

## Are we close to the ideal intravenous fluid?

N. MacDonald<sup>1</sup> and R. M. Pearse<sup>2,\*</sup>

## Приблизились ли мы к идеальному внутривенному раствору?

Перевод И.Р. Черкашиной

---

## Резюме

Подход к внутривенной инфузионной терапии при гиповолемии, может существенно повлиять на исходы пациентов с системным воспалительным ответом после сепсиса, травмы или оперативного вмешательства. В настоящее время нет ни одного внутривенного инфузионного средства, которое отвечает всем критериям, для идеального лечения гиповолемии. Врач должен выбрать лучшее из доступных средств, для каждого пациента и принять решение, когда и как много ввести. Полученные данные из крупного рандомизированного исследования говорят о том, что некоторые коллоидные растворы, в частности коллоиды на основе крахмала, могут быть опасны в некоторых ситуациях, но не понятно, должны ли они быть изъяты из использования полностью. Между тем, кристаллоидные растворы, такие как солевой 0,9% и Рингера лактат используются наиболее часто, но продолжается дискуссия какой из них предпочтительней. Возможно, самое главное, остается неясным, как выбрать оптимальную дозу раствора у разных пациентов и в различных клинических ситуациях. Есть неплохое основание полагать, что и то и другое: неадекватное и чрезмерное введение жидкости, может привести к неблагоприятным результатам, включая повышения риска инфекций и органной дисфункции у пациентов с гиповолемией. В данном обзоре мы суммируем текущие знания по этой теме, определим немало ключевых проблем и некоторые области согласованной передовой практики.

---

В течение последних ста лет, внутривенная инфузионная терапия становилась неотъемлемой частью периоперационной помощи, и все же вопрос об «идеальном» инфузионном растворе остается открытым. Как для врача интенсивной терапии, так и для анестезиолога внутривенная инфузионная реанимация рассматривается основным навыком, которым мы рассчитываем обеспечивать безопасно и эффективно. Несмотря на это, доказательная база по инфузионной терапии остается горячо обсуждаемой темой. В этом обзоре мы исследуем причины, лежащие в основе этих дискуссий и предоставим объективное резюме современных знаний по этой теме. Масштаб этого обзора включает инфузионные растворы при инфузионной реанимации. За исключением раствора альбумина, мы не охватываем применение компонентов крови и использование инфузионной терапии при ограниченных показаниях, таких как черепно-мозговая травма.

## Исторический очерк

В 1831 году, Уильям О'Шоннеси написал в «Ланцет» с целью опубликовать некоторые превосходные и удивительные подробные наблюдения касательно крови, полученные от страдающих холерой. Его сообщение включало подробное описание уменьшения содержания воды, низкую концентрацию бикарбонатов и уремию «...где задержка мочи



была отмечена симптомом». Несколько месяцев спустя, Томас Латта добился некоторого успеха от внутривенного введения солевого раствора и натрия бикарбоната у умирающих жертв холеры в Сандерленде. В другом подробном письме в «Ланцет», он предоставил увлекательный отчет о клиническом ответе на инфузионную терапию. Мы можем проследить историю инфузионной терапии, по мере того как развивалась современная медицина. Хартманн использовал модифицированный солевой раствор Рингера, для регидратации детей страдающих от гастроэнтеритов в 1930 годах, во Второй Мировой Войне польза от внутривенной инфузии, для лечения геморрагического шока была общепризнана. Четыре миллиона бутылок с внутривенными растворами были приобретены армией США за весь этот период. Улучшение результатов, связанных с применением инфузионной терапии, в течение операции боевых ранений, было впоследствии сообщено во время Корейской войны. Улучшение результатов у пациентов остается ведущим фактором в исследованиях инфузионной терапии, которая продолжает выдвигать на первый план важность поиска оптимальной модели и дозы жидкости для каждого конкретного пациента.

### **Физиология**

Важно разделять инфузионную терапию на поддержание водного баланса и инфузионную реанимацию (или восполнение объема). Это необходимо, потому что сравнительно мало обсуждений о терапии поддержании водного баланса. Ежедневная потребность в воде и электролитах хорошо описана и легко доставляется либо энтерально, либо парентерально. Обычно лучше рассматривать восполнение дефицита жидкости после длительного предоперационного голодания, как часть стратегии поддержания водного баланса, рассчитывая воду и электролиты основываясь на массу тела и время с последнего приема. Большинство споров вокруг инфузионной терапии сосредоточено на восполнении гиповолемии или значительной потери жидкости (т.е реанимация инфузией). Подход каждого доктора к реанимации инфузией значительно зависит от убеждений относительно патофизиологии острого заболевания, состояния, характеризующиеся значительной потерей жидкости, а также фармакокинетикой и фармакодинамикой инфузионных средств использованных для восполнения потери. Основными причинами гиповолемии являются обезвоживание, кровотечение, сепсис и системный воспалительный ответ на другие острые заболевания, такие как травма или панкреатит. Патофизиология главных причин гиповолемии резюмирована в **таблице1**. Первоначальная цель реанимации жидкостью является быстрое восполнение циркулирующего объема для восстановления перфузии органов. Однако, гетерогенность острого заболевания приводит к широкой вариации точного характера и объема потерянной жидкости, от цельной крови при остром кровотечении и почти чистой воды, при некоторых формах гастроэнтерита. Реанимация жидкостью, в дальнейшем осложнялась наличием или отсутствием продолжавшейся потерей жидкости и связанной с ней механизмов. Случаи дегидратации, могут быть легким в лечении, в то время как,



продолжающееся кровотечение и необходимость контроля кровопотери, может значительно осложнить реанимацию у потерпевших травматическое повреждение.

**Таблица 1** Краткое изложение основных причин гиповолемии, современного понимания патофизиологии и лечения.

Причина гиповолемии	Пример	Патофизиология	Механизмы потери жидкости	Общие принципы лечения
Дегидратация	Рвота Гастроэнтериты Ожоги	Нормальные механизмы регуляции перегружены	Постоянная потеря воды опережает, механизмы поддержания гомеостаза	Восполнение жидкости, которая будет уходить во внутри- и внесосудистое пространство. Требуется восполнение электролитов
Кровопотеря	Травма Массивное оперативное вмешательство	Повреждение сосудов, приводящее к видимой или скрытой кровопотери	Постоянное кровотечение или недостаточный гемостаз	Восполнение компонентов крови в соотношении 1:1:1, эритроцитарной массой/свежезамороженной плазмой/ тромбоцитов при массивном кровотечении
Сепсис	Пневмония Инфекционный процесс в организме	Инфекция приводит к системному воспалительному ответу	Повышенная проницаемость сосудов, приводит к потере жидкости. Патологическая вазодилатация приводит к гиповолемии	Ранняя целенаправленная терапия является эффективной, как и обычная; чрезмерные инфузии могут оказать нежелательные воздействия
Системный воспалительный ответ	Все выше перечисленное	Воспалительный ответ на любую из описанных выше ситуаций	Повышенная проницаемость сосудов, приводит к потере жидкости. Патологическая вазодилатация приводит к гиповолемии	Ранняя целенаправленная терапия является эффективной, как и обычная; чрезмерные инфузии могут оказать нежелательные воздействия



## **Концепции и неправильные представления в патофизиологии гиповолемии**

### *Жидкостные пространства и фармакокинетика внутривенных растворов*

Внутрисосудистый период полувыведения внутривенной инфузии, изменяется в зависимости от фармакокинетических и фармакодинамических свойств жидкости. Все жидкости перераспределяются в конце концов по всему телу, но более долгий внутрисосудистый период полувыведения может облегчить эффективность инфузионной реанимации. Считается, что раствор декстрозы остается в циркуляции только на короткий период, потому что небольшое количество сахара быстро метаболизируется и свободная вода диффундирует через все жидкостные пространства. Таким образом, не смотря на то что 5% декстроза и другие подобные растворы могут подходить отчасти для расчета поддержания водного баланса, они имеют ограниченную значимость при реанимации жидкостью, где важно поддерживать внутрисосудистый объем. Считается, что натрий, хлориды и другие электролиты составляющие изотонический раствор, помогают удержать воду в циркуляторном русле, в результате эффект восполнения объема длится от 20 до 100 минут, в зависимости от концентрации и количества жидкости. В случае с коллоидными растворами, сообщалось, что длительность эффекта восполнения объема составила 2-5 часов. Однако, важно понимать, что большая часть этих данных основана на теоретических принципах или воздействии жидкости на здоровых добровольцах. Действие внутривенных растворов могут сильно различаться между пациентами и заболеваниями, или эффективность растворов может быть намного меньше, чем отмечалось ранее. Необходимо взвесить теоретические преимущества любой назначаемой жидкости от того, что мы знаем о потенциальном вреде. Важные примеры включают в себя риск коагулопатии, нефротоксичности связанных с раствором гидроксипропилкрахмала и эндокринные влияния на весь организм натрия и хлора, связанные с избытком гипертонических кристаллоидов, такого как 0,9% солевой раствор.

### **Стресс-реакция на травму и хирургическое вмешательство**

Стресс-реакция на оперативное вмешательство и травму - это эволюционный ответ на повреждение, которое предполагает сложное взаимодействие биохимических и гуморальных медиаторов, включающие вазопрессин и ренин-ангиотензиновую систему. В первоначальном ответе, они объединяются для обеспечения удержания жидкости и электролитов, с уменьшением диуреза. Это может быть понято, если признать необходимость восстановления после травмы, прежде чем, человек будет в состоянии искать воду и продукты питания. Этот ответ варьируется между разными пациентами и может быть менее выражен, при минимально инвазивных хирургических методах, где объем повреждения ткани меньше. Требования к поддержанию водного баланса и электролитов, будут снижены после обширного оперативного вмешательства, и это одна из главных причин, почему пациенты уязвимы к перегрузке жидкостью и электролитам, в ранний послеоперационный период. Контроль диуреза, является важным инструментом,



но мы должны осознавать, что физиологическое выведение снижается во время и после операции. У пациентов со здоровыми почками, диурез 0,5 мл/кг/час не должен вызывать беспокойства, в ситуации тщательно контролируемого баланса жидкости и электролитов. Назначенные инфузии, тщательно обдуманые с учетом индивидуальных особенностей пациента и ежедневно просмотренные опытными врачами, уменьшают вред.

### **Секвестрация жидкости в «третье пространство»**

На протяжении многих лет, анестезиологов учили, что большие объемы жидкости уходят во внеклеточное пространство, в течение операции. Так называемая потеря в «третье пространство», считалась широко распространенной причиной гиповолемии. Однако, подробные расчеты показали, что эти и другие неощутимые потери жидкости, такие как испарение с открытых внутренних органов, были значительно завышены. Вследствие введения больших объемов инфузии происходит накопление жидкости в интерстиции (отек тканей), которое может привести к ухудшению состояния пациента. В настоящее время кажется возможным, что наблюдаемые потери жидкости могут быть приписаны, повышенной проницаемости капилляров, обусловленное системным воспалительным ответом на хирургическое вмешательство.

### **Эндотелиальный гликокаликс**

Открытие эндотелиального гликокаликса показало, что движение жидкости в сосудистой системе человека гораздо сложнее, чем первоначальное описание Старлинга о движении жидкости через стенки кровеносных сосудов. Гликокаликс состоит из гликопротеинов, связанных с люминальной поверхностью сосуда со стороны эндотелия, обеспечивая полупроницаемую мембрану между циркулирующей кровью и поверхностью клетки. Гликокаликс имеет несколько важных функций, особенно при иницировании воспаления тканей, но он также играет ключевую роль в регуляции проницаемости сосудов. В состоянии здоровья гликокаликс функционирует, как барьер для крупных молекул, но при заболеваниях гликокаликс может быть серьезно поврежден, особенно при активных воспалительных состояниях таких как: сепсис, травма и оперативное вмешательство. При повреждении, прохождение жидкости и более крупных молекул не регулируется, и происходит потеря жидкости из микроциркуляторного русла.

### **Теоретические свойства идеальной жидкости**

Концепция «идеальной» жидкости - популярная тема для обучения и экзаменов по анестезиологии. Острое заболевание будет определять характер потерянной жидкости, от цельной крови до почти чистой воды. Таким образом, «идеальная» жидкость также будет изменяться в зависимости от пациента, данное обстоятельство не совсем понятно врачам, которые ищут универсальную инфузионную терапию. Идеальная жидкость для восполнения объема должна оставаться во внутрисосудистом пространстве в течение нескольких часов. Химический состав должен быть похож на внеклеточную жидкость, и



любые компоненты должны легко метаболизироваться и выводиться из организма. Жидкость должна быть безопасной, стерильной и не вызывать аллергических реакций, органной токсичности или других побочных эффектов. С практической точки зрения, мы можем также хотеть, чтобы жидкость легко транспортировалась и хранилась, была проста в введении и имела невысокую цену. Читатель по достоинству оценит, что такой жидкости еще нет.

Жидкости, которые используются в периоперационном периоде, обычно принадлежат к классу кристаллоидов и коллоидов. Кристаллоиды в свою очередь подразделяются на гипертоническую, гипотоническую и изотоническую (или сбалансированную) жидкости. Солевой раствор 0,9% (также называемый нормальным физиологическим раствором) является наиболее часто используемым в виде гипертонического раствора. Гипотонический растворы, такие как 5% декстроза и 0,45% физиологический раствор являются в основном подходящими для поддержания водного баланса, а не для реанимации. Жидкость, разработанная Хартманом из раствора Рингера можно назвать изотонической или «сбалансированной», и многие коммерчески доступные жидкости разработаны на его основе. Хотя эти растворы наиболее близки к физиологической норме, ни один не идентичен плазме. Коллоиды состоят из больших молекул, растворенных в кристаллоидном растворителе. Первый коллоид, который использовался при периоперационном периоде, был раствор альбумина, выделенный из собственной крови. Считается, что высокое онкотическое давление молекул коллоидов, оставляет раствор в сосудистом русле длительное время, обеспечивая более эффективную реанимацию с меньшим объемом жидкости. В слепых исследованиях, клиницисты действительно предписывают меньшие объемы раствора коллоидов по сравнению с кристаллоидами. Однако, если эндотелиальный гликокаликс повреждается острым воспалительным ответом, внутрисосудистый период полувыведения может быть ненамного больше, чем у кристаллоидных растворов. Существует множество различных коллоидных растворов, но сукцинированные желатины, гидроксипропилкрахмал и раствор человеческого альбумина, составляют подавляющее большинство назначаемых коллоидов. В **таблице 2** собраны большинство обычно используемых жидкостей и их состав.

**Таблица 2.** Обычно используемые растворы. Обратите внимание, что использование различных растворов широко варьируется между странами.

Инфузионный раствор	Категория	Химический состав	Применение	Примечание
Рингера лактат/ раствор Хартмана	Изотонический кристаллоид	Na <sup>+</sup> 130 ммоль/л <sup>-1</sup> Cl <sup>-</sup> 109 ммоль/л <sup>-1</sup> Лактат 28 ммоль/л <sup>-1</sup>	Как для реанимации, так и для поддержания водного баланса	Состав может незначительно отличаться, между различными коммерческими



				продуктами. Лактат метаболизируется до бикарбоната.
<b>Плазма-Лит</b>	Изотонический кристаллоид	K <sup>+</sup> 4 ммоль/л <sup>-1</sup> Ca <sup>2+</sup> 2 ммоль/л <sup>-1</sup> Na <sup>+</sup> 140 ммоль/л <sup>-1</sup> Cl <sup>-</sup> ммоль/л <sup>-1</sup> Ацетат 27 ммоль/л <sup>-1</sup> Глюкоз 23 ммоль/л K <sup>+</sup> 5 ммоль/л Mg <sup>2+</sup> 1,5 ммоль/л	Как для реанимации, так и для поддержания водного баланса	Цель - как можно лучше имитировать «нормальную физиологию»
<b>Физиологический раствор</b>	Гипертонический кристаллоид	Na <sup>+</sup> 154ммоль/л <sup>-1</sup> Cl <sup>-</sup> 154 ммоль/л <sup>-1</sup>	Все еще широко используется в качестве инфузионной реанимации Является заменимым в некоторых ситуациях более физиологическим раствором	Метаболический ацидоз при длительном использовании
<b>5% глюкоза</b>	Гипотонический кристаллоид	Глюкоза 50 г/литр <sup>-1</sup>	Является частью режима поддержания водного баланса. Используется для регидратции	Злоупотребление приведет к гипонатриемии
<b>5% глюкоза в 0,45% солевом растворе</b>	Гипотонический кристаллоид	Na <sup>+</sup> 77ммоль/л <sup>-1</sup> Cl <sup>-</sup> 77ммоль/л <sup>-1</sup> Глюкоза 50 г/литр <sup>-1</sup>	Является частью режима поддержания водного баланса. Используется для восполнения углеводов и электролитов	Доступно различное процентное содержание глюкозы, в различных концентрациях солевого раствора.
<b>Желатин</b>	Коллоид на основе желатина	Na <sup>+</sup> 151ммоль/л <sup>-1</sup> Cl <sup>-</sup> 103 ммоль/л <sup>-1</sup> K <sup>+</sup> 4 ммоль/л <sup>-1</sup> Ca <sup>2+</sup> 1 ммоль/л <sup>-1</sup> Mg <sup>2+</sup> 1 ммоль/л <sup>-1</sup> Ацетат 24 ммоль/л <sup>-1</sup> Желатин 40 г/литр	Инфузионная реанимация	Состав варьируется между производителями. Движение в направлении компонентов жидкости, которая становится все более физиологической. Частота анафилаксии становится меньше, чем мы думаем.
<b>ГЭК</b>	Коллоид на основе крахмала	Na <sup>+</sup> 154ммоль/л <sup>-1</sup> Cl <sup>-</sup> 154 ммоль/л <sup>-1</sup> Крахмал 60 г/литр	Инфузионная реанимация	Запрещен к применению у пациентов в критическом состоянии, во многих странах
<b>5% альбумин</b>	Производный продукт крови	Альбумин 50 г/литр Na <sup>+</sup> 154ммоль/л <sup>-1</sup>	Инфузионная реанимация в определенных ситуациях	Доступны различные составы





## **Дискуссия: выбор правильного типа жидкости для реанимации**

### *Кристаллоидные растворы*

Кристаллоиды традиционно классифицируются на гипертонические, изотонические и гипотонические растворы, которые сопоставимы с составом плазмы. Большинство гипертонических растворов в общем использовании имеют немного более высокую осмотическую нагрузку, чем плазма, за исключением гипертонических солевых растворов, используемых в нейрокритическом периоде для контроля повышенного внутричерепного давления. Раствор Хартмана и похожие сбалансированные растворы широко используются в анестезиологии и интенсивной терапии, хотя 0,9% солевой раствор также популярен во многих странах. Выбор 0,9% солевого раствора дискуссионен, потому что высокие концентрации натрия и хлорида ( $154 \text{ ммоль/литра}^{-1}$ ) приводят к перегрузке соли и гиперхлоремическому ацидозу. Это может происходить реже с любым раствором, содержащим высокие дозы электролитов, включающих популярные коллоидные растворы. Однако в настоящее время имеются лишь косвенные доказательства того, что это явление приводит к необратимым повреждениям.

### **Коллоиды**

Множество различных внутривенных коллоидных растворов с широким спектром свойств, были разработаны для клинической практики. Однако, большинство из них не используется. Человеческий раствор альбумина, гидроксиэтилкрахмал и сукцинированные желатины, являются единственными разновидностями коллоидных растворов, которые все еще широко применяются, и их значимость в клинической практике горячо обсуждается. Испытания CHEST и 6S предоставили очень качественные данные, о влиянии гидроксиэтилкрахмала на пациентов в критическом состоянии. Оба испытания включали два активных препарата, сравнивающих растворы крахмала и кристаллоиды, и неэтично было бы отказаться от реанимации инфузией, как «управляемой» терапией. Совокупность результатов этих исследований говорит о том, что растворы крахмала связаны с высоким процентом острого почечного повреждения, требующего заместительной почечной терапии, что может привести к более высокому проценту летального исхода. В США растворы гидроксиэтилкрахмала больше не имеют лицензии на использование у больных в критическом состоянии и пациентов с почечной недостаточностью, тогда как в Великобритании они полностью запрещены. Однако, Европейское Агентство Лекарственных средств, разрешало постоянное использование этих растворов при лечении кровопотери у хирургических пациентов и пациентов с серьезными травмами. В систематическом обзоре не выявлялась высокой смертности, связанной с растворами гидроксиэтилкрахмала у хирургических пациентов, но это также не предполагает его абсолютной пользы. Планируется провести многоцентровые



исследования для подтверждения безопасности этих растворов с целью применения при кровопотерях у пациентов с хирургическими и травматологическими операциями, но многие доктора скептически относятся к этой стратегии. Сукцинированные желатины недоступны во всех странах из-за данных, свидетельствующих о высокой частоте анафилаксии. Однако, в одном недавнем крупном исследовании целенаправленной гемодинамической терапии, не было выявлено случаев анафилаксии, несмотря на широкое использование этих растворов в ходе исследования. Нам неизвестны какие-либо недавние крупные исследования, конкретно оценивающие растворы желатина, но склонность к общему интересу касательно вреда коллоидных растворов, может ограничить противовес для прагматических исследований, необходимых для подтверждения безопасности и эффективности.

### **Альбумин**

Использование альбумина лучше, что подтверждается опубликованными данными клинических испытаний. Испытание SAFE подтвердило, что 4% альбумин был эквивалентен физиологическому раствору с точки зрения безопасности и клинических исходов среди пациентов в критическом состоянии, и испытание ALBIOS продемонстрировало, что процент выживаемости среди пациентов, страдающих сепсисом и септическим шоком, не отличается. Обновленный Кокрановский систематический обзор испытаний раствора альбумина, все еще включает в себя очень разнородную выборку испытаний, многие из которых являются небольшими и методологически низкими. Этот обзор включает исследования 1970-х годов с возможно существенной необъективностью и поэтому мы не будем отдавать предпочтение его выводам в клинической практике.

### **Дискуссия: выбор правильной дозы для инфузии**

#### *Определенный режим или то, что обычно принято*

Хотя мы можем долго обсуждать выбор реанимационной жидкости, различия в результатах, достигнутых с применением обычно используемых растворов, часто являются незначительными. В крупных исследованиях относительное снижение риска между 10 и 20% считается важным, так как абсолютное снижение риска всего 1%. Действительно, целью крупных, простых испытаний является выявление небольших, но важных различий в результатах между альтернативными методами лечения. На мировом уровне накопленная польза для пациента, от реализации таких доказательств отражается в постепенном и устойчивом снижении смертности в контрольной группе, крупных испытаний. Клинические испытания зачастую демонстрируют значительные вариации в объеме инфузии между пациентами, имеются доказательства различий на институциональном уровне, которые трудно объяснить, основываясь только на группах статистически схожих пациентов. Эти различия являются вероятно доминирующим



фактором в профиле побочных эффектов, испытываемых отдельными пациентами. Не все побочные эффекты инфузионной терапии связаны с дозой, но все же большая часть. Если разногласия двух врачей в обычной практике приводят к тому, что один дает на 50% больше жидкости, чем другой, то пациенты, находящиеся на их попечении, могут испытывать существенную разницу во вреде, который перевешивает любые различия в видах используемых жидкостей. Тем не менее, даже различия в результатах между клиницистами будет трудно идентифицировать в повседневной практике, потому что они в свою очередь намного меньше, чем разница между пациентами. Примечательно, что отсутствует четкое руководство по дозированию инфузий в фармакологических справочниках. Наше общество должно признать, что в повседневной практике варианты инфузионной терапии, не все являются подходящими, а некоторые будут причинять вред.

### **Хронические заболевания**

С возрастом, охват сопутствующими заболеваниями увеличивается среди населения. Это проявляется у пациентов не только с прогрессирующими заболеваниями сердца и почек, но также с нарастанием исходной когнитивной дисфункции и астении. На сегодняшний день, нет четкой согласованности в отношении лучшей инфузионной терапии для пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями, у которых есть риск дисфункции более чем одного органа. Для таких пациентов важно, вовремя определить и согласовать специфическую инфузионную стратегию, и придерживаться её всей бригадой, ответственной за пациента в периоперационном периоде.

### **Ограничивающая или либеральная инфузионная терапия**

Стресс-реакция на оперативное вмешательство, травму или критическое состояние приведет к удержанию соли и воды. Следовательно, такие пациенты должны получать меньший объем инфузии для поддержания водного баланса в течение всего периода ответа. Неофициальные данные говорят о том, что большинство пациентов получают больше жидкости, чем им необходимо. Поэтому «ограничительный» подход к инфузионной терапии является более привлекательной концепцией. Существует обширная литература, в которой сравниваются ограничительные и либеральные режимы инфузии во время и после операции, но с противоречивыми результатами. Большая часть этого очевидного противоречия может быть объяснена различиями в используемых алгоритмах инфузии. Режимы, описанные как ограничительные в одном испытании, будут соответствовать определению либеральных в другом. Большинство алгоритмов были разработаны на основе экспертного заключения, а не экспериментального наблюдения, но мнения экспертов могут быть предвзятыми и зачастую сильно различаться. Основная загвоздка современных алгоритмов ограничительной инфузионной терапии является то, что они объединяют поддержание водного баланса и реанимацию в единый алгоритм, основанный на массе тела. Назначение инфузии для поддержания водного баланса является несложным и действительно должно определяться массой тела (**таблица 3**).



Однако оптимальная доза инфузионной реанимации будет иметь слабую связь с массой тела и должна прежде всего определяться физиологией. Тем не менее, концепция ограничительного подхода к инфузионной терапии является полезной, и рекомендации Великобритании в отношении послеоперационной поддерживающей терапии поощряют такой подход.

**Таблица 3.** Руководство по инфузионной терапии основанное на протоколах Национального института здравоохранения и совершенства медицинской помощи и заявлениях Международной группы по оптимизации инфузий. \*Окончательные целевые параметры гемодинамики не установлены. Большинство алгоритмов определяют конечные точки либо сердечного выброса, либо ударного объема, хотя динамические параметры, такие как изменения пульсового давления, тоже использовались.

Тип инфузионного раствора	Доза для поддержания		Доза для реанимации		Побочные эффекты
	Интраоперационно	Постоперационно	Интраоперационно	Постоперационно	
<b>Солевой 0,9%</b>	1мл/кг/час	1мл/кг/час	200-300мл Болюсно Титровать до целевых гемодинамических показателей*	200-300мл Болюсно Титровать до целевых гемодинамических показателей*	Гиперхлоремический метаболический ацидоз Гипернатриемия
<b>«сбалансированный» раствор</b>	1мл/кг/час	1мл/кг/час	200-300мл болюсно Титровать до целевых гемодинамических показателей*	200-300мл болюсно Титровать до целевых гемодинамических показателей*	Гипернатриемия
<b>Гипотонический раствор</b>	1мл/кг/час	1мл/кг/час	Не рекомендовано	Не рекомендовано	Гипонатриемия
<b>Коллоиды на основе желатина</b>	Не рекомендуется	Не рекомендуется	200-300мл болюсно Титровать до целевых гемодинамических показателей*	200-300мл болюсно Титровать до целевых гемодинамических показателей*	Анафилаксия. И другие связанные с введением жидкости
<b>Коллоиды на основе крахмала</b>	Не рекомендуется	Не рекомендуется	200-300мл болюсно Титровать до целевых гемодинамических показателей*	200-300мл болюсно Титровать до целевых гемодинамических показателей*	Нейротоксичность, Коагулопатии И другие связанные с введением жидкости



## **Алгоритмы управляемые сердечным выбросом или «целенаправленная терапия»**

Одним из возможных решений задачи поиска оптимальной дозы реанимационной жидкости, является использование мониторинга сердечного выброса для управления введением инфузий и инотропных препаратов, как часть алгоритма гемодинамической терапии. Множество терминов было использовано для описания этой методики, включая целенаправленную терапию, оптимизацию жидкости и непрерывную потоковую терапию. Показано, что этот терапевтический подход видоизменяет воспалительные пути, улучшает перфузию и оксигенацию тканей. Важно отметить, что современные алгоритмы инфузии для управления сердечным выбросом, не применяют, как конечный гемодинамический результат, который должен быть достигнут независимо от обстоятельств. Вместо этого они используют гемодинамический мониторинг, с целью информирования инфузионной терапии о достижении физиологического ответа. Эта информация может быть использована, как предиктор более точного прогнозирования того, будет ли полезной реанимация инфузией в дальнейшем. Использование алгоритмов, нацеленных на мониторинг сердечного выброса, было рекомендовано в отчете подготовленном Центрами обслуживания систем Medicare & Medicaid в США и Национальным Институтом здравоохранения и усовершенствования медицинского обслуживания в Великобритании. Однако основная часть доказательной базы состоит из небольших испытаний, и этого недостаточно для разрешения разногласий относительно потенциального вреда, связанного с избытком жидкости, травмой миокарда и инвазивными методиками мониторинга. Недавние результаты крупнейшего исследования, не подтвердили клиническую значимость такого подхода, который возможно, связан с отсутствием статистической поддержки; но это исследование представило важные данные, о том, что такой подход к лечению является безопасным. Представляется вероятным, что управляемый сердечный выброс с помощью инфузионной терапии окажет наибольшую пользу пациентам с дефицитом жидкости, которую трудно оценить. Это может объяснить более сильную связь о пользе при обширной хирургии кишечника, тогда как доказательства эффективности в сосудистой хирургии намного слабее.

### **Гемодинамические целевые показатели**

Несколько гемодинамических целевых показателей использовались в попытках объективно оптимизировать доставку жидкости. Перед установкой катетера легочной артерии были предложены такие точки отсчета, как диурез, состояние периферической перфузии и время капиллярного наполнения. Мало того, что интерпретация клинических данных весьма вариативна, к тому же различие физиологического ответа организма на такой стресс, как хирургическое вмешательство, травма и сепсис, делают эти переменные ненадежными для руководства инфузионной терапией, хотя они могут использоваться для подстраховки при отсутствии более объективных параметров. Центральное венозное



давление (ЦВД) если оно доступно, обычно использовалось для инфузионной терапии в больнице, но исследования показали, что ни ЦВД, ни изменения в ЦВД точно не прогнозируют ответа на инфузионную терапию. Центральное венозное давление больше не является первой линией в области инфузионной терапии, хотя оно может быть использовано при отсутствии других методик. Введение катетера легочной артерии позволило точно измерить сердечный выброс и ударный объем среди других показателей, такой контроль изначально использовался для управления инфузионной терапией при обширных хирургических вмешательствах и у пациентов в палатах интенсивной терапии. Предложение о том, что катетеризация легочной артерии была связана с вредом, привело к сокращению ее использования, и, хотя в двух последующих документах не было представлено никаких различий в результатах, связанных с применением катетеризации легочной артерии, эта технология в значительной степени была заменена менее инвазивным мониторингом, который выводит гемодинамические показатели, включая сердечный выброс и ударный объем. Большинство алгоритмов инфузионной терапии теперь используют ударный объем, а не сердечный выброс в качестве конечной цели при инфузиях. В последнее время динамические параметры, такие как изменение пульсового давления и изменение систолического объема, использовались в качестве показателей чувствительности пациента к инфузионной терапии.

### **Прогнозирование ответа на инфузионную терапию**

Большой интерес вызвали так называемые «динамические показатели ответа на инфузию», такие как, изменение пульсового давления и изменение систолического объема. Эти показатели отражают изменение сердечного выброса во время дыхательного цикла и дают понять, отвечает ли пациент на инфузионную терапию или нет. Однако данные показатели следует интерпретировать с осторожностью. Спонтанная вентиляция, нерегулярный сердечный ритм или частые экстрасистолы, пневмоперитонеум и вентиляция с недостаточным объемом, могут повлиять на точность прогноза изменения пульсового давления и изменения систолического объема. Основное значение этих показателей может являться ориентиром для того, чтобы не назначать жидкость. Навряд ли у пациента будет значительная гиповолемия, когда значение любого показателя составят <5%, даже при наличии спонтанной вентиляции или нерегулярного ритма.

### **Введение инфузии по «замкнутому циклу»**

Появилась интересная технология в этой области, представленная автоматизированной системой с «замкнутым циклом» управления инфузией, которая использует компьютерное программное обеспечение для интерпретации гемодинамических физиологических показателей, посекундно определяя оптимальную скорость введения жидкости. Такие технологии прошли проверку на стадии концепции и в настоящее время проходят испытания в клинических условиях. Пациенты могут получать сопоставимые



количества жидкости при движении по замкнутой системе, в то время как, тратится больше времени для оптимизации гемодинамики по целевым показателям. Это захватывающая разработка, но мы должны избегать ошибок предыдущих исследований в области инфузионной терапии и обеспечить надежную оценку безопасности и эффективности «замкнутого цикла», прежде чем приступать к более крупным клиническим испытаниям эффективности.

## **Определили ли клинические исследования безопасную и эффективную инфузионную терапию?**

### *Проблемы исследования жидкости*

Некоторые критики обсуждают ценность крупных многоцентровых исследований, которые зачастую не подтверждают клиническую эффективность исследований. Это может быть из-за многочисленных проблем, связанных с проектированием и завершением испытания для предоставления высококачественных данных. Клинические испытания инфузионной терапии очень неоднозначны, потому что они предназначены для ответа на разные вопросы у разных пациентов. В ходе испытаний используются различные клинические исходы, начиная с целевых параметров безопасности и пояснения механизмов, до исходов, ориентированных на пациентах, таких как заболеваемость и смертность. Зачастую бывает трудно распознать простую четко определенную популяцию, которая может легко поддаваться инфузионной терапии. Показания к инфузии и ее дозировки почти всегда субъективны, что делает пробное стандартизированное вмешательство затрудненным и добавляет в дальнейшем изменения. Это особая проблема, когда множество рандомизированных исследований инфузионной терапии были проведены только в одной больнице, где клиническая практика может не полностью отразить более широкие международные стандарты. Эти различия могут затруднить сравнение исследований. Во многих случаях, тем не менее, рандомизированные исследования потерпели неудачу, потому что исследователи не сформулировали соответствующий вопрос или не спроектировали испытание, либо и то, и другое. Наше понимание цели крупных испытаний также может быть недостаточным. Цель клинической эффективности (или прагматического) исследования состоит в том, чтобы сбалансировать преимущества лечения, которое показало себя перспективным в исследованиях с меньшей эффективностью, с практическими преимуществами широкого применения в клинической сфере. Поэтому очень важно, чтобы мы не продвигались до крупных клинических испытаний эффективности до тех пор, пока испытания на эффективность не установили надежную биологическую основу для нашей стратегии лечения в определенной популяции пациентов. Клинические исследования эффективности должны быть сосредоточены на небольшом числе клинических исходов, которые могут быть реально изменены с помощью исследования терапии и имеют непосредственное отношение к пациентам. Клинические испытания эффективности не



предназначены для расширения знаний в новых областях, но увеличивают подспорье клинических данных по существующему вопросу. Хорошо продуманные и хорошо сконструированные клинические испытания эффективности улучшают терапию пациентов независимо от результатов, они доказывают ценность некоторых видов лечения, демонстрируют предельную выгоду одних и, следовательно, указывают на недостатки других, а также подтверждают важность вреда, который ранее считался несущественным. Результаты успешных многоцентровых испытаний могут принести большую ценность, чем азарт.

### **Неправильное толкование полезных исследований**

Клиницисты обычно оспаривают данные результатов исследований, не из-за ограничений в конструкции исследования, а вследствие несоответствия их собственного предшествующего взаимопонимания и базы знаний. В анестезии и интенсивной терапии мы учим инфузионную терапию с самого начала нашей карьеры. Не необоснованно, мы твердо верим в наше собственное понимание темы. Однако эти физиологические основы могут быть устаревшими и неточными и зачастую широко различаются между врачами. Иногда результаты высококачественных исследований могут сильно оспаривать наши убеждения. Мы делаем акцент на определенный вред, но игнорируем другой. Мы должны научиться принимать неожиданные или даже нежеланные результаты крупных испытаний, которые были хорошо разработаны и проведены. Вместо того, чтобы отклонять результаты, которые мы не можем объяснить, мы должны стремиться выявлять и понимать альтернативные механизмы, с помощью которых инфузии могут приносить пользу или вредить пациентам. Мы также должны быть готовы признать, что некоторая польза или вред не так важны, как мы думали раньше.

### **Понимание потребности в внутривенной жидкости**

К сожалению, нет ни одного идеального препарата для инфузионной терапии, как в общей, так и в конкретных ситуациях. Кажется, легко указать на недостатки в любом конкретном подходе к назначению жидкости, но все труднее определить лучшее клиническое применение. Есть ли надежда на гармонию в клинической практике? Ключ к безопасному назначению жидкости может иметь гораздо тесную связь с общими принципами, чем с более детальными подробностями. Несмотря на неопределенность в отношении многих наших выводов, остаются некоторые простые разногласия что можно, что нельзя, которые могут способствовать безопасному и эффективному ведению пациентов. Они приведены в **таблице 4**





**Таблица 4.** Некоторые ключевые моменты, которые могут помочь обеспечить безопасное назначение внутривенных растворов.

Главные вопросы	Объяснения
<b>Собственно ваш вопрос</b>	Никто не имеет ответов на все. Безопасное назначение лекарств подразумевает признание того, что наше клиническое решение может быть ошибочным, поэтому мы можем изменить стратегию в лучшую сторону, если это необходимо.
<b>Ситуация</b>	Ситуация является ключевой. Пациенты обычно нуждаются в дополнительной жидкости во время и в начале, после обширной операции. В последующие дни обычно требуется меньше стандартной поддерживающей дозы. Аналогичный принцип применяется к тяжело больным пациентам.
<b>Нужно ли им это?</b>	Почему вы назначаете жидкость? Рассмотрите каждый показатель отдельно, даже если вы управляете инфузией. Это особенно касается инфузионной терапии для поддержания и реанимации. Вазоактивные препараты могут быть лучшей терапией для вазодилатации, связанной с анестезией.
<b>Доза</b>	Доза жидкости, которую вы даете, скорее всего, будет более значимой, чем тип жидкости. Стремитесь назначить самую низкую эффективную дозу.
<b>Наблюдение</b>	Если пациент действительно нуждается в инфузии, необходимо продолжить наблюдение. Многие ошибки в назначении жидкости связаны с неспособностью адаптировать инфузионную терапию к потребностям пациента.

Основные данные по инфузионной терапии все еще будут обсуждаться в течение нескольких лет, а «идеальная» жидкость остается неуловимой. Мы не близки к идеальному внутривенному раствору, и учитывая сложность и неоднородность состояний болезни, вряд ли появится идеальная жидкость для каждой конкретной ситуации. Тем не менее мы знаем, что подход к инфузионной терапии при гиповолемии, может существенно повлиять на исходы пациентов. Лучшая практика будет включать в себя использование различных инфузионных растворов, с осторожностью выбранных для каждого конкретного случая. Мы продолжаем использовать крупные и простые испытания, для исследования относительного достоинства различных растворов и различных методик подбора дозы. Тем временем мы должны помнить, что недостаточное и чрезмерное введение жидкости может привести к неблагоприятным исходам у пациентов с гиповолемией. Существует несколько принципов безопасного назначения, которые позволят нам, быть уверенным в том, что мы оказываем наилучшую помощь нашим пациентам.

