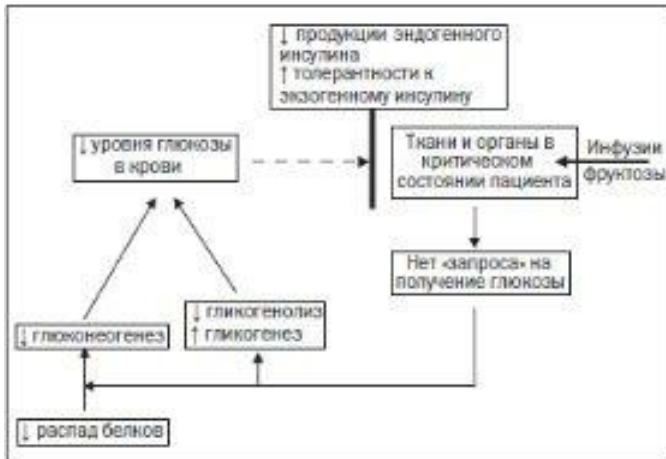


# ПРИМЕНЕНИЕ ФРУКТОЗОСОДЕРЖАЩЕЙ ИНФУЗИОННОЙ СРЕДЫ ГЛИКОСТЕРИЛ® В ПРАКТИКЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ



Авторы: Подготовил к.м.н. А.В. Савустьяненко

## Резюме

Гликостерил® является уникальным препаратом, поскольку помимо солей натрия, калия, кальция и магния содержит в своем составе фруктозу. Это создает возможность эффективного его применения у пациентов, находящихся в критическом состоянии (тяжелый сепсис, септический шок, тяжелые ожоги, ожоговый шок), для борьбы со стресс-индуцированной гипергликемией, когда инфузии глюкозы малоэффективны и даже опасны.

У пациентов, находящихся в критическом состоянии, наблюдается энергодефицит в тканях и органах. Это ведет к активации гликогенолиза и глюконеогенеза с выбросом дополнительного количества глюкозы в плазму крови, однако имеющаяся инсулинорезистентность не позволяет ее усвоить. Как следствие, развивается стресс-индуцированная гипергликемия. Вводимая в этих условиях фруктоза поступает в клетки инсулиннезависимым путем, обеспечивая ткани и органы достаточным количеством энергии. Как следствие, происходит нивелирование стресс-индуцированной гипергликемии.

Инфузии фруктозы применяли и по ряду других показаний. Во всех случаях препарат проявлял высокую эффективность и хорошую переносимость.

Глікостерил® є унікальним препаратом, оскільки крім солей натрію, калію, кальцію і магнію містить у своєму складі фруктозу. Це створює можливість ефективного його застосування у пацієнтів, що знаходяться в критичному стані (тяжкий сепсис, септичний шок, тяжкі опіки, опіковий шок), для боротьби зі стрес-індукованою гіперглікемією, коли

інфузії глюкози малоефективні і навіть небезпечні. У пацієнтів, що знаходяться в критичному стані, спостерігається енергодефіцит в тканинах і органах. Це веде до активації глікогенолізу і глюконеогенезу з викидом додаткової кількості глюкози в плазму крові, однак наявна інсулінорезистентність не дозволяє її засвоїти. Як наслідок, розвивається стрес-індукована гіперглікемія. Уведена в цих умовах фруктоза надходить до клітин інсуліннезалежним шляхом, забезпечуючи тканини і органи достатньою кількістю енергії. Як наслідок, відбувається нівелювання стрес-індукованої гіперглікемії.

Інфузії фруктози застосовували й за низкою інших показань. У всіх випадках препарат виявляв високу ефективність і добру переносимість.

Glycosteril® is a unique preparation because in addition to sodium, potassium, calcium and magnesium salts it also consists of fructose. This creates the possibility of its effective use in patients who are in critical state (severe sepsis, septic shock, severe burns, burn shock) to deal with stress-induced hyperglycemia when glucose infusion is ineffective and even dangerous. In patients who are in critical state, there is an energy deficiency in the tissues and organs. This leads to the activation of glycogenolysis and gluconeogenesis, with the release of additional quantities of glucose in the blood plasma, however, the existing insulin resistance prevents its utilization. As a result, stress-induced hyperglycemia is developed. Fructose administered in these conditions enters the cells by non-insulin dependent route providing the tissues and organs with sufficient energy. Consequently, there is a leveling of the stress-induced hyperglycemia. Infusions of fructose were used on a number of other indications. In all cases, the drug was highly effective and well tolerated.

В современной медицинской практике большое место занимают заболевания, требующие проведения инфузионной терапии с целью нормализации водно-солевого баланса и осуществления полного или частичного парентерального питания. В этой связи внимание врачей всегда привлекает появление на фармацевтическом рынке новых инфузионных сред, способных существенно улучшить качество лечения больных.

Учитывая актуальность темы, мы бы хотели посвятить настоящий обзор препарату Гликостерил®, содержащему в своем составе натрия хлорид, калия хлорид, кальция хлорид, магния хлорид (0,8; 0,0298; 0,0361; 0,0254 г в 100 мл соответственно) и фруктозу (5 или 10 г в 100 мл в составе препаратов Гликостерил® Ф5 или Гликостерил® Ф10 соответственно). Уникальной особенностью данного препарата является то, что вместо глюкозы в его состав входит фруктоза.

Хорошо известно, что при целом ряде острых состояний у пациентов возникает так называемая стресс-индуцированная гипергликемия, которая существенно ухудшает состояние больных и прогноз выздоровления (табл. 1).

Таблица 1. Влияние стресс-индуцированной гипергликемии на тяжесть состояния больных и прогноз выздоровления (по данным обзора [1])

Патология	Выраженность гипергликемии, ммоль/л	Тяжесть состояния больных и/или прогноз
Острый инфаркт миокарда	6,1–8,0*	Увеличение риска смерти пациентов в 3,9 раза Увеличение риска развития сердечной недостаточности или кардиогенного шока Увеличение риска смерти пациентов в 1,7 раза
	8,0–10,0*	
	10,0–11,0**	
Закрытая черепно-мозговая травма	9,4	Уровень сознания по шкале комы Глазго 9–12 баллов Уровень сознания по шкале комы Глазго < 8 баллов Все пациенты умирали
	11	
	> 13	

Примечания: \* – пациенты без диабета; \*\* – пациенты с диабетом.

Применение Гликостерила® при некоторых из них (тяжелый сепсис, септический шок, тяжелые ожоги, ожоговый шок и т.д.) позволяет устранить стресс-индуцированную гипергликемию и существенно улучшить клинические исходы. Более подробно результаты соответствующих исследований будут представлены ниже.

Полный спектр зарегистрированных показаний к применению Гликостерила® выглядит следующим образом:

- как средство для парциального парентерального питания при изо- и гипотонической дегидратации вследствие неукротимой рвоты, профузной диареи, кишечной непроходимости, при острой массивной кровопотере, ожогах, шоке, коллапсе;
- для компенсации потребности в углеводах, в том числе при сахарном диабете и других нарушениях утилизации глюкозы, при условии нормального кислотно-щелочного равновесия крови либо смещении его в щелочную сторону.

## Перспективные результаты исследований

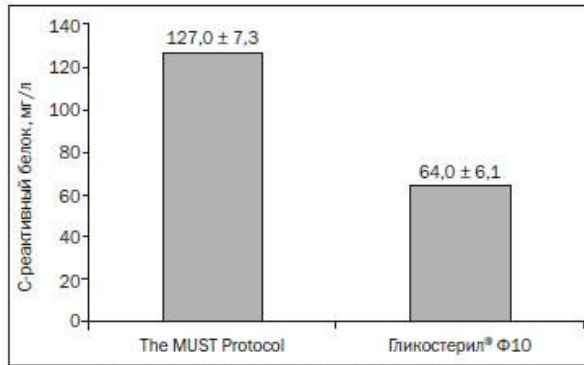
При стресс-индуцированной гипергликемии

В исследование Л.В. Усенко и соавт. [1] было включено 48 пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком в возрасте от 18 до 72 лет. Они были разделены на две группы. Первая группа получала кристаллоидные и коллоидные растворы в соответствии с протоколом многокомпонентной терапии сепсиса (The MUST Protocol). Вторая группа дополнительно к протоколу, но вместо эквивалентного объема кристаллоидов получала Гликостерил® Ф10 (суточная доза 12–14 мл/кг; первоначально струйное введение 50–60 мл, затем со скоростью 60–75 мл/ч).

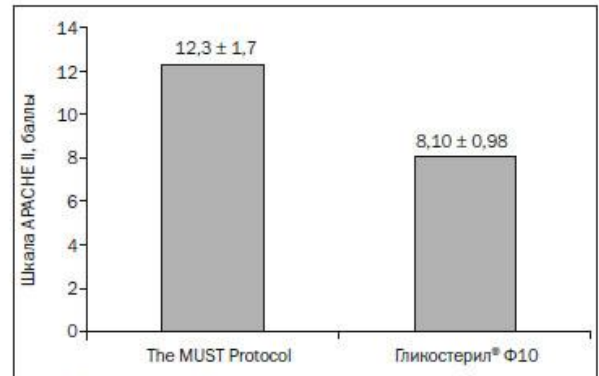
Исходный уровень глюкозы в плазме крови у больных первой группы составил  $10,98 \pm 5,21$  ммоль/л, у больных второй группы —  $11,78 \pm 4,10$  ммоль/л.

В результате исследования был выявлен ряд метаболических изменений. На фоне введения Гликостерила® Ф10 было отмечено снижение уровня глюкозы в плазме крови до  $6,18 \pm 0,91$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ). После начала инфузии данного препарата отмечалось резкое повышение содержания лактата и пирувата в плазме крови (на 34,6 и 218 % соответственно), с последующим снижением содержания лактата к 3-му часу наблюдения на 58,4 % от его максимальной концентрации при сохранении повышенной концентрации пирувата. Было выявлено также снижение дозы вводимого инсулина с 2,36 ЕД/ч (первая группа) до 1,14 ЕД/ч (группа с Гликостериллом® Ф10).

Одновременно в группе пациентов, получавших инфузионную терапию Гликостериллом® Ф10, было отмечено уменьшение выраженности системного воспалительного ответа (С-реактивный белок) и тяжести состояния пациентов (шкала АРАСНЕ II) (рис. 1, 2).



**Рисунок 1.** В группе пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком, получавших Гликостерил® Ф10, было отмечено достоверное снижение С-реактивного белка по сравнению с группой, получавшей инфузионную терапию в соответствии с The MUST Protocol ( $p < 0,05$ )



**Рисунок 2.** В группе пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком, получавших Гликостерил® Ф10, было отмечено достоверное снижение тяжести состояния пациентов по сравнению с группой, получавшей инфузионную терапию в соответствии с The MUST Protocol ( $p < 0,05$ )

В конечном счете включение в состав инфузионной терапии Гликостера® Ф10 приводило к снижению показателя летальности с 25 до 16 % и длительности лечения в отделении интенсивной терапии с 9,3 до 6,3 дня.

Авторы сообщают об отсутствии побочных эффектов при использовании Гликостера® Ф10.

В исследование Е.Ю. Сорокиной и соавт. [2] было включено 20 пациентов с тяжелой ожоговой травмой, средний возраст составил  $49,1 \pm 14,0$  года. При поступлении в отделение всем больным проводилась инфузионно-трансфузионная, респираторная, реологическая, антибактериальная терапия, инотропная поддержка и профилактика язв Курлинга. Со 2-х суток ожоговой болезни в состав инфузионной терапии включался Гликостерил® Ф10, вводимый внутривенно капельно в течение 2–3-х суток ожогового шока.

Гликостерил® Ф10 не вводили тяжело обожженными пациентам с сопутствующим сахарным диабетом или с нескорригированной гипергликемией.

На фоне внутривенного введения Гликостера® Ф10 функциональные расстройства дыхания не нарастали, происходила нормализация насыщения крови кислородом до 97–98 %, отмечалась дальнейшая стабилизация показателей гемодинамики. Это позволило предположить, что Гликостерил® Ф10 улучшает функцию миокарда, способствует улучшению вентиляционно-перфузионных отношений и перфузии тканей.

На фоне введения Гликостера® Ф10 содержание глюкозы в плазме крови снижалось с 7,59 до 5,9 ммоль/л без дополнительного введения инсулина. Уменьшение выведения с мочой креатинина на 20,1 % свидетельствовало о снижении протеолиза скелетной мускулатуры. Содержание ионов  $K^+$  в плазме крови составило  $4,7 \pm 0,4$  ммоль/л, сохранялась умеренная гипонатриемия ( $136,0 \pm 3,6$  ммоль/л), отмечалась тенденция к повышению уровня  $Mg^{2+}$  на 6,6 % от исходного уровня. Осмолярность плазмы крови поддерживалась в пределах физиологической нормы.

**Таблица 2**

Патология	Достижимый уровень гипергликемии, ммоль/л
Ожоговый шок	7,59
Тяжелый сепсис	$\geq 11$

Авторами исследования был сделан вывод о том, что Гликостерил® Ф10, вводимый в состав инфузионно-трансфузионной терапии со вторых суток ожогового шока в комплексе с нутриционной поддержкой, способствует восполнению энергетических

затрат и оптимизации углеводного обмена, снижает показатели катаболической реакции (протеолиз скелетной мускулатуры) организма пострадавшего на ожоговую травму.

### При другой патологии

В исследование О.В. Кравца и соавт. [3] было включено 40 пациентов с острой тонкокишечной непроходимостью, средний возраст  $42 \pm 5$  лет. Больные были распределены на две группы. В первую группу вошли 20 больных, которым до-, интра- и послеоперационную инфузионную терапию проводили рутинными кристаллоидами. Больным второй группы в состав интраоперационной инфузионной терапии включали Гликостерил® Ф10 в дозе 4–5 мл/кг.

Операцию (ликвидация спаечной кишечной непроходимости) выполняли под внутривенным программированным полинаркозом, средняя длительность операции составила  $1,5 \pm 0,6$  ч.

Исходно при поступлении пациентов в отделение у них было выявлено наличие гипотонической дегидратации и метаболического гипохлоремического алкалоза (табл. 3).

**Таблица 3. Исходное состояние водно-солевого обмена и кислотно-щелочного равновесия у пациентов с острой тонкокишечной непроходимостью и его коррекция с помощью стандартных инфузионных растворов и Гликостерила® Ф10**

Показатель	Все пациенты на момент поступления в отделение (n = 40)	Группа со стандартной инфузионной терапией (n = 20)	Группа с Гликостерилем® Ф10 (n = 20)
Жажда, % больных без устранения	100	62	46
Сухость кожных покровов и видимых слизистых, % больных без уменьшения	100	60	52
Центральное венозное давление, мм вод.ст.	Отрицательное	$20,0 \pm 3,1$	$35,0 \pm 2,8$
Частота сердечных сокращений, уд/мин	$111,6 \pm 3,4$	$96,4 \pm 1,7$	$84,7 \pm 2,6$
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст. или % превышения нормы	$90,0 \pm 5,3$	5,7 %	Норма
Гематокрит, %	$49,00 \pm 0,01$	$41,00 \pm 0,01$	$39,90 \pm 2,81$
Содержание в плазме крови, ммоль/л:			
хлор	$98,10 \pm 1,04$	$99 \pm 1,47$	$102,70 \pm 0,88$
натрий	$134,50 \pm 0,08$	$136,8 \pm 0,79$	$141,80 \pm 1,05$
магний	$0,92 \pm 0,01$	$0,95 \pm 0,02$	$0,97 \pm 0,09$
кальций	2,06	$2,1 \pm 0,04$	$2,18 \pm 0,07$
Почасовой диурез, мл/кг/ч	0,3	1	$1,20 \pm 0,04$
рН мочи	Щелочная	Слабокислая	Слабокислая

Проведение стандартной инфузионной терапии устраняет явления метаболического алкалоза, однако не позволяет в полной мере устранить гипотоническую дегидратацию и восстановить до нормальных значений уровень электролитов в плазме крови. Применение Гликостерила® Ф10 позволяло достичь лучших результатов: были устранены явления метаболического алкалоза, в большей мере уменьшена гипотоническая дегидратация, уровень электролитов в плазме крови возвращался к норме.

Исследователи отметили, что инфузия Гликостерила® Ф10, несмотря на высокое содержание фруктозы в его составе, не вызывала повышения уровня глюкозы в плазме крови, что дает возможность применения этого раствора у больных сахарным диабетом.

## Борьба с периперационной гипотермией

Развитие периперационной гипотермии связано с большим количеством побочных эффектов, включая патологию сердца, коагулопатию, инфекцию операционной раны, увеличение срока восстановления и срока госпитализации. Поэтому одна из задач анестезиологов сводится к тому, чтобы предотвратить развитие периперационной гипотермии, за исключением тех особых случаев, когда она показана [4]. Пациенты могут стать гипотермичными на любом этапе периперационного периода (предоперационная фаза, интраоперационная фаза, послеоперационная фаза) [5].

Развитие интраоперационной гипотермии изначально связано с внутренним перераспределением тепла тела, что обуславливает большую часть снижения температуры тела во время первого часа анестезии. В последующем гипотермия связана главным образом с тем, что потеря тепла превышает его метаболическую продукцию. У пациентов, которые стали достаточно гипотермичными, дальнейшее снижение температуры ядра тела ограничивается реактивацией терморегуляторной вазоконстрикции [4].

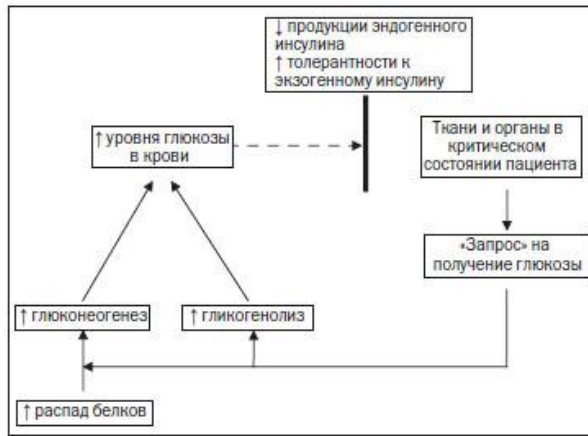
Для того чтобы оценить, способна ли фруктоза предотвращать развитие интраоперационной гипотермии, T. Mizobe и соавт. [4] включили в исследование 40 пациентов, которым предстояла открытая полостная операция. Пациенты были случайным образом распределены на две группы: первая группа (n = 20) получала инфузии фруктозы (0,5 г/кг/ч) в течение 4 ч (начало за 3 ч до индукции анестезии). Больные второй группы (n = 20) получали аналогичное количество физиологического раствора.

В результате исследования было выяснено, что спустя 3 ч после индукции анестезии температура ядра тела (измеренная в дистальных отделах пищевода) у больных первой группы составила  $35,7 \pm 0,4$  °C, а у больных второй группы —  $35,1 \pm 0,4$  °C (p = 0,001). Это свидетельствует о том, что предоперационная инфузия фруктозы помогает поддерживать нормотермию во время интраоперационного периода. Было также выяснено, что этот эффект достигается за счет усиления метаболической продукции тепла и повышения порога вазоконстрикции.

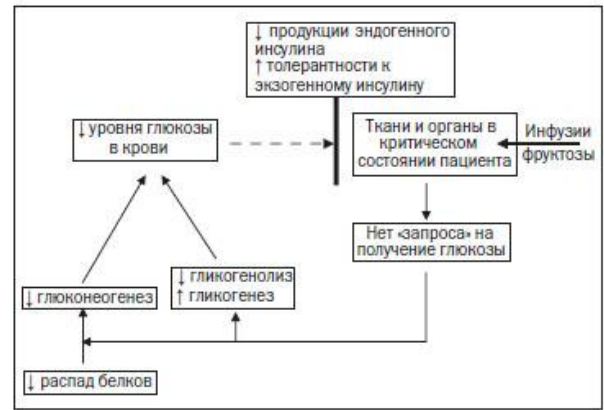
## Механизмы влияния фруктозы на углеводный обмен

При развитии критических состояний (тяжелый сепсис, септический шок, тяжелые ожоги, ожоговый шок и т.д.) ткани и органы испытывают энергодефицит, вследствие чего посылают «запрос» на получение глюкозы (рис. 3). В результате в печени и мышцах активируется гликогенолиз (расщепление гликогена) с высвобождением глюкозы в плазму крови. Кроме того, в печени активируется глюконеогенез (образование глюкозы), субстратом для которого являются аминокислоты, высвобождающиеся при расщеплении белков, содержащихся в мышцах (больной худеет). Вновь образованная глюкоза также поступает в плазму крови. Трагедия же заключается в том, что в организме критически больных пациентов снижается продукция эндогенного инсулина и растет толерантность к экзогенному инсулину. Поэтому глюкоза не доставляется в ткани и органы, которые испытывают в ней сильную потребность, а накапливается в плазме крови, приводя к развитию стресс-индуцированной гипергликемии. Выше мы приводили результаты исследований, которые показывают, что данное состояние усугубляет течение и прогноз имеющегося заболевания.

Фруктоза, в отличие от глюкозы, не требует инсулина для поступления внутрь клеток. Поэтому сразу же после инфузии фруктоза поступает внутрь «голодающих» тканей и органов и вместо глюкозы включается в гликолиз, восполняя имеющийся энергодефицит (рис. 4).



**Рисунок 3. Развитие стресс-индуцированной гипергликемии у пациентов, находящихся в критическом состоянии (на основе обзора [1]).**  
Объяснение в тексте



**Рисунок 4. Инфузии фруктозы нивелируют развитие стресс-индуцированной гипергликемии у пациентов, находящихся в критическом состоянии (на основе обзора [1]).**  
Объяснение в тексте

Поскольку необходимость в глюкозе отпадает, перестает подаваться «запрос» на ее доставку. Вследствие этого и ряда других эффектов фруктоза угнетает гликогенолиз и глюконеогенез (мышцы больных перестают разрушаться из-за прекращения распада белков). Более того, происходит активация гликогенеза (синтеза гликогена). Все вместе это приводит к снижению содержания глюкозы в плазме крови, часто до нормального уровня, что устраняет стресс-индуцированную гипергликемию, облегчает тяжесть и улучшает прогноз имеющегося заболевания. Следует отметить, что фруктоза, проявляя свои положительные эффекты, не уменьшает инсулинорезистентность, напротив, она может даже усилить это состояние [6, 7].

Из вышеописанных механизмов следует также, что больным, находящимся в критических состояниях, для ликвидации энергодефицита тканей и органов более целесообразно производить внутривенные инфузии фруктозы, нежели глюкозы. В то время как фруктоза уменьшает выраженность стресс-индуцированной гипергликемии, глюкоза может ухудшить это состояние. Примером могут служить результаты исследования Y.P. Zhou и соавт. [8]. В проспективное рандомизированное двойное слепое исследование был включен 41 пациент с площадью ожога 10–30 % от общей поверхности тела и ожогами 3-й степени 1–10 % от общей поверхности тела. Они были разделены на две группы. Больным первой группы (n = 21) производили внутривенную инфузию 500 мл, 50 г/л фруктозы ежедневно в течение 3 дней после эскар-эктомии (удаление ожогового струпа). Больным второй группы (n = 20) в аналогичных условиях внутривенно вводили глюкозу.

В результате было выяснено, что во второй группе пациентов содержание глюкозы в плазме крови было увеличено в течение 3 дней после операции и достигало пика к 3-му дню ( $8,4 \pm 3,5$  ммоль/л), что было заметно выше, чем до введения глюкозы ( $6,4 \pm 2,4$  ммоль/л;  $p < 0,01$ ). В первой группе подобное увеличение содержания глюкозы в плазме крови не отмечалось ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, внутривенное введение фруктозы, в отличие от глюкозы, не повышало содержание глюкозы в плазме крови в послеоперационном периоде у ожоговых больных.

### Особенности применения Гликостерила®

Препарат не применяют при неконтролируемой гипергликемии, когда доза вводимого инсулина составляет  $\geq 6$  ЕД/ч.

Фруктоза, поступая в клетки и включаясь в гликолиз вместо глюкозы, может приводить к повышению содержания в плазме крови молочной кислоты (лактата). Поэтому препарат применяют лишь при нормальном кислотно-щелочном равновесии крови либо смещении его в щелочную сторону и не применяют при метаболическом ацидозе.

Следует помнить, что препарат способен усиливать образование мочевой кислоты, что может приводить к развитию гиперурикемии.

Препарат не применяют при гипертонической дегидратации, гипергидратации и гипокалиемии.

Гликостерил® не применяют у лиц с врожденной непереносимостью фруктозы, поскольку это может приводить к серьезным осложнениям у взрослых и детей, вплоть до летального исхода.

Препарат не применяют у детей в связи с отсутствием достаточного количества клинических исследований.

## Выводы

В выполненных исследованиях была подтверждена высокая эффективность и хорошая переносимость Гликостерила® у пациентов в критических состояниях, протекающих со стресс-индуцированной гипергликемией или без нее. Это дает возможность рекомендовать Гликостерил® к более широкому применению в медицинской практике.

## Список литературы

1. Способ нивелирования стресс-индуцированной гипергликемии при тяжелых критических состояниях / Усенко Л.В., Муслин В.П., Мосенцев Н.Ф., Мосенцев Н.Н. // Медицина неотложных состояний. — 2013. — № 1. — С. 103-114.
2. Опыт использования Гликостерила Ф10 как компонента инфузионно-трансфузионной терапии с тяжелой термической травмой / Сорокина Е.Ю., Клигуненко Е.Н., Слинченков В.В. и др. / Асоціація анестезіологів України // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. — 2006. — № 1 (д). — С. 93-95.
3. Опыт использования Гликостерила Ф10 у больных общехирургического профиля / Кравец О.В., Клигуненко Е.Н., Петренко Ю.С. и др. / Асоціація анестезіологів України // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. — 2006. — № 1 (д). — С. 181-182.
4. Fructose Administration Increases Intraoperative Core Temperature by Augmenting Both Metabolic Rate and the Vasoconstriction Threshold / Mizobe T., Nakajima Y., Ueno H., Sessler D.I. // Anesthesiology. — 2006. — V. 104, № 6. — P. 1124-1130.
5. The Management of Inadvertent Perioperative Hypothermia in Adults / NICE Clinical Guidelines, No. 65 // National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care (UK). — London: Royal College of Nursing (UK), 2008.
6. Rizkalla S.W. Health implications of fructose consumption: A review of recent data // Nutr. Metab. (Lond). — 2010. — V. 7, Number of publ. 82.
7. Effects of fructose on hepatic glucose metabolism in humans / Dirlewanger M., Schneiter P., Jéquier E., Tappy L. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2000. — V. 279, № 4. — P. E907-E911.
8. Influence of intravenous infusion of D-fructose on post-operative blood glucose level in burn patients / Zhou Y.P., Zhang G.A., Chen Z. et al. // Zhonghua Shao Shang Za Zhi. — 2006. — V. 22, № 4. — P. 247-249.