

Препарат Ксилат: за і проти

Халангот М.Д.
д.м.н., доцент

На VIII з'їзді Асоціації ендокринологів України було представлено результати лікування 35 хворих із діабетичним кетоацидозом (ДКА) інсуліном та інфузіями препарату Ксилат, наведені дані ліпідограми і кетонемії до початку лікування та через 10 діб інфузій Ксилату, які свідчать про зниження деяких показників ліпідограми (у межах нормальних значень) та середнього рівня кетонів у крові (від 4,8 до 1,95 ммоль/л). При цьому рівень кетонів у крові залишається підвищеним більше ніж удвічі від норми [2]. Згідно з останніми (2013 р.) рекомендаціями Об'єднаних діабетичних спільнот Великої Британії [3], ДКА вважають подоланим за умов зниження рівня кетонових тіл у крові до менше 0,6 ммоль/л, підвищення рівня бікарбонатів вище 15 ммоль/л та рН більше 7,3 одиниць. Вказані рівні мають бути досягнуті протягом кількох годин у межах доби. Тобто, у той час як рівень ацидозу в опублікованому дослідженні залишився взагалі невідомим, через 10 діб лікування ДКА кетони крові значно перевищували цільовий рівень.

У доповіді на з'їзді та в публікації не повідомлялося про наявність у цьому дослідженні контрольної групи, про підписання пацієнтами інформованої згоди та затвердження протоколу дослідження відповідним етичним комітетом. Разом із тим, і затвердження протоколу, і отримання згоди від пацієнтів у даному випадку не виглядають непотрібною формальністю: основою лікування ДКА і сьогодні залишається по-

слідкове застосування **ізотонічного** розчину хлориду натрію та глюкози, введення інсуліну та хлориду калію [3].

Основними складовими препарату Ксилат є спирт ксилітол (5000 мг на 100 мл) та ацетат натрію (250 мг на 100 мл), які разом із натрію хлоридом (600 мг), кальцію хлоридом (10 мг), калію (30 мг) та магнію хлориду (10 мг) утворюють **гіпертонічний** розчин з осмолярністю біля 610 мОсм/л, рН 6,0-7,6 [4]. Згідно з інструкцією до препарату, його застосування не рекомендується при загальному зневодненні та порушеннях водно-електролітного обміну, а протипоказаннями для застосування є гіперосмолярний стан та анурія [4]. Саме гіперосмолярність, що є складовою патогенезу ДКА, сьогодні розглядається як одна з найважливіших цілей його лікування. Дискусійним є лише питання про те, чи є припустимим застосування гіпотонічного 0,45% розчину хлориду натрію за умов збільшення осмолярності плазми [5,6], а про лікування гіпертонічними розчинами взагалі мова не йде. Дефіцит води в типових випадках ДКА оцінюють у 100 мл на кг маси тіла пацієнта [3]. Серед застережень щодо використання «лужного» лікування (бікарбонат натрію) є і його висока осмолярність, що може викликати надмірне навантаження об'ємом [5]. Нещодавно описаний випадок успішного лікування ДКА з рівнем глюкози 72,3 ммоль/л, рівнем бікарбонату лише 4,5 ммоль/л, рН 6,9 та підвищеним рівнем лактату – 4,5 ммоль/л. Бікарбонат у цьому випадку не застосовувався, не дивлячись на значний ацидоз та підвищення лактату. Автори наполягають на

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України; вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. e-mail: iem_admi@bigmir.net

важливості поступового контрольованого зниження ефективної осмоляльності шляхом інфузії ізотонічних розчинів хлориду натрію та глюкози з інсуліном [6].

Лактат-ацидоз типу Б може виникати внаслідок інфузій ксилітолу, фруктози та сорбітолу, перорального прийому бігуанідів, етанолу та саліцилатів, а також бути етапом перебігу ДКА [7]. Ацетат натрію, який разом із ксилітолом входить до складу препарату Ксилат, та який згідно з повідомленням авторів має «м'яку лужну дію», як нещодавно показано, теж може призвести до лактатацидозу з рівнем лактату до 13,7 ммоль/л [8], що значно збільшує потенційну небезпеку лікування ним ДКА. Застереження щодо потенційної небезпеки використання лактату натрію для лікування ДКА були опубліковані в одному з найбільш рейтингових медичних журналів світу, *British Medical Journal*, ще у 2007 р. Автор зауважив, що небезпека, пов'язана з ацетатом натрію, настільки велика, що організувати та провести рандомізовані контрольовані експериментальні дослідження з етичної точки зору буде неможливо [9].

Найбільш вірогідним поясненням того, що (маємо надію) не сталося фатальних подій під час описаного лікування ДКА, на нашу думку є те, що в пацієнтів власне кетоацидозу можливо й не було, а мав місце лише «кетоз», тобто гіперкетонемія без ацидозу та дегідратації. А отже для збереження життя, але не для ліквідації гіперкетонемії, виявилася достатньою лише корекція інсулінотерапії. Дійсно, даних про рівень рН, бікарбонату та рівень артеріального тиску і частоту серцевих скорочень автори не надають, проте наведені ними дані про середній рівень тригліцеридів до початку лікування (1,8 ммоль/л) не характерний для діабетичного кетоацидозу. Збільшення синтезу тригліцеридів та пов'язаний із цим хильоз є однією з типових ознак ДКА. Так, ще в дослідженні 1982 р., в якому ДКА підтверджувався зниженням рН до <7,3 одиниць та бікарбонату до <15 мEq/l, середній рівень тригліцеридів становив 6,5 ммоль/л, а через добу лікування інсуліном у поєднанні з ізотонічними розчинами хлориду натрію та глюкози становив менше 1,7 ммоль/л у усіх осіб із ДКА [10].

Таким чином, застосування препарату Ксилат для лікування ДКА потенційно небезпечно, а рекомендації, які прозвучали на VIII з'їзді ендокринологів України та опубліковані в його матеріалах, не можна визнати за такі, що базуються на принципах доказової медицини.

Нажаль, клінічні експерименти, які вважають неможливими у Великій Британії, вже проведені

в Україні. На комерційному сайті, що рекламує Ксилат [11], розміщено тексти кількох статей із порадами застосовувати цей препарат, із них у двох описано експериментальне лікування ДКА [12,13]. У роботі з Харкова наявність ДКА в досліджених доводили за даними лише кетонурії, але й ці дані не представлені належним чином: у відповідній таблиці надані лише відсотки, але не кількість осіб із кетонурією. Отже статистично перевірити висновки авторів про вплив Ксилату на кетонурію неможливо. Взагалі дизайн дослідження викликає багато питань – невідомо навіть скільки часу проводили «інфузійно-трансфузійну» (?) терапію «поляризуючої сумішшю», яка за версією авторів складалася з «5% глюкози с додаванням інсуліна, панангіна і кокарбоксілази» в пацієнтів контрольної групи, а скільки і в яких дозах проводилося інфузій Ксилату пацієнтам першої, дослідної, групи невідомо. Із тексту статті можна запідозрити, що цей строк становив 1 місяць, але таке довге лікування ДКА виглядає дуже дивно. Не менш дивним є застосування у хворих із ДКА та тахікардією (класична ознака дегідратації) препаратів бета-адреноблокаторів, про що спеціально зазначено авторами. Висновки про кращі результати в групі, що отримувала Ксилат, не відповідають результатам дослідження – дані, розміщені в таблиці 2, свідчать про відсутність різниці глікемії в групах порівняння. Результати статистичної обробки взагалі не наведені [12]. Результати дослідження, виконаного у Вінниці, обмежені лише одним реченням, яке ми і наводимо: «При застосуванні Ксилату® у пацієнтів другої (контрольної) групи було відмічено покращення азотистого обміну, глікемічного профілю, кетонемії, рН крові, електролітного обміну, гемодинамічних показників». Статистичної обробки або якихось таблиць із результатами порівняння немає [13]. Особливу тривогу викликає те, що у вінницькому дослідженні в кількох пацієнтів дійсно мав місце ДКА (середнє значення рН=7,28). Обидві статті не містять інформації про затвердження дизайну дослідження етичним комітетом та про підписання пацієнтами інформованої згоди на експериментальне лікування.

Було б невірним вважати, що всі проблеми інфузійної терапії ДКА вже вирішені, і клінічні експерименти, що мають на меті покращання результатів цього лікування, в інших країнах не проводяться. Зокрема існує небезпека гіперхлоремічного метаболічного ацидозу внаслідок надходження надлишку хлоридів під час інфузійної терапії ДКА фізіологічним розчином хлориду

Дискусія

натрію [14], тому були здійснені погоджені з відповідними етичними комітетами нечисленні рандомізовані контрольовані дослідження для порівняння ефективності фізіологічного розчину хлориду натрію з іншими плазмозамінниками [15,16]. Дослідження, проведене в Південно-Африканській республіці, не виявило переваг застосування розчину Рінгера порівняно з фізіологічним розчином натрію хлориду [16], тоді як дослідження в США показало, що збалансований розчин електролітів, подібний до нормальної плазми за рівнем рН та вмістом хлоридів, дійсно попереджав розвиток гіперхлоремічного ацидозу під час лікування ДКА [15]. Проте автори згаданого дослідження все ж вважають, що клінічне значення цього результату ще має бути вивчене і, на відміну від дослідників в Україні, вони не надають практичних рекомендацій. Експериментальних досліджень, в яких би порівнювалися традиційне інфузійне лікування ДКА та лікування гіпертонічними розчинами типу Ксилат, ми не знайшли.

Список використаної літератури

1. Кондрацька І.М., Маньковський Б.М. Досвід застосування комплексного препарату Ксилат для лікування кетоацидозу у хворих з цукровим діабетом // *Ендокринологія*. 2014, 19, №4, 308. (Kondratska I.M., Mankovsky B.M. Experience of complex preparation Ksilat use for ketoacidosis treatment in patients with diabetes mellitus // *Endokrynologia*. 2014, 19, N4, 308).
2. Ефимов А.С., Зуева Н.А., Тронько Н.Д., Скробонская Н.А. Малая энциклопедия врача-эндокринолога. К: Медкнига. 2007, 231. (Yefimov A.S., Zuyeva N.A., Tronko N.D., Skrobonskaya N.A. The small encyclopedia of endocrinologist. Kiev: Medkniga. 2007, 231).
3. JBDS 02 The Management of Diabetic Ketoacidosis in Adults <http://www.diabetologists-abcd.org.uk/JBDS/JBDS.htm>
4. КСИЛАТ®, інструкція, застосування препарату КСИЛАТ® Розчин для інфузій по 200 мл або по 400 мл у пляшках. (KSILAT®, instruction, application of KSILAT® preparation. Solution for infusions, 200 ml or 400 ml in vials).
5. Базисная и клиническая эндокринология / Ред.: Д. Гарднер, Д. Шобек. (Пер. с англ.). М.: Бином. 2011. Кн. 2, 597-602. (Basic and Clinical Endocrinology / Eds.: D. Gardner, D. Shobek. (translated from Eng.) M.: Binom. 2011. Book 2, 597-602).
6. Spoelstra-de Man A.M., van der Heiden P., Spijksstra J.J., Verheijen A.T., Kooter A.J. Treatment of hyperglycaemia in diabetic ketoacidosis: natura non facit saltus // *Neth. J. Med.* 2014, 72, N1, 54-58.
7. Cohen R.D., Woods H.F. Disturbances in acid-based homeostasis. In: *Oxford textbook of medicine*, 4th edition. / Ed. by Warrell D.A. et al. Oxford University Press. 2003, Vol. 2, 142.
8. McCague A., Bowman N., Wong D.T. Lactic acidosis after resuscitation with sodium acetate // *J. Surg. Res.* 2012, 173, N2, 362-364.
9. Dhataria K. Diabetic ketoacidosis. Saline should be used for fluid replacement rather than Hartmann's solution // *Brit. Med. J.* 2007, 334, 1284-1285
10. Weidman S.W., Ragland J.B., Fisher J.N., Jr., Kitabchi A.E., Sabesin S.M. Effects of insulin on plasma lipoproteins in diabetic ketoacidosis: evidence for a change in high density lipoprotein composition during treatment // *J. Lipid Res.* 1982, 23, 171-182.
11. http://uf.ua/ua/products/75/?ID=75&PAGEN_2=2
12. Кравчун В.А., Чернявская И.В., Казаков А.В. Особенности лечения диабетического кетоацидоза в современных условиях // *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія*. 2010, №2, 43-47. (Kravchun V.A., Chernyavskaya I.V., Kazakov A.V. Peculiarities of diabetic ketoacidosis treatment in present framework // *Bil', znebolivannia and intensivna terapiya* (Pain, Anaesthesia and Intensive Therapy). 2010, N2, 43-47).
13. Прудіус П.Г., Скомаровський В.В., Катрук Л.Ю., Ніжинська-Астапенко З.П., Геранін С.В. Використання препарату Ксилат® у хворих з декомпенсованим цукровим діабетом // *Острые и неотложные состояния в практике врача*. 2010, № 3, 26-27. (Prudius P.G., Skomarovsky V.V., Katruk L.Yu., Nizhynska-Astapenko Z.P., Geranin S.V. The use of Ksilat preparation in patients with decompensated diabetes mellitus // *Ostrye i неотложные состояния в практике врача* (Acute and Urgent States in the Practice of Physician). 2010, N3, 26-27).
14. Oh M.S., Carroll H.J., Goldstein D.A., Fein I.A. Hyperchloremic acidosis during the recovery phase of diabetic ketosis // *Ann. Int. Med.* 1978, 89, N6, 925-927.
15. Mahler S.A., Conrad S.A., Wang H., Arnold T.C. Resuscitation with balanced electrolyte solution prevents hyperchloremic metabolic acidosis in patients with diabetic ketoacidosis // *Am. J. Emerg. Med.* 2011, 29, N6, 670-674.
16. Van Zyl D.G., Rheeder P., Delport E. Fluid management in diabetic acidosis – Ringer's lactate versus normal saline: a randomized controlled trial // *QJM.* 2012, 105, N4, 337-343.