ІНФУЗІЙНА ТЕРАПІЯ: ІСТОРІЯ, СУЧАСНІСТЬ, ПЕРСПЕКТИВИ

А. В. Березовський, д-р вет. наук, професор

НВФ «Бровафарма»,
б-р Незалежності, 18-а, м. Бровари, Київська обл., 07400, Україна
bav13@meta.ua

У статті описані історичні аспекти становлення та розвитку інфузійної терапії, починаючи з V ст. до н. е. до сьогодення. Після того, як Вільям Гарвей створив вчення про систему кровообігу, розпочалися спроби внутрішньовенного введення різноманітних речовин.

Наведені цікаві дані про еволюцію шприца, як пристрою для введення різних речовин, від примітивних, найпростіших – до багаторазових і одноразових. Історія створення останніх розпочалась в 1949 році, коли американець Артур Сміт отримав перший патент США на одноразовий шприц із скла. А через сім років після цього, в 1956 році, новозеландський ветеринарний лікар і фармацевт Колін Мьордок винайшов і запатентував пластиковий одноразовий шприц.

Проте названі розробки мало підходять для проведення внутрішньовенних ін'єкцій продуктивним тваринам, особливо в умовах тваринницьких приміщень. Деяке виключення склали лише модифікації шприца Жане. Його розробив французький лікар П'єр Марі Фелікс Жане в 1934 році для проведення різноманітних медичних процедур. Первинний його об'єм становив 150 мл. З часом, для потреб ветеринарії, цю модель стали виготовляти об'ємом 250 та 500 мл.

Описаний власний новий досвід встановлення технологічної лінії з виготовлення розчинів для ветеринарії із фасуванням їх в пакети з ПВХ в об'єми різного формату (по 200, 250, 500, 750 та 1000 мл). Існує можливість фасувати розчини і в пакети меншого (50, 100 мл) або більшого об'єму (2 та 5 л). На підприємстві зареєстровано та освоєно промислове виготовлення 11 видів розчинів.

Дотримуючись сучасних вимог до якості препаратів, матеріалом для пакетів нами була обрана багатошарова плівка на основі поліпропілену під назвою SIFLEX PACK® італійського виробництва. Такти чином для процедури інфузії тваринам, пакети з плівки SIFLEX PACK® є зручними в експлуатації. Вони є ідеальною альтернативою скляним чи пластиковим контейнерам та суттєво здешевлюють собівартість виробництва розчинів та унеможливають контамінацію лікарських розчинів мікрофлорою повітря приміщень.

Ключові слова: ІНФУЗІЯ, ЕВОЛЮЦІЯ, ШПРИЦ, ІН'ЄКЦІЯ, РОЗЧИНИ, ФАСУВАННЯ В ПАКЕТИ.

INFUSION THERAPY: HISTORY, MODERNITY, PROSPECTS

A. V. Berezovsky

Brovapharma LTD,
18-a, Nezalezhnosti ave., Brovary, Kyiv region, 07400, Ukraine
bav13@meta.ua

The article describes the historical aspects of the formation and development of infusion therapy since the V century BC to the present day. After William Harvey created the theory of the circulatory system, attempts were made to inject various substances intravenously.

Interesting data on the evolution of the syringe as a device for the introduction of various substances, from primitive, simple - to reusable and disposable. The history of the latter began in 1949, when the American Arthur Smith received the first US patent for a disposable glass syringe. Seven years later, in 1956, New Zealand veterinarian and pharmacist Colin Murdoch invented and patented a plastic disposable syringe.

However, these developments are not very suitable for intravenous injections into productive animals, especially in livestock facilities. Some exceptions were only modifications of the syringe Jeanne. It was developed by the French physician Pierre-Marie Felix Jeanne in 1934 for a variety of medical procedures. Its initial volume was 150 ml. Over time, for veterinary purposes, this model began to be produced in volumes of 250 and 500 ml.

Describes our own new experience in installing a technological line for the manufacture of solutions for veterinary medicine with their packaging in PVC bags in volumes of different formats (200, 250, 500, 750 and 1000 ml). It is possible to make solutions in packages of smaller (50, 100 ml) or larger volume (2 and 5 liters). Industrial production of 11 types of solutions is registered and mastered at the enterprise.

Adhering to modern requirements for the quality of drugs, the material for the packages we have chosen a multilayer film based on polypropylene called SIFLEX PACK® Italian production. Tactical to the infusion procedure for animals, SIFLEX PACK® film packs are easy to use. They are an ideal alternative to glass or plastic containers and significantly reduce the cost of production of solutions and prevent contamination of medicinal solutions with indoor air microflora.

Keywords: INFUSION, EVOLUTION, SYRINGE, INJECTION, SOLUTIONS, PACKAGING.

Інфузійна терапія (ІТ) – це метод лікування (від лат. *Infusio* – вливання, вприскування та грец. *Therapeia* – лікування), оснований на внутрішньовенному (рідше – підшкірному) введенні інфузійних розчинів для відновлення дефіциту об'єму циркулюючої крові, корекції водно-електролітного і кислотно-основного балансу та введення лікарських засобів, які неможливо отримати хворому організму перорально, або можливий лише парентеральний метод введення. Таке введення ліків (поза харчовим трактом) сприяє більш швидкому й ефективному відновленню об'єму і складу рідин організму.

Документована історія створення та удосконалення пристроїв для введення рідин та розчинів в організм хворого шляхом ін'єкцій починається в далекому V ст. до нашої ери. Так, майже 2500 років тому «батько медицини» давньогрецький лікар Гіппократ (лат. *Hippocrates*, біля 460 та 370 року до н. е.) для введення ліків застосовував порожнисту металеву трубку, з одного кінця якої кріпився сечовий міхур свині. Подібний прототип описаного шприца нагадував більше клізму, ніж нинішній пристрій для введення ліків. При цьому на вені робили тонкий надріз ножем і в отвір вставляли механізм з ліками (Galushko, 2011).

З часом появились поршневі шприци. Так, на початку I ст. н. е. Авл Корнелій Цельс (лат. *Aulus Cornelius Celsus*; 25 до н. е. – 50 н. е.) видатний давньоримський науковець і теоретик медицини, описував їх використання при лікуванні медичних ускладнень у серії своїх восьми книг «De medicina», окремі розділи яких збережено дотепер.

Видатний грецький лікар, хірург і фармацевт Клавдій Гален (лат. *Claudius Galenus*; 129 або 131, близько 200 року н. е.) створив першу теорію кровообігу, за якою, як він стверджував, артеріальна і венозна кров, за природою – різні. Причому перша, артеріальна, «розносить рух, тепло і життя», а друга, венозна, покликає «живити органи». Ця теорія проіснувала понад 300 років, поки наступні вчені розвінчали її своїми дослідженнями.

Зокрема, бельгійець Андрéас Везалій (лат. *Andreas Vesalius*, 1514–1564) – засновник сучасної анатомії, як науки. Він перший дав опис тіла людини, побудований на докладному анатомуванні людських трупів та, на основі своєї методики секції, створив перший анатомічний атлас із двох сотень гравюр-малюнків.

Дещо пізніше Вільям Гарвей (анг. *William Harvey*, 1578–1657), англійський лікар, анатом та засновник сучасної фізіології і ембріології – створив вчення про кровообіг. Він, зокрема довів, що серце є активним м'язовим осередком кровообігу і що кров рухається в одному напрямі по замкненій системі кровоносних судин. Опираючись на досягнення своїх попередників – Галена та Везалія, він математично розрахував і експериментально обґрунтував теорію кровообігу, відповідно до якої, кров повертається до серця по замкненому колу. Він також визначив питання про функцію клапанів серця, пояснив значення систоли й діастоли, показав, що циркуляція крові забезпечує тканини харчуванням. Свою теорію автор виклав у книзі *Exercitatio Anatomica De Motu Cordis Sanguinis in Animalibus*, що була опублікована в 1628 році (Kotlyarov & Aleksandrova, 2016).

Однак, у системі кровообігу, що описав В. Гарвей, була відсутня важлива ланка – капіляри. Незабаром, через чотири роки після його смерті (1661), їх відкрив та описав видатний італійський біолог, лікар, Марчелло Мальпігі (італ. *Marcello Malpighi*, 1628–1694). Він, один із перших, в своїх досліджах використовував мікроскоп, який міг давати збільшення до 180 разів. За рахунок цього вперше спостерігались капіляри легень і було встановлено зв'язок між артеріями і венами, чого не вдалося зробити В. Гарвею, який відкрив великий та малий кола кровообігу. Мальпігі відкрив і описав мікроскопічну будову низки тканин і органів тварин та людини. Він став першим дослідником, який описав еритроцити, визначив склад формених елементів крові та зробив припущення, що гіпоталамус є залозою.

Після публікацій Вільямом Гарвеєм та Марчелло Мальпігі нових даних про систему кровообігу, розпочалися активні пошуки з внутрішньовенного введення різноманітних речовин.

У цей період Блез Паскаль (фр. *Braise Pascal* 1623-1662), французький математик, фізик, механік та літератор винайшов прилад із циліндра, поршня та голки. Принцип його функції базувався на тому, що при зануренні голки в рідину і піднятті поршня, в циліндрі створювався вакуум. Оскільки на рідину діяв атмосферний тиск, то вона заповняла порожнину циліндра. Прилад отримав назву «Ін'єктор Паскаля», але на жаль, тодішня медична спільнота не оцінила важливості ідеї, та ще цілих два століття цей винахід не знаходив практичного застосування.

Ще однією важливою історичною особистістю, яка відіграла значну роль у створенні шприца, був Йоганн Данієл Майор (нім. *Johann Daniel Major*, 1634–1693), німецький лікар, професор медицини університету м. Кіль, який у кількох своїх роботах («*Prodromus Chirurgiae Infusoriae*») рекомендував застосовувати внутрішньовенні ін'єкції для терапії хворих людей. Для цього він пропонував використовувати «срібний вприскувач», що являв собою тонку вигнуту срібну трубку, приєднану до сечового міхура тварин.

У 1656 році лікар, архітектор, математик та природознавець Кристофер Рен (анг. *Christopher Wren*, 1632-1723), першим у світі виконав експерименти із внутрішньовенних ін'єкцій за допомогою ін'єкційних голок із пір'я птахів, а замість шприца використав сечові міхури тварин. Лезом бритви він робив розріз і вставляв стрижень (очин) пера і внутрішньовенно вводив тваринам настоянку опію, вино, пиво, ель, молоко тощо. Результати цих досліджень були опубліковані в 1665 році у «Філософських працях Лондонського Королівського товариства» (Wren, 1665).

Експерименти з подібним примітивним обладнанням тривали аж до XIX століття.

У першій половині XIX століття прообразами сучасних шприців були «Стилет» Нойнера та шприц Фергюсона. Ілюстрація "Стилету" Нойнера була представлена в журналі "Journal der Chirurgie by the Chief Physician of Darmstadt" у 1827 році. Конструкція була металевою і складалася з циліндра і поршня зі штоком, що не прилягав до його стінок, вихідним отвором служила звужена трубка. Через всю цю конструкцію проходила проста голка із захватом, за допомогою якого вона виймалася з ін'єктора після проколювання шкіри (Rabinovich et al., 2001).

Виникненню функціональної конструкції шприца для ін'єкції передувала розробка технічних засобів для введення ліків. У 1844 році ірландський лікар Френсіс Рінд (*Francis Rynd*, 1801–1861) винайшов порожнисту голку (Rynd, 1845).

У 1853 році, двома авторами, незалежно один від одного, були зроблені повідомлення про пристрої – прототипи нинішніх шприців. Це були французький хірург Шарль Правац та шотланський лікар Олександр Вуд.

Чарльз Правац (фр. *Charles-Gabriel Pravaz* 1791–1853) запропонував ін'єкційний пристрій та порожню голку для місцевих передопераційних ін'єкцій анестезуючих розчинів. У своїй публікації, яка вийшла в рік смерті автора, він описав функціональну конструкцію пристрою, котрий складався зі скляного циліндра, який з одного кінця був заключений в металеву оправу і мав канюлю для трубчатих голок (із срібла чи золота), а з другого кінця вставлявся каучуковий поршень з металевим штоком.

Лікар Олександр Вуд (анг. *Alexander Wood*, 1817–1884), за основу своєї конструкції брав скляний циліндр на 1 мл, оповитий каучуком і поршень зі шкіри й азбесту та металевим штоком (Wood, 1855). Оскільки циліндр був непрозорий, то насічки для дозування ліків наносили не на ньому, а на металевому штоку поршня. Основна задача, для якої розроблявся цей пристрій – забезпечити підшкірні введення наркотичних речовин з метою місцевого лікування невралгій.

Ці винаходи швидко набрали популярність, так як забезпечували новий спосіб введення лікарських засобів і виводили практичну медицину на новий рівень ефективності.

У 1884 році французький складув Фурньє створив монолітний скляний шприц. Технологію його виробництва викупила французька компанія «Люер», яка за наступні десять років цей пристрій для парентеральних введень лікарських засобів, зуміла розповсюдити по всій Європі. Це стало справжнім проривом як в гуманній, так і ветеринарній медицині, який, в тому числі, спричинив стрімкий розвиток фармакології, в частині створення нових ін'єкційних розчинів для внутрішньовенного, внутрішньом'язового та підшкірного введення.

Повністю скляний «Люер» добре витримував стерилізацію кип'ятінням, проте великою вадою була його крихкість, особливо канюлі для фіксації голки. Тому в 1906 році в Росії було розпочато виробництво нового типу багаторазового шприца з назвою «Рекорд». На жаль, нам не вдалося знайти автора цього винаходу. «Рекорд» являв собою градуйований скляний циліндр, який з обох країв був обрамлений металевими кільцями та комплектувався металічним поршнем з гумовими кільцями для ущільнення. Цей тип, з деякими новаціями, набув надзвичайно широкого використання й практично не мав конкуренції до 60-х років минулого століття.

Історія створення одноразових шприців розпочалась в 1949 році, коли американець Артур Смит (анг. *Arthur E. Smith*) отримав перший патент США на одноразовий шприц із скла. Через сім років, у 1956 році, новозеландський ветеринарний лікар і фармацевт Колін Мьордок (англ. *Colin Murdoch*; 1929 – 2008) винайшов і запатентував пластиковий одноразовий шприц. Винахід мав спростити та пришвидшити вакцинацію тварин. Дозу вакцини мали запаювати в разовий шприц на біофабриці. Йому ж прийшла ідея про використання одноразового шприца і в лікарській практиці, з метою максимально мінімізувати ризик передачі інфекції від одного пацієнта до іншого. В наступні роки він займався доробкою та патентування свого винаходу в інших країнах. А з 1961 року було налагоджено широке промислове виготовлення одноразових шприців.

Проте, всі названі розробки досить мало підходять для проведення внутрішньовенних ін'єкцій продуктивним тваринам, особливо в умовах тваринницьких приміщень. Виключення склали лише модифікації шприца Жане. Його придумав французький лікар П'єр Марі Фелікс Жане (фр. *Pierre-Marie-Félix Janet*; 1859–1947) в 1934 році для проведення різноманітних медичних процедур. Спочатку його об'єм становив 150 мл. З часом, для потреб ветеринарії, цю модель стали виготовляти об'ємом 250 та 500 мл.

Першим інфузійним препаратом вважається 0,9 % розчин натрію хлориду, який 140 років тому, вперше був застосований Альбертом Ландерером (*A. Landerer*) для лікування хворого на холеру (10 липня 1881 року). Ця дата вважається днем народження інфузійної терапії, адже саме з того часу розпочалися і постійно продовжуються пошуки нових ефективних та безпечних засобів для внутрішньовенної терапії. Цей розчин натрію хлориду є практично ізотонічним щодо плазми крові, адже містить еквівалентну останній кількість катіонів та аніонів (по 154 мекв/л). Звідси пішла й назва препарату – «ізотонічний розчин». Друга назва цього розчину – «фізіологічний» – не зовсім відповідає істині, тому що в ньому наявні лише іони Натрію та Хлору, в той час як у плазмі крові є Калій, Кальцій, Магній та інші мікроелементи (Shlapak & Halushko, 2011).

Удосконаленням ізотонічного розчину став розчин Рінгера, (1882 р.) Це збалансований розчин, що містить хлориди натрію, калію й кальцію. Суттєвою вадою цього препарату був великий вміст іонів Хлору. Тому при введенні великих об'ємів розчину Рінгера часто виникав гіперхлоремічний ацидоз. Щоб позбутися цього недоліку, у 1930 році американський педіатр Алексис Хартман запропонував до розчину Рінгера додавати лактат. З тих часів розчин Рінгера-лактату відомий як «розчин Хартмана». В порівнянні з попередниками, цей препарат містить меншу кількість іонів Натрію та Хлору, а наявність лактату передбачає збільшення буферних властивостей крові.

Сьогодні раціональна інфузійна терапія в гуманній медицині – це один із наріжних каменів успішного лікування більшості внутрішніх захворювань. Роль інфузійної терапії в лікуванні хворого, її об'єми та склад залежать від певного кола обставин: загального вихідного стану пацієнта, глибини й поширення уражень органів, специфіки захворювання та його ускладнень. Призначаючи інфузію, лікар прагне коригувати порушення, що були викликані самою хворобою та її ускладненнями: водно-електролітні розлади, анемію, інтоксикацію, порушення реології тощо. При цьому стандарти лікування в різних клініках часто суттєво різняться.

Значно інша картина характерна для вітчизняної ветеринарної медицини. Нині інфузійна терапія – один із розповсюджених методів лікування котів і собак у більшості ветеринарних клінік. Цей спосіб являє собою введення в їх організм різноманітних рідин, переважну більшість яких придбають у медичних аптеках.

Зовсім інша ситуація спостерігається у господарствах, які спеціалізуються на виробництві молока. Інфузійна терапія в них ще не найшла належного обсягу з низки причин, головними з яких є: відсутність належного обладнання, малий асортимент інфузійних розчинів та не досить зручне їх первинне пакування. Ця проблема поглиблюється ще й тим, що немає досвіду напрацювання відповідних протоколів лікування, а також відсутня література з питань інфузійної терапії продуктивних тварин.

У нашій країні основна маса виробників ветеринарних препаратів, ін'єкційні розчини, які можуть бути використані для інфузії, традиційно фасують у скляні флакони по 100 та 200 мл, котрі, до того ж – не є фармацевтичної якості. При допомозі шприца Жане, ввести корові до двох літрів розчину (разова доза), з таких флаконів – є досить нелегкою процедурою. Треба ж ще й зважувати на те, що при такому введенні постійно проходить контамінація розчину, який вводять, повітрям тваринницького приміщення.

Враховуючи досвід медицини, в якій за останнє десятиліття набуло значного поширення фасування інфузійних розчинів у невеликі (100 та 200 мл) пакети з ПВХ (полівінілхлориду), на нашому підприємстві (НВФ «Бровафарма») за минулий рік вперше в Україні, встановлено технологічну лінію з виготовлення розчинів для ветеринарії із фасуванням їх у пакети з ПВХ в об'єми різного формату (по 200, 250, 500, 750 та 1000 мл). Також є можливість фасувати розчини і в пакети меншого (50, 100 мл) або більшого об'єму (2 та 5 л).

Дотримуючись сучасних вимог до якості препаратів, матеріалом для пакетів нами була обрана багат шарова плівка на основі поліпропілену під назвою SIFLEX PACK® італійського виробництва. Це м'які пакети з багат шарової ПВХ-плівки. Нині, цю передову розробку, застосовує значна частина Європейських фармацевтичних підприємств для гуманної медицини. Для таких пакетів характерне:

- чудові фізичні властивості;
- м'який і еластичний матеріал;
- високий ступінь прозорості;
- витримує стерилізацію при температурі до 121 °С;
- не б'ються й не розморожується при низьких температурах;
- легко утилізуються.

У конструкцію пакетів, які застосовує наше підприємство, вмонтовано одиництв в зборі з гумовою пробкою, алюмінієвим ковпачком і захисною пластиковою кришкою (з контролем першого відкриття). Таким чином для процедури інфузії тваринам, пакети з плівки SIFLEX PACK® є зручними в експлуатації. Вони є ідеальною альтернативою для практичної заміни скляних чи пластикових контейнерів та суттєво здешевлюють собівартість виробництва розчинів. При цьому унеможливується контамінація лікарських розчинів мікрофлорою повітря приміщень.

На даний час у НВФ «Бровафарма» зареєстровано та освоєно промислове виготовлення 11 видів розчинів, а саме: Рінгера-лактат; глюкози – 5, 20 та 40 %; натрію хлориду – 0,9 та 7,5 %; натрію гідрокарбонату 5 %; кальцію глюконату 20 %; кальцію хлориду 10 %; кофеїн бензоату 20 %; уротропіну 40 %. Проводиться підготовка до державної реєстрації ще кількох розчинів.

В И С Н О В К И

1. Інфузійна терапія є одним з основних методів лікування, що постійно розвивається і вдосконалюється. Роль інфузійної терапії в лікуванні хворого, її об'єми та склад залежать від певного кола обставин: загального вихідного стану пацієнта, глибини й поширення уражень органів, специфіки захворювання та його ускладнень. Призначаючи інфузію, лікар прагне коригувати порушення, що були викликані самою хворобою та її ускладненнями: водно-електролітні розлади, анемію, інтоксикацію, порушення реології тощо.

2. У НВФ «Бровафарма» за минулий рік вперше в Україні, встановлено технологічну лінію з виготовлення розчинів для ветеринарії із фасуванням їх у пакети з ПВХ в об'єми різного формату (по 200, 250, 500, 750 та 1000 мл). Є можливість фасувати розчини і в пакети меншого (50, 100 мл) або більшого об'єму (2 та 5 л).

3. Матеріалом для пакетів була обрана багат шарова плівка на основі поліпропілену під назвою SIFLEX PACK® італійського виробництва. У конструкцію пакетів вмонтовано одиництв в зборі з гумовою пробкою, алюмінієвим ковпачком і захисною пластиковою кришкою (з контролем першого відкриття). що є зручним в експлуатації.

4. На даний час у НВФ «Бровафарма» зареєстровано та освоєно промислове виготовлення 11 видів розчинів.

Перспективи досліджень. Проводиться підготовка до державної реєстрації ще кількох розчинів.

References

Galushko, O.A. (2011). Istorija infuzijnoї terapiї: vid Vil'jama Garveja do nashih dniv. Vnutrishnja medicina 2: 56-60. [in Ukrainian].

Kotlyarov, S.N. & Aleksandrova, LN. (2016). History of the syringe. Nauka molodykh (Eruditio Juvenium) 41-48. [in Russian].

Rabinovich, S.A., Anisimova, E.N., Moskovec, O.N., Babikov, A.S. (2001). Ot ptichego pera do komp'juternogo shprica Klinicheskaja stomatologija. 2: 50-53. [in Russian].

Rynd, F. (1845). Neuralgia – Introduction of fluid to the nerve (Reported by Mr. Richard Gregory). Dublin Medical Press. 13: 167-168.

Shlapak, I.P. & Halushko, A.A. (2011). Ratsionakna infuzijna terapiya: sjogodennya ta perspektivy. Gostri ta nevidkladni stany u praktytsi likarya. 5-6 (29). [in Ukrainian].

Wood, A. (1885). New method of treating neuralgia by the direct application of opiates to the painful points. Edinburgh Medical and Surgical Journal. 1855. 82. 265-281.

Wren, C. (1665). An account of the rise and attempts, of a way to convey liquors immediately into the mass of blood. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. 128-130.