

Розчини людського альбуміну в інтенсивній терапії

Альбумін відіграє ключову роль у лікуванні хворих у критичному стані як прогностичний маркер і терапевтична стратегія (введення розчину людського альбуміну). Із розвитком медицини застосування розчину альбуміну змінювалося з помітними відмінностями у різних країнах. І хоча сьогодні його широко використовують при деяких клінічних ситуаціях, роль альбуміну в критичних пацієнтів не завжди зрозуміла. Пропонуємо огляд сучасних даних щодо застосування розчину людського альбуміну в інтенсивній терапії.

Стабільний розчин людського альбуміну розроблений у 1940-х роках, проте навіть сьогодні лише деякі терапевтичні втручання викликають найбільшу поляризацію думок лікарів-реаніматологів [1]. Інтерес до розчину альбуміну як плазмозамінника був значним, і до XXI століття його використовували у більших об'ємах, ніж будь-який інший біофармацевтичний препарат, доступний на фармацевтичному ринку [2].

Зараз застосування колоїдних розчинів зменшилося, але пропорційно зросло використання розчину людського альбуміну (HAS) [8]. Незважаючи на суперечливі дані щодо ефективності HAS, у сучасних рекомендаціях провідних міжнародних товариств реаніматологів зазначено, що HAS можна використовувати після введення «невеликої кількості» кристалічних розчинів при реанімації пацієнтів [14].

Відсутність конкретних рекомендацій щодо дози та часу введення, ймовірно, відображає неоднорідність опублікованих даних.

Гіпоальбумінемія

Гіпоальбумінемія, що визначається як рівень альбуміну в сироватці крові <35 г/л [19, 20], є поширеним явищем у пацієнтів відділення інтенсивної терапії. Її частота у дітей у критичному стані дорівнює близько 76% [21], а у певних групах дорослих пацієнтів – 82% [22]. Механізми цього явища складні та багатофакторні, але домінуючим синдромом у пацієнтів відділень інтенсивної терапії є синдром підвищеної проникності капілярів [23]. Посилення ниркових втрат білка (наприклад, нефротичний синдром), кровотечі, ентеропатія зі втратою білка, підвищений катаболізм, зниження печінкового синтезу і недоїдання – всі ці фактори можуть потенційно сприяти розвитку гіпоальбумінемії [24].

За даними метааналізу майже 100 досліджень, проведеного у 2003 році за участю понад 290 тис. пацієнтів, наявна пряма асоціація між тяжкістю гіпоальбумінемії та смертністю, захворюваністю, тривалістю перебування в стаціонарі та витратами на лікування. M-J. Dubois та співавт. (2006) перевірили теорію про те, що щоденне додавання HAS до гіперонкотичних розчинів у пацієнтів з гіпоальбумінемією забезпечує кращі результати. У цьому відкритому пілотному дослідженні, проведеному в одному центрі, 100 пацієнтів з концентрацією сироваткового альбуміну <31 г/дл були рандомізовані для отримання 300 мл 20% HAS у 1-й день, потім 200 мл 20% HAS у кожний наступний день або не отримували терапію альбуміном. Дослідники виявили, що середній показник шкали Δ -SOFA був вищим у групі альбуміну, ніж у контрольній групі (3,1 проти 1,4; $p=0,03$), протягом 1-7 днів, і дійшли висновку, що додавання альбуміну покращує стан пацієнтів з поліорганною недостатністю [28].

Інтенсивна терапія та реанімація

Внутрішньовенна інфузія є одним з найпоширеніших втручань в інтенсивній терапії [17]. Відповідно до наявних рекомендацій, застосування HAS може бути доцільною стратегією ведення пацієнтів при певних станах.

У 2004 р. у дослідженні SAFE, що включало 6997 пацієнтів у критичному стані, порівнювали ефективність використання 4,0% HAS і 0,9% розчину натрію хлориду у складі реанімаційних заходів у гетерогенній групі пацієнтів відділення інтенсивної терапії. Досліджуючи загальну смертність через 28 днів, статистично значущої різниці між групами не виявлено. Зіставні результати спостерігалися щодо тривалості перебування у відділенні, тривалості штучної вентиляції легень і частоти застосування замісної ниркової терапії [13].

Це спостереження спонукало J. Muirhead та співавт. (2007) провести наступний аналіз за участю 460 пацієнтів із початкового дослідження SAFE, які зазнали травматичного ушкодження головного мозку. Через 24 місяці після рандомізації в групі розчину альбуміну спостерігалася значно вища смертність (33,2 проти 20,4%) та менше сприятливих неврологічних наслідків (47,3 проти 60,6%)

порівняно з тими, хто отримував розчин натрію хлориду [28]. Додатковий аналіз даних пацієнтів, яким проводився моніторинг внутрішньочерепного тиску (ВЧТ), показав, що пацієнти з групи розчину альбуміну отримували більше втручань з приводу підвищеного ВЧТ. У когорті, де моніторинг ВЧТ було припинено протягом 1-го тижня після рандомізації, кількість випадків смерті в групі альбуміну була значно більшою, ніж у групі розчину натрію хлориду (34,4 проти 17,4%) [29]. Автори висунули гіпотезу, що це може бути результатом пошкоджень, пов'язаних із втручаннями для лікування ВЧТ або коагулопатією, асоційованою із застосуванням HAS, що призводить до вторинної кровотечі.

Отримані результати викликали значний інтерес у спільноті фахівців галузі інтенсивної терапії та зумовили концепцію «реанімації малим об'ємом» [30]. За цією концепцією слід використовувати більш онкотичні властивості гіперонкотичних розчинів для максимізації пропорційного об'єму введеної рідини, що залишається у внутрішньосудинному просторі, а також для залучення інтерстиціальної рідини у внутрішньосудинний простір. Цей комбінований ефект дозволяє досягти тих самих гемодинамічних орієнтирів при значно меншому об'ємі введеної рідини.

При використанні 20% HAS пацієнтам потрібно на 1/4 менше об'єму порівняно зі збалансованими кристалічними розчинами.

Сепсис і септичний шок

Внутрішньовенна інфузійна терапія широко досліджувалася при лікуванні сепсису та септичного шоку [27]. Альбуміну приділяється особлива увага у терапії сепсису як розчину для реанімаційних заходів, а також з метою профілактики гіпоальбумінемії.

Міжнародні медичні спільноти, зокрема Товариство медицини критичних станів (Society of Critical Care Medicine) та Європейське товариство інтенсивної терапії (European Society of Intensive Care Medicine), підтримують рекомендацію Кампанії «Вжити при сепсисі» (Surviving Sepsis Campaign) щодо використання альбуміну як колоїдного розчину при реанімації пацієнтів із сепсисом і септичним шоком [14, 36].

Аналіз дослідження SAFE за участю 1218 пацієнтів із тяжким сепсисом продемонстрував, що терапія HAS незалежно асоціювалася зі зниженням ризику смерті [37]. Результати іншого дослідження EARSS були представлені J. Charpentier на конференції LIVES 2011 у Берліні (Німеччина). У цьому багатоцентровому відкритому рандомізованому дослідженні, проведеному у 29 французьких відділеннях інтенсивної терапії, вивчали, чи інфузія 100 мл 20% HAS через кожні 8 годин протягом 3 днів призведе до кращих результатів порівняно з інфузією 100 мл 0,9% фізіологічного розчину з такими ж інтервалами. Відповідно до отриманих даних, смертність у групах істотно не відрізнялася (24,1 проти 26,3%), але потреба у застосуванні катехоламінів була значно меншою в групі HAS [38].

Після перших результатів M-J. Dubois та співавт. (2006) щодо застосування 20% HAS для лікування гіпоальбумінемії P. Caironi та співавт. (2014) провели відкрите проспективне багатоцентрове рандомізоване дослідження ALBIOS, в якому взяли участь понад 1800 дорослих із тяжким сепсисом. Пацієнти були рандомізовані для отримання 20% HAS та кристалідів для підтримання рівня альбуміну в сироватці крові 30 г/л чи вище або тільки кристалічних розчинів протягом перших 28 днів перебування у відділенні інтенсивної терапії чи до моменту виписування з нього. Смертність упродовж 28 днів в обох групах не відрізнялася. Протягом перших 7 днів пацієнти групи HAS мали значно нижчий кумулятивний баланс рідини (медіана 347 проти 1220 мл; $p=0,004$) і швидше відновлювалися після шоку (медіана днів до відміни вазопресорів 3 проти 4; $p=0,007$) [26].

У 2014 р. C.J. Wiedermann і M. Joannidis подали коротке повідомлення до New England Journal of Medicine у відповідь на результати дослідження ALBIOS [41]. Вони представили свій метааналіз, що включав лише великомасштабні

рандомізовані дослідження щодо оцінки ефективності розчину альбуміну. Автори дійшли висновку, що хоча в окремих дослідженнях SAFE, ALBIOS або EARRS показник не досягав статистичної значущості, об'єднаний відносний ризик при виключенні невеликих досліджень вказував на значне зниження смертності при застосуванні альбуміну. З цього аналізу були виключені всі роботи, виконані J. Boldt та співавт., а також всі інші дослідження, включені в метааналіз, наведений вище, в яких брали участь менше 60 пацієнтів.

Терапія діуретиками

Діуретики застосовують майже у 50% випадків госпіталізації до відділень інтенсивної терапії, причому на фуросемід припадає майже 95% загального використання діуретиків [42]. Діуретичний ефект фуросеміду зменшується на тлі гіпоальбумінемії [43], тому пацієнтам з дефіцитом альбуміну доцільно вводити гіперонкотичний розчин альбуміну.

У 2005 році G.S. Martin та співавт. опублікували результати рандомізованого подвійного сліпого, плацебо-контрольованого дослідження за участю пацієнтів з пошкодженням легень, які перебували на штучній вентиляції легень. Суб'єкти дослідження ($n=40$) були порівнювані для прийому фуросеміду з альбуміном або фуросеміду з плацебо протягом 72 годин, титрувалися до втрати рідини та нормалізації концентрації загального білка в сироватці крові. Наприкінці дослідження у групі альбуміну відзначено значно більший середній чистий негативний баланс рідини (5480 проти 1490 мл; $p\frac{1}{4}<0,01$), а також більше покращення індексу оксигенації [44].

Захворювання печінки

Пацієнти з гострими або прогресуючими захворюваннями печінки становлять понад 3% від усіх госпіталізованих до відділень інтенсивної терапії [46]. Парацетез є наріжним каменем лікування напруженого симптоматичного асцити у пацієнтів із цирозом печінки [47]. При видаленні великого об'єму рідини циркуляторна дисфункція переважає приблизно у 80% випадків, якщо не проводиться додаткова плазмозамісна терапія [48].

Метааналіз 16 рандомізованих досліджень, проведений C.S. Kwok та співавт. (2013), показав, що застосування альбуміну асоціюється із постпарацетезною гіпотензією (постпарацетезна циркуляторна дисфункція; відношення ризиків 0,26; 95% довірчий інтервал 0,08-0,93), але не забезпечує жодних переваг порівняно з синтетичними колоїдними розчинами [49]. Отримані дані суперечать результатам численних попередніх невеликих досліджень, які демонстрували перевагу терапії розчином альбуміну над синтетичними колоїдами в даному випадку [50-52]. Таке явище часто спостерігається в дослідженнях у сфері інтенсивної терапії, коли великі аналізи не можуть повторити результати малих досліджень. Імовірним поясненням цього є поєднання гетерогенності, притаманної дизайну досліджень та оцінкою результатів [53].

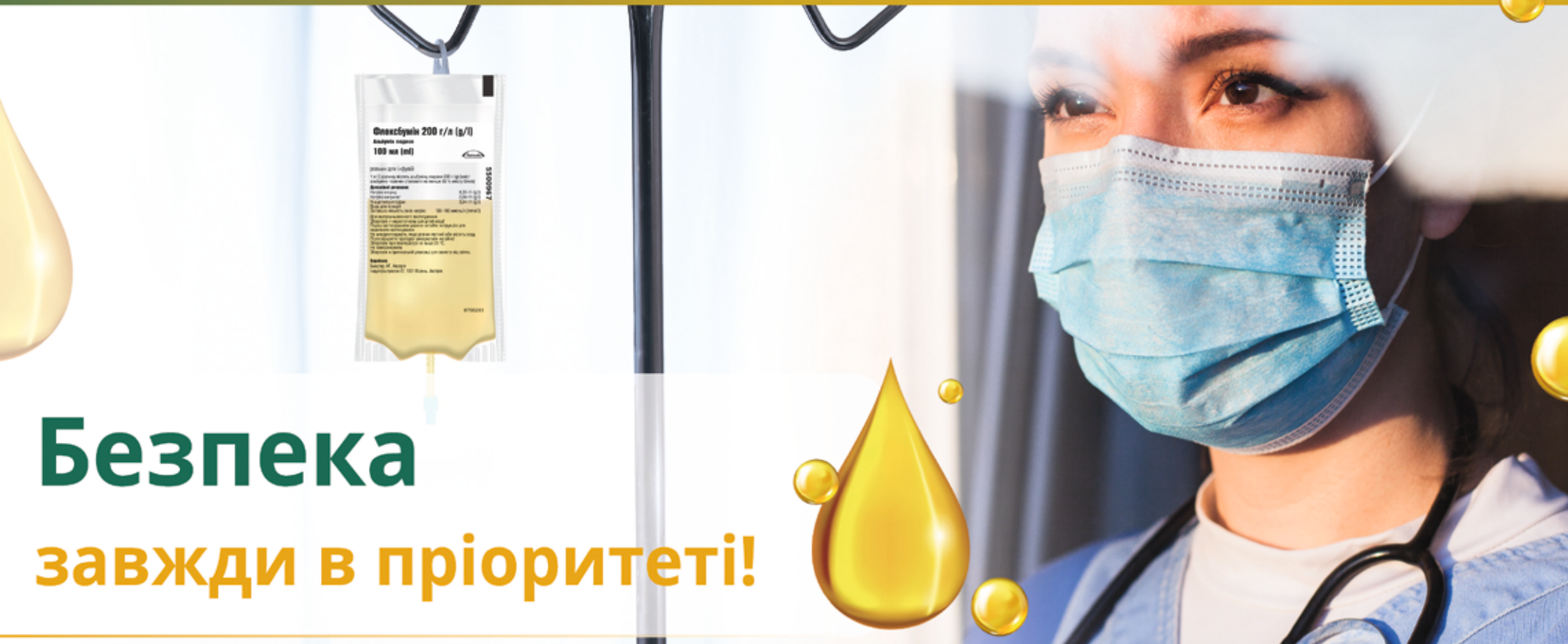
Британське товариство гастроентерологів (British Society of Gastroenterology, BSG) рекомендує проводити парацетез великого об'єму (>5000 мл) за один раз, а після завершення процедури пацієнти мають отримати плазмозамінник з розрахунку 8 г альбуміну на 1 л видаленої асцитичної рідини [47]. BSG також рекомендує використовувати альбумін у пацієнтів із високим ризиком спонтанного бактеріального перитоніту та підвищеним/зростаючим рівнем креатиніну [47].

Таким чином, сучасні дані демонструють, що гіпоальбумінемія є прогностичним фактором ускладнень, включено з підвищеним ризиком смерті у пацієнтів відділень інтенсивної терапії. Сучасні настанови регламентують, що застосування розчину альбуміну може бути корисним і відіграє важливу роль у певних стратегіях інтенсивної терапії. Результати попередніх досліджень засвідчили ефективність HAS при сепсисі, септичному шоку, а також з метою корекції чи запобігання циркуляторній дисфункції після парацетезу великого об'єму рідини внаслідок захворювань печінки та при декомпенсації функції печінки, спричиненій бактеріальним перитонітом.

Список літератури знаходиться в редакції.
Реферативний огляд Melia D., Post B.
Human albumin solutions in intensive care:
A review. J Intensive Care Soc. 2021 Aug; 22(3): 248-254.
Doi: 10.1177/1751143720961245.

Підготувала Анна Сочнева





Безпека завжди в пріоритеті!

Якість

Досягніть міжнародного стандарту

Безпека від широкого спектру патогенів та посилений контроль

7 суворих заходів безпеки* перед виробництвом¹

Гарантія якості

Відповідає Стандартам якості, вдосконалення, безпеки та лідерства Асоціації виробників терапевтичних препаратів на основі білків плазми³

* 7 заходів безпеки:

1. Збір плазми
2. Відбір донора
3. Тестування одноразової донації плазми на маркери інфекції
4. Інвентаризована плазма зберігається щонайменше 60 днів
5. ПЛР-тестування пулу. Вірус імунодефіциту людини-1, гепатиту А, В та С, рагво В19
6. Етапи інактивації та видалення вірусу, перевірені відповідно до нормативних вказівок
7. Кінцевий продукт і інфузія пацієнту, який потребує альбуміну.

Безпека

Використання закритих систем дозволяє досягнути:

Зниження частоти катетер-асоційованих інфекцій кровотоку⁴

67% Зниження ризику катетер-асоційованих інфекцій кровотоку⁴

23% Зниження рівня смертності^{4*}

Значно менший залишковий об'єм⁵

Майже в **10** разів менший залишковий об'єм у контейнері призводить до меншого ризику неоптимальної доставки ліків: **Менший ризик лікарських помилок⁵**

Перевірена технологія GALAXY

Без латексу, ПВХ, DEHP, DENA¹

*** при отриманні інтенсивної інфузійної терапії, завдяки переходу з відкритої на закриту інфузійну систему.**

Ефективність

Переваги закритої системи

Легкість у використанні

Готовий до використання за **45 секунд⁶**
3 прості кроки для налаштування⁶

Покращення умов роботи завдяки гнучкому пластиковому контейнеру порівняно зі скляним

- Займає на **48%** менше місця для зберігання⁷
- Зберігати при кімнатній температурі, не вище **25°C⁸**
- Важить на **56%** менше за скляний контейнер⁷
- Приблизно на **90%** менше маса відходів і вартість утилізації⁹

Гнучка інфузійна система

Єдиний людський альбумін, який можна вводити за допомогою системи для інфузій без додаткової голки для подачі повітря до контейнера^{10,11}

Вихідний порт захищений від механічного пошкодження та інфікування ковпачком¹

Джерела: 1. Патент №USO 0946858582 зареєстрований в США. 2. Державний реєстр лікарських засобів України (<http://www.drz.gov.ua/>). 3. Plasma Protein Therapeutics Association. Quality Standards of Excellence, Assurance and Leadership (QSEAL). [Online] Available: <https://www.pptaglobal.org>. Published 2023. Accessed: February 7, 2023. 4. Maki DG, et al. Impact of Switching from an Open to a Closed Infusion System on Rates of Central Line-Associated Bloodstream Infection: A Meta-analysis of Time-Sequence Cohort Studies in 4 Countries. Infect Control Hosp Epidemiol. 2011; 32(1): 50-58. 5. Damien Lannoy, et al. Comparison of container system residual volumes and the implications for medication error. European Journal of Hospital Pharmacy 2012; 19: 360-363. 6. Baxalta Healthcare SA. Summary Report of Observations for Closed System Albumin and Glass Bottles Albumin. R&D Data on file, ID: FLEX-005. 2017: 1-28. 7. Efficiency Weights and Dimensions of Glass Bottles Albumin vs. Closed System Albumin. 8. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ФЛЕКСБУМІН. UA18128/01/01 (34145). 9. Baxalta Healthcare SA. Closed System Albumin Medical Waste Disposal Cost Assessment. R&D Data on file, ID: FLEX-008. 2017: 1-9. 10. Graves N, Barnett A G, Rosenthal V D. Open versus closed IV infusion systems: a state based model to predict risk of catheter associated blood stream infections BMJ Open 2011; 1:e000188. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000188. 11. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою: альбумін. Станом на 18.03.2022 р. МОЗ УКРАЇНИ. ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ». https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/03/albumin_18.03.2022-sajt_zahyshheno.pdf

ПВХ — полівінілхлорид; DEHP — діоктилфталат; DENA — докетиладипінат.

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФЛЕКСБУМІН

Склад: діюча речовина: human albumin; **Лікарська форма:** Розчин для інфузій. **Фармакотерапевтична група:** Кров та споріднені препарати. Кровозамінники та білкові фракції плазми крові. Альбумін. Код АТХ B05A A0K1L. **Клінічні характеристики. Показання.** Відновлення і підтримання об'єму циркуляції крові при проявах недостатності об'єму і необхідності застосування колоїдів. Вибір альбуміну, а не штучних колоїдів, залежить від індивідуальної клінічної ситуації для кожного пацієнта на основі офіційних рекомендацій. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до альбуміну або до будь-якої з допоміжних речовин препарату. **Побічні реакції.** Критерії оцінки частоти розвитку побічних реакцій препарату: дуже часто (≥1/10); часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100); рідко (≥1/10000 до <1/1000); дуже рідко (<1/10000); частота невідома (частота не може бути встановлена з наявних даних).

Клас системи органів: з боку імунної системи — дуже рідко: анафілактичний шок; з боку шлунково-кишкового тракту — рідко: нудота; з боку шкіри та підшкірних тканин — рідко: гіперемія, шкірні висипання; загальні розлади та стан місця введення — рідко: гарячка.

Під час післяреєстраційного нагляду були отримані повідомлення про такі побічні явища, які згідно класифікації MedDRA розподілені за функціональними системами організму, після чого — за переважаним терміном у порядку тяжкості: з боку імунної системи: анафілактичні реакції, підвищена чутливість/алергічні реакції; з боку нервової системи: головний біль, дисгевзія; з боку серця: інфаркт міокарда, фібриляція передсердь, тахікардія; з боку судин: артеріальна гіпотензія, органів грудної клітки та середостіння: набряк легень, задиха; з боку шлунково-кишкового тракту: блювання; з боку шкіри та підшкірних тканин: кропив'янка, свербіж; загальні розлади та стан місця введення: озноб. Дані щодо побічних реакцій при проведенні клінічних досліджень препарату Флексбумін (людини) відсутні. **Імунологічні і біологічні властивості.** Фармакокінетика. Альбумін людини кількісно становить більше половини усього протеїну плазми і близько 10% загальної кількості протеїну, синтезованого печінкою. Альбумін людини 200 г/л виявляє гіперонкотичний ефект. Найважливіша фізіологічна функція альбуміну — це участь в онкотичному тиску крові та її транспортних функцій. Альбумін стабілізує циркулюючий об'єм крові і є переносником гормонів, ензимів, лікарських засобів та токсинів. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці! **Несумісність.** Людський альбумін не можна змішувати з іншими лікарськими засобами (за винятком зазначених у розділі «Спосіб застосування та дози»), цільною кров'ю та еритроцитарною масою. Крім того, людський альбумін не слід змішувати з гідролізатами білка (наприклад, парентеральним харчуванням) або розчинами, що містять спирт, оскільки такі комбінації можуть спричинити precipitaцію білка. **За рецептом.** **Виробник.** Такеда Мануфактурінг Австрія АГ, Австрія.

Р. П. МОЗ України № UA/18128/01/01 від 01.06.2020 року