

Использование препарата Рефортан® в программах инфузионной терапии при критических состояниях (в условиях ОРИТ)

Е.Ю.Халикова

Первый московский медицинский
университет им. И.М.Сеченова

Разработана программа инфузионной терапии, получены данные о тактике, структуре, эффективности волеического возмещения и частоте осложнений у взрослых пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии при наиболее распространенных критических состояниях.

Ключевые слова: инфузионная терапия, критические состояния, гидроксизилкрахмал.

Use of Reforton® in programs for infusion therapy in patients with critical conditions (during treatment in intensive care units)

E.Yu.Halikova

I.M.Sechenov First Moscow State Medical
University, Moscow

Program for infusion therapy in adults with widespread critical conditions treated in intensive care units was created. Data regarding tactics, structure and efficacy of circulatory volume compensation as well complications rate are presented.

Key words: infusion therapy, critical conditions, hydroxiethyl starch.

Современные программы инфузионной терапии

Несмотря на значительный прогресс медицины критических состояний за последние десятилетия вопросы тактики инфузионной терапии не могут считаться решенными окончательно.

Не секрет, что на сегодняшний день мы не имеем абсолютно четких программ инфузионной терапии. Большинство рандомизированных исследований не делают выводов в пользу тех или иных инфузионных сред и, более того, доказывают отсутствие разницы в результатах различных тактик инфузионной терапии [1, 5–11, 15, 20]. Нет абсолютных рекоменда-

ций (кроме тяжелого сепсиса и септического шока) [8] по поводу того, на какие показатели гемодинамики пациента необходимо ориентироваться, а так же рекомендаций по качеству и количеству переливаемых препаратов.

Несомненно, что несмотря на все попытки унификации инфузионной терапии, она остается достаточно индивидуальной для каждого пациента. Однако существуют общие критерии, на которые необходимо ориентироваться при составлении программы инфузионной терапии.

В этой статье мы попытаемся поделиться практикой составления программы инфузионной терапии, основанной на доказанных позициях, а также собственном опыте. Анализируются данные, полученные за последние 9 лет.

Препараты используемые для инфузионной терапии. В арсенале современных реаниматологов находятся две группы инфузионных сред – коллоиды и кристаллоиды, принципиальным отличием которых является наличие или отсутствие крупных молекул, которые не способны проникать через сосудистую стенку.

Кристаллоидные растворы представляют собой сбалансированные изотонические растворы электролитов. Они отличаются высоким содержанием катионов и, прежде всего, натрия. Кристаллоидные растворы распределяются в приблизительной пропорции: 25% – во внутрисосудистом, 75% – в интерстициальном пространстве.

Коллоидные растворы содержат крупные молекулы, создающие сильный онкотический эффект, вследствие чего распределяются преимущественно во внутрисосудистом секторе и перемещают туда воду из интерстициального пространства. Крупная молекула представлена или белками (альбумин, желатин) или же молекулами глюкозы, сцепленными до крупных конгломератов (декстраны, крахмалы).

Таким образом, коррекция объема циркулирующей крови (ОЦК) эффективнее при переливании коллоидных препаратов, а потери интерстициальной жидкости – при переливании кристаллоидов [11–14, 21].

Наиболее широко используемыми растворами в мире для восполнения объема циркулирующей крови (ОЦК) во время выполнения операций в общей хирургии, а также кардиохирургии являются 6% гидроксизилкрахмалы [4, 17]. В США гидроксизилкрахмалы также являются самыми используемыми коллоидами при восполнении ОЦК в интраоперационном периоде [19].

Критерии эффективности инфузионной терапии. Адекватный сердечный выброс → адекватная перфузия периферических тканей; именно в такой последовательности составляется программа инфузионной терапии.

В мире проводятся различные исследования с целью внедрения методик, позволяющих определить адекватность перфузии и оксигенации периферических тканей: от использования простых и очевидных гематологических параметров (уровень гемоглобина, сывороточного альбумина) до сложных кинетических моделей [18]. Однако большинство исследований приходят к неутешительному выводу, что на сегодняшний день отсутствует какой-либо объективный метод определения и поддержания корректной тактики инфузионной терапии.

Сведения об авторе:

Халикова Елена Юрьевна – к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии 1 МГМУ им. И.М.Сеченова

Анализируя современные рекомендации и выработанные с позиций доказательной медицины протоколы можно отметить, что мониторинг, обеспечивающий контроль адекватности инфузионной терапии, включает контроль системного артериального давления, центрального венозного давления, почасового диуреза. Инвазивное измерение артериального давления (лучевая артерия) предпочтительнее у больных в кардиохирургии и больных с кардиологическими проблемами. В установке катетера Сван-Ганса в рутинной практике необходимости нет. Лабораторный мониторинг требует определения уровня бикарбонатов, лактатов или анионного интервала.

Сердечный выброс обеспечивается преднагрузкой (зависит в основном от объема циркулирующей крови) и мышечной работой левого желудочка (сократимостью). Препаратами выбора для быстрого выполнения объема циркулирующей крови являются коллоиды, весь перелитый объем которых остается в сосудистом русле. Критериями эффективности служат повышение артериального давления (в первую очередь) и повышение центрального венозного давления. Отсутствие прироста системного артериального давления при использовании коллоидных растворов у пациентов с установленным фактом гиповолемии наталкивает на мысль о неадекватности сократительной способности миокарда и применении препаратов инотропной поддержки.

Адекватная перфузия определяется наличием и почасовым темпом диуреза, уровнем бикарбонатов, лактатов или нормальным анионным интервалом, который косвенно указывает на наличие или отсутствие повышенного уровня лактатов. Необходимо учитывать, что лабораторные показатели запаздывают с ответом, но тенденция к повышению или снижению лактатов – это информация, которой нельзя пренебрегать. Препаратами выбора являются растворы кристаллоидов, которые легко проникают в интерстиций из сосудистого русла, доставляя кислород и питательные вещества клеткам.

Составление программы инфузионной терапии у пациентов в ОРИТ

Цель исследования – разработка программы инфузионной терапии, получение данных о тактике, структуре, эффективности волемического возмещения и частоте осложнений у взрослых пациентов ОРИТ при наиболее распространенных критических состояниях.

Материал и методы

В исследовании участвовали 218 пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (рис. 1).

Критерии включения. Программы составлялись пациентам: старше 18 лет с систолическим давлением менее 80 мм рт. ст. в сочетании с двумя или более признаками:

- потребность в вазопрессорах;
- частота сердечных сокращений более 100 в мин;
- частота дыхания более 25 в мин;
- нарушения сознания;
- симптом «белого пятна»;
- диурез менее 30 мл/ч;
- центральное венозное давление < 2 см вод. ст.;
- истинный бикарбонат плазмы < 18 ммоль/л;
- анионный интервал > 15 ммоль/л;
- лактат выше нормы (1,6 ммоль/л).

В группу пациентов с сепсисом вошли также больные с перитонитом, имеющие признаки системного воспалительного ответа. Тяжесть состояния пациентов оценивалась по шкале тяжести APACHE II и составила $20 \pm 12,6$ балла.

Всем больным проводился стандартный мониторинг, включающий контроль системного артериального давления, центрального венозного давления, почасового диуреза. Инвазивное измерение артериального давления (лучевая артерия) применялось у 6,2% больных с исходным острым повреждением миокарда или же тяжелыми кардиологическими проблемами.

Инфузируемые растворы. Из инфузируемых коллоидных растворов предпочтение было отдано пре-

Информация о препарате

РЕФОРТАН® (Берлин-Хеми АГ, Германия)
Гидроксизетилкрахмал
Раствор для инфузий 6%, 10%

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Коллоидный плазмозамещающий раствор на основе гидроксизетилированного крахмала (ГЭК) – высокомолекулярного соединения, состоящего из полимеризованных остатков декстрозы. Источником получения ГЭК служит природный крахмал (амилопектин), в основном получаемый из клубней картофеля, зерен кукурузы восковой спелости, риса, пшеницы, который (крахмал) подвергается расщеплению с целью получения молекул с определенной молекулярной массой, а также гидроксизетилированию, при котором свободные гидроксильные группы остатков декстрозы замещаются гидроксизетилвыми группами по связям C2/C6. Последнее способствует уменьшению скорости гидролиза амилопектина сыровоточной амилазой и увеличению длительности его пребывания в крови. Степень гидроксизетилирования определяется показателем «степень замещения».

Средняя молекулярная масса и степень замещения для ГЭК являются наиболее важными факторами, которые определяют эффективность и длительность их объемозамещающего эффекта.

За счет способности связывать и удерживать воду обладает способностью увеличивать ОЦК на 85–100 и 130–140% от введенного объема для 6 и 10% раствора соответственно (плазмозамещающее действие устойчиво сохраняется в течение 4–6 ч).

Восстанавливает нарушенную гемодинамику, улучшает микроциркуляцию, реологические свойства крови (за счет снижения показателя гематокрита), уменьшает вязкость плазмы, снижает агрегацию тромбоцитов и препятствует агрегации эритроцитов.

Сходство структуры гидроксизетилкрахмала со структурой гликогена объясняет его высокую переносимость и практическое отсутствие побочных реакций.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Профилактика и лечение гиповолемии и шока (вследствие острой кровопотери, в том числе интраоперационной, травмы, ожогов, сепсиса).

Профилактика артериальной гипотензии при введении в общую анестезию, при проведении спинальной и эпидуральной анестезии.

Нарушение микроциркуляции, острая нормоволемическая и терапевтическая гемодилюция, в том числе изоволемическая.

Заполнение аппарата экстракорпорального кровообращения.

Разделы: Способ применения и дозы, Побочное действие, Взаимодействие с другими лекарственными средствами, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

Рис.1. Распределение пациентов по нозологии

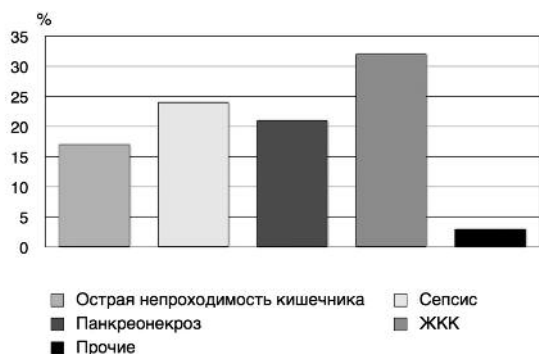
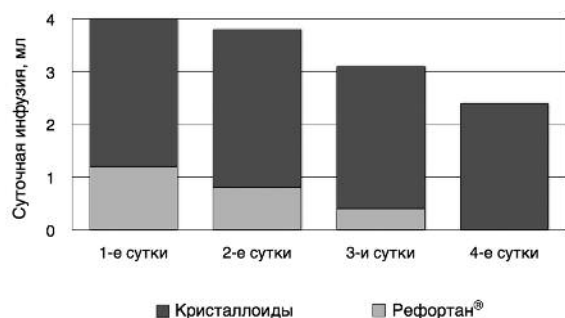


Рис. 2. Объем суточной инфузии в динамике



парату Рефортан® 200/0,5 (9:1). Препарат был выбран, исходя из фармакокинетических свойств: С2:С6 отношение обеспечивает у 6% раствора 100% волемический эффект в течение 5–6 ч [2, 3]. Использование 10% раствора Рефортан® позволяет быстро достигать волемического эффекта в размере 145% от объема перелитого коллоида, что крайне важно у пациентов с критической гемодинамикой и признаками системной воспалительной реакции, предполагающей капиллярную утечку. Средняя величина молекулы 200 кД также предполагает устойчивое возмещение объема циркулирующей крови. Кроме того препарат Рефортан® является продуктом кукурузного крахмала. Использование ГЭК, произведенного из картофельного крахмала, в отличие от ГЭК, синтезированного из кукурузного крахмала, может сопровождаться гипербилирубинемией [16]. В оригинальном исследовании К. Sommermeier и соавт. приведен сравнительный анализ физико-химических свойств тетракрахмалов, произведенных из кукурузы и картофеля, и обсуждалось их возможное влияние на фармакологические характеристики ГЭК. Авторы отметили, что крахмал, выделенный из клубней или корней, отличается от крахмала, выделенного из зерна, по многим показателям. Картофельный крахмал имеет структуру, эстерифицированную остатками фосфорной кислоты, содержание которых достигает примерно 3000–5000 МД. У производных кукурузного крахмала эстерификации фосфорной кислотой не происходит. Отрицательно заряженные эстерифицированные фосфатные группы ГЭК, синтезированные на основе картофеля, могут негативно влиять на систему гемостаза и метаболизм в печени [16]. ГЭК, синтезированные на основе картофельного крахмала, *in vitro* усиливают лизис сгустка, в отличие от препаратов, произведенных из кукурузного крахмала.

Рефортан® ГЭК 6%
Рефортан® ГЭК 10%
Сохраняя жизнь!



ВЫБОР
ПРОФЕССИОНАЛОВ
при кровопотере
и гиповолемии

БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ

Более подробную информацию
 вы можете найти на сайте: www.berlin-chemie.ru
 Рег. уд.: П № 014505/01 – 24.12.08, П № 014506/01 – 09.02.09

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ,
 ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Таблица 1. Объем препарата Рефортан®, требуемый для стабилизации сердечного выброса (первые часы)	
Группа больных	Количество Рефортана, мл
Острая кишечная непроходимость	820±150
Сепсис	900±170
Панкреонекроз	1430±150
Желудочно-кишечные кровотечения	1100±110

Среди кристаллоидных препаратов предпочтение отдавалось препаратам Стерофундин или Ионостерил как наиболее сбалансированным препаратам по отношению к составу плазмы. Состав обоих препаратов максимально приближен по электролитному составу к плазме и является изотоничным по отношению к ней. Стерофундин содержит малат и ацетат, которые полностью метаболизируются в эквивалентное количество гидрокарбоната в течение 1–1,5 ч, при этом требуется в 2 раза меньше кислорода, чем при метаболизме лактата [22, 23].

В растворе Ионостерил источником резервной щелочности является ацетат. В организме он преобразуется в бикарбонат. Помимо препарата Стерофундин использовался также Рингера-лактат и 0,9% раствор натрия хлорида.

Программа инфузионной терапии

При поступлении больных в отделение интенсивной терапии или операционную проводился стандартный мониторинг (АД, ЧД, ЧСС, SaO₂, ЭКГ-мониторинг). Всем больным устанавливался центральный венозный катетер и проводилась инфузия коллоидного раствора (6% Рефортан® 200/0,5) до повышения систолического АД до 90–100 мм рт. ст. (табл. 1).

Если у больных развивались признаки острой левожелудочковой недостаточности (геронтологические больные), параллельно проводилась инотропная терапия добутамином и/или дофамином. У больных в группе сепсиса, после отсутствия эффекта повышения АД на фоне перелитых 500 мл 6% раствора Рефортан®, параллельно проводилась терапия норадреналином (табл. 2).

Почти каждый пятый больной нуждался в дополнительной вазопрессорной или инотропной поддержке. Чаще всего вазопрессорная поддержка требовалась больным с сепсисом и септическим шоком (84,3% в этой группе). В инотропной поддержке чаще нуждались геронтологические пациенты (старше 75 лет). Их доля составила 94,1% от общего количества пациентов с инотропной поддержкой.

Далее проводилась инфузия кристаллоидами до достижения диуреза больше 30 мл/ч и ЦВД +5–7 см вод. ст. (при сепсисе 8–12 см вод. ст.) (табл. 3).

Гемоглобин поддерживался на уровне 80 г/л переливанием эритроцитарной массы, при повышении протромбинового времени больше чем в 1,5 раза переливали свежемороженную плазму (СЗП). От-

Таблица 2. Дополнительная терапия шока	
Дополнительная терапия	Число больных (% от общего количества)
Вазопрессоры или препараты инотропной поддержки	21,7
Допамин	56,1
Добутамин	12,4
Мезатон	5,1
Норадреналин	26,4

Таблица 3. Объем кристаллоидов, требуемый для улучшения перфузии (1-е сутки)	
Группа больных	Количество кристаллоидов, мл
Острая кишечная непроходимость	1830±110
Сепсис	2200±200
Панкреонекроз	2700±110
Желудочно-кишечные кровотечения	1700±70
Примечание. Без учета интраоперационной инфузии.	

слеживали содержание кислорода в крови (при необходимости проводили коррекцию).

Оценка степени адекватности инфузионной терапии производилась по совокупности клинических, лабораторных данных и показателей гемодинамики. Приоритет в данной ситуации принадлежит гемодинамическим показателям (АД, ЦВД, ЧСС, темп диуреза). Проводился лабораторный мониторинг, включающий уровень гемоглобина, эритроцитов, гематокрит, определение уровня бикарбонатов, лактатов или анионного интервала.

Результаты

Результаты инфузионной терапии представлены на рис. 2. Общий объем инфузии за первые четверо суток составил 12 700±1740 мл. Соотношение коллоиды/кристаллоиды:

- 1-е сутки 1,3 : 2,1;
- 2-е сутки 0,8 : 2,2
- 3-е сутки 0,5 : 3,0;
- 4-сутки только кристаллоиды.

Анализ осложнений инфузионной терапии подтвердил многолетние наблюдения: при применении растворов гидроксипропилкрахмала вероятность развития аллергических реакций минимальна. Кровотечения из стресс-язв наблюдались в группе больных с сепсисом и панкреонекрозом. В этих группах 100% больных в составе комплексной терапии получали низкомолекулярные гепарины в лечебной дозе. Кровотечение возникало на 5–7-е сутки и позже и явно не было связано с инфузионной терапией.

Развившаяся полиорганная недостаточность свидетельствует о тяжести заболевания, а также о возможной недостаточной перфузии пораженных органов (табл. 4). Наиболее часто проявления полиор-

Таблица 4. Осложнения, возникшие у больных				
Осложнения	Число больных в группах, %			
	острая кишечная непроходимость	сепсис	панкреонекроз	желудочно-кишечное кровотечение
Аллергия	–	–	–	–
Кровотечение	–	2,1	1,4	не исследовалось
Острая дыхательная недостаточность	1,2	21,6	17,1	–
Острая почечная недостаточность	–	7,2	4,3	–
Острая печеночная недостаточность	–	–	1,0	–
Летальный исход	2,1	23,1	7,4	1,9

ганной недостаточности наблюдали в группах больных, в патогенезе которых доказана выработка и накопление биологически активных продуктов распада арахидоновой кислоты, повреждающих капиллярную мембрану и запускающих сложную цепь системного воспалительного ответа (сепсис, панкреонекроз). В группах, где ССВО отсутствовал (острая кишечная непроходимость, желудочно-кишечное кровотечение), при тех же подходах к инфузионной терапии острые органные повреждения практически не встречались (табл. 4).

В структуре летальности в группах с острой кишечной непроходимостью и желудочно-кишечными кровотечениями преобладали острая левожелудочковая недостаточность (инфаркт миокарда) (74,3%) и острая пневмония (21,6%); также смерть наступала в результате тромбоэмболии легочной артерии (3,2%) и тотального тромбоза мезентериальных сосудов (0,8%). В этих группах доля геронтологических пациентов превышала 74%.

В группах больных с сепсисом и панкреонекрозом причиной смерти явилась полиорганная недостаточность (89,1%), тромбоэмболия легочной артерии (1,3%), прогрессирование основного заболевания (9,6%).

Выводы

1. На сегодняшний день не существует абсолютных критериев адекватности инфузионной терапии. Однако рутинные показатели гемодинамики (АД, ЦВД, ЧСС, диурез) являются достаточно надежными и хорошо подходят на эту роль. Минимальный риск побочных эффектов и клиническая эффективность делают растворы гидроксизтилкрамалов со средней величиной молекулы и оптимальным C2/C6 отношением (в нашем исследовании 6–10% раствор Рефортан®) препаратами выбора для быстрой коррекции объема циркулирующей крови.
2. Кристаллоидные растворы в стартовой терапии применяются для восполнения объема интерстициального пространства и улучшения перфузии тканей.
3. Лабораторная диагностика (бикарбонат, лактат) лишь косвенно свидетельствует об адекватности перфузии тканей, к тому же запаздывает по времени. Однако тенденция к увеличению лактатов (на фоне терапии) не должна остаться без внимания.
4. В программах инфузионной терапии критических состояний в первую очередь нормализуется сердечный выброс (коллоиды) и во вторую – перфузия тканей (кристаллоиды).
5. Темп восполнения и объем зависит от клинической ситуации (тяжести гиповолемии и степени левожелудочковой недостаточности).

Литература

1. Свиридов С.В., Николаев Д.В., Гафоров Д.А. Дегидратация и методы контроля за проводимой инфузионной терапией. *Consilium medical (Хирургия)* 2008; 1: 33–37.
2. Степаненко С.М., Афуков И.И. Применение ГЭК 200/0,5 Рефортан® у детей с хирургической патологией. *Consilium medical (Хирургия)*. 2011; 1: 26–28.
3. Федорова Т.А., Богомазова И.В., Данилов А.А., Стрельникова Е.В., Джабраилова Д.А. Инфузионно-трансфузионное обеспечение при абдоминальной гистерэктомии у женщин с миомой матки больших размеров. *Consilium medical (Хирургия)*. 2011; 4: 30–34.
4. Arrigoni L.E., Rogers D.K. Intensive care therapeutics. / Young L.Y., Koda-Kimble M.A. eds. *Applied Therapeutics. The Clinical Use of Drugs*. 6th ed. Vancouver, Wash: Applied Therapeutics, Inc; 1995; 18.1–18.35.
5. Bapat P.P., Raine G.J. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions. Use of dextran-70 for fluid resuscitation has been dying out [letter]. *Br Med J*. 1998; 317: 278.
6. Brandstrup B. Fluid therapy for the surgical patient. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006; 20: 265–83.
7. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *Br Med J*. 1998; 317: 235–240.
8. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M. International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008; 36: 296–327.
9. Feigl D. Untitled letter. Department of Health and Human Services. August 19, 1998.
10. Hankeln K., Beez M. Haemodynamic and oxygen transport correlates of various volume substitutes in critically ill in-patients with various aetiologies of haemodynamic instability. *Int J Intensive Care*. 1998; 5: 8–14.
11. Gan T.J., Soppitt A., Maroof M. et al. Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology*. 2002; 97:820–6.
12. Gosling P. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions. Newer synthetic colloids should not be abandoned [letter]. *Br Med J*. 1998; 317: 277.
13. Makin A., Plenderleith L. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions. One conclusion could be that hypertonic saline is better than colloids in trauma [letter]. *Br Med J*. 1998; 317: 277–278.
14. McAnulty G.R., Grounds R.M. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions. Eight studies should have been excluded [letter]. *Br Med J*. 1998; 317: 278–279.
15. Rivers E., Nguyen B., Havstad S. et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001; 345:1368–77.
16. Sommermeyer K., Cech F., Schossow R. Differences in chemical structures between waxy maize- and potato starch-based hydroxyethyl starch volume therapeutics. *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*. 2007; 9 (3): 127–133.
17. Schierhout G., Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *Br Med J*. 1998; 316: 961–964.
18. Svensen C., Hahn R.G. Volume kinetics of ringer solution. dextran 70 and hypertonic saline in male volunteers. *Anesthesiology*. 1997; 87: 204–12.
19. Warren B.B., Durieux M.E. Hydroxyethyl starch: safe or not? *Anesth Analg*. 1997; 84: 206–212.
20. Wyncoll D.L.A., Beale R.J., McLuckie A. Conditions and patient groups were too heterogeneous to allow meaningful comparisons [letter]. *Br Med J*. 1998; 317: 278–279.
21. Westphal M., James M.F. M., Kozek-Langenecker S. et al. Hydroxyethyl starches: different products – different effects-anesthesiology. *Anesthesiology* 2009; 111 (1): 187–202.
22. Kuze S., Ito Y., Miyahara T. Expiration of radioactive carbon dioxide by rats after administration of isotopic lactate and acetate. *Acta Medica Biologica*. 1986; 34: 93–102.
23. Zander R. Physiologie und Klinik des extrazellularen Bikarbonat-Pools: Pladoyer fur einen bewubten Umgang mit HCO3 – infusionsther transfusionsmed. 1993; 20: 217–235.