

DOI: 10.31636/prmd.v5i1.5

## Перші дані про результати міжнародного багатоцентрового клінічного дослідження RheoSTAT-CP0691 щодо ефективності та безпеки інфузійного розчину Реосорбілакт® у комплексній терапії гнійного перитоніту

Агон С.<sup>1</sup>, Шаріпова В.<sup>2</sup>, Кашибадзе К.<sup>3</sup>, Вашадзе Д.<sup>4</sup>, Тевдорадзе В.<sup>5</sup>, Колосович І.<sup>6</sup>, Пеев С.<sup>7</sup>, Лігоненко А.<sup>8</sup>, Кожокару В.<sup>9</sup>, Бєлий А.<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Медико-санітарна установа "Муниципальна клінічна лікарня", Кишинів, Молдова

<sup>2</sup>Republican Scientific Center of Emergency Medical Aid, Tashkent, Uzbekistan

<sup>3</sup>"Unimed Adjara" LLC — Batumi Referral Hospital, Batumi, Georgia

<sup>4</sup>JSC EVEX/LTD Traumatology, Tbilisi, Georgia

<sup>5</sup>Kutaisi Referral Hospital, Kutaisi, Georgia

<sup>6</sup>Київська міська клінічна лікарня №4, Київ, Україна

<sup>7</sup>ДУ "Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМН України", Харків, Україна

<sup>8</sup>Полтавська центральна районна клінічна лікарня, Полтава, Україна

<sup>9</sup>Республіканська клінічна лікарня, Кишинів, Молдова

<sup>10</sup>Emergency Medicine Institute, Chisinau, Moldova

**Резюме.** Генералізовані форми перитоніту є основним фактором, який призводить до смерті, що не спричинена травмами, в усіх випадках надання невідкладної допомоги, та другою провідною причиною розвитку сепсису у тяжкохворих пацієнтів. Метою цього дослідження було оцінити ефективність і безпеку багатокомпонентного інфузійного розчину Реосорбілакт у терапії пацієнтів з діагнозом гнійного перитоніту. У міжнародному багатоцентровому рандомізованому дослідженні взяв участь 181 пацієнт віком від 18 до 60 років із діагнозом "гнійний перитоніт". Пацієнти отримували терапію препаратом Реосорбілакт у дозуванні відповідно до інструкції застосування. Первинним показником ефективності терапії розглядалася зміна оцінки за шкалою SOFA на 3-й день терапії. Як вторинні показники розглядалися зміни оцінки за шкалами APACHE II, SAPS II, MODS і MPI, а також зміна маркерів ендогенної інтоксикації на 3-й день терапії. Безпека препарату оцінювалася за допомогою аналізу небажаних явищ (НЯ) та життєво важливих показників через 3 дні терапії. На 3-й день лікування інфузійним розчином Реосорбілакт було зафіксовано статистично значущі зміни оцінки за шкалами SOFA (на  $1,80 \pm 0,91$  бала), MODS (на  $1,45 \pm 0,76$  бала) та MPI (на  $1,84 \pm 5,03$  бала). Крім того, було виявлено статистично значуще покращення маркерів ендогенної інтоксикації (концентрації креатиніну, білірубіну, кількість лейкоцитів, рівень С-реактивного білка, співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів) на 3-й день лікування. Більшість НЯ (98,99%) були легкими. Жодне з НЯ не було пов'язане з досліджуваним препаратом і не призвело до вибування пацієнта з дослідження. Згідно з отриманими результатами, Реосорбілакт є ефективним і безпечним препаратом для лікування пацієнтів з гнійним перитонітом. Дослідження RheoSTAT-CP0691 обґрунтовує доцільність включення препарату Реосорбілакт® у рутинні алгоритми лікування пацієнтів з гнійним перитонітом.

**Ключові слова:** абдомінальний сепсис, септичний шок, перитоніт, дезінтоксикаційна терапія, інфузійна терапія, ефективність, безпека, Реосорбілакт.

## Вступ

Гострий генералізований перитоніт є життєзагрозливою інтраабдомінальною патологією [1, 2]. Генералізовані форми перитоніту є основним фактором, який призводить до смерті, що не спричинена травмами, в усіх випадках надання невідкладної допомоги, та другою провідною причиною розвитку сепсису у тяжкохворих пацієнтів [6, 7]. У разі ненадання вчасної терапії в пацієнтів розвиваються бактеріємія, септицемія, септичний шок і поліорганна дисфункція [4]. Терапія гнійного перитоніту, що може супроводжуватися сепсисом і поліорганною недостатністю, є однією з найбільш складних і дискусійних проблем в абдомінальній хірургії. За останні 10 років частота гнійного перитоніту стала збільшуватися, а надія на вирішення проблеми тільки антибактеріальними засобами не виправдалася. Летальність від поширених форм перитоніту, за даними ретельних досліджень, становить від 8 до 34% [1, 3, 4, 7, 8].

Незважаючи на значний прогрес в ефективності лабораторних тестів, методів візуалізації, періопераційної ресусцитації та хірургічних технік, ведення пацієнтів із поширеними формами перитоніту потребує комплексного підходу і ставить складні завдання перед хірургами й анестезіологами [4, 5, 9]. Успіхи в лікуванні поширеного перитоніту поряд зі збереженням провідної ролі раннього хірургічного втручання, своєчасною ліквідацією джерела перитоніту, ретельною санацією й адекватним дрениванням черевної порожнини багато в чому залежать від пригнічення інфекції за допомогою інтенсивної антибактеріальної терапії, боротьби з інтоксикацією, усунення парезу кишківника, запобігання вторинним ускладненням і раціональної дой післяопераційної інтенсивної терапії, спрямованої на усунення гемодинамічних порушень, корекцію об'ємних і метаболічних зрушень, а також від відновлення та підтримки на оптимальному рівні функції життєво важливих органів і систем.

Сучасна антибактеріальна терапія, методи інтра-й екстракорпоральної детоксикації, безсумнівно, дали змогу домогтися певних позитивних результатів у лікуванні перитоніту, але кінцеві результати його досі не можна вважати задовільними. Тому необхідними є дослідження й розроблення нових терапевтичних алгоритмів детоксикації та покращення реологічних показників крові у пацієнтів з перитонітом.

Відповідно до рекомендацій з ведення абдомінального сепсису Американської асоціації інфекційних захворювань, у пацієнтів із перитонітом варто проводити швидку інфузійну терапію з метою відновлення об'єму циркулюючої крові (ОЦК). У разі розвитку септичного шоку ресусцитацію слід починати негайно після виявлення гіпотензії. У пацієнтів без ознак зниження ОЦК

внутрішньовенна інфузійна терапія має проводитися за підозри на інтраабдомінальну інфекцію [10]. У консенсусі Всесвітнього товариства з невідкладної хірургії, присвяченому веденню інтраабдомінальних інфекцій, зазначається, що проведення інфузійної терапії для покращення мікросудинного кровотоку та збільшення хвилиного об'єму крові є невід'ємною складовою терапії абдомінального сепсису. Основною метою проведення інфузійної терапії є підвищення системного артеріального тиску (АТ). Згідно з консенсусом, препаратами першої лінії є кристалоїдні інфузійні розчини, що характеризуються високим профілем переносимості та є економічно доступними [11]. Після стабілізації гемодинамічних показників (досягнення рівня середнього АТ у межах від 65 до 90 мм рт. ст.) у пацієнтів з генералізованим перитонітом рекомендовано застосовувати рестриктивний тип інфузійної терапії, тобто виключити можливість уведення надмірного об'єму інфузії, що може посилити набряк у черевній порожнині, підвищити інтраабдомінальний тиск, а також спричинити інші несприятливі впливи — від пошкодження глікокаліксу до зниження функції нирок [11–17].

Оскільки вирішити всі завдання інфузійної терапії й одночасно уникнути небажаного перевантаження рідиною за допомогою монокомпонентних розчинів украй складно, дедалі ширше застосовуються полікомпонентні інфузійні препарати. Щоб оцінити ефективність полікомпонентної інфузійної терапії в комплексному лікуванні перитоніту, було проведено міжнародне багатоцентрове клінічне дослідження Rheo-STAT-CP0691. Об'єктом дослідження виступив препарат поліфункціональної дії Реосорбілакт<sup>®</sup>, до складу котрого входять: сорбітол — 60 г, натрію лактат — 19 г, натрію хлорид — 6 г, кальцію хлорид — 0,1 г, калію хлорид — 0,3 г, магнію хлорид — 0,2 г, вода для ін'єкцій — до 1 л. Осмолярність препарату — 891 мОсм/л, рН — 6,0–7,6. Завданнями цього дослідження було оцінити наступні показники у пацієнтів з гнійним перитонітом, які отримували терапію препаратом Реосорбілакт:

- динаміку балів за інтегральними шкалами *SOFA* (*Sepsis-related Organ Failure Assessment*), *MODS* (*Multiple Organ Dysfunction*) і *MPI* (*Mannheim Peritonitis Index*);
- динаміку біохімічних показників ендогенної інтоксикації;
- динаміку імунологічних показників ендогенної інтоксикації;
- динаміку інтегральних показників ендогенної інтоксикації;
- безпеку досліджуваного препарату щодо частоти небажаних явищ (НЯ) та загальної виживаності.

## Матеріали та методи

Було проведено електронний пошук в англійськомовних джерелах бази даних PubMed за останні 20 років за ключовими словами “*peritonitis*”, “*purulent peritonitis*”, “*septic shock*”, “*fluid resuscitation*”, “*sepsis resuscitation*”, “*infusion*”. Також було проаналізовано огляд результатів міжнародного багатоцентрового відкритого РКД IV фази із засліпленою оцінкою кінцевих точок ефективності ReoSTAT на підставі звіту, наданого компанією “Юрія-Фарм”.

РКД ReoSTAT включало 629 пацієнтів із сепсисом, перитонітом, опіковою хворобою та пневмонією, котрі лікувалися в 37 клінічних центрах 6 країн. У субдослідженні ReoSTAT-CP0691 *peritonitis* брали участь 181 пацієнтів із 10 клінічних центрів 4 країн — України, Молдови, Грузії та Узбекистану, відповідно до принципів, викладених у Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації, а також принципів якісної клінічної практики (ICH E6 GCP) і національних стандартів країн-учасниць. Процедура отримання інформованої згоди пацієнта відповідала національним стандартам країн-учасниць, вимогам належної клінічної практики ICH E6 GCP і етичним принципам, викладеним у поточній версії Гельсінської декларації. Дизайн дослідження представлено на рисунку 1.

Обов’язкові критерії включення до субдослідження RheoSTAT-CP0691:

- чоловіки та жінки віком від 18 до 60 років включно;
- 24 години й менше від моменту встановлення при первинній лапаротомії та ревізії черевної порожнини діагнозу “гнійний перитоніт” (поширений або розлитий перитоніт, тобто у двох і більше анатомічних відділах черевної порожнини) з індексом MPI від 21 до 29 балів, що відповідає 2 ступеню тяжкості й реактивній фазі згідно з уніфікованим клінічним протоколом надання медичної допомоги хворим на гострий перитоніт;
- власноручно підписана пацієнтом інформована згода на участь;
- початкове значення за шкалою SOFA 2 бали й вище.

Як досліджуваний препарат застосовувався Реосорбілакт<sup>®</sup>, розчин для інфузій, який вводився внутрішньовенно крапельно в об’ємах відповідно до інструкції для медичного застосування протягом 3 днів.

Аналіз даних здійснювався в таких популяціях:

- популяція всіх включених пацієнтів (intent-to-treat, ITT): усі рандомізовані пацієнти, котрим була призначена та введена хоча б одна інфузія досліджуваного препарату й у яких є дані про

бали SOFA як до, так і після застосування досліджуваного препарату чи препарату порівняння;

- популяція за протоколом (per protocol, PP): усі рандомізовані пацієнти, котрі завершили участь у дослідженні відповідно до протоколу (закінчили запропонований період лікування та спостереження без істотних відхилень);
- популяція безпеки (safety): усі рандомізовані пацієнти, котрі застосували хоча б одну дозу досліджуваного препарату чи препарату порівняння та завершили хоча б один візит оцінки параметрів безпеки.

Оцінка безпеки проводилася протягом усього дослідження. НЯ вважалася будь-яка виявлена в суб’єкта клінічного дослідження після застосування лікарського препарату несприятлива з медичної точки зору подія, котра може й не мати причинно-наслідкового зв’язку з його застосуванням. Тобто НЯ могло являти собою будь-який несприятливий симптом (включаючи відхилення лабораторного показника від норми), скаргу чи захворювання, час виникнення котрого не виключає причинно-наслідкового зв’язку із застосуванням лікарського (досліджуваного) продукту незалежно від наявності чи відсутності такого зв’язку. Як серйозне НЯ (СНЯ) розглядалася будь-яка несприятлива з медичної точки зору подія, що:

- призвела до смерті;
- була життєзагрозливою;
- стала причиною постійної/стійкої інвалідності чи непрацездатності;
- потребувала госпіталізації в стаціонар або стала причиною продовження термінів поточної госпіталізації;
- зумовила вроджену аномалію /дефект розвитку.

Крім того, як СНЯ фіксувалася будь-яка подія, що формально не підходила під перелічені вище критерії, але була значущою з погляду дослідника медичною подією. Усі інші НЯ, котрі не відповідають цим критеріям, розцінювались як “несерйозні”.

У дослідження було включено всього 181 пацієнта, з яких 90 були рандомізовані в групу препарату Реосорбілакт. У популяцію ITT було включено 74/90 (82,22%) пацієнтів із групи Реосорбілакту. У популяцію за протоколом увійшли 73/90 (81,11%) пацієнтів. У популяцію безпеки увійшли всі рандомізовані пацієнти.

Основним параметром ефективності в цьому дослідженні була зміна загального бала за шкалою SOFA на 3-й день порівняно з вихідним значенням при надходженні, розрахована як різниця середніх (значення показника на момент включення в дослідження за вирахуванням значення показника наприкінці лікування).

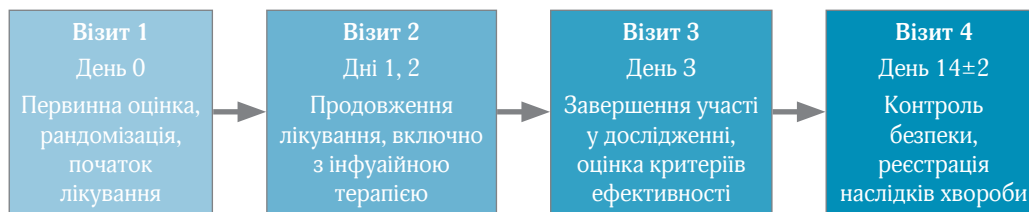


Рис. 1. Схема дизайну дослідження RheoSTAT-CP0691

Додатково, як вторинні параметри ефективності, оцінювався широкий спектр біохімічних маркерів, імунологічних критеріїв та інтегральних показників тяжкості ендогенної інтоксикації, характерної для пацієнтів із поширеним гнійним перитонітом. Критерії оцінки ефективності та безпеки представлено в таблиці 1.

## Результати та їх обговорення

Існують два основні класи інфузійних засобів — колоїди та кристалоїди. До колоїдів відносять альбумін, гідроксіетилкрохмаль і желатин. Завдяки онкотичній активності колоїди теоретично мали би сповільнювати капілярний витік. Однак у пацієнтів з тяжкою інфекцією цей ефект доволі короткотривалий через пошкодження глікокаліксу [18, 19]. Порівняно з кристалоїдами, колоїди мають дещо довший період напіввиведення з внутрішньосудинного простору, хоча капілярний витік впливає на обидва класи [20]. Інші гіпотетичні переваги колоїдів включають протизапальний ефект і здатність до поглинання оксиду азоту, але це стосується тільки альбуміну [21]. На сьогодні немає жодного великого рандомізованого контрольованого досліджен-

ня (РКД), яке б доводило чітку різницю в смертності між інфузійною терапією за допомогою кристалоїдів або колоїдів у разі пневмонії чи сепсису. Доволі великим було РКД SAFE, що включало критично хворих дорослих і порівнювало 0,9% розчин хлориду натрію й альбумін як засоби рідинної ресусцитації. Незважаючи на відсутність значущої різниці у 28-денній смертності в загальній групі, вказували на кращі результати при використанні альбуміну у пацієнтів з тяжким сепсисом і гострим респіраторним дистрес-синдромом, але гірші у пацієнтів із тяжким травматичним ураженням мозку [22, 23].

Розчини гідроксіетилкрохмалю пов'язують з гострим ушкодженням нирок у критично хворих осіб, у зв'язку з чим їх визнано небезпечними в США та Європі [24, 25]. Останні міжнародні настанови щодо ведення сепсису не рекомендують використовувати колоїди як початковий розчин для рідинної ресусцитації через відсутність переваг і надмірні витрати [26].

Серед кристалоїдів можна виокремити небуферні розчини (ізотонічний розчин натрію хлориду) та буферні мультиелектролітні розчини, що різняться за своїм складом, концентрацією хлоридів, рН та осмо-

Таблиця 1. Критерії оцінки ефективності та безпеки в дослідженні RheoSTAT-CP0691

Оцінка ефективності проводилася шляхом порівняння початкових показників під час госпіталізації та показників на 3-й день терапії
Основний параметр: зміна загального бала за шкалою SOFA
Вторинні параметри:
1. Зміна загального бала за шкалами APACHE II, SAPS II, MODS і MPI
2. Оцінка ендогенної інтоксикації на підставі:
• біохімічних маркерів: концентрації в сироватці крові глюкози, натрію, калію, сечовини, креатиніну, загального білірубину, аланінамінотрансферази (АлАТ), аспаратамінотрансферази (АсАТ), $\gamma$ -глутамілтрансферази, лужної фосфатази, лактатдегідрогенази, креатинфосфокінази, прокальцитоніну, альбумінової фракції, стандартного бікарбонату та лактату;
• імунологічних критеріїв: кількісний вміст лейкоцитів, лімфоцитів, тромбоцитів із розрахунком лейкоцитарного, ядерного та гематологічного індексів інтоксикації (II), відношення нейтрофілів і лімфоцитів, концентрація С-реактивного білка (СРБ), імуноглобулінів, інтерлейкінів 1 і 2, компонентів комплементу 3 та 4;
• клінічних ознак (адинамія, апатія, слабкість, порушення пам'яті, сну, дратівливість, анорексія), параметрів електрокардіограми, показників центральної гемодинаміки й оцінки свідомості за шкалою Глазго
Оцінка безпеки:
• загальна частота НЯ • частота СНЯ • частота НЯ, пов'язаних із застосуванням досліджуваного препарату • частота НЯ, що призвели до вибування пацієнта з дослідження • частота НЯ, раніше не описаних в інструкції з використання досліджуваного препарату • частота виникнення поліорганної недостатності • загальне виживання пацієнтів (%) під час подальшого спостереження (день 14 ± 2)

лярністю, але є наближеними до плазми, порівняно з ізотонічним розчином натрію хлориду. Ресусцитація із застосуванням 0,9 % розчину натрію хлориду пов'язана з виникненням гіперхлоремічного метаболічного ацидозу, гострого ушкодження нирок і небезпечних функціональних порушень з боку життєво важливих органів [27–30]. Незважаючи на це, ізотонічний розчин натрію хлориду на сьогодні залишається найуживанішим кристалоїдним розчином [31], який також найчастіше використовують як розчинник для внутрішньовенного введення різних лікарських засобів [28]. Два нещодавні РКД SALT-ED і SMART указують на явні переваги збалансованих буферних розчинів над ізотонічним розчином натрію хлориду. Хоча різниці в короткотривалій смертності не було, введення 0,9 % розчину натрію хлориду асоціювалося з вищим ризиком гострого ушкодження нирок, включно зі смертю, потребою в діалізі чи тривалому порушенні функції нирок [29, 30].

На особливу увагу заслуговують інфузійні розчини, що містять багатоатомні спирти, насамперед сорбітол, який має низку переваг:

- завдяки повільнішому перетворенню на моносахариди утилізується краще, ніж глюкоза, й не спричиняє вуглеводного перевантаження;
- після введення швидко включається в загальний метаболізм (80 % утилізується печінкою, 5 % відкладається в тканинах мозку, міокарді та скелетних м'язах, решта виділяється із сечею чи використовується для невідкладних енергетичних потреб);
- усуває зумовлений ацетилхоліном спазм кишківника, стимулює перистальтику без різкого її посилення, що обґрунтовує його використання в післяопераційному періоді;
- в гіпертонічній концентрації має значну протинабрякову дію, зокрема сприяє зворотному розвитку набряку легень, характеризується осмотичним діуретичним ефектом, що важливо за умов олігоанурії та гострого ушкодження нирок;
- завдяки потужній холецистокінетичній і холеретичній дії сприяє відновленню нормальної функції травної системи, має доведений терапевтичний ефект у разі гострих та хронічних гепатитів і токсичних уражень печінки;
- в ізотонічній концентрації діє як дезагрегант, покращуючи мікроциркуляцію та перфузію тканин.

Серед сорбітоломісних засобів варто відзначити комплексний інфузійний препарат поліфункціональної дії Реосорбілакт<sup>®</sup> виробництва компанії «Юрія-Фарм» (Україна). Крім сорбітолу, він містить інші важливі електроліти — калій, кальцій і магній, але вміст хлори-

дів у ньому лише 112,7 ммоль/л, що зменшує ризик гіперхлоремічного ацидозу. Іншим важливим компонентом Реосорбілакту є натрію лактат, який забезпечує залужнювальну дію, підвищує резервну й титровану лужність крові, корегує метаболічний ацидоз, який часто ускладнює тяжкі інфекції, сепсис, перитоніт, кишкову непрхідність, ниркову недостатність, опіки, шок, хронічну гіпоксію тощо. Препарат позитивно впливає на роботу серця, регенерацію та дихальну функцію крові, стимулює функції системи моноклеарних фагоцитів, має дезінтоксикаційну дію, посилює діурез, покращує роботу нирок і печінки. Концентрація натрію лактату в Реосорбілакті в 5–6 разів вища (160–180 ммоль/л), ніж у більшості інфузійних розчинів, що забезпечує потужний лікувальний ефект.

Наявність у складі Реосорбілакту двох середників із синергічною дезінтоксикаційною дією та здатністю до корекції кислотно-лужного й водно-електролітного балансу ставить цей препарат в один ряд із найпотужнішими дезінтоксикаційними засобами [32]. Успішний досвід застосування Реосорбілакту для дезінтоксикації та нормалізації реології крові у пацієнтів із тяжкими гнійно-запальними хворобами, такими як перитоніт [33], деструктивний панкреатит [34], синдром діабетичної стопи [35], дає змогу припускати покращення клінічних наслідків у разі пневмонії. На додачу, в одному з клінічних досліджень встановлено, що введення Реосорбілакту хворим на пневмонію сприяє ранній нормалізації температури тіла, зникненню проявів астеновегетативного синдрому та скороченню середньої тривалості госпіталізації, стабілізації кислотно-основного стану й показників коагулограми [36].

### **Зміна загального бала за шкалою SOFA на 3-й день порівняно з вихідним значенням при надходженні**

#### *Популяція ІТТ*

При надходженні середнє значення ( $\pm$  стандартне відхилення) за шкалою SOFA становило  $2,38 \pm 0,59$  бала в групі Реосорбілакту. На 3-й день середнє значення за шкалою SOFA дорівнювало  $0,58 \pm 0,84$  бала. Середня зміна оцінки за шкалою SOFA на 3-й день порівняно з вихідним рівнем становила  $1,80 \pm 0,91$  бала.

У ході додаткового аналізу було виявлено, що зміни середнього значення за шкалою SOFA на 3-й день порівняно зі значеннями при надходженні були статистично значущими ( $p < 0,001$ ) у пацієнтів, які отримували Реосорбілакт (рис. 1).

#### *Популяція РР*

При надходженні середнє значення ( $\pm$  стандартне відхилення) за шкалою SOFA становило  $2,37 \pm 0,59$  бала. На 3-й день терапії Реосорбілактом середнє зна-

чення за шкалою SOFA дорівнювало  $0,55 \pm 0,80$  бала. Середня зміна оцінки за шкалою SOFA на 3-й день порівняно з вихідним рівнем становила  $1,82 \pm 0,89$  (рис. 2).

### Зміна загального бала за шкалою MODS на 3-й день порівняно з вихідним значенням при надходженні

#### Популяція ITT

При надходженні середнє значення ( $\pm$  стандартне відхилення) за шкалою MODS становило  $2,22 \pm 1,11$  бала. На 3-й день середнє значення за шкалою MODS дорівнювало  $0,77 \pm 1,27$  бала в групі Реосорбілакту. Середня зміна оцінки за шкалою MODS на 3-й день порівняно з вихідним рівнем становила  $1,45 \pm 0,76$  бала.

У ході додаткового аналізу виявлено, що зміни середнього значення за шкалою MODS на 3-й день порівняно зі значеннями при надходженні в групі Реосорбілакту були статистично значущими ( $p < 0,001$ ) (рис. 1).

#### Популяція PP

При надходженні середнє значення ( $\pm$  стандартне відхилення) за шкалою MODS становило  $2,21 \pm 1,12$  бала в групі Реосорбілакту. На 3-й день середнє значення за шкалою MODS дорівнювало  $0,75 \pm 1,27$  бала. Середня зміна оцінки за шкалою MODS на 3-й день порівняно з вихідним рівнем становила  $1,45 \pm 0,76$  бала (рис. 2).

### Зміна загального бала за шкалою MPI на 3-й день порівняно з вихідним значенням при надходженні

#### Популяція ITT

При надходженні середнє значення ( $\pm$  стандартне відхилення) за шкалою MPI становило  $22,61 \pm 2,27$  бала. На 3-й день середнє значення за шкалою MPI в пацієнтів, які отримували Реосорбілакт, дорівнювало  $20,77 \pm 5,43$  бала. Середня зміна оцінки за шкалою MPI на 3-й день порівняно з вихідним рівнем становила  $1,84 \pm 5,03$  бала.

У ході додаткового аналізу було виявлено, що зміни середнього значення за шкалою MPI на 3-й день порівняно зі значеннями при надходженні були статистично значущими (рис. 2).

#### Популяція PP

При надходженні середнє значення ( $\pm$  стандартне відхилення) за шкалою MPI становило  $22,62 \pm 2,28$  бала. На 3-й день середнє значення за шкалою MPI в пацієнтів, які отримували Реосорбілакт, дорівнювало  $20,92 \pm 5,31$  бала. Середня зміна оцінки за шкалою MPI на 3-й день порівняно з вихідним рівнем становила  $1,70 \pm 4,92$  бала (рис. 3).

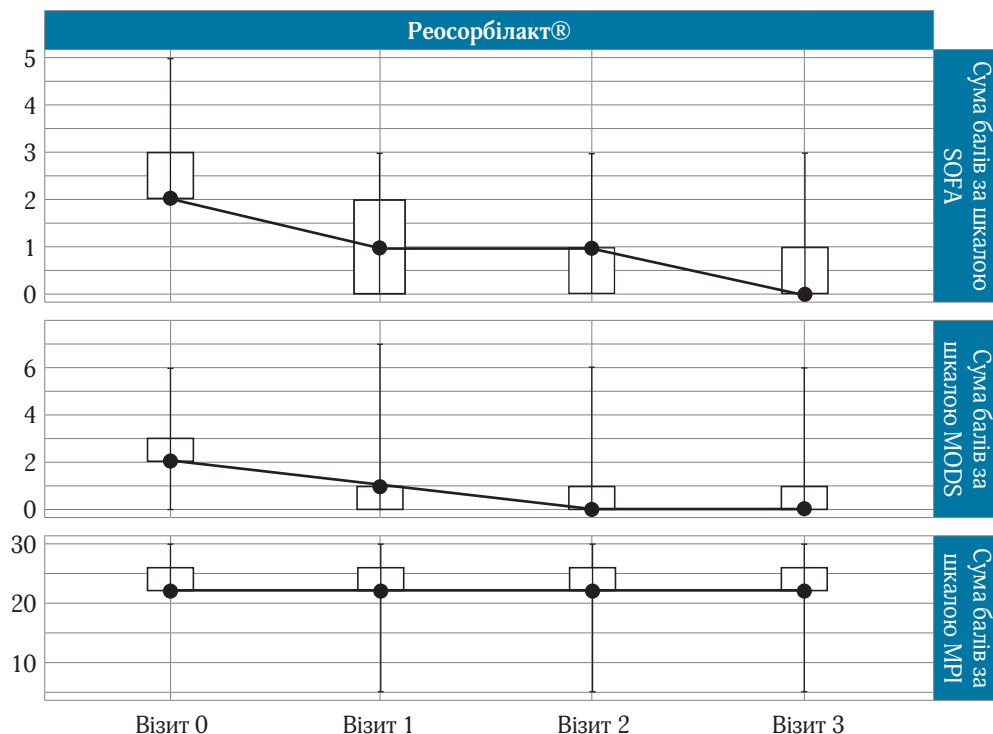


Рис. 2. Оцінка за шкалами SOFA, MODS і MPI в ITT-популяції

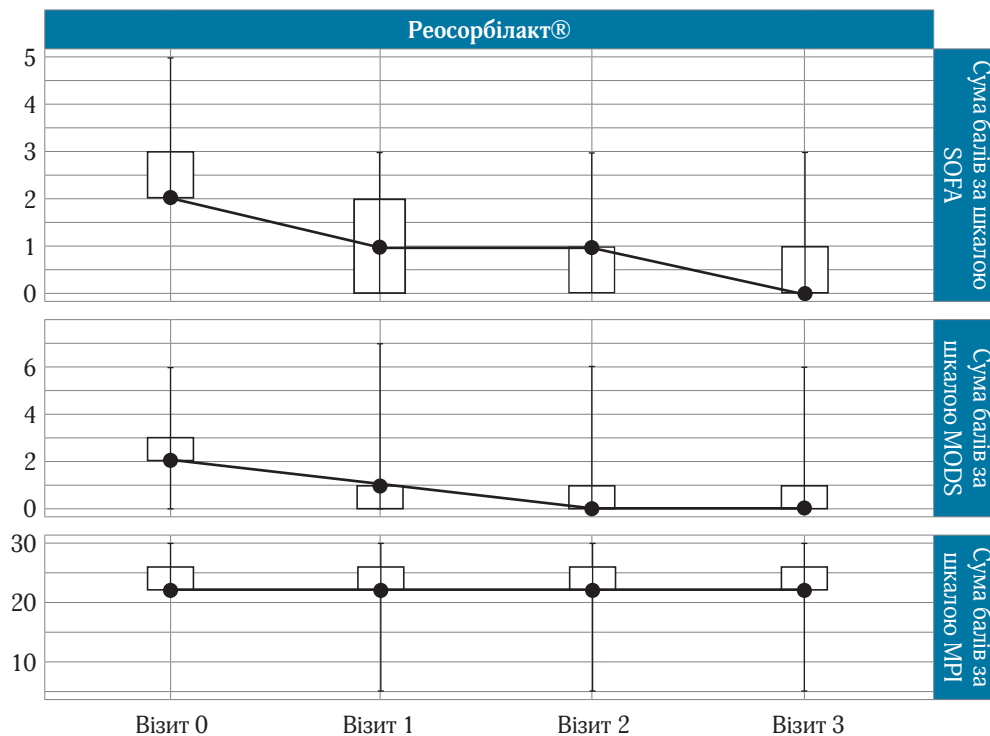


Рис. 3. Оцінка за шкалами SOFA, MODS і MPI в PP-популяції

### **Зміни маркерів ендогенної інтоксикації в ІТТ-популяції (рівні лейкоцитів, лімфоцитів, СРБ, білірубину та креатиніну)**

При надходженні медіана (міжквартильний діапазон) числа лейкоцитів становила  $10,95 (9,62-11,95) \times 10^9/\text{л}$  у групі Реосорбілакту. На 3-й день медіана (міжквартильний діапазон) числа лейкоцитів дорівнювала  $7,10 (6,00-8,43) \times 10^9/\text{л}$  у групі Реосорбілакту. При додатковому аналізі виявлено, що зміни числа лейкоцитів на 3-й день порівняно зі значеннями під час надходження були статистично значущими ( $p < 0,001$ ).

При надходженні медіана (міжквартильний діапазон) концентрації СРБ становила  $10,00 (6,00-14,00)$  мг/л у групі Реосорбілакту. На 3-й день медіана (міжквартильний діапазон) концентрації СРБ дорівнювала  $0,00 (0,00-21,00)$  мг/л у групі Реосорбілакту. При додатковому аналізі виявлено, що зміни середнього значення концентрації СРБ на 3-й день порівняно зі значеннями під час надходження були статистично значущими ( $p < 0,001$ ).

При надходженні медіана (міжквартильний діапазон) співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів становила  $4,44 (4,00-7,61)$  у групі Реосорбілакту. На 3-й день медіана (міжквартильний діапазон) співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів дорівнювала  $4,08 (3,64-4,59)$  у групі Реосорбілакту. При додатковому аналізі виявлено, що зміни середнього значення співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів на 3-й день порівняно зі зна-

ченнями під час надходження всередині груп були статистично значущими ( $p < 0,001$ ).

При надходженні медіана (міжквартильний діапазон) концентрації загального білірубину становила  $16,00 (12,00-17,90)$  мкмоль/л у групі Реосорбілакту. На 3-й день медіана (міжквартильний діапазон) концентрації загального білірубину дорівнювала  $11,15 (7,00-15,82)$  мкмоль/л у групі Реосорбілакту. При додатковому аналізі виявлено, що зміни середнього значення концентрації загального білірубину на 3-й день порівняно зі значеннями під час надходження були статистично значущими ( $p < 0,001$ ).

При надходженні медіана (міжквартильний діапазон) концентрації креатиніну становила  $102,00 (84,50-109,00)$  ммоль/л у групі Реосорбілакту. На 3-й день медіана (міжквартильний діапазон) концентрації креатиніну дорівнювала  $90,00 (70,00-102,00)$  ммоль/л у групі Реосорбілакту. При додатковому аналізі виявлено, що зміни середнього значення концентрації креатиніну на 3-й день порівняно зі значеннями при надходженні були статистично значущими (основна група:  $p < 0,001$ ).

Динаміка показників біохімічного аналізу крові в PP-популяції на 3-й день терапії продемонстрована на рисунку 4.

### **Аналіз небажаних явищ**

За час дослідження НЯ було зареєстровано у 63 пацієнтів (890 НЯ) групи Реосорбілакту. Всього було

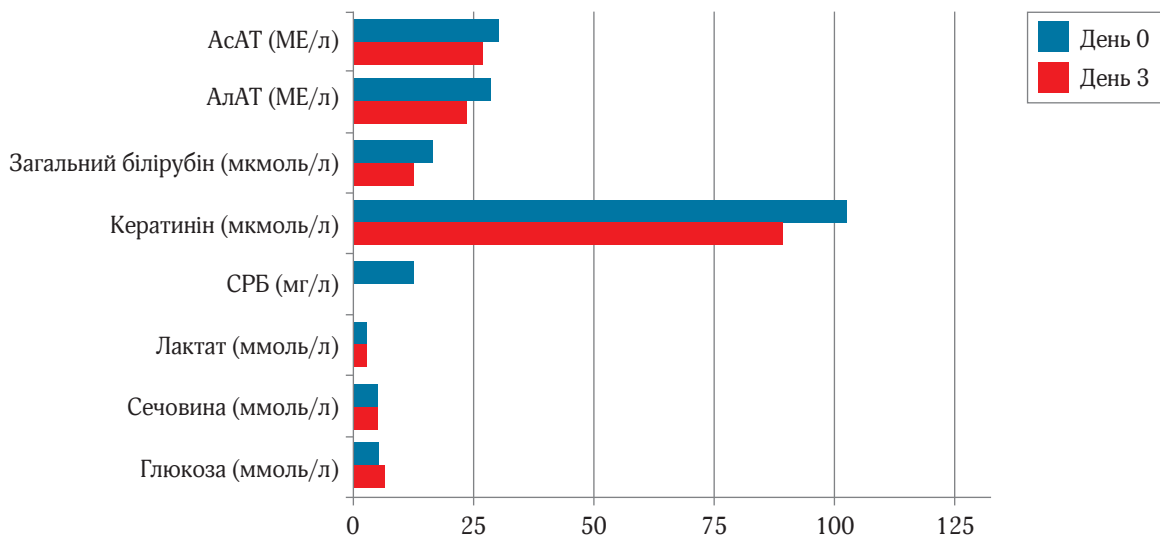


Рис. 4. Зміна медіани показників біохімічного аналізу крові на 3-й день терапії Реосорбілактом у РР-популяції

зареєстровано 1 НЯ, що було розцінено як пов'язане з досліджуваним препаратом, у 1 пацієнта в основній групі. Всього в дослідженні було зареєстровано 3 СНЯ (2 СНЯ в групі Реосорбілакту). Жодне зі СНЯ не було пов'язано з досліджуваним препаратом і не призвело до вибування пацієнта з дослідження. Згідно з результатами аналізу безпеки, застосування препарату Реосорбілакт має прийнятний профіль безпеки.

Із 890 НЯ, зареєстрованих у групі Реосорбілакту, 881 НЯ (98,99%) були легкого ступеня тяжкості, 6 НЯ (0,67%) – середнього ступеня тяжкості та 3 тяжкі НЯ (0,34%). Не було зареєстровано СНЯ, що призвели б до вибування пацієнтів із дослідження. Також не було зареєстровано СНЯ, пов'язаних із досліджуваним препаратом; найімовірніше, вони були пов'язані з основним захворюванням (гнійним перитонітом). Загальна виживаність у групі Реосорбілакту на 14-й день від початку дослідження становила 100%.

### Життєво важливі показники

При надходженні медіана (міжквартильний діапазон) температури тіла становила 37,00°C. На 3-й день терапії медіана (міжквартильний діапазон) температури тіла дорівнювала 36,60 (36,60–36,80)°C.

При надходженні медіана (міжквартильний діапазон) частоти серцевих скорочень (ЧСС) становила 88,00 (82,50–90,00) уд./хв. На 3-й день терапії Реосорбілактом медіана (міжквартильний діапазон) ЧСС знизилася до 82,00 (76,00–86,00) уд./хв.

При надходженні медіана (міжквартильний діапазон) систолічного артеріального тиску (САТ) становила 115,00 (110,00–120,00) мм рт. ст. На 3-й день терапії медіана (міжквартильний діапазон) САТ дорівнювала 120,00 (115,00–120,00) мм рт. ст.

При надходженні медіана (міжквартильний діапазон) діастолічного артеріального тиску (ДАТ) становила 75,00 (70,00–80,00) мм рт. ст. На 3-й день терапії Реосорбілактом медіана (міжквартильний діапазон) ДАТ дорівнювала 75,00 (70,00–80,00) мм рт. ст.

При надходженні медіана (міжквартильний діапазон) частоти дихання (ЧД) становила 18,00/хв (17,00–18,00). На 3-й день терапії медіана (міжквартильний діапазон) ЧД дорівнювала 18,00/хв (17,00–18,00).

### Результати електрокардіографії

При надходженні середня ( $\pm$  стандартне відхилення) ЧСС становила  $88,00 \pm 11,40$  уд./хв. На 3-й день терапії середня ( $\pm$  стандартне відхилення) ЧСС дорівнювала  $82,12 \pm 11,67$  уд./хв.

При надходженні медіана (міжквартильний діапазон) тривалості інтервалу PR становила 106,00 (102,00–141,50) мс. На 3-й день медіана (міжквартильний діапазон) тривалості інтервалу PR дорівнювала 126,00 (104,00–146,00) мс.

При надходженні медіана (міжквартильний діапазон) ширини комплексу QRS становила 0,10 (0,09–0,10) с. На 3-й день медіана (міжквартильний діапазон) ширини комплексу QRS дорівнювала 0,10 (0,09–0,10) с.

При надходженні медіана (міжквартильний діапазон) тривалості інтервалу QT становила 0,35 (0,33–0,37) с. На 3-й день медіана (міжквартильний діапазон) тривалості інтервалу QT дорівнювала 0,36 (0,34–0,38) с.

При надходженні медіана (міжквартильний діапазон) тривалості інтервалу QTc становила 0,39 (0,37–0,42) с. На 3-й день медіана (міжквартильний діапазон) тривалості інтервалу QTc дорівнювала 0,40 (0,38–0,42) с.

При надходженні у 5,68% ( $n = 5/90$ ) пацієнтів було виявлено клінічно значущі відхилення результатів



електрокардіографії. На 3-й день у 2,27% ( $n = 2/90$ ) пацієнтів було виявлено клінічно значущі відхилення.

Уже на 3-й день терапії у більшості пацієнтів спостерігалися нормалізація температури тіла, функції нирок і покращення оцінки за більшістю шкал оцінки, що використовувалися в дослідженні (табл. 2).

## Обговорення

З огляду на те, що пацієнти з гнійним перитонітом 2 ступеня тяжкості оцінюються як такі, що мають

сепсис, первинним критерієм ефективності терапії була обрана шкала SOFA, котра дає змогу визначати в кількісному вираженні тяжкість органно-системних порушень і контролювати ефективність терапії в динаміці у хворих із сепсисом. У зв'язку з тим, що популяція пацієнтів з гнійним перитонітом і сепсисом є гетерогенною не тільки за характером і вираженістю органної недостатності, а й за віком і коморбідними станами, що відбивається на особливостях перебігу захворювання, як вторинні критерії оцінки ефективності використовувалися шкали MODS. Для

**Таблиця 2.** Параметри оцінки ефективності препарату Реосорбілакт до і після терапії\*

Показники, одиниці	Початкові			На 3-й день			P
	n	Me	МКД	n	Me	МКД	
<i>Сума балів за шкалою</i>							
SOFA	74	2	2–3	74	0	0–1	< 0,001
APACHE II	74	3	2–5	74	3	1–4	0,118
SAPS II	74	14	8–18	74	14	8–16	0,121
MODS	74	2	2–3	74	0	0–1	< 0,001
MPI	74	21	21–25	74	21	21–25	0,005
Температура тіла, °C	74	37	36,80–37,40	74	36,6	36,6–36,8	< 0,001
ЧСС, уд./хв	74	88,5	84,25–90,00	74	82	78,25–88,00	< 0,001
CAT, мм рт. ст.	74	115	110–120	74	115	110–125	0,331
ДАТ, мм рт. ст.	74	75	70–80	74	75	70–80	0,071
ЧД за 1 хв	74	18	17–18	74	17	17–18	0,006
Сечовина, ммоль/л	74	3,4	3,00–4,50	74	3,60	3,00–4,58	0,477
Креатинін, мкмоль/л	74	102,00	84,50–109,00	74	90,00	80,00–102,00	< 0,001
Загальний білірубін, мкмоль/л	74	16,00	12,00–17,90	74	11,15	7,00–15,82	< 0,001
АлАТ, МО/л	74	28,00	22,00–30,00	74	24,00	20,00–30,00	0,022
АсАТ, МО/л	74	30,00	24,00–32,75	74	26,00	22,00–32,00	0,015
Альбумінова фракція, %	15	63,80	58,00–65,25	15	61,50	57,22–63,87	0,397
СРБ, мг/л	73	10,00	6,00–14,00	73	0,00	0,00–10,00	< 0,001
Тромбоцити, $\times 10^9$ /л	74	210,00	190,00–235,25	74	220,00	194,00–301,25	< 0,001
Лейкоцити, $\times 10^9$ /л	74	10,95	9,62–11,95	74	7,10	6,00–8,43	< 0,001
Ядерний II	62	0,05	0,05–0,09	63	0,05	0,03–0,06	< 0,001
Лейкоцитарний II	62	4,20	2,37–4,31	63	1,64	0,79–4,10	< 0,001
Гематологічний II	62	4,00	3,82–4,32	63	3,35	2,57–4,00	< 0,001
Індекс нейтрофіли/лімфоцити	62	4,44	4,00–7,61	64	4,08	3,64–4,59	< 0,001

Примітки: \* дані зі звіту про результати РКД RheoSTAT-CP0691, наданого компанією "Юрія-Фарм"; n — кількість спостережень; Me (МКД) — медіана (міжквартильний діапазон).

оцінки тяжкості перитоніту в динаміці використовувався індекс MPI.

У результаті оцінки первинного критерію ефективності — зміна загального бала за шкалою SOFA на 3-й день порівняно з вихідним значенням при надходженні — в популяції всіх включених пацієнтів (основна популяція для оцінки первинного критерію ефективності) середня зміна оцінки за шкалою SOFA на 3-й день порівняно з вихідним рівнем становила  $1,80 \pm 0,91$  бала. Аналогічні результати отримано в популяції за протоколом: середня зміна оцінки за шкалою SOFA на 3-й день порівняно з вихідним рівнем дорівнювала  $1,82 \pm 0,89$  бала.

При додатковому аналізі змін параметрів на 3-й день порівняно з вихідним рівнем було виявлено, що в групі Реосорбілакту спостерігається статистично значуще зниження вираженості поліорганної недостатності та тяжкості стану за такими оцінюваними шкалами, як SOFA, MODS II та MPI, зниження вираженості ендогенної інтоксикації, що оцінюється за біохімічними (концентрації креатиніну, білірубину) й імунологічними (кількість лейкоцитів, СРБ, співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів) показниками, а також зниження середніх значень температури та ЧСС.

У групі Реосорбілакт також спостерігалися статистично значуща зміна на 3-й день порівняно з вихідним рівнем таких параметрів ендогенної інтоксикації, як АсАТ, АлАТ, середньомолекулярні олігопептиди, число тромбоцитів, а також зниження ЧД.

Потрібно зауважити, що вже на 3-й день терапії в учасників основної групи виявлено зменшення відсотка відхилень деяких лабораторних показників функції елімінаційних органів (рис. 5).

Отже, отримані результати свідчать про те, що препарат Реосорбілакт ефективно забезпечує поліпшення стану пацієнтів, зниження вираженості поліорганної недостатності, ендогенної інтоксикації за більшістю оцінених у дослідженні показників у пацієнтів з гнійним перитонітом.

## Висновки

Наявна на сьогодні доказова база та сучасні міжнародні настанови віддають перевагу збалансованим кристалоїдним інфузійним розчинам як патогенетичній терапії генералізованого перитоніту й абдомінального сепсису.

Як свідчать результати відкритого із засліпленою оцінкою РДК RheoSTAT-CP0691, введення пацієнтам з гнійним перитонітом Реосорбілакту шляхом внутрішньовенної інфузії дозою 200–400 мл/добу протягом 3 днів значно покращує їхній клінічний стан, про що свідчать дані зміни інтегральних показників стану пацієнтів за шкалами SOFA, MODS і MPI. Малооб'ємна інфузійна терапія Реосорбілактом (200–400 мл на добу) сприяє збільшенню ОЦК і зменшенню загального об'єму інфузії, необхідної для досягнення терапевтичного ефекту,

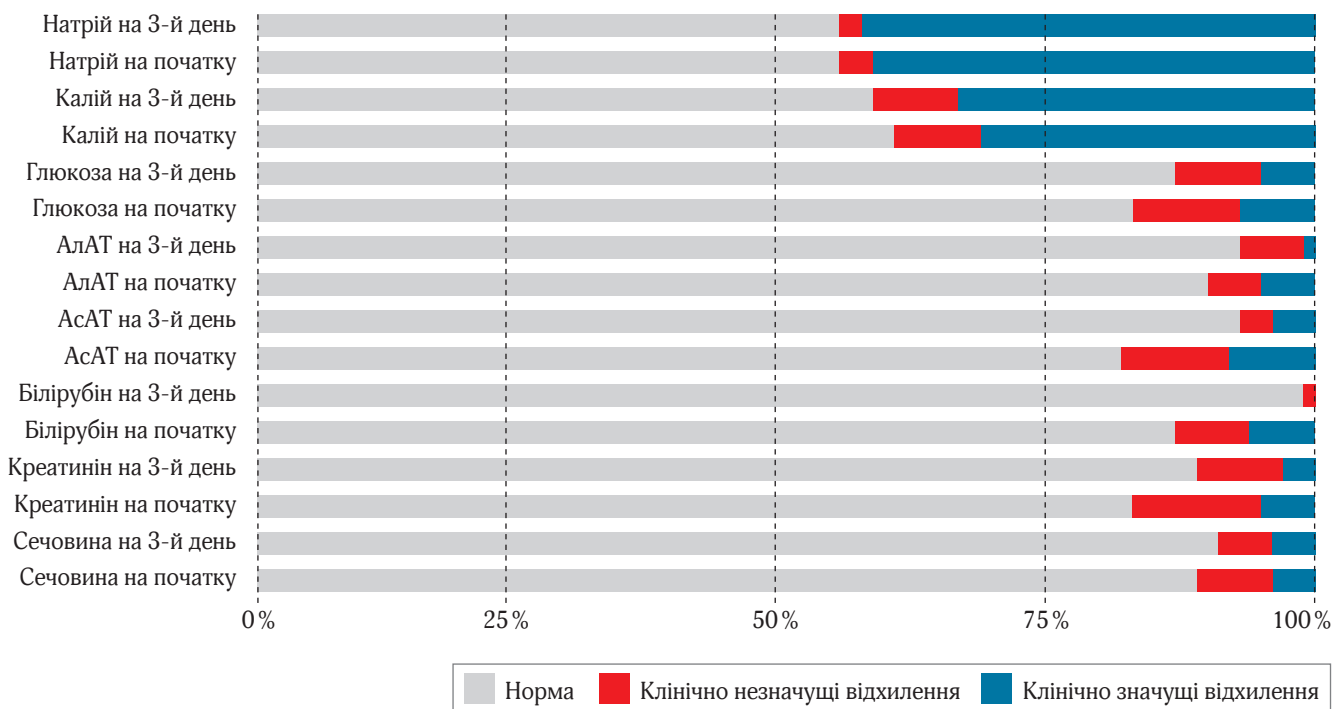


Рис. 5. Відсоток відхилень показників функції елімінаційних органів, глюкози й електролітів крові до та після 3-денного курсу лікування Реосорбілактом

без ризику гіпергідратації та перевантаження рідиною, що особливо важливо для пацієнтів у критичних станах. Лактат у складі Реосорбілакту (екзогенний) не впливає на рівень ендogenous лактату, що зумовлює високий профіль безпеки застосування розчину. У комплексі інтенсивної терапії введення Реосорбілакту сприяло зниженню гіпертермії, ЧСС і рівня лейкоцитів як прояву ендogenous інтоксикації. Застосування Реосорбілакту вже за перші 3 дні інтенсивної терапії забезпечувало швидку й безпечну нормалізацію реологічних показників крові у пацієнтів з гнійним перитонітом. Отже, Реосорбілакт є ефективним і безпечним засобом для терапії пацієнтів з гнійним перитонітом. Дослідження RheoSTAT-CP0691 обґрунтовує доцільність застосування препарату Реосорбілакт® у комплексній терапії гнійного перитоніту.

## References

- Adesunkanmi ARK, Oseni SA, Adejuyigbe O, Agbakwuru EA. Acute generalized peritonitis in African children: assessment of severity of illness using modified APACHE II score. *ANZ Journal of Surgery* [Internet]. Wiley; 2003 May;73(5):275–9. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1445-2197.2003.t01-1-02608.x>
- Drexel S, Tseng D. Primary Peritonitis: An Index Case of Mycoplasma hominis Infection in a Healthy Female. *Case Reports in Surgery* [Internet]. Hindawi Limited; 2018;2018:1–4. Available from: <https://doi.org/10.1155/2018/4587801>
- Ghosh PS, Mukherjee R, Sarkar S, Halder SK, Dhar D. Epidemiology of secondary peritonitis: analysis of 545 cases. *International journal of scientific study*. 2015;2(12):83–8.
- Ross JT, Matthey MA, Harris HW. Secondary peritonitis: principles of diagnosis and intervention. *BMJ* [Internet]. BMJ; 2018 Jun 18;k1407. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.k1407>
- Strobel O, Werner J, Büchler MW. Chirurgische Therapie der Peritonitis. *Der Chirurg* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2011 Mar;82(3):242–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00104-010-2015-2>
- Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Coccolini F, Corbella D, Moore EE, Malangoni M, Velmahos G, Coimbra R, Koike K, Leppaniemi A. Complicated intra-abdominal infections worldwide: the definitive data of the CIAOW Study. *World Journal of Emergency Surgery*. 2014 Dec;9(1):37.
- Chichom-Mefire A, Fon TA, Ngowe-Ngowe M. Which cause of diffuse peritonitis is the deadliest in the tropics? A retrospective analysis of 305 cases from the South-West Region of Cameroon. *World Journal of Emergency Surgery* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2016 Apr 11;11(1):14. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13017-016-0070-9>
- Adesunkanmi ARK, Badmus TA. Pattern of Antibiotic Therapy and Clinical Outcome in Acute Generalized Peritonitis in Semi-Urban and Rural Nigerians. *Chemotherapy* [Internet]. S. Karger AG; 2006;52(2):69–72. Available from: <https://doi.org/10.1159/000092370>
- Soreide K, Thorsen K, Soreide JA. Strategies to improve the outcome of emergency surgery for perforated peptic ulcer. *British Journal of Surgery* [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2013 Nov 29;101(1):e51–e64. Available from: <https://doi.org/10.1002/bjs.9368>
- Armstrong C. Updated guideline on diagnosis and treatment of intra-abdominal infections. *American Family Physician*. 2010 Sep 15;82(6).
- Sartelli M, Catena F, Abu-Zidan FM, Ansaloni L, Biffi WL, Boermeester MA, Ceresoli M, Chiara O, Coccolini F, De Waele JJ, Di Saverio S. Management of intra-abdominal infections: recommendations by the WSES 2016 consensus conference. *World Journal of Emergency Surgery*. 2017 Dec;12(1):22.
- Hippensteel JA, Uchimido R, Tyler PD, Burke RC, Han X, Zhang F, et al. Intravenous fluid resuscitation is associated with septic endothelial glycocalyx degradation. *Critical Care* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2019 Jul 23;23(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2534-2>
- Cordemans C, De laet Inneke, Van Regenmortel N, Schoonheydt K, Dits H, Huber W, et al. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance. *Annals of Intensive Care* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2012 Jul 5;2(S1). Available from: <https://doi.org/10.1186/2110-5820-2-s1-s1>
- Malbrain MLNG, Marik PE, Witters I, Cordemans C, Kirkpatrick AW, Roberts DJ, et al. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice. *Anestezjologia Intensywna Terapia* [Internet]. Termedia Sp. z o.o.; 2014 Nov 28;46(5):361–80. Available from: <https://doi.org/10.5603/ait.2014.0060>
- Heung M, Wolfgram DF, Kommareddi M, Hu Y, Song PX, Ojo AO. Fluid overload at initiation of renal replacement therapy is associated with lack of renal recovery in patients with acute kidney injury. *Nephrology Dialysis Transplantation* [Internet]. Oxford University Press (OUP); 2011 Aug 19;27(3):956–61. Available from: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr470>
- Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney International* [Internet]. Elsevier BV; 2009 Aug;76(4):422–7. Available from: <https://doi.org/10.1038/ki.2009.159>
- Stein A, de Souza L, Beletini C, Menegazzo W, Viégas J, Costa Pereira E, et al. Fluid overload and changes in serum creatinine after cardiac surgery: predictors of mortality and longer intensive care stay. A prospective cohort study. *Critical Care* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2012;16(3):R99. Available from: <https://doi.org/10.1186/cc11368>
- Best MW, Jabaley CS. Fluid Management in Septic Shock: a Review of Physiology, Goal-Directed Therapy, Fluid Dose, and Selection. *Current Anesthesiology Reports* [Internet]. Springer Science and Business Media LLC; 2019 Apr 22;9(2):151–7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40140-019-00330-3>
- Marik P, Bellomo R. A rational approach to fluid therapy in sepsis. *British Journal of Anaesthesia* [Internet]. Elsevier BV; 2016 Mar;116(3):339. Available from: <https://doi.org/10.1093/bja/aev349>
- Hahn RG, Lyons G. The half-life of infusion fluids. *European Journal of Anaesthesiology* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2016 Jul;33(7):475–82. Available from: <https://doi.org/10.1097/eja.0000000000000436>
- Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, et al. Albumin Replacement in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock. *New England Journal of Medicine* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2014 Apr 10;370(15):1412–21. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1305727>
- A Comparison of Albumin and Saline for Fluid Resuscitation in the Intensive Care Unit. *New England Journal of Medicine* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2004 May 27;350(22):2247–56. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa040232>
- Saline or Albumin for Fluid Resuscitation in Patients with Traumatic Brain Injury. *New England Journal of Medicine* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2007 Aug 30;357(9):874–84. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa067514>
- Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care. *New England Journal of Medicine* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2012 Nov 15;367(20):1901–11. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1209759>

25. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, Madsen KR, Møller MH, Elkjær JM, Poulsen LM, Bendtsen A. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *New England Journal of Medicine*. 2012 Jul 12;367(2):124-34. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1204242>
26. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit. Care Med*. 2017;45(3):486–552.
27. MacDonald N, Pearce RM. Are we close to the ideal intravenous fluid? *British Journal of Anaesthesia* [Internet]. Elsevier BV; 2017 Dec;119:i63–i71. Available from: <https://doi.org/10.1093/bja/aex293>
28. Magee CA, Bastin MLT, Laine ME, Bissell BD, Howington GT, Moran PR, et al. Insidious Harm of Medication Diluents as a Contributor to Cumulative Volume and Hyperchloremia. *Critical Care Medicine* [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2018 Aug;46(8):1217–23. Available from: <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000003191>
29. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, Wang L, Byrne DW, Collins SP, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Noncritically Ill Adults. *New England Journal of Medicine* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2018 Mar;378(9):819–28. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1711586>
30. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, Wang L, Byrne DW, Collins SP, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Noncritically Ill Adults. *New England Journal of Medicine* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2018 Mar;378(9):829–39. Available from: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1711586>
31. Dalton C. Why did sterile salt water become the IV fluid of choice? NPR. 2018.
32. Kondratsky BA, Novak VL. Experience in the use of the complex infusion drug reosorbilact in clinical practice [Opyt primeneniya v klinicheskoy praktike kompleksnogo infuzionogo preparata reosorbilakt]. *Mystic face bath*. 2006;1:34–6. [In Russian]
33. Khamidov DB, Kosimov ZK, Homidov DD, Kiyamov SE. Complex polyfunctional solution of reosorbilact in intensive therapy of endogenous intoxication in patients with acute peritonitis [Kompleksnyy polifunksional'nyy rastvor reosorbilakt v intensivnoy terapii endogennoy intoksikatsii u bol'nykh s ostrym peritonitom]. *Scientific and practical journal TIPPMK*. 2011(2):77–9. [In Russian]
34. Aliev NA, Bobiev AB, Khamidov DB, Barotov ED, Buriev TN, Kurbanov DA, Shomurodov Kh, Eshmirzaev BA. Reosorbilact and Latren in the correction of endogenous intoxication and oxidative stress in patients with acute destructive pancreatitis [Reosorbilakt i Latren v korrektsii endogennoy intoksikatsii i oksidantnogo stressa u bol'nykh s ostrym destruktivnym pankreatitom]. *Emergency medicine*. 2015;1(64):57–9. [In Russian]
35. Pronichev VV, Styazhkina SN, Mikhailov AYU. Efficiency of treatment with reosorbilact in patients with diabetic foot syndrome [Effektivnost' lecheniya reosorbilaktom patsiyentov s sindromom diabeticheskoy stopy]. *Health, demography, ecology of the Finno-Ugric peoples*. 2016;2:30–2. [In Russian]
36. Rizhko OO. Reosorbilact infusion therapy [Infuziynna terapiya Reosorbilaktom]. *Ukrainian Pulmonology Journal*. 2002;1:94–6. [In Ukraine]

### The first data on international multicenter clinical study RheoSTAT-CP0691 on the efficacy and safety of Reosorbilact® infusion in therapy of purulent peritonitis

Agop S.<sup>1</sup>, Sharipova V.<sup>2</sup>, Kashibadze K.<sup>3</sup>, Vashadze D.<sup>4</sup>, Tevdoradze V.<sup>5</sup>, Kolosovich I.<sup>6</sup>, Peev S.<sup>7</sup>, Ligonenko A.<sup>8</sup>, Cojocar V.<sup>9</sup>, Bely A.<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Municipal Clinical Hospital, Chisinau, Moldova,

<sup>2</sup>Republican Scientific Center of Emergency Medical Aid, Tashkent, Uzbekistan

<sup>3</sup>“Unimed Adjara” LLC — Batumi Referral Hospital, Batumi, Georgia

<sup>4</sup>JSC EVEX/LTD Traumatology, Tbilisi, Georgia

<sup>5</sup>Kutaisi Referral Hospital, Kutaisi, Georgia

<sup>6</sup>Kyiv City Clinical Hospital No.4; Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>7</sup>SI “Zaytsev Institute of General and Urgent Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” Kharkiv, Ukraine

<sup>8</sup>Poltava Central District Clinical Hospital, Poltava, Ukraine

<sup>9</sup>Republican Clinical Hospital, Chisinau, Moldova

<sup>10</sup>Emergency Medicine Institute, Chisinau, Moldova

**Abstract.** Generalized forms of peritonitis are a major factor leading to non-traumatic mortality in all cases of emergency care and the second leading cause of sepsis in critically ill patients. Objective of this study was to evaluate the efficacy and safety of multicomponent infusion solution Reosorbilact in the treatment of patients diagnosed with purulent peritonitis. An international multicenter randomized study included 181 patients aged from 18 to 60 years with a diagnosis of purulent peritonitis. Patients received therapy with Reosorbilact according to the prescribing information for use. The primary endpoint of the effectiveness was change in SOFA scale on day 3 of therapy. Changes in APACHE II, SAPS II, MODS, and MPI scores as well as changes in endogenous intoxication markers on day 3 of therapy were considered as secondary endpoints. Safety was assessed by analysis of adverse events (AE) and vital signs after 3 days of therapy. On day 3 of treatment with Reosorbilact statistically significant changes were observed in SOFA ( $1.80 \pm 0.91$  points), MODS ( $1.45 \pm 0.76$  points) and MPI ( $1.84 \pm 5.03$  points) scales. There was a statistically significant improvement in markers of endogenous intoxication (creatinine, bilirubin, white blood cell count, C-reactive protein, neutrophil to lymphocyte ratio) on day 3 of treatment. The majority of AE (98.99%) were mild. No AE were associated with the study preparation and did not result in the patient's withdrawal from the study. According to the results of RheoSTAT-CP0691, Reosorbilact is an effective and safe drug for the treatment of patients with purulent peritonitis. It is advisable to include Reosorbilact in routine treatment algorithms for patients with purulent peritonitis.

**Key words:** abdominal sepsis, septic shock, peritonitis, detoxification therapy, infusion therapy, efficacy, safety, Reosorbilact.

**Первые данные о результатах международного многоцентрового клинического исследования RheoSTAT-CP0691 по эффективности и безопасности инфузионного раствора Реосорбилакт® в комплексной терапии гнойного перитонита**

Агон С.<sup>1</sup>, Шарипова В.<sup>2</sup>, Кашибадзе К.<sup>3</sup>, Вашадзе Д.<sup>4</sup>, Тевдорадзе В.<sup>5</sup>, Колосович И.<sup>6</sup>, Пеев С.<sup>7</sup>, Лигоненко А.<sup>8</sup>, Кожокару В.<sup>9</sup>, Белый А.<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Медико-санитарное учреждение “Муниципальная клиническая больница”, Кишинёв, Молдова

<sup>2</sup>Republican Scientific Center of Emergency Medical Aid, Tashkent, Uzbekistan

<sup>3</sup>“Unimed Adjara” LLC — Batumi Referral Hospital, Batumi, Georgia

<sup>4</sup>JSC EVEX/LTD Traumatology, Tbilisi, Georgia

<sup>5</sup>Kutaisi Referral Hospital, Kutaisi, Georgia

<sup>6</sup>Киевская городская клиническая больница №4 Киев, Украина

<sup>7</sup>ГУ “Институт общей и неотложной хирургии им. В. Т. Зайцева НАМН Украины”, Харьков, Украина

<sup>8</sup>Полтавская центральная районная клиническая больница, Полтава, Украина

<sup>9</sup>Республиканская Клиническая Больница, Кишинёв, Молдова

<sup>10</sup>Emergency Medicine Institute, Chisinau, Moldova

**Резюме.** Генерализованные формы перитонита являются основным фактором смерти, не вызванной травмами, во всех случаях оказания неотложной помощи, и второй ведущей причиной развития сепсиса у тяжелобольных пациентов. Целью данного исследования было оценить эффективность и безопасность многокомпонентного инфузионного раствора Реосорбилакт в терапии пациентов с диагнозом гнойного перитонита. В международном многоцентровом рандомизированном исследовании принял участие 181 пациент в возрасте от 18 до 60 лет с диагнозом “гнойный перитонит”. Пациенты получали терапию препаратом Реосорбилакт в дозировке согласно инструкции по применению препарата. Первичным показателем эффективности терапии рассматривалось изменение оценки по шкале SOFA на 3-й день терапии. В качестве вторичных показателей рассматривались изменения оценки по шкалам APACHE II, SAPS II, MODS и MPI, а также изменение маркеров эндогенной интоксикации на 3-й день терапии. Безопасность препарата оценивалась с помощью анализа нежелательных явлений (НЯ) и жизненно важных показателей через 3 дня терапии. На 3-й день лечения Реосорбилактом были зафиксированы статистически значимые изменения оценки по шкалам SOFA (на  $1,80 \pm 0,91$  балла), MODS (на  $1,45 \pm 0,76$  балла) и MPI (на  $1,84 \pm 5,03$  балла). Кроме того, было выявлено статистически значимое улучшение маркеров эндогенной интоксикации (концентрации креатинина, билирубина, количество лейкоцитов, уровень С-реактивного белка, соотношение нейтрофилов и лимфоцитов) на 3-й день лечения. Большинство НЯ (98,99%) были легкими. Ни одно из НЯ не было связано с препаратом исследования и не привело к выбыванию пациента из исследования. Согласно полученным результатам RheoSTAT-CP0691, Реосорбилакт является эффективным и безопасным препаратом для лечения пациентов с гнойным перитонитом. Целесообразным является включение препарата Реосорбилакт в рутинные алгоритмы лечения пациентов с гнойным перитонитом.

**Ключевые слова:** абдоминальный сепсис, септический шок, перитонит, дезинтоксикационная терапия, инфузионная терапия, эффективность, безопасность, Реосорбилакт.