

УДК:615.451: 616.831-005.4

ПРИМЕНЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ИНФУЗИОННЫХ РАСТВОРОВ ПРИ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ С ЦЕЛЮ УЛУЧШЕНИЯ ПЕРФУЗИИ

¹Семененко А.И., ²Кондрацкий Б.А., ³Кобеляцкий Ю.Ю.¹Винницкий национальный медицинский университет им. М.И. Пирогова, Украина, Винница²ГУ «Институт патологии крови и трансфузионной медицины АМН Украины», Украина, Львов³ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днепропетровск, Украина

В опытах на крысах с модельным острым нарушением мозгового кровотока (билатеральная каротидная окклюзия) исследовали терапевтический эффект коллоидно-гиперосмолярного раствора под лабораторным кодом HAES-LX-5%, коллоидно-изоосмолярного раствора волювен и изоосмолярного 0,9% раствора NaCl в разных дозовых режимах: по 2,5; 5 и 10 мл/кг через 30 мин. после ишемии. Установлено, что ни одна из исследуемых схем введения 0,9% раствора NaCl, кроме 10 мл/кг 1 р/д, не обеспечила достоверного уменьшения летальности в критический период эксперимента относительно группы контрольной патологии ($p < 0,05$). Волювен проявлял наиболее оптимальный терапевтический эффект в дозе 5 мл/кг 1 р/д ($p < 0,05$). Максимально мощный терапевтический эффект из всех исследуемых растворов продемонстрировал HAES-LX-5% в дозе 2,5 мл/кг 2 р/д.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, 0,9% раствор NaCl, HAES-LX-5%, волювен.

Введение

Известно, что лечебные средства, которые используются для терапии острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), не всегда удовлетворяют требованиям клиницистов в связи с недостаточной эффективностью и наличием побочных эффектов, которые ограничивают их применение [4, 5, 8].

Среди лечебных мероприятий, снижающих вероятность развития ишемии головного мозга при ОНМК, большой интерес уделяют влиянию на центральную гемодинамику. При этом важное место занимает инфузионная терапия, выбор которой при заболеваниях и повреждениях головного мозга является одной из самых сложных проблем в комплексе консервативного лечения этих пациентов [2].

Из приведенных в литературе исследований невозможно однозначно сказать, что целесообразнее: создание гипер- или изоводемической гемодилюции при ОНМК. Клинические исследования изоводемической гемодилюции не показали уменьшения смертности или инвалидности при лечении ишемического инсульта. Гиперводемическая гемодилюция изучалась в рандомизированных исследованиях, которые дали противоречивые результаты [1, 7].

Современная лечебная доктрина проведения инфузионной терапии у пациентов с заболеваниями и повреждениями головного мозга предусматривает профилактику вторичных ишемических повреждений головного мозга посредством обеспечения эуволемии [4]. Эта доктрина противоречит существовавшей ранее практике ограничения жидкости пациентам с патологией мозга, основывающейся на предположении, что интенсивная терапия большими объемами жидкости с использованием кристаллоидов может усилить отек головного мозга и вызвать увеличение внутричерепного давления [1, 2, 3].

Цель данной работы – установить наличие и оценить степень терапевтического действия коллоидно-гиперосмолярного раствора под лабораторным кодом HAES-LX-5% (зарегистрирован в Украине в 2013 г. под названием Гекотон), коллоидно-изоосмолярного раствора волювен и изоосмолярного 0,9% раствора NaCl в различных дозах и схемах введения на модели острого ишемического повреждения головного мозга у крыс.

Материалы и методы

Опыты проведены на 160 нелинейных крысах-самцах массой тела 160-200 г, разделенных на

16 групп по 10 животных в каждой. Животные находились в стандартных условиях вивария, с соблюдением этических норм проведения экспериментальных исследований в соответствии с «Общими принципами работы на животных», утвержденными I национальным конгрессом по биоэтике (Киев, Украина, 2001) и Законом Украины «О защите животных от жестокого обращения» от 26.02.2006 г.

В качестве исследуемых растворов были использованы: 0,9% NaCl, HAES-LX-5% и волювен. 0,9% NaCl – кристаллоидный изоосмолярный раствор, теоретическая осмолярность которого около 308 мосмоль/л. HAES-LX-5% – коллоидно-гиперосмолярный раствор, который содержит в качестве коллоидной основы гидроксиэтилкрахмал (средняя молекулярная масса 130000 Да, степень молекулярного замещения 0,4) – 5%, а также многоатомный спирт ксилитол – 5%, натрия лактат – 1,5%, натрия хлорид – 0,8%, калия хлорид – 0,03%, кальция хлорид – 0,02%, магния хлорид – 0,01%, теоретическая осмолярность препарата – 890 мосмоль/л. Волювен – коллоидно-изоосмолярный раствор, который содержит гидроксиэтилкрахмал, степень молярного замещения – 0,4-6%, натрия хлорид – 0,9%, теоретическая осмолярность – 308 мосмоль/л.

Экспериментальное ОНМК моделировали в условиях пропофолового наркоза (60 мг/кг в/б) путем перевязки обеих общих сонных артерий. Под артерии подводили лигатуры с последующей их окклюзией через 10 мин. после выхода крыс из наркоза в состоянии легкой седации [6]. Наблюдение и фиксация количества погибших животных велись в течение 4-х суток, начиная с 1-го часа после моделирования патологического состояния (в частности, через 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 24, 36, 48, 60, 72 и 96 ч). Препараты HAES-LX-5%, волювен и 0,9% раствор NaCl вводили внутривенно в разных дозовых режимах: по 2,5; 5 и 10 мл/кг. Первое введение растворов проводили через 30 мин. после ОНМК. Животные группы контрольной патологии не получали никакой терапии (ОНМК без лечения). Эффект исследуемых веществ оценивали по средней продолжительности жизни крыс в часах и динамике показателя летальности крыс с ОНМК (в процентах).

Исследования проводились в 2 этапа. На первом этапе изучали влияние однократного введения исследуемых растворов на показатель летальности крыс в первые 12 ч ОНМК. На втором этапе наблюдения проводилась фиксация количества погибших животных в течение 4-х суток, начиная с 12 часа после

моделирования патологического состояния, причем каждая группа с маркировкой «А» получала исследуемые растворы в дозе 2,5 и 5,0 мл/кг 1 р/д, а каждая группа «Б» получала исследуемые растворы в дозе 2,5 и 5,0 мл/кг 2 р/д.

Полученные результаты обрабатывали методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента, различия показателей считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

В ходе проведенного эксперимента установлено, что билатеральная каротидная окклюзия (БКО) в группе животных, которым не проводилась фармакологическая коррекция (группа контрольной патологии), сопровождалась прогрессирующим ростом показателя летальности. Подавляющее большинство животных (70%) погибло через 9 ч после моделирования ОНМК, что можно считать критическим периодом в развитии данного патологического состояния

Таблица 1 - Влияние инфузионных растворов 0,9% NaCl, HAES-LX-5% и волювена на летальность крыс с ОНМК, n=20

№ группы	Условия опыта	Кратность введения и доза	Летальность (%) в разные сроки после моделирования ОНМК (часы)							
			1	2	3	4	5	6	9	12
1	ОНМК без лечения (контрольная патология)		0	10	10	20	30	40	70	80
2А	ОНМК +0,9% NaCl	2,5мл/кг	0	5	5	5*	20	30	60	75
2Б	ОНМК +0,9% NaCl									
3А	ОНМК + 0,9% NaCl	5,0 мл/кг	0	5	5	5*	10	20*	55	65
3Б	ОНМК + 0,9% NaCl									
4	ОНМК + 0,9% NaCl	10,0 мл/кг	0	0	0	0*	0*	30	40*	70
5А	ОНМК +HAES-LX-5%	2,5 мл/кг	0	0	0	0*	0*	10*	40*	55**
5Б	ОНМК + HAES-LX-5%									
6А	ОНМК + HAES-LX-5%	5,0 мл/кг	0	0	0	0*	0*	10*	70	80
6Б	ОНМК + HAES-LX-5%									
7	ОНМК + HAES-LX-5%	10,0 мл/кг	0	0	0	0*	50	50	60	70
8А	ОНМК + Волювен	2,5 мл/кг	5	5	5	15	25	45	65	85
8Б	ОНМК +Волювен									
9А	ОНМК +Волювен	5,0 мл/кг	0	0	0	15	15	30	45*	70
9Б	ОНМК +Волювен									
10	ОНМК +Волювен	10,0 мл/кг	0	0	0	0*	10	10	60	100

Таблица 1 - Влияние инфузионных растворов 0,9% NaCl, HAES-LX-5% и волювена на летальность крыс с ОНМК, n=10

№ группы	Условия опыта	Кратность введения и доза	Летальность (%) в разные сроки после моделирования ОНМК (часы)						
			12	24	36	48	60	72	96
1	ОНМК без лечения (контрольная патология)		80	90	90	90	90	90	90
2А	ОНМК +0,9% NaCl	2,5мл/кг 1 р/д	70	90	90	90	90	90	90
2Б	ОНМК +0,9% NaCl	2,5 мл/кг 2 р/д	80	80	80	80	80	80	80
3А	ОНМК + 0,9% NaCl	5,0 мл/кг 1 р/д	70	90	90	90	90	90	90
3Б	ОНМК + 0,9% NaCl	5,0 мл/кг 2 р/д	60	80	100	100	100	100	100
4	ОНМК + 0,9% NaCl	10,0 мл/кг 1 р/д	70	90	90	90	90	90	90
5А	ОНМК +HAES-LX-5%	2,5 мл/кг 1 р/д	60*	70*	80	80	80	80	80
5Б	ОНМК + HAES-LX-5%	2,5 мл/кг 2 р/д	50*	50*	60*	60**	60**	60**	60**
6А	ОНМК + HAES-LX-5%	5,0 мл/кг 1 р/д	70	70*	90	90	90	90	90
6Б	ОНМК + HAES-LX-5%	5,0 мл/кг 2 р/д	90	90	90	90	90	90	90
7	ОНМК + HAES-LX-5%	10,0 мл/кг 1 р/д	70	90	90	90	90	90	90
8А	ОНМК + Волювен	2,5 мл/кг 1 р/д	90	90	90	90	90	100	100
8Б	ОНМК +Волювен	2,5 мл/кг 2 р/д	80	80	80	80	80	80	80
9А	ОНМК +Волювен	5,0 мл/кг 1 р/д	60*	60*	60*	70*□	70*□	70*□	70*□
9Б	ОНМК +Волювен	5,0 мл/кг 2 р/д	80	90	90	90	90	90	90
10	ОНМК +Волювен	10,0 мл/кг 1 р/д	100	100	100	100	100	100	100

(табл. 1). Через 12 ч погибло 80% крыс контрольной группы.

Статистически значимые различия ($p < 0,05$) относительно группы контрольной патологии на фоне терапевтического применения 0,9% раствора NaCl имели место при его введении в дозах 2,5; 5,0 и 10,0 мл/кг на 4-й час наблюдения, что обеспечивало высокое выживание животных в указанный период ОНМК. В противоположность этому в группе контрольной патологии на 4-й час наблюдения летальность составляла 20%. Наиболее эффективным оказалось применение 0,9% раствора NaCl в дозе 10 мл/кг. При этом выживание животных на 9-й час наблюдения было гораздо лучшим, чем в других группах с 0,9% NaCl (летальность – 40% против 70% в контрольной группе).

Существенные терапевтические эффекты наблюдались при применении раствора HAES-LX-5% в дозах 2,5 и 5 мл/кг. В течение первых 5 часов модельного ишемического инсульта инфузия HAES-LX-5% в вышеуказанных дозах создавала существенную защиту, на что указывало полное отсутствие летальности. На 6-й час мониторинга применение раствора HAES-LX-5% в дозах 2,5 и 5,0 мл/кг по своей эффективности достоверно ($p < 0,05$) превосходило эффективность в других экспериментальных группах. В критический период ОНМК терапевтический эффект на фоне инфузии HAES-LX-5% (2,5 мл/кг) несколько понизился, о чем свидетельствовало уменьшение достоверных различий по сравнению с другими исследуемыми группами. Повышение разовой дозы HAES-LX-5% до 10 мл/кг негативно отразилось на выживании животных с модельным ОНМК.

Таким образом, анализ эффективности инфузии раствора HAES-LX-5% по показателю летальности указывает на то, что максимальное терапевтическое действие исследуемого раствора проявилось при его применении в дозе 2,5 мл/кг, которая является условно-эффективной при данном патологическом состоянии.

Мониторинг эффективности инфузии различных доз волювена показал, что наиболее оптимальный терапевтический эффект этого препарата проявился при его применении в дозах 5,0 и 10,0 мл/кг. При этом профиль летальности при дозе 5,0 мл/кг является плавным, начиная с 4 часов наблюдения, и достигает 70% летальности на 12-й час наблюдения. В дозе 10,0 мл/кг этот препарат является эффективным до 6-го часа наблюдения. По состоянию на 12 часов наблюдения летальность животных этой группы уже составила 100%.

Таким образом, по состоянию на 9-й час наблюдения наиболее эффективным оказалось применение 0,9% раствора NaCl в дозе 10 мл/кг, раствора HAES-LX-5% в дозе 2,5 мл/кг и препарата волювен в дозе 5 мл/кг (летальность была на уровне 40-45%). По состоянию на 12 час наблюдалось дальнейшее резкое увеличение летальности при применении 0,9% раствора NaCl в дозе 10 мл/кг

(с 40 до 70%), и при применении волювена в дозе 5 мл/кг (с 45 до 70%). Только использование НАЕС-LX-5% в дозе 2,5 мл/кг привело к незначительному увеличению летальности – с 40 до 55%.

Результаты второго этапа наблюдения приведены в таблице 2.

Отмечено, что увеличение кратности введения препаратов (табл. 2) практически во всех группах не привело к остановке роста летальности животных. Исключением была только одна группа животных, получавших препарат НАЕС-LX-5% в дозе 2,5 мл/кг.

Увеличение кратности введения НАЕС-LX-5% в дозе 2,5 мл/кг через каждые 12 ч. стала фактором сдерживания летальности животных. Так, на 96-й час наблюдения летальность животных (группа № 5Б) выросла всего с 50 до 60%. В отличие от этой группы, увеличение кратности введения волювена в дозе 5 мл/кг через каждые 12 ч. не имело особого влияния на выживание животных. При этом волювен в дозе 5,0 мл/кг при введении 1 р/д был значительно более эффективным (группа 9А). Также установлено, что повышение кратности введения 0,9% раствора NaCl до 2 р/д не повлияло на выживаемость животных с ОНМК в этот срок.

Выводы

1. БКО в группе животных, которым не проводилась инфузионная коррекция (группа контрольной

патологии), сопровождалась прогрессирующим ростом показателя летальности. Критическим периодом в развитии модельного ОНМК является 9 ч, когда погибло большинство животных – 70% ($p < 0,05$).

2. Ни одна из исследуемых доз и схем введения 0,9% раствора NaCl, кроме 10 мл/кг 1 р/д, не обеспечила достоверного уменьшения летальности в критический период эксперимента относительно группы контрольной патологии ($p < 0,05$).

3. Наиболее оптимальный терапевтический эффект волювен проявлял в дозе 5 мл/кг 1р/д ($p < 0,05$). Другие режимы введения волювена не обеспечивали достоверного уменьшения летальности крыс с БКО в критический период эксперимента относительно группы контрольной патологии. В дозе 10,0 мл/кг этот препарат является эффективным до 6-ти часов наблюдения.

4. В критический период эксперимента (9 ч наблюдения) все исследуемые растворы в максимально эффективных дозах и схемах введения показали приблизительно одинаковую эффективность.

5. Максимально мощные терапевтические эффекты из всех исследуемых растворов продемонстрировал НАЕС-LX-5% в дозе 2,5 мл/кг 2 р/д, при этом имел достоверные преимущества (уменьшение летальности) над растворами NaCl (10 мл/кг 1р/д) и волювена (5 мл/кг 1р/д) ($p < 0,05$).

Литература

1. Ишемический инсульт глазами анестезиолога: современные подходы к интенсивной терапии / Л. В. Усенко [и др.] – Днепропетровск, 2004. – 137 с.
2. Карзин, А. В. Особенности инфузионной терапии при острых заболеваниях и повреждениях головного мозга, сопровождающихся внутричерепными кровоизлияниями: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.37; 14.00.28 / А. В. Карзин. - Москва, 2003. - 129 л.
3. Пасечник, Г. П. Гемангиокоррекция при остром нарушении мозгового кровообращения с использованием препарата рефортан плюс / Г. П. Пасечник, Ю. М. Мартычук, А. Н. Яблунский // Боль, обезболивание и интенсивная терапия. – 2010. – №4. – С. 38 - 41.
4. Рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками (2008) Исполнительный комитет Европейской инсультной организации (ESO) и Авторский комитет ESO // Практическая ангиология. – 2008. – № 4. – С. 9-23.
5. Суслина, З. А. Ишемический инсульт: принципы лечения в остром периоде / З. А. Суслина // Нервные болезни. – 2004. – №1. – С. 14–18.
6. Boulton, A.A. Animal Models of Neurological Disease / Boulton A. A., Baker G. B., Butterworth R. F. – Totowa, New Jersey : Humana Press, 1992. – 373 p.
7. James, D. G. Stroke. A practical approach. / D. G. James, R. Camilo // Lippincott Williams & Wilkins. – 2009. – 361 p.
8. Jauch, E. C. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the AHA/ASA / E. C. Jauch [et al.] // Stroke. – 2013. – Vol. 44(3). – P. 870-947.

Literatura

1. Ishemicheskij insul't glazami anesteziologa: sovremennye podhody k intensivnoj terapii / L. V. Usenko [i dr.] – Dnepropetrovsk, 2004. – 137 s.
2. Karzin, A. V. Osobennosti infuzionnoj terapii pri ostryh zabolovanijah i povrezhdenijah golovnogogo mozga, soprovozhdajushhijhsja vnutricherepnymi krovoizlijanijami: dis. ... kand. med. nauk: 14.00.37; 14.00.28 / A. V. Karzin. - Moskva, 2003. - 129 l.
3. Pasechnik, G. P. Gemangiokorekcija pri ostrom narushenii mozgovogo krovoobrashhenija s ispol'zovaniem preparata refortan pljus / G. P. Pasechnik, Ju.M. Martynchuk, A. N. Jablunovskij // Bol', obezbolivanie i intensivnaja terapija. – 2010. – №4. – С. 38 - 41.
4. Rekomendacii po vedeniju bol'nyh s ishemicheskim insul'tom i tranzitornymi ishemicheskogo atakami (2008) Ispolnitel'nyj komitet Evropejskoj insul'tnoj organizacii (ESO) i Avtorskij komitet ESO // Prakticheskaja angiologija. – 2008. – № 4. – S. 9-23.
5. Suslina, Z. A. Ishemicheskij insul't: principy lechenija v ostrejšem periode / Z. A. Suslina // Nervnye bolezni. – 2004. – №1. – S. 14–18.
6. Boulton, A. A. Animal Models of Neurological Disease / Boulton A. A., Baker G. B., Butterworth R. F. – Totowa, New Jersey : Humana Press, 1992. – 373 p.
7. James, D. G. Stroke. A practical approach. / D. G. James, R. Camilo // Lippincott Williams & Wilkins. – 2009. – 361 p.
8. Jauch, E.C. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the AHA/ASA / E. C. Jauch [et al.] // Stroke. – 2013. – Vol. 44(3). – P. 870-947.

USE OF SOME INFUSION SOLUTIONS IN ORDER TO IMPROVE PERFUSION IN CEREBRAL ISCHEMIA IN EXPERIMENT

¹Semenenko A.I., ²Kondratskiy B.A., ³Kobelyatskiy Yu. Yu.

¹National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

²State Institution «Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine of AMS of Ukraine», Lvov, Ukraine

³Днепропетровск Medical Academy of Health Ministry of Ukraine, Dnepropetrovsk, Ukraine

The therapeutic effect of colloid-hyperosmolar solution under laboratory code HAES-LX-5%, colloid-isoosmolar solution voluven and isoosmolar 0.9% NaCl solution in different dose regimes – 2.5, 5 and 10 ml/kg 30 minutes after ischemia – was investigated in rats with the model of acute ischemic disorder of cerebral circulation (bilateral carotid occlusion). It was found that none of the studied regimens of administration of 0.9% NaCl solution did not provide significant reduction of mortality in the critical period of the experiment relative to the control group pathology ($p < 0.05$) except 10 ml/kg q.d. Voluven showed the optimal therapeutic effect at a dose of 5 ml/kg q.d. ($p < 0.05$). Maximally powerful therapeutic effect of all the tested solutions was demonstrated by HAES-LX-5% at a dose of 2.5 ml/kg b.i.d.

Key words: acute stroke, 0.9% NaCl solution, HAES-LX-5%, voluven.

Адрес для корреспонденции: e-mail: Semenenko05@gmail.com

Поступила 23.01.2015