

Сукцинатсодержащие диализирующие растворы в практике гемодиализа

Р.В.Голубев, О.Б.Нестерова, К.Г.Старосельский,
А.В.Смирнов

СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова
Городская больница №26, С.-Петербург

Ацетат (3-4 ммоль/л) в составе стандартного бикарбонатного диализирующего раствора

- Стимулирует высвобождение провоспалительных цитокинов:
 - IL-1 [Bingel M. et al. 1987; Higuchi T. et al. 2004]
 - IL-6 [Pizzarelli F. et al. 2004; Coll E. et al. 2007]
 - TNF- α [Amore A. et al 1997; Savoldi S. et al. 2004; Coll E. et al 2007]
- Стимулирует высвобождение фактора роста TGF- β_1 [Anderson J. et al. 1991]
- Активирует NO-синтазу и подавляет пролиферацию эндотелиоцитов [Amore A. et al. 2004]
- Является причиной гемодинамической нестабильности у части больных [Verzetti G. et al. 1998]
- Способствует прогрессированию БЭН [Panzetta et al. 2004]

Что вместо ацетата?

- Лактат
- Цитрат
- Соляная кислота
- Сукцинат

Сукцинат (янтарная кислота)

Эффекты на уровне организма:

- A. Антигипоксический
- B. Антиоксидантный
- C. Инсулилотропный
- D. Цитопротективный
- E. Нейропротективный
- F. Кардиопротективный

Состав стандартного и сукцинатсодержащих бикарбонатных диализирующих растворов, ммоль/л

Компонент	Стандартный бикарбонатный ДР	Ацидосукцинат	Асолосукцинат
Na +	138.0	138.0	138.0
K +	2.0	2.0	2.0
Ca ++	1.5	1.5	1.5
Mg ++	0.5	0.5	0.5
H +	-	-	2
Cl -	109.5	109.5	111.5
HCO ₃ -	32.0	32.0	32.0
Ацетат -	3	2.12	-
Сукцинат -	-	0.44	0.5
-			
Глюкоза	5.55	5.55	5.55

Исследование 1

- Ацидосукцинат
- СПбГМУ + больница №26
- 90 больных (группа 1 – 39 чел., группа 2 – 51 чел.)
- Перекрестный дизайн (6 мес + 3 мес + 6 мес)

Исследование 2

- Асолосукцинат
- СПбГМУ
- 25 больных (1 диализная смена)
- 4 недели

Исследование 3

- Асолосукцинат
- СПбГМУ + Мариинская больница + больница №26
- ~ 100 больных
- Перекрестный дизайн (3 мес + 1 мес + 3 мес)

Гипофосфатемический эффект сукцинатсодержащих диализирующих растворов

		Исследование 1 N=90	Исследование 2 N=25	Исследование 3 (СПБГМУ) N=38
Неорг. фосфат до ГД (ммоль/л)	До	2.03±0.05	2.24±0.64	2.02±0.59
	После	1.77±0.05 p=0.001 ↓	2.09±0.64 p=0.08 ↓	1.88±0.48 p=0.06 ↓
Кальций общий до ГД (ммоль/л)	До	2.34±0.03	2.26±0.17	2.2±0.19
	После	2.19±0.03 p=0.001 ↓	2.21±0.19 p=0.002 ↓	2.23±0.21 p=0.27 ↑
Кальций - фосфорное произведение	До	4.74±1.12	5.14±1.48	4.44±1.34
	После	3.8±0.12 p<0.001 ↓	4.62±1.38 p=0.036 ↓	4.2±1.13 p=0.12 ↓

У больных с исходным $P_i > 1.8$ ммоль/л:

		Исследование 2 19 б-х из 25	Исследование 3 21 б-ной из 38
Неорг. фосфат до ГД (ммоль/л)	До	2.45±0.5	2.44±0.44
	После	2.23±0.6 p=0.039	2.12±0.4 p=0.005
Кальций- фосфорное произведение	До	5.49±1.33	5.42±0.9
	После	4.81±1.36 p=0.019	4.8±0.9 p=0.008

Динамика некоторых биохимических показателей при применении сукцинатсодержащих диализирующих растворов

		Исследование 1 N=90	Исследование 2 N=25	Исследование 3 (СПБГМУ) N=38
ПТГ (пг/мл)	До	370.9±244.7	Нет данных	425.9±343.4
	После	355.9±246.6 p=0.36 ↓		391.9±311.6 p=0.47 ↓
ЩеФ (Е/л)	До	91,6±10,3	84.2±60.6	78.4±35.4
	После	89,0±11,7 p=0.32 ↓	104.1±89.2 p=0.02 ↑	70.4±29.9 p=0.009 ↓
Альбумин сыв-ки (г/л)	До	33.2±0.45	34.0±3.1	34.3±3.6
	После	34.8±0.46 p=0.018 ↑	35.0±2.7 p=0.006 ↑	35.0±2.9 p=0.026 ↑
Общий белок сыв-ки (г/л)	До	63.0±0.6	64.9±4.8	65.8±4.5
	После	64.7±0.6 p=0.001 ↑	65.1±4.6 p=0.85 ↑	66.5±4.5 p=0.27 ↑
Мочевая кислота (мкмоль/л)	До	440.1±10.3	Нет данных	417.8±69.7
	После	399.3±10.3 p=0,006 ↓		390.5±60.8 p=0.01 ↓

Динамика общего холестерина сыворотки

		Исследование 1	Исследование 2	Исследование 3
Общий холестерин	До	4.7±1.23 N=90	4.62±1.1 N=25	4.99±1.43 N=38
	После	4.7±1.1 p=0.89	4.43±0.86 p=0.18	4.62±1.07 p=0.022
Общий холестерин < 3.5 ммоль/л	До	3,04±0,45 N=9	3.03±0.51 N=4	3.07±0.45 N=6
	После	4,2±0,74 p=0.001	3.15±0.5 p=0.47	3.46±0.53 p=0.002
Общий холестерин > 6.0 ммоль/л	До	6,68±0,72 N=17	6.54 N=1	7.49±0.87 N=6
	После	5,48±1,06 p=0.001	6.12	5.9±0.76 p=0.01

Причины тяжелой гипофосфатемии [Knochel J.P., 1981]

TABLE 2.—*Causes of Severe Hypophosphatemia*

Chronic alcoholism and alcoholic withdrawal
Pharmacologic phosphate binding
Severe thermal burns
Recovery from diabetic ketoacidosis
Hyperalimentation
Nutritional recovery syndrome
Respiratory alkalosis
Postrenal transplantation

Механизм анаболического действия сукцинатсодержащих диализирующих растворов может быть связан с:

- Уменьшением нагрузки ацетатом ?
- Собственными эффектами сукцината ?

Метаболизм ацетата

[Veech R.L., 1988]

- Ацетат + АТФ + СоА → Ацетил-СоА + АМФ + пирофосфат
- Ацетат + 4Н₂О + 3НАД + ФАД + АДФ + ФН → бикарбонат + СО₂ + 3НАДН + 3Н⁺ + ФАДН₂ + АМФ + пирофосфат

НООС – СН₂ – СН₂ – СООН : 118 Да

ДР	Кровь
0,45 ± 0,04 ммоль/л	< 0,02 ммоль/л
↓	
0,38 ± 0,05 ммоль/л	

Количество поглощенного сукцината за сеанс гемодиализа: 10,0±5,6 ммоль (~ 0,7 – 1,5 г)

КЭФ («Капель», Люмэкс, РФ)

Сукцинат (янтарная кислота)

- Экспериментально, с помощью радиоизотопной метки, установлены пути метаболизма экзогенного сукцината [Samuel P. et al. 1986]

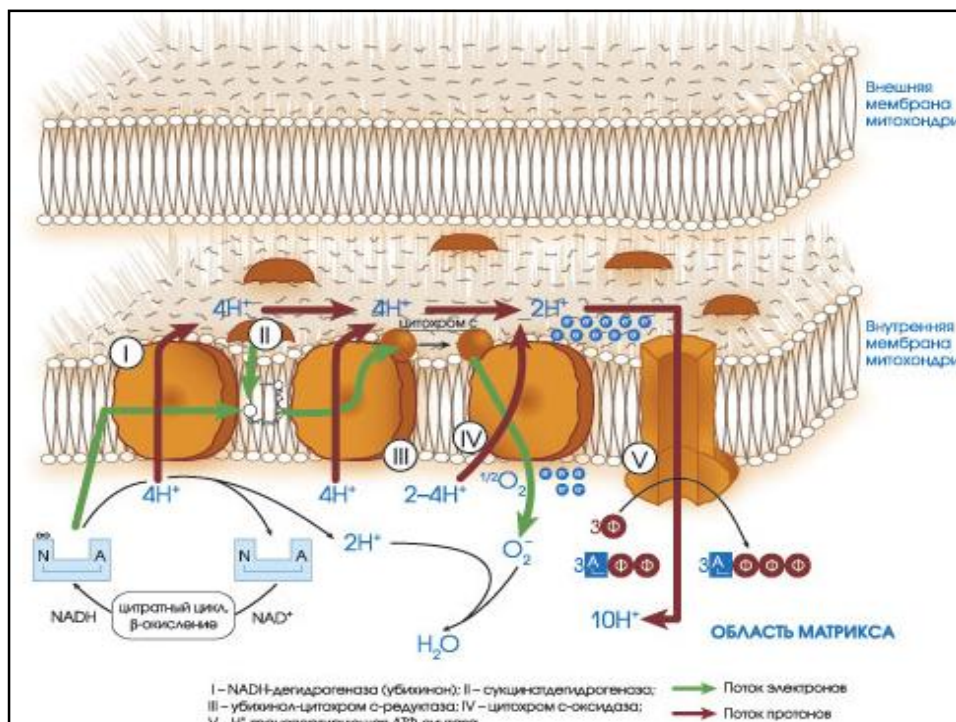


Сукцинат (янтарная кислота)

- Поступает из крови в клетку котранспортом с Na^+ в результате функционирования Na^+ -дикарбоксилаткотранспортера [Pajor A. M. 2000; O'Rourke B. 2000]
- Поступает из цитозоля в митохондрии по вольтаж-зависимым каналам (VDAC) наружной мембраны [Holmuhamedov E., Lemasters J.J. 2009] и с помощью антипорта сукцинат-фумарат /малат (SLC25A10) через внутреннюю мембрану [Oswald S. et al., 2007]. Белок-переносчик дикарбоновых кислот (DIC): сукцинат/малат – P_i /сульфат/сульфит/тиосульфат [Fiermonte G. et al., 1999].

Сукцинат (янтарная кислота)

- Метаболизируется в митохондриях быстрее, чем любой другой субстрат ЦТК [Jones B.E., Gutfreund H., 1963]
- Активность сукцинатдегидрогеназы наиболее высока в клетках с высокой активностью Na,K-АТФазы [Наточин Ю.В., 1976]



Образование высокоэнергетических фосфатных связей (~P) при функционировании цикла лимонной кислоты

(Р.Марри и др., 2009 г.)

Фермент, катализирующий реакцию	Место образования ~P и характер сопряженного процесса	Число образовавшихся ~P
Изоцитратдегидрогеназа	Окисление NADH в дыхательной цепи	3
α -Кетоглутаратдегидрогеназа	Окисление NADH в дыхательной цепи	3
Сукцинаттиокиназа (Сукцинил-СоА + Pi + ГДФ → Сукцинат + ГТФ + СоА-SH)	Окисление на субстратном уровне	1
Сукцинатдегидрогеназа	Окисление FADH ₂ в дыхательной цепи	2
Малатдегидрогеназа	Окисление NADH в дыхательной цепи	3
	Итого:	12

Сукцинат (янтарная кислота)

Инсулинотропный эффект:

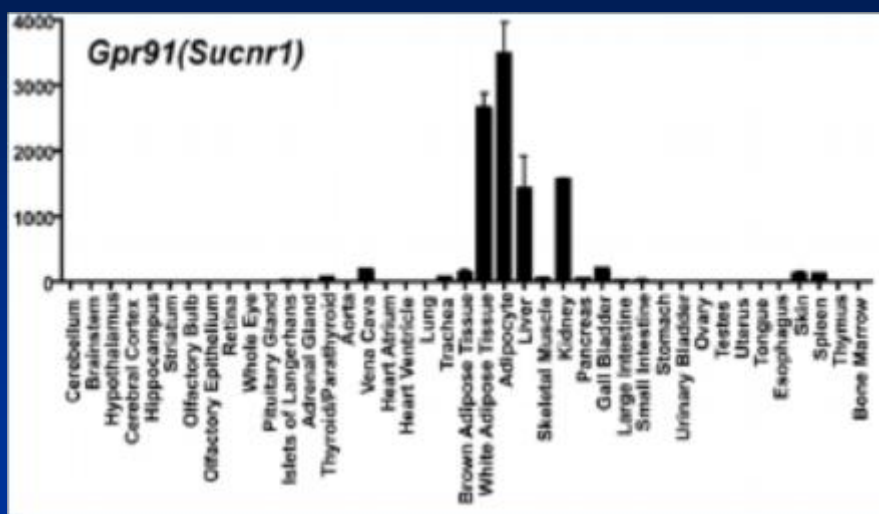
- Сукцинат является метаболическим посредником синтеза проинсулина, индуцируемого глюкозой [Alarcon C. et al. 2002]
- Сукцинат стимулирует секрецию инсулина (экзоцитоз гранул) β -клетками островков поджелудочной железы в эксперименте [Attali V. et al. 2006]
- Гипогликемический эффект сукцината сравним с действием метформина при экспериментальном диабете типа II. [Saravanan R., Pari L. 2008]
- Сукцинат при экспериментальном диабете типа 2 уменьшает степень гликозилирования гемоглобина и коллагена [Saravanan R., Pari L. 2008]

Сукцинат (янтарная кислота)

- Является лигандом для рецепторов, связанных с G-протеином (GPR91; GPR99) и расположенных в различных тканях (печень, почки). Опосредованно через эти рецепторы сукцинат участвует в регуляции секреции ренина в ЮГА, в процессах клеточной пролиферации, репарации и апоптоза [Correa P.R. et al. 2007; Toma I. et al. 2008; Peti-Peterdi J. et al. 2009]

Экспрессия GPR91 в различных тканях

[Regard J.B. et al, 2008]



Выводы:

- При применении сукцинатсодержащих диализирующих растворов проявляются анаболический и гипофосфатемический эффекты
- Данные эффекты обусловлены главным образом собственным действием сукцината

