

# МЕСТО СБАЛАНСИРОВАННЫХ ИНФУЗИОННЫХ РАСТВОРОВ НА ОСНОВЕ ЛАКТАТА НАТРИЯ В СОВРЕМЕННОЙ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ



*Авторы: Соколов А.С., Никонов В.В., Курсов С.В., Феськов А.Э.*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина*

## РЕЗЮМЕ

Даний огляд присвячений проблемі використання збалансованих полііонних розчинів із носієм резервної лужності — лактатом натрію, їх місцю в сучасній інфузійній терапії. Показано, що, незважаючи на відносно довгий період після відкриття перших збалансованих багатокомпонентних сольових розчинів із лактатом, вони залишаються актуальними і затребуваними в клінічній практиці. Поява нового покоління полііонних багатофункціональних розчинів викликала значний інтерес у середовищі клініцистів. Багато робіт характеризують їх як ефективні та відносно безпечні лікарські засоби, що знайшли своє місце в лікуванні критичних і невідкладних станів.

Данный обзор посвящен проблеме использования сбалансированных полиионных растворов с носителем резервной щелочности — лактатом натрия, их месту в современной инфузионной терапии. Показано, что, несмотря на относительно долгий период после открытия первых сбалансированных многокомпонентных солевых растворов с лактатом, они остаются актуальными и востребованными в клинической практике. Появление нового поколения полиионных многофункциональных растворов вызвало значительный интерес в среде клиницистов. Многие работы характеризуют их как эффективные и относительно безопасные лекарственные средства, нашедшие свое место в лечении критических и неотложных состояний.

This review presents the problem of the use of the balanced polyionic solutions with carrier of reserve alkalinity — sodium lactate, their place in the modern infusion therapy. It is shown that despite a relatively long period after the discovery of the first multicomponent balanced salt

solutions with lactate, they remain relevant and in-demand in clinical practice. The emergence of a new generation of polyionic multifunctional solutions aroused a considerable interest among clinicians. Many works characterize them as effective and relatively safe medications, which have found their place in the treatment of critical and urgent conditions.

#### Статтю опубліковано на с. 39-44

Выдающиеся открытия в области теоретической и клинической медицины до неузнаваемости изменили и придали ей тот облик, к которому мы быстро привыкли за последние 20–30 лет.

Среди перечня громких побед очень редко упоминается инфузионная терапия, однако можно категорически утверждать, что без нее современной медицины не существовало бы.

Появление инфузионных сред в арсенале лекарственных препаратов дало мощный толчок и открыло новую эру в развитии медицины. Сбалансированные солевые среды берут свое начало с изобретения раствора Рингера в 1882 г. немецким фармакологом и гомеопатом Сиднеем Рингером. Среди созданных растворов с носителем резервной щелочности первый и на многие годы, вплоть до сегодняшних дней, снискавший славу как средство, спасающее жизни, — Рингера лактат (LR) [1].

Только благодаря развитию и доведению до совершенства принципов и методов инфузионной терапии удалось не только поднять до невиданных высот хирургию, но и создать принципиально новую медицинскую специальность — реаниматологию, а также добиться побед над многими заболеваниями, ранее считавшимися неизлечимыми [2].

Вместе с тем практически во всех других медицинских специальностях инфузионная терапия применяется как вспомогательный метод лечения, от которого тоже часто зависит его исход.

На сегодняшний день существует множество различных кристаллоидов, искусственных коллоидов и растворов альбумина, используемых для коррекции нарушений функционирования органов и систем как при критических состояниях, так и с целью профилактики нарушения гомеостаза в организме больного. Инфузионная терапия является агрессивным методом лечения с прямым вмешательством во внутреннюю среду организма. Правила ее проведения четко определены в Британском руководстве по жидкостной терапии 2013 г., что эквивалентно принятому в англоязычной литературе понятию четырех R — Resuscitation (жидкостная ресусцитация), Routine maintenance (рутинная поддержка), Replacement (восстановление патологических потерь), Redistribution (перераспределение жидкости) [3].

Какой должна быть оптимальная инфузионная среда? Tramble и др. заявили, что «...оптимальной жидкостью для проведения ресусцитации будет среда, сочетающая в себе свойство расширять и поддерживать внутрисосудистый объем, со способностью, как у крови, переносить кислород, не являясь передатчиком трансмиссивных заболеваний. Кроме того, она должна восстановить и поддерживать нормальный состав и распределение жидкости в компартментах организма». Следующий шаг — идеальная жидкость обязана сочетать все вышеперечисленное с положительными иммунологическими и коагуляционными эффектами и быть стабильной, легко воспроизводимой, дешевой в производстве [4]. Все вышесказанное перекликается с современной концепцией Всемирной организации здравоохранения, согласно которой основные лекарственные средства — это препараты, которые удовлетворяют приоритетные потребности здравоохранения популяции. Данные лекарства отбираются на основании релевантности (необходимости) для общественного здоровья, наличия доказательств эффективности и безопасности, а также сравнительных преимуществ с точки зрения соотношения «затраты — эффективность». Согласно концепции основных лекарственных средств, такие препараты должны быть

доступны в необходимом количестве, соответствующих (установленных) дозировках и лекарственных формах при наличии гарантированного качества с предоставлением соответствующей (установленной) информации о лекарствах, об их цене, доступной для пациента и сообщества.

Существуют различные классификации инфузионных растворов. Наиболее часто используемая в практической медицине — рабочая классификация, делящая все внутривенно инфузируемые среды на кристаллоиды, коллоиды, препараты компонентов крови. В Украине современную классификацию препаратов для инфузионной терапии представили Ю.И. Фещенко и М.И. Гуменюк (2010). Она сохраняет функциональность классификации И.Н. Мокеева (1998) и охватывает основные средства для инфузионной терапии [5]. Несмотря на все разнообразие классификаций и обилие препаратов на рынке, стоит отметить, что основной перечень жизненно необходимых лекарственных средств (18-е издание, апрель 2013 г.), утвержденных Всемирной организацией здравоохранения, в пункте 26.2 указывает на следующие рекомендованные растворы для коррекции водно-электролитных и кислотно-основных нарушений: глюкозу, глюкозу с натрия хлоридом, калия хлорид, натрия бикарбонат, натрия хлорид 0,9% изотонический и сложные растворы натрия лактата, соответствующие формуле Рингера лактата.

В последние годы четко обозначились современные тенденции в инфузионной терапии — появление новых препаратов и постепенный уход от применения «старых знакомых» — инфузионных средств, эффективность которых считается низкой, а уровень безопасности — недостаточным. Так, в группе кристаллоидов все реже используют известные и популярные ранее несбалансированные солевые растворы: дисоль, трисоль, ацесоль. Наблюдается общая тенденция к ограничению введения изотонического (0,9%) раствора натрия хлорида (Normal Saline) и растворов глюкозы. Зато шире используют многокомпонентные сбалансированные растворы кристаллоидов — раствор LR, во многих исследованиях принятый как стандартный раствор, по отношению к которому идут все сравнения.

Избыточное применение солевых растворов для инфузии зачастую приводит к развитию гиперхлоремического ацидоза. Этот вид ацидоза довольно подробно был описан в «British Consensus Guidelines» (2013), посвященном инфузионной терапии у хирургических больных. Инфузионные жидкости, не содержащие физиологическое буферное основание бикарбонат, создают дилуционный ацидоз, поскольку вливание подобного раствора уменьшает концентрацию  $\text{HCO}_3^-$  (буферного основания) во всем внеклеточном пространстве, тогда как парциальное давление  $\text{CO}_2$  (буферной кислоты) остается постоянным. Дилуционный ацидоз предсказуем, определяется как ятрогенное нарушение и логически описывается уравнениями кислотно-щелочного равновесия Хендерсона — Хасселбалха и Стюарта [7, 8]. Разбавление бикарбоната и слабых органических кислот, в том числе лактата, во всем внеклеточном пространстве приводит к гиперхлоремии или гипохлоремии — в зависимости от того, была ли гемодилуция вызвана вливанием гиперхлоремического или гипохлоремического раствора [8, 9].

Поскольку бикарбонат с трудом можно поддерживать в стабильном состоянии в обычных инфузионных растворах или хранить во флаконах, в большинстве растворов он был заменен так называемыми предшественниками бикарбоната [10]. Кроме того, бикарбонат натрия нельзя использовать в инфузионных растворах, содержащих кальций, или смешивать с ним, поскольку быстро образуется осадок карбоната кальция. Дилуционный ацидоз можно предотвратить, используя адекватные концентрации предшественников бикарбоната — метаболизируемых анионов для замещения  $\text{HCO}_3^-$ . В качестве метаболизируемых оснований (носителей резервной щелочности) чаще всего используется анион молочной кислоты — лактат натрия, который, помимо всего прочего, является естественным метаболитом. Поглощая в процессе метаболизма ионы  $\text{H}^+$  и кислород, он метаболизируется в неповрежденной печени с получением  $\text{HCO}_3^-$ . Из каждого моля лактата получается один

моль бикарбоната [8, 13]. Преимуществами лактата по отношению к другим носителям резервной щелочности являются менее выраженная вазодилатация и, следовательно, лучшая переносимость. Как альтернатива лактата натрия применяется ацетат натрия. Но надо помнить, что, попадая в организм, ацетат метаболизируется в мышечных клетках, поэтому способность организма к метаболизму ацетата напрямую зависит от развитости и функционирования мышечной системы тела. Очевидно, что мышечная масса у больных, длительно находящихся без активного движения, снижается, что затрудняет метаболизм ацетата в организме. Как следствие, возможны гипотония, тошнота и рвота.

В «British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients» абсолютно четко указано, что следует применять сбалансированные растворы кристаллоидов, а не солевые. «Из-за риска развития гиперхлоремического ацидоза в обычной клинической практике целесообразно применять лактат/ацетат Рингера, которые должны заменить 0,9% NaCl, кроме ситуаций, способствующих развитию гипохлоремии (например, рвота или большое количество отделяемого по назогастральному зонду). Уровень рекомендаций: 1 b» [12].

Сбалансированные кристаллоиды также широко применяются и имеют такую же эффективность, как и NaCl 0,9%, с точки зрения увеличения объема плазмы. Тем не менее у них действительно есть теоретическое преимущество в том, что они содержат несколько меньшую концентрацию ионов натрия и хлора, в их состав входят ионы калия, кальция. Поэтому применение сбалансированных кристаллоидов имеет приоритет по сравнению с 0,9% натрия хлоридом при использовании в реанимации или рутинной практике. Сбалансированные растворы, содержащие лактат натрия или другие буферы, также могут иметь преимущество в ситуациях с выраженным ацидозом [3, 4, 12].

Такой же тактики придерживаются авторы современных руководств по лечению кровотечений у взрослых [3, 12]. «Мы рекомендуем агрессивную и своевременную стабилизацию сердечной преднагрузки (1B)». «Мы рекомендуем коррекцию pH для лечения и предупреждения ацидотической коагулопатии, хотя и коррекция pH самостоятельно не может немедленно исправить ацидозиндуцированную коагулопатию (1C)». «Если пациенты нуждаются в инфузионной терапии, целесообразно использование кристаллоидов, которые содержат натрий в диапазоне 130–154 ммоль/л, в виде болюса 500 мл в течение менее чем за 15 минут (LR, раствор Хартмана и др.)».

Исследования O'Malley и др. [9] эффективности LR по сравнению с NaCl 0,9% показали, что пациенты во время трансплантации почек, получавшие инфузию LR, не нуждались в дальнейшей коррекции метаболического ацидоза, гиперкалиемии, и такая инфузионная поддержка была более безопасна для пациента. Концентрация бикарбоната была на 3,02 мэкв/л больше (95% ДИ 2,00–4,05) в группе LR, pH в среднем был выше на 0,07 ед., уровень иона Cl<sup>-</sup> в среднем на 9,93 ммоль/л был меньше (95% ДИ 19,96–0,11), чем в группе NaCl 0,9%. Также было отмечено, что увеличение концентрации хлора на 12 ммоль/л выше нормы приводило к снижению клубочковой фильтрации на 20 % и могло быть причиной гипотензии.

Руководство «Intravascular Volume therapy in Adult. Guidelines from the Association of the Scientific medical societies in Germany» (2016) [14] рекомендует использовать сбалансированные кристаллоидные растворы для замещения объема в периоперационном периоде (рекомендация 4 a–4) и с той же целью — в отделениях интенсивной терапии (рекомендация 4 b–4). Изотонический солевой раствор не следует применять для вolemической поддержки у пациентов в отделениях интенсивной терапии (рекомендация 6 b–1). Аргументация: применение несбалансированных солевых растворов согласно суррогатным точкам исследований способствует развитию гиперхлоремического ацидоза в течение первых 48 ч после начала терапии (отношение опасности лечения — 0,28; 95% ДИ

0,11–0,70;  $p = 0,006$ ), возникновению смертности и других конечных точек, таких как инфекции и острое поражение почек ( $p < 0,001$ ), а также увеличивает потребность в заместительной почечной терапии ( $p = 0,004$ ). Высказывалось предположение, что гиперхлоремический ацидоз воздействует на гемостаз, функцию желудочно-кишечного тракта и когнитивный статус [8, 15].

LR и нормальные солевые растворы рекомендованы для проведения агрессивной жидкостной реанимации при лечении сепсиса у взрослых и детей [16, 17]. Большинство рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о том, что внутривенная жидкостная терапия растворами, содержащими менее 120 ммоль/л хлорида, связана с более низкой смертностью, чем жидкостная поддержка растворами, содержащими более 120 ммоль/л хлорида. Рекомендовано использование кристаллоидов без глюкозы с содержанием натрия в диапазоне 131–154 ммоль/л в виде болюса 20 мл/кг менее чем за 10 минут для детей и 10–20 мл/кг в течение 10 минут для доношенных новорожденных.

В зарубежной литературе приводятся указания по лечению травматических поражений, боевых травм и геморрагического шока: жидкостную реанимацию рекомендуется проводить только при систолическом артериальном давлении  $< 80$ – $85$  мм рт.ст., продолжающемся кровотечении или угнетении сознания без признаков травмы головы. При геморрагическом шоке кристаллоиды должны быть использованы через два катетера большого диаметра (1A), немедленно (1B), предпочтение отдавать LR/раствору Гартмана в связи с низкой себестоимостью и доступностью во многих странах [18–23].

Начальное жидкостное восполнение (10–20 мл/кг (300–600 мл/м<sup>2</sup>)) при лечении диабетического кето–ацидоза ряд руководств рекомендует проводить с использованием изотонических нормальных солевых растворов или LR с последующим восполнением в течение 48 часов, эквивалентным 1500 мл/м<sup>2</sup> в сутки [24, 25]. «The management of diabetic ketoacidosis in adults (September 2013)» рекомендует для снижения риска развития гиперхлоремического ацидоза использовать сбалансированные инфузионные растворы с обязательным контролем уровня калия. Гиперхлоремический ацидоз вследствие больших объемов NaCl 0,9% может привести к почечной вазоконстрикции и стать причиной олигурии.

Мировое признание, безопасность, эффективность, широкий спектр использования в современных схемах лечения пациентов, нуждающихся во внутривенной инфузионной терапии, обеспечили высокую потребность в растворах, содержащих лактат. Многие мировые фармацевтические корпорации продолжают их выпуск (табл. 1).

В заключение можно сделать следующие выводы. Современная философия жидкостного восполнения привела к постепенному вытеснению рутинных простых инфузионных сред полиионными сбалансированными и многофункциональными растворами. Происходит переход от традиционного режима инфузионной терапии, основанного на использовании физиологического 0,9% раствора NaCl, к режиму, в котором применяются электролитные растворы, сбалансированные по составу и содержащие носители резервной щелочности. Эта тенденция отражает стремление минимизировать отрицательное влияние на гомеостаз пациента в процессе лечения основной патологии, что не может не находить положительного отклика у врачей любой специальности, так или иначе связанной с проведением инфузионной терапии.

Несмотря на почти что вековую историю, раствор Рингера лактат остается актуальным, востребованным препаратом, доказавшим свою эффективность, безопасность и незаменимость. Отечественные сбалансированные лактатсодержащие полиэлектролитные растворы полностью отвечают требованиям Всемирной организации здравоохранения к средствам, необходимым для жизнеобеспечения. Они демонстрируют в клинических исследованиях высокую эффективность по сравнению с другими кристаллоидами. Все это

позволяет современному врачу подойти качественно и дифференцированно к интенсивной терапии экстренных ситуаций и критических состояний.

Список литературы

Получено 23.12.2016

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Прасмыцкий О.Т., Грачев С.С. К вопросу о переливании коллоидных растворов при инфузионной терапии // Медицинский журнал. — 2015. — № 1. — С. 39-46.
2. Фещенко Ю.И., Гуменюк Н.И. Инфузионная терапия в клинике внутренних болезней // Укр. хіміотерапевт. журн. — 2008. — № 1–2(22). — С. 1-5.
3. Intravenous fluid therapy in adults in hospital / NICE clinical guideline 174. — December 2013, Last update: October 2016 // <https://www.nice.org.uk/guidance/>
4. David Cherkas, Marie-Carmelle Elie, Eric J. Wasserman, Xun Zhong. — Emergency Medicine Practice©, 2011. — 1-20.
5. Галушко О.А., Недашківський С.М., Дзюба Д.О. Класифікація розчинів для інфузійної терапії: традиційні погляди та сучасні тенденції // Острые и неотложные состояния в практике врача. — 2015. — № 5. — С. 49-52.
6. Георгиянц М.А., Корсунов В.А. Современная инфузионная терапия критических состояний у детей. Открывают ли новые инфузионные препараты новые терапевтические возможности? // Український хіміотерапевтичний журнал. — № 1–2(22). — 2008. — С. 17-22.
7. Handy J.M., Soni N. Physiological effects of hyperchlo–raemia and acidosis // Br. J. Anaesth. — 2008. — 101. — 141-150. — doi: 10.1093/bja/aen148. [PubMed] [Cross Ref]
8. Yunos N., Bellomo R., Hegarty C., Story D., Ho L., Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults // JAMA: The Journal of the American Medical Association. — 2012. — 308(15). — 1566-1572. (Guideline Ref. ID YUNOS2012)
9. O'Malley Catherine M.N., Frumento Robert J., Hardy Mark A. A Randomized, Double-Blind Comparison of Lactated Ringer's Solution and 0.9% NaCl During Renal Transplantation // Anesth. Analg. — 2005. — 100. — 1518-1524.
10. Краснюк И.И. Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм: Уч-к для студ. сред. проф. учеб. зав. / И.И. Краснюк, Г.В. Михайлова, Е.Т. Чижова; под ред. И.И. Краснюка и Г.В. Михайловой. — М.: Издательский центр «Академия», 2004. — 464 с.
11. Waters J.H., Gottlieb A., Schoenwald P., Popovich M.J., Sprung J., Nelson D.R. Normal saline versus lactated Ringer's solution for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: an outcome study // Anesthesia and Analgesia. — 2001. — 93(4). — 817-822. (Guideline Ref. ID WATERS2001)
12. British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients. — 4 июня 2012.
13. Gernot Marx, Achim W. Schindler, Christoph Mosch e.s. Intravascular volume therapy in adults (Guidelines from the Association of the Scientific Medical Societies in Germany) // Eur. J. Anaesthesiol. — 2016. — 33. — 1-34.
14. Bertrand Guidet, Neil Soni, Giorgio Della Rocca, Sibylle Kozek, Benoît Vallet, Djillali Annane, Mike James balanced view of balanced solutions // Crit. Care. — 2010. — 14(5). — 325. — Published online Oct 21 2010.
15. Roquilly A., Loutrel O., Cinotti R. et al. Balanced versus chloride-rich solutions for fluid resuscitation in brain-injured patients: a randomised double-blind pilot study // Crit. Care. — 2013. — 17. — P. 77.
16. Intravenous fluid therapy in children and young people in hospital (2015) NICE guideline NG29 Sepsis: recognition, –diagnosis and early management NICE guideline [NG51]. — Published date: July 2016, Last updated: July 2016.

17. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock // *Intensive Care Med.* — 2013. — 39(2). — 165-228.
18. Captain Thilepan Naren, Colonel Alistair Royse and Lieutenant Colonel Michael C. Reade Review of fluid resuscitation and massive transfusion protocols from a military perspective *ADF Health.* — 2011. — Vol. 12, № 1.
19. Schreiber M.A. The use of normal saline for resuscitation in trauma // *Journal of Trauma-Injury Infection and Critical Care.* — 2011. — 70(5). — S13-14.
20. Davies M.J. Crystalloid or colloid: does it matter? // *J. Clin. Anesth.* — 1989. — 1(6). — 464-71.
21. Sogc Clinical Practice Guidelines Hemorrhagic Shock / The Clinical Practice Obstetrics Committee and approved by Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada / Marie-Jocelyne Martel, MD, FRCPC, Saskatoon S.K. // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* — 2002. — 24(6). — 504-11.
22. Krausz M.M. Initial resuscitation of hemorrhagic shock // *World J. Emerg. Surg.* — 2006. — 1. — 14.
23. Rossaint R., Bouillon B., Cerny V., Coats T.J., Duranteau J., Fernandez-Mondejar E., Hunt B.J., Komadina R., Nardi G., Neugebauer E. Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline // *Crit. Care.* — 2010. — 14. — R52. — 10.1186/cc8943.
24. Diabetic ketoacidosis (DKA): Treatment Protocol / Barbara Davis Center for Childhood Diabetes, University of Colorado & Children's Hospital Colorado. — 2012-2013.
25. Finberg L. Fluid Management of Diabetic Ketoacidosis // *Pediatric Review.* — February 1996. — 17(2). — 46. — 52.