

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНФУЗИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО АЦИДОЗА

Н.Г. Горovenko, Н.И. Гуменюк, Н.Н. Деркач

Государственное учреждение «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии

им. Ф.Г. Яновского Академии медицинских наук Украины», Киев

Резюме. В статье приводятся современные взгляды на механизмы развития метаболического ацидоза, показана его роль в патогенезе различных заболеваний. Показано, что применение ощелачивающих средств (бикарбонат, трисамин) не решает проблемы борьбы с метаболическим ацидозом вследствие наличия широкого круга противопоказаний к применению и высокого риска развития побочных эффектов и осложнений, связанных с особенностями их действия. Отображены биохимические механизмы, которые позволяют устранять метаболический ацидоз путем использования органических анионов — ацетата и лактата. Проведен сравнительный анализ обоих веществ. Показана более высокая эффективность лактата и особенно — комплексных инфузионных растворов, содержащих лактат.

Ключевые слова: метаболический ацидоз, бикарбонат, трисамин, ацетат, лактат, реосорбиллакт, сорбиллакт, лактоксил.

ВИКОРИСТАННЯ ІНФУЗІЙНИХ ПРЕПАРАТІВ, ЯКІ МІСТЯТЬ ЛАКТАТ, ДЛЯ КОРЕКЦІЇ МЕТАБОЛІЧНОГО АЦИДОЗУ

Н.Г. Горovenko, М.І. Гуменюк, Н.М. Деркач

Резюме. В статті наводяться сучасні погляди на механізми розвитку метаболічного ацидозу, висвітлена його роль в патогенезі різних захворювань. Показано, що застосування засобів, що підвищують рН (бікарбонат, трисамін) не вирішує проблеми боротьби з метаболічним ацидозом внаслідок наявності широкого кола протипоказань до застосування та високого ризику розвитку побічних ефектів та ускладнень, які пов'язані з особливостями їх дії. Відображені біохімічні механізми, які дозволяють усувати метаболічний ацидоз шляхом застосування органічних аніонів — ацетату та лактату. Проведений порівняльний аналіз обох цих речовин. Показана більш висока ефективність лактату та особливо — комплексних інфузійних розчинів, які містять лактат.

Ключові слова: метаболічний ацидоз, бікарбонат, трисамін, ацетат, лактат, реосорбілакт, сорбілакт, лактоксил.

USE INFUSION MEDICATIONS, CONTAINING SODIUM LACTATE, FOR CORRECTION METABOLIC ACIDOSIS

N.G. Gorovenko, N.I. Gumenyuk, N.N. Derkach

Summary. This article treats of the modern views on mechanisms metabolic acidosis development, its role in pathogenesis various diseases is shown. It is described that application of medications with increasing PH action (bicarbonate, trisaminum) does not solve a problem of struggle with metabolic acidosis as a result of presence a wide range of contra-indications and high risk of development of side effects and the complications, connected with features of their action. Biochemical mechanisms which allow to eliminate metabolic acidosis by means of use organic anions — sodium acetate and sodium lactate are displayed. The comparative analysis of both substances is carried out. Higher efficiency of sodium lactate and especially — complex infusion solutions, containing sodium lactate is shown.

Key words: metabolic acidosis, bicarbonate, trisaminum, sodium acetate, sodium lactate, Rheosorbilact, Sorbilact, Lactocsil.

Адрес для переписки:

Горovenko Н.Г.

ул. Н. Амосова, 10, Киев, 03680

Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии

им. Ф.Г. Яновского АМН Украины

Ацидоз является важным звеном в патогенезе различных заболеваний. Он представляет собой наиболее частую разновидность нарушений кислотно-основного баланса.

Хорошо известно, что кислотно-основной баланс является важным компонентом гомеостаза и представляет собой совокупность механизмов, направленных на поддержание постоянного уровня рН внутренних сред организма (нормальное значение рН крови и жидкостей тела составляет $7,40 \pm 0,03$, предельно допустимый интервал — $6,8-7,7$) [1]. С чем связана необходимость возникновения в ходе эволюции механизмов поддержания стабильности рН сред организма? Основным фактором дестабилизации кислотно-щелочного

гомеостаза является естественная биохимическая активность клеток. В процессе жизнедеятельности в тканях непрерывно выделяются протоны (H^+). Источники их образования — внутриклеточные окислительно-восстановительные реакции. Главными из них являются внутримитохондриальные реакции дыхательной цепи. Суть этих реакций можно свести к окислению продуктов цикла трикарбоновых кислот (ацетил-коэнзима А, сукцината и глицеролфосфата) кислородом вдыхаемого воздуха. Благодаря выделяющейся при окислении химической энергии совершается синтез макроэргических соединений (типа АТФ). Окислительные преобразования вышеупомянутых субстратов завершаются образованием дву-

оксида углерода, которая затем элиминируется из организма в процессе дыхания. Однако транспортировка CO_2 из тканей к легким происходит в растворенном виде, а при растворении двуокиси в воде образуется угольная кислота, диссоциирующая на основание и протон: $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$. В сутки в дыхательной цепи образуется около 13000 мМ CO_2 , соответственно при ее растворении образуется 13000 мМ протонов. К другим источникам H^+ относятся такие кислотные продукты клеточного метаболизма как фосфорная и серная кислоты, суточное количество которых эквивалентно 70 мМ протонов. Эндогенными источниками H^+ являются также молочная кислота, образующаяся в ходе анаэробного гликолиза в мышцах, и кетонные тела (ацетоуксусная и 3-гидроксимасляная кислоты), продуцируемые гепатоцитами. Экзогенные источники протонов — это органические кислоты, получаемые с пищей (например, лимонная, аскорбиновая, фосфорная и др.).

Протоны, образуемые при растворении CO_2 , в легких рекомбинируются (при этом образуется H_2O) с ионами OH^- , высвобождающимися из HCO_3^- в ходе диффузии CO_2 из капилляров внутрь альвеол. Другие эндогенные и экзогенные протоны выводятся из организма почками. На пути от места образования (внутри клеток) до нейтрализации (легкие) или выхода из организма (почки), концентрация H^+ может быть велика, поэтому должны существовать способы предотвращения их неблагоприятного действия. С этой целью и возник ряд буферных систем крови, которые сохраняют значение pH внутренней среды в допустимых границах. Выделяют шесть основных буферных систем, распределенных между эритроцитами и плазмой. Для простоты их делят на две группы: бикарбонатная система (главным образом в плазме) и небикарбонатная система (в плазме и эритроцитах).

Довольно широкий круг заболеваний может вызывать нарушения кислотно-щелочного баланса, как в сторону снижения pH (ацидоз), так и в сторону его повышения (алкалоз). Различают респираторный и метаболический ацидоз. Респираторный ацидоз обусловлен повышением в крови PaCO_2 , его может вызывать метаболическое повышение продукции двуокиси углерода, но чаще всего он обусловлен дыхательной недостаточностью различного генеза. Метаболический ацидоз — это первичное снижение емкости бикарбонатной буферной системы (главным образом, снижение уровня HCO_3^-) в плазме крови, что может быть вызвано нейтрализацией буфера сильными нелетучими кислотами или чрезмерными потерями бикарбоната через желудочно-кишечный тракт или почки. Для лабораторной дифференцировки этих разновидностей метаболического ацидоза было введено понятие анионной разницы, которая представляет собой разницу между концентрациями

основных измеряемых анионов и катионов [2], которую вычисляют по формуле:

$$\text{AP} = [\text{Na}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$$

В норме анионная разница равна 12 (от 9 до 15 мМ/л). Метаболический ацидоз с увеличенной анионной разницей обусловлен накоплением нелетучих кислот (молочная, кетокислоты): он наблюдается при выраженной гипоксии тканей, диабете, голодании, уремии, отравлениях алкоголем, метанолом, салицилатами и др. Метаболический ацидоз с нормальной анионной разницей связан с внешними потерями ионов бикарбоната (свищи желчного пузыря и поджелудочной железы, уретеростомы, адrenaловая недостаточность, диабет, некроз почечных канальцев, избыточное введение хлоридов и др.).

Патофизиологические эффекты развившегося ацидоза достаточно разнообразны. При снижении pH ниже 7,1 проявляется прямое депрессивное воздействие на гемодинамику: наблюдается снижение инотропной функции сердца и вазодилатация, что обуславливает падение перфузионного кровяного давления. Ацидоз уменьшает сродство гемоглобина к кислороду, что существенно усугубляет тканевую гипоксию. Снижение pH вызывает инактивацию ряда ферментов, к числу которых относится и Na/K АТФ-аза; инактивация последней играет существенную роль в патогенезе гиперкалиемии при ацидозе. Кроме этого, нельзя не учитывать метаболическую активацию симпатoadrenalовой и эндокринной системы и многие другие эффекты, отягощающие протекания заболеваний.

В связи с этим, многие клиницисты уже давно уделяют пристальное внимание проблеме коррекции ацидоза, что служит предметом многочисленных дискуссий, инфузионная терапия метаболического ацидоза продолжает быть актуальной терапевтической проблемой.

Ощелачивающая терапия

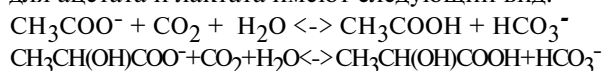
Наиболее простым способом устранения ацидоза представляется введение веществ, способных связать протон, т.е. обладающих щелочными свойствами. В 1916 г. Howland и соавторы для лечения диареи у детей предложили бикарбонат натрия, и с тех пор он широко используется для коррекции ацидоза различной этиологии [3]. Ощелачивающий эффект при применении соды развивается быстро, через 10–15 мин после внутривенного введения. Однако бикарбонат натрия обладает рядом побочных эффектов, сильно ограничивающих его применение. В процессе быстрого ощелачивания в плазме крови образуется значительное количество угольной кислоты и, следовательно, углекислого газа, элиминация которого требует повышения объема легочной вентиляции, поэтому бикарбонат натрия противопоказан при дыхательной недостаточности. Продуцируемый CO_2 легко диффундирует через клеточные мембраны, что ведет к снижению цитоплазматического pH (внутриклеточный ацидоз). К

другим отрицательным явлениям относятся: снижение коронарного давления ниже критических значений, повышение внутричерепного давления, снижение содержания кислорода в мозге, снижение внутриклеточного рН в мозге, проникновение углекислого газа в спинномозговую жидкость, снижение рН ликвора, смещение кривой диссоциации оксигемоглобина и снижение отдачи кислорода тканям, гипернатриемия, увеличение цитоплазматического содержания натрия в миокарде, гипокалиемия, гипофосфатемия и др. При передозировке бикарбоната натрия может развиваться метаболический алкалоз, который значительно опаснее ацидоза из-за отсутствия эффективных механизмов его компенсации.

Менее популярным ощелачивающим средством является трисамин (триметанол, триоламин, Pehanorm, ТНАМ, Trisaminol, Trisbuffer). Трисамин представляет собой разветвленный четырехатомный спирт, в котором одна из оксигрупп заменена аминогруппой ($-NH_2$). При растворении в воде веществ, имеющих аминогруппу, они приобретают щелочные свойства, поскольку азот отнимает от молекулы воды один атом водорода. Образующиеся гидроксил-ионы (OH^-) в кислой среде связывают протоны с образованием воды. Несмотря на преимущества трисамина, связанные, в основном, с отсутствием эффектов CO_2 , этот препарат обладает рядом других негативных качеств. Его быстрое введение может вызвать угнетение дыхания, снижение содержания в крови глюкозы, ионов натрия и калия. Максимальная доза препарата не должна превышать 1,5 г/кг в сутки. Повторно трисамин можно вводить не раньше, чем через 48–72 час после предыдущего введения. Препарат противопоказан при нарушениях выделительной функции почек, осторожность необходима при нарушении функции печени.

Органические анионы

Указанные недостатки растворов бикарбоната натрия были обнаружены довольно давно, поэтому еще в 30-х гг. XX века для устранения ацидоза было предложено использовать органические анионы [4]. К тому времени стало известно, что органические анионы, такие как лактат и ацетат, в организме являются промежуточными продуктами метаболизма, далее они трансформируются в соответствующие кислоты (молочную и уксусную). Для этого необходим ион водорода, источником которого служит угольная кислота. Присоединяя протон, анионы становятся кислотами, при этом образуется бикарбонатный ион. Эти процессы являются промежуточными в ходе преобразования глюкозы (через ацетат и лактат) в ацетил-СоА. Суммарные реакции соответственно для ацетата и лактата имеют следующий вид:



Таким образом, при метаболизме одного органического аниона образуется один ион бикарбо-

ната, который затем может участвовать в буферных реакциях кислотно-щелочного равновесия. Приведенные реакции протекают в цитоплазме любых клеток, но в основном в клетках печени, миокарда и скелетной мускулатуры. Гидрокарбонат легко диффундирует из внутриклеточного пространства в межклеточный матрикс, а оттуда — в кровь.

В связи с этим возникла оригинальная идея — использовать естественные биохимические процессы для повышения емкости гидрокарбонатного буфера. Для этого было предложено вводить в кровь лактат или ацетат в виде соответствующих солей. Преимущество этого способа виделось в том, что образующийся в тканях эндогенный гидрокарбонат должен действовать более плавно и более длительно. Первые опыты подтвердили это предположение, что послужило толчком к созданию разнообразных инфузионных растворов, содержащих тот или иной органический анион (основные из них приведены в таблице).

Все перечисленные растворы имеют сходную фармакодинамику — они регулируют кислотно-щелочное равновесие, нормализуют водно-электролитный баланс, оказывает дезинтоксикационное действие, повышает диурез. Спектр их применения оказался довольно широким: ацидоз, восполнение объема внеклеточной жидкости при потере крови, шоке, травмах, рвоте, поносах, ожогах, перитоните, тяжелых формах инфекционных заболеваний, микроциркуляторные расстройства. В отличие от гипертонических растворов гидрокарбоната и трисамина растворы органических анионов показали приемлемую переносимость и практически полное отсутствие противопоказаний.

Однако сравнительный анализ препаратов, содержащих ацетат и лактат, выявил некоторые различия [4]. Введение в кровеносное русло значительного количества ацетата может сопровождаться такими симптомами, как гипотония, тошнота и рвота, что объясняется эффектом вазодилатации, которую могут вызывать сам ацетат и продукты его метаболизма. Безусловным преимуществом лактата по отношению к ацетату является менее выраженная вазодилатация и, следовательно, лучшая переносимость. Кроме того, поскольку метаболизм лактата в организме происходит в 4–5 раза медленнее, чем ацетата, то коррекция ацидоза осуществляется более пролонгированно.

Современные препараты, содержащие лактат

В последние годы в Институте патологии крови и трансфузионной медицины АМН Украины были созданы принципиально новые комплексные инфузионные препараты, содержащие лактат. К ним относятся реосорбилакт, сорбилакт и лактоксил.

Высокое содержание лактата (330 мМ в реосорбилакте, 169 мМ в сорбилакте и 93,7 мМ в лактоксиле), которое во много раз выше, чем в таких известных растворах, как Рингер-лактат или лак-

Основные характеристики инфузионных растворов, содержащих органические анионы

Препарат	Молярная концентрация (мМ)								Осмолярность (Осм)
	Катионы				Анионы				
	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	HCO ³⁻	Лактат	Ацетат	
Рингер-лактат	130	4	2	—	110	—	27	—	0,27
Реосорбилакт	279	4	1,0	2,1	113	—	176	—	0,9
Сорбилакт	278	4	1,0	2,1	113	—	169	—	1,67
Реосорбилакт ксилитолом	143	4	0,9	1,1	57	—	93,7	—	0,79
Сложный лактат	132	5	2	—	113	—	29	—	0,28
Лактосол	140	4	1,5	1	116	4	30	—	0,3
Дисоль	127	—	—	—	103	—	—	24	0,25
Ацесоль	109	13	—	—	98	—	—	24	0,24
Хлосоль	125	20	—	—	101	—	—	44	0,29
Квартсоль	125	20	—	—	101	12	—	32	0,29
Ионостерил	137	4	2	1	110	—	—	36	0,29
Ксилат	134	4	0,9	1,1	111	—	—	31,7	0,61
Глюксил	86	6	0,9	2,1	61	—	—	36,6	0,94

тосол (27–30 мМ), содействует ощутимому повышению щелочного резерва карбонатного буфера плазмы крови и обеспечивает высокую эффективность препаратов как средств профилактики и лечения метаболического ацидоза. Уникальный состав этих препаратов обеспечивает им широкие показания к применению. Они имеют реологическое, противошоковое, дезинтоксикационное, действие, восполняют энергетический дефицит. Их используют как средства для уменьшения интоксикации, улучшения микроциркуляции и реологических свойств крови, коррекции кислотно-щелочного состояния и улучшения гемодинамики при травматическом, операционном, гемолитическом и ожоговом шоках, острой кровопотере, ожоговой болезни, затяжных гнойных процессах, различных инфекционных заболеваниях, остром и хроническом гепатитах, тромбоблерирующих заболеваниях кровеносных сосудов, а также для предоперационной подготовки и в послеоперационном периоде. Из побочных эффектов отмечается возможность при значительной передозировке развития явлений алкалоза. К противопоказаниям относятся алкалоз, случаи, когда противопоказано вливание жидкости (кровоизлияние в мозг, тромбоэмболии, выраженная сердечно-сосудистая декомпенсация, гипертоническая болезнь III стадии).

Клинический опыт использования реосорбилакта и сорбилакта при заболеваниях, сопровождающихся развитием метаболического ацидоза, показал их высокую эффективность.

Г.Г. Рошин и соавторы включили использование сорбилакта в стандарт лечения тяжелых больных с деструктивными формами острого панкреатита в стадии токсемии и полиорганной недостаточности [5].

В.Л. Ганул и С.И. Киркилевский указывают на целесообразность использования этих препаратов для интенсивной предоперационной подготовки больных раком пищевода, для которых характерно наличие синдромов ацидоза, дегидратации и алиментарной кахексии. Акцентируя внимание на восполнении ОЦК, ощелачивающих, реологических, энергетических и дезинтоксикационных свойствах данных инфузионных средств, авторы советуют применять реосорбилакт и сорбилакт и в раннем послеоперационном периоде [6].

В работах Л.П. Чепкия и соавторов [7, 8], которые для профилактики и лечения отека мозга после операций по поводу опухолей головного мозга применили сорбилакт, было показано, что, по сравнению с маннитолом, этот препарат имел важные преимущества, связанные со способностью устранять метаболический ацидоз, поддерживать электролитный состав крови, обеспечивать энергетические потребности клеток (дополнительные противоотечные факторы).

В.В. Гебеш и Д.М. Дударь [9] применили сорбилакт в комплексном лечении больных менингитами различной этиологии (менингококковый, пневмококковый, герпетический, энтеровирусный) и показали, что в группе больных, у которых был использован сорбилакт, помимо улучшения различных других показателей на 1–3 суток раньше, чем в контрольной группе, восстанавливалось кислотно-щелочное равновесие.

Интересными представляются результаты исследования, проведенного О.О. Рижко, который применил реосорбилакт у больных с пневмонией [10]. Он отметил, что у пациентов основной группы уже после второй инфузии отмечалась стабилизация кислотно-щелочного равновесия. Это свидетельствует об эффективности реосорбилакта

для коррекции не только метаболического, но и респираторного ацидоза.

ВЫВОДЫ:

1. Метаболический ацидоз является важным звеном в патогенезе различных заболеваний. Он представляет собой наиболее частую разновидность нарушений кислотно-основного баланса и отягощает протекание заболеваний нарушениями гемодинамики, увеличением тканевой гипоксии, инактивацией ряда ключевых ферментов, метаболической активацией симпатoadреналовой системы.
2. Применение прямых ощелачивающих средств (натрия бикарбонат, Трисамин) не решает проблемы борьбы с метаболическим ацидозом вследствие наличия широкого круга противопоказаний к применению и высокого риска развития побочных эффектов и осложнений, связанных с особенностями их действия. Оправдано только применение буферных растворов натрия гидрокарбоната (Сода-буфер).
3. К наиболее действенным препаратам для устранения метаболического ацидоза относятся препараты, содержащие органические анионы в высокой концентрации (более 300 ммоль/л). Наиболее эффективными и безопасными среди них являются комплексные инфузионные растворы, содержащие натрия лактат (Реосорбилакт, Сорбилакт) и натрия ацетат (Ксилат, Глюксил).

ЛИТЕРАТУРА

(в редакции)