

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА КСИЛАТ ПРИ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

И.А. Ильченко

Харьковский государственный медицинский университет

Резюме. Патогенетически обоснована возможность использования инфузионного препарата ксилат при лечении декомпенсированного сахарного диабета. Приведены клинические данные эффективности использования ксилата при лечении больных сахарным диабетом 1 типа в стадии декомпенсации заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет, декомпенсация, ксилат, лечение.

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ТА ТЕРАПЕВТИЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ ІНФУЗІЙНОГО ПРЕПАРАТУ КСИЛАТ ПРИ ДЕКОМПЕНСОВАНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ

І.А. Ільченко

Резюме. Патогенетично доведена можливість застосування інфузійного препарату ксилат при лікуванні декомпенсованого цукрового діабету. Наведені клінічні дані ефективності застосування ксилату при лікуванні хворих на цукровий діабет 1 типу в стадії декомпенсації захворювання.

Ключові слова: цукровий діабет, декомпенсація, ксилат, лікування.

APPLY INFUSION PREPARATION XYLATUM FOR CORRECTION METABOLIC DISTURB AT DECOMPENSATION DIABETES MELLITUS

I.A. Ilchenko

Summary. Pathogenetic possibility employment Xylatum in treatment of decompensation diabetes mellitus was substantiated. Clinical results of effectiveness Xylatum in treatment of patients with 1 type diabetes mellitus was presented.

Key words: diabetes mellitus, decompensation, Xylatum, treatment.

Сахарный диабет (СД) продолжает занимать лидирующие позиции среди наиболее распространенных заболеваний. Огромная социальная значимость СД определяется не только быстрым развитием осложнений, приводящих к инвалидизации и смерти больных, но и достаточно высокая стоимость лечения.

Патогенетически декомпенсация СД происходит через ряд последовательно сменяющих друг друга стадий: кетоз, кетоацидоз, прекома и кома.

Диабетический кетоз, сопровождается повышенным образованием и накоплением в организме кетоновых тел. Однако на этой стадии еще не отмечаются значительные токсические проявления и дегидратация организма. Диабетический кетоз может развиваться при различных типах СД, но наиболее характерен он для СД 1 типа (СД-1) [1].

При дабетическом кетоацидозе в результате быстрого накопления в крови кетоновых тел развивается метаболический ацидоз, т.е. в организме происходят более значительные метаболические нарушения. В последующем прогрессирование диабетического кетоацидоза может привести к развитию прекомы и комы.

Патогенетические аспекты инсулиновой недостаточности, лежащей в основе декомпенсации СД, достаточно сложны: происходит уменьшение утилизации глюкозы в печени, мышечной и жировой тканях; одновременно с этим увеличивается концентрация контринсулярных гормонов, что приводит к стимуляции процессов глюконеогенеза в печени, усиливающих гипергликемию; активируются процессы липолиза и кетогенеза, при-

водящие к избытку и накоплению продуктов распада свободных жирных кислот (СЖК), кетоновых тел. В то же время в условиях дефицита инсулина скорость образования кетоновых тел значительно превосходит их утилизацию и экскрецию почками, что ведет к резкому повышению их концентрации в крови. Образующиеся кислые продукты распада активно связываются буферными системами организма, что приводит к метаболическому ацидозу [1, 5].

В результате развивающейся гипергликемии и осмотического диуреза организм теряет большое количество жидкости — объем циркулирующей плазмы может уменьшаться до 25%, вызывая гиповолемическую недостаточность кровообращения. Дегидратация сопровождается абсолютной недостаточностью воды и электролитов Na, K, Mg, хлоридов, фосфатов, гидрокарбоната. В результате таких нарушений компенсаторно развивается реакция, направленная на поддержание объема циркулирующей плазмы, повышение секреции катехоламинов и альдостерона, что приводит к задержке Na и усилению экскреции K с мочой. Недостаточность кровообращения нарушает почечную перфузию, снижает мочеобразование, повышает концентрацию глюкозы и кетоновых тел в крови. При этом наступает резкое снижение pH крови [5].

Основными направлениями терапии при декомпенсации СД являются адекватная инсулинотерапия, восстановление объема потерянной жидкости, коррекция минерального и электролитного обменов и лечение провоцирующих кому заболеваний и осложнений кетоацидоза [1, 5].

Одним из основных элементов терапии является восстановление объема жидкости. Довольно часто дефицит жидкости может достигать 3–5 л, который должен быть полностью восстановлен. Замещение объема жидкости, наряду со стабилизирующим гемодинамическим действием, способствует снижению гликемии (даже без введения инсулина) путем уменьшения содержания катехоламинов и кортизола в плазме крови, выброс которых происходит в ответ на уменьшение объема циркулирующей крови.

Инфузионные препараты, которые применяются для лечения декомпенсированного СД должны отвечать ряду требований, а именно: восполнять объем циркулирующей крови и способствовать ликвидации гиповолемии; восстанавливать водно-электролитный баланс и кислотно-щелочное равновесие; улучшать микроциркуляцию; устранять нарушения реологических и коагуляционных свойств крови; уменьшать расстройства обмена веществ; обеспечивать эффективный транспорт кислорода; способствовать дезинтоксикации. Необходима также коррекция содержания минералов и электролитов, потерянных вследствие осмотического диуреза, особенно калия и магния [3, 6, 8].

Становится очевидным, что от выбора инфузионного препарата в значительной мере зависит полнота и скорость коррекции метаболических нарушений, а также прогноз заболевания в целом.

Несмотря на кажущееся разнообразие имеющихся средств, в клинической практике часто ограничиваются использованием небольшого числа плазмозаменителей, и совсем немного имеется инфузионных препаратов, которые можно было бы использовать для коррекции метаболических нарушений.

Весьма перспективным средством, отвечающим необходимым требованиям, является инфузионный препарат ксилат («ЮРИЯ-ФАРМ», Украина).

Принципиальное отличие ксилата от иных инфузионных средств заключается в том, что он может использоваться не только для коррекции объема циркулирующей крови, ликвидации гиповолемии, восстановления водно-электролитного баланса и реологических свойств крови, а, что особенно ценно, для улучшения обмена веществ, эффективного транспорта кислорода, энергетических потребностей организма, обеспечения деятельности ферментных систем, восстановления основных гомеостатических показателей.

Основными действующими веществами препарата являются пятиатомный спирт ксилит и натрия ацетат. Ксилит быстро включается в процессы метаболизма, обладает более выраженным по сравнению с глюкозой антикетогенным и азотсберегающим действием, является энергетическим субстратом с независимым от инсулина метаболизмом. Он усиливает поглощение кислорода и подавляет образование ацетоуксусной кислоты тканью печени, уменьшает образование в печени

ацетил-КоА, являющегося источником кетонных тел, уменьшает окисление СЖК, которое повышено при СД из-за снижения интенсивности метаболизма углеводов. Антикетогенный эффект ксилита обусловлен усилением гликогенообразования в печени, что снижает распад жиров и их поступление с периферии [3, 4].

Натрия ацетат относится к ощелачивающим средствам замедленного действия. Он способствует накоплению оснований за счет метаболизации препарата и показан в случаях метаболического ацидоза, при которых накопление избытка H^+ идет медленно. В таких случаях использование натрия ацетата в отличие от натрия гидрокарбоната способствует постепенной коррекции метаболического ацидоза и не приводит к резким колебаниям pH [2].

Ксилат содержит основные катионы – Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} и анион Cl^- , что существенно расширяет лечебный спектр его действия.

При декомпенсации СД, особенно при прекомах и коматозных состояниях уровень микроэлементов сыворотки крови значительно нарушается, т.к. некроз гепатоцитов ведет к выходу из клетки белков, сахаров, липидов и увеличивает количество соответствующих ферментов, которые содержат микроэлементы, что соответственно повышает их содержание в сыворотке крови. В дальнейшем происходит истощение ферментных реакций и уменьшение содержания микроэлементов в крови [7, 9].

Нормализация микро- и макроэлементного состава сыворотки крови необходима для осуществления функций многих ферментных систем и способствует восстановлению основных гомеостатических показателей.

Поскольку метаболические нарушения являются первой ступенью в развитии ишемии, особенно при СД, были разработаны новые стратегии лечения с использованием метаболически активных препаратов.

Целью работы явилось изучение эффективности применения инфузионного препарата ксилат при лечении больных СД в стадии декомпенсации заболевания.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находилось 32 больных СД-1 в возрасте 25–39 лет (17 мужчин и 15 женщин) в стадии декомпенсации заболевания, находившихся на лечении в эндокринологическом отделении Областной клинической больницы Харькова.

Программа обследования включала определение:

- состояния углеводного обмена (гликемический профиль с определением амплитуды колебаний гликемии в течение суток (АКГ), гликозилированный гемоглобин (HbA1c), глюкозурия, определение кетонных тел в крови и моче);
- гемограммы, коагуляционных свойств и pH крови;
- электролитного баланса;

- кислотно-щелочного состояния (КЩС);
- уровня урикемии, креатинемии, скорости клубочковой фильтрации (СКФ));
- трансаминаз (АСТ, АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ);
- эхокардиоскопических (ЭхоКС) гемодинамических показателей: ударный объем (УО), сердечный выброс (СВ), конечный систолический (КСОлж), конечный диастолический (КДОлж) объем левого желудочка.

Полученные результаты сравнивали с показателями группы контроля (14 человек) и оценивали в динамике лечения. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с учетом t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее частыми клиническими симптомами у больных СД-1 до лечения, были: значительная полидипсия (100% больных), полиурия (100% больных), снижение аппетита (98% больных), головные боли (93% больных), тошнота (100% больных), рвота (78% больных), повышение температуры тела до субфебрильных цифр (72% больных), головокружение (100% больных), сердцебиение (86% больных), боли в животе (48% больных), снижение работоспособности (100% больных), выраженная общая слабость (100% больных).

Значительные изменения были выявлены при оценке соответствующих лабораторных показателей (табл. 1). Имевшая место гипергликемия носила длительный характер (повышение HbA1c) и сопровождалась гиперкетонемией, кетонурией, глюкозурией и протеинурией. Были повышены показатели креатинемии и урикемии.

При анализе показателей системы гемостаза отмечались признаки сгущения крови. Практически у всех больных (100% случаев) были выявлены изменения электролитного баланса, а у 43% больных отмечались повышенные показатели гепатоиндикаторных тестов (АСТ, АЛТ, ЩФ).

При исследовании показателей кислотно-щелочного равновесия у всех больных (100% случаев) отмечался метаболический ацидоз.

Показатели гемодинамики, оценивавшиеся при ЭхоКС обследовании, характеризовались уменьшением ФВ, УО, СВ (табл. 2).

Всем больным СД-1 проводилась интенсивная инсулинотерапия, инфузионно-трансфузионная терапия, препараты калия, антиагреганты, метаболическая терапия, бетаадреноблокаторы. В зависимости от проводившейся инфузионно-трансфузионной терапии пациенты были произвольным способом распределены на 2 группы: 1-я (14 пациентов) получала физиологический раствор хлорида натрия, раствор Рингера, 5% раствор глюкозы (при снижении гипергликемии), 4% гидрокарбоната натрия;

2-я группа (18 пациентов) получала физиологический раствор хлорида натрия, раствор Рингера, ксилат, 5% раствор глюкозы.

Таблица 1
Результаты дополнительных исследований у больных СД-1 до лечения, M±m

Показатель	Контроль (n=14)	Больные СД-1 (n=32)
АКГ (ммоль/л)	1,45±0,32	5,24±0,59
HbA1c (%)	4,72±0,15	11,64±0,42
Эритроциты (10 ¹² /л)	3,58±0,22	4,22±0,32
Лейкоциты (10 ⁹ /л)	6,34±0,16	10,45±0,64
Тромбоциты (10 ⁹ /л)	215,54±4,88	388,65±6,34
СОЭ (мм/ч)	7,25±0,12	18,94±3,28
Ht	0,40±0,08	0,54±0,09
Креатинин (мкмоль/л)	82,42±2,08	128,44±3,24
Мочевина (ммоль/л)	6,14±0,5	8,8±0,49
Фибриноген (г/л)	2,8±0,04	4,8±0,08
Калий (ммоль/л)	4,82±0,24	2,64±0,12
Натрий (ммоль/л)	134,6±1,84	158,4±1,82
Хлор (ммоль/л)	102,2±1,6	104,6±1,8
Магний (ммоль/л)	2,84±0,15	0,72±0,04
Кетоновые тела (ммоль/л)	0,12±0,04	1,68±0,08
pH крови	7,39±0,02	5,38±0,06
Стандартный гидрокарбонат (ммоль/л)	22,4±0,8	15,8±0,6
АСТ (ммоль/л)	0,42±0,02	0,68±0,08
АЛТ (ммоль/л)	0,46±0,04	0,73±0,08

Таблица 2
Показатели гемодинамики у больных СД-1 до лечения, M±m

Показатель	Контроль (n=14)	Больные СД-1 (n=32)
ЧСС (уд/мин)	68,4±1,4	112,8±4,2
УО (мл)	44,8±1,92	36,8±1,56
ФВ (%)	71,5±5,5	60,4±3,8
СВ (л/мин)	4,6±0,16	3,2±0,12

Учитывая, что ксилат относится к группе многоатомных гиперосмолярных растворов, а также имеющиеся указания в литературе о том, что для ксилитола характерен дозозависимый эффект (при назначении очень высоких доз ксилитола (более 100 г в сутки) возможно возникновение церебро-ренального алкалоза), нами применялись суточные дозы ксилата, не превышавшие 400–600 мл раствора внутривенно капельно, что соответствовало 20–30 г ксилитола в сутки.

Динамика клинико-лабораторных показателей оценивалась ежедневно в обеих группах больных. Показатели гемодинамики, полученные при ЭхоКС, оценивались дважды – до и после лечения.

Под влиянием проводимой терапии состояние больных обеих групп улучшилось: значительно уменьшились общая слабость, полиурия, полидипсия, нормализовалась температура тела, исчезли тошнота, рвота, тахикардия, абдоминальные боли.

Положительная динамика отмечалась также среди изучавшихся лабораторных параметров.

Однако были выявлены определенные различия в зависимости от способа проводившейся терапии.

Динамика показателей представлена в таблице (табл. 3).

лись увеличением УО, ФВ и СВ, которые происходили у больных СД-1 обеих групп.

Все больные переносили проводимое лечение хорошо. Каких-либо побочных эффектов, требо-

Таблица 3

Динамика лабораторных показателей у больных СД-1 в зависимости от способа лечения, М±m

Показатель	Сутки лечения					
	2-е	3-е	4-е	5-е	6-е	7-е
АКГ (ммоль/л)	$5,22 \pm 0,37$ $5,36 \pm 0,18$	$5,18 \pm 0,42$ $5,08 \pm 0,12$	$4,42 \pm 0,42$ $3,88 \pm 0,38$	$4,22 \pm 0,18$ $3,68 \pm 0,18$	$4,08 \pm 0,16$ $3,34 \pm 0,18$	$3,86 \pm 0,14$ $3,12 \pm 0,12$
Кетоновые тела (ммоль/л)	$1,66 \pm 0,08$ $1,70 \pm 0,06$	$1,32 \pm 0,08$ $1,04 \pm 0,06$	$1,04 \pm 0,08$ $0,46 \pm 0,06$	$0,68 \pm 0,06$ $0,14 \pm 0,08$	$0,44 \pm 0,04$ $0,13 \pm 0,04$	$0,13 \pm 0,06$ $0,12 \pm 0,02$
Мочевина (ммоль/л)	$8,64 \pm 0,42$ $8,66 \pm 0,48$	$8,32 \pm 0,44$ $8,16 \pm 0,42$	$8,12 \pm 0,24$ $7,86 \pm 0,42$	$7,96 \pm 0,48$ $7,29 \pm 0,44$	$7,62 \pm 0,48$ $6,98 \pm 0,42$	$7,28 \pm 0,68$ $6,88 \pm 0,48$
Креатинин (мкмоль/л)	$127,68 \pm 3,12$ $130,52 \pm 3,26$	$116,52 \pm 4,28$ $118,45 \pm 3,42$	$108,38 \pm 3,2$ $104,24 \pm 2,4$	$102,22 \pm 3,5$ $102,16 \pm 2,4$	$100,24 \pm 3,82$ $96,82 \pm 3,18$	$98,68 \pm 4,24$ $92,68 \pm 3,26$
Калий (ммоль/л)	$2,68 \pm 0,04$ $2,56 \pm 0,11$	$2,88 \pm 0,08$ $3,06 \pm 0,06$	$3,08 \pm 0,04$ $3,28 \pm 0,06$	$3,24 \pm 0,04$ $3,42 \pm 0,04$	$3,32 \pm 0,04$ $3,64 \pm 0,08$	$3,44 \pm 0,08$ $3,82 \pm 0,06$
Магний (ммоль/л)	$0,72 \pm 0,04$ $0,70 \pm 0,02$	- -	$0,73 \pm 0,06$ $1,26 \pm 0,06$	- -	- -	$0,76 \pm 0,06$ $2,18 \pm 0,02$
СОЭ (мм/ч)	$18,84 \pm 2,26$ $19,22 \pm 2,42$	$16,28 \pm 2,08$ $17,45 \pm 2,62$	$15,66 \pm 2,34$ $15,54 \pm 2,44$	$13,88 \pm 2,22$ $12,12 \pm 2,08$	$12,65 \pm 2,34$ $10,25 \pm 2,08$	$12,12 \pm 2,08$ $8,24 \pm 2,04$
pH	$5,36 \pm 0,04$ $5,28 \pm 0,06$	$5,92 \pm 0,06$ $5,74 \pm 0,08$	$6,94 \pm 0,06$ $6,68 \pm 0,06$	$7,08 \pm 0,05$ $6,92 \pm 0,08$	$7,26 \pm 0,08$ $7,03 \pm 0,06$	$7,29 \pm 0,08$ $7,18 \pm 0,06$
Ht	$0,55 \pm 0,06$ $0,54 \pm 0,04$	$0,52 \pm 0,06$ $0,52 \pm 0,02$	$0,50 \pm 0,08$ $0,50 \pm 0,06$	$0,49 \pm 0,02$ $0,48 \pm 0,06$	$0,45 \pm 0,06$ $0,46 \pm 0,04$	$0,42 \pm 0,04$ $0,42 \pm 0,04$

Примечания: числитель – показатель у больных СД-1 1-й группы, знаменатель – показатель у больных СД-1 2-й группы.

Применение ксилата способствовало стабилизации углеводного баланса у больных СД-1 и сопровождалось на фоне снижения показателей гипергликемии уменьшением ее колебаний в течение суток.

Кроме того, положительный терапевтический эффект ксилата проявлялся в его способности достаточно быстро устранять кетонемия и положительно влиять на электролитный баланс сыворотки крови. При этом нормализация калиемии происходила без дополнительного применения других калийсодержащих препаратов.

Имевшая место у больных с декомпенсированным СД-1 гипомagneмия значительно уменьшалась под влияние проводимого лечения только в группе больных, получавших ксилат.

Положительная динамика кислотно-щелочного состояния в группе больных СД-1, получавших ксилат, происходила постепенно, без резких колебаний pH.

В результате проводимой терапии происходило уменьшение признаков гиперкоагуляции крови, связанное как с эффектом разведения внутрисосудистой жидкости, так и с положительным влиянием проводимого лечения на состояние гемокоагуляции.

Положительные изменения отмечались также при исследовании гемодинамических параметров. Отмечалось снижение ЧСС, что свидетельствовало об улучшении волевических показателей. Позитивные гемодинамические изменения проявля-

вавших бы отмены препарата, зарегистрировано не было.

ВЫВОДЫ

Использование в комплексной терапии больных с декомпенсированным СД-1 инфузионного препарата ксилат является патогенетически обоснованным.

Ксилат способствует быстрому устранению кетонемии, оказывает положительное влияние на углеводный баланс, способствуя снижению гипергликемии и стабилизации ее колебаний в течение суток.

Ксилат эффективно устраняет проявления метаболического ацидоза, не вызывая при этом резких колебаний pH крови, уменьшает явления гиперкоагуляции крови.

Терапия с использованием ксилата оказывает положительное влияние на биоэлементный состав сыворотки крови, способствует нормализации уровней калиемии и магнемии, которые значительно снижаются при декомпенсации СД.

Способность ксилата оказывать комплексный терапевтический эффект при лечении декомпенсированного СД-1 делают весьма перспективным его дальнейшее широкое применение для лечения таких больных.

ЛИТЕРАТУРА

(в редакции)