

Турусол® – современное решение осложнений эндоскопической хирургии

М.Г. Романюк, А.М. Корниенко

ГУ «Институт урологии АМН Украины», г. Киев

Целью данной обзорной работы являлось определение оптимального ирригационного раствора для эндоскопической хирургии на основании мировых литературных данных. Таким раствором является комбинация маннит/сорбит (2,7% сорбит, 0,54% маннит), входящая в состав производимого ООО «Юрия-Фарм» препарата Турусол®. Во многих европейских исследованиях проводились сравнения с растворами глицина, отдельно взятыми растворами сорбита и маннита в разных концентрациях и др. При изучении на животных моделях, добровольцах и в клинических условиях было доказано преимущество Турусол® в отношении всасываемости во время оперативных вмешательств и, соответственно, в отношении частоты и тяжести развития ТУР-синдрома.

Ключевые слова: маннит, сорбит, глицин, ТУР-синдром, Турусол®.

Многие эндоскопические хирургические процедуры требуют использования ирригационной жидкости для промывания операционного поля и очищения от детрита и крови. Нередким осложнением такой ирригации является системное всасывание жидкости с появлением характерных симптомов. Тяжесть последствий зависит от объема и вида всасываемой жидкости.

История

Всасывание жидкости было описано в 1947 г. как причина поражения почек после трансуретральной резекции предстательной железы (ТУРПЖ). Стерильная вода, используемая для ирригации, по всей видимости, вызывала внутрисосудистый гемолиз при абсорбции. В течение нескольких лет начали использоваться современные неэлектролитные растворы, содержащие глицин, маннит или сорбит, для предотвращения гемолиза без дисперсии электрического потока, используемого для работы резектоскопа.

Однако появились другие побочные эффекты, связанные с всасыванием жидкости. Они возникали как в нервной, так и в сердечно-сосудистой системе, и в конце 50-х гг. XX в. были названы «ТУР-синдромом». С тех пор было описано несколько сотен угрожающих жизни [1–3] и даже фатальных [4–8] случаев ТУР-синдрома. Тяжелые побочные явления возникали после абсорбции более 3 л жидкости.

ТУР-синдром может возникать и при других эндоскопических операциях, включая трансцервикальную резекцию эндометрия (ТЦРЭ) [9–11], ТУР опухолей мочевого пузыря [12, 13], цистоскопию [14, 15], артроскопию [16], операции на прямой кишке, ультразвуковое дробление камней в мочевом пузыре и перкутанную нефролитотрипсию [17, 18].

Механизмы ТУР-синдрома

Ирригационная жидкость, чаще всего, абсорбируется в кровеносное русло при травмировании вен во время электрохирургических манипуляций. Основной силой является давление жидкости, которое должно превышать давление в венах $\approx 1,5$ кПа [19]. Чем больше время, в течение которого давление жидкости превышает 2 кПа (15 мм рт.ст.), тем

больше объем всасывания [20, 21]. Если всасывание жидкости начинается, то самостоятельно оно редко останавливается и часто приводит к снижению артериального давления (АД) [22].

Вторым механизмом абсорбции жидкости является экстравазация, которая происходит после инструментальной перфорации капсулы предстательной железы во время ТУРПЖ, стенки матки при ТЦРЭ [23], мочевого пузыря при цистоскопии [24] или ТУР опухолей мочевого пузыря [12, 13]. Несколько литров ирригационной жидкости быстро накапливается в перипростатическом, ретроперитонеальном или интраперитонеальном пространстве. Чтобы произошла экстравазация, давление жидкости должно превышать внутрибрюшное давление $\approx 0,5$ кПа [26].

Факторы риска

Единственным известным фактором риска, связанным с массивной абсорбцией жидкости во время ТУРПЖ, является курение [27]. Пациенты с раком предстательной железы, которым проводится ТУР, имеют такую же частоту абсорбции жидкости, как и пациенты с ДГПЖ [28].

Количество всасываемой жидкости возникает с увеличением объема и, соответственно, длительности ТУР [28]. Визуальные индикаторы всасывания жидкости для хирурга обычно отсутствуют. Перфорация капсулы [29], которая происходит как минимум в 10% случаев ТУР, или возможное травмирование венозного синуса повышают этот риск.

Во время проведения ТЦРЭ абсорбция жидкости более часто происходит при резекции фиброзных бляшек [30, 31]. Различное количество жидкости выходит через маточные трубы [32], но перевязка труб в анамнезе не препятствует массивному всасыванию [24, 33].

Распространенность

ТУР-синдром легкой и средней степени тяжести наблюдается 1–8% случаев ТУРПЖ [34–38]. В меньших выборках пациентов распространенность выше [39, 40], а в некоторых не сообщается ни об одном случае [41]. Высокая вариабельность всасывания жидкости и реакции больного делает необходимым включение не менее 200 пациентов в любое значительное изучение этого синдрома. Как вариант можно исследовать количество жидкости, которая всосалась, и количество пациентов, у которых развиваются симптомы. Так, всасывание более 1 л раствора глицина связывали с повышенным риском развития ТУР-синдрома, от 5 до 20%. Среди этих пациентов экстравазация жидкости была причиной в $\approx 20\%$ случаев (42–44).

Абсорбция жидкости при ТЦРЭ не менее распространена, чем при ТУРПЖ [9–11], и, в среднем, составляет 400–700 мл. Istre [30] сообщил о превышении 1,5-литрового барьера у 9% пациенток [45].

В одном исследовании [17] всасывание жидкости превышало 1 л у 7% пациентов, которым проводилась перкутанная операция по удалению камней из почки. Gehring с соавторами определяли абсорбцию жидкости у 31 пациента, которым

проводилась такая операция, в результате установлено, что тем, у кого имелась экстравазация, требовалось большее количество обезболивающих и более длительное пребывание в госпитале [46].

Фармакокинетика и фармакодинамика

Глицин является аминокислотой, которую начали использовать с 1948 г. в виде раствора для ирригации (обычно 1,5%) из-за низкой стоимости и малого количества аллергических реакций. Плазменная концентрация его у человека составляет 0,3 ммоль/л, при введении 1 л такого раствора она повышается в 25 раз. Время полураспределения – 6 мин [47], в то время как период полувыведения варьирует от 40 мин до нескольких часов [47–49]. Время полувыведения является дозозависимым [50], что, скорее всего, связано с внутриклеточным накоплением глицина [51]. Проникновение в ЦНС ограничено, но может быть клинически важным [52, 53].

Выведение глицина происходит, в первую очередь, через печень с выделением аммиака. Только 5–10% повышенной дозы выводится в неизменном виде с мочой, стимулируя осмотический диурез [49]. Плазменная концентрация и выведение с мочой других аминокислот также повышены [1, 48].

Нарушения зрения возникают при плазменной концентрации глицина 5–8 ммоль/л [54, 55], а при большей концентрации наблюдается транзиторная слепота [56]. Тошнота и рвота возникают, когда плазменная концентрация глицина превышает 10 ммоль/л [48, 57]. Концентрации, которые были измерены при летальных случаях ТУР-синдрома, были 21 и 80 ммоль/л [4, 58].

Маннит является изомером глюкозы, который используется в виде 3% и 5% раствора. После короткой фазы распределения маннит распространяется по всей внеклеточной жидкости. Период полувыведения составляет около 100 мин [51], но может увеличиваться в 2 [32] или в 4 раза [1] у пациентов с повышенным уровнем креатинина в плазме крови.

Маннит не метаболизируется и экскретируется в неизменном виде с мочой [1], стимулируя осмотический диурез. Этот эффект не позволяет совмещать 5% маннит и послеоперационные диуретические препараты [14, 26].

Максимальная концентрация 2 г/л определялась у 10 добровольцев, которые получали 1,2 л 3% маннита [51]. Плазменные концентрации > 4 г/л сопровождалась брадикардией и гипотензией после ТУРПЖ [22], в то время как другие авторы практически не отмечали побочных эффектов после абсорбции 5% маннита [1], что, скорее всего, связано с изотоничностью такого раствора.

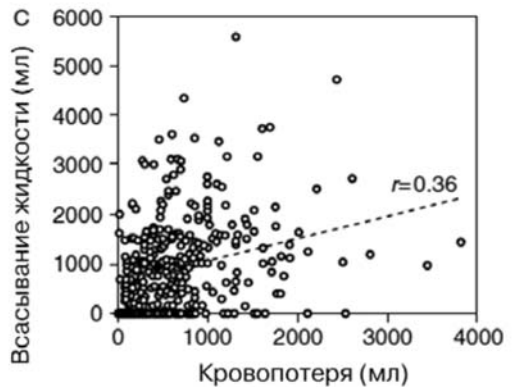
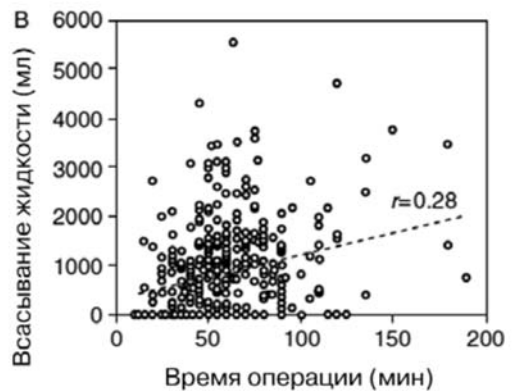
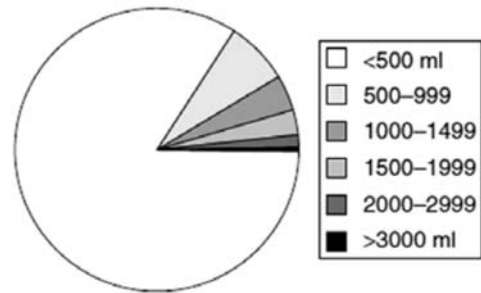
Сорбит метаболизируется в печени на фруктозу и глюкозу; период полураспределения – 6 мин, а полувыведения – около 33 мин [51]. Как и глицин, 5–10% его выводится в неизменном виде почками. Плазменные концентрации сорбита, соответствующие 2 л абсорбции при ТУР, не вызывали никаких побочных эффектов.

Вода в ирригационных жидкостях

Объем жидкости, в котором растворяются вещества, оказывает влияние на симптомы абсорбции. Увеличение внутрисосудистого пространства и разведение плазмы крови изучалось на добровольцах. 3% маннит увеличивает объем плазмы больше, чем 1,5% глицин [44], в то время как сорбит-маннит занимает промежуточную позицию.

Низкая осмолярность ирригационной жидкости по сравнению с плазмой крови означает, что ирригационная вода

А Частота абсорбции жидкости (n=817)



Частота всасываемости жидкости во время ТУРПЖ, измеренная по методике с этанолом у 817 пациентов из двух исследований [42, 43]. Абсорбция превышала 500 мл в 16% выполненных операций (А). Количество жидкости, которая будет адсорбирована, тяжело предсказать, исходя из объема операции, хотя эта цифра чаще увеличивается при длительных (В) и кровавых операциях (С). Шкалы x-y отражают данные 375 пациентов из трех исследований [42–44], у которых имелась абсорбция жидкости

после абсорбции входит в клетки очень быстро. Глицин и сорбит входят клетки и путем осмоса втягивают воду внутрь клеток. Через какое-то время (в зависимости от периода полувыведения растворенных веществ) развивается клеточный отек, что вместе с диурезом и кровотечением уменьшает внеклеточную гипергидратацию [44, 45].

Сравнение различных ирригационных сред

Для клинициста имеет значение, какая ирригационная жидкость наименее опасна в случае ее абсорбции. Эта тема изучалась группой Hahn в 90-е годы.

Животная модель

Zhang с коллегами [59] изучали кардиомиоциты крыс и установили, что 99% клеток оставались живыми после смешивания с 2% сорбитом или 1% маннитом, и только 83% оставались живыми после смешивания с 1,5% раствором глицина.

После внутривенной инфузии мышам ирригационных жидкостей установлена выживаемость 20% (1,5% глицин), 32% (сорбит 2% с 1% маннитом) и 60% (5% маннит) [31]. Выживаемость после введения глицина зависела как от его дозы, так и от количества вводимого растворителя после в/в и интраперитонеального применения [58]. При использовании изотонического 2,2% раствора глицина получены худшие результаты. Введение 1,5% раствора глицина в дозе 100 мл/кг в течение более 60 мин приводило к смерти 2 из 7 кроликов, в то время как ни одно животное не погибло после введения 3% маннита или сорбита-маннита [50]. Растворы глицина вызывали большее увеличение массы сердца и тканевое повреждение сердца, почек, печени, головного мозга. Maatman с коллегами [60] сообщали о микроскопическом поражении печени и почек крыс, которые получали 1,5% глицин в виде в/в и интраперитонеальных инфузий, в то время как после воды и раствора Рингера данные гистологии оставались нормальными. Содержание воды в сердце мышей значительно повышалось после инфузии глицина 1,5%, но не после введения нормального изотонического раствора натрия хлорида или 1,5% глицина на нормальном изотоническом растворе [47].

Исследования S. Reuss и соавторов [62], изучавших влияние комбинации манит/сорбит на клетки мозга после его внутривенного введения животным (как экспериментальная модель ТУР-синдрома), показали отсутствие изменений в миелиновых волокнах у животных, которым проводилась коррекция гипонатриемии гипертоническим раствором натрия хлорида (5,85%).

У свиней 5% манит повышал объем крови больше, чем 1,5% глицин, и поддерживал гемодинамический профиль лучше во время инфузии [31]. Внутрочерепное давление удваивалось на фоне инфузии 1,5% глицина, но не изменялось в ответ на введение 5% маннита. Периферическое сопротивление сосудов повышалось во время инфузии 1,5% глицина у овец [41] и свиней [31]. После завершения введения обеих жидкостей сердечный выброс и аортальный кровоток уменьшались практически на 50% [31]. Такое же угнетение сердечной деятельности наблюдалось у собак после применения 1,5% глицина.

Добровольцы

В исследованиях, в которых изучалось введение ≈ 1 л ирригационной жидкости в течение более 20–30 мин, 1,5% глицин вызывал больше симптомов, чем 3% и 5% маннит. В то же время 2,2% глицин оказывал худшее влияние [49]. Глицин уменьшал сердечный выброс путем увеличения периферического сосудистого сопротивления [49, 51].

Этанол, который могут добавлять к растворам для мониторинга абсорбции жидкости, не оказывал влияния на баланс жидкостей у пациентов, которые перенесли простатэктомию с 1,5% глицином. Этанол входил в клетки, лишь немного повышая резистентность к гемолизу [55]. Концентрация этанола в выдыхаемом воздухе практически не зависела от того, куда его добавляли (1% глицин, 1,5% глицин или 3% маннит) [49, 51].

Клинические исследования

В двухцентровом исследовании 1% глицин вызывал такие же симптомы, как 1,5% [55], но при введении маннита была более низкая распространенность такого симптома, как тошнота, чем при использовании 1,5% глицина [54]. Побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне использования этих жидкостей особенно не отличались. Inman с коллегами [63] не нашли разницы, исследовав 205 пациентов на наличие симптомов и сердечных ферментов, после использования 1,5% глицина и сорбита-маннита.

Сравнительная оценка ирригационных растворов (маннит 5%, глицин 1,5%, маннит 0,54/сорбит 2,7%) показала низкую вероятность развития ТУР-синдрома при использовании указанных растворов, но отмечена одинаковая способность снижать уровень гемоглобина, гематокрита, общего белка, особенно этот феномен характерен для маннита 5%, если он используется изолированно. Гипераммониемия чаще встречается в группе больных, где использовали 1,5% глицин, однако ее уровень был низким при развитии энцефалопатии. При использовании комбинации маннит/сорбитол побочных эффектов достоверно меньше [61].

Изучение побочных эффектов при использовании 3% раствора маннита и 1,5% глицина показывает преимущество первого, что объясняется достоверно низким ($p < 0,04$) количеством наблюдаемых побочных эффектов при его использовании [42]. Особенно опасна экстравазация раствора глицина. Это может обусловить брадикардию, гипотензию и снижение диуреза. Количество абсорбированного раствора глицина пропорционально частоте возникновения побочных эффектов. Так, при абсорбции от 0 до 300 мл ирригационной жидкости вероятность побочных эффектов увеличивается в 1,3 раза. Если объем абсорбированного раствора глицина достигает 2 л, риск возникновения побочных симптомов возрастает в 2,3 раза, а абсорбция 3 л является пороговой и ожидаемые побочные эффекты могут встречаться чаще в 5,8 раза, при этом возможно развитие необратимых последствий [44].

Учитывая наличие положительных и отрицательных свойств ирригационных растворов, в практической урологии широко применяют комбинацию маннит/сорбит (27 мг/мл сорбита и 5,4 мг/мл маннита). R.D. Inman и соавторы, изучая влияние комбинации маннит/сорбит в сравнении с 1,5% глицином, пришли к выводу, что раствор маннит/сорбит имеет достоверно более низкий уровень абсорбции [63].

На основании анализа использования ирригационных растворов исследователи приходят к выводу, что комбинация маннит/сорбит более предпочтительна по сравнению с другими растворами вследствие минимальной способности вызвать нарушения водно-электролитного баланса, токсическое действие и другие нежелательные эффекты. Отмечающиеся во время ирригации раствором маннит/сорбит изменения в организме – клинически незначимы. Кроме того, L.G. Allgen и соавторы отмечают более низкий уровень кровопотери при использовании раствора маннит/сорбит, что заставляет практических врачей обратить большее внимание на его применение как ирригационной жидкости во время ТУРП [61, 64].

Изучение фармакокинетических свойств маннита, сорбита и глицина позволяет создавать математические модели для определения предполагаемого объема абсорбирования во время ирригации [47]. Изучая фармакокинетику на

добровольцах, авторы пришли к выводу, что период полувыведения сорбита (33 мин) сравним с глицином (39 мин), а самый длительный период полувыведения у маннита (97 мин). По данным других исследователей, период полувыведения сорбита, глицина и маннита несколько отличается (30, 90, 120 мин соответственно), но все равно у маннита самый продолжительный период полувыведения [65]. Следует отметить, что период полувыведения абсорбированной жидкости зависит не только от используемого ирригационного раствора, но и от исходного уровня азотемии. Данные показатели имеют прямую зависимость: чем выше уровень азотемии, тем больше период полувыведения.

Анализ данных датских ученых об использовании наиболее часто применяемых ирригационных растворов в 66 урологических клиниках показал превосходство комбинации манит/сорбит над другими растворами. Они отмечают у него значительно меньшую частоту и клиническую значимость побочных эффектов и считают, что вышеуказанная комбинация является максимально безопасной по сравнению с другими ирригационными средами [66].

ВЫВОДЫ

Таким образом, обзор литературы позволяет утверждать, что комбинация манит/сорбит (2,7% сорбит, 0,54% маннит) в ирригационной жидкости для ТУР (предстательной железы, опухолей мочевого пузыря) является наиболее приемлемой и безопасной. Использование ее при ТУР позволит снизить возможные побочные эффекты и тем самым улучшить результаты лечения.

Оптимальным для Украины является производимый ООО «Юрия-Фарм» раствор для ТУР – препарат Турусол®. Турусол® относится к классу ирригационных растворов и является препаратом-генериком. Состав 1 л раствора: сорбит 27 г, маннит 5,4 г. Препарат полностью соответствует заграничному препарату «Пуризол» (Purisole SM® фармацевтической компании «Fresenius», Германия), который изучался во многих исследованиях. Таким образом, препарат Турусол®, изготовленный ООО «Юрия-Фарм», можно рекомендовать к широкому клиническому использованию при многих эндоскопических операциях, при которых используются ирригационные растворы.

Турусол® – сучасне рішення ускладнень ендоскопічної хірургії

М.Г. Романюк, А.М. Корнієнко

Метою даної оглядової роботи було визначення оптимального ірригационного розчину для ендоскопічної хірургії на підставі світових літературних даних. Таким розчином є комбінація маніт/сорбіт (2,7% сорбіт, 0,54% маніт), що входить до складу виробленого ТОВ «Юрія-Фарм» препарату Турусол®. У багатьох європейських дослідженнях проводилися порівняння з розчинами гліцину, окремо взятими розчинами сорбіту й маніту у різних концентраціях та ін. При вивченні на тваринних моделях, добровольцях і в клінічних умовах було доведено перевагу Турусолу® щодо всмоктуваності під час оперативних втручань і, відповідно, щодо частоти і тяжкості розвитку ТУР-синдрому.

Ключові слова: маніт, сорбіт, гліцин, ТУР-синдром, Турусол®.

Turusol® – the modern solutions of complications of endoscopic surgery

M. Romaniuk, A. Kornienko

The purpose of this survey study was to determine the optimum irrigation solution for endoscopic surgery on the basis of world literature. Such a solution is a combination of mannitol / sorbitol (2.7% sorbitol, mannitol, 0.54%), preparation Turusol®, manufactured by Yuri-Pharm. In many European studies it was compared with solutions of glycine, solutions of sorbitol and mannitol in different concentrations, etc. In the studies on animal models, human volunteers and in clinical settings has been proven advantage of Turusol® on absorbability during surgery, and, respectively, regarding the frequency and severity of TUR syndrome.

Key words: mannitol, sorbitol, glycine, TUR syndrome, Turusol®.

ЛИТЕРАТУРА

Литература в редакції.