

# Стратегия инфузионной терапии

**ГЛУМЧЕР Ф.С.**

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМ.А.БОГОМОЛЬЦА**

**НОВОУКРАИНСК 2014**



# Инфузионная терапия

# Периоперационная инфузионная терапия

- Инфузионная терапия – одна из самых спорных тем в периоперационном ведении больных. Продолжаются дебаты относительно количества и типа растворов, применяемых для восстановления объема жидкости во время обширных операций. Однако увеличивается количество сообщений о чрезмерном внутрисосудистом объеме после операции, который приводит к увеличенной послеоперационной заболеваемости и летальности. **Joshi GP Intraoperative fluid restriction improves outcome after major elective gastrointestinal surgery. Anesth Analg. 2005 Aug;101(2):601-5.**
- Недавно опубликованные данные дают основания для предположения, что разумная периоперационная инфузионная терапия улучшает результаты после обширных плановых операций на желудке, кишечнике, пищеводе, т.е. при всех операциях, которые сопровождаются массивными инфузиями жидкости. Наблюдаемые преимущества не могут быть исключительно отнесены к ограничению переливания кристаллоидов, но также и к использованию коллоидов.

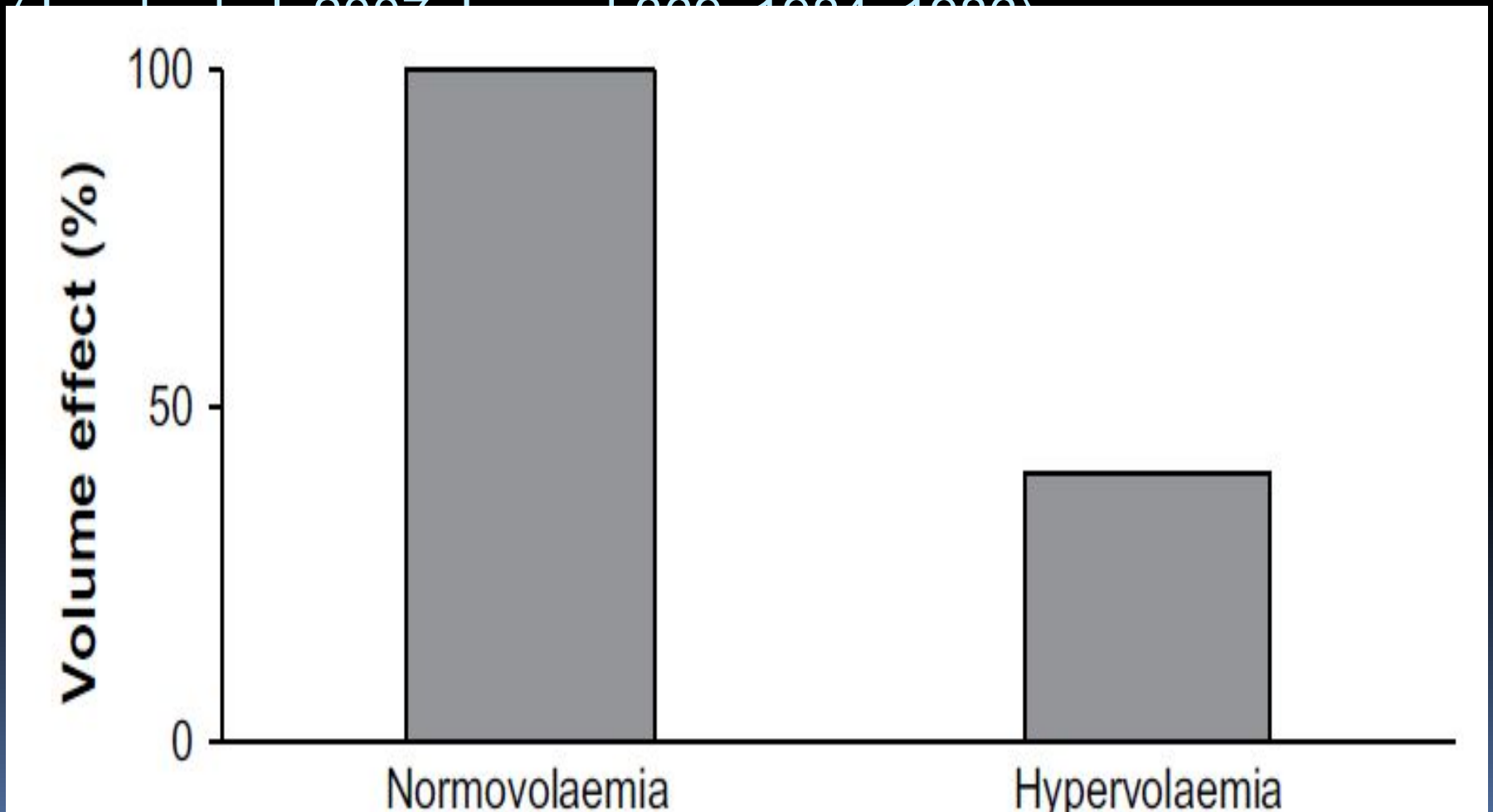
- **Неадекватное внутривенное введение лекарственных средств и жидкости часто встречается во время анестезии, особенно в сложных случаях. Применяемые методы часто неэффективны и могут predispose к медицинской ошибке. Имеется реальная возможность улучшить качество и стоимость лечения через переоценку внутривенной медикации во время анестезии.**
- **Fraind DB, Slagle JM, Tubbesing VA, al. Anesthesiology 2002 Jul;97(1):139-47**

- Длительное дооперационное ограничение приема пищи больше не должно применяться в современном периоперационном лечении. За последнее десятилетие было доказано, что ограничение приема твёрдой пищи в течение 6 ч и жидкости за 2 ч перед операцией, безопасно и фактически не сопровождается гиповолемией<sup>1,2</sup>.
- 1,2 - Brady M, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD004423; Lobo DN, et al. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006; 20: 439–55;

# Эффект гиперволемии

- Приблизительно 60 % влитого объема коллоида при гиперволемии переходит непосредственно в интерстициальное пространство. Исходя из этого контекста, может быть более обоснованно вливать жидкость не 'прежде', но после развития гиповолемии. Поэтому обычная практика нагрузки коллоидом до развития ожидаемой гиповолемии является сомнительной (Jacob M, et al. Lancet 2007; 369: 1984–1986; Kinsella SM, et al. Br J Anaest 2000; 85: 311–313).

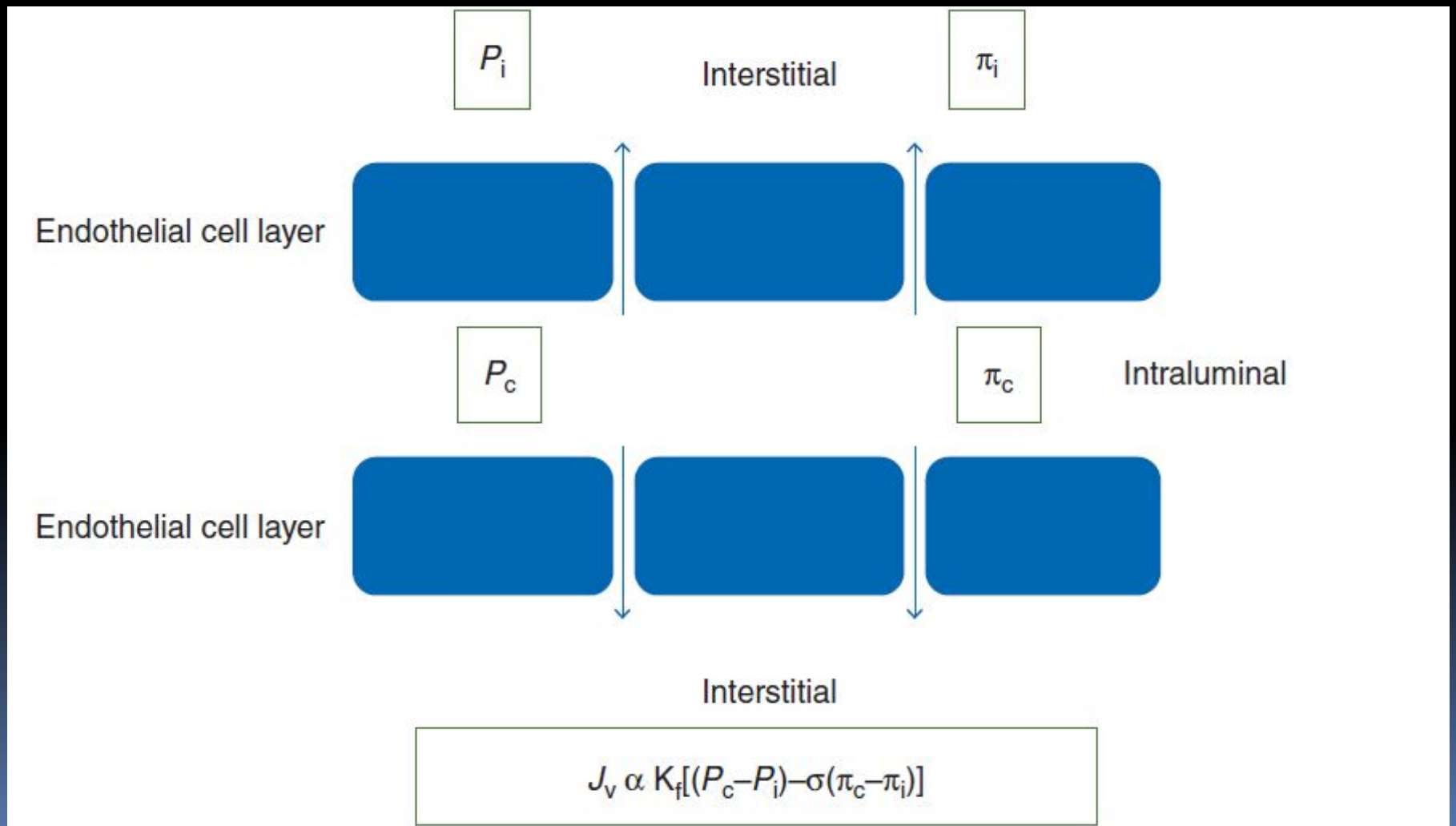
При гиперволемии больше половины объема коллоида в течение 2 ч уходит в интерстиций



- Инфузии, вызывающие гиперволемию, вызывают огромное перемещение жидкости и коллоидов в интерстициальное пространство. **Каков основной патологический механизм этого явления при интактном сосудистом барьере?**



# Закон Франка-Старлинга в капилляре большого круга при гиперволемии не действует

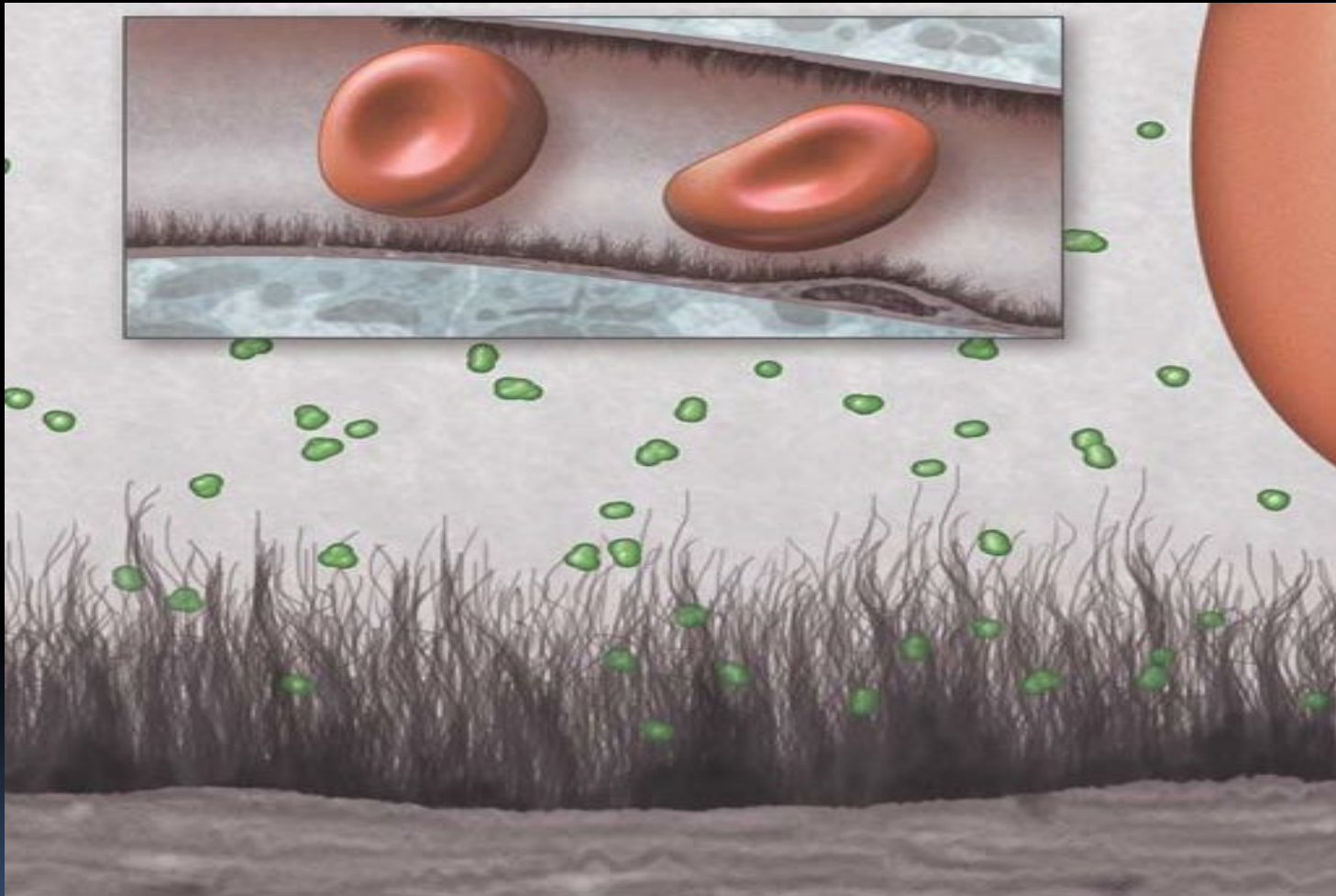


- Транскапиллярный обмен жидкости при гиперволемии не зависит от общего градиента между гидростатическим и онкотическим давлением между кровью и тканью. Скорее гидростатическое и онкотические давления между кровью и небольшим пространством непосредственно под **эндотелиальным гликокаликсом**, но в анатомической полости сосуда, являются решающими в обмене жидкости

# Роль эндотелиального гликокаликса в последствиях жидкостной ресусцитации

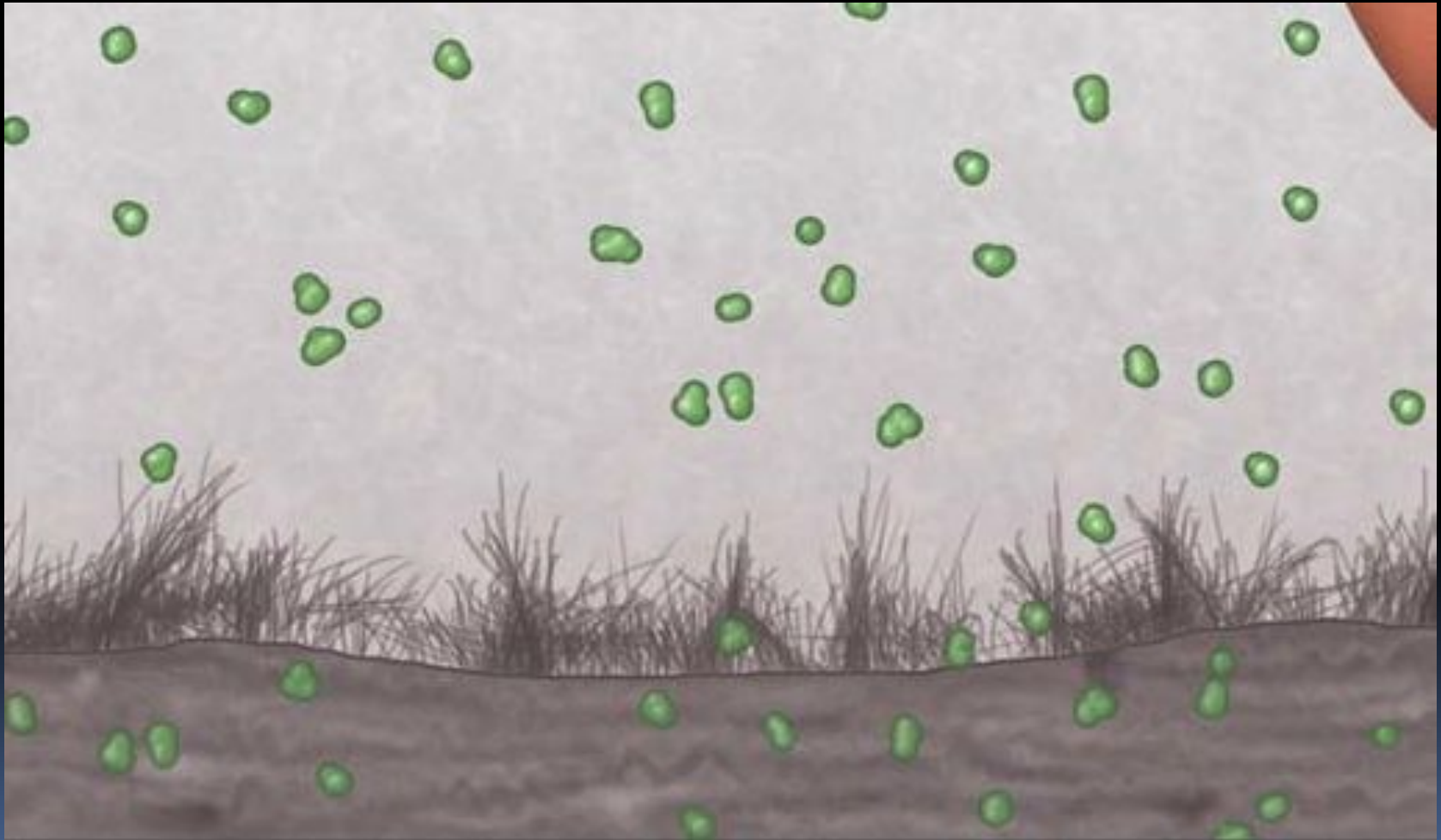
- Структура и функция эндотелиального слоя **гликокаликса**, включающего мембраносвязанные гликопротеиды и протеогликаны, на эндотелиальные клетки, являются ключевыми факторами проницаемости мембран в сосудистых системах. Здоровый гликокаликс поддерживает нормальную проницаемость в том числе и для коллоидов. Повреждение эндотелиального слоя гликокаликса увеличивает проницаемость, включая развитие внутритканевого отека у пациентов с гиперволемией, особенно с воспалением (сепсис, травма, операции и др.).

# Здоровый гликокаликс (N Engl J Med 2013;369:1243-51).



**Альбумин не проходит через здоровый гликокаликс**

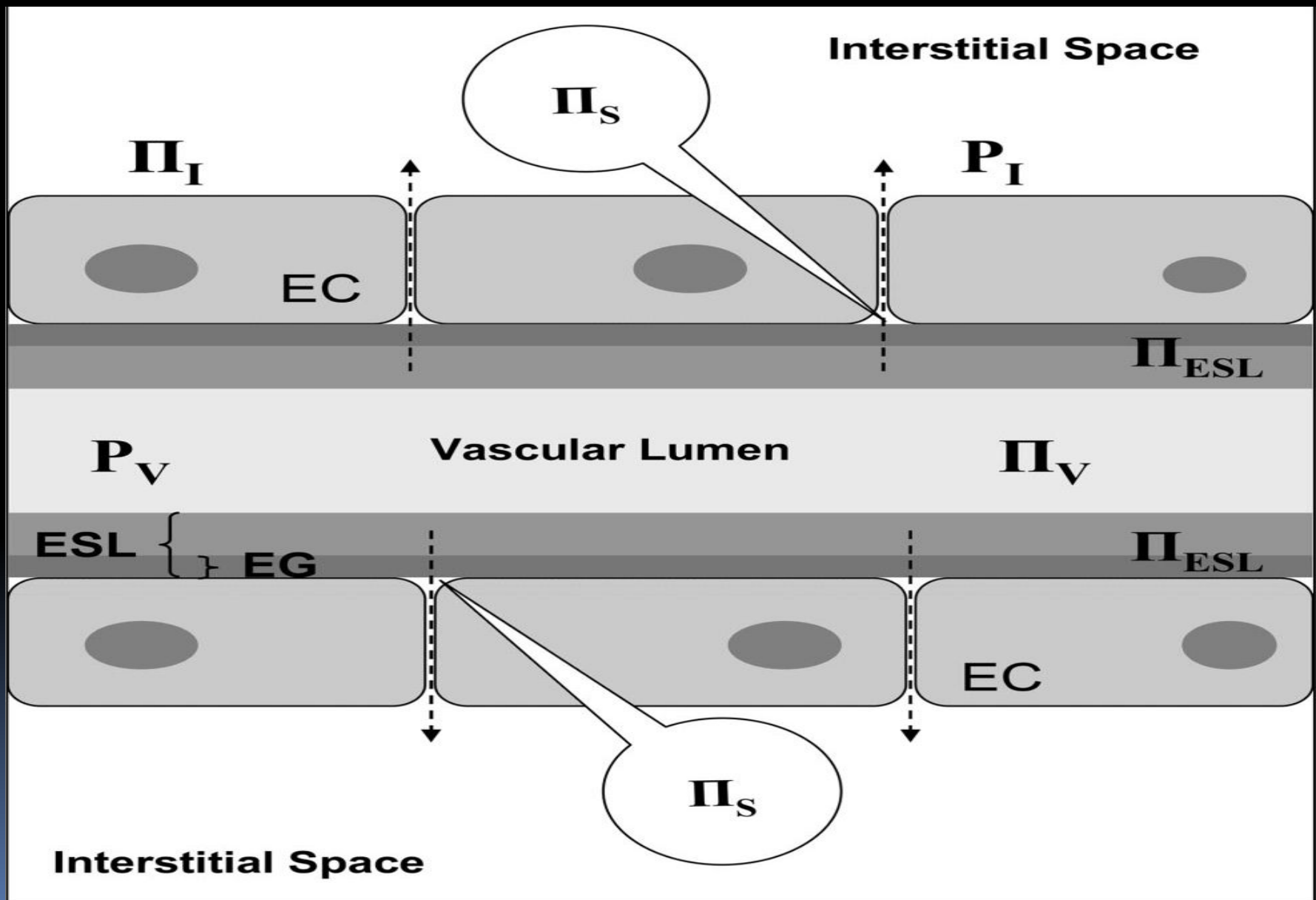
Миграция альбуминов при гиперволемии  
через поврежденный гликокаликс (N Engl J Med  
2013;369:1243-51).



# Ревизированный закон Старлинга

- Принимая во внимание эндотелиальный гликокаликс, уравнение Старлинга должно быть преобразовано в:
  - $J_v = K_f([P_c - P_i] - \sigma[\pi_{esl} - \pi_b])$
  - где  $J_v$  индекс фильтрации;  $K_f$  - коэффициент фильтрации;  $P_c$  - Капиллярное гидростатическое давление;  $P_i$  - интерстициальное гидростатическое давление;  $\sigma$  - коэффициент проницаемости;  $\pi_{esl}$  - КОД эндотелиального поверхностного слоя;  $\pi_b$  - КОД ниже эндотелиального поверхностного слоя

# Ревизированный закон Старлинга



- Все это указывает на зависимость между альтерацией эндотелиального гликокаликса и переходом коллоидов в интерстициальное пространство. Деструкция эндотелиального поверхностного слоя и, поэтому, сосудистого барьера, приводит к возврату к классическому уравнению Старлинга, но в условиях высокого интерстициального КОД, что приводит к катастрофическому отеку (*Chappell D. et al. Anesthesiology 2008; 109:723–40*)
- Как можно этого избежать клинически?



- Поддержание внутрисосудистой нормоволемии может быть ключевым фактором в руках анестезиолога для защиты эндотелиального гликокаликса от воспалительных медиаторов во время операции! Это может минимизировать патологические изменения в транскапиллярном обмене жидкости и белков путем сохранения эндотелиального гликокаликса.

Kamp-Jensen M, et al. Br J Anaesth 1990; 64:606–10;

Rehm M, et al. Anesthesiology 2001; 95:849–56.

# Периоперационная инфузионная терапия: анализ существующей

## ситуации

- В настоящий момент считается, что уменьшение объема периоперационной вводимой жидкости улучшит дооперационные и послеоперационные результаты и будет безопасным шагом при хирургических процедурах. У хирургических пациентов с высоким риском целесообразна целенаправленная контролируемая инфузионная терапия
- Zausig YA, et al. *Anaesthesist*. 2006 Apr;55(4):371-90.

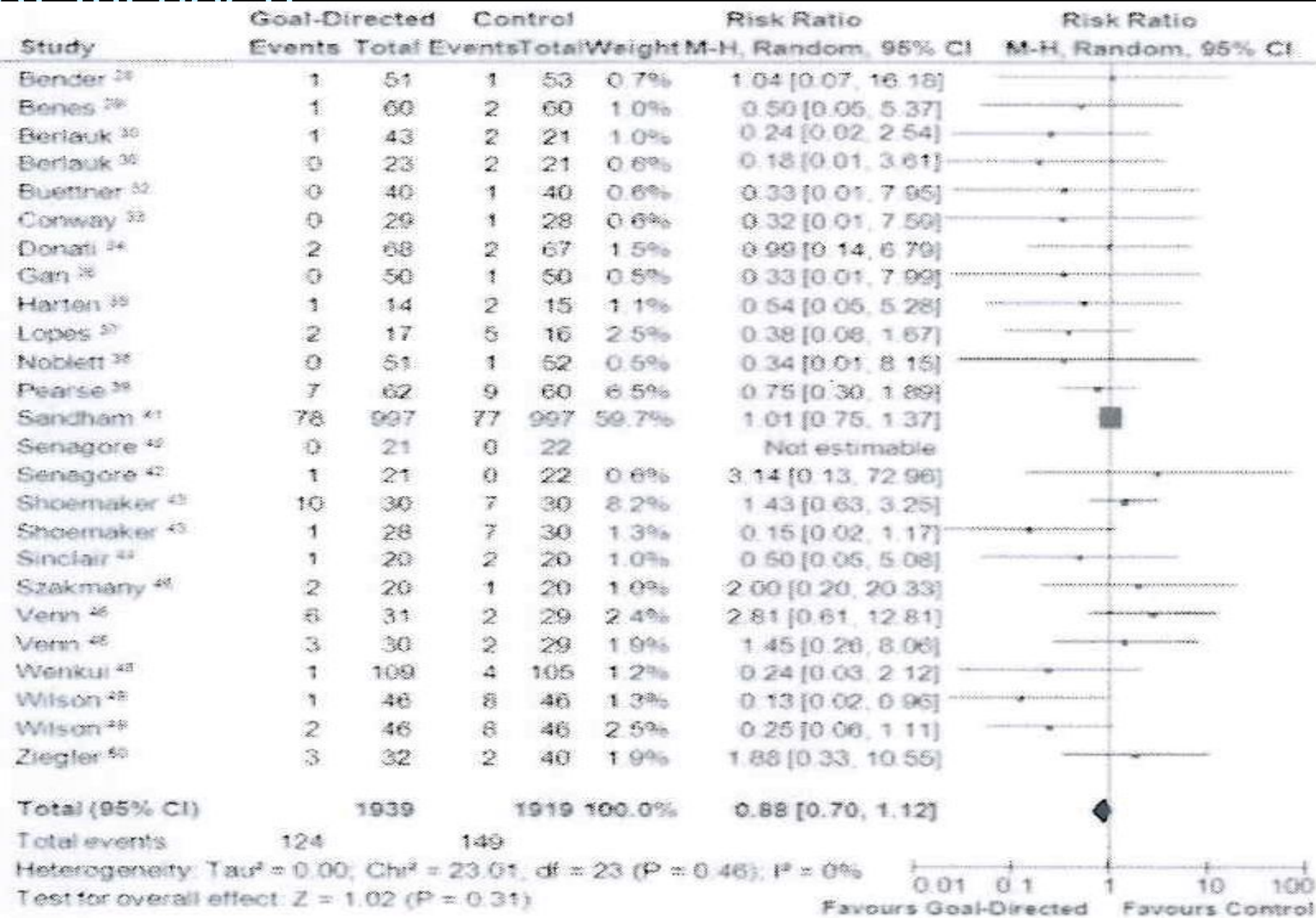
# Периоперационная инфузионная терапия

- Рестриктивный внутривенный режим введения жидкости достоверно уменьшает риск послеоперационных осложнений (33 против 51%,  $P = 0,013$ ). Количество осложнений как со стороны сердца и легких (7 против 24%,  $P = 0,007$ ), так и со стороны заживления ран (16 против 31%,  $P = 0,04$ ) были значительно меньше в группе рестриктивного режима. Никто не умер в группе ограниченного введения жидкости, по сравнению с 4 случаями смерти в стандартной группе (0 против 4,7%,  $P = 0,12$ ). Никаких вредных неблагоприятных эффектов рестрикции инфузий не наблюдалось. Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, Danish Study Group on Perioperative Fluid Therapy. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. Ann Surg. 2003 Nov;238(5):641-8

*Brandstrup B, et al. Effects of Intravenous Fluid Restriction on Postoperative Complications: Comparison of Two Perioperative Fluid Regimens A Randomized Assessor-Blinded Multicenter Trial. Ann Surg. 2003;238:641-648.*

<b>осложнения</b>	<b>R-группа</b>	<b>S-группа</b>	<b>P</b>
<b>Все</b>	<b>21</b>	<b>40</b>	<b>0,003</b>
<b>Серьезные</b>	<b>8</b>	<b>18</b>	<b>0,040</b>
<b>Со стороны раны</b>	<b>11</b>	<b>22</b>	<b>0,040</b>
<b>Сердечно-легочные</b>	<b>5</b>	<b>17</b>	<b>0,007</b>
<b>Летальность</b>	<b>0</b>	<b>4,7% (4)</b>	<b>0,012</b>

# Влияние стратегии восполнения на эффективность

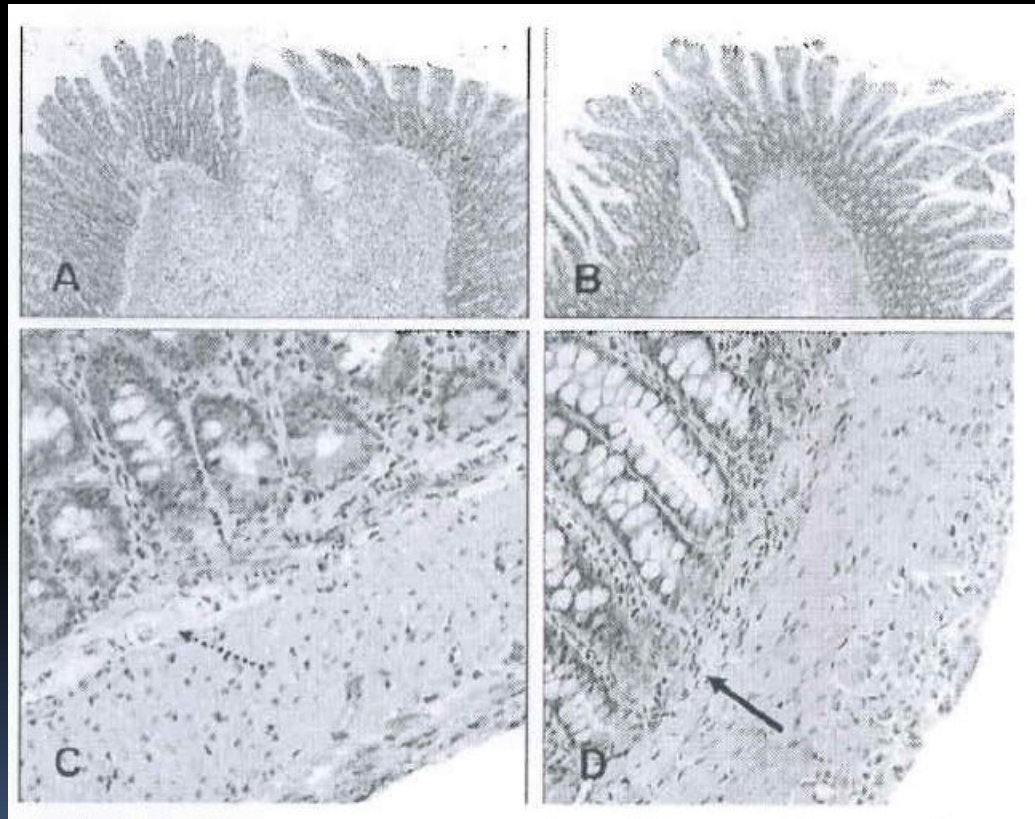


# Периоперационная инфузионная терапия

- Перегрузка жидкостью ухудшает результаты лечения пациентов, которым выполняют резекцию толстой кишки. [Hannemann P, Lassen K, Hausel J](#),. Patterns in current anaesthesiological peri-operative practice for colonic resections: a survey in five northern-European countries. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006 Oct;50(9):1152-60.
- Половина пациентов во время открытой абдоминальной операции отвечала на инфузию кристаллоидной жидкости уменьшением сердечного выброса. [Svensen CH, Olsson J, Hahn RG](#). Intravascular fluid administration and hemodynamic performance during open abdominal surgery. *Anesth Analg*. 2006 Sep;103(3):671-6.

# Влияние режима инфузии на ткань анастомоза

А-либеральный режим; В-рестриктивный режим



# Влияние режима инфузии на

## СМЕРТНОСТЬ

Положительный баланс жидкости выше 1100 мл/24 ч был независимо связан со смертностью у больных раком. Эти результаты исследования выдвигают на первый план важность улучшения оценки состояния волемии у этих пациентов и указывают, что определенные цели должны использоваться, чтобы контролировать инфузионную терапию.

Almeida JP, et al. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012 Jul;56(6):712-7.



- В изучении RENAL отрицательный средний ежедневный баланс жидкости во время лечения (-234 мл/день по сравнению с +560 мл/сут) среди умерших ( $p < .0001$ ) был независимо связан со сниженным риском смерти в течение 90 дней ( $p < .000.1$ ) и с увеличенным временем выживания ( $p < .0001$ ). Кроме этого, отрицательный средний ежедневный баланс жидкости был связан с существенно увеличенным количеством дней без почечной заместительной терапии ( $p = .0017$ ), временем лечения в ОИТ ( $p < .0001$ ) и стационаре ( $p = .01$ ).

The RENAL Replacement Therapy Study Investigators.

Crit Care Med. 2012 Jun;40(6):1753-1760.

# Как контролировать инфузионную терапию?

- Направленная на достижение максимального ударного объема, измеряемого по ED, не обеспечивала дополнительные преимущества по сравнению с инфузионной терапией, направленной на поддержание нулевого баланса и нормальной МТ, у больных, переносящих плановую колоректальную операцию.
- Brandstrup B, et al. Br J Anaesth. 2012 Aug;109(2):191-9.

# Инфузионная терапия

## Мониторинг

- Артериальное давление и ЧСС (при нормальных показателях нет показаний к массивным инфузиям)
- Суточный баланс по жидкости (близкий к нулевому)
- Центральное венозное давление (ЦВД) (более не считается информативным показателем)
- Определение  $ScvO_2$  и лактата (при нормальных показателях нет показаний к массивным инфузиям)
- Малоинвазивные методы определения параметров сердца (изменение систолического объема в ответ на объемную нагрузку, индекс внутригрудного объема крови )

# Роль ЦВД в выборе режима инфузионной терапии

- Обновленный метаанализ свидетельствует, что нет никаких доказательств, чтобы поддержать широко распространенную практику использования центрального венозного давления для ведения инфузионной терапии. Этот подход к ресусцитации жидкостью не должен использоваться.

Marik PE, Cavallazzi R. Crit Care Med. 2013 Jul;41(7):1774-81

# Как контролировать инфузионную терапию при шоке?

- При шоке цель обычно заключается в увеличении системного АД, попутно это может также быть уменьшение ЧСС и увеличение диуреза. Наконец, должны быть определены пределы безопасности. Отек легких – самое серьезное осложнение инфузии жидкости. Низкое ЦВД может не быть признаком отсутствия перегрузки

**ЖИДКОСТЬЮ** Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med 2013;41:580-637.

# Четыре фазы в лечении шока

(J Vincent and D De Backer. Circulatory ShockN Engl J Med 2013;369:1726-34)

Salvage спасения	Optimization оптимизация	Stabilization стабилизация	de-scala-tion деэскалации
достижение безопасного АД и СВ, совместимых с непосредственным выживанием, и процедуры для лечения первопричины шока.	обеспечить достаточную доставку кислорода и контролировать сердечный выброс (SvO <sub>2</sub> и уровни лактата)	предотвратить дисфункцию органов, даже после достижения гемодинамической стабильности	уйти от вазоактивных средств и обеспечивать достижение отрицательного баланса жидкости

# Начальная ресусцитація шока

- Современные руководящие принципы по лечению сепсиса рекомендуют раннее агрессивное восстановление объема жидкости в пределах 6 ч от начала тяжелого септического шока. После поправки на возможные кофакторы более высокая пропорция объема жидкости, полученного в пределах первых 3 ч - 2 085 мл (940-4 080 мл), против 800 мл (360-1 680 мл;  $P = .09$ ), была связана со снижением стационарной летальности ( $P = .008$ ).

Lee SJ, et al. *Chest*. 2014 Oct 1;146(4):908-15.

# ИТ при тяжелом шоке

- Отсрочка расширения объема в тяжелых случаях не допустима. Но, если клиническая стабилизация не достигается с помощью начальной ресусцитации жидкостью, должен начинаться более осторожный, полный и точный мониторинг для предотвращения перегрузки жидкостью. Эта проблема требует адекватного знания физиологических механизмов, что позволит выбрать оптимальные терапевтические меры для каждого различного клинического сценария.
- Westphal GA. How to guide volume expansion in severe sepsis and septic shock patients? Possibilities in the real world. Shock. 2013 May;39 Suppl 1:38-41.



**Нет доказательств пользы  
увеличения скорости  
введения жидкости, когда у  
пациентов, несмотря на интактный  
баланс имеющих некоторые  
клинические признаки  
гиповолемии, при нормальном АД,  
ЧСС, диурезе, лактате.**

**Не надо много переливать при  
нормальном АД!**

Brown JB, et al. J Trauma Acute Care Surg. 2013;74(5):1207-12.

# Выбор растворов...



До сих пор, доступные клинические данные не представляют свидетельств относительной выгоды между кристаллоидами и коллоидами или между различными типами коллоида. Однако, правильная дозировка, избегание перегрузки объемом улучшают послеоперационный результат

Grocott MP, Mythen MG, Gan TJ. Perioperative fluid management and clinical outcomes in adults. *Anesth Analg*. 2005;100:1093–1106.

# Альбумин

- Альбумин – единственный коллоидный раствор, который оказался безопасным, и его использование можно рассмотреть у пациентов с сепсисом и гипоальбуминемией. Однако, нет никаких здоровых данных, чтобы рекомендовать рутинное назначение альбумина при сепсисе.

Zampieri FG, Park M, Azevedo LC. Colloids in sepsis: evenly distributed molecules surrounded by uneven questions. Shock. 2013 May;39 Suppl 1:42-9.

# Коллоидно-осмотическое давление плазмы является ранним индикатором повреждения при геморрагическом шоке.

- Пациенты были разделены на подгруппы согласно уровню КОД: низкое ( $\leq 16.5$  мм рт.ст.) и нормальное ( $> 16.5$  мм рт.ст.), при этом существенно более высокие оценки по Шкале тяжести травмы были у больных с низким КОД (21 против 10,  $P = 0.007$ ), несмотря ни на какие различия в показателях жизненно - важных функций. Пациенты с низким КОД получили больше эритроцитов, плазмы и тромбоцитов ( $P = 0.0005$ ) в пределах 24 ч после поступления.

Rahbar E, et al. Plasma Colloid Osmotic Pressure is an Early Indicator of Injury and Hemorrhagic Shock. Shock. 2014 Mar;41(3):181-7.

# Сбалансированные кристаллоиды и альбумин при сепсисе

- Среди пациентов с сепсисом, ресусцитация сбалансированными кристаллоидами или альбумином по сравнению с другими жидкостями связана с уменьшением смертности.

Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014 Sep 2;161(5):347-55.

# Применение растворов ГЭК

- Недавние высококачественные РКИ, в которых сравнивали эффекты раствора ГЭК и кристаллоидов для ресусцитации жидкостью у пациентов в критическом состоянии, продемонстрировали увеличенный риск смерти и использования почечной заместительной терапии. Эти эффекты становятся очевидными в период постресусцитации и могут коснуться увеличенного накопления в ткани ГЭК. Эти результаты подвергают сомнению клиническую роль полусинтетических коллоидов для ресусцитации жидкостью и требуют пересмотра показаний этих растворов у пациентов в критическом состоянии, делая акценты на потенциал их токсичности.

Myburgh J, McIntyre L. New insights into fluid resuscitation. *Inten Care Med.* 2013;39(6):998-1001.



Eur J Anaesthesiol  
2013; 30:270-382

- Management of severe perioperative bleeding  
Guidelines from the European Society of  
Anaesthesiology

Sibylle A. Kozek-Langenecker, A Afshari, P Albaladejo, C Aldecoa, A Santullano, E. De Robertis, D C. Filipescu, D Fries, K Goerlinger, T Haas, G Imberger, M Jacob, M Lance', J Llaur, S Mallett, J Meier, N Rahe-Meyer, C M Samama, A Smith, C Solomon, P Van der Linden, A J Wikkelsø, P Wouters and P Wyffels





- PRAC confirms that hydroxyethyl-starch solutions (HES) should no longer be used in patients with sepsis or burn injuries or in critically ill patients HES will be available in restricted patient populations.
- PRAC подтверждает, что растворы гидроксиптилкрахмала (HES) больше не должны использоваться у пациентов с сепсисом или ожогами или у пациентов в критическом состоянии, HES могут применяться в ограниченной совокупности пациентов.
- E-mail: [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)

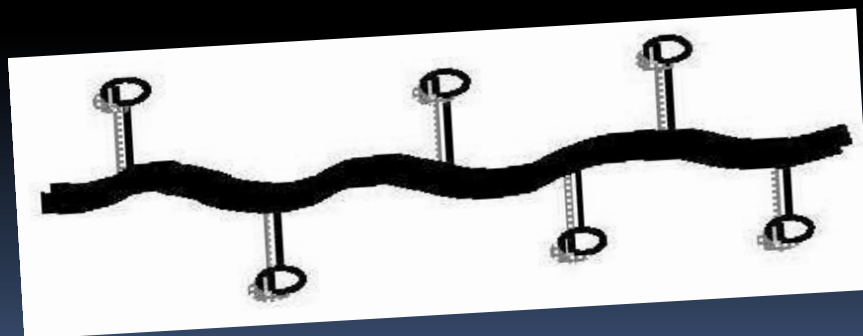
# Главное правило применения

**ГЭК** Раствор ГЭК должен применяться только в случае, если применения только растворов кристаллоидов для лечения гиповолемии недостаточно. Инфузию растворов ГЭК для лечения при гиповолемии необходимо прекратить, как только достигнуто состояние нормоволемии. Дальнейшее применение раствора разрешено только при повторном появлении гиповолемии.

- Для профилактики ОПН у больных с дегидратацией перед началом применения ГЭК необходимо провести терапию кристаллоидом или глюкозой и контролировать диурез. В начале инфузии необходимо определить уровень креатинина в крови: при пограничных показателях креатинина до 177 мкмоль/л, что характерно для компенсированной ОПН, необходимо тщательно оценить показания к терапии ГЭК и проводить частый контроль баланса жидкости, а также показателей азотемии. Рекомендуется так же проводить контроль уровня электролитов в крови.

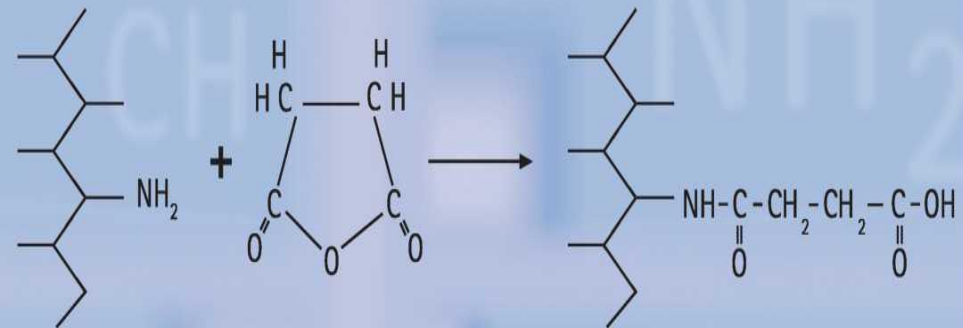
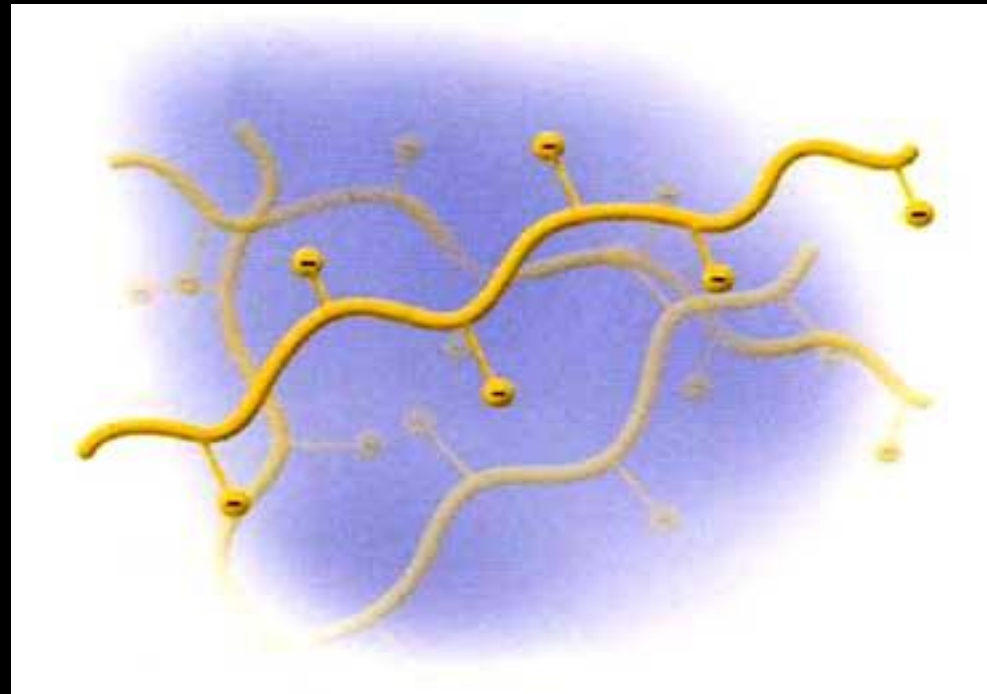
Инструкция к применению рефортана (Берлин-Хеми, 2012)

**Наиболее привлекательной с точки зрения безопасности и эффективности, является молекула модифицированного желатина.**



## Уникальность молекулы модифицированного желатина:

- Для предупреждения миграции молекулы **модифицированного желатина** сквозь сосудистую стенку, протеиновые цепочки имеют выраженный электронегативный заряд, что достигается с помощью реакции с сукцинилированным ангидридом.



Протеин

Сукцинированный ангидрид  
(ангидрид янтарной кислоты)

Сукцинированная  
протеиновая цепочка

Himpe D. Journal of Card Vasc Anes. 5, 5:457- 466 (1991)

# **ЕДИНСТВЕННЫЙ ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ МОДИФИЦИРОВАННОГО ЖЕЛАТИНА:**



**Состав на 1000 мл:**

**Действующие вещества:**

**Желатина полисукцинат .....40,05 г.**

**Натрия ацетат тригидрат.....3,675 г.**

**Натрия хлорид.....4,590 г.**

**Калия хлорид.....0,403 г.**

**Кальция хлорид дигидрат.....0,133 г.**

**Магния хлорид гексагидрат.....0,203 г.**

**Натрия гидроксид.....0,980 г.**

**Вспомогательные вещества: вода для инъекций.**

**Осмоляльность: 216 – 273 мОсм/кг; pH – 7,1 -7,7**

**Форма выпуска: стеклянные флаконы емкостью 500 мл.**

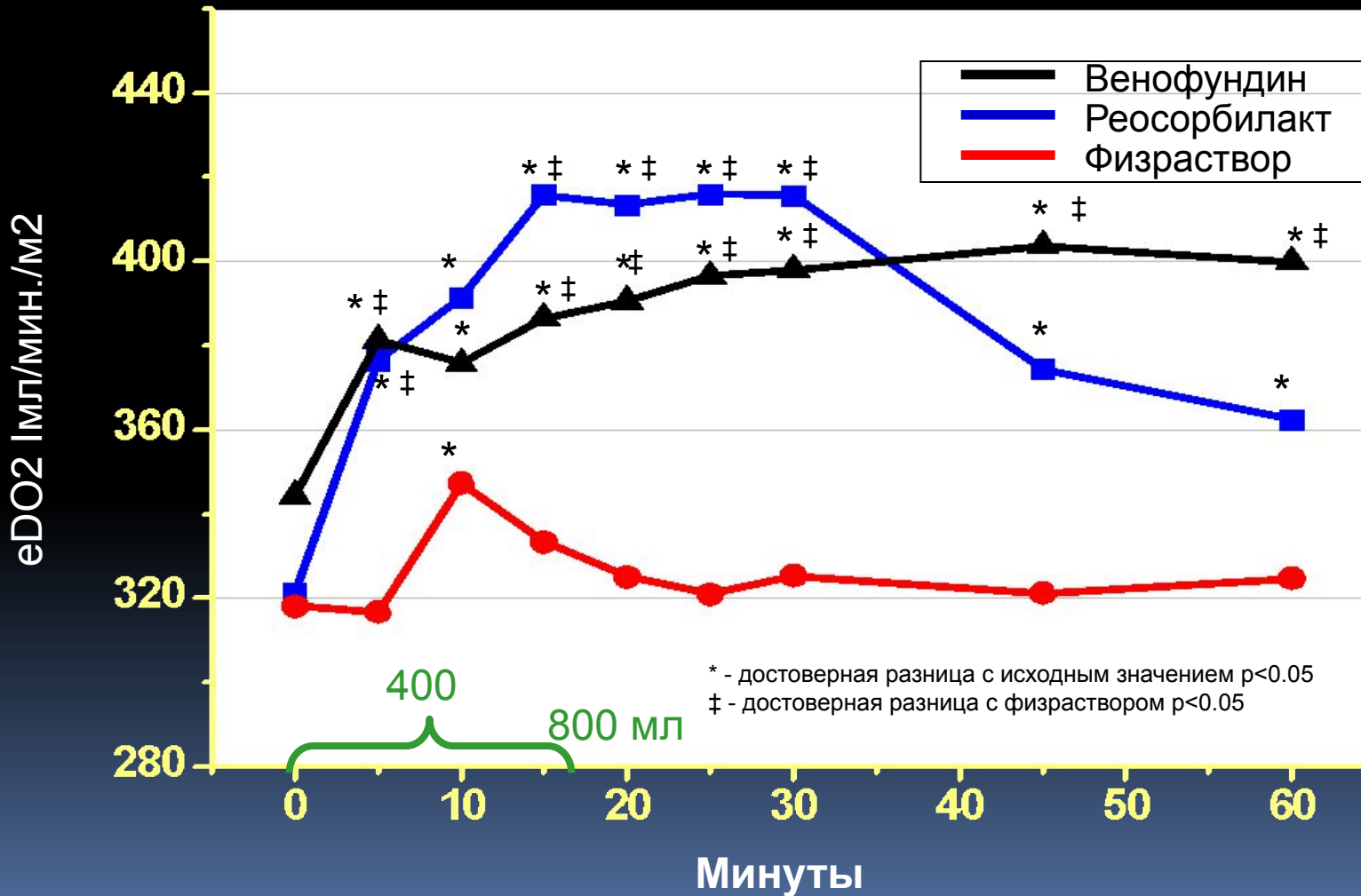
## **Раствор сбалансированный**

# Реосорбилакт – до 10 мл/кг

Отечественный препарат реосорбилакт является комплексным инфузионным раствором, основными активными веществами которого являются сорбитол и натрия лактат.

**Волемический эффект** уступает коллоидам, но выше изотонических кристаллоидов (собственные данные), обладает энергетической ценностью, осмодиуретическим действием, коррегируют метаболический ацидоз, стимулирует перистальтику кишок. Есть данные о благоприятном эффекте их применения в клинике неотложной нейрохирургии. Небольшая стоимость.

# Индекс доставки кислорода





3% гипертонический солевой раствор (HYS) был предложен для сокращения среднего объема жидкости, требуемой для поддержания перфузии тканей после ПДР. Общее количество осложнений было существенно уменьшено в группе HYS (93 против 123), ( $P = 0.027$ ).

Lavu H, Ann Surg. 2014 Sep;260(3):445-53

Наибольшим волемическим  
эффе́ктом обладают смесь

7.5 - 10% NaCl плюс  
6% раствор ГЭК

Пример: гиперхаэс, тетраспан  
Отечественный препарат Гекотон



## Гекотон:

осмолярность 890 мОсм/л, что дает возможность проводить инфузию раствора в периферические вены;  
содержит: ГЭК 130/04, ксилитол и натрия лактат.

Ксилитол — это пятиатомный спирт, быстро включается в общий метаболизм, 80% усваивается печенью и накапливается в виде гликогена, остальной ксилитол усваивается тканями других органов (почек, сердца, поджелудочной железы, надпочечников, головного мозга) или выделяется с мочой. Продукт обмена углеводов — ксилитол — является пентитолом и непосредственно включается в пентозофосфатный цикл метаболизма.

Ксилитол, в отличие от фруктозы и сорбитола, не вызывает снижения в печени адениннуклеотидов (АТФ, АДФ, АМФ), безопасен у больных с повышенной чувствительностью к фруктозе или с дефицитом фермента фруктозо-1,6-дифосфатазы. Максимальная скорость утилизации ксилитола составляет 0,25 г/кг/ч.

(Колесников А.Н., Стасюк В.Н., Чернуцкий С.О., 2013).

**СПАСИБО!**