

- фессионального образования, других категорий граждан, прошедших профессиональное обучение в различных формах. Утв. решением Общественно-государственного совета (протокол № 2 от 15. дек. 2010 г.). М.; 2010.
6. Бунятян А. А., Выжигина М. А., Сизова Ж. М. Основные направления развития послевузовского профессионального образования анестезиологов-реаниматологов. В кн. Бунятян А. А., Мизиков В. М. (ред.). Анестезиология: Нац. руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
 7. Порядок оценки и сертификации квалификаций выпускников образовательных учреждений профессионального образования, других категорий граждан, прошедших профессиональное обучение в различных формах. Утв. решением Общественно-государственного совета (протокол № 2 от 15. дек. 2010 г.). М.; 2010.
 8. Положение о формировании системы независимой оценки качества профессионального образования от 31.07.2009 № АФ-318/03, утв. Минобрнауки России и РСПП. М.; 2009.
 9. Положение об оценке и сертификации выпускников образовательных учреждений профессионального образования, других категорий граждан, прошедших профессиональное обучение в различных формах, от 31.07.2009 № АФ-317/03, утв. Минобрнауки России и РСПП. М.; 2009.
 10. Постановление Правительства Российской Федерации от 24.12.2008 г. № 1015 "Об утверждении Правил участия объединений работодателей в разработке и реализации государственной политики в области профессионального образования". М.; 2008.
 11. Егоров В. А. Признание медицинских и фармацевтических квалификаций как социальная проблема: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2010.

Поступила 10.06.12

АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ И ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012
УДК 615.272.03:616.136-089

Н. А. Трекова, В. А. Гулешов, Д. А. Гуськов, М. Н. Селезнев

ПРИМЕНЕНИЕ ТРОМЕТАМОЛА ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА БРЮШНОМ ОТДЕЛЕ АОРТЫ

ФГБУ РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского РАМН, Москва

Сравнивали результаты применения нового буферного раствора ТНАМ (трOMETамол Н, "Берлин-Хеми Менарини", трисгидроксиметиламинометамин) и натрия бикарбоната в интраоперационном периоде при операциях на брюшном отделе аорты. Выявлена эффективность трOMETамола для обеспечения стабильности кислотно-основного состояния и предупреждения возможного развития метаболического ацидоза, связанного с ишемией нижних конечностей как в интраоперационном, так и в раннем постоперационном периодах. Рекомендованный объем интраоперационного введения данного раствора составляет 500–600 мл. Средняя скорость инфузии должна составлять 2–2,5 мл/мин, или 150 мл/ч. Объем трOMETамола необходимо учитывать при расчете общего объема инфузионной терапии. ТрOMETамол не вызывает нарушений гемодинамики, изменений электролитов и глюкозы крови в отличие от натрия бикарбоната. Полученные результаты позволяют рекомендовать трOMETамол для анестезиологической практики в аортальной хирургии.

Ключевые слова: *трOMETамол, метаболический ацидоз, кислотно-основное состояние, аортальная хирургия, ишемия нижних конечностей*

"TROMETAMOL USE FOR ACID-BASE BALANCE STABILITY DURING ABDOMINAL AORTIC SURGERY"

Trekova N.A., Guleshov V.A., Guskov D.A., Seleznev M.N.

We compared new buffer solution THAM Trometamol H (Berlin-Chemie/Menarini) and sodium bicarbonate during intraoperative period in abdominal aortic surgery. The effectiveness of Trometamol for acid-base stability maintenance and metabolic acidosis associated with lower limbs ischemia prevention, during intraoperative and early postoperative period was revealed. Recommended THAM infusion volume is 500-600 ml. The average infusion rate should be 2-2,5 ml/min or 150 ml/h. The volume of Trometamol should be taken into account when calculating the total infusion volume. Trometamol does not cause haemodynamics disturbances, electrolytes and glucose changes unlike sodium bicarbonate. The obtained results allow to recommend Trometamol for anesthesiological practice in aortic surgery.

Key words: *trometamol, metabolic acidosis, acid-base status, aorta surgery, upper limb ischemia*

Поддержание нормального кислотно-основного состояния (КОС) крови при операциях на сердце и аорте составляет существенную задачу анестезиологическо-

го обеспечения [1, 7]. Факторами, компрометирующими этот параметр гомеостаза, являются исходные нарушения кровообращения, интраоперационная сердечная недостаточность, нарушение кислородно-транспортной функции крови, трансфузия донорских компонентов крови, искусственное кровообращение. Операции на брюшной аорте сопровождаются пережатием ее и развитием ишемии органов малого таза и нижних конечностей. В результате от-

Информация для контакта.

Трекова Нина Александровна — д-р мед. наук, проф., зав. отдением кардиоанестезиологии ФГБУ РНЦХ им. акад. Б. В. Петровского РАМН, Москва. E-mail: ninatrekova@mail.ru

Таблица 1
Демографические данные и виды операций ($M \pm \delta$)

Показатель	1-я группа	2-я группа
	триметамол	натрия бикарбонат
Число больных	20	20
Мужчины/женщины	19/1	19/1
Возраст, годы	64±9	63±8
Масса тела, кг	86±18	83±8
Вид операций:		
протезирование брюшного отдела аорты	7	2
бедренно-аортальное бифуркационное шунтирование	13	18
Длительность операции, мин	225±56	251±63
Длительность ишемии, мин	65±34	57±21

сутствия кровотока и доставки кислорода в эти части тела в условиях анаэробного гликолиза в крови накапливаются молочная и другие кислоты. Поступление их в общий кровоток после снятия зажима с аорты приводит к развитию метаболического ацидоза, снижению запаса буферных оснований, степень выраженности которых зависит от длительности ишемии и других факторов нарушения КОС. Развитие ацидоза сопровождается отрицательным воздействием на системы гомеостаза и приводит к снижению сократимости миокарда, повышению давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления, нарушению функции почек, сосудистого тонуса, гемостаза, клеточных мембран [2].

Наряду с этиотропным лечением и профилактикой причин, вызывающих нарушения КОС и ведущих к ацидозу, во время операции возникает необходимость применять средства для коррекции КОС и /или поддержания его параметров в нормальных пределах. Традиционно для достижения этой цели применяется натрия бикарбонат. Однако натрия бикарбонат нельзя считать идеальным средством для коррекции КОС. Раствор натрия бикарбоната эффективен для нейтрализации избытка ионов водорода, нормализации pH и коррекции ацидоза; он активно вмешивается в метаболизм, вызывая повышение парциального давления углекислого газа (pCO_2) в крови, внеклеточного натрия и осмолярности крови, способствует развитию гипокалиемии, не корректирует внутриклеточный ацидоз [4, 11, 12, 18]. Помимо этого, введение натрия бикарбоната может сопровождаться снижением коронарного перфузионного давления, сдвигом кривой диссоциации оксигемоглобина влево, что влияет на потребление кислорода клетками [8, 17]. При избыточном введении этого буферного раствора не исключено развитие парадоксального внутриклеточного ацидоза [3, 9].

Все это свидетельствует о необходимости применения альтернативных буферных растворов. В свете вышеизложенного перспективным представляется применение нового буферного раствора триметамол Н, фирмы "Берлин-Хеми Менарини", трисгидроксиметиламина, обладающего согласно его фармакологическим свойствам преимуществом по сравнению с натрия бикарбонатом [4—6, 15, 20]. Он не увеличивает pCO_2 , натрий крови, способствует диурезу, не влияет на содержание калия в плазме крови, не изменяет осмолярность крови.

Таблица 2
Интраоперационная инфузионная терапия ($M \pm \delta$)

Показатель	1-я группа	2-я группа
	триметамол	натрия бикарбонат
Кровопотеря, мл	1061±736	1650±1444
Диурез, мл	1511±578	1365±688
Перелито:		
кристаллоиды, мл	1625±533	1227±610
коллоиды, мл	836±444	940±492
Триметамол, мл	572±180 (250—1000 мл)	—
Натрия бикарбонат, мл	—	161±84
Эритроцитная масса, мл	487±234	686±259
СЗП, мл	693±296	874±386
Баланс жидкости, мл	1640±736	1365±688

Он связывает ионы водорода, корректирует и предупреждает развитие ацидоза, повышая pH как внеклеточно, так и внутриклеточно [13, 14, 16, 19]. В целом вопросы механизма действия триметамол, его фармакодинамика и фармакокинетики, а также преимущества перед раствором натрия бикарбоната в лечении метаболического ацидоза, достаточно полно освещены в отечественной и зарубежной литературе [6, 10, 14, 16, 21, 22]. Выявленные преимущества триметамол в сравнении с натрия бикарбонатом и отсутствие публикаций в нашей стране о применении триметамол для лечения и профилактики метаболического ацидоза в хирургии аорты послужили основанием для выполнения настоящей работы.

Целью работы явилось определение эффективности и безопасности применения триметамол для обеспечения стабильности КОС во время операций на брюшной аорте.

Материал и методы. В проспективное исследование были включены 40 больных в возрасте от 48 до 80 лет, оперированных на брюшной аорте, без нарушения функции почек. Данные о пациентах, распределение обследованных больных по виду оперативного вмешательства и интраоперационные данные представлены в табл. 1, 2. Больные были рандомизированно распределены на 2 группы в зависимости от примененного буферного раствора. У больных 1-й группы для поддержания и коррекции КОС был использован триметамол Н ("Берлин-Хеми Менарини", ТНАМ). У больных 2-й группы использовали 7% раствор натрия бикарбоната. В течение всей операции осуществляли инвазивный мониторинг гемодинамики, контролировали ЭКГ, температуру тела, eCO_2 , данные пульсоксиметрии. Контроль КОС, электролитов и метаболитов осуществляли с помощью аппарата ABL-800 на основных этапах операции. В состав инфузионной терапии входили: лактасол, раствор калия-магния аспарагината, хлористый калий. Поскольку целью работы было определение эффективности триметамол в поддержании КОС во время операции, нагрузочную дозу его не применяли. Триметамол инфузирвали в центральный венозный катетер со скоростью 50—300 мл/ч, скорость инфузии менялась по ходу операции и была максимальной перед снятием зажима с аорты. 7% раствор натрия бикарбоната вводили болюсно по показаниям.

Для оценки эффективности и безопасности использования триметамол изучали динамику основных показателей КОС (pH, pCO_2 , BE, SBC), электролитов (калий, натрий), метаболитов (лактат, глюкоза). Указанные параметры в артериальной крови анализировали на следующих этапах: 1-й — в начале операции, 2-й — после снятия зажима с аорты и перенесенной ишемии и 3-й — при поступлении в ОРИТ.

Таблица 3

Динамика основных показателей КОС ($M \pm \delta$)

Показатель	1-я группа			2-я группа		
	этап операции					
	исход	снятие зажима	ОРИТ	исход	снятие зажима	ОРИТ
pH, мм рт. ст.	7,39±0,05	7,41±0,06	7,40±0,05	7,39±0,03	7,40±0,05	7,40±0,1
BE, ммоль/л	-0,6±1,6	1,8±1,9	1,9±1,8*	-0,8±2,3	1,7±2,5	1,1±2,8*
p_aCO_2 , мм рт. ст.	39,5±4,5	41,7±6,5	42,6±6,8	39,6±3,1	42,1±3,1	40,9±5,7
SBE, ммоль/л	23,7±1,4	26,1±1,9	25,8±1,6	23,7±2,3	25,6±2,5	25,0±2,1

* — $p < 0,05$ между 1-м и 3-м этапами внутри группы.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с применением методов однофакторного межгруппового дисперсионного анализа: при сравнении показателей двух групп с использованием критерия Стьюдента, при межгрупповом сравнении показателей трех групп — методы множественного сравнения путем введения поправки Бонферрони. Данные вводились, сохранялись и калькулировались с помощью персонального компьютера, применялось программное обеспечение Microsoft Excel 2011 for Mac версия 14.0.0. Статистически достоверными считали отличия между сравниваемыми данными при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Из табл. 1 следует, что выделенные группы больных были сравнимы по демографическим показателям, виду и продолжительности оперативных вмешательств, длительности ишемии, связанной с пережатием аорты ниже почечных артерий. Интраоперационный период (см. табл. 2) также не отличался в группах больных по величине кровопотери, диурезу, количеству перелитых свежемороженой плазмы (СЗП) и эритроцитарной массы.

Таблица 4

Влияние количества трометамола на величину BE в конце операции ($M \pm \delta$)

Показатель	BE после ишемии		p
	< +2,5 ммоль/л ($n = 12$)	≥ +2,5 ммоль/л ($n = 6$)	
BE, ммоль/л	+0,85±1,2	+3,8±0,9	< 0,05
Объем трометамола, мл	473±80	671±106	< 0,05
Скорость введения, мл/кг/ч	2,2±1,3	2,8±0,4	< 0,05

Динамика электролитов и метаболизма по группам ($M \pm \delta$)

Показатель	1-я группа			2-я группа		
	этап операции					
	исход	снятие зажима	ОРИТ	исход	снятие зажима	ОРИТ
K, ммоль/л	3,9±0,4	4,2±0,3	3,7±0,3	3,8±0,5	4,1±0,5	3,7±0,5
Na, ммоль/л	135±2,5	131±3,2	136±2,4	135±2,3	136±4,0	141±2,0*, **
Глюкоза, ммоль/л	7,6±1,6	8,3±1,5	8,4±1,9	7,2±2,1	9,0±2,3	9,1±2,4*
Лактат, ммоль/л	1,2±0,7	2,2±1,1	3,4±2,2*	1,0±0,05	2,1±1,3	3,4±2,0*

Примечание. * — $p < 0,05$ между 1-м и 3-м этапами внутри группы, ** — $p < 0,05$ между группами.

Объем введенного трометамола колебался от 250 до 1000 мл, составлял в среднем 572 ± 180 мл, при средней длительности операции 225 ± 56 мин. Скорость инфузии препарата равнялась 2—2,5 мл/мин, или 150 мл/ч. Общий объем введенного натрия бикарбоната был равен 161 ± 84 мл. В результате инфузионной и трансфузионной терапии общий баланс жидкости в группе с трометамолом оказался на 700 мл больше, чем во 2-й группе ($p < 0,05$), частично в связи с тем, что объем трометамола превышал объем натрия бикарбоната ($p < 0,05$). Несмотря на большое количество жидкости, перелитой в группе с трометамолом, ЦВД по динамике и количественному значению по группам не различалось, составляя в конце операции 10 ± 2 мм рт. ст. в группе с трометамолом и $10,5 \pm 1,5$ мм рт. ст. во 2-й группе больных.

Из сравнительного анализа основных показателей КОС, представленных в табл. 3, очевидно, что исходные значения их в обеих группах не различались и соответствовали нормальному состоянию КОС. На фоне постоянной инфузии трометамола выявлена исключительная стабильности на протяжении всей операции pH, BE крови, отсутствие дефицита оснований по данным BE и даже тенденция к незначительному повышению SBC. Увеличение pCO_2 крови на 3 мм при поступлении в ОРИТ оказалось недостоверным. Индивидуальный анализ данных КОС показал, что ни в операционной, ни при поступлении в ОРИТ ни в одном наблюдении не отмечено развития метаболического ацидоза по данным pH, BE и SBC, включая двух больных с длительностью ишемии до 98—182 мин. Излишнее ощелачивание до BE выше +2,5 ммоль/л имело место у 7 больных. Для выявления причин развития компенсированного метаболического алкалоза проанализированы количество и скорость инфузии трометамола у больных с нормальным BE и $BE \geq 2,5$ ммоль/л (табл. 4). Из нее очевидно, что в группе больных с метаболическим алкалозом после коррекции брюшной аорты объем трометамола и скорость введения его были достоверно выше. Учитывая эту связь, можно рекомендовать начальную скорость инфузии при исходно нормальном значении КОС не выше 2 мл/кг/ч и общее количество трометамола при стандартном течении операции в пределах 500—600 мл.

В группе больных, где традиционно использовался натрия бикарбонат, отмечена стабильность показателей КОС по этапам и отсутствие различий в показателях КОС между группами. Общий объем введенного натрия бикарбоната составил 161 ± 84 мл. В табл. 5 представлена сравнительная динамика электролитов и метаболитов по группам, из которой прежде всего следует, что при одинаковой длительности ишемии в связи с пережатием аорты в обеих группах больных имело место достоверное повышение лактата крови, которое не отличалось как по средним, так и по индивидуальным значениям по группам.

Не выявлено достоверных изменений содержания калия плазмы по группам больных и между этапами. При этом количество введенного калия в группе с трометамолом составило $2,3 \pm 0,96$ г, а при использовании натрия бикарбоната — $3,3 \pm 1,2$ г. При практически одинаковых исходных значениях натрия крови по группам в динамике этого электролита имелись различия. При инфузии трометамола в пределах от 500 до 700 мл концентрация натрия плазмы крови оставалась неизменной. В группе с использованием натрия

Таблица 5

бикарбоната имело место возрастание его к концу операции с $135 \pm 2,5$ до $141 \pm 2,0$ ммоль/л даже в условиях меньшей инфузии кристаллоидов, содержащих натрия ($p < 0,05$). Сравнивая динамику показателя глюкозы по группам, следует отметить отсутствие достоверных сдвигов ее у больных, получавших во время операции трометамол. Во 2-й группе уровень глюкозы крови статистически значимо возрос с $7,2 \pm 2,1$ до $9,1 \pm 2,4$ ммоль/л ($p < 0,05$), т. е. почти на 30%.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют об успешном применении трометамола в качестве ощелачивающего раствора для поддержания стабильности КОС в течение операций на аорте. Большинство отечественных и зарубежных работ посвящено применению трометамола для коррекции метаболического ацидоза. Полученные нами результаты показывают, что трометамол может с успехом применяться и для предупреждения развития ожидаемого метаболического ацидоза при операциях. В сравнительном плане, согласно полученным данным, трометамол обладает определенными преимуществами перед традиционно используемым натрия бикарбонатом. В первую очередь это касается динамики натрия крови. Согласно данным литературы, трометамол не только не вызывает увеличения его содержания, но даже может способствовать его снижению [6, 19]. При использовании трометамола в наших исследованиях концентрация натрия не изменялась. В условиях применения натрия бикарбоната для поддержания КОС концентрация натрия крови достоверно увеличилась, что свидетельствует в пользу применения трометамола в плане стабилизации этого электролита.

Содержание калия в плазме крови было одинаковым в конце операции в обеих группах. Однако количество введенного с раствором калия требовалось меньше в группе с трометамолом ($2,3 \pm 0,96$ г против $3,3 \pm 1,2$ г; $p < 0,05$), что, возможно, объясняется тем, что трометамол вследствие вхождения в клетки может вытеснить внутриклеточный калий и тем самым уменьшать его снижение в плазме [22].

Сходная закономерность отмечается в отношении динамики глюкозы крови. В группе обследованных больных с трометамолом достоверных изменений этого метаболита не зарегистрировано, в то время как в группе больных с другим буферным основанием имело место достоверное возрастание глюкозы крови. Трометамолу свойственно усиленное высвобождение инсулина и ускорение утилизации глюкозы [23]. Эта особенность действия трометамола может быть полезной во время операции для поддержания глюкозы крови, когда уровень глюкозы может повышаться. У больных диабетом, применяющих инсулин, трометамол может уменьшить его дозы.

Можно отметить тот факт, что трометамол в составе инфузионной терапии может частично замещать кристаллоидные растворы. В его состав, помимо ощелачивающего компонента, входит калий в количестве 1,75 г на 1 л раствора и незначительное количество натрия. В этом аспекте трометамол имеет преимущество перед некоторыми кристаллоидными растворами. В изучаемой группе больных объем введенного трометамола составил $37 \pm 12\%$ от количества кристаллоидных растворов. Этот факт необходимо учитывать при расчете общего объема инфузионной терапии.

Каких-либо побочных эффектов и нежелательных явлений при применении трометамола не отмечено. Возможное местное раздражающее действие трометамола на сосуды предупреждалось применением инфузии его только через центральный венозный катетер.

ВЫВОДЫ

1. Инфузионное введение трометамола при хирургической коррекции аневризм брюшного отдела аорты по-

зволяет у 100% больных поддерживать стабильность КОС в течение всей операции и раннего послеоперационного периода и предупредить возможное развитие метаболического ацидоза в связи с ишемией нижних конечностей и органов малого таза при пережатии аорты.

2. Введение трометамола в количестве 572 ± 180 мл за 3—4 ч операции не вызывает нарушений гемодинамики, волемии, изменений натрия, калия и глюкозы крови.

3. Трометамол имеет преимущество перед натрия бикарбонатом в аспекте влияния на электролиты и глюкозу крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бараш П., Куллен Р., Стэллинг М. Клиническая анестезиология. М.: Медицинская литература; 2004.
2. Деметьева И. И. Лабораторная диагностика и клиническая оценка нарушений гомеостаза у больных в критическом состоянии. М.; 2007.
3. Марино П. Лечение лактат-ацидоза. В кн.: Интенсивная терапия. Пер. с англ. М.: ГЭОТАР Медицина; 1998. 397.
4. Салтанов А. И., Матинян Н. В., Летягин И. А. и др. Клиническая оценка лекарственного средства Трометамол при операциях в детской онкологии. Вестн. интенсив. тер. 2011; 2: 16—25.
5. Салтанов А. И., Обухова О. А. Каковы альтернативы использования бикарбоната натрия при ацидозе? Вестн. интенсив. тер. 2009; 3: 67—72.
6. Стуров Н. В. Трометамол при ацидозе: особенности применения и безопасность. Трудный пациент. (Архив) 2007; 15—16.
7. Трекова Н. А., Торшин С. В., Зацепина Н. Е., Гулеилов В. А. Применение трометамола для коррекции кислотно-основного состояния крови при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения. Трудный пациент 2011; 6: 8—13.
8. Bersin R. Cardiovascular effect of bicarbonate in patients with hypoxia and decompensation. J. Am. Coll. Cardiol. 1986; 7: 76A.
9. Bjerneroth G., Sammeli J. Effects of alkaline on cytoplasmic pH in lymphocytes. Crit. Care Med. 1994; 22: 1550—1556.
10. Clark L. The use of amino buffers in cardiovascular surgery. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1961; 92: 687—704.
11. Cooper D., Worthley L. Adverse hemodynamic effects of sodium bicarbonate in metabolic acidosis. Intensive Care Med. 1987; 13: 425—427.
12. Cuhaci B., Lee G., Ahmed S. Sodium bicarbonate and intracellular acidosis. Crit. Care Med. 2001; 29: 1088—1090.
13. Giunti C., Priouzeau F., Allemand D. et al. Effect of Tris-Hydroxymethyl Aminomethane on intracellular pH. Transl. Res. 2007; 150: 350—356.
14. Holmdahl M., Wiklund L., Wetterberg T. et al. The place of THAM in the management of acidemia in clinical practice. Acta Anaesthesiol. Scand. 2000; 44: 524—527.
15. Hoste E. et al. Sodium bicarbonate versus THAM in patients with mild metabolic acidosis // J. Nephrol. 2005; 18: 303—307.
16. Kallet R., Jasmer R., Luce J. et al. The treatment of acidosis in acute lung injury with THAM. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 16: 1149—1153.
17. Kaplan J., Bush G., Lecky J. Sodium bicarbonate and systemic hemodynamics in volunteers anaesthetized with halothane. Anesthesiology 1975; 42: 550—558.
18. Levrant I., Giunti C., Ciebiera J. et al. Initial effect of sodium bicarbonate on intracellular pH. Crit. Care Med. 2001; 29: 1033—1039.
19. Moon P., Gabor L., Gleed R. Acid-base metabolic and hemodynamic effects of sodium bicarbonate or tromethamine administration in anesthetized dogs with metabolic acidosis. Am. J. Vet. Res. 1997; 58: 771—776.
20. Nahas G. G. The pharmacology of THAM (hydroxymethyl aminomethane) // Pharmacol. Rev. 1962; 14: 447—472.
21. Wabas G., Sutin K., Fermon C. et al. Guidelines for the treatment of acidemia with THAM. Drugs 1998; 55: 517—523.
22. Wabas G. The pharmacology of THAM. Pharmacol. Rev. 1962; 14: 447—472.
23. Zaharko D. The stimulation of insulin secretion in dogs by tris (hydroxymethyl) aminomethane. Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 1968; 129 (3): 812—817.

Поступила 15.05.12