

РЕОСОРБИЛАКТ® И СОРБИЛАКТ®, КАК ПРЕПАРАТЫ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ В НЕВРОЛОГИИ

Трецинский А.И., д.м.н., Трецинская М.А., к.м.н.

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

На сегодняшний день существует множество инфузионных сред, используемых специалистами для коррекции нарушений функционирования органов и систем, как в критическом состоянии, так и с целью профилактики нарушения гомеостаза в организме больного. Однако, как и все лекарственные средства, инфузионные растворы имеют свои показания и противопоказания для применения. Так, кристаллоидные растворы используются с целью коррекции электролитного состава крови, но около 60% вводимой жидкости при этом уходит в интерстициальное пространство, что неприемлемо для быстрой коррекции гиповолемии, поддержания адекватного сердечного выброса и объема циркулирующей крови. Коллоидные растворы вводятся в основном для восстановления гемодинамики и гемореологических свойств крови - за счет увеличения коллоидно-осмотического давления крови смещается фильтрационно-реабсорбционное взаимоотношение на уровне артериол и венул в сторону фильтрации, что увеличивает приток крови из интерстиция в сосудистое русло, однако многие из них накапливаются в межклеточном пространстве и обуславливают отечный синдром [1]. Учитывая это, особый интерес представляют растворы, в состав которых входят простые, испытанные годами компоненты и их комбинация. Следует обратить внимание на раствор сорбита для внутривенной инфузии, открытый в 1868 и подробно описанный в 1872 году французским химиком Boussingault [20].

С 2000 года, после многократных клинических испытаний, отечественной фармацевтической промышленностью (компания Юрия-Фарм) выпускаются инфузионные растворы, содержащие многоатомный спирт сорбитол и промежуточный продукт обмена глюкозы - лактат натрия. Этими препаратами являются Реосорбилакт и Сорбилакт - многокомпонентные полифункциональные препараты разнонаправленного действия [6, 15, 16]. Уникальность этих инфузионных сред определяется содержанием как коллоидного так и кристаллоидного компонента в их составе. Коллоидной составляющей является раствор сорбитола, а кристаллоидная часть представлена изотоническим набором анионов и катионов в изоосмотической концентрации и раствором лактата натрия. Так, один литр раствора Реосорбилакт содержит:

- сорбитол – 60,0 г ,
- раствор натрия лактата 7% - 281,0 г (270,3 мл) ,
- натрия хлорид – 6,0 г ,
- кальция хлорид - 0,1 г ,
- калия хлорид - 0,3 г ,
- магния хлорид - 0,2 г ,
- вода для инъекций до 1 л,
- осмолярность 900 мОсм/л;
- энергетическая ценность - 240 ккал/л
- pH 6,4-7,4;

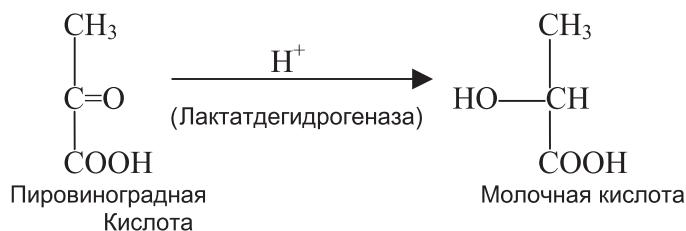
Учитывая концентрацию сорбитола и ионный состав Реосорбилакта можно сказать, что данный инфузионный раствор в основном предназначен для коррекции энергетического, водно-электролитного обмена, кислотно-щелочного баланса, дезинтоксикационной терапии и улучшения реологических свойств крови.

Концентрация сорбитола в составе Сорбилакта определяет его более выраженные противоотечные свойства наряду со способностью улучшения микроциркуляции, стимуляцией работы желудочно-кишечного тракта, диуреза и дезинтоксикационным влиянием. В состав одного литра раствора Сорбилакта входит:

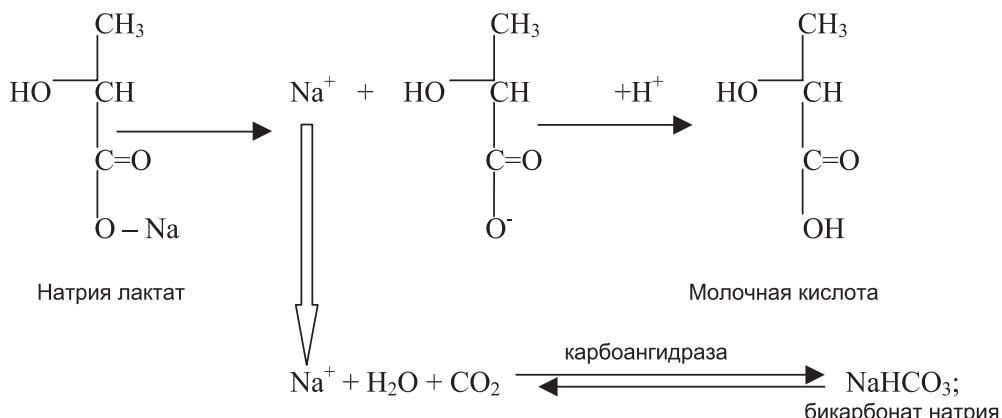
- сорбитол - 200,0 г ,
- раствор натрия лактата 7% - 281г (270,3 мл) ,
- натрия хлорид - 6,0 г ,
- кальция хлорид - 0,1 г ,
- калия хлорид - 0,3 г ,
- магния хлорид - 0,2 г ,
- осмолярность 1670 мОсм/л;
- энергетическая ценность - 830 ккал/л
- pH 6,4-7,4;

Особое внимание привлекает оставляющая препаратов, определяющая их способность повышать щелочной резерв крови – натрия лактат. Как известно, для нормального функционирования клеток и оптимального течения метаболических процессов в организме поддерживается постоянный баланс между кислотами и основаниями. Показатель pH артериальной крови – это величина обратная концентрации ионов водорода H^+ , т.е. чем больше концентрация H^+ и более кислый раствор, тем ниже pH. Это pH отражает баланс между количеством угольной кислоты $H(HCO_3^-)$, являющейся основным кислым компонентом и изменением концентрации иона бикарбоната (HCO_3^-), основания, обмен которого происходит в почках. Ввиду того, что концентрацию угольной кислоты измерить прямым способом трудно, а CO_2 и $H(HCO_3^-)$ находятся в равновесии, кислый компонент крови выражается как CO_2 . В норме кислотно-основное соотношение равняется 1:20, где одну часть составляет CO_2 (потенциально H_2CO_3) и 20 частей (HCO_3^-). Другими словами pH артериальной крови составляет 7,4 [2, 3, 5].

В условиях достаточного поступления кислорода при метаболизме глюкозы образуется пировиноградная кислота. При недостаточности кислорода из пировиноградной кислоты с целью уменьшения концентрации накопившихся ионов водорода образуется молочная кислота (лактат) как компенсаторный механизм на начальных стадиях гипоксии. [7].

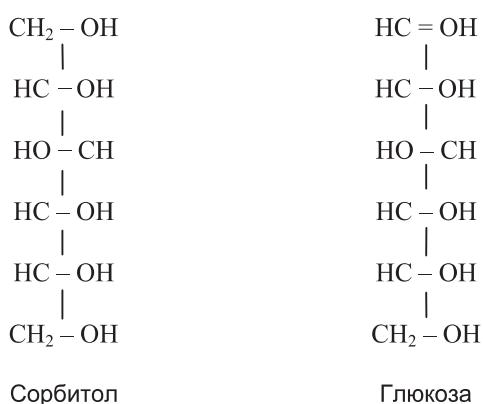


При введении в сосудистое русло из натрия лактата высвобождаются Na^+ и $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COO}^-$, которые вступают во взаимодействие с H^+ , H_2O , CO_2 , в результате чего образуется бикарбонат натрия (NaHCO_3), что приводит к увеличению щелочного резерва крови, и молочная кислота, при образовании которой поглощаются ионы водорода и уменьшается кислотность среды [2].

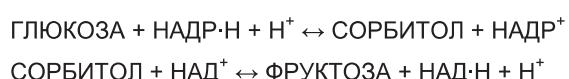


В отличие от раствора бикарбоната, коррекция метаболического ацидоза с помощью натрия лактата проходит медленнее, по мере включения его в обмен веществ, не вызывая резких колебаний pH. Активной считается только половина введенного натрия лактата (изомер L), а другая половина (изомер D) не метаболизируется и выделяется с мочой. Действие натрия лактата проявляется через 20-30 минут после введения. Считается, что натрия лактат положительно влияет на сердечную деятельность, регенераторную и дыхательную функцию крови, стимулирует функции ретикулоэндотелиальной системы, проявляет дезинтоксикационное действие и сам по себе способствует повышению диуреза, улучшению функционирования почек и печени [15].

Сorbitол ($\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_6$) – шестиатомный спирт, изомером которого является маннит, является промежуточным продуктом при синтезе крахмала, целлюлозы, фруктозы, сорбозы и аскорбиновой кислоты. Структурная формула сорбитола представлена ниже [2, 7, 10].



Установлено, что 80-90% сорбитола утилизируется в печени и накапливается в виде гликогена, 5% откладывается в тканях мозга, мышце сердца, скелетной мускулатуре и только 6-12% выделяется с мочой [6, 8, 10]. В то же время по данным многих авторов сорбитол быстро разлагается: 10% его выделяется с мочой и калом, а 70-90% - с воздухом в виде углекислого газа, так как конечными продуктами метаболизма фруктозы, образующейся из сорбитола в печени, в цикле Кребса является ATF , H_2O и CO_2 [7, 10]. Сорбитол не накапливается в интерстиции, с трудом проникает через клеточную мембрану и поэтому накапливается в клетке, не проникает через гематоэнцефалический барьер. Доказано физиологическое присутствие сорбитола в седалищном нерве и спинном мозге [10]. По мнению некоторых авторов, существует возможность сорбитового пути образования фруктозы из глюкозы в периферических нервах [10, 23, 28]:



При пероральном применении сорбитол не обнаруживается в кале здоровых людей и не влияет на уровень сахара в крови, что объясняется очень медленным всасыванием препарата в кишечнике. Внутривенное введение раствора сорбитола вызывает незначительное, кратковременное повышение уровня сахара крови. Было обнаружено, что уровень гипергликемии зависит от концентрации и скорости введения препарата (чем медленнее вводится сорбитол, тем меньше повышение уровня сахара крови) [9, 10, 14, 26].

Влияние сорбитола на метаболизм витаминов.

Большой интерес представляет характер влияния сорбитола на витаминную обеспеченность организма. Установлено, что при пероральном применении препарат обладает витаминсберегающими свойствами по отношению к тиамину и витамины В₁₂. По мнению многих авторов, прием сорбитола снижает расход витаминов в организме и способствует более экономичному их использованию [10, 26]. С другой стороны считается, что в толстом кишечнике сорбитол ферментируется бактериями с образованием ацетата и Н₂, что стимулирует витаминосинтетические свойства нормальной микрофлоры кишечника. Так же, сорбитол усиливает моторику кишечника за счет прямого воздействия на нервно-мышечный аппарат кишечной стенки и стимулирует синтез и секрецию вилликинина, холецистокинина и витаминов группы В [6, 10, 15, 26].

Влияние сорбитола на функционирование нервной системы.

Было установлено, что препарат незначительно влияет на возбудимость вегетативной нервной системы. В частности, считается, что сорбитол повышает активность симпатического и понижает активность парасимпатического отделов вегетативной нервной системы [10, 24]. Опытным путем был установлен синергизм в действии сорбитола и адреналина. Следовательно, сорбитол обладает не резко выраженным адреномиметическим действием [10, 22, 24].

Влияние сорбитола на клинико-лабораторные показатели крови.

Следует отметить, что многократное введение сорбитола способствует незначительному повышению содержания белка крови, активности ферментов (диастаза, щелочная фосфатаза, аланиновая и аспарагиновая трансаминазы, холинэстераза), холестерина, уровня протромбинового индекса и, наоборот, снижению гепаринового индекса, не угнетает фагоцитоз, хемотаксис нейтрофилов, продукцию антител [10, 26].

Влияние сорбитола на функцию желудочно-кишечного тракта.

Энтеральное введение сорбитола в малых дозах (0,5-1 г/кг) усиливает эвакуаторную функцию желудка, тогда как большие дозы препарата (2-24 г/кг) угнетают ее. Сорбитол оказывает нормализующее влияние на пепсинообразующую функцию желудка и переваривающую активность желудочного сока. Внутривенное введение сорбитола (0,5-2 г/кг) не изменяет моторику желудка. При парентеральном введении препарата в дозе больше 1г/кг уменьшается секреция и снижается количество общей и свободной соляной кислоты в желудке. Имеются данные, что сорбитол при внутривенном введении оказывает слабое холецистокинетическое действие [6, 23]. Другие авторы считают, что желчегонный эффект обусловлен улучшением кровенаполнения печени и, как следствие, увеличением образования желчи, а не сокращением желчного пузыря [6, 10]. Однако последние данные показали, что влияние сорбитола на внешнесекреторную функцию печени является сложным процессом – в первую фазу включается центральная нервная система – замедляется волновой ритм биоэлектрической активности коры головного мозга и повышается тонус вагуса; во второй фазе наблюдается секреторный эффект: усиливается секреция желчи и возрастает концентрация ее составных частей. Так же отмечается непосредственное стимулирующее действие сорбитола на клеточные элементы печени [10].

Влияние сорбитола на осмолярность крови и связанные с этим фармакологические эффекты.

Гипертонический раствор сорбитола обладает высоким осмотическим давлением и оказывает диуретический эффект, выраженность которого возрастает пропорционально увеличению скорости введения препарата. Молекулярная масса сорбитола ($C_6H_{14}O_6$) такова (18,9), что 20% раствор препарата имеет осмолярность почти в 3 раза большую осмолярности плазмы крови. Внутривенная инъекция 20% раствора препарата в количестве 100-200 мл способна на длительное время снижать внутричерепное давление, уменьшать отек головного мозга [21, 26, 27, 28]. В 1963 году Schmidt опубликовал данные о том, что сорбитол не только снижает внутричерепное давление, но и вызывает улучшение кровообращения головного мозга и потребление им кислорода. Так же, при введении препарата повышается артериальное давление, увеличивается объем сердечного выброса и снижается показатель гематокрита, что указывает на благоприятное влияние сорбитола на гемодинамику [2, 5, 6, 10, 16, 17]. Клинически установлено, что в суточной дозе 100-300 г в 20% растворе сорбитол вызывает длительное снижение внутричерепного давления, обусловленное очень медленным проникновением сорбитола через гематоэнцефалический барьер, не вызывая клинически значимых побочных явлений. Это позволяет рекомендовать применение препарата при комах и отеке мозга различного генеза, субдуральной гематоме, инсульте [4, 7, 16, 17, 18, 19, 26]. Важно, что противоотечный эффект сорбитола не сопровождается «синдромом отдачи», свойственным маннитолу, не проникающего в межклеточное пространство, клетку и через неповрежденный гематоэнцефалический барьер. Это связано со способностью сорбитола метаболизироваться не вызывая резких перепадов концентрации препарата в крови, что определяет более «мягкое» изменение осмолярности плазмы, переход воды из межклеточного пространства в сосудистое русло и выведение воды из организма. Именно на фоне массивного диуреза и гипонатриемии в результате введения маннитола отмечается резкое снижение объема циркулирующей крови и осмолярности плазмы, что вызывает выход воды в межклеточное пространство, в том числе в нейроны, проявляется увеличением отека мозга, уменьшением артериального давления, гемоконцентрацией и вызывает «синдром отдачи» [2, 4, 5, 16, 17, 25].

Сорбитол оказывает противоотечный эффект и на другие органы и системы. Так, Мехтиева С.И. (1970) показала, что сорбит принимает участие в механизме обратного развития отека легких, что дало основание рекомендовать препарат в качестве патогенетической терапии при первых признаках отека легких [10, 11, 12].

В гипертонической концентрации раствор сорбитола вызывает поступление жидкости из межклеточного пространства в сосудистое русло, что способствует улучшению микроциркуляции и перфузии тканей. Увеличение объема плазмы за счет интерстициальной жидкости вызывает гемодилюцию, и как результат, улучшение

реологических и антикоагуляционных свойств крови [10, 15, 16, 17]. В тоже время изотонический раствор сорбитола вводят для пополнения организма жидкостью. В изотонической концентрации сорбитол обладает антиагрегантным действием.

Влияние сорбитола на выделительную функцию почек.

Благодаря тому, что сорбитол не реабсорбируется почечными канальцами и во время кругооборота в организме забирает из межклеточного пространства воду, возникает осмотическое действие и заметный диуретический эффект. Местом приложения осмотического влияния сорбитола является проксимальный отдел почечных канальцев. В этом действие препарата аналогично влиянию маннита [6, 10, 13, 18, 25, 26]. Таким образом, сорбитол вызывает усиление выделения почками воды, ионов хлора, натрия, мочевой кислоты и потенцирует действие рутинных мочегонных [19, 25, 28]. Другими словами, многоатомные спирты показаны для профилактики и лечения на ранних стадиях острой почечной недостаточности.

Участие сорбитола в углеводном обмене в печени.

Установлено, что сорбитол в организме превращается во фруктозу, которая быстро используется через пути гликогенеза, цикл Кребса и, наряду с этим, откладывается в печени в виде гликогена, который в свою очередь дает начало использованию глюкозы по классическим путям гликогенеза. Кроме того, сорбитол обладает выраженным антиketогенным действием, вследствие стимуляции окисления жирных кислот по некетогенному пути метаболизма и способствованию легкому использованию кетоновых тел в цикле Кребса. При введении сорбитол утилизируется лучше чем глюкоза и не вызывает повышения секреции инсулина, не увеличивает глюкозурию. Все эти данные подтверждают целесообразность использования сорбитола как энергетического субстрата – раствора для парентерального питания. Рекомендуется следующая схема применения сорбитола, как энергетического средства: 500 мл 30% раствора сорбитола за 24 часа в комплексе с аминокислотами либо из расчета 1г сорбитола в час, т.е 200-250 мл 6% раствора в течение 10 часов. Чем медленнее будет вводиться препарат, тем больше будут выражены его свойства, как источника углеводного компонента парентерального питания и меньше будет проявляться осмодиуретический эффект, поскольку сорбитол будет полностью утилизироваться клетками организма. Общая переносимость препарата удовлетворительная, за исключением возможной тошноты и рвоты при быстром введении [5, 6, 9, 10, 13].

Сорбитол создает условия для выполнения печенью функции обеззараживания токсических веществ в организме, что потенцируется комбинацией препарата с аминокислотами, позволяющими сорбитолу дольше находится в крови. В присутствии препарата стимулируется репарация гепатоцитов [6, 10, 24].

Следует помнить при назначении больших доз препаратов, содержащих сорбитол и натрия лактат, по необходимости контролировать кислотно-основное состояние и уровень глюкозы крови.

Кроме вышеизложенного, следует добавить, что раствор сорбитола не токсичен. Экспериментально была установлена низкая токсичность сорбитола – 15 г/кг массы при внутривенном введении. Изучение гистологических срезов почек животных, которым вводили сорбитол и глюкозу в высокой концентрации показало, что глюкоза обладает выраженным повреждающим действием на каналцы почек, а после введения 50% раствора сорбитола почечные изменения у животных отсутствовали. Надо учитывать, что эффект препарата наблюдается только в первые 7-10 дней применения, а затем наступает адаптация [8, 10].

Подводя итоги, можно сказать, что внутривенное введение терапевтических доз раствора сорбитола способствует уменьшению отечности тканей, улучшению микроциркуляции, снижению уровня гематокрита, увеличению объема циркулирующей крови за счет осмотического эффекта, стимулирует окисление жирных кислот некетогенным путем метаболизма и улучшает усвоение кетоновых тел в цикле Кребса, что определяет особенность сорбитола как энергетического субстрата, вызывает дезинтоксикационный, адреномиметический, холекинетический и мочегонный эффект. Таким образом, можно сделать заключение, что раствор сорбитола обладает рядом свойств, ценных для неврологических больных различной степени тяжести, но особенно для пациентов с нарушениями мозгового кровообращения, сопровождающимися отеком мозга, легких, гиперкоагуляцией, гемоконцентрацией, полиорганной недостаточностью, интоксикацией, острой почечной недостаточностью; для больных с нарушением сознания или функции глотания и требующих парентерального питания, а также в случаях сопутствующих гепатита и сахарного диабета.

В неврологии инфузионные растворы мало применяются как отдельные лекарственные средства. Однако, достаточно распространены состояния, сопровождающиеся изменением водно-электролитного и кислотно-основного состояния, нарушениями микроциркуляции и реологических свойств крови. При лечении инсультов и других острых состояний, связанных с поражением головного мозга, врач сталкивается с дегидратацией организма, отеком головного мозга, легких, метаболическим или дыхательным ацидозом в результате гипоксии и дыхательной недостаточности, нарушениями углеводного обмена наряду с энергетическим дефицитом, интоксикацией в результате инфекционного поражения легких и мочевыводящих путей, нарушением перистальтики кишечника, сердечной, почечной и печеночной недостаточностью. У неврологических больных часто наблюдается необходимость в парентеральном питании из-за нарушения глотания при столовых инсультах, не говоря о больных в коматозном состоянии церебрального генеза. Кроме того, оптимизация углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом, улучшение регенерации гепатоцитов и детоксикация при печеночной дисфункции с помощью вышеуказанных инфузионных растворов позволит добиться хороших результатов в лечении заболеваний периферической нервной системы. Имеются сведения о благоприятном влиянии данных препаратов на состояние пациентов с инфекционными и травматическими поражениями головного мозга. Все вышесказанное дает основание рекомендовать препараты Реосорбилакт и Сорбилакт с целью коррекции нарушений гомеостаза для применения у неврологических больных, как в критическом состоянии, так и для профилактических целей.