

ОСЛОЖНЕНИЯ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ

Н.Н. ДЕРКАЧ

*Государственное учреждение «Национальный Институт фтизиатрии и пульмонологии
им. Ф.Г. Яновского Академии медицинских наук Украины», Киев*

Резюме. Проанализированы осложнения инфузионной терапии. Среди неспецифических осложнений выделены технологические, технические, гиперволемические, гипоосмотические, и др. Технологические осложнения обусловлены нарушением технологии изготовления инфузионных препаратов, их физико-химическими особенностями (гипертоничность раствора, низкое значение pH), материалом и конструкцией приспособлений для проведения инфузий (катетеров, игл, фильтров, систем и т. д.). Технические осложнения связаны с техническими погрешностями, допущенными при выборе или осуществлении венозного доступа, при проведении процедуры инфузии, при уходе за сосудистыми катетерами, устанавливаемыми на длительное время. Гиперволемические осложнения являются следствием быстрого или избыточного введения жидкости в сосудистое русло. Аллергические осложнения связаны с индивидуальной гиперчувствительностью к любому из компонентов инфузионных растворов. Специфические осложнения инфузионной терапии связаны с физико-химическими и фармакологическими особенностями групп инфузионных препаратов или отдельных препаратов, а также специфическим аллергическим ответом на ингредиент раствора.

Сделаны выводы о значении производства инфузионных препаратов в соответствии со стандартами GMP, о необходимости развития технических приспособлений для проведения инфузий, о роли медицинского персонала, о необходимости поиска новых, более безопасных инфузионных растворов.

Ключевые слова: инфузионная терапия, осложнения, побочное действие.

УСКЛАДНЕННЯ ІНФУЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ

Н.М. Деркач

Резюме. Проаналізовані ускладнення інфузійної терапії. Серед неспецифічних ускладнень виділені технологічні, технічні, гіперволемічні, гіпоосмотичні, та ін. Технологічні ускладнення обумовлені порушенням технології виготовлення інфузійних препаратів, їх фізико-хімічними особливостями (гіпертонічність розчину, низький рівень pH), матеріалом та конструкцією засобів для проведення інфузій (катетерів, голок, фільтрів, систем та ін.). Технічні ускладнення пов'язані з технічними помилками, які допущені при виборі та здійсненні венозного доступу, при проведенні процедури інфузії, при догляді за судинними катетерами, які встановлюються на довгий час. Гіперволемічні ускладнення є наслідком швидкого та надмірного введення рідини в судинне русло. Алергічні ускладнення пов'язані з індивідуальною гіперчутливістю до будь-якого з компонентів інфузійних розчинів. Специфічні ускладнення інфузійної терапії пов'язані з фізико-хімічними та фармакологічними особливостями груп інфузійних препаратів та окремих препаратів, а також специфічною алергічною відповіддю на інгредієнт розчину.

Зроблені висновки про значення виробництва інфузійних препаратів у відповідності зі стандартами GMP, про необхідність розвитку технічних засобів для проведення інфузій, про роль медичного персоналу, про необхідність пошуку нових, більш безпечних інфузійних розчинів.

Ключові слова: інфузійна терапія, ускладнення, побічна дія.

COMPLICATIONS OF INFUSION THERAPY

N.N. Derkach

Summary. Complications of infusion therapy are analyzed. Among nonspecific complications are allocated technological, technical, hypervolemic, hyposmotic, etc. Technological complications are caused by manufacturing techniques infringement of infusion medications, their physical and chemical features (hypertonic of solutions, low level pH), a material and a design of devices for carrying out of infusions (catheters, needles, filters, systems etc.). Technical complications are connected with the technical errors admitted at a choice or realisation of venous access, at carrying out of procedure of infusion, at care vascular catheters, established on long time. Hypervolemic complications are a result of fast or superfluous infusion of a liquid in a bloodstream. Allergic complications are connected with individual hypersensitivity to any of components infusion solutions. Specific complications of infusion therapy are connected with physical, chemical and pharmacological features of groups of infusion medications or separate medications, and also the specific allergic answer to a solution component.

Conclusions are made on value of manufacture of infusion medications according to standards GMP, about necessity of development of technical devices for carrying out of infusions, about a role of the medical personnel, about necessity of search new, more safe infusion solutions.

Key words: infusion therapy, complications, side effect.

Адрес для переписки:

Деркач Н.Н.

ул. Н. Амосова, 10, Киев, 03680

Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии

им. Ф.Г. Яновского АМН Украины

Инфузионная терапия — это часть трансфузиологии, которая, по О.К. Гаврилову [1], является разделом медицинской науки об управлении функциями организма путем целенаправленного воздействия на морфологический состав и физиологические свойства крови посредством введения в сосудистое русло органических и неорганических трансфузионных средств. Главная цель инфузионной терапии — коррекция нарушений гомеостаза. Это определяет ее основные задачи: восполнение объема циркулирующей крови и ликвидация гиповолемии; восстановление водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного равновесия; улучшение микроциркуляции крови; устранение нарушений реологических и коагуляционных свойств крови; ликвидация расстройств обмена веществ; обеспечение эффективного транспорта кислорода; дезинтоксикация [2].

Спектр современных инфузионных препаратов весьма широк. К ним относятся кристаллоиды (растворы солей, не содержащие или содержащие органические анионы; углеводы; препараты на основе многоатомных спиртов; растворы веществ, содержащих аминогруппу; растворы аминокислот), коллоиды (препараты на основе поливинилпирролидона, полиспиртов, декстранов, гидроксипрохлоридов (ГЭК); белковые препараты) и эмульсии (перфторуглеродов и жиров).

В современной медицине инфузионная терапия используется в практической деятельности врачей, практически, всех специальностей для лечения очень широкого круга заболеваний. Высокая эффективность инфузионной терапии в доказательствах не нуждается, поскольку только благодаря ее широкому внедрению в практику за последние 30–40 лет были достигнуты невиданные успехи в лечении неотложных и терминальных состояний; в развитии методов предоперационной подготовки, анестезиологического обеспечения оперативных вмешательств и способов послеоперационного ведения больных; в терапии онкологических больных и многое другое. Однако проведение инфузионной терапии, которая является достаточно агрессивным по своей сути вмешательством, всегда сопряжено с возможностью развития побочных эффектов или осложнений.

Осложнения инфузионной терапии могут быть разделены на неспецифические и специфические.

К неспецифическим осложнениям могут быть отнесены технологические, технические, гипертонические, гиперосмотические, аллергические и др. Технологические осложнения обусловлены нарушением технологии изготовления инфузионных препаратов, их физико-химическими особенностями (высокая осмолярность, низкое значение pH), материалом и конструкцией приспособлений для проведения инфузий (катетеров, игл, фильтров, систем и т. д.). Технические осложнения связаны с техническими погрешностями, допущенными при выборе или осуществлении венозного доступа, при проведении процедуры ин-

фузии, при уходе за сосудистыми катетерами, усугубляемыми на длительное время. Гипертонические осложнения являются следствием быстрого или избыточного введения жидкости в сосудистое русло. Аллергические осложнения связаны с индивидуальной гиперчувствительностью к любому из компонентов инфузионных растворов.

Специфические осложнения инфузионной терапии связаны с физико-химическими и фармакологическими особенностями групп инфузионных препаратов или отдельных препаратов, а также с развитием специфического иммунного аллергического ответа на компоненты препаратов. Такие аллергические осложнения вплоть до анафилактического шока чаще всего отмечаются при использовании препаратов желатины, белка, крахмала, эмульсий, растворов декстранов и аминокислот.

Неспецифические осложнения инфузионной терапии.

Технологические осложнения. Наиболее часто обусловлены нарушением технологии изготовления инфузионных препаратов. До сегодняшнего дня наиболее часто применяемые растворы (натрия хлорида, глюкозы, натрия гидрокарбоната и др.) производятся в условиях больничных или межбольничных аптек [3]. Условия производства в аптечных условиях отстают от современных требований [4]. В больничных аптеках производят препараты, в основном, со сроком годности 7–30 дней, при этом очень низкого качества, что нередко приводит к осложнениям, среди которых главное место занимают пирогенные реакции. Это объясняется тем, что имеющиеся в аптеках аквадистилляторы, условия их обработки, хранения, забора и подачи воды для инъекций к месту изготовления инфузионных растворов не всегда обеспечивают ее высокое качество как исходного продукта. Пирогенность инъекционных растворов зависит от того, насколько они обсеменены микроорганизмами до стерилизации. Стерилизация освобождает растворы от наличия жизнеспособных микроорганизмов. Однако в растворах остаются мертвые микробные тела и продукты их распада, обладающие пирогенными свойствами благодаря присутствующим в клеточной стенке бактерий липополисахаридам. Одним из путей преодоления этих недостатков является производство растворов в условиях крупных фармацевтических предприятий. Ныне во многих странах функционирует ряд крупных предприятий, специализирующихся на производстве инфузионных растворов по стандартам GMP. Срок годности производимых препаратов достигает 2 лет. Отличие от аптечных форм — гарантированная стерильность, апиrogenность и стабильность растворов. К таким производителям относятся American Pharmaceutical Partners, Inc. (США), B. Braun (Германия), «Юрия-Фарм» (Украина), «Ликвор» (Армения) и др.

Исходные физико-химические показатели некоторых инфузионных препаратов могут способствовать развитию постинфузионных осложнений. Хорошо известно, что низкое значение рН растворов является причиной развития химического флебита [5]. Особенно это касается растворов декстрозы, рН которых колеблется от 3,5 до 6,5. Для профилактики этого осложнения кампания American Pharmaceutical Partners, Inc. выпускает буферированный раствор бикарбоната натрия под названием “Sodium Bicarbonate 4,2 % Neutralizing Additive Solution”, который добавляется к 1000 мл любого из инфузионных препаратов, имеющих кислую реакцию, в результате чего значение рН повышается и приближается к физиологическому уровню [6].

Отдельно стоит проблема осложнений, обусловленных материалом и конструкцией приспособлений для проведения инфузий. В конце 80-х годов, когда ежегодное число внутривенных инфузий в мире стало исчисляться десятками миллионов, количество ангиогенных инфекций в США составляло порядка 300 000 случаев в год [7]. Такая же тревожная ситуация отмечалась и в других странах [8]. Ангиогенные инфекции относятся к так называемым нозокомиальным инфекциям, которые по сей день продолжают оставаться одним из наиболее частых осложнений у госпитализированных больных. Например, в США они являются четвертой по частоте причиной летальности после болезней сердечно-сосудистой системы, злокачественных опухолей и инсультов. В структуре нозокомиальных инфекций ангиогенные инфекции вместе с инфекциями дыхательных путей занимают третье место (10%), уступая место лишь инфекциям мочевыводящих путей и раневой инфекции. При этом летальность от ангиогенных инфекций составляет около 25%, что выше, чем при нозокомиальной пневмонии (10%) [7]. В ходе многочисленных исследований было установлено, что проблема ангиогенных инфекций состоит из двух составляющих: материально-технического фактора и фактора медицинского персонала. Наиболее важным открытием было то, что в развитии ангиогенных инфекций имеет значение материал венозного катетера [9]. Недостаточно гладкая поверхность катетеров, их тромбогенность способствуют адгезии микробов, поэтому катетеры, массово производимые из полиэтилена и поливинилхлорида, особенно уязвимы для микробной колонизации и инфицирования. Было открыто, что в этом смысле наиболее безопасными материалами являются тефлон, силикон и полиуретан. Разработки методов профилактики ангиогенных инфекций продолжаются. Эффективными оказались бактериальные фильтры для инфузионных систем [10]. Разрабатываются катетеры с покрытием или импрегнированием антибиотиками и антисептиками. Наиболее безопасными сегодня признаны методики катетеризации с так называемыми туннельными центральными кате-

терами и полностью имплантированными катетерами [11], для которых создается туннель под кожей и имеется подкожный порт для транскутанного введения иглы от инфузионной системы.

Технические осложнения. Ведущим осложнением, связанным с нарушением техники проведения инфузий, или с фактором медицинского персонала, как уже указывалось, является ангиогенная инфекция. Частота развития инфекции определяется количеством флоры на коже и поэтому зависит от места катетеризации — катетеризация в области нижних конечностей имеет более высокий риск инфекции, чем в области верхних конечностей. Для коротких периферических катетеров правильная обработка рук перед установкой катетера в сочетании с последующим правильным уходом за катетером являются надежной защитой от инфекции. Центральные катетеры несут в себе значительно более высокий риск инфекции, поэтому объем асептики при катетеризации центральных вен должен быть максимальный (шапочка, маска, стерильный халат, стерильные перчатки и широкая обработка операционного поля). Важным этапом было обобщение мирового опыта методов профилактики ангиогенных инфекций в виде Рекомендаций по катетеризации периферических вен и уходу за катетером, вышедших в 1996 г. в США [12]. В 2002 г. были опубликованы исправленные и дополненные Рекомендации, содержащие новые и систематизирующие уже известные данные, интерес к которым быстро возрастает, так как предлагаемые методы связаны с правильным систематическим применением способов профилактики ангиогенных инфекций и не предполагают значительного увеличения материальных затрат [13]. В результате усилий, направленных на повышение безопасности катетеризации сосудов, в конце 90-х гг. количество ангиогенных инфекций снизилось (например, в США — с 300 000 случаев в год до 87 000).

К техническим осложнениям относятся осложнения, связанные с техникой пункции и катетеризации вен, особенно центральных (повреждение грудного лимфатического протока, плевры, легкого, плечевого сплетения и др., воздушная эмболия); осложнения, вызванные неправильным положением катетера (длительное кровотечение из пункционного отверстия в вене, перфорации стенки вены); осложнения, обусловленные длительным нахождением катетера в вене (флеботромбоз, тромбоэмболия легочной артерии).

Осложнениями, связанными с фактором медицинского персонала, являются реакции на введение холодных растворов или растворов, содержащих несовместимые препараты.

К техническим относятся гиперволемические осложнения, проявляющиеся при избыточном введении жидкостей (чрезмерная гемодилюция со значительным снижением концентрации белка, гемоглобина и свертывающих факторов крови; гипертензия в малом круге кровообращения, отек

мозга, анасарка и др.). Осложнения могут развиваться и при введении растворов без учета их осмолярности и значения рН, что приводит не только к нарушению свертываемости крови, развитию тромбозов и кровотечений, но и вызывает тяжелые повреждения внутренних органов [14, 15].

Специфические осложнения.

Кристаллоиды. Вследствие достаточной простоты химического состава кристаллоидных растворов и незначительной молекулярной массы составляющих веществ переносимость этой группы препаратов пациентами довольно удовлетворительная. Для солевых растворов, не содержащих органических анионов, наиболее характерными осложнениями являются нарушения водного обмена, например, отек мозга и легких, ацидоз (изотонический раствор натрия хлорида), гипокалиемия (растворы Рингера, Рингера-Локка) или гиперкалиемия («Трисоль»). Развитие гиперкалиемии возможно и при введении солевых растворов, содержащих органические анионы («Ацесоль», «Хлосоль» и «Квартсоль»).

При использовании растворов декстрозы (глюкозы) могут отмечаться такие побочные эффекты, как гипергликемия, гиперволемиа, острая левожелудочковая недостаточность, фебрилитет. Как уже отмечалось, из-за низких значений рН весьма характерно развитие постинфузионного флебита.

Растворы многоатомных спиртов (маннита и сорбита) обычно переносятся очень хорошо, однако при превышении дозы возможно появление признаков дегидратации (диспепсические явления, галлюцинации и др.), а при передозировке комплексных препаратов на основе сорбита (реосорбилакт, сорбилакт) — алкалоза [2].

Характерными осложнениями препаратов, содержащих аминокислоты (трисамин), являются угнетение дыхания, гипогликемия, гипотензия, тошнота, рвота.

К побочным действиям растворов кристаллических аминокислот относят тошноту, рвоту, озноб, потливость, тахикардию и аллергические реакции, т. е. признаки индивидуальной гиперчувствительности.

Коллоидные растворы. Применение инфузионных препаратов, представляющих собой коллоидные растворы, всегда представляет собой определенную угрозу для пациента и поэтому требует тщательного учета показаний и противопоказаний к их использованию, а также соблюдения дозировки и выполнения правил техники инфузий. Круг проблем, возникших при создании коллоидных препаратов, можно обрисовать следующим образом. Главным требованием к растворам, используемым в инфузионной терапии, является способность поддержания ОЦК, т. е., способность удерживать в сосудистом русле воду и создавать осмотический градиент, направленный на пере-

мещение сюда воды из межклеточного пространства («третьего пространства»). Единственный путь для этого - увеличение массы молекул. Оптимально, чтобы она была сопоставима с молекулярной массой сывороточных альбуминов (около 67000), так как лишь при этом проницаемость сосудистой стенки для вещества очень низка (менее 0,0001 от проницаемости для воды). Однако, с одной стороны, любые ксеногенные молекулы таких размеров могут быть потенциальными гаптенами или антигенами, т. е., аллергенами. С другой стороны, поскольку через гломерулярные мембраны почек свободно фильтруются только молекулы массой до 5000–10000, а при массе более 50000–65000 не проходят вовсе, то в элиминации коллоидных частиц из организма основная нагрузка ложится на ретикуло-эндотелиальную систему (фагоциты печени, селезенки, лимфатических узлов, костного мозга), что может вызвать ее перегрузку и блокировку [2].

Это хорошо иллюстрирует история препаратов на основе поливинилпирролидона. До середины 90-х гг. за рубежом, а в странах СНГ — даже дольше, применялись препараты, содержащие поливинилпирролидоны массой 12600 ± 2700 («Перистой», «Гемодез»). Среди побочных действий этих препаратов отмечали проявления гиперчувствительности — затруднение дыхания, ощущение нехватки воздуха, покраснение лица, снижение артериального давления. К середине 90-х гг. многочисленные исследования показали, что высокомолекулярный поливинилпирролидон при многократном введении вызывает поливинилпирролидоновый тезауризм, связанный с накоплением синтетического полимера в клетках РЭС, проявляющийся тяжелыми повреждениями иммунной системы.

Декстраны не вызывают болезней накопления, так как, в отличие от поливинилпирролидона, при накоплении в клетках РЭС они постепенно подвергаются расщеплению (кислая альфа-глюкозидаза) до декстрозы. Тем не менее, очень серьезным недостатком декстранов, особенно с высокой молекулярной массой, является способность вызывать антителообразование. Этим объясняется достаточно частые (у 60–70% пациентов) аллергические реакции, вплоть до анафилаксии, на повторные введения препаратов [16]. Для предупреждения этого был разработан препарат Декстран-1000 (Антеглюкин, Гаптен-декстран и т.д.), имеющий свойства гаптена, который взаимодействует с антидекстрановым иммуноглобулином G (IgG) без образования устойчивых связей, что не сопровождается образованием иммунных комплексов. Декстран-1000, который в дозе 20 мл вводится перед инфузиями декстрановых препаратов, позволяет снизить частоту тяжелых анафилактических реакций с 1:5000 до 1:85000 случаев на число инфузий.

Другим тяжелым осложнением использования декстранов, резко суживающим показания к его применению, является так называемый «декстра-

новый синдром» (повреждение легких, почек и гипокоагуляция), протекающий по типу ДВС синдрома, в основе которого лежит токсическое действие препарата на эндотелий сосудов [17].

Препараты на основе гидроксиэтилкрахмала (ГЭК) не влияют на РЭС, поскольку ГЭК расщепляются альфа-амилазами крови, а выведение продуктов их распада происходит через почки. К побочному действию относятся все те же аллергические и анафилактические реакции (уртикарные высыпания, кожный зуд, бронхоспазм с затруднением дыхания, отек легких, отек Квинке). Отмечаются также сердечная недостаточность, повышение уровня амилазы в сыворотке крови; на фоне больших доз — коагулопатии (транзиторная пролонгация времени свертывания крови, протромбинового и частичного тромбинового времени), при гемодилюции — снижение уровней общего белка, альбумина, кальция и фибриногена [18].

Высокой частотой осложнений характеризуются белковые препараты. Побочные эффекты все реже используемых препаратов желатина сопоставимы с таковыми у декстранов. Часто наблюдаются выраженные аллергические и пирогенные реакции. Настораживает возможность реологических нарушений: растворы желатина вызывают сладж эритроцитов, повышается вязкость крови, увеличивается время кровотечения, замедляются формирование сгустка и агрегация тромбоцитов, что обусловлено повышенным содержанием в растворах ионов Ca^{2+} . Препараты, содержащие нативные белки плазмы крови (альбумин, протеин и др.) в настоящее время используются редко, главным образом, из-за плохой переносимости (аллергические реакции) и большой вероятности переноса вирусных и иных инфекций (в т.ч. СПИД, гепатиты, сифилис и др.), что связано с особенностями их получения.

Непопулярными у практических врачей являются жировые эмульсии. Побочные эффекты при их применении очень разнообразны и часты. Отмечаются острые реакции, в т.ч. гиперчувствительности: одышка, цианоз, гиперлипидемия, гиперкоагуляция, тошнота, рвота, головная боль, гиперемия лица, гипертермия, усиление потоотделения, озноб, сонливость, боли за грудиной и в пояснице [19]. К поздним реакциям относятся признаки нарушений функции печени и перегрузки РЭС: гепатомегалия, холестатическая желтуха, транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз, тромбоцитопения, лейкопения, спленомегалия, синдром гипергидратации (на-

копление коричневого или, так называемого «внутривенного жирового» пигмента в ретикуло-эндотелиальной системе).

Истинные аллергические осложнения вплоть до анафилактического шока могут иметь место только при введении инфузионных препаратов на основе белков, желатины, крахмала, растворов декстранов и аминокислот.

ВЫВОДЫ

1. Инфузионная терапия — высокоэффективный метод лечения, применяемый при широком круге заболеваний и патологических состояний. Однако, являясь достаточно агрессивным по своей сути вмешательством, она всегда сопряжена с возможностью развития побочных эффектов или осложнений.
2. Осложнения инфузионной терапии во многом обусловлены нарушением технологии изготовления инфузионных препаратов и несовершенством оборудования для инфузий. Очень важным представляется производство инфузионных препаратов в строгом соответствии со стандартами GMP, что возможно исключительно в условиях крупных фармацевтических предприятий, располагающих современным оборудованием и технологиями. Большое значение имеет дальнейшая разработка и усовершенствование инфузионной техники (венозные катетеры, бактериальные фильтры, имплантируемые системы) с использованием биоинертных материалов новых поколений.
3. Для предупреждения инфузионных осложнений нельзя переоценить значение ошибок медицинского персонала. Врачебный персонал должен строго учитывать показания и противопоказания к назначению препаратов инфузионной терапии, особенно коллоидов, избирать адекватные венозные доступы, в совершенстве владеть техникой катетеризации центральных вен. Необходимо повсеместно проводить работу со средним медицинским персоналом по соблюдению Рекомендаций по катетеризации периферических вен и уходу за катетером.
4. Необходимы дальнейшие научные поиски по созданию новых, готовых к применению, инфузионных средств промышленного производства, способных обеспечить максимальный терапевтический эффект на фоне минимальных побочных действий.

ЛИТЕРАТУРА

(в редакции)