

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ВСАСЫВАНИЯ АНТИГИПОКСАНТА «БЕМИТИЛ» В УСЛОВИЯХ ПЕРИТОНИТА (КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

ПИТКЕВИЧ А.Э.*, ШМАКОВ А.П.*, СТЕБУНОВ С.С.**

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра
госпитальной хирургии*,*

*ГУ «Республиканская больница» управления делами Президента Республика Беларусь***

Резюме. Изучено всасывание антигипоксанта «Бемитил» у 64 детей с аппендикулярным перитонитом и у 34 кроликов с экспериментальным перитонитом.

Установлено, что бемитил всасывается из желудочно-кишечного тракта в кровь у детей с аппендикулярным перитонитом при энтеральной форме введения. Фармакокинетика бемитила делает возможным его применение внутрь в раннем послеоперационном периоде, хорошо сочетаясь с принципами опорожнения желудка.

Ключевые слова: бемитил, всасывание, аппендикулярный перитонит, дети.

Abstract. Antihypoxant "Bemiril" absorption was studied in 64 children with appendicular peritonitis and in 34 rabbits with experimental peritonitis.

Bemiril was shown to be absorbed from gastrointestinal tract in children with appendicular peritonitis on enteral administration. Pharmacokinetics of bemiril enables its internal use in early postoperative period, matching well with the principles of gastric emptying.

Возможность введения лекарственных средств внутрь при перитоните постоянно является предметом дискуссии между хирургами из-за имеющей место более или менее выраженной энтеральной недостаточности [2,3,4,7]. Многие из них убеждены, что возможен только парентеральный путь их введения [3,4,5,12].

Однако в последние годы появились работы, в которых высказывается противоположное мнение [6,8,9,10,11,13,14,15].

Методы

В настоящей работе изучено всасывание антигипоксанта бемитила при его энтеральном введении у 64 детей с аппендикулярным перитонитом и в эксперименте на 34 кроликах.

Эксперименты выполнены на кроликах породы шиншилла массой 2,2 – 2,8 кг, содержащихся в виварии ВГМУ на обычном рационе питания. Моделирование перитонита осуществляли под масочным эфирно-воздушным наркозом поперечным пересечением толстой кишки. Выделены следующие экспериментальные группы:

- контрольные животные – 4 кролика, у которых в стерильных условиях производили лапаротомию и ревизию органов брюшной полости. Эти животные наблюдались в течение 48 часов с последующим выведением из эксперимента передозировкой нембутала и забором материала для гистологических исследований;
- 8 кроликов после моделирования перитонита наблюдались для определения продолжительности жизни при данной модели перитонита;

- 4 кролика выведены из эксперимента через 6 часов после моделирования перитонита, 6 – через 12 часов, 6 – через 24 часа, и из 6 прооперированных животных для наблюдения на поздних сроках 4 кролика выведены из эксперимента через 48 часов.

Для гистологических исследований забирали тонкую кишку, печень, легкое, сердце. Материал фиксировали и сохраняли в 10% нейтральном формалине. Используются методы окраски гематоксилин-эозином и галлоцианином-пикрофуксином. Средняя продолжительность жизни животных после моделирования перитонита составила $19,4 \pm 5,3$ часа. Первые животные погибали через 5 часов после моделирования, 4 кролика пережили 48 часов.

У животных опытных групп изучение всасывания бемитила производили через 6, 12, 24 и 48 часов после моделирования перитонита. После дачи бемитила и забора крови для определения его концентрации животные были выведены из эксперимента в целях забора материала для гистологических исследований. Для введения в организм бемитил, в дозе 50 мг/кг, пинцетом помещался на корень языка кролика с последующим спонтанным проглатыванием. Кровь для определения концентрации бемитила производили через 1 час путем пункции краевой вены уха иглой в стеклянную пробирку.

Изучение всасывания бемитила осуществлено у интактных животных (контрольная группа) и в 4 опытных группах при перитоните. В качестве животных контрольной группы использованы интактные кролики, которым в последующем после тестирования всасывания бемитила через 1 неделю была проведена лапаротомия. Через 48 часов после операции данные животные были использованы после забоя для изучения структурных изменений после контрольной лапаротомии.

Концентрацию бемитила в крови оценивали оригинальным методом жидкостной хроматографии, разработанным А.Н.Алексеевым и соавторами.[1]

Всасывание бемитила исследовали у 64 детей с аппендикулярным перитонитом, находившихся на лечении в клинике детской хирургии ВГМУ в 2001-2002 гг.

Распространенность перитонита оценивалась по классификации В.С. Маята, В.Д. Федо-

рова (1970г.), стадийность процесса – по классификации К.С.Симоняна.

Таким образом, местный отграниченный перитонит выставлен у 17,2%, неотграниченный – у 42,2%, диффузный – у 25%, разлитой – у 15,6% больных.

Реактивная фаза имела место у 71,2%, токсическая – у 28,8% детей.

Бемитил назначался детям в комплексе с общепринятыми методами лечения. Суточная доза препарата у детей с аппендикулярным перитонитом определялась из расчета 10 мг/кг массы и давалась в два приема (8.00 и 18.00) внутрь в течение 5 дней.

Удаление желудочного содержимого в послеоперационном периоде через 4 – 6 часов позволяет, по нашему мнению, сохранить оптимальные условия для полноценного всасывания препарата из верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Кровь для определения концентрации бемитила у детей забирали через 40 минут после приема первой дозы препарата. Второе исследование выполняли на 3 сутки, третье - на 6 сутки после операции, т.е. в первые сутки после прекращения приема препарата.

Данные, полученные в результате исследований, подвергались первичному и вторичному статистическому анализу.

Результаты

Морфологические исследования у экспериментальных животных свидетельствовали о нарастающих по мере увеличения сроков перитонита значительных структурных изменениях в жизненно важных органах: печени, легких, миокарде. Начиная с 12 часового срока разлитого перитонита, отмечается генерализация септического процесса.

Описанные морфологические изменения во внутренних органах позволили считать, что перитонит продолжительностью 6 часов соответствует клинической реактивной, 12 часов – токсической, 24 часа и более – терминальной фазе.

Общей закономерностью является факт всасывания бемитила на всех стадиях экспериментального перитонита со значительным снижением интенсивности его поступления из же-

Таблица 1

**Концентрация бемитила в крови (мкг/мл) кроликов
через 1 час после его введения внутрь в дозе 50мг/кг**

Интактные животные M±σ	Экспериментальный перитонит			
	6 часов (n=4) M±σ	12 часов (n=6) M±σ	24 часа (n=6) M±σ	48 часов (n=3) M±σ
4,15±0,10 100,0 %	4,36±0,19 105,1 %	3,85±0,18* 92,8%	2,17±0,29* 52,3%	1,28±0,26* 30,8%

Примечание: p<0,05 - по отношению к интактным животным.

лудочно-кишечного тракта в кровь в терминальной фазе перитонита (по сравнению с интактными животными на 24 и 48 часах соответственно 52,3% и 30,8%). В реактивной и начальном периоде токсической фаз всасывание по отношению к контрольным интактным животным сохраняется практически в полном объеме. Через 6 часов от момента моделирования перитонита концентрация бемитила в крови через 1 час после введения даже выше на 5,1 % по сравнению с контролем. Это в определенной степени может быть связано как с ускорением его переноса в кровь в связи с реактивной гиперемией органов желудочно-кишечного тракта, обусловленной начальным периодом воспаления брю-

шины, так и со снижением интенсивности биотрансформации в связи с имеющимися место дистрофическими изменениями гепатоцитов. На поздних стадиях экспериментального перитонита (24 и 48 ч) снижение нарастания концентрации бемитила в крови наиболее вероятно связано со значительными деструктивными изменениями слизистой оболочки и нарушениями кровообращения в слизистой и подслизистом слое тонкой кишки.

Очевидно, что в реактивную фазу концентрация препарата в организме достоверно нарастает по мере длительности его применения с 0,84 до 0,87(на 3,5%) при местном, с 0,78 до

Таблица 2

**Концентрация бемитила в крови у детей с аппендикулярным
перитонитом в реактивной фазе (мкг/мл)**

Послеоперационный период	Распространенность перитонита		
	Местный (n=28) M±σ	Диффузный (n=9) M±σ	Разлитой (n=6) M±σ
1-е сутки	0,84±0,028*	0,78±0,029*	0,36±0,035*
3-и сутки	0,87±0,022	0,85±0,023	0,49±0,029*
6-е сутки	0,09±0,02*	0,07±0,018*	0,07±0,027*

Примечание: p<0,05 - по отношению к первым суткам.

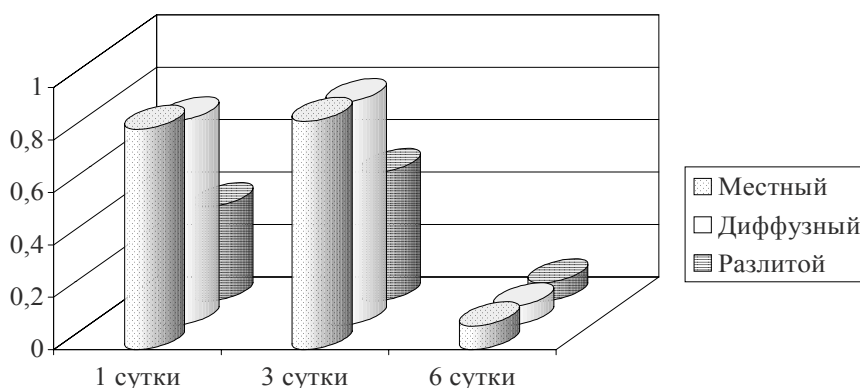


Рис. 1. Динамика концентрации бемитила в крови
у детей с аппендикулярным перитонитом в реактивной фазе.

0,85 (на 8,3%) при диффузном, с 0,36 до 0,49 (на 26,6%) мкг/мл при разлитом перитоните. Более того, в зависимости от распространенности процесса, уменьшается всасываемость с 0,84 при местном, 0,78 (на 7,15%) при диффузном, до 0,36 (на 57,15%) мкг/мл при разлитом перитоните в первые сутки, соответственно с 0,87; 0,85 (на 2,3%); до 0,49 (на 43,68%) мкг/мл. В первые сутки после отмены бемитила (шестые сутки) концентрация его в крови при всех формах перитонита резко снижается (от 0,09 до 0,07 мкг/мл).

Прослеживается закономерность в том, что чем более распространен воспалительный процесс в брюшной полости в реактивную фазу, тем хуже идет процесс всасывания препарата. По всей видимости, это указывает на нарастание синдрома энтеральной недостаточности. Интересен и тот факт, что поступление препарата в кровь при его длительном применении на фоне нарастания энтеральной недостаточности, связанной с нарастанием распространенности процесса, увеличивается (с 3,5% при местном, 8,3% при диффузном, до 26,6% при раз-

литом перитоните).

Данные о всасывании бемитила у больных аппендикулярным перитонитом в токсическую фазу представлены ниже.

В токсическую фазу концентрация препарата в организме достоверно нарастает по мере длительности его применения с 0,71 до 0,74 (на 4,6%) при местном, с 0,65 до 0,71 (на 8,46%) при диффузном, с 0,30 до 0,39 (на 23,8%) мкг/мл при разлитом перитоните. Более того, в зависимости от распространенности процесса, уменьшается всасываемость с 0,71 при местном, 0,65 (на 8,46%) при диффузном, до 0,30 (на 57,75%) мкг/мл при разлитом перитоните в первые сутки, соответственно с 0,74; 0,71 (на 4,06%); до 0,39 (на 45,08%) мкг/мл. В первые сутки после отмены бемитила (шестые сутки) концентрация его в крови при всех формах перитонита также резко снижается (от 0,08 до 0,05 мкг/мл).

Аналогичные реактивной фазе закономерности выявлены и для токсической фазы перитонита (с 4,6% при местном, 8,46% при диффузном, 23,8% при разлитом перитоните).

Сравнение результатов всасывания беми-

Таблица 3

**Концентрация бемитила в крови у детей
с аппендикулярным перитонитом в токсической фазе (мкг/мл)**

Послеоперационный период	Распространенность перитонита		
	Местный (n=10) M±σ	Диффузный (n=7) M±σ	Разлитой (n=4) M±σ
1-е сутки	0,71±0,02*	0,65±0,03*	0,30±0,017*
3-и сутки	0,74±0,032*	0,71±0,028	0,39±0,033*
6-е сутки	0,08±0,02*	0,06±0,016	0,05±0,034

Примечание: p<0,05 - по отношению к первым суткам

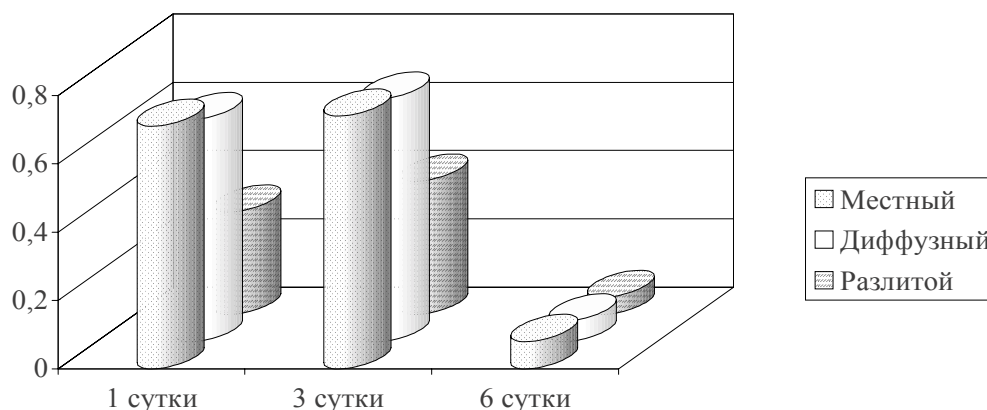


Рис. 2. Динамика концентрации бемитила в крови у детей с аппендикулярным перитонитом в токсической фазе.

тила в реактивную и токсическую фазу перитонита выявило общую тенденцию к снижению. Так, в первые сутки при местном перитоните концентрация препарата в крови уменьшилась на 15,48%, при диффузном – на 16,67%, при разлитом – на 16,67%. На третьи сутки соответственно на 14,95%, 16,48% и 20,41%. В среднем на 16,27% в первые сутки и 17,27% - во вторые.

Обсуждение

Сопоставление результатов определения концентрации бемитила в крови у детей с аппендикулярным перитонитом и его всасывания при экспериментальном перитоните позволяет выявить общие закономерности.

На всех клинических стадиях перитонита (в эксперименте и клинике) сохраняется способность поступления бемитила, принятого вовнутрь, в кровь. В терминальной фазе перитонита его всасывание сохраняется на уровне 30,8% по отношению к интактным животным. При реактивной и токсической клинических фазах перитонита процесс его переноса из желудочно-кишечного тракта в кровь сохраняется в полном соответствии с результатами, полученными у интактных животных.

Утяжеление модели перитонита в эксперименте, его течение в клинике снижают способность желудочно-кишечного тракта к всасыванию бемитила.

Выводы

1. Фармакокинетика бемитила делает возможным его применение внутрь в раннем послеоперационном периоде, хорошо сочетаясь с принципами опорожнения желудка.

2. Установлено, что бемитил всасывается из желудочно-кишечного тракта у детей с аппендикулярным перитонитом при энтеральной форме введения.

3. Концентрация бемитила в плазме крови зависит от степени распространенности процесса и клинической фазы перитонита. Нарушение всасывания нарастает по мере прогрессирования процесса (от 7,15% до 8,46% при диффузном, от 57,15% до 57,75% при разлитом по сравнению с местным). В токсическую фазу, по сравнению с реактивной, в среднем всасывание снижается на 16,27% в первые и 17,27%

на третьи сутки.

4. Результаты сопоставления экспериментальных и клинических данных всасывании бемитила позволили выявить их полное соответствие.

5. В терминальной фазе перитонита у экспериментальных животных имеет место снижение поступления бемитила в кровь на 69,2%.

6. Курсовое назначение бемитила детям с аппендикулярным перитонитом обеспечивает стабильное поддержание его концентрации в крови.

7. Через одни сутки после отмены препарата после его пятидневного курса в крови сохраняются его следовые концентрации.

Литература

1. Алексеев А.Н., Жебентяев А.И., Питкевич Э.С. «Сорбционное выделение и хроматографическое определение бемитила и томерзола в биологических жидкостях». Инструкция на метод. Утверждена 9.04.2002г. № 123-1001.- Витебск, 2001.- 12 с.
2. Алексеев С.А., Гаин Ю.М., Шахрай С.В. Интестинальные лекарственные композиции для поэтапной коррекции кишечного гомеостаза при перитоните. // Новые лекарственные средства: синтез, технология, фармакология, клиника.: Тез.докл.-Минск, 2001.- С.4.
3. Баиров Г.А., Рошаль Л.М.. Гнойная хирургия у детей.- Ленинград: Медицина, 1991. - С.268.
4. Исаков Ю.Ф., Степанов Э.А., Красовская Т.В. Абдоминальная хирургия у детей: Руководство. - Москва: Медицина, 1988. - 240 с.
5. Исаков Ю.Ф., Михельсон В.А., Штатнов М.К. Инфузионная терапия и парентеральное питание в детской хирургии.- Москва: Медицина, 1985.- 288 с.
6. Кирковский В.В., Третьяк С.И., Мерзляков А.Е., Руммо О.О. Коррекция интраинтестинального статуса у больных с распространенным перитонитом // Хирургия.-2000.-№9.-С.11-15.
7. Косинец А.Н. Комплексное лечение перитонита: Метод. рекомендации МЗ РБ.- Минск, 1994.- 27 с.
8. Курыгин А.А., Селиванов Е.А., Ханевич М.Д., Слепнев Л.В. Использование инфузионных антигипоксантных растворов в лечении разлитого перитонита // Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы: Тез.докл. - Санкт-Петербург, 1994. - С. 128.
9. Лаберко Л.А., Кузнецов И.А., Аронов Л.С и др. Коррекция проявлений синдрома энтеральной недостаточности при распространенном перитоните // Хирургия.- 2004.- №9. – С.25-28
10. Македонская Т.П., Пахомова Г.В., Попова Т.С. и др. Лечение синдрома кишечной недостаточности у больных перитонитом // Хирургия.- 2004. - №10.- С.31-33.

11. Мухтаров Э.Г. Сравнительная оценка методов лечения перитонита у детей // Детская хирургия. - 2000. - № 5. - С. 11.
12. Рошаль Л.М., Чернышева Т.А., Багаев В.Г. и др. Ранняя желудочная зондовая коррекция в лечении синдрома кишечной недостаточности при аппендикулярном перитоните у детей // Настоящее и будущее детской хирургии: Матер. юбилейной конф. детских хирургов, посвященной 70-летию кафедры хирургических болезней детского возраста РГМУ. – Москва, 2001. - С. 225.
13. Стебунов С.С., Лызиков А.Н., Питкевич Э.С.. Коррекция резистентности организма при разлитом гнойном перитоните в эксперименте // Инфекция в хирургии: Тез. Пленума проблемной комиссии. - Витебск, 1992. – С. 55 - 56.
14. Ханевич М.Д., Ларин Ю.А. Внутрикшечное введение антиоксидантов и актопротектора при лечении перитонита и кишечной непроходимости // Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы: Тез.докл.- Санкт-Петербург, 1994. - С. 222.
15. Хрупкин В.И., Ханевич М.Д., Шестопапов А.Е., Староконь П.М. Энтеральная терапия синдрома кишечной недостаточности у больных перитонитом // Хирургия.- 2003.- №6. – С.16 – 19.

*Поступила 30.12.2004 г.
Принята в печать 30.12.2004 г.*

Издательство Витебского государственного медицинского университета

Бурак Г.Г. **Функциональная анатомия нервной системы: курс лекций.** – Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. – 225 с.

Kuntsevich Z.S. **Study Guide on General Chemistry: учебно-методическое пособие.** – Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. – 68 с.

Глушанко В.С., Плиш А.В. **Медико-социальная экспертиза: учебно-методическое пособие.** – Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. – 103с.

Кунцевич З.С. Горбатов В.В. **Руководство к лабораторно-практическим занятиям по общей и неорганической химии: учебно-методическое пособие.** – Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. – 80 с.

Латовская С.В. **Методические материалы для подготовки к лабораторно-практическим занятиям по органической химии для студентов 2 курса фармфакультета (ч.2): учебно-методическое пособие.** – Витебск: изд-во ВГМУ, 2004. – 92 с.