

ДЕКСТРАНЫ:

СОВРЕМЕННАЯ ПРАКТИКА ИЛИ СТРАНИЦА ИСТОРИИ?

В.К. Гаврисюк,
д-р мед. наук, проф.,
Институт фтизиатрии и пульмонологии
имени Ф.Г. Яновского АМН Украины

В настоящее время в медицине высоко- и среднемолекулярные декстраны практически не применяются. В связи с этим речь пойдет о препарате класса низкомолекулярных декстранов — реополигликуне.

Реополигликун — коллоидный раствор, обладающий способностью связывать значительное количество воды. Кроме того, за счет повышения осмолярности крови препарат обуславливает перемещение жидкости из межклеточного пространства в сосудистое русло. В связи с этим реополигликун широко применяется при неотложных состояниях, связанных с гиповолемией (острая кровопотеря, шок), с целью восполнения и поддержания объема циркулирующей крови (ОЦК).

Реополигликун является весьма эффективным плазмозаменителем. Поскольку препарат часто применяется по жизненным показаниям, как-то не принято обсуждать его побочные действия. А они могут быть весьма серьезными.

Во-первых, декстраны относятся к чужеродным веществам. Из-за своей крупномолекулярной структуры они лишь частично фильтруются через базальную мембрану эндотелия гломерулярных капилляров почек и малодоступны для метаболизма в печени. Основную роль в элиминации декстранов путем фагоцитоза играет ретикуло-эндотелиальная система (РЭС). После поглощения молекул декстранов процесс их метаболизма в цитоплазме фагоцитов может продолжаться на протяжении нескольких недель. Все это время функция РЭС оказывается частично заблокированной.

Во-вторых, серьезным недостатком декстранов является присущая им, как и другим полисахарам, способность вызывать антителообразование. Этим объясняются достаточно частые аллергические реакции на повторные введения препаратов, вплоть до анафилаксии. Также описано острое повреждение легких и почек при быстром введении декстранов — так называемый декстрановый синдром.

По мере продвижения реополигликуна на фармацевтическом рынке в инструкциях по его применению стали появляться указания на новые свойства препарата: способность улучшать реологические характеристики крови за счет снижения ее вязкости и уменьшения агрегации форменных элементов крови. При этом механизм антиагрегационного эффекта реополигликуна является весьма оригинальным. По мнению ряда авторов, молекулы декстранов обладают способностью адсорбироваться на поверхности эритроцитов, тромбоцитов и эндотелиальных клеток,

что создает эффект "смазки" — форменные элементы приобретают возможность более легкого "скольжения" в просвете капилляров, при этом уменьшаются их агрегационные свойства. Все очень просто, и никакой биохимии. В связи с этим препарат стали широко применять не только при неотложных состояниях, но и при самых различных заболеваниях, вызванных с нарушениями микроциркуляции.

В 2003 г. опубликованы результаты изучения влияния некоторых плазмозамещающих растворов на реологические свойства крови, характеристики эритроцитарной агрегации/деагрегации и деформируемости эритроцитов. Исследования, выполненные в Российском научном центре хирургии РАМН, показали, что реополигликун увеличивает вязкость крови и ухудшает способность эритроцитов к деформации.

В Институте фтизиатрии и пульмонологии имени Ф.Г. Яновского АМН Украины проведено изучение реологического эффекта реополигликуна, его влияния на агрегационную способность тромбоцитов. В качестве референтного препарата использовался реосорбилакт — комплексный инфузионный препарат, основу которого составляет изотонический (6%) раствор сорбитола, натрия лактат и электролиты в сбалансированном составе. Реосорбилакт обладает гемодилюционным свойством: за счет более высокой осмолярности раствора способствует перемещению жидкости из межклеточного пространства в сосудистое русло. Препарат уменьшает вязкость крови, оказывает антиагрегационное действие на тромбоциты. Наряду с этим реосорбилакт корректирует кислотно-основное состояние крови при ацидозе, что обусловлено наличием в его составе натрия лактата. В среднем 80–90% введенного в организм сорбитола метаболизируются и превращаются в гликоген, пополняя энергетический резерв. И, наконец, комплекс электролитов, включающий ионы калия, кальция и магния, оказывает терапевтический эффект при нарушениях сердечной деятельности. Таким образом, реосорбилакт является многофункциональным препаратом, способным оказывать влияние на различные звенья механизма развития патологических состояний, связанных с гиповолемией и нарушениями микроциркуляции.

У больных одной и той же группы были проведены две серии исследований: первая — до и через 2 ч после внутривенной капельной инфузии 200 мл реосорбилакта, вторая (через 3 дня) — до и через 2 ч после внутривенной капельной инфузии 200 мл реополигликуна. Указанная очередность введения препаратов была обусловлена особенностями их фармакокинетики. Так, реосорбилакт полностью метаболизируется в течение 24 ч, в связи с чем не способен оказать следовой эффект через 2–3 дня после инфузии, а элиминация реополигликуна задерживается, как минимум, до одной недели.

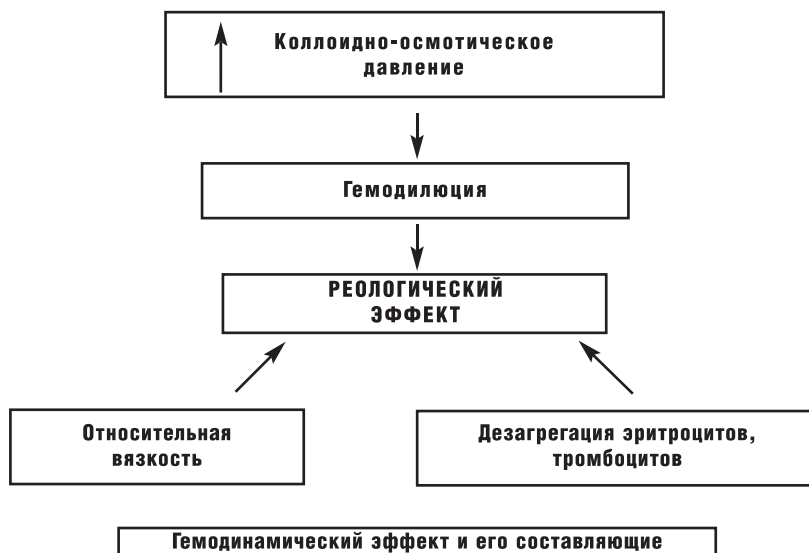
Гемодилюционный эффект препаратов оценивался на основе изучения динамики уровня гематокрита (Ht). Определение уровня Ht проводили с помощью гематокритной центрифуги СМ 70 (Латвия). Вязкость цельной крови и плазмы определяли с помощью ротационного вискозимет-

ра АКР 2 (Россия) при скоростях сдвига 10–200 сек⁻¹, плазмы — 100 сек⁻¹. Функциональное состояние эритроцитов оценивали на основе индекса деформируемости и индекса агрегации эритроцитов. Исследования проводили в исходном состоянии и через 2 ч после инфузии. При этом пробы крови имели только цифровую маркировку, нанесенную в случайном порядке. Агрегационную способность тромбоцитов изучали с помощью лазерного анализатора 230-LA (НПФ "Биола"). Спонтанную и АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов изучали с использованием АДФ (аденозин-5'-дифосфат динатриевая соль, "Ренам") в концентрации 2,5 мкм. Исследование агрегации тромбоцитов проводили турбидометрическим методом Борна.

Оба препарата оказали гемодилюционный эффект. Через 2 ч после инфузии наблюдалось достоверное уменьшение уровня Ht. При этом динамика Ht была однонаправленной у всех пациентов. Уменьшение гемоконцентрации объясняется не только простым разведением крови за счет введения дополнительного объема жидкости. Гемодилюционный эффект реополиглиюкина и реосорбилакта в значительной степени обусловлен активной дегидратацией тканей и пополнением внутрисосудистого объема за счет более высокого коллоидно-осмотического давления раствора декстрана и повышенной осмолярности реосорбилакта.

После инфузии реополиглиюкина наблюдалась тенденция к повышению вязкости цельной крови и достоверное повышение вязкости плазмы. Существенного влияния препарата на агрегацию и деформируемость эритроцитов не отмечалось.

Полученные данные не согласуются с распространенным мнением о реополиглиюкине как о препарате, способном уменьшать вязкость крови. По-видимому, описанный ранее положительный эффект реополиглиюкина на состояние микроциркуляции был зафиксирован в случаях острой гиповолемии (кровопотеря, шок) и обусловлен исключительно гемодилюционным свойством препарата (см. рисунок).



После инфузии реосорбилакта наблюдалась тенденция к уменьшению вязкости цельной крови при всех скоростях сдвига и достоверное снижение вязкости плазмы.

После введения реополиглиюкина в каждом конкретном случае каких-либо однонаправленных тенденций к изменению показателей агрегационной способности тромбоцитов не наблюдалось. Среднестатистические данные после инфузии препарата практически не отличались от исходного уровня. По-видимому, обоснование влияния реополиглиюкина на весьма сложный и до конца не изученный процесс агрегации тромбоцитов с позиций гипотезы об эффекте "смазки" форменных элементов крови молекулами декстрана все же представляется недостаточным.

После инфузии реосорбилакта наблюдалась тенденция к увеличению степени спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, а также отмечалось достоверное уменьшение скорости АДФ-индуцированной агрегации. Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований влияния реосорбилакта на агрегационную способность тромбоцитов *in vitro*. Вместе с тем механизмы гипоагрегационного действия препарата требуют дальнейшего изучения.

Таким образом, реополиглиюкин при внутривенном капельном введении в дозе 200 мл оказывает выраженное гемодилюционное действие. При этом препарат достоверно повышает вязкость плазмы, не оказывает существенного влияния на агрегацию и деформируемость эритроцитов, агрегационную способность тромбоцитов. Учитывая, что реологический эффект реополиглиюкина обусловлен преимущественно гемодилюционным свойством, применение его целесообразно прежде всего при гиповолемии (острая кровопотеря, шок).

Декстрановые препараты сыграли исключительную роль в инфузионной практике. Реополиглиюкин был получен в 1967 г. Т.В. Полушкиной, Г.Я. Розенбергом и К.И. Стручковой. За 40 лет применения с его помощью спасены тысячи больных.

Вместе с тем главным недостатком декстранов оставалось ограничение молекулярной массы (70 000). Превышение этого порога всегда считалось нежелательным из-за опасений вызвать блокирование РЭС, так как метаболизм декстранов, полисахаридов микробного происхождения в организме человека не имеет хорошо отлаженных механизмов. Их расщепление может происходить лишь в клетках РЭС.

Скорость утилизации невелика и зависит от размеров молекул. При значительной молекулярной массе всегда существует опасность незавершенного фагоцитоза, перегрузки фагоцитов и блокировки клеток РЭС.

В настоящее время проекты новых лекарственных препаратов, в фармакокинетике которых основным механизмом элиминации является фагоцитоз, обречены на неудачу. Это обусловлено не только недостаточным уровнем безопасности препарата, но и отсутствием возможности стандартизации параметров фармакокинетики.

В связи с этим в последние годы разработан целый ряд новых плазмозамещающих препаратов на основе многоатомных спиртов (СОРБИЛАКТ, РЕОСОРБИЛАКТ, КСИЛАТ), гидроксипропилкрахмала (ГЕКОДЕЗ), которые являются не только высокоэффективными средствами инфузионной терапии, но и, прежде всего, соответствуют требованиям безопасности.