Особенности инфузионной и антибактериальной терапии у пациентов отделений интенсивной терапии

Интенсивная терапия — это система мероприятий, направленных на профилактику или коррекцию витальных нарушений при остро возникающих тяжелых состояниях. Основными задачами при этом являются поддержание на должном уровне гемодинамики, газообмена, состава внутренней среды организма, профилактика и лечение неотложных состояний, неврологических нарушений с применением целенаправленной фармакотерапии, инфузионной терапии, различных методов детоксикации. Особенности гемодинамической поддержки у больных отделений интенсивной терапии (ОИТ), пути повышения эффективности лечения острого ишемического инсульта и инновационные технологии в терапии тяжелой негоспитальной пневмонии стали одной из тем ежегодного Британо-Украинского симпозиума «Инновационные технологии и методики в анестезиологии и интенсивной терапии» (г. Киев, 17-20 апреля 2019 г.).



С докладом «Гемодинамическая поддержка (инфузионная терапия) у больных в ОИТ» выступил заведующий научно-исследовательским отделением анестезиологии и интенсивной терапии Национального института рака (г. Киев), доктор медицинских наук Иван Иванович Лесной.

Введение жидкости (инфузионная терапия) является одним из самых распространенных вмешательств, входящих в тактику лечения критически больных пациентов. В соответствии с современной классификацией выделяют следующие группы инфузионных сред:

- базисные
- сбалансированные кристаллоидные растворы Рингера, Рингера лактат, стерофундин;
 - безэлектролитные растворы глюкоза;
 - коллоидные:
 - натуральные альбумин;
- синтетические крахмалы, декстраны,
- корригирующие изотонический хлорид натрия (NaCl 0,9%), хлорид калия (KCl), гидрокарбонат натрия (NaHCO₃).

Согласно международным гайдлайнам по инфузионной терапии, замещение объема жидкости у пациентов ОИТ следует проводить с использованием кристаллоидных растворов. До окончательного установления диагноза путем проведения необходимого обследования гидроксиэтилкрахмал (ГЭК) не должен применяться у пациентов в критическом состоянии. Использование ГЭК при геморрагическом шоке должно быть крайне взвешенным.

В исследовании М. Bechir et al., целью которого было определить возможность уменьшения суммарного объема инфузионной терапии у больных с тяжелыми ожогами при использовании ГЭК 130/0,4 (6%), продемонстрировано, что назначение данного раствора не ведет к уменьшению суммарного объема инфузионной терапии.

В международном гайдлайне по ведению сепсиса и септического шока (Surviving Sepsis Campaign, 2016) в интенсивной терапии предлагается использовать кристаллоиды, а не желатины.

Многими авторами продемонстрировано, что инфузия больших объемов кристаллоидов приводит к развитию побочных эффектов. Так, по результатам исследования D.T. Martin et al., при введении большого объема кристаллоидных растворов может возникать отек легких. На сегодняшний день доказано, что инфузия больших объемов изотонического раствора хлорида натрия может привести к развитию гиперхлоремического метаболического ацидоза (Wilkes N.J. et al., 2001; Reid F. et al., 2003).

К побочным эффектам введения больших объемов NaCl 0,9% относятся:

- выброс провоспалительных цитокинов при гиперхлоремическом ацидозе у больных сепсисом;
- вазоконстрикция сосудов почек с последующим снижением скорости клубочковой фильтрации:
 - снижение перфузии кишечника;
- нарушение коагуляции (тромбоцитарного звена) с последующим увеличением объема кровопотери.

С учетом вышесказанного европейские руководства по инфузионной терапии не рекомендуют применение изотонического раствора хлорида натрия для возмещения объема циркулирующей крови. В последнее время интерес клиницистов привлекает применение в инфузионной терапии гипертонических растворов. Применяемые

в инфузионной терапии гипертонические растворы вызывают активацию симпатической нервной системы, в результате чего повышается артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений, увеличивается объем крови за счет сокращения селезенки. Повышенный тонус симпатической нервной системы вызывает выброс адреналина из мозгового слоя надпочечников. Кроме того, под действием гипертонических инфузионных растворов происходит секреция вазопрессина. Влияние этого гормона приводит к повышению АД за счет увеличения тонуса сосудов, к угнетению диуреза, задержке воды в организме, активации гипоталамогипофизарно-адреналовой системы за счет увеличения выработки адренокортикотропного гормона и, как следствие, - адреналина и норадреналина надпочечниками. В свою очередь катехоламины активируют симпатическую нервную систему.

Среди имеющихся на фармацевтическом рынке гипертонических растворов наиболее широкое применение в клинической практике получил Реосорбилакт («Юрия-Фарм», Украина). При его применении достигаются следующие эффекты:

- поддержка гемодинамики;
- стимуляция диуреза;
- профилактика тубулярного некроза;
- коррекция водно-электролитных на-
- поддержка микроциркуляции.

Кристаллоидный раствор Реосорбилакт абсолютно безопасен для пациентов в критическом состоянии. Его применение не вызывает повреждения почек, не влияет на гемостаз, не приводит к перегрузке жидкостью.

В работе J.L. Pascual et al. продемонстрировано, что гиперосмолярный раствор натрия in vivo уменьшает капиллярную утечку и эндотелиальную адгезию нейтрофилов. Ученые использовали меченый альбумин, который проникает через эндотелий посткапиллярных венул, и таким образом фиксируется капиллярная утечка. Доказано, что гипертонический раствор (Реосорбилакт) имеет преимущества перед раствором Рингера лактата: в группе гипертонического раствора капиллярная утечка была минимальной, тогда как в группе Рингера лактата — значительно выраженной.

Гемодинамический эффект Реосорбилакта обусловлен его осмолярностью (900 мосмоль/кг), в 3 раза превышающей осмолярность плазмы крови. Докладчик акцентировал внимание на том, что при коррекции гемодинамических нарушений у пациентов в критическом состоянии (ургентные операции, сепсис, шок, кровопотеря) Реосорбилакт безопаснее ГЭК (в отличие от ГЭК не вызывает коагуляционных нарушений, не повреждает почки, обладает нефропротекторным действием); как кристаллоидный раствор — предпочтительнее желатинов; обладает выраженным гемодинамическим эффектом (в отличие от изотонических кристаллоидов).

В соответствии с инструкцией Реосорбилакт имеет показания для применения при шоке и кровопотере. При этом указано, что препарат следует использовать под контролем показателей кислотно-щелочного состояния и электролитов крови.

По классификации Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (U.S. Food and Drug Administration, FDA) входящий в состав Реосорбилакта сорбитол относится к безопасным веществам (Generally Recognised as Safe, GRAS), т. е. применяется без каких-либо иных ограничений, чем требования текущей надлежащей производственной практики (GMP). Субстанция сорбитола для внутривенного введения отнесена Европейской фармакопеей к списку разрешенных. Препараты

на основе сорбитола используются в странах со строгой регуляторной политикой.

В завершение доклада И.И. Лесной отметил, что в систематическом обзоре (Orbegozo, 2019), который включал 8 рандомизированных исследований, было показано, что применение гиперосмолярного раствора у больных с сепсисом позволяет стабилизировать гемодинамику и уменьшить суммарный объем инфузионной терапии. Ранее А. Сагтеп et al. (2017) было сделано заключение, что жидкостная ресусцитация гипертоническим солевым раствором приводит к восполнению внутрисосудистого объема при уменьшении общего объема инфузии, что может представлять интерес у отечных пациентов с дефицитом внутрисосудистого объема.



Юрий Юрьевич Кобеляцкий, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии Днепропетровской медицинской академии представил вниманию коллег доклад «Пути повышения эффективности интенсивной терапии острого ише-

мического инсульта».

Острое нарушения мозгового кровообращения представляют собой одно из наиболее распространенных патологических состояний в неврологической практике и клинической медицине в целом. Лечение острого ишемического инсульта по возможности должно начинаться с инфузионной терапии. В обновленном (2018) руководстве Американской ассоциации сердца/Американской ассоциации инсульта (American Heart Association/American Stroke Association, AHA/ASA) по раннему уходу за пациентами с острым ишемическим инсультом рекомендуется создавать региональные учреждения для лечения инсульта из учреждений, оказывающих первичную неотложную помощь (включая внутривенное введение альтеплазы), и центров, на базе которых возможно проведение эндоваскулярной терапии с комплексом перипроцедурных методов и организацией при необходимости быстрой транспортировки пациента.

На сегодняшний день можно говорить о значимом преимуществе тромболитической терапии при условии наличия показаний к ее проведению. Важно помнить, что чем тяжелее состояние больного (глубокая кома, неконтролируемая гипертензия), тем менее ему показана тромболитическая терапия. Начало лечения ишемического инсульта в пределах «терпевтического окна» улучшает клинический исход; в соответствии с современными рекомендациями этот период составляет 270 мин (4,5 ч).

В каждой публикации, посвященной эффективности тромболизиса при инсульте, сообщается о более высокой частоте внутримозговых кровоизлияний на фоне терапии. Это утверждение отражено и в рекомендациях АНА/АSA. Согласно результатам Кокрановского систематического обзора, тромболитическая терапия при инсульте способствует повышению риска симптоматического интракраниального кровоизлияния почти в 4 раза.

Спикер подчеркнул, что тромболизис является эффективным методом лечения ишемического инсульта при наличии показаний и при раннем начале терапии; по истечении 4,5 ч риск может превзойти пользу.

Эндоваскулярные методы лечения острого ишемического инсульта включают:

- селективный тромболизис;
- механическая тромбоэкстракция («терапевтическое окно» до 6 ч для каротидного бассейна);

• тромбаспирация («терапевтическое окно» до 6 ч для каротидного бассейна).

Противопоказания к эндоваскулярной реваскуляризации в остром периоде ишемического инсульта следующие:

- неврологический статус сознание по шкале комы Глазго ≤11 баллов, тяжесть инсульта по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) ≥26 баллов;
- оценка по шкале ASPECTS (Alberta stroke program early CT score) ранних признаков ишемии по данным KT-0-5 баллов;
- артериальная гипертензия выше 180/120 мм рт. ст., не купируемая медикаментозной терапией

Ишемический инсульт — одна из ведущих причин долговременной инвалидности и смерти пациентов. В настоящее время основная стратегия лечения состоит в восстановлении кровотока путем тромболизиса или тромбоэктомии в течение первых нескольких часов ишемического инсульта, что приводит к лучшему функциональному и клиническому исходу.

Другим направлением лечения является нейропротекция. Первоначально нейропротекция была в основном направлена на защиту серого вещества, но в течение последних нескольких лет произошел переход от ориентированного на нейрон подхода к спасению всей нейрососудистой единицы с использованием мультимодальных препаратов.

Нейропротекция разделяется на два направления:

- первичная подавление и/или прерывание ранних патобиохимических реакций (глутамат-кальциевого, простагландин-тромбоксанового каскадов и оксидативного стресса);
- вторичная коррекция последствий ишемии как в остром, так и восстановительном периоле.

К основным направлениям патогенетического лечения острого ишемического инсульта относится также инфузионная терапия. Ю.Ю. Кобеляцкий представил результаты научно-исследовательской работы по изучению эффективности различных инфузионных растворов в лечении ишемического инсульта. Участники исследования были распределены на четыре группы:

- 1-я группа дополнительно к базисной терапии в первые 7 суток острого нарушения мозгового кровообращения больные получали изоосмолярный раствор 0,9% NaCl;
- 2-я группа дополнительно к базисной терапии в первые 7 суток острого нарушения мозгового кровообращения больные получали изоосмолярный раствор 0,9% NaCl + коллоидно-изоосмолярный раствор ГЭК 130;
- 3-я группа дополнительно к базисной терапии в первые 7 суток острого нарушения мозгового кровообращения больные получали изоосмолярный раствор 0,9% NaCl + коллоидно-изоосмолярный раствор гекотон 5%;
- 4-я группа дополнительно к базисной терапии в первые 7 суток острого нарушения мозгового кровообращения больные получали изоосмолярный раствор 0,9% NaCl + гиперосмолярный раствор маннит.

В первых трех группах наблюдался положительный эффект в отношении эндотелиальной дисфункции. Наиболее выраженная положительная динамика неврологического статуса отмечена у пациентов, получавших изоосмолярные растворы; динамика показателя кислотно-щелочного равновесия (ВЕ) — при использовании коллоидных растворов. Наибольшая степень восстановления мозгового кровотока достигнута у больных, которым вводили гекотон и ГЭК 130.

Докладчик отметил, что еще одним перспективным направлением интенсивной терапии острого ишемического инсульта на сегодняшний день является применение гиперосмолярных растворов (Реосорбилакт). Данный препарат содержит сорбитол, основные катионы (Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺), анион Cl⁻ и лактат-анион. Общая осмолярность Реосорбилакта в 3 раза превышает осмолярность плазмы крови (900 мосмоль/л), благодаря чему его введение вызывает поступление жидкости из межклеточного пространства в сосудистое

Тематичний номер • Травень 2019 р.

КОНФЕРЕНЦІЯ

русло, способствует улучшению микроциркуляции и перфузии тканей. Реосорбилакт обладает выраженным диуретическим действием за счет специфического осмодиуретического эффекта сорбитола.

Влияние Реосорбилакта на гемодинамику подтверждено многими исследователями:

- в комплексе интенсивной терапии острой церебральной недостаточности свойства Реосорбилакта (10 мл/кг) могут рассматриваться как нейропротекторные за счет эффективного восстановления кровоснабжения пораженных участков головного мозга, активного удаления токсических метаболитов и эффективного купирования явлений отека головного мозга (Черний В.И. и соавт., 2007).
- включение Реосорбилакта (8 мл/кг) в базисную терапию больных при проведении реваскуляризирующих операций по поводу острой ишемии нижних конечностей способствует стабилизации показателей гемодинамики, сокращает пребывание больных в стационаре и снижает риск развития осложнений (Курудимова А.А. и соавт., 2012);
- Реосорбилакт эффективен в замещении объема плазмы при гиповолемии различного происхождения (Стариков А.В., Герасименко П.В., 2006):
- использование препарата Реосорбилакт в комплексе предоперационной подготовки у больных с вторичным перитонитом токсической стадии позволяет быстро и эффективно восстановить гемодинамические показатели (минутный объем крови и ударный объем) (Белых Л.Н. и соавт., 2012).

Докладчик сообщил, что в 2019 году планируется завершение многоцентрового открытого рандомизированного сравнительного контролированного параллельного исследования PEOCTAT (исследование эффективности и безопасности препарата Реосорбилакт у пациентов с внебольничной пневмонией, сепсисом, ожоговой болезнью, гнойным перитонитом), которое проводится в 12 центрах Украины, Узбекистана и Молтовы

В заключение доклада Ю.Ю. Кобеляцкий подчеркнул, что инфузионная терапия с использованием гиперосмолярных растворов при ишемическом инсульте обладает многофакторным положительным действием.



Актуальную тему «Инновационные технологии в диагностике и интенсивной терапии тяжелых негоспитальных пневмоний» представил в своем докладе профессор кафедры анестезиологии и интенсивной терапии Донецкого национального медицинского университета, доктор меди-

цинских наук Алексей Николаевич Нестеренко.

Негоспитальная пневмония (НГП) — острое заболевание, которое возникло во внебольничных условиях (за пределами стационара или позднее 4 недель после выписки из него либо было диагностировано в первые 48 ч с момента госпитализации) и сопровождается симптомами инфекции нижних дыхательных путей (лихорадка, кашель; выделение мокроты — возможно, гнойной; боль в груди; одышка) и рентгенологическими признаками новых очагово-инфильтративных изменений в легких при отсутствии очевидной диагностической альтернативы.

В соответствии с современной классификацией выделяют следующие формы НГП:

- НГП у пациентов без выраженных нарушений иммунитета;
- НГП у пациентов с выраженными нарушениями иммунитета:
- с синдромом приобретенного иммунодефицита (ВИЧ/СПИД);с другими заболеваниями/патологиче-
- с другими заоолеваниями/патологическими состояниями:
 - аспирационная НГП.

При диагностике НГП используют методы визуализации. Наиболее традиционным является рентгенография грудной клетки в сочетании с анамнезом и физикальным обследованием. УЗИ грудной клетки обладает большей чувствительностью и точностью обнаружения изменений в паренхиме, чем рентгенограмма. Компьютерная томография (КТ) грудной клетки — наиболее чувствительный метод выявления поражения паренхимы легких, несмотря на его высокую стоимость и высокий уровень радиационного воздействия.

Клинико-лабораторные диагностические маркеры НГП включают:

- нейтрофильный лейкоцитоз, повышение соотношения нейтрофилов и лимфоцитов, повышение уровня С-реактивного белка >20 мг/л.
- повышение уровня прокальцитонина (РСТ). При лечении в условиях ОИТ антибиотикотерапия показана при значениях РСТ >0,25-0,50 мкг/л; если этот показатель <0,10 мкг/л, применение антибиотиков непелесообразно:
- микробиологическая диагностика бактериологические посевы мокроты, крови, экссудата из плевральной полости и др.; антигены в моче (*Pneumococcus* и *Legionella*); серологические исследования (*Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*); полимеразная цепная реакция для выявления респираторных вирусов.

Основным возбудителем тяжелой НГП является Streptococcus pneumoniae. Кроме того, у больных часто идентифицируют Staphylococcus aureus (метициллинчувствительный, метициллинрезистентный), внутриклеточные микроорганизмы (Legionella spp., Mycoplasma, Chlamydia), Наеторніlus influenzae. Около трети случаев пневмонии вызываются вирусами гриппа, риновирусами, коронавирусами.

Докладчик поделился собственным опытом применения методики серологической экспресс-диагностики этиологического фактора (возбудителей вирусно-бактериальных пневмоний) — респираторной биочип-мозаики. Респираторная биочип-мозаика (Euroimmun Medizinische Labordiagnostika AG), позволяет исследовать профиль антител первичного гуморального иммунитета (IgM) к респираторным вирусам, хламидиям, микоплазмам, бактериям в периоде инкубации и острой фазе инфекционного процесса методом иммунофлюоресценции. Методика обладает чувствительностью и специфичностью от 80 до 100%.

При выборе препарата для антибиотикотерапии НГП, вызванной внутриклеточными микроорганизмами, фторхинолоны имеют преимущества перед макролидами и тетрациклинами. Для эмпирической терапии в случае типичного течения заболевания назначаются β-лактамы (цефотаксим или цефтриаксон, ампициллин-сульбактам) в сочетании с «респираторным» фторхинолоном (левофлоксацин) или макролидом (азитромицин) (уровень доказательности II). Если у пациента наблюдалась аллергия на пенициллин, используется левофлоксацин и/или азтреонам. При риске Pseudomonas aerugenosa показан противосинегнойный В-лактам (пиперациллин-тазобактам, цефипим, имипенем или меропенем) в сочетании с левофлоксацином (750-1000 мг) или β-лактам с аминогликозидом + азитромицин/фторхинолон.

При риске инфицирования метициллинрезистентным стафилококком следует назначать ванкомицин или линезолид.

Целесообразность назначения «респираторных» фторхинолонов (Лефлоцин 750 мг, левофлоксацин 1000 мг/сут, моксифлоксацин 400 мг) обусловлена такими их свойствами, как отсутствие нефротоксичности, возможность применения в монотерапии. Использование этих антибиотиков способствует сокращению длительности антибиотикотерапии и пребывания пациентов в стационаре, а также снижению риска формирования резистентных штаммов.

Для стартовой эмпирической внутривенной антибиотикотерапии тяжелой НГП используется левофлоксацин (Лефлоцин) 750 мг каждые 24 ч + метронидазол 500 мг каждые 8 ч либо орнидазол 500 мг каждые 12 ч или 1000 мг каждые 24 ч.

В исследовании гепатотоксичности антибиотиков (Andrade R.J. et al., 2011) при применении левофлоксацина развитие печеночноклеточного и холестатического гепатита с летальным исходом зафиксировано в 1 случае на 5 млн назначений.

Высокоактивными в отношении грамотрицательной флоры, включая резистентную, являются аминогликозидные антибиотики. Тобрамицин (Браксон) – наиболее активный из всех аминогликозидов в отношении Pseudomonas aeruginosa. Он обладает выраженным синергидным эффектом с другими антибиотиками, поэтому может быть использован как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими препаратами. Также тобрамицин активен в отношении некоторых грамположительных микроорганизмов: Staphylococcus spp. (в том числе устойчивых к пенициллинам, цефалоспоринам), некоторых штаммов Streptococcus spp. Показаниями к назначению препарата Браксон являются тяжелые инфекционные заболевания, вызванные микроорганизмами, чувствительными к препарату; тяжелые стафилококковые инфекции, в случаях, когда пациенту противопоказаны пенициллин и другие препараты с более низким риском токсичности и когда применение тобрамицина целесообразно, по мнению врача, что подтверждается результатами тестирования на чувствительность бактерий.

Резистентность возбудителей инфекций к противомикробным препаратам обуславливает увеличение сроков лечения пациентов и повышение летальности. Рекомендуется использовать внутривенные противомикробные препараты/антибиотики как можно быстрее после установления диагноза.

Бактерии, находящиеся в составе адаптивных микробных сообществ, в частности биопленок, становятся менее доступными для действия факторов внешней среды. включая антибиотики. В исследовании S. Kirmusaoglu et al. (2012) доказано, что применение N-ацетилцистеина может предотвратить формирование биопленок и адгезию Streptococcus epidermidis. При плохо поддаюшихся лечению вентилятор-ассоциированных пневмониях назначение ацетилцистеина может быть альтернативой антибиотикам. Использование ацетилцистеина (Ингамист) значительно повышает эффективность терапии заболеваний органов дыхания, сопровождающихся образованием мокроты с повышенной вязкостью.

Докладчик подробно остановился на вопросах адъювантной терапии тяжелых НГП. Так, для уничтожения резистентных патогенов исследователи пробуют альтернативные варианты, в том числе лечение бактериофагами. Бактериальные вирусы обладают способностью проникать в биопленку и уничтожать бактерии, из которых она состоит.

Значительно улучшить течение острого повреждения легких при бактериемии, вызванной цитотоксическими штаммами *P. aeruginosa*, способны иммуноглобулины для внутривенного введения. Эти препараты являются этиопатогенетическим средством для лечения тяжелых форм инфекционной патологии. Их применяют как в провоспалительной фазе заболевания,

так и в фазе иммунопаралича с заместительной целью; назначение в максимально ранние сроки улучшает клиническое течение заболевания.

Профессор А.Н. Нестеренко подытожил свой доклад следующими выводами.

- Учитывая эпидемиологические показатели высокой заболеваемости и смертности от НГП во всем мире, необходимо наискорейшее внедрение и использование инновационных технологий диагностики и интенсивной терапии тяжелых НГП в Украине.
- Пациенты с НГП тяжелой степени (явления полиорганной дисфункции) подлежат немедленной госпитализации с безотлагательным началом проведения:
- респираторной поддержки (от инсуффляции увлажненного кислорода до перевода на искусственную вентиляцию легких);
- вазопрессорной поддержки в случаях развития септического шока и как можно более раннего начала эмпирической комбинированной противомикробной и адъювантной терапии
- Необходимо внедрить в клиническую практику серологическую экспресс-диагностику для раннего выявления этиологического фактора возбудителей вирусно-бактериальных пневмоний с использованием технологии респираторной биочип-мозаики.
- Варианты оптимизации противомикробной терапии:
- ранний старт эмпирической антибактериальной терапии с учетом фармакокинетики препаратов (фторхинолоны, аминогликозиды):
- использование методик продленной инфузии бета-лактамных антибиотиков;
- использование методик комбинированной противомикробной терапии;
- использование методик экстракорпоральной противомикробной терапии.
- Следует продолжить исследования по адъювантной терапии НГП, вызванной атипичными возбудителями, для осознанного использования препаратов донорского человеческого иммуноглобулина для внутривенного введения и бактериофагов.

Подготовила **Светлана Горбунова**



