

Трометамол при ацидозе: особенности применения и безопасность

Н.В. Стуров

Кафедра общей и клинической фармакологии
РУДН, Москва

Кисотно-основное равновесие заключается в относительном постоянстве концентрации водородных ионов во внутренних средах организма, что обеспечивает полноценное протекание большинства метаболических процессов. Для поддержания равновесия необходимо постоянное обеспечение быстрого высвобождения водородных или гидроксильных ионов, которое обеспечивается внутри- и внеклеточными буферными системами. Основной внеклеточной буферной системой является бикарбонатный буфер, а главными органами, регулирующими рН крови, – лёгкие и почки.

Контроль рН крови лёгкими происходит за счёт ответа на изменение парциального давления кислорода или углекислого газа и обеспечивается или урежением, или учащением дыхательных движений. В почках благодаря особенностям процесса мочеобразования осуществляется управление секрецией бикарбонат-ионов и протонов водорода.

В норме рН артериальной крови поддерживается в довольно узком диапазоне 7,37–7,42, при котором кислотно-основное состояние (КОС) считается нормальным. Удержание значения рН в столь узких границах обеспечивает условия для обменных процессов, активации множества ферментов, компонентов системы гемостаза, мышечных сокращений и др. КОС может отклоняться в сторону закисления (ацидоза, рН ниже 7,35) или защелачивания (алкалоза, рН выше 7,45).

Ацидоз возникает при накоплении кислоты или значительных потерях бикарбоната. К основным видам ацидоза относят дыхательный (респираторный) и метаболический. Дыхательный ацидоз развивается при избытке углекислоты в крови, что, как правило, обусловлено дыхательной недостаточностью, причиной которой является поражение дыхательного центра или центральной нервной системы в целом. Помимо этого, респираторный ацидоз наблюдается при слабости дыхательных мышц (у новорождённых, пациентов с рассеянным склерозом), нарушении газообмена на фоне тяжёлых инфекций или обструкции дыхательных путей, бронхиальной астме, неправильном режиме искусственной вентиляции лёгких.

Метаболический ацидоз развивается при многочисленных метаболических нарушениях, синдроме полиорганной недостаточности, существенных потерях электролитов, избыточном питании (особенно при парентеральном питании).

К особым разновидностям ацидоза относят диабетический кетоацидоз, гиперхлоремический ацидоз, лактатный ацидоз, ацидоз при выраженном обезвоживании, голодании, диарее (большие потери бикарбоната), болезнях почек, печени, приёме некоторых лекарственных препаратов и медикаментозных отравлениях.

При тяжёлом ацидозе угнетается сократимость миокарда, значительно повышается риск аритмий, развивается системная вазоконстрикция, снижаются общее периферическое сопротивление сосудов и артериальное давление, значительно редуцируется перфузия внутренних органов и возрастает степень ишемии в них. В итоге резко угнетается функция печени, почек, лёгких, головного мозга, дезинтегрируются обменные процессы и развивается синдром полиорганной недостаточности, который усиливает имеющийся ацидоз.

Если дыхательные нарушения можно компенсировать адекватной искусственной вентиляцией лёгких, то проблема коррекции метаболического ацидоза остается более сложной, а методы её решения активно дискутируются в литературе.

В качестве средства для коррекции ацидоза широко используется трометамол (трис-гидроксиметиламинометан, ТНАМ, трометамин) – органический аминопротонный акцептор, который при парентеральном введении становится компонентом буферной системы организма и используется как ощелачивающий агент в лечении метаболического ацидоза.

1 литр препарата содержит 36,3 г трометамола, 0,37 г хлорида калия, 1,75 г хлорида натрия, 6,01 г кристаллизованной уксусной кислоты (99 % уксусной кислоты), 968,2 г воды для инъекций. Уксусная кислота добавлена с целью поддержания рН раствора в пределах 8,10–8,70 для улучшения переносимости препарата, поскольку собственно водный раствор трометамола имеет щелочную реакцию (рН 5 % раствора равняется 10,0–11,5).

Трометамол связывает не только фиксированные катионы и метаболические кислоты, но также и водородные ионы угольной кислоты, таким образом, увеличивая количество бикарбонат-ионов. Поскольку при этом снижается парциальное давление углекислого газа в капиллярах и интерстициальном пространстве, происходит быстрая диффузия углекислоты из клеток. Трометамол является слабым осмотическим диуретиком. Часть трометамола остаётся в неионизированном состоянии, что обеспечивает возможность в небольшом количестве проникать внутрь клеток и нейтрализовать внутриклеточную среду. Препарат быстро выводится почками: 75 % от введённого количества экскретируется с мочой в течение 8 ч, хотя полностью выделение трометамола с мочой прекращается в течение 3 суток.

Трометамол показан при наиболее тяжёлых формах метаболического и респираторного ацидоза, послеродовом ацидозе, ацидозе в результате гемотрансфузии, при диабетической коме. Препарат может быть использован в составе комбинированной терапии тяжёлых ожогов, шока, острой сердечно-сосудистой недостаточности, в кардиохирургии при использовании экстракорпорального кровотока, отёке головного мозга. Рационально применение трометамола в случае тяжёлого токсического отёка лёгких, при лечении функциональной постоперационной почечной недостаточности, интоксикации барбитуратами, салицилатами, метиловым спиртом. Помимо этого, трометамол широко используется для титрования перфузата с цельной кровью, так как он быстро стабилизирует кислотно-основное состояние во время вмешательства и после него.

Асистолия и/или остановка дыхания приводит к быстрому развитию тяжёлого метаболического ацидоза, особенно в таких жизненно важных органах, как сердце и мозг. Высокая буферная ёмкость трометамола позволяет быстро скорректировать расстройства КОС. В этих случаях назначение трометамола наиболее оптимально в раннем постреанимационном периоде, поскольку непо-

ТрометаМОЛ® Н

Выбор профессионала в лечении нарушений кисотно-щелочного равновесия

УКРОТИ СТИХИЮ!

М БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

средственно при проведении реанимационных мероприятий фракция выброса составляет не более 10 % от нормы, т. е. кровоток резко угнетен.

Трометамол используется как один из буферных растворов, которые применяются для профилактики повреждения миокарда при кардиоплегии во время операционного вмешательства на сердце. Повреждение миокарда возникает в том случае, если уровень АТФ в миокардиоцитах падает более чем на 30 % от исходного. При нормальной температуре тела это происходит в течение 10 минут. При холодовой кардиоплегии запасы АТФ остаются неизменными, поскольку при гипотермии блокируется мембранная K^+-Na^+-ATP -аза. Такую кардиоплегию сердце выдерживает в течение 120 минут. Однако метаболизм в миокарде полностью не останавливается, доминируют анаэробные процессы, накапливается молочная кислота, в результате снижается внутриклеточный уровень pH.

При лактоацидозе, который является серьёзным осложнением болезней печени в терминальной стадии, а также наблюдается при трансплантации печени у реципиента, коррекция дефицита оснований может быть проведена с помощью трометамола. Препарат в этом случае будет способствовать снижению гиперкалиемии и уменьшать выброс вазоактивных веществ из гепатоцитов, иначе остается высокий риск брадиаритмии, коллапса и остановки сердца. Предохраняя клетки печени от ацидоза и гипоксии, трометамол может улучшить прогноз при трансплантации печени.

Применение трометамола при диабетическом кетоацидозе приводит к полноценному восполнению дефицита оснований, облегчает усвоение инсулина тканями, что позволяет использовать меньшие дозы экзогенного инсулина для коррекции состояния.

Трометамол широко применяется у пациентов с почечным ацидозом: в сравнении с бикарбонатом натрия, трометамол обеспечивал более быструю и долговременную коррекцию pH.

Применение трометамола у пациентов с черепно-мозговой травмой помогает быстрее справиться со стойкой внутричерепной гипертензией, при этом среднее артериальное давление остается неизменным. По эффективности при этом состоянии трометамол сравним с маннитолом, поскольку на фоне трометамола возможна быстрая коррекция КОС в ликворе и ткани мозга, уменьшение отека мозга благодаря осмодиуретическим свойствам, что в конечном итоге приводит к уменьшению количества поврежденной нервной ткани.

При отравлении органическими кислотами (салицилатами, барбитуратами или метанолом, который в организме метаболизируется до муравьиной кислоты) pH крови быстро снижается, поэтому фармакокоррекция должна включать препараты, восполняющие дефицит оснований. Трометамол благодаря диуретическим свойствам обеспечивает быструю элиминацию органических кислот, а также корректирует развившийся на фоне отравления метаболический ацидоз.

Вопрос о рациональности использования трометамола при тяжёлых ожогах и гастроэнтеритах, сопровождающихся ацидозом, на сегодняшний день не решён и требует дальнейшего изучения.

Доза трометамола обычно рассчитывается согласно следующей формуле $K = B \times E$, где K – количество 3,66 % раствора трометамола (мл), B – дефицит оснований (BE, ммоль/л), E – масса тела больного (кг). Максимальная доза у взрослых составляет 1,5 г/кг/сут (т. е. 1–2 л/сут). 25–50 % расчётной дозы следует вводить внутривенно в течение 5–10 мин, а через 1 ч заново проверить КОС крови, чтобы при необходимости скорректировать

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Раствор для коррекции нарушений кислотно-щелочного состава (ацидозов).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение тяжелейших форм метаболического и дыхательного ацидозов. Лечение послеродовых ацидозов, трансфузионного ацидоза в результате длительной гемотрансфузии. Коррекция клеточного ацидоза при диабетической коме. При тяжёлых ожогах, для борьбы с шоком, при остановке сердца и кровообращения, в сердечно-сосудистой хирургии с использованием искусственного кровообращения, для терапии отёка головного мозга, при тяжёлых формах токсического отёка лёгких, при функциональной послеоперационной почечной недостаточности. При отравлениях барбитуратами, салицилатами и метиловым спиртом.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Дозу устанавливают в зависимости от степени тяжести имеющегося ацидоза. Методом выбора является целенаправленная буферная терапия под контролем кислотно-щелочного состояния. Соответственно необходимое для вливания количество Трометамола пропорцио-

нально рассчитанной отрицательной величине избытка основания (ВЕ) и массе тела и, если не предписано иное, составляет:
мл Трометамола = ВЕ (ммоль/л) × кг массы тела × 2 (коэффициент 2 получен в результате уменьшения буферной ёмкости после добавления 100 ммоль ацетата/л).

Слепое буферирование. Если технические условия для определения показателей кислотно-щелочного состояния крови отсутствуют, то при наличии клинических показаний можно провести слепое буферирование Трометамолом. Средняя доза для взрослых составляет, если не предписано иное, 5–10 мл Трометамола/кг массы тела/час, что соответствует 500 мл/час. Суточная доза составляет 1000–2000 мл.

Доза для новорождённых, младенцев и детей (учитывать противопоказания). 10–20 мл Трометамола/кг массы тела/сутки.

Способ и длительность применения. Только для внутривенного применения. Длительно капельное вливание в течение не менее одного часа.

Разделы: Фармакологические свойства, Фармакокинетика, Противопоказания, Особые указания, Побочные действия, Взаимодействие с другими средствами – см. в инструкции по применению.

первоначально рассчитанное количество трометамола. Скорость инфузии должна составлять 5–10 мл/кг массы тела/ч (или 500 мл/час) у взрослых и 10–20 мл/кг массы тела/сут у детей. Препарат можно вводить повторно не раньше чем через 48–72 ч после предыдущего введения, а при необходимости введения в более ранние сроки дозу уменьшают. При использовании высоких доз трометамола рекомендуется во избежание уменьшения концентрации электролитов в крови добавить хлорид натрия из расчёта 1,75 г и хлорид калия из расчёта 0,372 г на 1 л 3,66 % раствора. При высоком риске развития гипогликемии рекомендуется одновременно вводить 5–10 % раствор декстрозы с инсулином (из расчёта 1 ЕД инсулина на 4 г сухой декстрозы).

Трометамол обычно хорошо переносится. Однако следует помнить, что при поступлении трометамола в клетки калий выходит в экстрацеллюлярное пространство, что может привести к гиперкалиемии и калийурезу. При кетоацидозе на фоне сахарного диабета трометамол стимулирует продукцию и действие эндогенного инсулина, что влечёт за собой риск развития гипогликемии, который будет минимизирован при назначении трометамола вместе с 5 % раствором глюкозы. Эти неблагоприятные побочные реакции возникают, главным образом, в результате слишком быстрого темпа инфузии трометамола.

Описаны местные сосудистые реакции при применении трометамола в виде веноспазма и флебита, которые были результатом гиперосмолярности и щелочного pH трометамола, однако этот побочный эффект не наблюдается при использовании современных растворов, в которые специально добавлена уксусная кислота.

Трометамол может вызывать дыхательную депрессию в связи с уменьшением парциального давления углекислоты и повышением значения pH. Следует обязательно проводить мониторинг дыха-

ния и своевременно обеспечивать проходимость дыхательных путей.

Особую осторожность следует соблюдать при назначении трометамола пациентам с почечной недостаточностью, поскольку это может привести к накоплению препарата в организме и усугубить гиперкалиемию. Рекомендуется проводить мониторинг ЭКГ и уровня калия в сыворотке крови.

При введении неадекватно большого объёма раствора трометамола наблюдается гемодилюция, гипергидратация с возможным исходом в отёк лёгких.

Безопасность трометамола у беременных женщин и его влияние на плод не изучались, поэтому применение препарата у этой категории пациентов должно иметь место только в случае крайней необходимости.

Рекомендуемая литература

1. Nahas G.G., Sutin K.M., Fermon C. et al. Guidelines for the treatment of acidemia with THAM // *Drugs*. 1998; Feb; 55: 2: 191–224.
2. Бараш П.Д. Клиническая анестезиология / П.Д. Бараш, Б.Ф. Куллен, Р.К. Стэллинг. М.: Мед. лит., 2004; 592.
3. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике. М.: 1981; 249.
4. Story D.A. Bench-to-bedside review: a brief history of clinical acid-base // *Crit Care*. 2004; Aug; 8: 4: 253–8.
5. Adrogue H.J., Madias N.E. Management of life-threatening acid-base disorders // *N Engl J Med*. 1998; 338: 26–34.
6. Gehlbach B.K., Schmidt G.A. Bench-to-bedside review: treating acid-base abnormalities in the intensive care unit - the role of buffers // *Crit Care*. 2004; Aug; 8: 4: 259–65.
7. Kette F., Weil M.H. Sodium bicarbonate and alkalizing agents in the treatment of cardiac arrest // *Minerva Anesthesiol*. 1993; Oct; 59: 10: Suppl 3: 35–42.
8. Kraut J.A., Kurtz I. Use of base in the treatment of severe acidemic states // *Am J Kidney Dis*. 2001; Oct; 38: 4: 703–27.
9. Engstrom M., Schott U., Nordstrom C.H. et al. Increased lactate levels impair the coagulation system-a potential contributing factor to progressive hemorrhage after traumatic brain injury // *J Neurosurg Anesthesiol*. 2006; Jul; 18: 3: 200–4.