЧСС, в 1 хв), співвідношення об’ємів правого (пш) й лівого (лш) шлуночків (КДОПШ/КДОЛШ, КСОПШ/КСОЛШ). Нормативні величини показників функції лівого й правого шлуночків серця отримані при обстеженні 20 практично здорових людей, ідентичних за віком і статтю.

Показники газового складу й кислотно-основного стану капілярної крові оцінювали мікрометодом за допомогою аналізатора “ABL5” фірми “Radiometer”. Аналізували такі показники: рН, напругу вуглекислого газу (рСО2, мм рт.ст.), дійсний бікарбонат плазми (НСО3–, ммоль/л), стандартний бікарбонат плазми (SBC, ммоль/л), надлишок буферних основ (АВЕ, ммоль/л), стандартний надлишок основ (SBE, ммоль/л), напругу кисню (рО2, мм рт. ст.), насичення гемоглобіну киснем (sО2, %).

Визначення гематокриту (Ht) проводили з використанням високошвидкісної гематокритної центрифуги СМ-70 (Латвія). Центрифуга дозволяє проводити вимір Ht із використанням мікропроб крові в капілярі.

Агрегаційна здатність тромбоцитів вивчалася за допомогою лазерного аналізатора 230-LA (НПФ “Биола”). Вивчали спонтанну й АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів із використанням АДФ (аденозин-5’-дифосфат динатрієва сіль, “Ренам”) у концентрації 2,5 мкм. Дослідження агрегації тромбоцитів проводилося турбідометричним методом Борна.

Стан агрегації тромбоцитів оцінювали на основі аналізу показників кривої світлопропускання та кривої середнього радіуса агрегатів. При цьому світлопропускання збідненої тромбоцитами плазми аналізатор автоматично приймає за 100%, багатої плазми — за 0%.

За кривою світлопропускання розраховуються показники ступеня й швидкості агрегації тромбоцитів. Ступінь агрегації визначається як максимальний приріст світлопропускання після додавання індуктора, виміряється у відсотках (СПсп, % *—* ступінь спонтанної агрегації за кривою світлопропускання, СПадф, % *—* ступінь АДФ-індукованої агрегації за кривою світлопропускання). Швидкість агрегації визначається як максимальнийнахил кривої світлопропускання й виміряється у відсотках за 1 хвилину (СПМНсп, %/хв *—* максимальний нахил кривої світлопропускання спонтанної агрегації, СПМНадф, %/хв *—* максимальний нахил кривої світлопропускання АДФ-індукованої агрегації).

За кривою середнього радіуса агрегатів розраховували показник агрегації: СРАсп, ум.од. *—* показник спонтанної агрегації за кривою середнього радіуса, СРАадф, ум.од. *—* показник АДФ-індукованої агрегації за кривою середнього радіуса.Швидкість агрегації визначається як максимальний нахил кривої середнього розміру, виміряється у відносних одиницях за 1 хвилину: СРМНсп, од./хв (максимальний нахил кривої середнього радіуса спонтанної агрегації, СРМНадф, од./хв (максимальний нахил кривої середнього радіуса АДФ-індукованої агрегації). Враховували також час максимальної агрегації по кривій середнього радіуса (СРt, с) та ступінь дезагрегації (СРДА, %).

В'язкість цільної крові й плазми визначали за допомогою ротаційного віскозиметра АКР-2 (Росія) при швидкостях зрушення 10−200 сек-1, плазми *—* 100 сек-1. Функціональний стан еритроцитів оцінювали на основі індексу здатності еритроцитів до деформації (ІДЕ) та індексу агрегації еритроцитів (ІАЕ). Дослідження проводили у відділі клінічної фізіології й патології внутрішніх органів (завідувач *—* академік АМН України, професор О.В.Коркушко) ДУ “Інститут геронтології АМН України” відповідно до договору про наукове співробітництво.

Результати оброблені методом варіаційної статистики з використанням критерію Ст’юдента й методом оцінки розходжень сполучених варіант (Кокунин В.А., 1975) за допомогою програми Microsoft® Excel® 2000 (ліцензія №17016297). Відповідність закону нормального розподілу варіант перевіряли за допомогою методу “трьох сигм” (Лапач С.Н. та співавт., 2001).

**Результати досліджень та їх обговорення**

Дослідження гемодилюційного ефекту реосорбілакту й сорбілакту було проведено на підставі порівняльного вивчення в однієї й тієї самої групи хворих впливу на стан гемоконцентрації інфузії 200 мл реосорбілакту, 200 мл сорбілакту та 200 мл глюкозо-інсулін-калієвої суміші (ГІК) (референтний препарат).

У дослідженні брав участь 21 хворий (18 чоловіків і 3 жінки у віці від 45 до 76 років). У 18 пацієнтів було діагностовано ХОЗЛ у фазі ремісії: ХОЗЛ II стадії — у 5 випадках, ХОЗЛ III стадії — у 13. У 2 пацієнтів мав місце ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт, в 1 — первинна легенева гіпертензія.

Вивчення гемодилюційного ефекту препаратів проводили на підставі оцінки динаміки показника гемоконцентрації — гематокриту (Ht) до інфузії та через 2 години після неї. Дослідження здійснювали протягом трьох днів: у 1-й день проводили вивчення динаміки Ht після внутрішньовенного краплинного введення 200 мл розчину ГІК (Г), у 2-й день — після введення 200 мл реосорбілакту (Р), у 3-й день — після введення 200 мл сорбілакту (С). Черговість застосування препаратів у кожного наступного хворого змінювалася (у другого хворого — Р у 1-й день, С — у 2-й, Г — у 3-й; у третього хворого — С, Г та Р відповідно і т.д.).

Після інфузії глюкозо-інсулін-калієвої суміші спостерігалася незначна тенденція до зменшення гематокриту, проте динаміка показника була статистично недостовірною. Після введення реосорбілакту спостерігалося достовірне зменшення показника гемоконцентрації — гематокриту. Найбільш виражений гемодилюційний ефект справляв сорбілакт — ДHt після інфузії сорбілакту (−2,2±0,4) вірогідно (р<0,05) відрізнявся від аналогічного показника після введення реосорбілакту (−1,1±0,3).

З огляду на те, що інфузія глюкозо-інсулін-калієвої суміші, що представляє собою ізотонічний ізоосмолярний розчин, не супроводжувалася помітною гемодилюцією, можна зробити висновок, що зниження гемоконцентрації після введення сорбілакту та реосорбілакту було зумовлене не стільки введенням додаткового обсягу рідини, скільки активною дегідратацією тканин і переміщенням рідини з міжклітинних просторів у судинне русло за рахунок підвищення осмолярності крові.

Проведено вивчення безпеки застосування сорбілакту при застійній недостатності кровообігу у хворих із хронічними захворюваннями легень у зв'язку з гемодилюційним ефектом препарату й можливим перевантаженням міокарда обсягом. Отримані дані дозволяють заключити, що сорбілакт при внутрішньовенному крапельному введенні в дозі 400 мл у хворих із декомпенсованим ХЛС відрізняється хорошою переносимістю й не викликає клінічно небажаних явищ. Інфузія сорбілакту в дозі 400 мл внутрішньовенно крапельно не викликає негативних змін функціонального стану правого й лівого шлуночків серця за даними ехокардіографії.

Проведено порівняльне вивчення діуретичного ефекту й впливу на гемоконцентрацію інфузійного препарату сорбілакту та салуретика фуросеміду.

Першим етапом роботи було вивчення впливу на рідинні властивості крові (показник гемоконцентрації — гематокрит) салуретика фуросеміду. Обстежено 22 хворих (17 чоловіків, 5 жінок) у віці від 44 до 70 років. Із них ХОЗЛ діагностовано у 18 хворих (II стадії — 7, III стадії — 11), ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт — у 2, первинна легенева гіпертензія — у 2. Недостатність кровообігу I стадії мала місце у 12 пацієнтів, II стадії — у 10. Досліджувалася динаміка гематокриту до і через 2 години після внутрішньовенного введення 20 мг фуросеміду.

Через 2 години після введення 20 мг фуросемиду у 16 (73%) із 22 хворих спостерігалося збільшення Ht. При цьому в усіх пацієнтів із вихідними високими цифрами Ht (>50%, 9 осіб) після введення фуросеміду відзначалося ще більше згущення крові — показник Ht вірогідно (p<0,001) збільшився на 1,8±0,4%. Отримані результати підтверджують дані літератури (Чепкий Л.П., 2003) про негативний вплив салуретиків на рідинні властивості крові і є додатковим обґрунтуванням доцільності вивчення ефективності осмотичних діуретиків.

На другому етапі роботи у 15 хворих на ХОЗЛ (II стадії — 5, III стадії —10) проведене порівняльне вивчення діуретичного ефекту й впливу на гематокрит сорбілакту й фуросеміду. НК I стадії спостерігалася у 8 випадках, II стадії — у 7.

У перший день дослідження хворому проводили інфузію 200 мл глюкозо-інсулін-калієвої суміші (ГІК) і визначали добовий діурез (вихідний показник). У другий день внутрішньовенно крапельно вводили 200 мл сорбілакту з визначенням добового діурезу, а також Ht до і через 2 години після інфузії. Аналогічне дослідження з фуросемідом проводили через 2 дні після проби із сорбілактом (для виключення залишкового ефекту сорбілакту). Фуросемід (20 мг) уводили внутрішньовенно струйно після інфузії 200 мл ГІК. Протягом двох днів між пробами із сорбілактом і фуросемідом хворому вводили ГІК у дозі 200 мл.

У таблиці 1 представлені дані порівняльного вивчення впливу на стан гемоконцентрації фуросеміду й сорбілакту.

Таблиця 1

Вплив фуросеміду й сорбілакту на величину гематокриту у хворих із хронічним легеневим серцем (М±m, n=15)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Вихідний | Через 2 години після інфузії | | t | |
| Ht, %  △Ht, % | ГІК (200,0) + фуросемід (20 мг) | | | | |
| 48,9 ± 1,4  – | | 51,3 ± 1,5  +2,4 ± 0,6 | | 1,17  4,00\* |
| Ht, %  △Ht, % | Сорбілакт (200,0) | | | | |
| 49,9 ± 1,5  – | | 48,7 ± 1,6  –1,2 ± 0,5 | | 0,55  2,40\* |

Примітка. \* – Розбіжності статистично достовірні.

Після внутрішньовенного крапельного введення 200 мл ГІК із подальшим струйним уливанням 20 мг фуросеміду відзначене достовірне (р<0,001) зростання Ht, що свідчило про збільшення згущення крові. Після інфузії сорбілакту спостерігалося достовірне (р<0,05) зменшення величини Ht. Таким чином, незважаючи на діуретичну властивість сорбілакту, результатом якого має стати зменшення об’єму циркулюючої крові, препарат за рахунок активної дегідратації тканин зчинив гемодилюційний ефект.

Вихідний показник добового діурезу (у день з інфузією ГІК) становив 804,6±85,0 мл. У день дослідження впливу фуросеміду з ГІК добовий об’єм сечі збільшився до 1575,0±150,5 мл (р<0,001). Після введення сорбілакту добовий діурез збільшився меншою мірою (1105,0±101,9; р<0,05), при цьому добовий обсяг сечі після застосування фуросеміду був вірогідно (р<0,05) більшим, ніж після інфузії сорбілакту. Таким чином, сорбілакт, на відміну від фуросеміду, зчиняє більш м'який діуретичний ефект. Водночас сорбілакт є багатофункціональним препаратом, що має вплив і на інші ланки патогенезу ХЛС.

У хворих із тяжкою декомпенсацією кровообігу застосування сорбілакту з метою досягнення діуретичного ефекту може бути недостатнім, при цьому неминуче сполучення препарату із салуретиками. Однак сполучення сорбілакту з фуросемідом дозволяє істотно зменшити дозу останнього, а за рахунок активної дегідратації тканин і збільшення об’єму плазми внаслідок впливу сорбітолу — попередити можливе згущення крові й ризик мікротромбоутворення.

Вивчення впливу сорбілакту на стан агрегаційної здатності тромбоцитів in vitro проведено у 38 хворих із хронічними запальними захворюваннями легень (31 чоловік, 7 жінок), вік — від 27 до 76 років (у дослідженнях брала участь мол. наук. співроб. Є.О.Меренкова). ХОЗЛ діагностовано у 14 пацієнтів, фіброзно-кавернозний туберкульоз легень — у 9, дисемінований — у 8, хронічна емпієма плевральної порожнини — у 3, ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт — у 4.

Забір крові проводили з кубітальної вени ранком натще. У дві пробірки з 3,8% розчином цитрату натрію додавали по 5 мл крові (співвідношення крові й цитрату становило 9:1). В одну з них (контроль) додавали 200 мкл ізотонічного розчину хлориду натрію, в іншу — 200 мкл сорбілакту. При цьому концентрація препарату в досліджуваній крові відповідала такій після внутрішньовенної інфузії 200 мл препарату. Період інкубації крові становив 25 хвилин.

Аналіз показників кривої світлопропускання дозволив установити тенденцію до зменшення ступеня й швидкості спонтанної агрегації в пробах із додаванням сорбілакту. Динаміка показників АДФ-індукованої агрегації була статистично достовірною (ДСпадф = −13,4±6,0; t=2,23), тобто сорбілакт у пробах in vitro знижує агрегаційну здатність тромбоцитів у присутності індуктора агрегації АДФ. Отримані результати підтверджуються й даними аналізу показників кривої середнього радіуса — у пробах із сорбілактом вірогідно зменшилося значення СРМНадф і збільшився час максимальної агрегації. Таким чином, інфузійний препарат сорбілакт у пробах in vitro справляє антиагрегаційну дію.

Вивчення впливу реосорбілакту in vitro на стан агрегації тромбоцитів проведено у 26 хворих (чоловіків — 17, жінок — 9; вік — від 25 до 69 років). Вісім пацієнтів лікувалися у клініці з приводу ХОЗЛ, у 5 хворих мав місце фіброзно-кавернозний туберкульоз легень, у 4 — дисемінований, в 1 — туберкулома легені, у 3 — хронічна емпієма плевральної порожнини, у 2 — хронічний абсцес легені, у 3 — ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт.

Методика досліджень не відрізнялася від такої при проведенні проб із сорбілактом.

У пробах із реосорбілактом спостерігалася тенденція до зменшення показника спонтанної й АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів, проте зміна показників бути статистично недостовірною. Застосування методу оцінки розбіжностей сполучених варіант дозволило одержати достовірне зменшення показника АДФ-індукованої агрегації в пробах із реосорбілактом. Разом із тим можна заключити, що реосорбілакт поступається сорбілакту за виразністю антиагрегаційної дії в цілому по групі — зменшення світлопропускання в тесті з АДФ-індукованою агрегацією спостерігалося тільки у 16 (61,5%) пацієнтів.

Механізми антиагрегаційної дії сорбілакту та реосорбілакту вимагають вивчення. Однак з огляду на те, що препарати відрізняються за складом тільки концентрацією сорбітолу, можна припустити, що антиагрегаційна властивість сорбілакту та реосорбілакту зумовлена впливом саме цього компонента препаратів.

Вивчення впливу одноразової інфузії сорбілакту на агрегаційну здатність тромбоцитів проведено у 12 хворих (чоловіків — 9, жінок — 3; вік — від 42 до 60 років). Із них у 8 пацієнтів діагностовано ХОЗЛ III стадії у фазі ремісії, у 4 — ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт.

Результати досліджень представлені у таблиці 2.

Таблиця 2

Вплив інфузії сорбілакту на стан агрегаційної здатності тромбоцитів (М±m, n=12)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | До інфузії | Через 2 години після інфузії | t |
| СПсп, % | 1,8 ± 0,5 | 1,3 ± 0,4 | 0,78 |
| ДСПсп, % |  | −0,5 ± 0,3 | 1,67 |
| Спадф,% | 46,9 ± 6,5 | 38,4 ± 5,8 | 0,98 |
| ДСПадф, % |  | −8,5 ± 3,1 | 2,74\* |
| СПМНсп, %/хв | 5,0 ± 2,1 | 4,6 ± 2,0 | 0,14 |
| ДСПМНсп, %/хв |  | −0,4 ± 0,8 | 0,50 |
| СПМНадф, %/хв | 55,6 ± 8,0 | 45,4 ± 7,8 | 0,91 |
| ДСПМНадф, %/хв |  | −10,2 ± 3,8 | 2,68\* |

Примітка. \* − Розбіжності статистично достовірні (р<0,05).

Після інфузії сорбілакту відзначалася тенденція до зниження інтенсивності спонтанної агрегації тромбоцитів, а також зменшення ступеня АДФ-індукованої агрегації, про що свідчило достовірне зменшення показників ДСПадф і ДСПМНадф. Разом із тим, динаміка показників агрегаційної здатності тромбоцитів після інфузії сорбілакту була виражена меншою мірою порівняно з результатами вивчення впливу препарату в пробах in vitro. Необхідно зазначити, що при вивченні агрегації тромбоцитів in vitro у дослідженні не бере участь ендотелій судин, що відіграє важливу роль у процесах агрегації тромбоцитів. Крім того, у пробах in vitro не враховується метаболізм сорбілакту, що починається вже у процесі інфузії і сприяє зниженню концентрації препарату в крові.

Як ілюстрація на рисунку 1 представлені криві світлопропускання до інфузії сорбілакту та після того у хворого К.



контроль сорбілакт

АДФ (2,5 мкм)

Світлопропускання:

|  |  |
| --- | --- |
| Макс. 55.6 (в 4’30”)  Макс. нахил 65.7 (в 0’52”) | Макс. 37.3 (в 4’57”)  Макс. нахил 37.7 (в 0’56”) |

Рис. 1 Вплив одноразової інфузії сорбілакту на стан агрегаційної здатності тромбоцитів у хворого К.

Після введення препарату відзначається зниження інтенсивності світлопропускання, що вказує на зменшення ступеня агрегації тромбоцитів.

Дослідження впливу одноразової інфузії реосорбілакту на агрегаційну здатність тромбоцитів проведені у 11 хворих (чоловіків — 9, жінок — 2; вік — від 48 до 60 років): ХОЗЛ III стадії у фазі ремісії — 8, ідіопатичним фіброзуючим альвеолітом — 3.

Дослідження проводили у вихідному стані та через 2 години після інфузії 200 мл реосорбілакту.

Після інфузії реосорбілакту спостерігалися приблизно аналогічні зміни показників агрегаційної здатності тромбоцитів: тенденція до зниження спонтанної агрегації тромбоцитів і зменшення ступеня АДФ-індукованої агрегації. Проте динаміка показників була виражена меншою мірою, ніж після інфузії сорбілакту, — статистично достовірні зміни спостерігалися тільки у показника ДСПМНадф.

На рисунку 2 представлені криві агрегації тромбоцитів до і після інфузії реосорбілакту у хворого С.



контроль реосорбілакт

АДФ (2,5 мкм)

Світлопропускання:

|  |  |
| --- | --- |
| Макс. 62.6 (в 4’50”)  Макс. нахил 94.1 (в 1’21”) | Макс. 32.9 (в 4’49”)  Макс. нахил 35.7 (в 1’07”) |

Рис. 2 Вплив однократної інфузії реосорбілакту на стан агрегаційної здатності тромбоцитів у хворого С.

Після введення препарату відзначається зниження інтенсивності світлопропускання, що вказує на зменшення ступеня агрегації тромбоцитів.

Підсумовуючи результати вивчення впливу одноразової інфузії препаратів на основі сорбітолу й натрію лактату на стан агрегаційної здатності тромбоцитів, можна заключити, що сорбілакт і реосорбілакт викликають тенденцію до зниження спонтанної агрегації тромбоцитів і достовірне зменшення ступеня АДФ-індукованої агрегації. Сорбілакт перевищує реосорбілакт за виразністю гіпоагрегаційної дії.

Одним із найважливіших фізичних параметрів, що визначають гемореологічний статус хворого, є в'язкість крові.

Проведено порівняльне вивчення впливу на гемореологічні показники одноразової інфузії реосорбілакту та глюкозо-інсулін-калієвої суміші.

Було обстежено 15 хворих (чоловіків — 12, жінок — 3; вік — від 60 до 79 років), із них 4 хворих — із ХОЗЛ II стадії у фазі ремісії, 11 хворих — з ішемічною хворобою серця у формі стенокардії напруги II–III функціонального класу.

В'язкість цільної крові й плазми визначали (д.мед.н. В.Ю.Лишневська та співробітники) за допомогою ротаційного віскозиметра АКР-2 (Росія) при швидкостях зрушення 10−200 сек–1, плазми — 100 сек–1. Дослідження проводили у вихідному стані перед інфузією і через 2 години після інфузії 200 мл реосорбілакту. Наступного дня дослідження повторювали з використанням у якості препарату порівняння 200 мл глюкозо-інсулін-калієвої суміші, що складається з 5% розчину глюкози, 30 мл 3% розчину калію хлориду та 4 ОД інсуліну.

В результаті встановлено, що реосорбілакт на відміну від ГІК викликає достовірне зменшення в'язкості плазми й зменшення в'язкості крові на окремих швидкостях зрушення. Препарат характеризується хорошою переносимістю й може бути рекомендований з метою корекції стану мікроциркуляції у хворих із гемореологічними розладами.

Порівняльне вивчення реологічного ефекту реополіглюкіну та реосорбілакту, їхнього впливу на агрегаційну здатність тромбоцитів проведено в 11 хворих (чоловіків — 7, жінок — 4; вік — від 48 до 60 років). У 6 хворих мало місце ХЛС внаслідок ХОЗЛ III стадії, застійна недостатність кровообігу I стадії, у 5 пацієнтів — хронічна серцева недостатність IIБ стадії внаслідок ревматичних пороків серця із систолічною дисфункцією лівого шлуночка та III функціональним класом по NYHA.

Проведено дві серії досліджень: перша — до і через 2 години після внутрішньовенної крапельної інфузії 200,0 мл реосорбілакту, друга (через 3 дні) — до і через 2 години після внутрішньовенної крапельної інфузії 200,0 мл реополіглюкіну. Зазначена черговість введення препаратів була зумовлена особливостями їхньої фармакокінетики (реосорбілакт повністю метаболізується протягом 24 годин, у зв'язку з чим не здатний зробити слідовий ефект через 2–3 дні після інфузії, в той час як елімінація реополіглюкіну затримується до 7 днів (Миндюк М.В. та співавт., 1995).

Оцінювали гемодилюційний ефект препаратів, вплив на в'язкість цільної крові й плазми, агрегаційну здатність тромбоцитів. Дослідження проводили у вихідному стані та через 2 години після інфузії, при цьому проби крові мали тільки цифрове маркування, нанесене у випадковому порядку.

Динаміка гематокриту після введення реополіглюкіну та реосорбілакту представлена у таблиці 3.

Таблиця 3

Зміна гематокриту після інфузії реополіглюкіну та реосорбілакту (М±m, n=11)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Реополіглюкін | | | Реосорбілакт | | |
| До інфузії | Після інфузії | t | До інфузії | Після інфузії | t |
| Гематокрит, % | 44,8 ± 1,4 | 42,9 ± 1,4 | 0,96 | 44,8 ± 1,0 | 42,4 ± 1,5 | 1,33 |
| Д показника, % |  | −1,90 ± 0,32 | 5,94\* |  | −2,40 ± 0,68 | 3,53\*\* |

Примітка. \* − р<0,001; \*\* − р<0,01.

Як видно з даних, представлених у таблиці 3, обидва препарати справляли гемодилюційний ефект (через 2 години після інфузії спостерігалося достовірне зменшення Ht). Необхідно зазначити, що динаміка Ht була односпрямованою в усіх пацієнтів.

Після інфузії реополіглюкіну спостерігалася тенденція до підвищення в'язкості цільної крові, особливо при швидкостях зрушення 100 с−1 і 200 с−1. Поряд із цим спостерігалося достовірне підвищення в'язкості плазми: 1,29±0,02 сПз до інфузії та 1,36±0,02 після інфузії; р<0,05. Істотного впливу реополіглюкіну на агрегацію та здатність еритроцитів до деформації не відзначалось.

Отримані нами дані не узгоджуються з поширеною думкою про реополіглюкін як препарат, здатний зменшувати в'язкість крові. Разом із тим, приблизно аналогічні результати нещодавно отримані в Російському науковому центрі хірургії РАМН (Ройтман Е.В., Морозов Ю.А., 2003): при вивченні впливу реополіглюкіну в різних концентраціях на реологічні властивості крові методами віскозиметрії, агрегометрії та рігидометрії встановлено, що реополіглюкін збільшував в'язкість цільної крові при всіх швидкостях зрушення, а також погіршував здатність еритроцитів до деформації.

Очевидно, описаний раніше позитивний вплив реополіглюкіну на стан мікроциркуляції має відношення до випадків гострої гіповолемії (крововтрата, шок) і зумовлений винятково гемодилюційною властивістю препарату.

Після інфузії реосорбілакту спостерігалася тенденція до зменшення в'язкості цільної крові при всіх швидкостях зрушення та достовірне зниження в'язкості плазми: 1,36±0,02 — до інфузії та 1,28±0,02 — після інфузії; р<0,05, тоді як після інфузії реополіглюкіна була чітка тенденція до підвищення в’язкості плазми (рис.3).

В’язкість

сПз



Рис. 3 Динаміка показників в'язкості плазми після інфузії реополіглюкіну та реосорбілакту

При розгляді змін показників агрегації тромбоцитів після введення реополіглюкіну в кожному конкретному випадку жодних односпрямованих тенденцій не спостерігалося. Середньостатистичні дані після інфузії препарату практично не відрізнялися від вихідного рівня. Після інфузії реосорбілакту спостерігалася тенденція до зменшення ступеня спонтанної й АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів, а також відзначалося достовірне зменшення швидкості АДФ-індукованої агрегації.

Таким чином, реополіглюкін при внутрішньовенному крапельному введенні в дозі 200,0 мл спричиняє виражену гемодилюційну дію. Зменшення ступеня гемоконцентрації під впливом реополіглюкіну зумовлено активною дегідратацією тканин і поповненням внутрішньосудинного об’єму за рахунок більш високого колоїдно-осмотичного тиску розчину декстрану. Разом із тим, препарат вірогідно підвищує в'язкість плазми, не здійснює істотного впливу на агрегацію та здатність еритроцитів до деформації, агрегаційну здатність тромбоцитів. З огляду на те, що реологічний ефект реополіглюкіну зумовлений переважно гемодилюційною властивістю, застосування препарату доцільно насамперед при гіповолемії (гостра крововтрата, шок).

Реологічний ефект реосорбілакту включає гемодилюційну дію та зменшення в'язкості плазми. Водночас препарат зменшує агрегаційну здатність тромбоцитів, у зв'язку з чим може бути використаний не тільки з метою поліпшення реологічних властивостей крові, але й у профілактиці мікротромбоутворення.

Проведено вивчення можливого негативного впливу реосорбілакту на газовий склад і кислотно-основний стан крові у хворих із хронічним легеневим серцем при гіперкапнії.

Обстежено 11 хворих (7 чоловіків і 4 жінки, вік — від 34 до 73 років ). У 5 хворих діагностовано ХОЗЛ (II стадії — у 2, III стадії — у 3), в 4 випадках мав місце ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт у фазі прогресування, в 1 хворого — кістозна гіпоплазія легень, в 1 — торакодіафрагмальна форма ХЛС на ґрунті кіфосколіозу.

На фоні базисної терапії протягом 7 днів хворим проводили інфузії реосорбілакту (по 200,0 мл внутрішньовенно крапельно). У 1-й день забір крові проводили ранком натще до інфузії й прийому препаратів базисної терапії та через 2 години після введення препарату, тобто оцінювали вихідний рівень показників і можливий безпосередній вплив однієї інфузії. Далі дослідження проводили на 2-й, 3-й, 5-й день до інфузії й прийому препаратів і на 8-й день — до прийому препаратів базисного лікування.

Дані, представлені у таблиці 4, демонструють динаміку показників газового складу й кислотно-основного стану крові після інфузії реосорбілакту. В 1-й день дослідження через 2 години після інфузії реосорбілакту спостерігалася виражена тенденція до зменшення ступеня гіпоксемії. При використанні методу оцінки розбіжностей сполучених варіант отриманий достовірний приріст показника рО2 (+6,3±2,7; р<0,05).

Тенденція до підвищення оксигенації крові спостерігалася й у наступні дні досліджень, коли оцінка газового складу крові проводилася приблизно через 1 добу після останньої інфузії реосорбілакту. Однак більш виражена

# Таблиця 4

Динаміка показників газового складу та кислотно-основного стану крові після одноразової інфузії реосорбілакту (M±m; n=11)

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показник | До інфузії | Через 2 години після інфузії | t |
| рН | 7,41 ± 0,01 | 7,41 ± 0,01 | 0,21 |
| рСО2, мм рт.ст. | 46,6 ± 1,2 | 46,9 ± 1,3 | 0,17 |
| НСО3–, ммоль/л | 29,0 ± 0,8 | 29,2 ± 0,8 | 0,18 |
| SBE, ммоль/л | +4,5 ± 0,9 | +4,5 ± 0,9 | 0,02 |
| SBC, ммоль/л | 27,4 ± 0,8 | 27,7 ± 0,9 | 0,25 |
| рО2, мм рт.ст. | 53,5 ± 2,5 | 59,8 ± 2,7 | 1,71 |
| sО2, % | 86,1 ± 1,6 | 89,3 ± 1,8 | 1,33 |

динаміка показників рО2 і sО2 спостерігалася в 1-й день, коли дослідження проводили через 2 години після введення препарату. Зменшення ступеня гіпоксемії з найбільшою ймовірністю пов'язане з реологічним ефектом реосорбілакту, поліпшенням мікроциркуляції в легенях і газообміну.

Помітного впливу інфузії препарату на ступінь гіперкапнії не спостерігалося. Відзначалася тенденція до збільшення показників дійсного та стандартного бікарбонату.

Таким чином, інфузії препарату реосорбілакту (по 200,0 мл щодня протягом одного тижня) хворим із ХЛС і гіперкапнією не справляють істотного впливу на показник напруги вуглекислого газу в крові. Разом із тим, реосорбілакт зумовлює підвищення оксигенації крові, що з найбільшою ймовірністю пов'язане з реологічним ефектом препарату, поліпшенням мікроциркуляції в легенях і газообміну.

З метою вивчення можливостей реосорбілакту в корекції газового складу й кислотно-основного стану крові у хворих інтерстиціальними хворобами легень із гіпокапнією й дихальним алкалозом обстежено 13 хворих ідіопатичним фіброзуючим альвеолітом (7 жінок і 6 чоловіків, вік — від 26 до 64 років).

На фоні базисної терапії протягом 3 днів хворим проводили інфузії реосорбілакту (по 200,0 мл внутрішньовенно крапельно). У 1-й день забір крові проводили ранком натще до інфузії й прийому препаратів базисної терапії та через 2 години після введення препарату, тобто оцінювали вихідний рівень показників і можливий безпосередній вплив однієї інфузії. Далі дослідження проводили на 4-й день — вранці до прийому препаратів базисного лікування — оцінювали триденний курс інфузійної терапії реосорбілактом. При виборі тривалості курсу ґрунтувалися на даних літератури (Миндюк М.В. та співавт., 1995), за якими максимальний ефект реосорбілакту на показники газового складу й кислотно-основного стану крові розвивається в середньому через 3−4 дні після початку терапії.

Через 2 години після інфузії спостерігалося достовірне зменшення ступеня гіпокапнії та нормалізація кислотно-основного стану крові (збільшення вмісту бікарбонатів і надлишку буферних основ). Позитивна дія препарату на газовий склад і кислотно-основний стан крові відзначається й на 4-й день дослідження (через 1 добу після триденного курсу вливань реосорбілакту), однак динаміка показників була виражена більшою мірою безпосередньо після інфузії. Зміна РаСО2 у процесі інфузійної терапії реосорбілактом представлена на рисунку 4.

ДРаСО2,мм рт.ст.



Рис. 4 Динаміка РаСО2 у процесі інфузійної терапії реосорбілактом

У 1-й день дослідження через 2 години після інфузії реосорбілакту спостерігалося зменшення ступеня гіпоксемії (достовірний приріст показника sО2 при використанні методу оцінки сполучених варіант). Підвищення оксигенації крові спостерігалося й на 4-й день дослідження, коли оцінка газового складу крові проводилася приблизно через 1 добу після останньої інфузії реосорбілакту. Проте більш виражена динаміка показників рО2 і sО2 спостерігалася в 1-й день, коли дослідження проводили через 2 години після введення препарату. Зменшення ступеня гіпоксемії з найбільшою ймовірністю пов'язане з реологічним ефектом реосорбілакту, поліпшенням мікроциркуляції в легенях та газообміну.

Динаміка SaO2 в процесі інфузійної терапії реосорбілактом продемонстрована на рисунку 5.

Д SаО2

0

0,2

0,4

0,6

0,8

1

1,2

1,4

1,6

1,8

2

через 2 години

після інфузії

через 24 години

після 3 денних

інфузій

Рис. 5 Динаміка SаО2 в процесі інфузійної терапії реосорбілактом

Результати досліджень створюють підстави щодо рекомендації застосування реосорбілакту з метою корекції газового складу й кислотно-основного стану крові у хворих із гіпокапнією та дихальним алкалозом.

Результати вивчення фармакодинамічних ефектів сорбілакту свідчать, що основною властивістю сорбілакту є осмодіуретична й гемодилюційна дія, що пояснюється більш високою осмолярністю препарату. У зв'язку з цим метою проведення інфузійної терапії сорбілактом, на наш погляд, є терапія декомпенсації кровообігу в комплексі з оптимізацією базисного лікування й подальшим переводом хворих, за необхідності, на підтримуючу терапію таблетованими діуретиками.

Нами проведене вивчення ефективності застосування сорбілакту в комплексному лікуванні хворих на ХОЗЛ, ускладнене декомпенсацією кровообігу.

Обстежено 14 хворих (чоловіків — 12, жінок — 2) у віці від 56 до 70 років. У всіх пацієнтів було діагностовано ХОЗЛ III стадії. Легенева недостатність II ступеня відзначалася у 8 хворих, III ступеня — у 6. Недостатність кровообігу I стадії мала місце в 10 випадках, II стадії — в 4.

Одним із критеріїв відбору хворих у дослідження була відсутність загострення ХОЗЛ. Крім того, у дослідження були включені тільки ті пацієнти, які протягом принаймні чотирьох тижнів приймали препарати базисної терапії (бронходилататори, протизапальні засоби — інгаляційні кортикостероїди або фенспірид). Десять хворих приймали фуросемід: 6 — епізодично, 4 — регулярно, у середньому 2 рази на тиждень.

Інфузійна терапія сорбілактом призначалася на фоні незмінної базисної терапії за винятком сечогінних засобів: лікування фуросемідом припиняли, перша інфузія сорбілакту проводилася не раніше ніж через 3 дні після прийому фуросеміду. Сорбілакт уводили внутрішньовенно крапельно в дозі 200 мл щодня протягом 7 днів. У 6 пацієнтів (із НК II стадії — 4, I стадії — 2) діуретичний ефект сорбілакту був недостатнім (приріст обсягу добової сечі протягом перших двох днів інфузійної терапії не перевищував 10%), у зв'язку з чим, починаючи з третього дня, інфузійна терапія цих хворих проводилася в комбінації з фуросемідом (20 мг внутрішньовенно болюсно).

В оцінці ефективності застосування сорбілакту використовувалися такі критерії:

1) динаміка ступеня вираженості периферичних набряків;

2) зміна ступеня задишки — у стані спокою (у хворих із ЛН III ступеня), під час виконання незначного фізичного навантаження (у хворих із ЛН II ступеня);

3) зміна ступеня задишки за шкалою MRC;

4) зміна ступеня виразності ціанозу;

5) динаміка обсягу добового діурезу;

6) зміна показника гемоконцентрації — гематокриту;

7) динаміка газового складу й кислотно-основного стану крові.

Зазначені критерії оцінювали в 1-й день дослідження до проведення першої інфузії сорбілакту та на 8-й день — наступний після закінчення курсу лікування сорбілактом.

Після закінчення інфузійної терапії сорбілактом (у 6 випадках — у комбінації з фуросемідом) периферичні набряки зникли у 11 хворих, у 3 випадках (хворі з недостатністю кровообігу II стадії) набряки значно зменшилися — зберігалася пастозність на стопах та в нижній третині гомілок до вечора.

Усі пацієнти з легеневою недостатністю II ступеня (8 осіб) відзначили зменшення вираженості задишки при ходьбі по рівній поверхні після закінчення інфузійної терапії, однак усі вони за ступенем прояву цього симптому залишалися в групі хворих із ЛН II ступеня.

Із 6 хворих із легеневою недостатністю III ступеня у 4 пацієнтів після лікування сорбілактом вираженість задишки в спокої зменшилася, а 2 хворих перестали відзначати дихальний дискомфорт у стані спокою — задишка з'являлася тільки при ходьбі. Тобто, 2 пацієнти із групи хворих із ЛН III ступеня були переведені у групу хворих із ЛН II ступеня.

До початку інфузійної терапії середнє значення ступеня вираженості задишки за шкалою MRC становило 2,9±0,2 бала, після закінчення курсу лікування сорбілактом показник обмеження активності пацієнта внаслідок задишки зменшився до 2,1±0,2 (р<0,05).

Вимір обсягу добової сечі проводили щодня о 8-й годині ранку за попередні 24 години. Тобто, у 1-й день дослідження показник добового діурезу відповідав вихідному рівню. Результати дослідження, представлені на рис. 6, свідчать, що вже після першої інфузії сорбілакту спостерігалося достовірне збільшення обсягу добової сечі (у середньому на 37,3%).

мл



Рис. 6 Приріст обсягу добової сечі в процесі інфузійної терапії сорбилактом

дні

Необхідно відзначити, що у 6 пацієнтів (переважно з тяжкою стадією недостатності кровообігу) діуретичний ефект сорбілакту був недостатнім (приріст обсягу добової сечі протягом перших двох днів інфузійної терапії не перевищував 10 %), у зв'язку з чим, починаючи з третього дня, інфузійна терапія цих хворих проводилася у комбінації з фуросемідом. Застосування фуросеміду у хворих хронічними запальними захворюваннями легень сприяє збільшенню згущення крові, про що свідчить підвищення рівня гематокриту. У даному дослідженні використання фуросеміду не супроводжувалося збільшенням ступеня гемоконцентрації, що, з найбільшою ймовірністю, пов'язано з гемодилюційним ефектом сорбілакту.

Таким чином, комбіноване застосування сорбілакту й фуросеміду дозволяє, з одного боку, зменшити дозу останнього, з іншого боку, попередити його небажаний ефект — збільшення гемоконцентрації.

Після проведення семиденного курсу лікування сорбілактом намітилася незначна тенденція до зниження напруги CO2 і збільшенню рН крові. Істотних змін вмісту бікарбонатів і показника надлишку буферних основ крові не відзначалося. Водночас спостерігалося достовірне збільшення pО2. Зменшення ступеня артеріальної гіпоксемії після проведення інфузійної терапії сорбілактом із найбільшою ймовірністю пов'язане з гемодилюційним і, можливо, антиагрегаційним ефектами препарату, що сприяло поліпшенню мікроциркуляції в легенях та газообміну.

Реосорбілакт, на відміну від сорбілакту, містить ізотонічний (6%) розчин сорбітолу, у зв'язку з чим не має істотних діуретичних властивостей.

За рахунок інших компонентів реосорбілакту його осмолярність у 3 рази перевищує осмолярність плазми крові, що забезпечує гемодилюційний ефект препарату внаслідок надходження рідини з міжклітинного простору в судинне русло. Крім того, реосорбілакт чинить антиагрегаційну дію, має здатність знижувати в'язкість плазми крові, поліпшувати мікроциркуляцію й перфузію тканин.

Зазначені фармакодинамічні властивості реосорбілакту стали основою для вивчення ефективності його застосування у комплексному лікуванні хворих із легеневою недостатністю й поліцитемією.

Дослідження проведені у 17 хворих (чоловіків — 12, жінок — 5; вік — від 34 до 70 років): ХОЗЛ III стадії у фазі ремісії — 9, ідіопатичним фіброзуючим альвеолітом — 8. Легенева недостатність II ступеня спостерігалася у 9 пацієнтів, III ступеня — у 8. Недостатність кровообігу I стадії мала місце у 8 випадках, II стадії — у 3. В усіх хворих відзначався еритроцитоз (>5,0Ч1012/л) з ознаками підвищення гемоконцентрації (гематокрит >47%).

Хворим ХОЗЛ проводилася постійна базисна терапія з використанням інгаляційних глюкокортикостероїдів, бронхолітиків із групи в2-агоністів або антихолінергічних препаратів, муколітичних засобів, сечогінних засобів, препаратів калію. Хворі на ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт приймали підтримуючу дозу системних глюкокортикостероїдів. На фоні незмінного базисного лікування була призначена терапія реосорбілактом по 200,0 мл крапельно щодня протягом 7 днів.

Після закінчення інфузійної терапії реосорбілактом 7 із 9 пацієнтів із легеневою недостатністю II ступеня відзначили зменшення вираженості задишки при ходьбі по рівній поверхні після закінчення інфузійної терапії, однак усі вони за ступенем прояву цього симптому залишалися в групі хворих із ЛН II ступеня.

Із 8 хворих із легеневою недостатністю III ступеня у 3 пацієнтів після лікування реосорбілактом вираженість задишки у стані спокою зменшилася, а 1 хворий (ХОЗЛ) перестав відзначати дихальний дискомфорт у спокої — задишка з'являлася тільки при ходьбі. Таким чином, цей пацієнт із групи хворих із ЛН III ступеня був переведений у групу хворих із ЛН II ступеня.

Шість пацієнтів (усі з групи хворих на ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт) істотних змін ступеня вираженості задишки після лікування не відзначали.

До початку інфузійної терапії середнє значення ступеня вираженості задишки по шкалі MRC становило 3,1±0,2 бала, після закінчення курсу лікування реосорбілактом показник обмеження активності пацієнта внаслідок задишки зменшився до 2,5±0,1 (р<0,05).

Інфузійна терапія зчинила гемодилюційний ефект — після закінчення інфузій спостерігалося достовірне зменшення гематокриту.

Після інфузійної терапії реосорбілактом спостерігалася тенденція до зменшення ступеня спонтанної та Адф-індукованої агрегації тромбоцитів, а також відзначалося достовірне зменшення швидкості Адф-індукованої агрегації.

Після інфузійної терапії реосорбілактом відзначалося зменшення ступеня артеріальної гіпоксемії, про що свідчило достовірне збільшення показника напруги кисню. З огляду на характер фармакодинамічних властивостей реосорбілакту, зменшення ступеня гіпоксемії, з найбільшою ймовірністю, зумовлене реологічним ефектом препарату, поліпшенням мікроциркуляції в легенях і газообміну.

Підсумовуючи результати проведених досліджень, можна вважати, що в роботі отримані нові дані про фармакодинаміку інфузійних препаратів на основі сорбітолу й натрію лактату, які в сукупності з результатами вивчення безпеки й ефективності препаратів є обґрунтуванням для їхнього застосування у комплексному лікуванні хворих із легеневою недостатністю й хронічним легеневим серцем.

**ВИСНОВКИ**

Дисертаційна робота містить наукові положення та науково обґрунтовані результати, що розв’язують важливу науково-прикладну проблему підвищення ефективності лікування хворих із легеневою недостатністю й хронічним легеневим серцем шляхом застосування інфузійної терапії препаратами на основі багатоатомних спиртів і натрію лактату. Методологічно робота заснована на вивченні фармакодинамічних ефектів препаратів сорбілакт і реосорбілакт при даній патології та дослідженні ефективності й безпеки їхнього застосування у комплексному лікуванні хворих.

1. У хворих із поліцитемією та збільшенням ступеня гемоконцентрації внутрішньовенні інфузії сорбілакту й реосорбілакту в дозі по 200 мл викликають достовірне зменшення рівня гематокриту, при цьому більш виражену гемодилюційну властивість має сорбілакт.

2. У хворих із набряковим синдромом препарат на основі гіперосмолярного розчину сорбітолу сорбілакт викликає активну дегідратацію тканин, що поряд із діуретичною дією зумовлює гемодилюційний ефект — зменшення гематокриту (△Ht = –1,2±0,5; р<0,05); застосування салуретика фуросеміду спричиняє зменшення рідкої фракції крові й збільшення гемоконцентрації (△Ht = +2,4±0,6; р<0,001), що підвищує ризик мікротромбоутворення.

3. Сорбілакт і реосорбілакт зчиняють гіпоагрегаційну дію in vitro — зменшують спонтанну та АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів; після одноразової інфузії препаратів спостерігається тенденція до зниження спонтанної агрегації тромбоцитів і достовірне зменшення ступеня АДФ-індукованої агрегації.

4. Результати порівняльного вивчення впливу на гемореологічні показники одноразової інфузії реосорбілакту й глюкозо-інсулін-калієвої суміші показали, що реосорбілакт, на відміну від референтного препарату, викликає достовірне зменшення в'язкості плазми й зменшення в'язкості крові на окремих швидкостях зрушення.

5. Реологічний ефект реосорбілакту включає гемодилюційну дію й зменшення в'язкості плазми у поєднанні зі зменшенням агрегаційної здатності тромбоцитів; референтний препарат класу низькомолекулярних декстранів реополіглюкін викликає виражений гемодилюційний ефект, але водночас достовірно підвищує в'язкість плазми, не зчиняючи істотного впливу на агрегацію й здатність еритроцитів до деформації, агрегаційну здатність тромбоцитів.

6. У хворих з інтерстиціальним запальним процесом у легенях із гіпокапнією та частково компенсованим алкалозом після введення реосорбілакту спостерігається достовірне зменшення ступеня гіпокапнії (△РаCO2 = +1,23±0,37; р<0,001) і нормалізація кислотно-основного стану крові; після інфузії препарату відзначається зменшення ступеня гіпоксемії (△Sа2 = +2,00±0,91; р<0,05), що з найбільшою ймовірністю пов'язано з реологічним ефектом препарату, поліпшенням мікроциркуляції в легенях і газообміну.

7. Вивчення безпеки застосування сорбілакту при застійній недостатності кровообігу в зв'язку з гемодилюційним ефектом препарату й можливим перевантаженням міокарда об’ємом показало, що сорбілакт при внутрішньовенному введенні в дозі 400 мл у хворих із декомпенсованим ХЛС відрізняється хорошою переносимістю й не викликає клінічно небажаних явищ. Інфузія сорбілакту не викликає негативних змін функціонального стану правого й лівого шлуночків серця за даними ехокардіографії.

8. Результати вивчення безпеки застосування реосорбілакту у хворих із гіперкапнією й дихальним ацидозом у зв'язку з потенційною можливістю збільшення ступеня гіперкапнії свідчать, що інфузії препарату (по 200 мл щодня протягом одного тижня) не має істотного впливу на показник напруги вуглекислого газу в крові. Разом із тим, реосорбілакт зумовлює підвищення оксигенації крові, що з найбільшою ймовірністю пов'язане з реологічним ефектом препарату, поліпшенням мікроциркуляції в легенях і газообміну.

9. Застосування інфузійної терапії сорбілактом у комплексному лікуванні хворих ХОЗЛ, ускладненим декомпенсацією кровообігу, зумовлює збільшення добового діурезу (у середньому на 37,3%), зникнення або зменшення (у випадках тяжкої недостатності кровообігу) периферичних набряків, зменшення задишки (2,9±0,2 бала за шкалою MRC до початку терапії та 2,1±0,2 — після закінчення; р<0,05) й ціанозу, ступеня артеріальної гіпоксемії (ДРаО2 = +7,4±1,8 мм рт.ст., р<0,001).

10. Діуретична властивість сорбілакту в сполученні з гемодилюційним, антиагрегантним і реологічним ефектами, результати вивчення його клінічної ефективності є обґрунтуванням застосування препарату в комплексній терапії хворих хронічними запальними захворюваннями легень, ускладненими набряковим синдромом.

11. Застосування інфузійної терапії реосорбілактом у комплексному лікуванні хворих із легеневою недостатністю й поліцитемією зумовлює зменшення задишки (3,1±0,2 бала за шкалою MRC до початку терапії та 2,5±0,1 — після закінчення; р<0,05), ціанозу, ступеня гемоконцентрації (ДHt = −2,51±0,59%; p<0,001) та артеріальної гіпоксемії (ДРаО2 = +7,5±2,0 мм рт.ст., р<0,001).

12. Характер фармакодинамічних властивостей реосорбілакту (реологічний ефект внаслідок гемодилюційної й антиагрегантної дії, зниження в'язкості крові), позитивні результати його застосування в комплексній терапії хворих із тяжким перебігом ХОЗЛ дають підставу рекомендувати інфузійну терапію реосорбілактом у лікуванні хворих із легеневою недостатністю й поліцитемією. У хворих із гіпокапнією й дихальним алкалозом реосорбілакт викликає зменшення ступеня гіпокапнії та поліпшення кислотно-основного стану крові, що дозволяє рекомендувати його застосування у пацієнтів з інтерстиціальними хворобами легень у період загострень зі збільшенням ступеня гіпокапнії й дихального алкалозу.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Інфузійний препарат на основі гіперосмолярного розчину сорбітолу сорбілакт, що містить натрію лактат і комплекс електролітів, має діуретичну властивість у поєднанні з гемодилюційним, антиагрегантним і реологічним ефектами. Препарат рекомендується для застосування (по 200 мл на добу внутрішньовенно крапельно) у комплексному лікуванні хворих із декомпенсованим ХЛС із метою ліквідації декомпенсації кровообігу. У хворих із тяжкою декомпенсацією кровообігу застосування сорбілакту може бути недостатнім, при цьому необхідно сполучення препарату із салуретиками. Комбінація сорбілакту з фуросемідом дозволяє істотно зменшити дозу фуросеміду, а за рахунок активної дегідратації тканин і збільшення об’єму плазми внаслідок впливу сорбітолу — попередити можливий негативний ефект салуретика у вигляді згущення крові й підвищення ризику мікротромбоутворення.

2. Інфузійний препарат реосорбілакт, основою якого є ізотонічний розчин сорбітолу, натрію лактат і комплекс електролітів, виявляє виражений реологічний ефект внаслідок гемодилюційної й антиагрегантної дії, зниження в'язкості крові. Препарат рекомендується для застосування з метою поліпшення легеневої мікроциркуляції (по 200 мл на добу внутрішньовенно крапельно) у лікуванні хворих хронічними запальними захворюваннями легень, ускладненими легеневою недостатністю й поліцитемією.

3. У хворих із гіпокапнією й дихальним алкалозом реосорбілакт викликає зменшення ступеня гіпокапнії й поліпшення кислотно-основного стану крові, що дозволяє рекомендувати його застосування у пацієнтів з інтерстиціальними хворобами легень у період загострень зі збільшенням ступеня гіпокапнії й дихального алкалозу.

**СПИСОК ОПУБЛИКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Гуменюк Н.И., Киркилевский С.И. Инфузионная терапия. − К.: Книга плюс, 2004. − 208 с.

*Автору належать ідея та написання трьох розділів монографії.*

2. Гуменюк Н.И., Дзюблик Я.А., Морская Н.Д., Яхница Т.В. Предпосылки к применению гиперосмолярного инфузионного раствора сорбитола у больных с декомпенсированным хроническим легочным сердцем// Укр. пульмонол. журн. – 2003. − № 1. – С. 57–58.

*Ідея та планування досліджень, участь в обстеженні хворих, аналіз та обробка результатів, написання статті.*

3. Гуменюк Н.И., Яхница Т.В. Сравнительная характеристика и перспективы применения плазмозамещающих растворов у больных с декомпенсированным хроническим легочным сердцем// Укр. пульмонол. журн. – 2003. − № 4. – С. 54–56.

*Вибір теми статті, підготовка матеріалу до друку.*

4. Гаврисюк В.К., Гуменюк Н.И. Диуретический эффект гиперосмолярного раствора сорбитола у больных с декомпенсированным хроническим легочным сердцем// Запорожский мед. журн. − 2003. − № 6. − С. 120−121.

*Планування досліджень, аналіз та математична обробка результатів, написання статті.*

5. Гуменюк Н.И., Лишневская В.Ю. Влияние реосорбилакта на реологические свойства крови у больных ишемической болезнью сердца и хроническим обструктивным бронхитом// Укр. пульмонол. журн. – 2003. − № 3. – С. 38–40.

*Ідея та планування досліджень, участь в обстеженні хворих, аналіз та обробка результатів, написання статті.*

6. Гуменюк Н.И. Сравнительная эффективность неогемодеза, сорбилакта и реосорбилакта в комплексной инфузионной дезинтоксикационной терапии// Сімейна медицина. − 2004. − № 2. − С. 68−72.

7. Гаврисюк В.К., Гуменюк Н.И., Ломтева Е.А. Методологические аспекты исследования состояния агрегации тромбоцитов// Кровообіг та гемостаз. – 2004. – № 2. – С. 39–40.

*Планування досліджень, аналіз та математична обробка результатів, написання статті.*

8. Гуменюк Н.И. Изучение безопасности применения гиперосмолярного раствора сорбитола при недостаточности кровообращения у больных хроническими заболеваниями легких// Укр. пульмонол. журн. – 2004. − № 2. – С. 39–41.

9. Перспективы применения гиперосмолярного инфузионного раствора сорбитола у больных с декомпенсированным хроническим легочным сердцем/ В.К. Гаврисюк, Н.И. Гуменюк, А.И. Ячник, Я.А.Д зюблик, Н.Д. Морская// Укр. терапевт. журн. − 2004. − № 4. − С. 35−37.

*Ідея та планування досліджень, участь в обстеженні хворих, аналіз та обробка результатів, написання статті.*

10. Гуменюк Н.И. Диуретическое действие гиперосмолярного инфузионного раствора сорбитола у больных с декомпенсированным легочным сердцем// Гематологія і переливання крові: Міжвідомчий збірник. − 2004. − Вип. 32. − С. 181−184.

11. Гуменюк Н.И., Ломтева Е.А. Реологические свойства крови у больных с хроническим легочным сердцем// Укр. пульмонол. журн. – 2004. – № 4. – С. 60–61.

*Вибір теми статті, підготовка матеріалу до друку.*

12. Гуменюк Н.И. Комплексные препараты на основе сорбитола − новое направление в инфузионной терапии// Мистецтво лікування. − 2004. − № 13. − С. 60−64.

13. Гуменюк Н.И., Ломтева Е.А. Влияние инфузионных препаратов на основе сорбитола и натрия лактата на агрегацию тромбоцитов in vitro у больных с хроническим легочным сердцем// Укр. пульмонол. журн. – 2005. − № 2. – С. 54–56.

*Ідея та планування досліджень, участь в обстеженні хворих, аналіз та обробка результатів, написання статті.*

14. Гаврисюк В.К., Гуменюк Н.И. Обоснование применения гиперосмолярного инфузионного раствора сорбитола при декомпенсированном хроническом легочном сердце// Серце i cудини. – 2005. − № 1. − С. 75−79.

*Планування досліджень, аналіз та математична обробка результатів, написання статті.*

15. Влияние реосорбилакта на газовый состав и кислотно-основное состояние крови у больных с хроническим легочным сердцем и гиперкапнией/ Н.И. Гуменюк, Н.Д. Морская, Т.В. Яхница, Е.А. Ломтева, Е.А. Беренда// Укр. пульмонол. журн. – 2005. – № 4. – С. 34–36.

*Ідея та планування досліджень, участь в обстеженні хворих, аналіз та обробка результатів, написання статті.*

16. Коррекция реологических свойств крови в комплексном лечении больных с декомпенсированным хроническим легочным сердцем/ В.К.Гаврисюк, Н.И. Гуменюк, Я.А. Дзюблик, Н.Д. Морская, И.В. Суворкина// Кровообіг та гемостаз. – 2005. – № 3–4. – С. 125–128.

*Ідея та планування досліджень, участь в обстеженні хворих, аналіз та обробка результатів, написання статті.*

17. Сравнительное изучение влияния реосорбилакта и реополиглюкина на состояние гемоконцентрации, вязкости крови и агрегационной способности тромбоцитов у больных с хроническим легочным сердцем и хронической сердечной недостаточностью/ В.К. Гаврисюк, Н.И. Гуменюк, Н.Д. Морская, Т.В. Яхница, Е.А. Меренкова // Укр. пульмонол. журн. – 2006. – № 1. – С. 35–38.

*Планування досліджень, аналіз та математична обробка результатів, написання статті.*

18. Гуменюк Н.І., Моногарова Н.Є. Вплив реосорбілакту на газовий склад і кислотно-основний стан крові у хворих ідіопатичним фіброзуючим альвеолітом// Укр. пульмонол. журн. − 2007. − № 1. − С. 29−31.

*Ідея та планування досліджень, участь в обстеженні хворих, аналіз та обробка результатів, написання статті.*

19. Гуменюк М.І. Обґрунтування застосування гіперосмолярного инфузійного розчину сорбітолу у хворих із некомпенсованим хронічним легеневим серцем// Медичні перспективи. − 2007. − Т. 12, № 1. − С. 41−43.

20. Гуменюк Н.И. Инфузионная терапия больных с хроническим легочным сердцем// Укр. пульмонол. журн. − 2007. − № 1. − С. 14.

21. Гуменюк М.І. Ефективність застосування сорбілакту у комплексному лікуванні хворих хронічним обструктивним захворюванням легень, ускладненим застійною недостатністю кровообігу// Укр. пульмонол. журн. − 2007. − № 3. − С. 31−34.

22. Патент 11283, Україна. МПК–7 А61К 31/00, А 61Р 7/00, А 61Р 11/00. Спосіб лікування хворих на декомпенсоване хронічне легеневе серце/ В.К. Гаврисюк, М.І. Гуменюк, С.І. Лещенко, Н.Д. Морська, О.А. Беренда, Є.О. Ломтєва, Т.В. Яхниця, І.В. Суворкіна// З. №200506007; Заявлено 21.06.05; Опубл. 15.12.2005. – Бюл. № 12 (I). – С. 5.42.

*Планування досліджень, аналіз та математична обробка результатів, підготовка заявки на винахід.*

23. Застосування препарату Сорбилакт при невідкладних станах: Метод. рекоменд./ Л.П. Чепкій, В.В. Коноваленко, А.І. Павленко, В.К. Гаврисюк, М.І. Гуменюк, Г.Є. Читаєва. − К., 2005. − 33 с.

*Написання трьох розділів рекомендацій.*

24. Сучасні принципи лікування хворих із хронічним легеневим серцем: Метод. рекоменд./ В.К.Гаврисюк, А.І. Ячник, М.І. Гуменюк, С.І. Лещенко, Я.О. Дзюблик, Н.Д. Морська, Т.В. Яхниця, Н.Є. Моногарова, О.А. Беренда, Є.О. Меренкова. − К., 2006. − 20 с.

*Написання розділу, присвяченого інфузій терапії.*

25. Комплексні інфузійні розчини на основі натрію лактату та сорбітолу − реосорбілакт та сорбилакт/ М.В. Миндюк, В.Л. Новак, Б.О. Кондрацкий, В.В. Орлик, М.І. Гуменюк, О.М. Оборін, Р.П. Дзись// З’їзд фармацевтів України, 5-й: Сб. резюме. − Харків, 1999.

*Планування досліджень, участь в обстеженні хворих, аналіз та обробка результатів, написання статті.*

26. Гаврисюк В.К., Гуменюк Н.И. Диуретический эффект гиперсмолярного инфузионного раствора сорбитола у больных с хроническим легочным сердцем// Матер. науково-практ. конф. “Актуальні питання кардиології і ревматології”, Київ, 21 листопада 2003 р. – К., 2003. − С. 31.

*Планування досліджень, аналіз та математична обробка результатів, написання тез.*

27. Гуменюк Н.И. Влияние плазмозамещающего препарата на основе сорбитола и лактата натрия на реологические свойства крови у больных ишемической болезнью сердца и хроническим обструктивным бронхитом // Матер. науково-практ. конф. “Актуальні питання кардиології і ревматології”, Київ, 21 листопада 2003 р. – К., 2003. − С. 41.

28. Гуменюк Н.И. Влияние на основе сорбитола и натрия лактата на реологические свойства крови у пациентов с ишемической болезнью сердца и хроническим обструктивным бронхитом// Матер. XV з’їзду терапевтів України, 21−23 квітня 2004. − К., 2004. − С. 37.

29. Гаврисюк В.К., Гуменюк Н.И., Ломтева Е.А. Новые подходы к лечению больных с хроническим легочным сердцем// Новітні технології в діагностиці та лікуванні внутрішіх хвороб: Матер. Всеукр. наук.-практ. конф. 21−22 жовтня 2004 р. − Харків, 2004. − С. 19.

*Планування досліджень, аналіз та математична обробка результатів, написання тез.*

30. Гуменюк Н.И. Возможности применения препарата на основе сорбитола и натрия лактата в коррекции реологических свойств крови у больных с ишемической болезнью сердца и хроническим обструктивным бронхитом// Матер. Всеукр. наук.-практ. конф. “Терапевтичні читання пам’яті академіка Л.Т.Малої”, 20−21 травня 2004 р. − Харків, 2004. − С. 68.

31. Гуменюк Н.И., Дзюблик Я.О., Морская Н.Д., Яхница Т.В. Осмодиуретический эффект инфузионного раствора сорбитола у больных с хроническим легочным сердцем// Матер. Всеукр. наук.-практ. конф. “Терапевтичні читання пам’яті академіка Л.Т.Малої”, 20−21 травня 2004 р. − Харків, 2004. − С. 69.

*Ідея та планування досліджень, участь в обстеженні хворих, аналіз та обробка результатів, написання тез.*

32. Згржебловская Л.В., Малыш И.Р., Гуменюк Н.И. Стратегия инфузионной терапии у пострадавших с тяжелой политравмой// Тез. доповідей Міжнародного медико-фармацевт. конгресу “Ліки та життя”. – К., 2006. – С. 75.

*Планування досліджень, аналіз та математична обробка результатів, написання тез.*

33. Гаврисюк В.К., Ячник А.И., Гуменюк Н.И. Единство и различия принципов терапии хронической сердечной недостаточности и хронического легочного сердца// Акт. проблеми в клінічній медицині. Матер. наук.-практ. конф. (Київ, 6 квітня 2006). – К.: Діалог-Медіа, 2006. – С. 38–39.

*Планування досліджень, аналіз та математична обробка результатів, написання тез.*

34. Гуменюк Н.И., Морская Н.Д., Дзюблик Я.А. Применение раствора сорбитола в лечении больных с хроническим легочным серцем// Акт. проблеми в клінічній медицині. Матер. наук.-практ. конф. (Київ, 6 квітня 2006). – К.: Діалог-Медіа, 2006. – С. 43–44.

*Ідея та планування досліджень, участь в обстеженні хворих, аналіз та обробка результатів, написання тез.*

35. Гаврисюк В.К., Ячник А.И., Гуменюк Н.И. Хроническое легочное серце: принципы диуретической терапии// Укр. мед. газета. – 2006. – №3. – С. 23.

*Вибір теми статті, підготовка матеріалу до друку.*

36. Principles of diuretic therapy of oedema syndrome in chronic obstryctive pulmonary disease patients/ V.K. Gavrisyuk, N.I. Gumenyuk, Y.A. Dzyublik, N.D. Morskaya// Eur. Resp. Journ. – 2006. – Vol. 28. – Suppl. 50. – P.626s.

*Планування досліджень, аналіз та математична обробка результатів, підготовка матеріалу до друку.*

37. Correction of rheological properties of blood in severe chronic obstructive pulmonary disease patients with pulmonary hypertension/ V.K. Gavrisyuk, N.I. Gumenyuk., A.I. Yachnik et al.// Abstracts of PHA’7th International PH Conference and Scientific Sessions. – Minneapolis, Minnesota, June 23–25, 2006. – № 7. – P. 211.

*Планування досліджень, аналіз та математична обробка результатів, підготовка матеріалу до друку.*

38. Hemodynamic effect of infusion solution of Sorbitol and sodium lactate in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease/ V.K. Gavrisyuk, N.I. Gumenyuk, Y.A. Dzyublik, N.D. Morskaya// Abstracts of International conference COPD–5 (Birmingham, 2006). – № 14. – P. 95.

*Планування досліджень, участь в обстеженні хворих, аналіз та обробка результатів, написання тез.*

АНОТАЦІЯ

**Гуменюк М.І. Обґрунтування застосування інфузійних препаратів на основі сорбітолу та натрію лактату в комплексному лікуванні хворих із легеневою недостатністю та хронічним легеневим серцем.** − Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.27. − пульмонологія. − Національний інститут фтизіатрії і пульмонології їмені Ф.Г.Яновського, Київ, 2008.

У дисертації проведено вивчення фармакодинамічних ефектів препаратів сорбілакт і реосорбилакт у пацієнтів із легеневою недостатністю та хронічним легеневим серцем та дослідження ефективності й безпеки їхнього застосування у комплексному лікуванні хворих.

Діуретична властивість сорбілакту у поєднанні з гемодилюційним, антиагрегантним і реологічним ефектами, результати вивчення його клінічної ефективності є обґрунтуванням застосування препарату в комплексній терапії хворих із хронічними запальними захворюваннями легень, ускладненими набряковим синдромом.

Характер фармакодинамічних властивостей реосорбілакту (реологічний ефект внаслідок гемодилюційної й антиагрегантної дії, зниження в'язкості крові), позитивні результати його застосування в комплексній терапії хворих із тяжким перебігом хронічного обструктивного захворювання легень дають підставу рекомендувати інфузійну терапію реосорбілактом у лікуванні хворих із легеневою недостатністю й поліцитемією. У хворих із гіпокапнією й дихальним алкалозом реосорбілакт викликає зменшення ступеня гіпокапнії та поліпшення кислотно-основного стану крові, що дозволяє рекомендувати його застосування у пацієнтів з інтерстиціальними хворобами легень у період загострень зі збільшенням ступеня гіпокапнії й дихального алкалозу.

**Ключові слова:** легенева недостатність, хронічне легеневе серце, інфузійна терапія, сорбітол, натрію лактат.

# ANNOTATION

**Gumenyuk M.I. Substantiation for application of infusion medications, containing sorbitol and sodium lactate in complex treatment of patients with respiratory failure and cor pulmonale.** – Manuscript.

Dissertation for attesting of scientific grade of Doctor of Medical sciences; specialty 14.01.27 – pulmonology. – F.G.Yanovsky National Institute of phthisiatry and pulmonology, Kyiv, 2008.

The dissertation is dedicated to the study of pharmacodynamics effects of medicines Sorbilact and Rheosorbilact in patients with respiratory failure and cor pulmonale and evaluation of the efficacy and safety of these medications in complex treatment of patients.

Diuretic effect of Sorbilact in combination with haemodilution, anti-aggregative and rheological properties, the results of clinical effectiveness study serve as a substantiation of administration of the medicine in complex therapy of patients with chronic inflammatory lung diseases, complicated by edema syndrome.

The character of pharmacodynamics properties of Rheosorbilact (the rheological effect due to haemodilution and anti-aggregative effects, decrease of blood viscosity), positive results of its clinical use in complex therapy of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease allow to recommend the infusion therapy with Rheosorbilact in patients with respiratory failure and polycytemia. In patients with hypocapnia and respiratory alkalosis Rheosorbilact decreased the level of hypocapnia and improved acid-base balance of blood. This makes it recommendable in patients with interstitial lung diseases in phase of exacerbation with associated increased hypocapnia grade and respiratory alkalosis.

**Key words:** respiratory failure, cor pulmonale, infusion therapy, sorbitol, sodium lactate.

**АННОТАЦИЯ**

**Гуменюк Н.И. Обоснование применения инфузионных препаратов на основе сорбитола и натрия лактата в комплексном лечении больных с легочной недостаточностью и хроническим легочным сердцем.** − Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.27 − пульмонология. − Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г.Яновского, Киев, 2008.

Обследовано 189 пациентов с хроническими заболеваниями легких, осложненными легочной недостаточностью и хроническим легочным сердцем.

Методы исследования: общеклинические, оценка степени одышки по шкале MRC, спирография, двухмерная эхокардиография, исследование газового состава и кислотно-основного состояния крови, определение гематокрита, лазерная агрегометрия, ротационная вискозиметрия.

Методологически работа основана на изучении фармакодинамических эффектов препаратов сорбилакт и реосорбилакт при данной патологии и исследовании эффективности и безопасности их применения в комплексном лечении больных.

В результате исследований установлено, что у больных с полицитемией и увеличением степени гемоконцентрации внутривенные инфузиии сорбилакта и реосорбилакта в дозе по 200 мл вызывают достоверное уменьшение гематокрита, при этом более выраженным гемодилюционным свойством обладает сорбилакт.

У больных с отечным синдромом препарат на основе гиперосмолярного раствора сорбитола сорбилакт вызывает активную дегидратацию тканей, что наряду с диуретическим действием вызывает его гемодилюционный эффект — уменьшение гематокрита (△Ht = –1,2±0,5; р<0,05); применение салуретика фуросемида обусловливает уменьшение жидкой фракции крови и увеличение гемоконцентрации (△Ht = +2,4±0,6; р<0,001), что сопряжено с риском микротромбообразования.

Сорбилакт и реосорбилакт оказывают гипоагрегационное действие in vitro — уменьшают спонтанную и АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов; после однократной инфузии препаратов наблюдается тенденция к снижению спонтанной агрегации тромбоцитов и достоверное уменьшение степени АДФ-индуцированной агрегации.

Результаты сравнительного изучения влияния на гемореологические показатели однократной инфузии реосорбилакта и глюкозо-инсулин-калиевой смеси показали, что реосорбилакт, в отличие от референтного препарата, вызывает достоверное уменьшение вязкости плазмы и уменьшение вязкости крови на отдельных скоростях сдвига.

Реологический эффект реосорбилакта включает гемодилюционное действие и уменьшение вязкости плазмы в сочетании с уменьшением агрегационной способности тромбоцитов; референтный препарат класса низкомолекулярных декстранов реополиглюкин вызывает выраженный гемодилюционный эффект, но вместе с тем достоверно повышает вязкость плазмы, не оказывая существенного влияния на агрегацию и деформируемость эритроцитов, агрегационную способность тромбоцитов.

У больных с интерстициальным воспалительным процессом в легких с гипокапнией и частично компенсированным алкалозом после введениия реосорбилакта наблюдается достоверное уменьшение степени гипокапнии (△РаCO2 = +1,23±0,37; р<0,001) и нормализация кислотно-основного состояния крови; после инфузии препарата отмечается уменьшение степени гипоксемии (△SаO2 = +2,00±0,91; р<0,05), что с наибольшей вероятностью связано с реологическим эффектом препарата, улучшением микроциркуляции в легких и газообмена.

Изучение безопасности применения сорбилакта при застойной недостаточности кровообращения в связи с гемодилюционным эффектом препарата и возможной перегрузкой миокарда объемом показало, что сорбилакт при внутривенном введении в дозе 400 мл у больных с декомпенсированным хроническим легочным сердцем отличается хорошей переносимостью и не вызывает клинически нежелательных явлений. Инфузия сорбилакта не вызывает отрицательных изменений функционального состояния правого и левого желудочков сердца по данным эхокардиографии.

Результаты изучения безопасности применения реосорбилакта у больных с гиперкапнией и дыхательным ацидозом в связи с потенциальной возможностью увеличения степени гиперкапнии свидетельствуют, что инфузии препарата (по 200 мл ежедневно в течение одной недели) не оказывают существенного влияния на показатель напряжения углекислого газа в крови. Вместе с тем, реосорбилакт обусловливает повышение оксигенации крови, что с наибольшей вероятностью связано с реологическим эффектом препарата, улучшением микроциркуляции в легких и газообмена.

Применение инфузионной терапии сорбилактом в комплексном лечении больных хроническим обструктивным заболеванием легких, осложненным декомпенсацией кровообращения, обусловливает увеличение суточного диуреза, исчезновение или уменьшение (в случаях тяжелой недостаточности кровообращения) периферических отеков, уменьшение одышки и цианоза, степени артериальной гипоксемии.

Диуретическое свойство сорбилакта в сочетании с гемодилюционным, антиагрегантным и реологическим эффектами, результаты изучения его клинической эффективности являются обоснованием применения препарата в комплексной терапии больных хроническими воспалительными заболеваниями легких, осложненными отечным синдромом.

Применение инфузионной терапии реосорбилактом в комплексном лечении больных с легочной недостаточностью и полицитемией обусловливает уменьшение одышки, цианоза, степени гемоконцентрации и артериальной гипоксемии.

Характер фармакодинамических свойств реосорбилакта (реологический эффект вследствие гемодилюционного и антиагрегантного действия, снижения вязкости крови), положительные результаты его применения в комплексной терапии больных с тяжелым течением хронического обструктивного заболевания легких дают основание рекомендовать инфузионную терапию реосорбилактом в лечении больных с легочной недостаточностью и полицитемией. У больных с гипокапнией и дыхательным алкалозом реосорбилакт вызывает уменьшение степени гипокапнии и улучшение кислотно-основного состояния крови, что позволяет рекомендовать его применение у пациентов с интерстициальными болезнями легких в период обострений с увеличением степени гипокапнии и дыхательного алкалоза.

**Ключевые слова:** легочная недостаточность, хроническое легочное сердце, инфузионная терапия, сорбитол, натрия лактат.