

V.V. Nikonov, K.I. Lyzogub, S.V. Kursov, O.E. Feskov

Perfusion Index as the Supplemental Tool for Urgent Blood Loss Estimating

Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education

Introduction. Perfusion index (PI) reflecting the intensity of peripheral blood flow is considered as a component of an urgent estimation of the state of the patients. It contributes to the assessment of shock severity, hemorrhage and to the indication of the risk of the complications emergence caused by the tissue hypoperfusion. There search **aims** at studying PI value at the patients with polytrauma at a nearly hospital stage as well as the correspondence of PI to the severity of a wound shock and hemorrhage.

Materials and methods. There have been examined 68 patients with polytrauma with the symptoms of a wounds hock at an early hospital stage. The indices of central hemodynamics and the saturation of capillary blood with oxygen with the PI value have been determined according to the Masimo company techniques.

Results. The rehas been revealed that the PI reduction degree corresponds to the hemorrhage and hypovolemic shock severity. At the volume of the hemorrhage of 20-35% of the total blood volume (TBV), PI value is equal to 0.6-1.5% (shock of I-II severity degree). At the hemorrhage in the volume of 35-40% of TBV and more, PI index falls within 0.25-0.5% (shock of III-IV severity degree). When the hemorrhage does not exceed 15% of TBV and the shock symptoms are absent, PI index usually reaches the level of 1.5-2.0%. The refore, PI can be a complementary instrument in an urgent assessment of the hemorrhage severity. How ever it is necessary to remember that PI value is determined not only with TBV but with the cardiac efficiency and the tonus state of peripheral vessels under the condition of a severe stress reaction as well.

Key words: perfusion Index, severity, blood loss, supplemental tool, urgent.

Відомості про авторів:

Ніконов Вадим Володимирович – д. мед. н., професор, завідувач кафедри медицини невідкладних станів та медицини катастроф Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Курсов Сергій Володимирович – професор кафедри медицини невідкладних станів і медицини катастроф Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктор медичних наук, лікар-анестезіолог вищої категорії. Адреса: Харків, пров. Самеровський 3-Є, тел.: (057) 349-83-65.

УДК 615.256.4:547.816.3]:340.627

Л.І. Осипчук, І.Й. Галькевич

ВПЛИВ pH СЕРЕДОВИЩА НА ІЗОЛЮВАННЯ СИЛДЕНАФІЛУ З ПЛАЗМИ Н-КЛИНОПТИЛОЛІТОМ

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Мета. Розробити оптимальні умови ізолювання силденафілу з плазми крові методом твердофазної екстракції модифікованим клиноптилолітом. Вивчити вплив pH середовища проби на ступінь вивільнення препарату.

Методи і матеріали. Оптимальні умови виділення силденафілу розробляли на модельних сумішах, що містили 2 мл плазми крові, в які вносили різні кількості препарату (від 15 до 50 мкг). Екстракція твердою фазою проводилась у статичних та динамічних умовах. Через Н-клиноптилоліт пропускали проби плазми з різним

значенням рН. Опрацьовано умови кондиціонування сорбенту. Оптимальним елюентом є 5% розчин аміаку в 96% етанолі. Кількісне визначення виділеного силденафілу проводили методом УФ-спектрофотометрії.

Результати. Встановлено, що питомий показник поглинання силденафілу в 5% розчині аміаку в 96% етанолі при 289 нм становить $235,76 \pm 2,42$. Встановлено, що з допомогою Н-клинотиліоліту з плазми (при рН 7,4) в динамічних умовах можна ізолювати до 80% силденафілу, а в статичних умовах – до 70% препарату. З кислих проб плазми ізолюється до 59% силденафілу в динамічних умовах та до 49% - в статичних умовах. З лужних проб плазми силденафіл Н-клинотиліолітом практично не ізолюється (2-4%).

Ключові слова: силденафіл, твердофазна екстракція, Н-клинотиліоліт.

Вступ. Силденафілу цитрат відноситься до інгібіторів фосфодіестерази 5-го типу, що використовується в медичній практиці для лікування еректильної дисфункції [1, 3]. Інгібітори фосфодіестерази проявляють судинорозширювальний ефект, результатом якого є зниження кров'яного тиску. Цим пояснюється властивість силденафілу посилювати гіпотензивну дію органічних нітратів. Одночасне використання цього препарату з органічними нітратами приводить до важкої гіпотензії, інколи з летальними наслідками [4]. Тому розробка нових та удосконалення вже існуючих методів ізолювання силденафілу з біологічних рідин організму є актуальним завданням. В даний час для виділення та очищення речовин широко використовується метод твердофазної екстракції (ТФЕ) [4, 6]. Перспективними сорбентами для виділення та очистки лікарських препаратів з біологічного матеріалу є природні цеоліти. Іонообмінні властивості цеолітів визначаються особливостями хімічної спорідненості іонів з кристалічною структурою цеоліту [2]. Враховуючи цей фактор ми розробили умови твердофазної екстракції силденафілу з плазми модифікованим клинотиліолітом.

Мета. Розробити оптимальні умови ізолювання силденафілу з плазми крові методом твердофазної екстракції модифікованим клинотиліолітом. Вивчити вплив рН середовища проби на ступінь вивільнення препарату.

Матеріали та методи. Використовувався клинотиліоліт із родовища с. Сокирниця Хустського р-ну Закарпатської області України. Для дослідження відібрана фракція із розміром зерен 0,22-0,23 мм. Н-клинотиліоліт отримували шляхом обробки природного цеоліту 1 М розчином HCl протягом 6 год. Після чого сорбент промивали водою до негативної реакції на хлорид-іони, висушували при 60°C та зберігали в ексикаторі. Оптимальні умови виділення силденафілу розробляли на модельних сумішах, що містили 2 мл плазми крові, в які вносили різні кількості препарату (від 15 до 50 мкг). Екстракція твердою фазою проводилась у статичних та динамічних умовах. Для цього застосовували по 0,6 г Н-клинотиліоліту. Наважку сорбенту поміщали у хімічні стакани або готували сорбційні колонки у медичних шприцах ємністю 2 мл (внутрішній діаметр 10 мм). Для виділення максимальної кількості силденафілу вивчався вплив рН плазми на ступінь ізолювання силденафілу. Для цього через сорбент пропускали модельні зразки плазми, з різними значеннями рН, що містили силденафіл.

Підготовка проби плазми: до 2 мл плазми вносили 1 мл води дистильованої і доводили до необхідного значення рН розчинами 1 М хлоридної кислоти або 0,1 М натрію гідроксиду, після чого пробу пропускали через сорбент. При проведенні досліджень у статичних умовах Н-клинотиліоліт, поміщений в хімічний стакан, кондиціонували 3мл 96% етанолу та 4мл води дистильованої.

Збовтували підготовлену пробу плазми з сорбентом протягом 10 хв, після чого промивали сорбент 4мл води та 2мл водно-етанольної суміші (1v: 1v). Для елюювання силденафілу Н-клинотилоліт двічі збовтували з 5% розчином аміаку в 96% етанолі порціями по 2мл протягом 10хв. При необхідності об'єм елюату доводили цим же розчином до 4мл. В динамічних умовах Н-клинотилоліт, що знаходився у сорбційних колонках, кондиціонували 3мл 96% етанолу та 4мл води дистильованої. Пропускали підготовлену пробу плазми з препаратом, після чого сорбент промивали 4мл води та 2мл водно-етанольного розчину (1v: 1v). Елюювали силденафіл 4мл 5% розчину аміаку в 96% етанолі. При необхідності об'єм елюату доводили цим же розчином до 4мл. Всі розчини та проби плазми через сорбційну колонку пропускали із швидкістю 1мл/хв. Також була проведена екстракція силденафілу твердою фазою з водних розчинів при рН, що відповідав максимуму екстракції препарату з плазми Н-клинотилолітом. Кількісне визначення виділеного силденафілу в елюатах проводили методом УФ-спектрофотометрії. Оптичну густину отриманих розчинів виміряли на спектрофотометрі СФ-56 при довжині хвилі 289нм (кювета 10мм).

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено, що питомий показник поглинання силденафілу ($A_{1cm}^{1\%}$) в 5% розчині аміаку в 96% етанолі при 289нм становить $235,76 \pm 2,42$. Встановлено, що Н-клинотилолітом при рН=7,4 із водних розчинів в статичних умовах сорбується 96,5-97,8% силденафілу, а в динамічних умовах - 99,7-99,9% відповідно. Із сорбенту за допомогою 5% розчину аміаку в 96% етанолі елююється до 85% силденафілу в статичних умовах і до 94,8% - в динамічних. При дослідженні проб плазми із препаратом ступінь ізолювання залежить від рН досліджуваної біологічної рідини (таблиця 1).

Таблиця 1

Результати ізолювання силденафілу з плазми Н-клинотилолітом в залежності від рН (n=5)

Проби плазми	Внесено силденафіла, мкг	Ізольовано силденафіла			
		в динамічних умовах		в статичних умовах	
		мкг	%	мкг	%
рН 2	50,0	29,5	59,0	24,5	49,0
рН 7,4	50,0	40,0	80,0	35,0	70,0
рН 10	50,0	2,0	4,0	1,01	2,0

Як показують результати, наведені в таблиці 1, при застосуванні твердофазної екстракції Н-клинотилолітом з плазми при рН 7,4 в динамічних умовах можна ізолювати до 80% силденафілу, а в статичних умовах – до 70% препарату. З кислих проб плазми ізолюється до 59% силденафіла в динамічних умовах та до 49% - в статичних умовах. З лужних проб плазми силденафіл Н-клинотилолітом практично не ізолюється (2-4%). В динамічних умовах силденафіл ізолюється у вищих кількостях (на 10-12%). Проте, частина препарату залишається у зв'язаному вигляді із білками плазми (до 20%). Вивчена залежність результатів визначення силденафілу

у пробах плазми при рН 7,4 в залежності від кількості препарату. Для цього готували модельні проби, що містили у 2мл плазми 15,0; 20,0; 30,0; 40,0 та 50,0мкг силденафіла. Дослідження проводили за описаною схемою в динамічних умовах. Результати представлені в таблиці 2.

Таблиця 2

Метрологічні характеристики УФ-спектрофотометричного методу кількісного визначення силденафілу у плазмі (n=5 для кожної із концентрацій)

Взято силденафілу, мкг	Виділено силденафілу з плазми		Метрологічні характеристики
	мкг	%	
15	11,37	75,8	$\bar{X}=77,98 \%$
20	15,22	76,1	$S=1,92$
30	23,58	78,6	$S_{\bar{X}}=0,86$
40	31,76	79,4	$\bar{X} \pm \Delta X = 77,98 \pm 2,39$
50	40,00	80,0	$\varepsilon = \pm 3,06 \%$

Висновки. Вивчено вплив рН середовища проби плазми на ступінь ізолювання силденафілу Н-клинотилолітом. Встановлено, що найвищий ступінь ізолювання спостерігається при рН=7,4, при якому в динамічних умовах із плазми виділяється до 80% силденафілу, а в статичних умовах - до 70% препарату. Для кількісного визначення виділеного силденафілу запропонований метод УФ-спектрофотометрії. Питомий показник поглинання силденафілу в 5% розчині аміаку в 96% етанолі становить $235,76 \pm 2,42$. Відносна похибка визначення силденафілу в плазмі складає $\pm 3,06\%$. Всі результати досліджень є надійними, оскільки вкладаються в границі довірчого інтервалу.

Література

1. Компедиум 2006-лекарственные препараты / под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова.-К.: Морион, 2006. – С. 2270.
2. Примиська С.О. Вивчення структури пір природніх цеолітів / Примиська С.О, Решетіловський В.П. // Восточно-Европейский журнал передовых технологий – 2013. – Т. 2, №6 – С. 62-64.
3. Andersson K.E. Mechanisms of penile erection and basis for pharmacological treatment of erectile dysfunction / K.E. Andersson // Pharmacol. Res. – 2011. – Vol. 63, №4 – P. 811-859.
4. Screening of synthetic PDE-5 inhibitors and their analogues as adulterants: analytical techniques and challenges / D.N. Patel, L. Li, C.L. Kee [et al.] // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2014. – Vol. 87, №1. – P. 176–190.
5. Time-dependent interactions of the hypotensive effects of sildenafil citrate and sublingual glyceryl trinitrate / J. Oliver, M. Debra, D. Webb // British Journal of Clinical Pharmacolog. – 2009. – Vol. 67, №4 – P. 403-412.
6. Validated UPLC-MS/MS assay for the determination of synthetic phosphodiesterase type-5 inhibitors in postmortem blood samples / P. Proença, C. Mustra, M. Marcos // J. Forensic Leg Med. – 2013. – Vol. 20, №6 – P. 655 – 658.

Л.І. Осипчук, І.І. Галькевич

Влияние pH среды на изолирование силденафила из плазмы H-клиноптилолитом

Львовский национальный медицинский университет имени Д.Галицкого

Цель. Разработать оптимальные условия изолирования силденафила из плазмы крови методом твердофазной экстракции модифицированным клиноптилолитом. Изучить влияние pH среды пробы на степень изолирования препарата.

Методы и материалы. Оптимальные условия выделения силденафила разрабатывали на модельных смесях, содержащих 2 мл плазмы крови, в которые вносили различные количества препарата (от 15 до 50мкг). Экстракция твердой фазой проводилась в статических и динамических условиях. Через H-клиноптилолит пропускали пробы плазмы с разным значением pH. Обработаны условия кондиционирования сорбента. Оптимальным элюентом является 5% раствор аммиака в 96% этаноле. Количественное определение выделенного силденафила проводили методом УФ-спектрофотометрии.

Результаты. Установлено, что удельный показатель поглощения силденафила в 5% растворе аммиака в 96% этаноле при 289 нм составляет $235,76 \pm 2,42$. Установлено, что с помощью H-клиноптилолита из плазмы (при pH 7,4) в динамических условиях можно изолировать до 80% силденафила, а в статических условиях - до 70% препарата. Из кислых проб плазмы изолируется до 59% силденафила в динамических условиях и до 49% - в статических условиях. Из щелочных проб плазмы силденафил H-клиноптилолитом практически не изолируется (2-4%).

Ключевые слова: силденафил, твердофазная экстракция, H-клиноптилолит.

L. Osypchuk, I. Halkevych

Effect of pH on sildenafil isolation from plasma by H-clinoptilolite

Danylo Halvtsky Lviv National Medical University, Lviv

Aim. To develop optimal conditions for sildenafil isolation from plasma by solid phase extraction with modified clinoptilolite. To study the pH influence on the preparation degree release.

Materials and methods. The investigation involved determination of optimal conditions for sildenafil isolation on model mixtures containing 2 ml of blood plasma, by adding different quantities of the drug (15 to 50 mg). The solid phase extraction was carried out in static and dynamic conditions. The requirements to sorbent conditioning were elaborated. The plasma samples with different values of pH were passed through H-clinoptilolite. 5% ammonia solution in 96% ethanol is found to be an optimal eluent. Quantification of isolated sildenafil was performed by the UV-spectrophotometry.

Results. It was found that the specific rate of sildenafil absorption in 5% ammonia solution of 96% ethanol at 289 nm is 235.76 ± 2.42 .

It was revealed that H-clinoptilolite of plasma (at pH 7.4) in the dynamic conditions facilitates isolation of up to 80% of sildenafil, and in static conditions - up to 70% of the preparation. In dynamic conditions 59% of sildenafil is isolated from acid samples of plasma, and up to 49% - in static conditions. Sildenafil is not virtually isolated (2-4%) by H-clinoptilolite from alkaline samples of plasma.

Key words: sildenafil, solid phase extraction, H-clinoptilolite.

Відомості про авторів:

Осипчук Людмила Іванівна – здобувач, ст. лаборант кафедри токсикологічної та аналітичної хімії ЛНМУ імені Д. Галицького. Адреса: Львів, вул. Пекарська, 69.

Галькевич Ірина Йосипівна - к. фарм. н., зав. кафедри, доцент кафедри токсикологічної та аналітичної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького. Адреса: Львів, вул. Пекарська, 69, тел.: (032) 275-76-32.

Зб. наук. праць співробіт. НМАПО
імені П.Л.Шупика 24 (3)/2015