



МОЗ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
(ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ)

вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, 03057, тел.: (044) 202-17-05
e-mail: dec@dec.gov.ua www.dec.gov.ua код ЄДРПОУ 20015794

№ _____

На № _____ від _____

Висновок

уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою: електроліти (натрію хлорид+калію хлорид+кальцію хлорид дигідрат+магнію хлорид гексагідрат+натрію ацетат тригідрат+L-яблучна кислота)

Державна оцінка медичних технологій за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України проведена уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій відповідно до вимог Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 та складається з аналізу порівняльної ефективності (результативності), безпеки та впливу на бюджет лікарського засобу на основі даних з відкритих джерел інформації. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою має рекомендаційний характер. Дані надані у висновку актуальні станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій за скороченою процедурою заявленого лікарського засобу: 01.06.2022.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

1) найменування (прізвище, ім'я, по батькові) заявника та назва виробника лікарського засобу:

Станом на 01.06.2022 в Державному реєстрі лікарських засобів:¹

¹ <http://www.drlz.com.ua/>

Електроліти (натрію хлорид+калію хлорид+кальцію хлорид дигідрат+магнію хлорид гексагідрат+натрію ацетат тригідрат+L-яблучна кислота) для лікування дорослих пацієнтів із сепсисом та/або септичним шоком у поєднанні із лактоацидозом, 01.06.2022

ПЛАЗМОВЕН®, розчин для інфузій по 500 мл у флаконі.

Виробник – ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця", Україна.

Заявник – ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця", Україна.

Державна ОМТ проводилась за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України (лист МОЗ від 16.04.2022 №24-04/8507/2-22) відповідно до звернення ПАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» щодо розгляду питання стосовно включення лікарського засобу під міжнародною непатентованою назвою електроліти/Electrolytes (ТН «Плазмoven®») розчин для інфузій по 500 мл у флаконі (ТН «Плазмoven®») до Національного переліку основних лікарських засобів з метою розширення доступу пацієнтів до необхідних препаратів під час надання медичної допомоги у закладах охорони здоров'я в умовах воєнного стану.

2) торговельна назва лікарського засобу:

ПЛАЗМОВЕН®

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Електроліти/Electrolytes.

4) склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини):

діючі речовини: натрію хлорид; калію хлорид; кальцію хлорид дигідрат; магнію хлорид гексагідрат; натрію ацетат тригідрат; L-яблучна кислота; 1 мл розчину містить натрію хлориду 6,80 мг, калію хлориду 0,30 мг, кальцію хлориду дигідрату 0,37 мг, магнію хлориду гексагідрату 0,20 мг, натрію ацетату тригідрату 3,27 мг, L-яблучної кислоти 0,67 мг;

концентрація електролітів: натрій – 145,0 ммоль/л; калій – 4,0 ммоль/л; кальцій – 2,5 ммоль/л; магній – 1,0 ммоль/л; хлориди – 127,0 ммоль/л; ацетати – 24,0 ммоль/л; малати – 5,0 ммоль/л;

допоміжні речовини: натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

5) форма випуску:

розчин для інфузій по 500 мл у флаконі.

б) спосіб застосування лікарського засобу:

Дозу слід визначати залежно від реальної потреби у поповненні рівня води та електролітів.

Дорослі.

Максимальна добова доза.

Об'єм введеного розчину не повинен перевищувати 40 мл/кг маси тіла на добу (що відповідає 5,8 ммоль натрію на 1 кг маси тіла та 0,16 ммоль калію на 1 кг маси тіла).

Додаткові втрати рідини (наприклад, у зв'язку з гарячкою, діареєю, блюванням) слід компенсувати залежно від об'єму та складу втраченої рідини. У разі дегідратації доза 40 мл/кг маси тіла на добу може бути перевищена.

Дозу слід розраховувати з огляду на тяжкість дегідратації та клінічний стан пацієнта.

Електроліти (натрію хлорид+калію хлорид+кальцію хлорид дигідрат+магнію хлорид гексагідрат+натрію ацетат тригідрат+L-яблучна кислота) для лікування дорослих пацієнтів із сепсисом та/або септичним шоком у поєднанні із лактоацидозом, 01.06.2022

При лікуванні гострого дефіциту рідини, а саме вираженого або такого, що загрожує життю, гіповолемічного шоку, допускається застосування вищих доз, наприклад шляхом швидкої інфузії (під тиском).

Максимальна швидкість інфузії.

Швидкість інфузії лікарського засобу не повинна перевищувати 100 мл на годину.

При лікуванні дегідратації максимальна швидкість інфузії становить 5 мл/кг маси тіла на годину, що відповідає 0,7 ммоль натрію на 1 кг маси тіла на годину і 20 мкмоль калію на 1 кг маси тіла на годину.

При короткостроковому поповненні внутрішньосудинного об'єму максимальна швидкість інфузії залежить від клінічної ситуації пацієнта.

У ситуаціях, що загрожують життю, можна швидко ввести 500 мл лікарського засобу під ручним тиском.

7) інформація про наявність державної реєстрації лікарського засобу в Україні:

ПЛАЗМОВЕН®, реєстраційне посвідчення № UA/17779/01/01, термін дії з 21.11.2019 по 21.11.2024².

8) фармакологічна дія лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією: Кровозамінники та перфузійні розчини. Розчини для внутрішньовенного введення. Розчини, що застосовуються для корекції порушень електролітного балансу. Електроліти. Код АТХ В05В В01.

9) показання до медичного застосування, за яким подавалася заява:

Державну оцінку медичних технологій (далі - ОМТ) проведено за скороченою процедурою за зверненням МОЗ України, що не передбачало подання заяви. У листі зверненні МОЗ визначена популяція для подальшого проведення державної ОМТ за скороченою процедурою є дорослі пацієнти із сепсисом та/або септичним шоком у поєднанні із лактоацидозом (листи уточнення МОЗ України від 06.05.2022 № 24-04/10314/2-22 та від 23.05.2022 №24-04/11550/2-22).

10) показання до медичного застосування відповідно до інструкції для медичного застосування, затвердженої МОЗ, за наявності державної реєстрації лікарського засобу в Україні: заміщення втрат міжклітинної рідини у випадку ізотонічної дегідратації при наявності або загрозі ацидозу.

11) інформація про наявність показань до медичного застосування лікарського засобу для використання під час надання медичної допомоги при станах, що зазначені у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я:

У листі зверненні МОЗ зазначено, що на виконання пункту 8 постанови Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 № 1300 (далі - Порядок), підставами для проведення державної ОМТ за скороченою процедурою є наявність потреби

² <http://www.drlz.com.ua>

Електроліти (натрію хлорид+калію хлорид+кальцію хлорид дигідрат+магнію хлорид гексагідрат+натрію ацетат тригідрат+L-яблучна кислота) для лікування дорослих пацієнтів із сепсисом та/або септичним шоком у поєднанні із лактоацидозом, 01.06.2022

у лікарському засобі для вирішення питань, пов'язаних з необхідністю усунення, подолання та протидії наслідкам надзвичайних ситуацій (стихійні лиха, епідемії, застосування засобів ураження тощо), а також дія режиму надзвичайної ситуації чи надзвичайного стану.

3. Висновок уповноваженого органу щодо результатів порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат на лікарський засіб та аналізу впливу на показники бюджету

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)

Як зазначено у додаткових матеріалах до звернення МОЗ України, згідно міжнародних даних, кількість випадків сепсису та/або септичного шоку може становити приблизно $\sim 0,3\%$ від загальної кількості населення або 76-110 випадків/рік на 100 тис.населення. Враховуючи міжнародні статистичні дані, прогнозована кількість пацієнтів із сепсисом в Україні може становити близько 100 тис. на рік. Смертність від сепсису може становити понад 48% згідно статистичних даних Німеччини³. Отже, сепсис є важливою соціально-медичною проблемою з високою смертністю. Ймовірно, з початком війни кількість випадків сепсису буде зростати.

Частота лактатного метаболічного ацидозу є значною у випадку сепсису та септичного шоку. Так за результатами ретроспективного когортного дослідження, проведеного у Бразилії (*Filho RR et al., 2016*),⁴ частота лактоацидозу (рівень лактату $> 2,5$ ммоль/л) становила 41,3%, за даними іншого ретроспективного когортного дослідження *Juneja D et al., 2011*⁵ становила майже 30,5% (рівень лактату $>2,0$ ммоль/л). У публікації *Sauer CM. et al., 2021*⁶ представлено результати аналізу показників 16351 пацієнтів із сепсисом з трьох баз даних невідкладної медичної допомоги США та Іспанії (MIMIC-III, eICU-CRD, ICU23DB). Після виключення з аналізу 11490 пацієнтів з проміжними показниками рівня лактату (≥ 2 ммоль/л - < 4 ммоль/л) та які не входили до найвищого квантилю обчислення балів тяжкості захворювання (Severity of Illness Scores, SoIS), кінцева кількість пацієнтів для аналізу становила 4861 особи, з яких 2581 (53%) мали високий рівень лактату (> 4 ммоль/л).

Таким чином, у додаткових матеріалах до звернення МОЗ зазначена прогнозована кількість пацієнтів з лактоацидозом при сепсисі та септичному шоці, що може становити 40-50 тис. пацієнтів на рік. Поєднання лактоацидозу з сепсисом та септичним шоком погіршує прогноз пацієнтів. Отже, в Україні щорічно приблизно 50 тис. пацієнтів з лактоацидозом повинні отримувати інший збалансований кристалоїдний розчин, бо розчин Рінгера-лактатний їм протипоказаний. Застосування розчину гідрокарбонату натрію при лікуванні лактоацидозу не рекомендується згідно міжнародних рекомендацій 2021 року⁷.

³ <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-006-0517-7>

⁴ https://journals.lww.com/shockjournal/Fulltext/2016/11000/Blood_Lactate_Levels_Cutoff_and_Mortality.3.aspx

⁵ <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0883944110003370?via%3Dihub>

⁶ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8501011/>

⁷ https://journals.lww.com/ccmjournals/Fulltext/2021/11000/Surviving_Sepsis_Campaign_International.21.aspx

Електроліти (натрію хлорид+калію хлорид+кальцію хлорид дигідрат+магнію хлорид гексагідрат+натрію ацетат тригідрат+L-яблучна кислота) для лікування дорослих пацієнтів із сепсисом та/або септичним шоком у поєднанні із лактоацидозом, 01.06.2022

Додатково при проведенні державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом проведений аналіз епідеміологічних даних щодо сепсису та/або септичного шоку в Україні та країнах світу.

В Україні адекватна статистика та оцінка частоти виникнення сепсису, на жаль, відсутня. Важливість проблеми сепсису та септичного шоку зумовлена високою частотою та значною поширеністю цього захворювання. Незважаючи на значні успіхи сучасної медицини, летальність пацієнтів внаслідок сепсису та септичного шоку залишається вкрай високою та становить від 20-40% при сепсисі до 60-80% – при септичному шоці⁸.

За результатами дослідження глобального тягаря захворювань, травм і факторів ризику (Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study, GBD) у 2017 році в усьому світі було зафіксовано 48,9 мільйонів випадків сепсису та 11,0 мільйонів смертей, пов'язаних із сепсисом, що становить 19,7% від усіх смертей у світі. У 2017 році 41% (20 мільйонів) усіх випадків сепсису були у дітей віком до п'яти років. За оцінками систематичного огляду (Fleischmann-Struzek et al., 2020), рівень госпітальної смертності від сепсису становить 27%. За оцінками, смертність становить 42% у пацієнтів відділень інтенсивної терапії, які лікуються від сепсису^{9,10}. У Європі кількість померлих оцінюється як 680 000 осіб на рік, але через відсутність точних записів і звітності це, безумовно, занижена оцінка. Серед 3,4 мільйонів випадків літні люди, новонароджені та діти є найбільш уразливою групою населення. Залежно від країни смертність від сепсису/септичного шоку коливається від 15 до понад 50 %^{11,12}. За даними Центру контролю та профілактики захворювань Сполучених Штатів у 2019 році від сепсису померло 201 092 осіб, причому три чверті цих смертей припали на людей у віці 65 років і старше¹³.

У 2016 році у Третньому міжнародному консенсусі щодо сепсису та септичного шоку (*The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)*, 2016)¹⁴ були опубліковані нові визначення сепсису та септичного шоку.

Сепсис визначається як загрозлива для життя дисфункція органів, спричинена дисрегульованою реакцією організму на інфекцію.

Септичний шок – стан пов'язаний із сепсисом, при якому циркуляторні, клітинні та метаболічні порушення суттєво підвищують смертність.

Пацієнту встановлюється діагноз септичного шоку при гіпотензії, яка потребує застосування вазопресорів для досягнення рівня середнього артеріального тиску ≥ 65 мм рт.ст. та при рівні лактату сироватки >2 ммоль/л (18 мг/дл), незважаючи на проведення адекватної рідинної ресусцитації.

⁸ <http://health-ua.com/article/26010-aktualnst-problemi-sepsisu-u-svt-tav-ukran>

⁹ [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)32989-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)32989-7/fulltext)

¹⁰ <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334216>

¹¹ <https://static1.squarespace.com/static/5ba4be38a56827832703eb7a/t/613888cb2b988316d6541932/1631094995535/European+Sepsis+Report+FIN+AL.pdf>

¹² <https://www.global-sepsis-alliance.org/sepsis>

¹³ <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db422.pdf>

¹⁴ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4968574/>

Електроліти (натрію хлорид+калію хлорид+кальцію хлорид дигідрат+магнію хлорид гексагідрат+натрію ацетат тригідрат+L-яблучна кислота) для лікування дорослих пацієнтів із сепсисом та/або септичним шоком у поєднанні із лактоацидозом, 01.06.2022

Рівень лактату є чутливим, хоча і неспецифічним, окремим індикатором клітинного або метаболічного стресу, а не «шоку». Однак поєднання гіперлактатемії з резистентною гіпотензією на фоні адекватної рідинної ресусцитації визначає групу осіб із особливо високою смертністю.

За результатами аналізу інформації з бази даних кампанії Surviving Sepsis (Casserly et al., 2015)¹⁵ із січня 2005 року по березень 2010 року (нескоригований аналіз 28 150 спостережень) встановлено, що при наявності гіпотензії у поєднанні з підвищенням рівня лактату в сироватці крові > 2 ммоль/л значно збільшується смертність пацієнтів. Під час багатофакторного аналізу встановлено, що лише значення лактату, що перевищують 4 ммоль/л, у поєднанні з гіпотензією, значно підвищили смертність порівняно з контрольною групою із значеннями лактату менше 2 ммоль/л і відсутністю гіпотензії. Смертність становила 44,5% у пацієнтів із вмістом лактату понад 4 ммоль/л та гіпотензією порівняно з 29% смертності у пацієнтів, які не відповідають жодному з зазначених критеріїв.

2) дані щодо достовірності результатів порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу. Опис (представлення) зазначених результатів

З метою аналізу даних клінічної ефективності та безпеки електролітів для лікування дорослих пацієнтів із сепсисом та/або септичним шоком у поєднанні із лактоацидозом проведено пошук третинних джерел інформації щодо доказових даних у галузевих стандартах у системі охорони здоров'я України, на сайтах міжнародних профільних організацій, у базах даних PubMed, The Cochrane Library database, Trip Database, враховуючи інформацію з додаткових матеріалів до звернення МОЗ України.

В результаті проведеного пошуку знайдено наступну інформацію щодо третинних джерел:

Галузеві стандарти у системі охорони здоров'я України:

В Реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги відсутні галузеві стандарти у системі охорони здоров'я України (стандарт медичної допомоги, клінічний протокол)¹⁶.

Державний формуляр лікарських засобів, затверджений наказом МОЗ України від 22.04.2021 № 792 містить такі комбіновані препарати електролітів: натрію ацетат + натрію хлорид; натрію ацетат + натрію хлорид + калію хлорид; натрію хлорид + калію хлорид + натрію гідрокарбонат; натрію хлорид + калію хлорид + кальцію хлорид; натрію хлорид + калію хлорид + кальцію хлорид + натрію лактат; натрію хлорид + натрію ацетат + калію ацетат + кальцію ацетат + магнію ацетат. *Електроліти у вигляді комбінації натрію хлорид+калію хлорид+кальцію хлорид дигідрат+магнію хлорид гексагідрат+натрію ацетат*

¹⁵ https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2015/03000/Lactate_Measurements_in_Sepsis_Induced_Tissue.8.aspx

¹⁶ https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

Електроліти (натрію хлорид+калію хлорид+кальцію хлорид дигідрат+магнію хлорид гексагідрат+натрію ацетат тригідрат+L-яблучна кислота) для лікування дорослих пацієнтів із сепсисом та/або септичним шоком у поєднанні із лактоацидозом, 01.06.2022

тригідрат+L-яблучна кислота, для якої проводиться державна ОМТ за скорочено процедурою, відсутні.

Міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств інших країн:

1. Міжнародні рекомендації щодо лікування сепсису та септичного шоку 2021 від Surviving sepsis campaign (Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021)¹⁷

Для дорослих пацієнтів з підозрою на сепсис пропонується виміряти рівень лактату в крові (*слабка рекомендація, низька якість доказів*).

Рекомендації щодо початку реанімаційних заходів:

Пацієнтам із гіперперфузією внаслідок сепсису або септичного шоку пропонується ввести щонайменше 30 мл/кг кристалоїдної рідини внутрішньовенно (в/в) протягом перших 3 годин після початку реанімаційних заходів (*слабка рекомендація, низька якість доказів*).

Дорослим із сепсисом або септичним шоком пропозиція проводити реанімаційні заходи для зниження рівня лактату в сироватці крові у пацієнтів із підвищеним рівнем лактату переважає пропозицію не враховувати рівень лактату (*слабка рекомендація, низька якість доказів*).

Під час ранньої реанімації рівень лактату в сироватці слід інтерпретувати з урахуванням клінічного контексту та інших причин підвищення рівня лактату.

Рекомендації щодо внутрішньовенної інфузійної терапії:

Для дорослих із сепсисом або септичним шоком рекомендовано використовувати кристалоїди як рідину першої лінії для проведення реанімаційних заходів (*сильна рекомендація, помірні докази*).

Для дорослих із сепсисом або септичним шоком пропонується використовувати або збалансовані кристалоїдні розчини або звичайний ізотонічний розчин натрію хлориду для реанімаційних заходів (*слабка рекомендація, низька якість доказів*).

Дорослим із сепсисом або септичним шоком пропозиція використовувати альбумін пацієнтам, які отримують великі об'єми кристалоїдів, переважає над пропозицією застосування лише кристалоїдів (*слабка рекомендація, помірні докази*).

Для дорослих із сепсисом або септичним шоком не рекомендовано використовувати розчин крохмалю при проведенні реанімаційних заходів (*сильна рекомендація, висока якість доказів*).

Дорослим із сепсисом та септичним шоком не рекомендовано використовувати розчини, до складу яких входить желатин при проведенні реанімаційних заходів (*слабка рекомендація, середня якість*).

Дорослим пацієнтам із септичним шоком та лактоацидемією, спричиненою гіперперфузією, не рекомендовано використовувати терапію бікарбонатом

¹⁷ https://journals.lww.com/ccmjournals/Fulltext/2021/11000/Surviving_Sepsis_Campaign_International.21.aspx

Електроліти (натрію хлорид+калію хлорид+кальцію хлорид дигідрат+магнію хлорид гексагідрат+натрію ацетат тригідрат+L-яблучна кислота) для лікування дорослих пацієнтів із сепсисом та/або септичним шоком у поєднанні із лактоацидозом, 01.06.2022

натрію для покращення гемодинаміки або зменшення потреби в вазопресорах (слабка рекомендація, низька якість доказів).

Для дорослих пацієнтів із септичним шоком і тяжкою метаболічною ацидемією ($\text{pH} \leq 7,2$) і гострим ураженням нирок (2 або 3 бали за AKIN (acute kidney injury network) пропонується використовувати терапію бікарбонатом натрію (слабка рекомендація, низька якість доказів).

2. Настанова Національного інституту здоров'я та досконалості допомоги “Сепсис: виявлення, діагностика та раннє лікування” (NICE guideline [NG51] “Sepsis: recognition, diagnosis and early management”) опубліковано 13.07.2016, останнє оновлення 13.09.2017¹⁸

Лікування пацієнтів з підозрою на сепсис в умовах стаціонару:

Для дорослих, дітей та молодих людей віком від 12 років із підозрою на сепсис та будь-якими критеріями високого ризику та лактатом понад 4 ммоль/л або систолічним артеріальним тиском менше 90 мм рт.:

- внутрішньовенне болюсне введення рідини без затримки (протягом 1 години після виявлення того, що пацієнт відповідає будь-яким критеріям високого ризику в умовах госпіталізації) відповідно до рекомендацій у розділі **“Внутрішньовенне введення рідини пацієнтам з підозрою на сепсис”**.

та

- потрібно звернутись за реанімаційної допомогою для початку лікування, що включатиме необхідність центрального венозного доступу та початку застосування інотропних або вазопресорних лікарських засобів.

Для дорослих, дітей та молодих людей віком від 12 років із підозрою на сепсис та будь-якими критеріями високого ризику та лактатом від 2 до 4 ммоль/л:

- внутрішньовенне болюсне введення рідини без затримки (протягом 1 години після виявлення, що вони відповідають будь-яким критеріям високого ризику в умовах госпіталізації) відповідно до рекомендацій у розділі **“Внутрішньовенне введення рідини пацієнтам з підозрою на сепсис”**.

Для дорослих, дітей та молодих людей віком від 12 років з підозрою на сепсис та будь-якими критеріями високого ризику та лактатом нижче 2 ммоль/л:

- розглянути можливість внутрішньовенного болюсного введення рідини (відповідно до рекомендацій у розділі **“Внутрішньовенне введення рідини пацієнтам з підозрою на сепсис”**).

Особи, які мають більш високий ризик розвитку сепсису: вік (до 1 року або понад 75 років); особи, які мають ослаблену імунну систему через хворобу (наприклад, цукровий діабет, спленектомія в анамнезі, серповидно-клітинна анемія, операція або інші інвазивні процедури протягом останніх 6 тижнів, порушення цілісності шкіри (наприклад, порізи, опіки, пухирі або шкірні інфекції), наявність постійного катетера) або застосування лікарських засобів, у тому числі хіміотерапію для лікування онкологічного захворювання; прийом

¹⁸ <https://www.nice.org.uk/guidance/ng51>

Електроліти (натрію хлорид+калію хлорид+кальцію хлорид дигідрат+магнію хлорид гексагідрат+натрію ацетат тригідрат+L-яблучна кислота) для лікування дорослих пацієнтів із сепсисом та/або септичним шоком у поєднанні із лактоацидозом, 01.06.2022

імунодепресантів для лікування незлоякісних захворювань, таких як ревматоїдний артрит; тривалий прийом стероїдів; особи, які зловживають наркотиками внутрішньовенно.

Внутрішньовенне введення рідини пацієнтам з підозрою на сепсис:

Якщо пацієнтам старше 16 років потрібна внутрішньовенна рідинна реанімація, використовуйте кристалоїди, що містять натрій в діапазоні 130–154 ммоль/л, зі швидкістю болюсного введення 500 мл менше ніж за 15 хвилин (ця рекомендація адаптована з рекомендацій NICE щодо внутрішньовенної рідинної терапії дорослим в умовах стаціонару)¹⁹.

Після завершення внутрішньовенного болюсного введення рідини потрібно повторно оцінити стан пацієнта, і якщо покращення немає, повторно провести болюсне введення.

Не використовуйте розчини на основі крохмалю або гідроксиетилкрохмалю для реанімації пацієнтів із сепсисом (ця рекомендація адаптована з рекомендацій NICE щодо внутрішньовенної рідинної терапії дорослим в умовах стаціонару та внутрішньовенної рідинної терапії дітям та молодим людям в умовах стаціонару).

Розчин людського альбуміну 4–5% варто розглянути для реанімації лише у пацієнтів із сепсисом та шоком (ця рекомендація адаптована з рекомендацій NICE щодо внутрішньовенної рідинної терапії дорослим в умовах стаціонару).

3. Національна клінічна настанова №26: Лікування сепсису у дорослих (включаючи материнство) (Sepsis Management for Adults (including maternity) National Clinical Guideline №26), Ірландія, 2021²⁰

Дана Національна клінічна настанова базується на рекомендаціях Surviving Sepsis Campaign 2016 року (*Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock. Rhodes et al.. 2016*)²¹. Формулювання рекомендацій не було змінено, за винятком деяких одиниць вимірювання, які адаптовано до умов Ірландії.

Рекомендації:

Під час реанімації гіпоперфузії, спричиненої сепсисом, протягом перших 3 годин вводити щонайменше 30 мл/кг кристалоїдних розчинів внутрішньовенно (*якість доказів – низька, сила рекомендації – сильна*).

Пропонується проводити реанімацію для нормалізації лактату у пацієнтів з підвищеним рівнем лактату, як маркера тканинної гіпоперфузії (*якість доказів – низька, сила рекомендації – слабка*).

Рекомендовано використовувати кристалоїдні розчини, як розчини вибору для початкової реанімації та подальшого заміщення внутрішньосудинного об'єму у пацієнтів із сепсисом та септичним шоком (*якість доказів – середня, сила рекомендації – сильна*).

¹⁹ <https://www.nice.org.uk/guidance/cg174>

²⁰ <https://www.gov.ie/en/publication/b5e57-sepsis-management-for-adults-including-maternity/>

²¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28101605/>

Електроліти (натрію хлорид+калію хлорид+кальцію хлорид дигідрат+магнію хлорид гексагідрат+натрію ацетат тригідрат+L-яблучна кислота) для лікування дорослих пацієнтів із сепсисом та/або септичним шоком у поєднанні із лактоацидозом, 01.06.2022

Пропонується використовувати або збалансовані кристалоїдні розчини, або ізотонічний розчин натрію хлориду при проведенні реанімаційних заходів у пацієнтів із сепсисом або септичним шоком (*якість доказів - низька, сила рекомендації - слабка*).

Пропонується використовувати альбумін на додаток до кристалоїдних розчинів для початкової реанімації та подальшого заміщення внутрішньосудинного об'єму у пацієнтів із сепсисом та септичним шоком, коли пацієнт потребує введення значного об'єму кристалоїдних розчинів (*якість доказів - низька, сила рекомендації - слабка*).

Не рекомендовано використовувати розчин гідроксиетилкрохмалю для заміщення внутрішньосудинного об'єму у пацієнтів із сепсисом або септичним шоком (*якість доказів - висока, сила рекомендації - сильна*).

Пропонуємо використовувати кристалоїдні розчини замість розчинів, що містять желатин при реанімації пацієнтів із сепсисом або септичним шоком (*якість доказів - низька, сила рекомендації - слабка*).

Додатково був знайдений **Звіт робочої групи на основі консенсусу: рання допомога дорослим з підозрою на сепсис у відділенні екстреної медичної допомоги та позалікарняному середовищі, 2021 р.** (Early Care of Adults With Suspected Sepsis in the Emergency Department and Out-of-Hospital Environment: A Consensus-Based Task Force Report)²², в якому підсумована оцінка робочою групою, яка була скликана за ініціативою Американського коледжу лікарів екстреної медичної допомоги, поточних знань і рекомендацій з метою інформування лікарів про щодо ведення пацієнтів з підозрою на сепсис та допомогти розробці майбутніх рекомендацій, відзначаючи проблемні питання.

Для оцінки тяжкості, діагностування сепсису та надання допомоги клініцисти повинні використовувати клінічні та лабораторні дані. Робоча група лікарів екстреної медичної допомоги підтримує початкове вимірювання рівня лактату в крові (венозне або артеріальне) у відділенні екстреної допомоги та повторне вимірювання лактату після первинної реанімації у випадку, якщо він був вище 4 ммоль/л або якщо є підозра на клінічне погіршення стану пацієнта.

Зазначається, що після визначення наявності гіпотензії жодна система балів точно не стратифікує ризик окремого пацієнта з сепсисом на ранніх етапах лікування. Рекомендовано оцінити тяжкість сепсису шляхом виявлення гострої дисфункції органів; оцінка органної недостатності за шкалою SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) є одним з розумних систематичних підходів.

В даному звіті зазначено, що робоча група погоджується з внутрішньовенним болюсним введенням рідини на початковому етапі лікування пацієнтів із сепсисом, які мають гіпотензію або гіперперфузію без ознак перевантаження рідиною.

Робоча група лікарів екстреної медичної допомоги підтримує використання збалансованих кристалоїдних розчинів (розчину Рінгера лактатний або Plasma-

²² [https://www.annemergmed.com/article/S0196-0644\(21\)00117-7/fulltext](https://www.annemergmed.com/article/S0196-0644(21)00117-7/fulltext)

Електроліти (натрію хлорид+калію хлорид+кальцію хлорид дигідрат+магнію хлорид гексагідрат+натрію ацетат тригідрат+L-яблучна кислота) для лікування дорослих пацієнтів із сепсисом та/або септичним шоком у поєднанні із лактоацидозом, 01.06.2022

Lyte (натрію хлорид+натрію глюконат+натрію ацетат тригідрат+калію хлорид+магнію хлорид) як первинної реанімаційної рідини у пацієнтів із сепсисом, особливо якщо використовуються об'єми понад 1 л.

Інфузії ізотонічного розчину натрію хлориду можуть спричинити гіперхлоремічний метаболічний ацидоз та погіршити роботу нирок у звичайних реанімаційних дозах.

Національний перелік основних лікарських засобів (затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2009 р. № 333 (в редакції постанови Кабінету Міністрів України від 23 грудня 2021 р. № 1431)) включає такі розчини, що коригують водний, електролітний та кислотно-лужний баланс для парентерального застосування:

- глюкоза;
- калію хлорид;
- натрію хлорид;
- натрію гідрокарбонат;
- лактат натрію;
- складний розчин: натрію хлорид + калію хлорид + кальцію хлорид + натрію лактат;
- складний розчин: натрію хлорид + калію хлорид + кальцію хлорид.

Базовий перелік основних лікарських засобів ВООЗ для дорослих (22 версія, 2021 рік)²³ включає такі розчини: глюкоза; глюкоза+натрію хлорид; калію хлорид; натрію хлорид; натрію гідрокарбонат; лактат натрію, складний розчин.

Електроліти у вигляді комбінації натрію хлорид + калію хлорид + кальцію хлорид дигідрат + магнію хлорид гексагідрат + натрію ацетат тригідрат + L-яблучна кислота, для якої проводиться державна ОМТ за скорочено процедурою, відсутні.

Пошук вторинних джерел доказових даних щодо порівняльної клінічної ефективності та безпеки електролітів (натрію хлорид + калію хлорид + кальцію хлорид дигідрат + магнію хлорид гексагідрат + натрію ацетат тригідрат + L-яблучна кислота) для лікування дорослих пацієнтів із сепсисом та/або септичним шоком у поєднанні із лактоацидозом проведено в базах даних PubMed, The Cochrane Library database, Trip Database та враховано додаткові матеріали до звернення МОЗ України.

У додаткових матеріалах до листа уточнення МОЗ від 06.05.2022 № 24-04/10314/2-22 надана наступна інформація щодо схеми РІСО для проведення державної ОМТ за скороченою процедурою:

Пацієнти - дорослі із сепсисом та/або септичним шоком у поєднанні із лактоацидозом;

Інтервенція - збалансований кристалоїдний розчин (натрію хлорид+калію хлорид+кальцію хлорид дигідрат+магнію хлорид гексагідрат+натрію ацетат тригідрат+L-яблучна кислота) - ТН "Плазмовен";

²³ <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>

Електроліти (натрію хлорид+калію хлорид+кальцію хлорид дигідрат+магнію хлорид гексагідрат+натрію ацетат тригідрат+L-яблучна кислота) для лікування дорослих пацієнтів із сепсисом та/або септичним шоком у поєднанні із лактоацидозом, 01.06.2022

Компаратор - збалансований кристалоїдний розчин (натрію хлорид+калію хлорид+натрію лактат+кальцію хлориду дигідрат) - ТН “Розчин Рінгер-лактатний”/”Рінгера лактат розчин”.

Згідно класифікації кристалоїди за відповідністю до електролітного складу плазми поділяються на незбалансовані кристалоїдні розчини, що не містять буферу, мають підвищену концентрацію іонів хлору (зазвичай ≥ 128 ммоль/л) та збалансовані. Найчастіше застосовуються 0,9% NaCl і немодифікований розчин Рінгера (без додавання лактату, ацетату чи іншої слабкої кислоти). Інфузійні розчини, які не містять фізіологічні носії резервної лужності, як правило, викликають дилотаційний (гіперхлоремічний) метаболічний ацидоз і можуть погіршити ниркову функцію.

Збалансовані кристалоїдні розчини за електролітним складом наближені до плазми, зазвичай, замість бікарбонату містять аніон іншої слабкої кислоти (лактат, ацетат, глюконат, малат), який виконує роль буфера та попередника бікарбонату, концентрація іонів хлору близька до фізіологічної (зазвичай < 128 ммоль/л). Окрім калію та натрію також містять кальцій і/або магній²⁴. Збалансовані кристалоїдні розчини демонструють “ефект групи” в профілактиці розвитку гіперхлоремічного метаболічного ацидозу, незалежно від складу органічних аніонів. Збалансовані кристалоїдні розчини можуть бути або з лактатним буфером, або ацетат/глюконатним буфером. Лактат натрію може викликати невелике підвищення концентрації лактату в сироватці, особливо у пацієнтів з порушенням функції печінки, але він не викликає лактоацидозу і може бути біоенергетичним паливом, оскільки метаболізується у вуглекислий газ і воду, які врівноважуються з бікарбонатом. Ацетат метаболізується через цикл лимонної кислоти до вуглекислого газу та води. При використанні в якості буфера для діалізу великі дози ацетату натрію можуть бути спрямовані в альтернативні метаболічні шляхи, утворюючи оксид азоту і провокуючи гемодинамічну нестабільність, але такі ефекти не описані при низькій швидкості введення ацетату. Навпаки, про метаболізм глюконату відомо мало, і деякі дослідження показують, що глюконат переважно виводиться у незміненому вигляді із сечею, що може обмежити його лужний ефект²⁵.

Враховуючи той факт, що лактоацидоз є протипоказанням до застосування визначеного компаратора відповідно до інструкції для медичного застосування, а визначена когорта пацієнтів для проведення державної ОМТ за скороченою процедурою є дорослі пацієнти із сепсисом та/або септичним шоком саме у поєднанні із лактоацидозом, то для проведення подальшого пошуку вторинних джерел доказових даних було сформульоване наступне **клінічне питання**:

визначення порівняльної клінічної ефективності та безпеки **збалансованого кристалоїдного розчину** (натрію хлорид+калію хлорид+кальцію хлорид дигідрат+магнію хлорид гексагідрат+натрію ацетат тригідрат+L-яблучна кислота) порівняно з незбалансованим кристалоїдними розчинами для лікування

²⁴ <https://empendium.com/ua/chapter/B27.IV.64>

²⁵ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6467313/>

Електроліти (натрію хлорид+калію хлорид+кальцію хлорид дигідрат+магнію хлорид гексагідрат+натрію ацетат тригідрат+L-яблучна кислота) для лікування дорослих пацієнтів із сепсисом та/або септичним шоком у поєднанні із лактоацидозом, 01.06.2022

дорослих пацієнтів із сепсисом та/або септичним шоком у поєднанні із лактоацидозом.

Досліджувана популяція - дорослі пацієнти із сепсисом та/або септичним шоком у поєднанні із лактоацидозом.

Досліджуваний лікарський засіб – збалансований кристалоїдний розчин (натрію хлорид+калію хлорид+кальцію хлорид дигідрат+магнію хлорид гексагідрат+натрію ацетат тригідрат+L-яблучна кислота).

Лікарський засіб порівняння - незбалансований кристалоїдний розчин.

Основні досліджувані результати – смертність, тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії та в стаціонарі, розвиток гострого ураження нирок, потреба у замісній нирковій терапії (ЗНТ).

Пошук даних проведено в базах даних PubMed, The Cochrane Library Database, Trip Database. Роки публікацій з 2015 р. – до 2022 р. включно, пошук літератури був обмеженим англійськими статтями та повнотекстовими публікаціями. **Критерії включення:** систематичні огляди та мета-аналізи рандомізованих контрольованих досліджень, проспективних та ретроспективних обсерваційних досліджень з вивченням використання у терапії сепсисом та/або септичним шоком у поєднанні із лактоацидозом **збалансованого кристалоїдного розчину** (натрію хлорид+калію хлорид+кальцію хлорид дигідрат+магнію хлорид гексагідрат+натрію ацетат тригідрат+L-яблучна кислота) порівняно з незбалансованим кристалоїдним розчином. **Критерії виключення:** дослідження на тваринах, за участю здорових добровольців, дітей, рандомізовані та нерандомізовані дослідження I та II фаз, дослідження фармакокінетики/фармакодинаміки, відсутність представлених результатів дослідження. **Ключові слова пошуку:** Sepsis, Septic Shock, Resuscitation, Resuscitation Fluid, Balanced Crystalloids, Buffered Crystalloids, adult, critical ill. Застосовувались фільтри: Meta-Analysis, Systematic Review, full-text, English.

За результатами сформульованого пошукового запиту не знайдені вторинні джерела доказових даних для визначеного досліджуваного клінічного питання, а саме порівняльна клінічна ефективність електролітів у вигляді комбінації натрію хлорид+калію хлорид+кальцію хлорид дигідрат+магнію хлорид гексагідрат+натрію ацетат тригідрат+L-яблучна кислота та незбалансованого кристалоїдного розчину у дорослих пацієнтів із сепсисом та/або септичним шоком у поєднанні із лактоацидозом, тому для подальшого аналізу клінічне питання було розширено для пошуку доказових даних порівняльної клінічної ефективності збалансованих кристалоїдних розчинів порівняно з незбалансованими кристалоїдними розчинами.

Інформаційний пошук дав 90 цитат, після видалення дублікатів, вичитки заголовків та абстрактів та перевірки відповідності публікацій визначеному клінічному питанню для подальшого аналізу були обрані такі систематичні огляди з мета-аналізом (СО/МА), які наявні у вільному доступі: 3 СО/МА, які зосереджені саме на веденні пацієнтів з сепсисом/септичним шоком (роки

Електроліти (натрію хлорид+калію хлорид+кальцію хлорид дигідрат+магнію хлорид гексагідрат+натрію ацетат тригідрат+L-яблучна кислота) для лікування дорослих пацієнтів із сепсисом та/або септичним шоком у поєднанні із лактоацидозом, 01.06.2022

публікації 2019-2022 рр.), 12 СО/МА, які зосереджені на веденні тяжкохворих пацієнтів (роки публікації 2018-2022 рр.).

Однак враховуючи, що у додаткових матеріалах до листа уточнення МОЗ була зазначена популяція - дорослі пацієнти із сепсисом та/або септичним шоком **у поєднанні із лактоацидозом** відібрані публікації були перевірені на відповідність досліджуваному питанню, а саме наявність лактоацидозу у пацієнтів із сепсисом/септичним шоком.

Метою СО/МА **Beran et al., 2022²⁶** була оцінка впливу збалансованих кристалоїдних розчинів (Normosol™, Plasma-Lyte, розчин Рінгера лактат) та ізотонічного розчину натрію хлориду на клінічні результати (смертність, гостре ураження нирок, потребу в ЗНТ та тривалість перебування у відділенні реанімації) у дорослих пацієнтів із сепсисом без уточнення інформації щодо рівня лактату у пацієнтів, тому дана публікація була виключена з подальшого аналізу.

Метою СО **Allen et al., 2019²⁷** був огляд останніх розробок у фармакологічному лікуванні сепсису та септичного шоку, зосередившись на реанімаційних рідинах, вазопресорах та кортикостероїдах. У даний СО було включено 3 РКД, що вивчали ефективність реанімаційних рідин: клінічні дослідження SMART²⁸, BICAR-ICU²⁹ та CLASSIC³⁰. Метою РКД BICAR-ICU було порівняння ефективності реанімаційної рідини (4,2% бікарбонату натрію) з контрольною групою (без 4,2% бікарбонату натрію) для підтримки артеріального рН > 7,30 у пацієнтів з метаболічним ацидозом. Дослідження CLASSIC було багатоцентровим РКД, яке оцінювало використання обмежувальної стратегії рідинної реанімації у 151 пацієнта в 9 скандинавських відділеннях реанімації. Мета РКД SMART полягала у вивченні відмінностей у результатах застосування збалансованих кристалоїдних розчинів (розчин Рінгера лактат, Plasma-Lyte A) та ізотонічного розчину натрію хлориду, відповідно до переваг лікуючого клініциста, для реанімації критичних дорослих пацієнтів, госпіталізованих до 1 з 5 відділень інтенсивної терапії лікарні США з 2015 по 2017 рік. Загалом у дослідження було включено 15 802 пацієнта (7942 пацієнта у групі збалансованих кристалоїдних розчинів та 7860 пацієнтів у групі ізотонічного розчину натрію хлориду), при цьому тільки приблизно **15% пацієнтів мали діагноз сепсис або септичний шок**, у даному дослідженні відсутні дані щодо рівня лактату у пацієнтів, тому дана публікація була виключена з подальшого аналізу.

²⁶ Beran A, Altork N, Srour O, Malhas S-E, Khokher W, Mhanna M, Ayesh H, Aladamat N, Abuhelwa Z, Srour K, Mahmood A, Altork N, Taleb M, Assaly R. Balanced Crystalloids versus Normal Saline in Adults with Sepsis: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11(7):1971. <https://doi.org/10.3390/jcm11071971>

²⁷ John M. Allen, Carinda Feild, Bethany R. Shoulders, Stacy A. Voils. (2019) Recent Updates in the Pharmacological Management of Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review Focused on Fluid Resuscitation, Vasopressors, and Corticosteroids. *Annals of Pharmacotherapy* 53:4, 385-395. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1060028018812940>

²⁸ Semler, MW, Self, WH, Wanderer, JP; SMART Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2018;378:829-839. doi:10.1056/NEJMoa1711584

²⁹ Jaber, S, Paugam, C, Futier, E. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2018;392:31-40. doi:10.1016/S0140-6736(18)31080-8

³⁰ Hjortrup, PB, Haase, N, Bundgaard, H. Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: the CLASSIC randomised, parallel-group, multicentre feasibility trial. *Intensive Care Med*. 2016;42:1695-1705. doi:10.1007/s00134-016-4500-7

Електроліти (натрію хлорид+калію хлорид+кальцію хлорид дигідрат+магнію хлорид гексагідрат+натрію ацетат тригідрат+L-яблучна кислота) для лікування дорослих пацієнтів із сепсисом та/або септичним шоком у поєднанні із лактоацидозом, 01.06.2022

Метою мережевого мета-аналізу РКД **Binghu et al., 2020**³¹ було вивчення ефективності та безпеки рідин для реанімаційної терапії септичного шоку та порівняння їх впливу на смертність, частоту розвитку гострого ураження нирок та потребу у ЗНТ.

Критерії включення у мережевий мета-аналіз були: РКД; повнотекстові публікації; пацієнти, включені в дослідження, були дорослими (віком ≥ 16 років) із тяжким сепсисом або септичним шоком; дослідження, що порівнюють дію різних реанімаційних рідин. Основними кінцевими клінічними результатами були 90-денна смертність, 28-денна смертність (смертність на 28-30 день вважалася еквівалентною 28-денній смертності), вторинними результатами були розвиток гострого ураження нирок та потреба у ЗНТ.

Реанімаційні рідини класифікувалися як ізотонічний розчин натрію хлориду (0,9% NaCl), гіпертонічний розчин натрію хлориду, включаючи гіпертонічний фізіологічний розчин-декстран, збалансовані кристалоїдні розчини (розчин Рінгера лактат, розчин Рінгера ацетат та Plasma-Lyte 148, Plasma-Lyte A), HSH40 (гіпертонічний хлорид натрію/гідроксиетилкрохмаль 40), H-HES (високомолекулярний гідроксиетилкрохмаль, молекулярна маса $> 150\ 000$ кДа), L-HES (низькомолекулярний гідроксиетилкрохмаль, молекулярна маса $< 150\ 000$ кДа), розчин желатину, альбумін (у тому числі 4%, 5% та 20% розчин).

До мережевого мета-аналізу було включено 13 РКД (8616 пацієнтів), роки публікації між 2001 і 2018 роками. Ризик упередженості оцінювався за допомогою інструменту Cochrane Collaboration Tool, всі включені дослідження мали низький ризик упередженості. Аналіз поділу вузлів був застосований для оцінки невідповідності шляхом порівняння відмінностей між прямими та непрямими доказами. Значних невідповідностей виявлено не було, що свідчить про надійність результатів. Що стосується упередженості публікації, то на діаграмах воронки (funnel plots) не було показано жодних доказів асиметрії.

Враховуючи, що об'єктом державної ОМТ за скороченою процедурою є кристалоїдний розчин, нижче представлені результати порівняння збалансованих кристалоїдних розчинів та ізотонічного розчину натрію хлориду.

Одинадцять досліджень за участю 6610 пацієнтів із 8 відповідними порівняннями повідомили про 28-денну смертність. З точки зору 90-денної смертності, 5 РКД, що включають п'ять порівнянь і 4177 пацієнтів, були об'єднані для аналізу. Про кінцеву точку, а саме частоту гострого порушення нирок повідомлялось у 5 РКД за участі 1733 пацієнтів, включаючи п'ять порівнянь, про необхідність ЗНТ - у 5 РКД за участі 1696 пацієнтів і п'яти порівнянь. Результати щодо 90-денної смертності, розвитку гострого ураження нирок, потреби ЗНТ не виявили суттєвих відмінностей між порівнюваними групами збалансованих кристалоїдних розчинів та ізотонічного розчину натрію хлориду (див. таблицю 1).

³¹ Li, Binghu; Zhao, Hongliang; Zhang, Jie; Yan, Qingguang; Li, Tao; Liu, Liangming Resuscitation Fluids in Septic Shock: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, SHOCK: June 2020 - Volume 53 - Issue 6 - p 679-685 doi: 10.1097/SHK.0000000000001468

Електроліти (натрію хлорид+калію хлорид+кальцію хлорид дигідрат+магнію хлорид гексагідрат+натрію ацетат тригідрат+L-яблучна кислота) для лікування дорослих пацієнтів із сепсисом та/або септичним шоком у поєднанні із лактоацидозом, 01.06.2022

Таблиця 1. Результати мережевого мета-аналізу РКД щодо визначених кінцевих клінічних точок

Кінцеві точки (к-сть КД)	RR (95% CI)
28/30-денна смертність (11)	0,89 (0,80 - 0,97)
90-денна смертність (5)	0,99 (0,73–1,35)
Гостре ураження нирок (5)	1,06 (0,68 - 1,65)
Потреба у ЗНТ (5)	1,39 (0,69 - 2,78)

За висновками авторів мережевого мета-аналізу збалансовані кристалоїдні розчини можуть бути кращою реанімаційною рідиною для лікування пацієнтів із септичним шоком. Вплив розчину желатину потребує подальшого вивчення з метою оцінки його безпеки при септичному шоку, H-HES був пов'язаний зі значним ризиком гострого порушення нирок та вищою потребою у ЗНТ, тоді як L-HES був пов'язаний із підвищеною потребою в ЗНТ порівняно зі збалансованими кристалоїдними розчинами. Таким чином, при терапії пацієнтів із септичним шоком слід уникати обох лікарських засобів. Як зазначають автори публікації, з огляду на обмеження даного дослідження, необхідно проведення додаткових високоякісних досліджень для подальшої оцінки ефективності та безпеки рідин для реанімаційної терапії пацієнтів із септичним шоком.

Уповноваженим органом з державної ОМТ за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses)³² проведена оцінка методологічної якості даної публікації. Дослідження вивчає чітко визначене клінічне питання, критерії включення/виключення зазначені у публікації, для проведення мережевого МА здійснено вичерпний пошук літературних джерел; принаймні два незалежних експерти провели відбір досліджень та здійснили вилучення даних, третій експерт був долучений для вирішення будь-яких протиріч. Виключені дослідження не перераховані. представлені відповідні характеристики включених досліджень та методологічна якість включених досліджень оцінена та повідомлена належним чином. Відповідні методи використовуються для об'єднання окремих результатів дослідження, вірогідність упередженості публікацій оцінена належним чином. У публікації заявлено джерело підтримки (Military Key Projects (Grant No. AWS16J032)). Загалом публікація відповідає більшості критеріїв. Методологічна якість дослідження висока, ризик систематичної помилки в отриманих результатах незначний.

За результатами пошуку вторинних джерел інформації у відкритому доступі також були знайдені 12 СО з МА, метою яких було вивчення ефективності та безпеки збалансованих кристалоїдних розчинів порівняно з ізотонічним розчином натрію хлориду при лікуванні тяжкохворих пацієнтів, проте лише 6

³² <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/checklists/>

Електроліти (натрію хлорид+калію хлорид+кальцію хлорид дигідрат+магнію хлорид гексагідрат+натрію ацетат тригідрат+L-яблучна кислота) для лікування дорослих пацієнтів із сепсисом та/або септичним шоком у поєднанні із лактоацидозом, 01.06.2022

публікацій (Xue et al., 2019³³; Zwager et al., 2019³⁴; Hammond et al., 2020³⁵; Dong et al., 2022³⁶; Hammond et al., 2022³⁷) надають результати для пацієнтів з сепсисом/септичним шоком та лише у одному СО/МА (Tseng et al., 2020³⁸) зазначений середній рівень лактату у таких пацієнтів.

Метою мережевого мета-аналізу Tseng et al., 2020 було порівняти переваги виживаності та будь-які потенційні несприятливі ефекти семи типів рідин (збалансовані кристалоїдні розчини, включаючи розчин Рінгера лактат, розчин Рінгера ацетат або розчин Plasma-Lyte, ізотонічний розчин натрію хлориду (0,9%) та 5 колоїдних розчинів (альбумін 4%, 5%, 20% або 25%, розчин гідроксиетилкрохмалю з молекулярною масою ≤ 130000 та з молекулярною масою ≥ 200000 і розчин желатину) у пацієнтів із сепсисом, хірургічним втручанням, травмою та черепно-мозковою травмою.

Середній рівень лактату у групі збалансованих кристалоїдних розчинів становив 20,4 мг/дл, у групі ізотонічного розчину натрію хлориду - 25,7 мг/дл.

За даними 23 РКД (14 659 учасників) за участі пацієнтів із сепсисом/септичним шоком загальна смертність серед пацієнтів, яким вводили збалансовані кристалоїдні розчини була меншою порівняно з пацієнтами, яким вводили ізотонічний розчин натрію хлориду із співвідношенням шансів OR 0,84 (95% CI 0,74–0,95). Одинадцять досліджень (10 569 учасників) повідомили про результати, які можна використовувати для оцінки гострого ураження нирок: відсутня статистично значима різниця за даною кінцевою точкою між збалансованими кристалоїдними розчинами порівняно з ізотонічним розчином натрію хлориду (OR 0,98 (95% CI 0,82-1,17)).

Уповноваженим органом з державної ОМТ за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 1: Systematic Reviews and Meta-analyses) проведена оцінка методологічної якості даної публікації. Дослідження вивчає чітко визначене клінічне питання, критерії включення/ виключення зазначені у публікації, для проведення мережевого МА здійснено вичерпний пошук літературних джерел; принаймні два незалежних експерти провели відбір досліджень та здійснили вилучення даних, третій експерт був долучений для вирішення будь-яких протиріч. Виключені дослідження перераховані. представлені відповідні характеристики включених досліджень та методологічна якість включених досліджень оцінена та повідомлена належним чином. Відповідні методи використовуються для об'єднання окремих результатів дослідження, вірогідність упередженості публікацій оцінена належним чином. У

³³ Xue, M., Zhang, X., Liu, F. et al. Effects of chloride content of intravenous crystalloid solutions in critically ill adult patients: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized trials. *Ann. Intensive Care* 9, 30 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0506-y>

³⁴ Zwager, C.L., Tuinman, P.R., de Groot, H.J. et al. Why physiology will continue to guide the choice between balanced crystalloids and normal saline: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 23, 366 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2658-4>

³⁵ Drayton A. Hammond, Simon W. Lam, Megan A. Rech et al. Balanced Crystalloids Versus Saline in Critically Ill Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Pharmacotherapy* 54, 1 (2020) <https://doi.org/10.1177/1060028019866420>

³⁶ Dong, WH., Yan, WQ., Song, X. et al. Fluid resuscitation with balanced crystalloids versus normal saline in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 30, 28 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13049-022-01015-3>

³⁷ Naomi E. Hammond, Fernando G. Zampieri, Gian Luca Di Tanna et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults — A Systematic Review with Meta-Analysis. *NEJM Evid* 2022; 1 (2) DOI:<https://doi.org/10.1056/EVIDo2100010>

³⁸ Tseng, CH., Chen, TT., Wu, MY. et al. Resuscitation fluid types in sepsis, surgical, and trauma patients: a systematic review and sequential network meta-analyses. *Crit Care* 24, 693 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03419-y>

Електроліти (натрію хлорид+калію хлорид+кальцію хлорид дигідрат+магнію хлорид гексагідрат+натрію ацетат тригідрат+L-яблучна кислота) для лікування дорослих пацієнтів із сепсисом та/або септичним шоком у поєднанні із лактоацидозом, 01.06.2022

публікації заявлено джерело підтримки (Ministry of Science and Technology in Taiwan (grant no. MOST 106-2314-B-002-098-MY3 & MOST 109-2314-B-002-150-MY3)). Загалом публікація відповідає більшості критеріїв. Загалом методологічна якість дослідження висока, ризик систематичної помилки в отриманих результатах незначний.

3) дані щодо результатів ефективності витрат відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат в Україні

Відповідно до п.7 Порядку, державна ОМТ за скороченою процедурою не передбачає проведення аналізу ефективності витрат та розрахунку інкрементального показника ефективності витрат (ICER) в Україні.

4) дані щодо економічної доцільності (ефективності витрат, аналізу впливу на показники бюджету) використання лікарського засобу

Відповідно до п.7 Порядку, державна ОМТ за скороченою процедурою передбачає проведення аналізу впливу на показники бюджету в Україні.

В рамках проведення державної ОМТ за скороченою процедурою уповноваженим органом з державної ОМТ відповідно до методології був проведений аналіз впливу на показники бюджету з часовим горизонтом один рік на підставі прямих медичних витрат на лікарські засоби з перспективи державного платника.

Мета аналізу: оцінити модельний вплив на показники бюджету включення електролітів (натрію хлорид + калію хлорид + кальцію хлорид дигідрат + магнію хлорид гексагідрат + натрію ацетат тригідрат + L-яблучна кислота) для внутрішньовенного введення до Національного переліку основних лікарських засобів для лікування дорослих пацієнтів із сепсисом та/або септичним шоком в поєднанні із лактоацидозом.

Метод: аналіз впливу на показники бюджету з часовим горизонтом один рік. Аналіз проведений на підставі прямих медичних витрат на лікарські засоби з перспективи державного платника, визначеної цільової популяції пацієнтів відповідно до даних, наданих у зверненні МОЗ України (додатку до листа МОЗ України від 06.05.2022 №24-04/10314/2-22), що представлено у таблиці 2. Кількість дорослих пацієнтів із сепсисом та/або септичним шоком в поєднанні із лактоацидозом, які потребують лікування заявленим лікарським засобом, становить 50 000 осіб.

Таблиця 2. Аналіз витрат на одне введення та на курс застосування збалансованого та незбалансованих кристалоїдних розчинів для лікування дорослих пацієнтів із сепсисом та/або септичним шоком у поєднанні із лактоацидозом на одного пацієнта

Електроліти (натрію хлорид+калію хлорид+кальцію хлорид дигідрат+магнію хлорид гексагідрат+натрію ацетат тригідрат+L-яблучна кислота) для лікування дорослих пацієнтів із сепсисом та/або септичним шоком у поєднанні із лактоацидозом, 01.06.2022

Параметр	Збалансований кристалоїдний розчин	Незбалансовані кристалоїдні розчини	
		Натрію хлорид	Натрію хлорид + Калію хлорид + Кальцію хлорид
МНН	Електроліти	Натрію хлорид	Натрію хлорид + Калію хлорид + Кальцію хлорид
Склад діючих речовин	1000 мл розчину містять: натрію хлориду - 6,80 г; калію хлориду - 0,30 г; магнію хлориду гексагідрату - 0,20 г; кальцію хлориду дигідрату - 0,37 г; натрію ацетату тригідрату - 3,27 г; L-яблучної кислоти - 0,67 г	100 мл розчину містять натрію хлориду 0,9 г	1 мл розчину містить натрію хлориду 8,6 мг, калію хлориду 0,3 мг, кальцію хлориду дигідрату (у перерахунку на кальцію хлорид) 0,24 мг
Форма випуску та дозування	розчин для інфузій по 500 мл у флаконі	розчин для інфузій 9 мг/мл по 200 мл у пляшках	розчин для інфузій по 200 мл у пляшках
Схема застосування	40 мл/кг	3 л на добу	2 л на добу
Кратність введення в рік	1 (розрахунки проведено на одне введення)	1 (розрахунки проведено на одне введення)	1 (розрахунки проведено на одне введення)
Ціна за 1 флакон/пляшку, грн*	31,78 ³⁹	13,75 ⁴⁰	28,54 ⁴¹
Кількість флаконів на 1 введення	6	15	10
Витрати на 1 введення, грн	190,68	206,25	285,4
Витрати на пацієнта на 1 рік, грн	190,68	206,25	285,4

*відповідно до листа МОЗ від 23.05.2022 №24-04/11550/2-22 для проведення розрахунків було використано закупівельну ціну з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro

Станом на 01.06.2022 року до Державного реєстру лікарських засобів включено дві торговельні назви лікарських засобів, що представляють собою

³⁹закупівельна ціна з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro - договір про закупівлю від 24.05.2022: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2022-05-24-002859-a>

⁴⁰закупівельна ціна з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro - договір про закупівлю від 24.05.2022: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2022-05-24-002859-a>

⁴¹закупівельна ціна з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro - договір про закупівлю від 24.05.2022: <https://prozorro.gov.ua/tender/UA-2022-05-24-002859-a>

Електроліти (натрію хлорид+калію хлорид+кальцію хлорид дигідрат+магнію хлорид гексагідрат+натрію ацетат тригідрат+L-яблучна кислота) для лікування дорослих пацієнтів із сепсисом та/або септичним шоком у поєднанні із лактоацидозом, 01.06.2022

комбінацію електролітів, яка включає натрію хлорид + калію хлорид + кальцію хлорид дигідрат + магнію хлорид гексагідрат + натрію ацетат тригідрат + L-яблучна кислота, а саме: “Плазмовен” (реєстраційне посвідчення №UA/17779/01/01) та “Осмолайф” (реєстраційне посвідчення №UA/18256/01/01). За даними електронної системи публічних закупівель Prozorro відсутні закупівлі лікарського засобу “Осмолайф”, а також за даними Реєстру оптово-відпускних цін на лікарські засоби відсутня задекларована оптово-відпускної ціна на даний лікарський засіб. З огляду на неможливість отримання реальної закупівельної ціни з офіційно опублікованих даних відкритих джерел, модельні розрахунки витрат на використання збалансованих кристалоїдних розчинів було проведено лише з використанням реальної закупівельної ціни для лікарського засобу під торговельною назвою “Плазмовен”.

Згідно з інструкцією для медичного застосування максимальна доза електролітів (натрію хлорид + калію хлорид + кальцію хлорид дигідрат + магнію хлорид гексагідрат + натрію ацетат тригідрат + L-яблучна кислота) для дорослих становить 40 мл/кг маси тіла на добу. Дозу слід розраховувати з огляду на тяжкість дегідратації та клінічний стан пацієнта. При лікуванні гострого дефіциту рідини, а саме вираженого або такого, що загрожує життю, гіповолемічного шоку, допускається застосування вищих доз, наприклад шляхом швидкої інфузії (під тиском).

Для модельних розрахунків було використано максимальну дозу електролітів (натрію хлорид + калію хлорид + кальцію хлорид дигідрат + магнію хлорид гексагідрат + натрію ацетат тригідрат + L-яблучна кислота), що становить 40 мл/кг та вводиться внутрішньовенно, відповідно до інструкції з медичного застосування, та вагу пацієнта - 70 кг.

У якості лікарських засобів порівняння було обрано ті лікарські засоби, що є представниками групи незбалансованих кристалоїдних розчинів та включені до Національного переліку основних лікарських засобів, а саме: натрію хлорид (розчин для ін'єкцій/інфузій: 0,9% ізотонічний (еквівалентно Na⁺ 154 ммоль/л та Cl⁻ 154 ммоль/л) та складний розчин: натрію хлорид + калію хлорид + кальцію хлорид (розчин для інфузій).

Відповідно до інструкції, розчин для інфузії натрію хлориду 0,9% необхідно вводити внутрішньовенно краплинно до 3 л і більше розчину на добу зі швидкістю 4-10 мл/кг/годину, залежно від клінічної ситуації та рівня втрати рідини. Для розрахунків було використано максимальне дозування, зазначене у інструкції, а саме - 3 л на добу.

Відповідно до інструкції, звичайна доза складного розчину натрію хлорид + калію хлорид + кальцію хлорид для дорослого становить до 1–2 л на добу; максимальна доза залежить від стану водно-електролітного балансу, серцево-судинної системи та нирок. Для розрахунків було використано максимальне дозування, зазначене у інструкції, а саме - 2 л на добу.

Електроліти (натрію хлорид+калію хлорид+кальцію хлорид дигідрат+магнію хлорид гексагідрат+натрію ацетат тригідрат+L-яблучна кислота) для лікування дорослих пацієнтів із сепсисом та/або септичним шоком у поєднанні із лактоацидозом, 01.06.2022

Вартість лікування усіма лікарськими засобами розраховано з математичним округленням кількості флаконів до цілого числа.

Результати аналізу впливу на показники бюджету представлено з часовим горизонтом в один рік відповідно до наданих даних у зверненні МОЗ (таблиця 3).

Таблиця 3. Результати аналізу впливу на показники бюджету при застосуванні збалансованого кристалоїдного розчину (натрію хлорид + калію хлорид + кальцію хлорид дигідрат + магнію хлорид гексагідрат + натрію ацетат тригідрат + L-яблучна кислота)

	1 рік
Кількість пацієнтів	
Кількість пацієнтів, що можуть потребувати лікування (за даними, наданими у додатку до листа МОЗ України від 06.05.2022 №24-04/10314/2-22)	50 000
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують поточну терапію (незбалансовані кристалоїдні розчини)	50 000
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб (збалансований кристалоїдний розчин)	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують поточну терапію (незбалансовані кристалоїдні розчини)	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб (збалансований кристалоїдний розчин)	50 000
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн	
Новий сценарій – витрати на заявлений лікарський засіб (збалансований кристалоїдний розчин), грн	9 534 000,00
Діючий сценарій (незбалансовані кристалоїдні розчини), грн	від 10 312 500,00 до 14 270 000,00
Вплив на бюджет лікарського засобу (збалансований кристалоїдний розчин), грн	від -778 500,00 до -4 736 000,00

Результати модельного аналізу впливу на бюджет в Україні показали, що витрати на закупівлю електролітів (натрію хлорид + калію хлорид + кальцію хлорид дигідрат + магнію хлорид гексагідрат + натрію ацетат тригідрат + L-яблучна кислота) на курс лікування одного пацієнта за закупівельною ціною з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних

Електроліти (натрію хлорид+калію хлорид+кальцію хлорид дигідрат+магнію хлорид гексагідрат+натрію ацетат тригідрат+L-яблучна кислота) для лікування дорослих пацієнтів із сепсисом та/або септичним шоком у поєднанні із лактоацидозом, 01.06.2022

закупівель Prozorro (ідентифікатор закупівлі: UA-2022-05-10-004754-a), що становить 31,78 грн, становлять 190,68 грн та витрати на закупівлю електролітів (натрію хлорид + калію хлорид + кальцію хлорид дигідрат + магнію хлорид гексагідрат + натрію ацетат тригідрат + L-яблучна кислота) для лікування когорти пацієнтів (50 000 осіб) - 9 534 000,00 грн. За результатами модельних розрахунків було встановлено, що закупівля заявленого лікарського засобу призведе до потенційної економії витрат, оскільки досліджувана технологія є менш витратною на курс лікування одного пацієнта і, відповідно, когорти пацієнтів, ніж використання незбалансованих кристалоїдних розчинів, які включені до Національного переліку основних лікарських засобів.

Потенційний вплив на бюджет електролітів (натрію хлорид + калію хлорид + кальцію хлорид дигідрат + магнію хлорид гексагідрат + натрію ацетат тригідрат + L-яблучна кислота) було порівняно із рекомендованими значеннями шкали впливу на бюджет в Україні, відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, та встановлено, що при застосуванні збалансованих кристалоїдних розчинів, вплив на бюджет на 1 рік буде незначним (не перевищуватиме 20 млн грн).

5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з лікарським засобом або іншою медичною технологією порівняння (або його відсутності)

Відповідно до п.7 Порядку державна ОМТ за скороченою процедурою не передбачає проведення експертизи поданих заявником заяви і досьє, на підставі яких можна зробити висновок про коректність наданої інформації.

4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) номенклатур (переліків, списків, реєстрів), що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, та (або) рекомендації щодо застосування для цілей охорони здоров'я лікарського засобу, оплата, закупівля або відшкодування вартості якого здійснюється з метою виконання регіональних цільових програм з охорони здоров'я, що повністю чи частково фінансуються за рахунок коштів місцевих бюджетів, та (або) рекомендації щодо укладення або продовження дії (продлонгації) договорів керованого доступу та (або) інші рекомендації у разі необхідності ухвалення рішень в системі охорони здоров'я

Станом на 01.06.2022 відповідно до звернення МОЗ України від 16.04.2022 № 24-04/8507/2-22 та уточнюючих листів МОЗ України від 06.05.2022 № 24-04/10314/2-22 та від 23.05.2022 №24-04/11550/2-22 проведено державну ОМТ за скороченою процедурою лікарського засобу електроліти (натрію хлорид + калію

Електроліти (натрію хлорид+калію хлорид+кальцію хлорид дигідрат+магнію хлорид гексагідрат+натрію ацетат тригідрат+L-яблучна кислота) для лікування дорослих пацієнтів із сепсисом та/або септичним шоком у поєднанні із лактоацидозом, 01.06.2022

хлорид + кальцію хлорид дигідрат + магнію хлорид гексагідрат + натрію ацетат тригідрат + L-яблучна кислота) для лікування дорослих пацієнтів із сепсисом та/або септичним шоком у поєднанні із лактоацидозом. Відповідно до п. 22 Порядку висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

Державна ОМТ за скороченою процедурою щодо лікарського засобу під міжнародною непатентованою назвою електроліти/electrolytes для лікування дорослих пацієнтів із сепсисом та/або септичним шоком у поєднанні із лактоацидозом проведена на виконання пункту 8 Порядку, а саме наявність потреби у лікарському засобі для вирішення питань, пов'язаних з необхідністю усунення, подолання та протидії наслідкам надзвичайних ситуацій (стихійні лиха, епідемії, застосування засобів ураження тощо), а також дія режиму надзвичайної ситуації чи надзвичайного стану.

За результатами аналізу наявності лікарського засобу під міжнародною непатентованою назвою електроліти для лікування дорослих пацієнтів із сепсисом та/або септичним шоком у поєднанні із лактоацидозом у галузевих стандартах у системі охорони здоров'я України встановлено, що на дату підготовки висновку у реєстрі медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги відсутні галузеві стандарти у системі охорони здоров'я України (стандарт медичної допомоги, клінічний протокол) щодо сепсису/септичного шоку. У Державному формулярі лікарських засобів, затвердженому наказом МОЗ України від 22.04.2021 № 792, *електроліти у вигляді комбінації натрію хлорид + калію хлорид + кальцію хлорид дигідрат + магнію хлорид гексагідрат + натрію ацетат тригідрат + L-яблучна кислота, для якої проводиться державна ОМТ за скороченою процедурою, відсутні.*

У Базовому переліку основних лікарських засобів ВООЗ для дорослих (22 версія, 2021 рік) електроліти у вигляді комбінації натрію хлорид + калію хлорид + кальцію хлорид дигідрат + магнію хлорид гексагідрат + натрію ацетат тригідрат + L-яблучна кислота, для якої проводиться державна ОМТ за скороченою процедурою, **відсутні.**

За результатами аналізу міжнародних третинних джерел доказових даних знайдені рекомендації щодо лікування сепсису/септичного шоку **Surviving sepsis campaign 2021 року**, в яких зазначено, що у дорослих пацієнтів при підозрі на сепсис пропонується виміряти рівень лактату в крові. При встановленому діагнозі сепсис або септичний шок проводити реанімаційні заходи для зниження рівня лактату в сироватці крові у пацієнтів із підвищеним рівнем лактату. Для реанімації пацієнтів рекомендовано використовувати кристалоїди як рідину першої лінії для проведення реанімаційних заходів, пропонується використовувати або збалансовані кристалоїдні розчини, або звичайний ізотонічний розчин натрію хлориду. Не рекомендовано використовувати розчин крохмалю, розчини, до складу яких входить желатин. Дорослим пацієнтам із септичним шоком та лактоацидемією, спричиненою гіперперфузією, не рекомендовано використовувати терапію бікарбонатом натрію для покращення

Електроліти (натрію хлорид+калію хлорид+кальцію хлорид дигідрат+магнію хлорид гексагідрат+натрію ацетат тригідрат+L-яблучна кислота) для лікування дорослих пацієнтів із сепсисом та/або септичним шоком у поєднанні із лактоацидозом, 01.06.2022

гемодинаміки або зменшення потреби в вазопресорах; пропонується використовувати терапію бікарбонатом натрію при терапії дорослих пацієнтів із септичним шоком і тяжкою метаболічною ацидемією ($\text{pH} \leq 7,2$) і гострим ураженням нирок (2 або 3 бали за AKIN (acute kidney injury network)).

У **Настанові Національного інституту здоров'я та досконалості допомоги “Сепсис: виявлення, діагностика та раннє лікування” (оновлення 2017 р.)** рекомендовані кристалоїдні розчини без надання переваг збалансованим чи незбалансованим розчинам.

Національна клінічна настанова №26: Лікування сепсису у дорослих (включаючи материнство) Ірландії 2021 року, яка базується на рекомендаціях Surviving Sepsis Campaign 2016 року, пропонує проводити реанімацію для нормалізації лактату у пацієнтів з підвищеним рівнем лактату, як маркера тканинної гіпоперфузії, та рекомендує використовувати кристалоїдні розчини, як розчини вибору для початкової реанімації та подальшого заміщення внутрішньосудинного об'єму у пацієнтів із сепсисом та септичним шоком. Пропонується використовувати або збалансовані кристалоїдні розчини, або ізотонічний розчин натрію хлориду при проведенні реанімаційних заходів у пацієнтів із сепсисом або септичним шоком.

У **Звіті робочої групи на основі консенсусу щодо ранньої допомоги дорослим з підозрою на сепсис у відділенні екстреної медичної допомоги та позалікарняному середовищі (2021 р.)** зазначено, що робоча група лікарів екстреної медичної допомоги (скликана за ініціативою Американського коледжу лікарів екстреної медичної допомоги) підтримує використання збалансованих кристалоїдних розчинів (розчину Рінгера лактатний або Plasma-Lyte) як первинної реанімаційної рідини у пацієнтів із сепсисом, особливо якщо використовуються об'єми понад 1 л. Інфузії ізотонічного розчину натрію хлориду можуть спричинити гіперхлоремічний метаболічний ацидоз та погіршити роботу нирок у звичайних реанімаційних дозах.

За результатами пошуку вторинних джерел інформації клінічної ефективності та безпеки збалансованих кристалоїдних розчинів порівняно з незбалансованим розчинами представлено та проаналізовано 1 СО/МА, який зосереджений саме на лікуванні пацієнтів з сепсисом/септичним шоком та 1 СО/МА, який зосереджений на лікуванні тяжкохворих пацієнтів, з виокремленими результатами аналізу підгрупи пацієнтів з сепсисом/септичним шоком.

Мережевий МА результатів 13 РКД за участі 8616 пацієнтів із септичним шоком (*Binghu et al., 2020*) продемонстрував перевагу збалансованих кристалоїдних розчинів (розчин Рінгера лактат, розчин Рінгера ацетат та Plasma-Lyte 148, Plasma-Lyte A) порівняно з ізотонічним розчином натрію хлориду лише щодо 28/30-денної смертності (RR 0,89; 95% CI 0,80 - 0,97), тоді як за показниками 90-денна смертність (RR 0,99; 95% CI 0,73–1,35), гостре ураження

Електроліти (натрію хлорид+калію хлорид+кальцію хлорид дигідрат+магнію хлорид гексагідрат+натрію ацетат тригідрат+L-яблучна кислота) для лікування дорослих пацієнтів із сепсисом та/або септичним шоком у поєднанні із лактоацидозом, 01.06.2022

нирок (RR 1,06; 95% CI 0,68 - 1,65), потреба у ЗНТ (RR 1,39 (95% CI 0,69 - 2,78) різниця була відсутня.

За даними СО/МА 23 РКД (*Tseng et al., 2020*) за участі 14 659 пацієнтів із сепсисом/септичним шоком загальна смертність серед пацієнтів, яким вводили збалансовані кристалоїдні розчини була меншою порівняно з пацієнтами, яким вводили ізотонічний розчин натрію хлориду із співвідношенням шансів OR 0,84 (95% CI 0,74–0,95). Одинадцять досліджень (10 569 учасників) повідомили про результати, які можна використовувати для оцінки гострого ураження нирок: відсутня статистично значима різниця за даною кінцевою точкою між збалансованими кристалоїдними розчинами порівняно з ізотонічним розчином натрію хлориду (OR 0,98; 95% CI 0,82-1,17). Середній рівень лактату у групі збалансованих кристалоїдних розчинів серед усіх пацієнтів, включених у СО/МА, становив 20,4 мг/дл, у групі ізотонічного розчину натрію хлориду - 25,7 мг/дл.

Необхідно зазначити, що у всіх вищеперерахованих публікаціях до збалансованих кристалоїдних розчинів були віднесені: розчин Рінгера лактат, Plasma-Lyte (*натрію хлорид+натрію глюконат+натрію ацетат тригідрат+калію хлорид+магнію хлорид*), розчин Рінгера ацетат.

Отже, за результатами проведеної державної ОМТ за скороченою процедурою встановлено, що для пацієнтів із сепсисом/септичним шоком у поєднанні із лактоацидозом збалансовані кристалоїдні розчини (розчин Рінгера лактат, розчин Рінгера ацетат та Plasma-Lyte) порівняно з ізотонічним розчином натрію хлориду, покращують показник 28/30-денної смертності, тоді як за показниками 90-денна смертність, гостре ураження нирок, потреба у ЗНТ різниця відсутня.

Результати модельного аналізу впливу на показники бюджету в Україні показали, що витрати на закупівлю електролітів (натрію хлорид + калію хлорид + кальцію хлорид дигідрат + магнію хлорид гексагідрат + натрію ацетат тригідрат + L-яблучна кислота) на курс лікування одного пацієнта за закупівельною ціною з останнього завершеного тендеру за даними електронної системи публічних закупівель Prozorro, становлять 190,68 грн. Витрати на закупівлю електролітів для лікування когорти пацієнтів (50 000 осіб) становлять 9 534 000,00 грн. Відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, вплив на бюджет закупівлі електролітів (натрію хлорид + калію хлорид + кальцію хлорид дигідрат + магнію хлорид гексагідрат + натрію ацетат тригідрат + L-яблучна кислота) на 1 рік буде незначним (не перевищуватиме 20 млн грн). За результатами модельних розрахунків було встановлено, що закупівля заявленого лікарського засобу призведе до потенційної економії витрат, оскільки досліджувана технологія є менш витратною на курс лікування одного пацієнта і, відповідно, когорти пацієнтів,

Електроліти (натрію хлорид+калію хлорид+кальцію хлорид дигідрат+магнію хлорид гексагідрат+натрію ацетат тригідрат+L-яблучна кислота) для лікування дорослих пацієнтів із сепсисом та/або септичним шоком у поєднанні із лактоацидозом, 01.06.2022

ніж використання незбалансованих кристалоїдних розчинів, які включені до Національного переліку основних лікарських засобів.

Таким чином, у міжнародних рекомендаціях кампанії Surviving Sepsis у 2021 році було запропоновано слабку рекомендацію (низька якість доказів) використовувати або збалансовані кристалоїдні розчини, або ізотонічний розчин натрію хлориду для рідинної ресусцитації дорослих із сепсисом або септичним шоком, Національним інститутом здоров'я та досконалості допомоги (оновлення 2017 р.) рекомендовані кристалоїдні розчини без надання переваг збалансованим чи незбалансованим розчинам. За даними вторинних джерел інформації (СО/МА) у пацієнтів із сепсисом/септичним шоком у поєднанні із лактоацидозом збалансовані кристалоїдні розчини (Рінгера лактат, розчин Рінгера ацетат та Plasma-Lyte) порівняно з ізотонічним розчином натрію хлориду покращують показник 28/30-денної смертності, тоді як за показниками 90-денна смертність, гостре ураження нирок, потреба у ЗНТ різниця відсутня. Лактоацидоз є значущим метаболічним ефектом сепсису, пацієнти з сепсисом більш сприйнятливі до гіперхлоремічного метаболічного ацидозу та гострого порушення функції нирок порівняно з іншими групами тяжкохворих пацієнтів. Враховуючи це, важливо підтримувати індивідуальний підхід до вибору кристалоїдної рідини, зважаючи на клінічний стан пацієнта.

Зважаючи на вищевикладене, за результатами проведеної державної ОМТ за скороченою процедурою рекомендовано розглянути можливість включення збалансованого розчину електролітів (натрію хлорид + калію хлорид + кальцію хлорид дигідрат + магнію хлорид гексагідрат + натрію ацетат тригідрат + L-яблучна кислота) до Національного переліку основних лікарських засобів як опція вибору серед наявних у вказаному переліку лікарських засобів для парентерального застосування (а саме натрію хлориду, натрію хлорид+калію хлорид+кальцію хлорид) для лікування пацієнтів із сепсисом та/або септичним шоком у поєднанні із лактоацидозом.

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу:

Відповідно до п. 21 Порядку висновок уповноваженого органу стосовно відповідної медичної технології вважається чинним до моменту проведення нової державної оцінки медичної технології.