

**ОПИСАНИЕ
ИЗОБРЕТЕНИЯ
К ПАТЕНТУ**
(12)

РЕСПУБЛИКА БЕЛАРУСЬ

(19) **ВУ** (11) **5194**

(13) **С1**

(51)⁷ А 01N 1/02



НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ
СОБСТВЕННОСТИ

(54) **СОСТАВ ДЛЯ КОНСЕРВАЦИИ АУТОВЕНОЗНЫХ
ТРАНСПЛАНТАТОВ**

(21) Номер заявки: а 19990329

(22) 1999.04.06

(46) 2003.06.30

(71) Заявитель: Государственное высшее учебное учреждение "Гродненский государственный медицинский университет" (ВУ)

(72) Авторы: Иоскевич Николай Николаевич; Караедова Людмила Михайловна; Лис Руслан Евгеньевич (ВУ)

(73) Патентообладатель: Государственное высшее учебное учреждение "Гродненский государственный медицинский университет" (ВУ)

(57)

Состав для консервации аутовенозных трансплантатов, содержащий гепарин, отличающийся тем, что дополнительно включает глицин, цитрат калия, глюкозу, сульфат магния семиводный, маннитол, аденозинтрифосфорную кислоту, гентамицин, дексаметазон, инсулин, верапамил при следующем соотношении компонентов на 1 л состава:

| | |
|-------------------------------------|-----------------|
| гепарин, ЕД | 25 |
| глицин, ммоль | 15 |
| цитрат калия, ммоль | 35 |
| глюкоза, ммоль | 30 |
| сульфат магния семиводный, ммоль | 40 |
| маннитол, ммоль | 15 |
| аденозинтрифосфорная кислота, ммоль | 5 |
| гентамицин, ЕД | 2×10^6 |
| дексаметазон, мг | 16 |
| инсулин, ЕД | 80 |
| верапамил, мг | 10 |
| вода дистиллированная | остальное. |

(56)

Гришин И.Н. и др. Клиническая ангиология и ангиохирургия. - Мн.: Вышэйшая школа, 1981. Ч. 2. - С.152-153.

RU 2083105 С1, 1997.

US 4920044 А1, 1990.

WO 96/182293 А1.

Изобретение относится к области медицины, а именно к реконструктивной хирургии магистральных артерий нижних конечностей, а также коронарных артерий, и может использоваться для сохранения аутовенозных шунтов непосредственно на операции в промежутке времени от выделения из ложа до имплантации в сосудистое русло.

ВУ 5194 С1

Необходимость в разработке подобного состава возникла в связи с большой распространенностью шунтирующих операций в хирургии магистральных артерий нижних конечностей (55-78 %) и венечных артерий (80-95 %) (Евангелопулос Н., Остапчук С., Криан А. Одновременные операции на сонных артериях и открытом сердце//Ангиология и сосудистая хирургия. - 1997. - № 2. - С. 68-73).

В неблагоприятных исходах аутовенозных шунтирующих операций ведущая роль принадлежит изменению морфологического состояния аутовенозного трансплантата в процессе его хранения непосредственно в ходе операции до имплантации в артериальное русло. Указанный промежуток времени составляет 1,5-2 ч.

Наиболее близким к предлагаемому является гепаринизированный раствор натрия хлорида: 5 тыс ЕД гепарина на 200 мл 0,9 % раствора натрия хлорида (Гришин И. Н., Савченко А. Н. Клиническая ангиология и ангиохирургия. - Минск. - 1981. - Ч. 2. - С. 148-157). Однако в аутовене, хранящейся в данном растворе, нарушено протекание окислительно-восстановительных реакций, кроме того, трансплантат не имеет антибактериальных свойств.

Задача изобретения - повысить качество сохранности аутовенозных трансплантатов.

Поставленная задача достигается приготовлением многокомпонентного раствора, позволяющего снизить интенсивность течения в аутовенозных трансплантатах дистрофических процессов в промежутке времени от выделения из ложа до имплантации в сосудистое русло.

Предлагаемый раствор содержит:

- 1) глицин - 15 ммоль/л;
- 2) цитрат калия - 35 ммоль/л;
- 3) глюкозу - 30 ммоль/л;
- 4) магния сульфат семиводный - 40 ммоль/л;
- 5) маннитол - 15 ммоль/л.

Доводят его рН до 7,4 калий фосфатным буфером, а затем расфасовывают в емкости по 50 мл, закатывают их и подвергают лиофильной сушке.

Непосредственно перед операцией *ex tempore* к сухому остатку добавляют:

- 1) кислоту аденозинтрифосфорную - 5 ммоль/л;
- 2) гентамицин - 2 000 000 ЕД/л;
- 3) дексаметазон - 16 мг/л;
- 4) инсулин - 80 ЕД/л;
- 5) верапамил - 10 мг/л;
- 6) гепарин - 25 тыс ЕД/л.

Объем состава доводят до 50 мл дистиллированной водой для инъекций.

Необходимость включения в состав консервирующей среды нескольких препаратов объясняется их специфическими влияниями на течение в стенке аутовенозных шунтов биохимических процессов:

1) глицин - оказывает мембранстабилизирующее действие на клеточные структуры аутовенозного шунта (Schilling M.K. et al. Membrane stabilizing effects of glycine during kidney cold storage and reperfusion//Transp. Proceedings. - V. 23. - N5. - P. 2387-2389).

2) цитрат калия - является энергетическим субстратом (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - Мн., 1987. - Ч. 2. - С. 434).

3) глюкоза - является энергетическим субстратом (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - Мн., 1987. - Ч. 2. - С. 130).

4) Сульфат магния - ионы магния участвуют в активировании ферментных систем (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - Мн., 1987. - Ч. 1. - С. 77).

5) маннитол - обладает антиоксидантным влиянием (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - Мн., 1987. - Ч. 1. - С. 431).

ВУ 5194 С1

6) кислота аденозинтрифосфорная - стимулирует образование в стенке аутовены цАМФ, накопление которого предотвращает спазм вены; освобождаемая при ее распаде энергия идет для поддержания синтетических процессов в клетках вены (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - Мн., 1987. - Ч. 2. - С. 125).

7) гентамицин - оказывает широкое бактериостатическое действие в отношении многих грамотрицательных и грамположительных микробов (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - Мн., 1987. - Ч. 2. - С. 213).

8) дексаметазон - обладает противовоспалительным, десенсибилизирующим и антиаллергическим действием (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - Мн., 1987. - Ч. 1. - С. 499).

9) инсулин - усиливает усвоение глюкозы тканями аутовены, облегчает проникновение глюкозы в клетку (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - Мн., 1987. - Ч. 1. - С. 480).

10) верапамил - блокатор кальциевых каналов (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - Мн., 1987. - Ч. 1. - С. 373).

11) гепарин - придает раствору антикоагулянтные свойства (Машковский М.Д. Лекарственные средства. - Мн., 1987. - Ч. 2. - С. 65).

Указанные концентрации препаратов являются оптимальными, т.к. более низкая их концентрация к необходимому эффекту не приводит, а более высокая не улучшает его. Доведение рН раствора до 7,4 объясняется необходимостью помещения аутовены в среду близкую к рН ее ложа - т.е. рН 7,4. Объем расфасованной среды равный 50 мл наиболее удобен для помещения в нее аутовены после выделения из ложа. Проведение лиофильной сушки раствора позволяет сохранять его стерильность до 6 мес. без изменения активности и концентрации составляющих его ингредиентов.

В таблице показан уровень окислительно-восстановительных ферментов в цитоплазме эндотелиальных клеток аутовен нижних конечностей человека после двухчасовой экспозиции в опытном и контрольном консервирующих растворах, а также в интактной вене.

Уровень окислительно-восстановительных ферментов в цитоплазме эндотелиальных клеток вен нижних конечностей человека после двух часов экспозиции в изучаемых растворах

| Фермент | Изучаемая группа | Уровень оптической плотности | % к контролю |
|-------------------------|------------------|------------------------------|--------------|
| NAD·H ₂ -ДГ | опыт | 516±63,6 ^{*/**} | 121 |
| NAD·H ₂ -ДГ | контроль | 412 ± 26,3 | |
| NAD·H ₂ -ДГ | интактная вена | 560±40,3 | |
| ЛДГ | опыт | 388±35,1 ^{*/**} | 132 |
| ЛДГ | контроль | 264±32,7 | |
| ЛДГ | интактная вена | 400±26,8 | |
| NADP·H ₂ -ДГ | опыт | 292±24,0 ^{*/**} | 124 |
| NADP·H ₂ -ДГ | контроль | 224±14,7 | |
| NADP·H ₂ -ДГ | интактная вена | 321±25,7 | |
| G-6-P-ДГ | опыт | 166±15,7 ^{*/**} | 123 |
| G-6-P-ДГ | контроль | 128±8,6 | |
| G-6-P-ДГ | интактная вена | 186±11,8 | |

Примечание:

NAD·H₂-ДГ-NAD·H₂ – дегидрогеназа;

ЛДГ – лактатдегидрогеназа;

NADP·H₂-ДГ-NADP·H₂-дегидрогеназа;

G-6-P-ДГ - глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа;

ВУ 5194 С1

* - различия с интактной веной не достоверны ($p > 0,5$)

** - различия с контролем достоверны ($p < 0,01$).

Из табл. 1 видно, что хранение аутоvenes в заявляемой среде позволяет стабилизировать в ее эндотелии уровень окислительно-восстановительных ферментов, который достоверно превышает аналогичные параметры при хранении аутоvenes в контрольном растворе, описанном в прототипе. Кроме того, вводимый в предлагаемую среду антибиотик придает ей антибактериальные свойства.

Пример.

Больной В., 48 лет. Находился на лечении в сосудистом отделении клиники с диагнозом: облитерирующий атеросклероз, окклюзия левой поверхностной бедренной артерии в средней трети, хроническая артериальная недостаточность II стадии. В виду безуспешности консервативного лечения произведена операция общеподколенной аутоvenозное шунтирование.

Во время операции вена хранилась в заявляемом растворе. Через 2 ч экспозиции уровень $\text{NAD}\cdot\text{H}_2$ -ДГ в ее цитоплазме составил 570,0, $\text{NADP}\cdot\text{H}_2$ -ДГ - 310, ЛДГ - 410, G-6-P-ДГ - 183. Послеоперационный период протекал гладко. Раны зажили первично. При выписке пациента на амбулаторное лечение, а также во время обследования через 3 и 6 мес. четко определялась пульсация на артериях стопы.

Предлагаемый раствор использован при хирургическом лечении 5 больных. У всех из них отмечен положительный результат в ближайшем (3 мес.) и отдаленном (6 мес.) послеоперационном периодах: отсутствуют инфекционные осложнения и тромбоз аутоven.

Таким образом, заявляемый состав для консервации аутоvenозных трансплантатов действительно позволяет повысить качество сохранности венозных шунтов, стабилизировать течение в аутоvene окислительно-восстановительных реакций, обладает антибактериальными свойствами.

Заявляемый состав не сложен в приготовлении, не дорог, способен долго храниться и может использоваться в любой хирургической клинике.