

ОСОБЛИВОСТІ КОМПЛЕКСНИХ ГІПЕРОМОЛЯРНИХ РОЗЧИНІВ

Кондрацький Б.О.

д.мед.н., завідувач лабораторії технології
трансфузійних препаратів

ДУ “Інститут патології крові та трансфузійної
медицини НАМН України (м.Львів)

Інфузійна терапія при невідкладних станах

- інфузійну терапію розпочинають з перших хвилин контакту з хворим або постраждалим;
- проводять у доволі великих об'ємах – від 3-х л на добу і більше.

Планова інфузійна терапія

- проводиться у хворих з тяжкими гострими та хронічними захворюваннями, які супроводжуються **суттєвими порушеннями гомеостазу**, при яких в найближчий час немає безпосередньої загрози для життя;
- розпочинають з першої-другої доби, проводять щоденно в об'ємі 1,0-2,5 л на добу

Допоміжна інфузійна терапія

- призначення інфузійних засобів в якості доповнення до терапевтичних схем при гострих та хронічних захворюваннях, які не супроводжуються порушеннями гомеостазу.
- як правило, зводиться до нещоденних інфузій в об'ємах не більше 0,2 – 0,5 л.

“МАЛООБ’ЄМНА ІНФУЗІЙНА ТЕРАПІЯ”

Термін виник на початку 80- років ХХ століття на основі експериментальних даних щодо застосування гіпертонічних (7,5-10%) розчинів натрію хлориду у тварин після важкого геморрагічного шоку.

При компенсації крововтрати ізотонічними розчинами летальність серед тварин складала 100%.

У випадку застосування 7,5% розчину натрію хлориду в об’ємі 10% від крововтрати, виживання тварин складало не менше 80 %.

Розподіл води в організмі

У дорослої людини масою 70 кг загальній вміст води складає близько 42 л, при цьому:

- на внутрішньоклітинний простір приходить 28 л,
- на інтерстиціальний простір – 11,5 л,
- на плазму крові – 3,5 л.

Гіпертонічні розчини натрію хлориду

	Осмоляльність, мОсм/л
Розчин NaCl 3,0 %,	920
Розчин NaCl 7,2 %,	2200
Розчин NaCl 7,5 %,	2300
Розчин NaCl 10,0 %	3000

СКЛАДОВІ МЕХАНІЗМУ ДІЇ “МАЛООБ’ЄМНОЇ ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ”

- Швидка мобілізація ендогенної рідини та збільшення внутрішньосудинного об’єму
- Стимуляція ЦНС
- Різні нейрорефлекторні механізми
- Підвищення симпатичної активності
- Вивільнення гормонів
- Покращення текучості крові
- Відновлення самостійної активності артеріол
- Оптимізація роботи серця за рахунок збільшення переднавантаження та зменшення постнавантаження

Недоліки застосування гіпертонічних розчинів натрію хлориду

- Незначна тривалість циркуляторного ефекту, яка обумовлена швидким врівноважуванням гіпертонічного розчину між позаклітинними та внутрішньоклітинними секторами
- Значне перевантаження організму йонами натрію та хлору
- Поглиблення системного ацидозу
- Зменшення рівня лактату в крові
- Різде зниження рівня йонів калію до патологічних величин
- Негативна інотропна дія на міокард
- “Еспандерний ефект”, коли спостерігається повернення рідини із судинного русла в інтерстиціальний простір

Гіперосмолярні гіперонкотичні розчини

- **Гіперхес**

ГЭК 200/0.5 + NaCl 7,2%

- **Гіпер-декстран-70**

Декстран 70 + NaCl 7,5%

- **Гекотон**

ГЭК 130/0.4 + ксилітол + Na-лактат + електроліти

Duchesne J.C., New Orleans, LA, USA. в 2012 р. проводили малооб'ємну ресуситацію при важкій інтраопераційній кровотечі.

Порівнювали:

стандартну терапію (гемостатичний протокол) +
0,76 л Hextend + 3% гіпертонічний розчин проти
гемостатичного протоколу + **4,7 л Рінгера-лактату.**

Результати:

- Час перебування у ВІТ - 6 та 11 днів
- 30-денна смертність - 11 % проти 33 %
- периопераційна смертність - 2 % та 11 %
- Смертність у ВІТ - 9 % та 22 %

Комбіновані гіперосмолярні розчини

	Осмоляльність, мОсм/л
Реосорбілакт	900 (900)
Ксилат	600 (610)
Глюксил	900 (940)
Лактоксил	800 (790)
Сорбілакт	1600 (1670)
Лактопротеїн-С	1000 (1020)
Гекотон	900 (890)

СКЛАД КОМПЛЕКСНИХ ІНФУЗІЙНИХ ПРЕПАРАТІВ

НАЙМЕНУВАННЯ ПРЕПАРАТУ	ЕЛЕКТРОЛІТИ, КАТІОНИ, ммоль/л				ЕЛЕКТРОЛІТИ, АНІОНИ, ммоль/л				ДОБАВКИ г/л		О С М О Л Я Р Н І С Т Ь
	Na ⁺	K ⁺	Ca ⁺⁺	Mg ⁺⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	А Ц Е Т А Т	Л А К Т А Т	С О Р Б І Т	К С И Л І Т	
РЕОСОРБІЛАКТ	278	4	0,9	2,1	113			169	60		900
СОРБІЛАКТ	278	4	0,9	2,1	113			169	200		1670
КСИЛАТ	134	4	0,9	1,1	110		32			50	610

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТУ

РЕОСОРБІЛАКТ

Склад:

Сорбітол – 60 г,
Натрію лактату – 19 г,
NaCl – 6,0 г,
KCl – 0,3 г,
CaCl₂ - 0,1 г,
MgCl₂ – 0,2 г,
вода для ін'єкцій до 1л.

Осмолярність

330 мОсм/л

330 мОсм/л

} 240 мОсм/л

Загальна осмолярність –
900 мОсм/л

Переваги застосування комбінованих лікарських засобів:

- Спеціально підібрані субстанції впливають на різні ланки патологічного процесу, що забезпечує **комплексну фармакологічну дію**.
- раціонально підібрані компоненти забезпечують **потенціювання** терапевтичної дії кожного з компонентів
- дозволяють **зменшити дозу** кожного компоненту окремо, в порівнянні із їх дозуванням в монокомпонентних препаратах.
- **зменшують ймовірність виникнення побічної дії** на організм та вірогідність наступних ускладень.

НЕГАТИВНІ ПОБІЧНІ ЯВИЩА

Для проведення коректної дискусії про впливи або побічні явища будь-якої речовини слід визначитись з такими важливими показниками як **ДОЗА** та **ШВИДКІСТЬ ВВЕДЕННЯ**.

В іншому випадку дискусія стає риторичною: “... цукор, кава, сіль, сало, хліб і т.д. – шкідливі для здоров'я...”.

Наприклад, NaCl

- **Кристалічна кухонна сіль** – харчова добавка
- **0,45% NaCl** - гіпотонічний засіб для в/в введення (до 200 мл)
- **0,9% NaCl** - ізотонічний розчин для в/в введення (1, 2, 3 ... л)
- **3% NaCl** - гіперосмолярний розчин (1000 мОсм/л) для в/в введення (до 500 мл)
- **10% NaCl** - гіперосмолярний розчин (3000 мОсм/л) для в/в введення (до 200 мл)
- **40% NaCl** - гіперосмолярний розчин для зовнішнього застосування

Класифікація речовин за токсичністю (LD-50, мг/кг, в/о)

1. Надзвичайно токсичні – $< 0,2$
2. Високотоксичні – $0,2 - 10$
3. Помірно токсичні – $11 - 100$
4. Малотоксичні – $101 - 1000$
5. Практично нетоксичні – $1001 - 3000$
6. Відносно нешкідливі – > 3000

ШВИДКІСТЬ ВВЕДЕННЯ

LD-50 при введення речовини X в/в:

5 сек - 3,77 г/кг

2 хв - 9,45 г/кг

Статистика – це наука, яка дозволяє різним експертам робити різні висновки, використовуючи одні і тіж результати

**“Statistics: The only science that enables different experts using the same figures to draw different conclusion.”
Evan Esar**



- Реосорбілакт – це багатокomпонентний засіб, що в сумі забезпечує **поліфункціональність**,
- При цьому на перший план виходить нова властивість препарату - **гіперосмолярність**

СОРБИТОЛ

Загальна характеристика

- Сорбіт ($C_6H_{14}O_6$) – шестиатомний спирт з молекулярною масою 182,17, відкритий в 1872 році.
- **Стереоізомери** - манніт, дульцит та ідіт.
- **Енергетична цінність** – аналогічна глюкозі (100 г – 390 ккал).
- **Утилізується** - 80-90% в печінці і накопичується у вигляді глікогену; 5% відкладається в тканинах мозку, серцевому м'язі і складній мускулатурі; 6-12% - виділяється із сечею.
- **Токсичність** - при внутрішньовенному введенні близька до токсичності глюкози і складає ~ 15 г/кг маси тіла.
- **Міститься** у грушах, яблуках, сливах. При дозріванні плодів вміст збільшується.

СОРБІТОЛ

Характер метаболізації:

- порівняно швидке засвоєння переважно у печінці;
- економія білків;
- ініціально інсулінонезалежна метаболізація на перших етапах розщеплення;
- відсутнє підвищення концентрації глюкози в крові, поступове вивільнення глюкози;
- відсутність взаємного гальмування при обміні з іншими вуглеводами та продуктами обміну цукрів.

ДІЯ СОРБІТОЛУ

- посилює процеси **регенерації паренхіми печінки** та відновлює структуру печінкової тканини;
- підвищує **енергетичний баланс**;
- має виражену **антикетогенну дію**;
- ізотонічний (6%) розчин має **дезагрегатну дію** і, таким чином, покращує мікроциркуляцію і перфузію тканин;
- гіпертонічні розчини сорбітолу мають великий осмотичний тиск і мають виражений **діуретичний ефект**;
- має здатність **стимулювати перистальтику кишківника** (завдяки зміні осмотичних умов).
- **Висновок:** Сорбітол є біологічно активною сполукою, яка бере участь в обміні речовин і має різносторонню дію на функції організму.

- В Європейській Фармакопеї є субстанція сорбітолу кваліфікації „**для внутрішньовенного введення**”.
- Сорбітолу присвоєний АТС-код в класифікації лікарських засобів – **A06AD18.**

Швидкість метаболізації

Сорбітолу, фруктози, ксилітолу

3,0 г/кг/доба x 70 кг = 210 г/доба

Глюкози

5-6 г/кг/доба x 70 кг = 350-400 г/доба

ТОКСИЧНІСТЬ СОРБІТОЛОУ

DL-50 = 15 г/кг

**Розрахункова разова терапевтична доза =
1,5 г/кг або (x 70 кг) = 105 г**

**Середня терапевтична доза (500 мл) =
0,42 г/кг або (x 70 кг) = 29,0 г**

**Мінімальна разова терапевтична доза (200мл)=
0,17 г/кг або (x 70 кг) = 12,0 г**

200 мл Реосорбілакту =
12 г сорбітолу =
0,17 г/кг



1 груша містить 4 г сорбітолу

Чому могли виникати побічні явища від сорбіту?

- сорбітол в основному використовувався як енергетичний засіб для парентерального харчування хворих. Дози були доволі значними (**150-200 г на добу** у вигляді висококонцентрованих – 15-40% розчинів, або у вигляді 5-6% розчинів, але у великих об'ємах). В результаті цього у частини хворих могли виникати побічні явища у вигляді диспепсій і т.п.
- тривале і високодозне застосування сорбітолу у хворих із декомпенсованими захворюваннями печінки могли призводити до жирового переродження печінки.
- У частини жителів причиною ускладень міг бути дефіцит ензиму **фруктозо-1-фосфатаальдолази-В**, в результаті блокується гліколіз і глікогенез (у Німеччині частота цього захворювання складає 0,005%).

НАТРІЮ ЛАКТАТ

При застосуванні спостерігається:

- **накопичення основ** за рахунок метаболізації буферуючого препарату;
- вивільнення натрію, CO_2 та H_2O , які утворюють бікарбонат натрію, що призводить до **збільшення лужного резерву** крові;
- **не викликає різких коливань рН**;
- час циркуляції лактату в організмі складає близько **30 хвилин**.

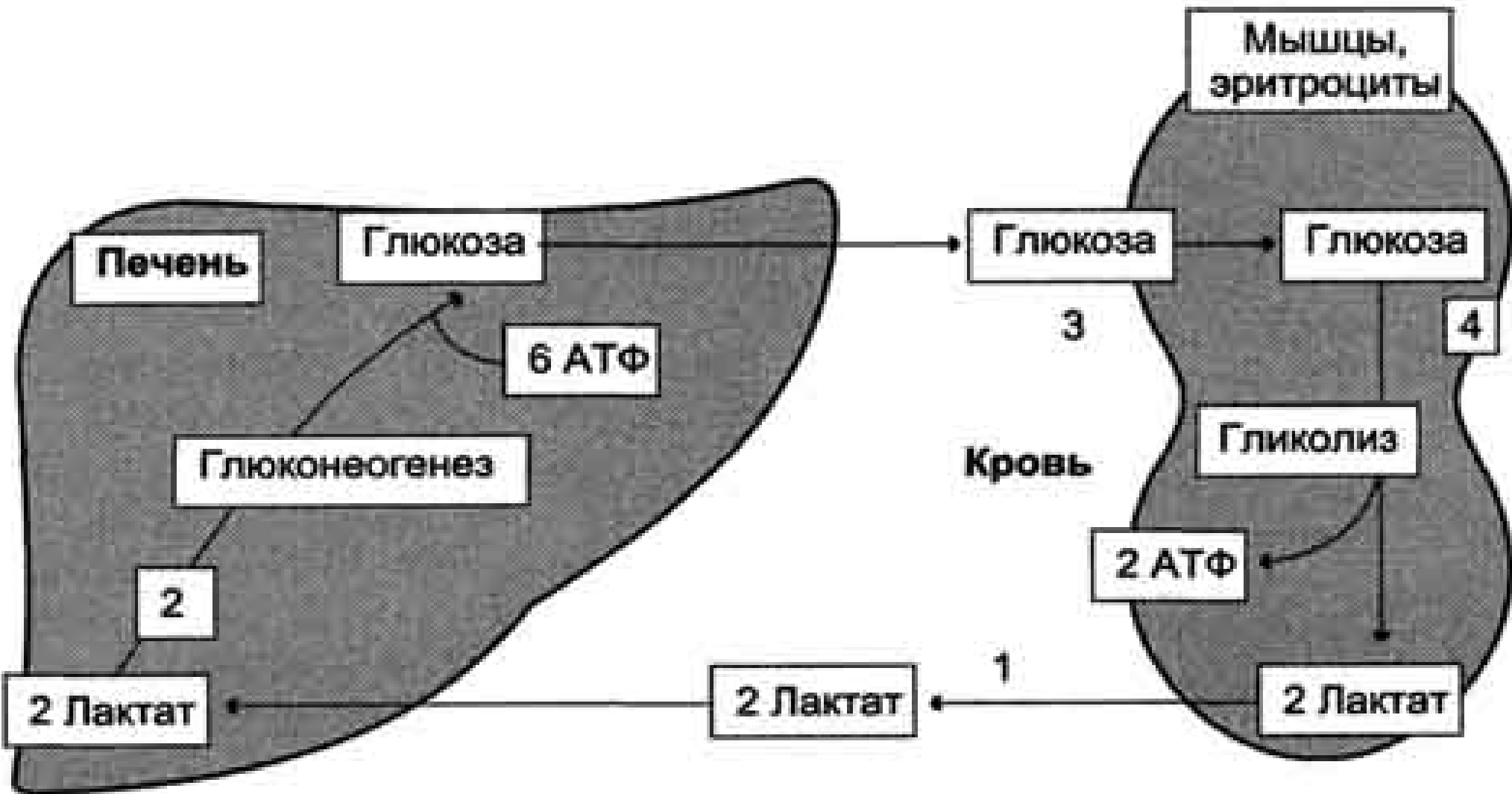
НАТРІЮ ЛАКТАТ

Інфузії мають виражений терапевтичний ефект при:

- ранніх стадіях шоку,
- гострій масивній крововтраті,
- опіковій хворобі,
- при лікуванні травматичного шоку,
- при операціях на серці із застосуванням штучного кровообігу.

НАТРІЮ ЛАКТАТ

- ПОЗИТИВНО впливає на серцеву діяльність, на регенерацію і дихальну функцію крові,
- стимулює функції ретикулоендотеліальної системи,
- має дезінтоксикаційну дію,
- сприяє вираженому підвищенню діурезу,
- покращує функції печінки та нирок.



Цикл Корі (глюкозо-лактатний цикл). 1 – поступлення лактату в печінку; 2 - синтез глюкози з лактату; 3 – поступлення глюкози з печенки у м'язи; 4 – використання глюкози як енергетичного субстрату та утворення лактату

- Протягом доби в організмі людини метаболізується від **3000 до 5000 ммоль лактату**.
- При введенні за добу 400 мл Реосорбілакту (або Сорбілакту) фактично вводиться 70 ммоль лактату, що складає близько **2% всього добового лактату**.

- В країнах Західної Європи застосовують комбіновані препарати на основі натрію лактату, а також монопрепарат 1/6 М розчин натрію лактату.
- Натрію лактат внесений в Перелік ВООЗ основних лікарських засобів (18 видання, квітень 2013 р.; пункт 26.2, стор. 39).

ГЕКОТОН

	Хімічний склад	Іонний склад
Колоїдна складова	ГЕК-130/0,4 - 50 г/л	
Кристаллоїдна складова	Ксилітол - 50 г/л Натрію лактат - 15 г/л NaCl - 8 г/л KCl - 0,3 г/л CaCl ₂ - 0,2 г/л MgCl ₂ - 0,1 г/л	Na ⁺ - 270,7 ммоль/л K ⁺ - 4,0 ммоль/л Ca ⁺⁺ - 1,8 ммоль/л Mg ⁺⁺ - 1,1 ммоль/л Cl ⁻ - 146,6 ммоль/л CH ₃ CH(OH)COO ⁻ - 133,8 ммоль/л
Осмоляльність		890 мОсмоль/л

ВИСНОВКИ

1. Поганих інфузійних препаратів не існує.
2. Існує застосування препаратів:
 - не за показами,
 - без врахування протипоказів,
 - у надмірних дозах.
3. Доцільно комбінувати інфузійні препарати з різних груп.

ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!!!



b.kondr@gmail.com