

СОВРЕМЕННАЯ ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ. ОТКРЫВАЮТ ЛИ НОВЫЕ ИНФУЗИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ НОВЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ?

М.А. Георгиянц, В.А. Корсунов

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Резюме. В статье представлен обзор, отражающий состояние доказательной базы в области применения различных препаратов для инфузионной терапии (коллоидов, кристаллоидов, полифункциональных растворов) при лечении критических состояний у детей.

Ключевые слова: интенсивная терапия, педиатрия, инфузионная терапия, коллоиды, кристаллоиды

СУЧАСНА ІНФУЗІЙНА ТЕРАПІЯ КРИТИЧНИХ СТАНІВ У ДІТЕЙ. ЧИ ВІДКРИВАЮТЬ НОВІ ІНФУЗІЙНІ ПРЕПАРАТИ НОВІ ТЕРАПЕВТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ?

М.А. Георгіянци, В.А. Корсунів

Резюме. У статті надано огляд, який відбиває стан доказової бази у галузі використання різноманітних препаратів для інфузійної терапії (колоїдів, кристалоїдів, поліфункціональних розчинів) при лікуванні критичних станів у дітей.

Ключові слова: інтенсивна терапія, педіатрія, інфузійна терапія, колоїди, кристалоїди.

THE MODERN INFUSION THERAPY OF PEDIATRIC CRITICAL STATES. ARE THERE NEWEL INFUSION SOLUTION PRODUCES A NEW THERAPEUTIC RESULTS?

М.А. Georgiyants, V.A. Korsunov

Summary. The overview of evidence base of use wide specter of infusion solution (colloids, crystalloids, polyfunctional solution) in pediatric critical care is shown in this letter.

Key words: Key words: intensive care, paediatric, infusion therapy, colloids, crystalloids.

Адреса для листування:

Георгиянц М.А.

61176, Харьков, ул. Корчагинцев, 58, Харьковская

медицинская академия последипломного образования

Инфузионная терапия (ИТ) была и остается одним из основных инструментов воздействия на гомеостаз при критических состояниях различной природы. Именно ИТ принадлежит ведущая роль в устранении волевических нарушений при различных видах шоков, на неё же возлагаются задачи по устранению метаболических, водно-электролитных, микроциркуляторных, кислотно-основных и иных гомеостатических нарушений, развивающихся при травме, инфекционных заболеваниях, периоперационном периоде, развитии системной воспалительной реакции и других жизнеугрожающих состояниях у детей. Совершенствование ИТ идет в нескольких направлениях. Ряд из них основаны на пересмотре и формулировании «конечных точек» для ИТ. В первую очередь, это касается положений «цель-ориентированной» терапии шока, в которой ИТ отводится важная роль. Иным направлением развития инфузионной терапии является совершенствование мониторинга и, соответственно, управления темпом и объемом инфузии. И, наконец, последние десятилетия ознаменовались появлением, как в Украине, так и в других странах, значительного количества новых препаратов для ИТ. К их числу относятся как коллоидные, так и кристаллоидные растворы, многие из которых претендуют на роль

«универсальных» или «полифункциональных» препаратов. Между тем, большинство аргументов, которые свидетельствуют о целесообразности применения этих препаратов, их преимуществах по отношению к известным «старым» инфузионным средам, исходят из области «взрослой медицины». Ряд из этих посылов могут быть отнесены к области медицины основанной на доказательствах, ряд, к сожалению — весьма далеки от строгой аргументации. С сожалением приходится констатировать, что в педиатрической интенсивной терапии проблем с объективизацией показаний и/или противопоказаний к применению тех или иных инфузионных растворов еще больше. Причиной такого положения дел является очень малое количество корректно методологически построенных исследований по применению новых инфузионных препаратов у детей, как в Украине, так и за ее пределами. Следствием этого является серьезная коллизия, которая выливается в два противоречия: существуют определенные теоретические предпосылки, которые обосновывают возможные позитивные эффекты от применения новых инфузионных препаратов; имеется более или менее широкая клиническая практика применения этих инфузионных растворов, однако уровень доказательности, который может аргументи-

ровать целесообразность их применения не превышает «мнения экспертов», т.е. уровня Е. Таким образом, целью нашего исследования было изучение имеющихся в отечественной и зарубежной литературе данных, которые могли бы обосновать перспективность дальнейшего изучения новых препаратов для инфузионной терапии у детей.

КОЛЛОИДНЫЕ ПЛАЗМОЗАМЕНИТЕЛИ

Структура применения коллоидных плазмозаменителей весьма неоднородна, даже в странах Евросоюза, уделяющих большое внимание развитию медицины, основанной на доказательствах. В большинстве европейских стран отдается предпочтение производным ГЭК, в некоторых странах большая часть переливаемых коллоидов относится к группе производных желатина, и лишь в Швейцарии, до сих пор, отдают предпочтение декстранам (рисунок).

Такая «пестрая» структура применяемых коллоидов свидетельствует о явном дефиците убедительных доказательств о преимуществах и/или недостатках тех или иных синтетических коллоидов.

Вероятно, что в аналогичном положении оказалась и Украина. За минувшее десятилетие отечественный рынок синтетических коллоидных плазмозаменителей пополнился рядом препаратов из группы гидроксиэтилкрахмалов II поколения (пентакрахмалы — ГЭК 200/0,5) и III поколения (тетракрахмалы — ГЭК 130/0,4), а также препаратом модифицированного желатина. К сожалению, национальных данных о структуре применения плазмозаменителей ни у взрослых, ни у детей в нашей стране нет. С известными допущениями, учитывая близость медицинских школ и общность доктрин здравоохранения, как и длительное существование единого «медицинского пространства» с Россией, о структуре применения инфузионных растворов в Украине может дать информацию исследование, выполненное под руководством проф. В.А. Руднова (табл. 1).

Как можно видеть из приводимых выше данных российских коллег, структура применения плазмозаменителей разительно отличается от европейских данных, что в первую очередь связано с широким использованием свежесмороженной плазмы. Среди синтетических коллоидов по популярности лидируют ГЭК 200/0,5 и декстран 40, что в особенности по отношению к декстрану 40, не может не вызывать сожаления.

Препараты ГЭК II поколения достаточно хорошо изучены. В последние годы стали известны некоторые негативные стороны этих, гемодинамически весьма эффективных препаратов (отрицательное влияние на гемостаз и функцию почек, особенно у септических пациентов) [1, 3]. Несмотря на это, до сих пор не получено убедительных доказательств безопасности их применения в педиатрии. Имеющиеся отдельные наблюдения достаточно позитивного характера, базируются на недостаточном количестве пациентов и, поэтому, могут рассматриваться только как рекомендации уровня Е [4-7]. К сожалению, имеются и иные наблюдения. Так, в недавнем индийском исследовании проводилось сравнение эффективности и безопасности рингера-лактатного раствора, декстрана 40 и ГЭК 200/0,5 при септическом шоке, вызванном лихорадкой Денге у 360 детей в возрасте 2–15 лет. Авторы исследования сделали вывод, о том, что несмотря более быстрое восстановление гемодинамики в группах, получавших коллоиды, летальность в группах не имела достоверных отличий, а количество побочных эффектов в группе получавших рингер-лактатный раствор было существенно меньшим, чем в группе, получавшей декстран 60. Таким образом, не было получено данных, которые бы могли обосновать необходимость применения коллоидов, т.ч. и ГЭК 200/0,5 [8]. В то же время, экстраполировать данные, полученные у больных с лишь одной нозологической формой (лихорадка Денге) на все группы хирургических и медицинских пациентов детского возраста было бы не корректным.

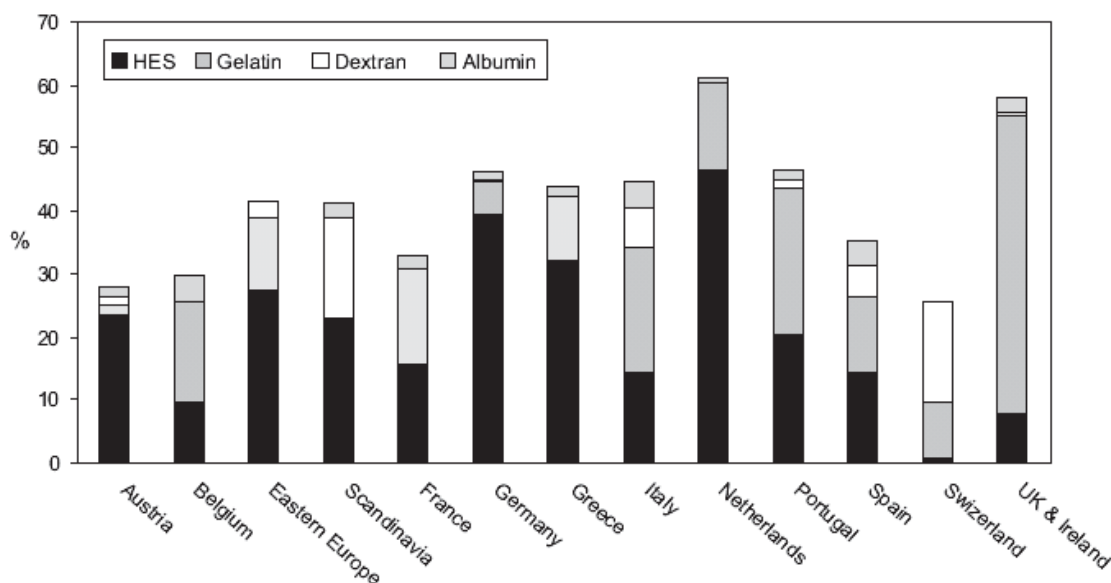


Рисунок. Структура применения коллоидов в странах Евросоюза [1].

Что касается очень перспективных препаратов ГЭК 130/0,4, которые отличаются от препаратов ГЭК II поколения отсутствием нефротоксичности и негативного влияния на гемостаз, то опыт их применения у детей также весьма немногочисленный. В доступной нам литературе мы обнаружили всего несколько работ по применению этих препаратов у педиатрических пациентов. В сообщении из ресурсов сети «Интернет» российских авторов обсуждается опыт применения 6% ГЭК 130/0,4 (Волювен) в дозе до 26 мл/кг/сут у 56 детей детей в возрасте 8-14 лет с тяжелой ЧМТ [9]. Авторы отметили отсутствие негативного влияния препарата на гемостаз и высокую гемодинамическую эффективность, однако следует отметить, что доза вводимого ГЭК была относительно небольшой, а пациенты — дети школьного возраста, что не позволяет экстраполировать полученные данные на младенцев.

По данным, опубликованным в тезисах докладов Интернационального Симпозиума Интенсивной Терапии и Неотложной Медицины (ISICEM), Брюссель, Бельгия. 18-21 марта 2003 г. ГЭК 130/0,4 был использован у пациентов в возрасте менее 24 мес, которым планировались большая абдоминальная, нейрохирургическая, торакальная, или урологическая операция. Все пациенты (82 ребенка) были рандомизированы на две равные группы: в первой для интраоперационного восполнения ОЦК использовали 6% ГЭК 130/0,4, во второй — 5% альбумин. Обе группы были сбалансированы по демографическим характеристикам, возрастным группам, и виду хирургических вмешательств. Средняя доза введенного коллоида составляла 16 мл/кг (ГЭК) и 17 мл/кг (альбумин). Не было отмечено существенных различий в объеме инфузии кристаллоидов (67 мл/кг (ГЭК) и 65 мл/кг (альбумин)), изменениях гемодинамики (артериальное давление, частота сердечных сокращений), а также в лабораторных параметрах. В обеих группах снизился уровень тромбоцитов и повысился уровень АЧТВ в послеоперационном периоде, но эти изменения не были клинически значимыми. Какие-либо неблагоприятные явления были отмечены у 80% (ГЭК) и у 78% (альбумин) пациентов. Ни одно из этих неблагоприятных явлений не считалось связанным с инфузией 6% ГЭК 130/0,4 или 5% альбумина. Был сделан вывод о том, что ГЭК 130/0,4 хорошо переносится и так же безопасен, как и человеческий альбумин в детской хирургии [10].

Относительно применения модифицированного желатина в педиатрии также можно отметить значительное количество противоречивой информации относительно его эффективности и безопасности. Полученные нами данные небольшого нерандомизированного исследования позволили констатировать отсутствие существенных побочных эффектов и достаточную гемодинамическую эффективность этого плазмозаменителя [11]. Аналогичные данные получены российскими исследова-

Таблица 1
Структура коллоидов, кристаллоидов и компонентов крови, используемых в ОРИТ [2]

Инфузионная среда	Количество в сутки, М±d л	Количество больных, %
Изотонические кристаллоиды	1,78±1,12	696 (100%)
Альбумин	0,26±0,13	84 (12,1%)
СЗП	0,65±0,42	418 (60,1%)
Растворы желатина	0,57±0,23	70 (10,0%)
Декстран 40	0,48±0,23	140 (20,2%)
Декстран 60	0,44±0,20	105 (15,1%)
ГЭК 130/0,4 (Волювен)	0,60±0,20	26 (3,7%)
ГЭК 200/0,5	0,63±0,26	155 (22,2%)
ГЭК 450/0,7	0,73±0,30	39 (5,6%)
Эритроцитарная масса	0,55±0,32	221 (31,8%)

дователями [12]. Существуют также рекомендации по использованию препаратов модифицированного желатина в качестве препарата выбора при менингококковом сепсисе у детей, предлагаемые британскими клиницистами [13, 14]. По результатам предварительного исследования не было выявлено отрицательного влияния на исходы применения препаратов модифицированного желатина (в сравнении с СЗП и глюкозой) у новорожденных [15]. По данным индийского исследования модифицированный желатин в дозе 70 мл/кг и изотонические солевые кристаллоиды в дозе 110 мл/кг оказались одинаково эффективными для лечения септического шока у детей [16]. В то же время были опубликованы данные обзора нескольких сравнительных рандомизированных исследований по применению модифицированного желатина и СЗП у недоношенных новорожденных, в которых выяснилось, что применение препаратов желатина у этой категории пациентов сопровождается увеличением риска развития некротизирующего энтероколита (RR 4.92, 95% CI 1.44 to 16.80), снижением риска развития сепсиса (RR 0.57, 95% CI 0.39 to 0.83), при равных показателях летальности (RR 1.17, 95% CI 0.83 to 1.64) в сравниваемых группах [17]. У детей получавших инфузионную терапию в связи с тяжелой малярией летальность в группе альбумина (1/44; 2,3%) была достоверно ниже, чем в группе модифицированного желатина (7/44; 16%), $p=0,06$ [18]. Таким образом, можно констатировать, что на сегодняшний день отсутствуют убедительные данные о преимуществах препаратов модифицированного желатина перед природными коллоидами в инфузионной терапии критических состояний у детей.

Если подвести некоторые промежуточные итоги, можно отметить, что в большинстве случаев у детей либо не удастся продемонстрировать убедительные преимущества основных групп синтетических коллоидных растворов (ГЭК 200/0,5, модифицированный желатин) перед кристаллоида-

Таблица 2
Состояние системы гемостаза в первые сутки поступления в ОРИТ [2]

Характеристика	СЗП (+)	СЗП (-)	p
АЧТВ, сек	43,8±21,2	45,9±14,1	> 0,05
МНО	1,5±0,6	1,5±0,6	> 0,05
Фибриноген, г/л	3,2±1,7	3,3±1,2	> 0,05
Число тромбоцитов, 10 ⁹ /л	184±88	192±93	>0,05
% больных с коагулопатией по SOFA (тромбоциты <150•10 ⁹ /л)	48 %	43,7%	> 0,05

ми, либо синтетические коллоиды оказываются по некоторым позициям менее безопасными, чем природные коллоиды и кристаллоиды. Относительно перспективных производных ГЭК 130/0,4 имеется слишком мало данных, которые позволили бы определить их место в педиатрической ИТ. Результаты последнего обзора, выполненного на основании анализа исследований, имевшихся в базе данных Cochrane (всего 63 исследования), не позволил выявить преимуществ коллоидов перед кристаллоидами [19]. Сделав такие выводы, мы вернемся к анализу ИТ в Российской Федерации, сделанному группой под руководством проф. В.А. Руднова. Становится очевидным, что одной из возможных причин упорного применения СЗП и декстранов в российских ОИТ является информационная неопределенность в выборе современных инфузионных препаратов, хотя недостатки СЗП и декстранов совершенно очевидны. С современной точки зрения показаниями для использования СЗП является дефицит факторов свертывания крови, клинически манифестированный или подтвержденный соответствующими лабораторными параметрами [20, 21]. Последние Рекомендации Британского Гематологического Общества предельно ограничивают показания к СЗП при критических состояниях — коагулопатия потребления в сочетании с кровотечением [21]. Для прояснения ситуации авторы российского обзора сравнили исходные параметры системы гемостаза у пациентов, кому использовали СЗП, с теми, у кого отказались от ее применения (табл. 2), из которой следует, что состояние системы гемостаза у пациентов, которым СЗП переливалась и не переливалась, не имело достоверных отличий, следовательно, СЗП во многих случаях, используется с целью восполнения объема, а не факторов гемостаза. К сожалению, подобная картина, по опыту авторов, нередко имеет место и в отечественных лечебных учреждениях. Между тем, ситуация с необоснованным назначением СЗП не представляется столь безобидной и не только с позиций материальных затрат, а в большей степени с точки зрения существующих проблем в со скринингом безопасных доноров в условиях заметного роста ВИЧ-инфицированных и лиц страдающих гепа-

титом «В» и «С». Кроме того, трансфузия СЗП сама по себе может провоцировать развитие острого лёгочного повреждения [21, 22].

КРИСТАЛЛОИДЫ

В анализе практики применения кристаллоидов, мы не ставим перед собой задачу осветить классические аспекты «коллоидно-кристаллоидной дилеммы», которые достаточно хорошо известны, и освещены в большом количестве отечественных и зарубежных публикаций. Нам хотелось бы уделить внимание анализу возможностей новых комбинированных полиэлектrolитных растворов. Последнее десятилетие ознаменовалось появлением и широким распространением в лечебных учреждениях инфузионных «брендов» отечественной компании «ЮРИЯ-ФАРМ». Реосорбилакт, Сорбилакт и Ксилат быстро вошли в практику ИТ взрослых лечебных учреждений. За минувшие годы опубликовано значительное количество статей, отражающих различные, в основном весьма привлекательные аспекты фармакодинамики этих инфузионных растворов у взрослых пациентов. В то же время, применение этих препаратов в педиатрии сдерживается рядом факторов, среди которых необходимо выделить: опасения, связанные с их гиперосмолярностью, определенные неясности, связанные с метаболизмом сахароспиртов у детей, отсутствием больших, рандомизированных сравнительных исследований, способных продемонстрировать безопасность этих препаратов и их более высокую клиническую эффективность, по сравнению с другими кристаллоидами.

Собственный опыт авторов, нашедший отражение в ряде печатных работ и методических рекомендациях позволяет позитивно характеризовать Реосорбилакт, в качестве эффективного кристаллоидного плазмозамениителя, продемонстрировавшего в дозе 10 мл/кг массы тела более существенное влияние на показатели сердечного выброса и периферической гемодинамики, чем изотонические кристаллоиды в дозе 20 мл/кг массы тела [23]. Однако это было небольшое (20 детей) исследование, которое не ставило задачи выяснить влияние инфузионной терапии на исходы «синдрома малого выброса». К сожалению других сравнительных исследований, которые могли бы сопоставить эффективность Реосорбилакта с кристаллоидными и коллоидными растворами, исследовать метаболизм сорбитола, изменение осмолярности у детей различных возрастных групп мы не смогли обнаружить в доступной нам литературе и сети «Интернет».

Появление препарата Сорбилакт вызвало определенный интерес среди нейрохирургов и анестезиологов [24]. Что касается Сорбилакта, то собственный опыт авторов также позволил сформулировать к нему позитивное отношение, как к эффективному осмодиуретику с выраженным гемодинамическим действием, однако, несмотря на

длительное его использование, до сих пор отсутствуют сравнительные исследования, которые могли бы подтвердить гипотетические положения, о возможных преимуществах Сорбилакта перед эталонным осмодиуретиком маннитолом. Отсутствуют данные о влиянии Сорбилакта на измеренное инвазивным способом внутричерепное давление, продолжительность этого воздействия, церебральный кровоток и метаболизм, углеводный обмен, что не позволяет получить аргументированного подтверждения его клинической эффективности.

Ксилат, по мнению авторов статьи и результатам иных исследований, продемонстрировал мощный антикетогенный эффект, способность нормализовать метаболические расстройства при недиабетических кетозах у детей [25–28]. В сравнительном исследовании, сопоставившем эффективность антикетогенной терапии глюкозо-солевыми растворами и глюкозо-солевыми растворами в сочетании с Ксилатом в дозе 20 мл/кг/сут, была продемонстрирована способность Ксилата в несколько раз сокращать сроки лечения кетоза, корректировать метаболический ацидоз, гемодинамические нарушения, уменьшать выраженность глюкозурии [26, 27]. В то же время другие аспекты применения этого препарата в педиатрической ИТ не получили серьезной доказательной базы.

Что касается новых инфузионных препаратов, содержащих 5 или 10 г/л фруктозы в полиэлектrolитном сбалансированном солевом растворе Гликостерил Ф-5 и Гликостерил Ф-10, производства украинской компании «Инфузия», то, несмотря на очевидные теоретические преимущества таких комбинаций в лечении ряда критических состояний (кетоацидозы, гипогликемия на фоне нарушения толерантности к глюкозе), исследования, подтверждающие эффективность и безопасность этих препаратов в педиатрии полностью отсутствуют, что, несомненно, сдерживает широкое их применение.

Еще одним направлением развития инфузионной терапии кристаллоидами является разработка препаратов содержащих субстратные антигипоксанта (малат, сукцинат), которые добавляются в полиэлектrolитный сбалансированный раствор. Учитывая ограниченный собственный опыт применения этих препаратов, мы охотно процитируем мнение российских коллег: «Проявление отечественных специалистов осторожного отношения к новому поколению отечественных полиионных солевых плазмозаменителей, включающих

органические субстанции, обладающие антигипоксическим и антирадикальным действием (реамберин, мафусол) представляется оправданной. Необходимо получение аргументированных доказательств их клинической пользы в сравнении с изотоническими кристаллоидами» [2]. Не отвергая возможных преимуществ и перспектив у этого направления в ИТ, мы разделяем осторожность и разумный скептицизм в отношении этих растворов, основанный на отсутствии адекватной аргументации с позиций «медицины основанной на доказательствах».

Если подвести краткий итог состояния доказательной базы по применению новых кристаллоидов в педиатрической ИТ, то можно констатировать, что все они могут рекомендоваться только с уровнем доказательности E, т.е. мнения отдельных экспертов.

ВЫВОДЫ

1. Анализ имеющихся клинических исследований не позволяет сделать вывод о безопасности и эффективности современных коллоидов и новых кристаллоидов в педиатрической ИТ.

2. В целом, доказательная база, лежащая в основе педиатрической ИТ представляется крайне ограниченной и недостаточной, что сдерживает развитие интенсивной терапии у детей.

3. Недостаточное финансирование сравнительных рандомизированных клинических исследований в области педиатрической ИТ приводит к неоправданно широкому использованию таких препаратов как свежесамороженная плазма и декстраны, что может оказывать негативное влияние на лечение критических состояний и способствовать распространению трансмиссивных инфекций.

4. Производители инфузионных растворов должны уделять больше внимания финансированию и организации серьезных, желательно рандомизированных многоцентровых исследований, целью которых может быть выяснение целесообразности и возможности широкого применения в педиатрии новых коллоидных и кристаллоидных плазмозаменителей.

5. Отсутствие объективной научно-обоснованной информации не способствует мотивированному внедрению новых растворов в клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА

(в редакции)