Л.П. Чепкий, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и интенсивной терапии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, г. Киев

Периоперационная инфузионная терапия: в поисках оптимального препарата

Инфузионная терапия при больших и/или длительных хирургических вмешательствах является неотъемлемой и важной частью анестезиологического пособия. У пациентов хирургического профиля в критическом состоянии, которым не проводилась адекватная и своевременная инфузионная терапия, некорригированная гиповолемия является одной из основных причин летального исхода. В то же время необходимо осознавать, что этот серьезный инструмент анестезиолога-реаниматолога может обеспечить оптимальный лечебный эффект только при соблюдении двух условий: врач должен четко понимать цель применения препарата и иметь представление о механизме его действия. В данной статье постараемся определить критерии выбора оптимального препарата для периоперационной инфузионной терапии.

Цель и задачи инфузионной терапии в периоперационном периоде

Основная цель инфузионной терапии – коррекция нарушений гомеостаза. Это определяет ее основные задачи: восполнение объема циркулирующей крови (ОЦК) 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.

При большинстве хирургических вмешательств имеет место гиповолемия, обусловленная прежде всего интраоперационной кровопотерей, а также, в некоторой степени, ограничением употребления пищи и воды непосредственно перед операцией и перспирацией жидкости из зоны операции. Периоперационная гиповолемия вызывает снижение органной перфузии и нарушения микроциркуляции, что приводит к существенному увеличению частоты послеоперационных осложнений и смертности больных. Поэтому поддержание эффективного ОЦК признано приоритетной задачей инфузионной терапии в периоперационном периоде.

Коллоиды или кристаллоиды?

Для восполнения потери жидкости посредством инфузионной терапии используют кристаллоидные и коллоидные растворы. Первые представляют собой водные растворы ионов и низкомолекулярных веществ (например, глюкозы), а вторые содержат высокомолекулярные вещества – белки и полисахариды.

Единого мнения о том, какие растворы следует назначать хирургическим больным, нет. И, в принципе, однозначного решения быть не может, поскольку в разных клинических ситуациях необходимы разные схемы инфузионной терапии. Тем не менее следует признать, что в периоперационном периоде применение коллоидных растворов в целом более предпочтительно, чем кристаллоидных. Аргументы в пользу этого утверждения следует искать в патофизиологии водно-электролитного баланса в периоперационном периоде.

Так, при принятии решения об объеме и качественном составе инфузионной терапии следует учитывать различие между дегидратацией и гиповолемией. Эти состояния требуют разных терапевтических подходов. Обезвоживанием называют дефицит жидкости во внутриклеточном секторе, обусловленный повышенными потерями воды с мочой, перспирацией и голоданием, а гиповолемией – острый дефицит внутрисосудистого объема крови, сопровождающийся снижением сердечного выброса. С мочой и перспирацией теряется жидкость, свободная от коллоидов, и в большинстве случаев эти потери компенсируются перераспределением между внутрисосудистым и внесосудистым пространством. Острая гиповолемия развивается вследствие потери не только жидкости, но и коллоидов (прежде всего белков плазмы), что приводит к снижению онкотического давления крови. Потери жидкости во время операции, при травме и септическом шоке затрагивают в первую очередь внутрисосудистый компартмент. И если при дегидратации основным терапевтическим подходом является применение кристаллоидных растворов, которые успешно восполняют и компенсируют дальнейшие потери внесосудистого сектора, то при острой гиповолемии такая инфузия может приводить к формированию интерстициального отека. Это объясняется тем, что кристаллоиды свободно проникают через сосудистый барьер, то есть перемещаются между интерстициальным и внутрисосудистым пространством. Только пятая часть от введенного внутривенно объема остается в сосудистом русле, поэтому с помощью кристаллоидов значительно сложнее компенсировать острую гиповолемию. При неповрежденном сосудистом барьере требуется в 4 раза больший объем кристаллоидов для достижения сопоставимых с коллоидами объемных эффектов. Значительно больший объем инфузии при применении кристаллоидов ассоциируется с повышением риска развития таких осложнений, как респираторный дистресс-синдром, отек головного мозга и абдоминальный компартмент-синдром у пациентов с тяжелой травмой, а также способствует развитию гиперхлоремического ацидоза. С учетом вышеперечисленного основную задачу периоперационной инфузионной терапии можно сформулировать следующим образом: поддержание эффективного внутрисосудистого объема без избыточного увеличения объема интерстициальной жидкости. Поэтому для коррекции острой гиповолемии целесообразно применение инфузионных средств, которые удерживаются во внутрисосудистом секторе, поддерживают онкотическое давление крови и препятствуют развитию интерстициального отека. Данными свойствами обладают коллоидные растворы. При этом в некоторых ситуациях оправдано их назначение в качестве монотерапии, а в ряде других – в комбинации с кристаллоидами.

В целом показания для применения этих двух классов инфузионных средств можно определить так:

I. Кристаллоиды:

– Восполнение потерь внеклеточной жидкости.

– Базовая инфузия во время хирургических вмешательств.

– Коррекция умеренной гиповолемии.

II. Коллоиды:

– Коррекция гиповолемии при острой кровопотере, шоке, травме, ожогах и сепсисе.

– Нормоволемическая гемодилюция.

– Предотвращение развития гиповолемии и снижение кровопотери при спинальной и эпидуральной анестезии.

– Заполнение аппаратов для искусственного кровообращения.

– Экстракорпоральные процедуры возмещения плазмопотери.

Следует отметить, что опасения по поводу вероятности развития отека легких на фоне применения коллоидных растворов при повышенной проницаемости легочных капилляров оказались необоснованными, поскольку онкотическое давление плазмы и легочного интерстиция одинаково.

Влияние на гемостаз

При длительных хирургических вмешательствах, когда объем и качество инфузионной терапии имеют принципиально большое значение, а также у пациентов с заболеваниями крови необходимо учитывать влияние инфузионных растворов на систему гемостаза.

В настоящее время известно несколько механизмов гемостазиологического действия инфузионных растворов.

1. Гемодилюция, или снижение концентрации факторов свертывания, компонентов, определяющих противосвертывающие механизмы, белков системы фибринолиза и форменных элементов крови за счет простого разведения. Действию гемодилюции подвержены все компоненты системы гемостаза, однако клинически данный механизм наименее значим.

2. Непосредственное взаимодействие с мембранами тромбоцитов, клетками эндотелия сосудов или так называемый силиконизирующий эффект, – механизм, в большей степени характерный для декстрана. Проявляется в образовании пленки из молекул кровезаменителя на поверхности тромбоцитов и эндотелиоцитов. Такая пленка значимо ослабляет межклеточные взаимодействия.

3. Специфическое взаимодействие с факторами свертывания крови и другими компонентами системы гемостаза. Синтетические коллоиды способны активировать фибринолиз за счет угнетения эндогенных антифибринолитиков. На молекулярном уровне плазмозаменители связываются с фибронектином и благодаря образованию подобного комплекса получают возможность встраиваться в структуру сгустка. При этом тромбообразование ускоряется, но образующийся тромб является более рыхлым и легче подвергается деструкции. То есть за счет данного механизма, по сути, реализуются три эффекта: гипокоагуляционный – вследствие снижения активности фактора свертывания VIII, фибринолитический – за счет угнетения эндогенных антифибринолитиков и гиперкоагуляционный – в результате взаимодействия с плазмином.

В исследовании А.Ю. Буланова и соавт. (2004), которое было посвящено изучению влияния различных типов коллоидных объемозамещающих растворов на систему гемостаза, наиболее выраженное действие было выявлено при использовании препаратов декстрана и гидроксиэтилкрахмала (ГЭК) 200/0,5. Оно проявлялось угнетением как коагуляционного, так и сосудисто-тромбоцитарного звеньев гемостаза. В периоперационном периоде такие явления достаточно опасны. Наиболее серьезные изменения в системе гемостаза характерны для производных декстрана, что не позволяет рекомендовать их применение у больных с патологией как коагуляционного, так и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. В этом исследовании препарат ГЭК 130/0,4 продемонстрировал значительно менее выраженное гипокоагуляционное и дезагрегационное действие в сравнении с производными декстрана и ГЭК 200/0,5. К похожим выводам пришли также авторы других исследований (O. Sander et al., 2003; G. Haisch et al., 2001; K. Katsuda et al., 1980).

В литературе представлены данные относительно влияния препаратов желатина на систему гемостаза, проявляющегося в некотором усилении агрегационных свойств тромбоцитов, поэтому указанный вид растворов следует с осторожностью назначать лицам с повышенным риском тромботических осложнений.

Долгое время аксиомой считалась инертность кристаллоидов по отношению к системе гемостаза, что рассматривалось как одно из преимуществ этого типа объемозамещающих растворов. Однако результаты исследований последних лет если не разрушили, то, по крайней мере, серьезно пошатнули подобные представления. В ряде работ показано (в основном по данным тромбоэластографии) значимое повышение коагуляционного

потенциала крови, связанное с инфузией кристаллоидов, что отмечалось как в клинических исследованиях, так и в опытах in vitro. Особо выраженными тромбогенными изменениями сопровождается быстрая инфузия больших доз кристаллоидных растворов. Одним из объяснений гиперкоагуляционных изменений, связанных с гемодилюцией, является развитие дисбаланса между анти- и прокоагулянтными механизмами.

Выбор оптимального коллоидного раствора для периоперационного периода

Естественным коллоидом, который используется в клинической практике, является альбумин. В физиологических условиях он выступает в роли основного компонента онкотического давления крови и теоретически должен идеально подходить для восстановления потерь белка из сосудистого жидкостного сектора. Однако альбумин может вызвать серьезные аллергические и иммунологические реакции. Кокрановский обзор 30 рандомизированных контролируемых исследований, включивших 1419 пациентов в критическом состоянии, не показал снижения смертности при восполнении альбумином в сравнении с применением кристаллоидов. Более того, в группе альбумина летальность была выше. Так, у больных с гиповолемией относительный риск смерти составил 1,46, с ожогами – 2,4, с гипоальбуминемией – 1,69. Общий относительный риск смерти, связанный с назначением альбумина, достигал 1,68. Разница в уровне летальности между группами составила 6%, т.е. в группах, получавших альбумин, каждая 17-я смерть была следствием его применения. Поэтому в европейских странах предпочтение отдается искусственным коллоидам.

К искусственным коллоидам относятся декстраны (ограниченно применяются в некоторых странах СНГ, за их пределами практически не используются), ГЭК и желатины. Как уже было отмечено выше, применение декстранов и ГЭК 200/0,5 ассоциируется с повышенным риском развития клинически значимых нарушений гемостаза. С точки зрения влияния на систему свертывания крови в периоперационном периоде более предпочтительны ГЭК 130/0,4 и препараты желатина.

С момента первого применения раствора желатина для замещения крови при смертельной кровопотере прошло уже 100 лет (J. Hogan, 1915). В настоящее время в клинической практике во всем мире используется более 50 препаратов на его основе. Наиболее привлекательной с точки зрения безопасности и эффективности является молекула модифицированного желатина. Ее протеиновые цепочки обладают выраженным электроотрицательным зарядом, что достигается с помощью реакции с сукцинилированным ангидридом и препятствует миграции через сосудистую стенку за счет увеличения объема молекулы. Кроме того, электроотрицательно заряженные молекулы модифицированного желатина отталкиваются от мембраны эндотелиальных клеток сосудистой стенки, которые также имеют отрицательный заряд.

Важным преимуществом препаратов модифицированного желатина является и то, что их объемозамещающий эффект сохраняется в течение не менее 3-4 ч, после чего они быстро и полностью выводятся из организма, преимущественно через почки; лишь небольшие количества – через кишечник, при этом не более 1% метаболизируется. Маленькие молекулы экскретируются непосредственно путем клубочковой фильтрации, в то время как крупные молекулы сначала подвергаются протеолитической деградации в печени, а затем также выводятся почками. Протеолитический метаболизм осуществляется настолько легко, что даже в условиях почечной недостаточности аккумуляция желатина не наблюдается.

Среди указанной группы лекарственных средств особого внимания заслуживает отечественный препарат Волютенз, представляющий собой 4% модифицированный желатин в сбалансированном электролитном растворе с буферным основанием в виде натрия ацетата (Рингера ацетат). Благодаря такому составу применение препарата Волютенз является более безопасным по сравнению с использованием других 4% модифицированных желатинов, поскольку исключен риск перегрузки ионами Na^+ и Cl^-, а следовательно, и риск развития гиперхлоремического ацидоза. Влияние растворов желатина на гемостаз незначительно, однако Волютенз еще в меньшей степени воздействует на систему свертывания крови, так как не содержит 0,9% NaCl, применение которого в больших объемах приводит к гиперкоагуляции.

Таким образом, поликомпонентный раствор Волютенз, помимо модифицированного желатина, обладающего выраженным объемозамещающим эффектом для коррекции периоперационной гиповолемии, содержит также основные ионы плазмы крови и носитель резервной щелочности (ацетат), что позволяет избежать развития ятрогенных нарушений электролитного баланса и сохранить кислотно-щелочной баланс.