

УДК 616.125:614-15

ДМИТРИЕВ Д.В., к.м.н.

Курс анестезиологии и интенсивной терапии Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова

## «СТАРЫЕ» И «НОВЫЕ» ГИДРОКСИЭТИЛКРАХМАЛЫ: ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

*Резюме.* В статье освещены вопросы инфузионной терапии с применением плазмозаменителей на основе гидроксиэтилкрахмала. Особое внимание уделено третьему поколению гидроксиэтилкрахмалов — особенностям их фармакокинетики и фармакодинамики. Представлена достаточная доказательная база об особенностях влияния препаратов этой группы на показатели гомеостаза, гемодинамики, а также на микроциркуляцию.

Основные задачи инфузионной терапии — обеспечение системной циркуляции и восстановление тканевой перфузии. Для их решения используются различные кристаллоидные и коллоидные растворы. Гидроксиэтилкрахмалы (ГЭК) являются наиболее часто используемыми коллоидными растворами, что связано с их высокой эффективностью. Однако не все ГЭК одинаковы. Применение ГЭК первого и второго поколения нередко сопряжено с выраженными побочными эффектами: негативным влиянием на гемостаз, нефротоксичностью, кумуляцией в тканях. Новые препараты ГЭК обладают меньшей степенью молярного замещения и молекулярной массой, в связи с чем быстрее метаболизируются и выводятся из крови. В настоящем обзоре рассматриваются различия между поколениями ГЭК. Особое внимание уделяется более высокой безопасности препаратов ГЭК третьего поколения, достигаемой без потери эффективности, что подтверждено обширной доказательной базой.

Инфузионная терапия — основной метод воздействия на гомеостаз при критических состояниях различной этиологии. Правильно выбранный инфузионный раствор позволяет устранить волевические нарушения при различных видах шока, нормализовать метаболический, водно-электролитный, микроциркуляторный и кислотно-основной баланс при травматических повреждениях, генерализованной воспалительной реакции, инфекционных заболеваниях, а также во время проведения хирургических вмешательств.

С этой целью используются различные кристаллоидные и коллоидные растворы. Наиболее часто применяются плазмозаменители на основе ГЭК — гликогенподобного полисахарида, который получают из кукурузного или картофельного крахмала путем частичного гидролиза амилопектина с последующим гидроксиэтированием продукта распада.

ГЭК оказывают положительное влияние на гемодинамику и реологию крови. При их введении

происходит снижение вязкости крови вследствие эффекта гемодилюции, способствуя уменьшению сосудистого сопротивления, что приводит к увеличению венозного возврата, сердечного выброса и, следовательно, улучшению тканевой перфузии и оксигенации.

Препараты ГЭК улучшают реологические свойства крови и микроциркуляцию. За счет положительного влияния на реологические параметры крови улучшается транспорт и обеспечение тканей кислородом. Еще в 1990 г. Zikria и соавт. доказали, что данные препараты высокоэффективны для профилактики и остановки капиллярного кровотечения, что обеспечивается внутрисосудистым распределением растворов ГЭК и повышением коллоидно-осмотического давления.

Экспериментальные результаты свидетельствуют, что растворы ГЭК снижают степень выраженности повреждений миокарда, уменьшают отек и интенсивность поражений головного мозга, улучшают показатели выживаемости при кишечном ишемическом шоке, а также ингибируют активацию эндотелиальных клеток, предотвращая адгезию нейтрофилов. Кроме того, за последнее десятилетие появилось много работ зарубежных и отечественных авторов, свидетельствующих о способности ГЭК восстанавливать поврежденный эндотелий, а также снижать уровень поражений, связанных с высокой проницаемостью капилляров.

Одним из важнейших достоинств ГЭК является крайне низкая частота развития анафилактикоидных реакций (1 : 10 000 — 1 : 100 000).

Растворы ГЭК используют в клинической практике с 70-х годов XX века. Их основными характеристиками являются: молекулярная масса (450, 200, 130 кД), степень молярного замещения (количество

© Дмитриев Д.В., 2013

© «Медицина неотложных состояний», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

гидроксиэтильных групп на 10 глюкозных остатков амилопектина: 0,6; 0,5; 0,4), характер замещения (соотношение замещений в положениях C2/C6), концентрация раствора. Чем больше степень замещения, тем выше резистентность к действию альфа-амилазы. Чем выше концентрация, молекулярная масса и степень замещения, тем больше и продолжительнее увеличение объема циркулирующей крови и тем выраженнее побочные эффекты. Чем выше соотношение C2/C6, тем устойчивее крахмал к действию альфа-амилазы. С другой стороны, крахмалы с большей молекулярной массой имеют меньший онкотический эффект ввиду меньшего числа молекул крахмала на единицу объема и худшие реологические показатели. 10% растворы ГЭК являются гиперонкотическими, в то время как 6% растворы — изонкотические.

Растворы ГЭК делят на поколения. Первое поколение имеет высокую молекулярную массу (450 кД), высокую степень молярного замещения (0,6–0,7) и выраженные побочные эффекты (кумуляция, негативное влияние на гемостаз, нефротоксичность), что не позволяет использовать их при массивной кровопотере. Второе поколение крахмалов имеет меньшую молекулярную массу (200–240 кД) и степень замещения 0,5–0,6. Третье поколение крахмалов имеет молекулярную массу 130 кД и степень замещения 0,4–0,42. Эти различия между поколениями препаратов оказывают влияние на фармакокинетические свойства.

Проведенные исследования показали, что препараты ГЭК с более высокой степенью замещения кумулируют в значительно большем количестве, чем тетракрахмалы. Это было подтверждено Mishler и соавт., установившими, что после трехкратного введения 30 г 6% ГЭК 450/0,7 через 24 ч после последнего введения концентрация препарата в плазме была выше, чем максимальная концентрация после первого введения. Величина клиренса 6% ГЭК 450/0,7 составляет 0,98 мл/мин, а длительность периода полувыведения — 46,4 ч, поэтому при повторных инфузиях возможно накопление препарата в организме. Для растворов ГЭК второго поколения величина клиренса составила 9,24 мл/мин для 10% ГЭК 200/0,5 и 1,23 мл/мин для 6% ГЭК 200/0,62, а их конечный период полувыведения — 31 и 70 ч соответственно. В исследовании, проведенном Koltringer и соавт., 30 пациентам с цереброваскулярными заболеваниями ежедневно вводили 6% ГЭК 200/0,62, 10% ГЭК 200/0,5 либо 6% ГЭК 40/0,5. Во всех случаях при повторном введении данных препаратов отмечалась их внутрисосудистая кумуляция. Препараты третьего поколения ГЭК, тетракрахмалы, имеют меньшую степень замещения — 0,4, что способствует увеличению скорости их распада и снижению накопления в кровеносном русле и тканях. Waitringer и соавт. провели исследование, в котором 12 добровольцам однократно вводилось 500 мл ГЭК 130/0,4, и зарегистрировали высокую величину клиренса препарата из плазмы, равную 31,4 мл/мин для 6% раствора и 26,0 мл/мин для 10% раствора.

Длительность периода полувыведения составила 12,1 и 12,8 ч соответственно. В целом результаты этих исследований по изучению дозирования свидетельствуют о том, что клиренс 10% ГЭК 130/0,4 в 23 раза превышает клиренс гексакрахмала (6% ГЭК 200/0,62) и гектакрахмала (6% ГЭК 450/0,7) и почти в 5 раз — клиренс пентакрахмала (10% ГЭК 200/0,5). Эти данные были подтверждены при введении препаратов пациентам, подвергшимся хирургическим вмешательствам. К концу первых суток после проведения операции концентрация 6% ГЭК 130/0,4 составила 1,0 мг/мл, в то время как концентрация 6% ГЭК 200/0,5 — 2,6 мг/мл.

Хотя накопление тетракрахмалов ГЭК 130/0,4 в плазме крови минимально, многочисленные исследования продемонстрировали, что продолжительность его действия вполне сопоставима с таковой у пентакрахмала (ГЭК 200/0,5) и гектакрахмала при сходных концентрациях (6% ГЭК 650/0,7 и 6% ГЭК 670/0,75). Эти результаты были подтверждены в ряде проспективных рандомизированных двойных слепых исследований по сравнению объема 6% ГЭК 130/0,4, 6% ГЭК 200/0,5 и ГЭК 670/0,5, необходимого для стабилизации гемодинамики во время и после проведения кардиохирургических и других хирургических вмешательств. Во всех этих исследованиях оценка необходимости проведения инфузии осуществлялась путем сравнения с исходными гемодинамическими параметрами, а клинические показатели, на основании которых принималось решение о применении препарата, и сами препараты предоставлялись участникам исследования в слепом порядке. Следует отметить, что объем ГЭК, необходимый для стабилизации гемодинамики, не отличался достоверно у пациентов, подвергшихся ортопедическим вмешательствам. Клинические исходы во всех группах были сопоставимы.

Растворы ГЭК подвергаются ферментативному гидролизу амилазой плазмы крови и их волемический эффект *in vivo* зависит от молекулярной массы в плазме после начального расщепления. Так, через 5–6 ч после инфузии 500 мл 6% раствора ГЭК 450/0,7 молекулярная масса в плазме крови около 300 кД, молекулы циркулируют в плазме несколько суток, а при повторных инфузиях возникает кумуляция препарата, нефротоксический эффект и гипокоагуляция. Растворы ГЭК второго поколения с молекулярной массой 200 кД достигают стабильной молекулярной массы в 70–80 кД через 4–5 ч, в то время как при инфузии крахмалов третьего поколения с молекулярной массой 130 кД наблюдается быстрое, в течение 15–30 мин, достижение той же стабильной молекулярной массы. Этим объясняется отсутствие у крахмалов третьего поколения кумулятивных эффектов, даже при повторных инфузиях в течение 10 дней через сутки практически весь крахмал выводится из плазмы крови.

В настоящее время тетракрахмалы представлены ГЭК 130/0,4, полученным из крахмала кукурузы восковой зрелости, и ГЭК 130/0,42, синтезированным из крахмала картофеля. ГЭК 130/0,4 пре-

имущественно (на 98 %) состоит из амилопектина с высокой степенью разветвления. ГЭК 130/0,42 представляет собой гетерогенную смесь амилопектина (75 %) и линейных цепей амилазы с более низкой степенью разветвления. В ГЭК 130/0,4 (Волювен, «Фрезениус Каби») соотношение С2/С6 составляет 9 : 1, в ГЭК 130/0,42 (Венофундин) — 6 : 1. Более высокая величина отношения С2/С6 частично препятствует гидролизу, осуществляемому альфа-амилазой. Sommermeuer и соавт. установили, что эти структурные различия оказывают влияние на фармакокинетические свойства. В исследованиях Lehmann было обнаружено различие в клиренсе двух препаратов, то есть они не являются биоэквивалентными. Автор предположил, что гидроксипроцетилование второго атома углерода, обуславливающее высокую величину соотношения С2/С6, равную 9 : 1, препятствует доступу альфа-амилазы и, следовательно, замедляет разрушение препарата.

Тетракрахмалы обладают более высоким профилем безопасности по сравнению с препаратами ГЭК более ранних поколений, практически не оказывая влияния на систему свертывания крови и функцию тромбоцитов. Tib и соавт. проведено исследование по изучению влияния ряда препаратов ГЭК, в котором приняли участие 30 пациентов с цереброваскулярными заболеваниями. Все пациенты были рандомизированы в 3 группы по 10 человек каждая. Первая группа ежедневно получала 6% ГЭК 200/0,62, 2-я — 10% ГЭК 200/0,5 и 3-я — 6% ГЭК 40/0,5 в объеме до 1,5 литра. Данное исследование позволило установить, что препараты с более высокой степенью молярного замещения оказывают более выраженное воздействие на систему свертывания крови (фактор VIII и фактор Виллебранда), а также функцию тромбоцитов. Эти параметры были значительно сниженными во всех трех группах, однако наиболее выраженное снижение наблюдалось в группе, получавшей ГЭК 200/0,62.

Гидроксипроцетилованные третьего поколения не оказывают влияния на систему свертывания крови и количество тромбоцитов. Наиболее значительные данные, подтверждающие безопасность 6% ГЭК 130/0,4, полученного из кукурузы восковой зрелости, представлены в крупных клинических исследованиях применения препарата при проведении обширных хирургических вмешательств различных видов. Несмотря на то, что препарат вводился в достаточно больших дозах, при сравнении с данными контрольных групп негативного влияния на систему свертывания крови и количество тромбоцитов не выявлено.

В исследовании, проведенном Ellger и соавт., приняли участие 40 пациентов с опухолями органов мочевого выделения, находящихся в клинике для проведения планового оперативного вмешательства. Пациенты были распределены в две группы. Первая группа получала 6% ГЭК 130/0,4 в дозе 50 мл/кг, вторая — 6% ГЭК 200/0,5 в количестве 30 мл/кг, вместе с препаратами желатина. Показатели, характеризующие систему свертывания, определяли 5 раз

во время и после операции. Отличий между группами по уровню гемоглобина, гематокрита, количеству тромбоцитов, факторам свертывания крови и объему кровопотери зарегистрировано не было.

Аналогичные результаты были получены в исследовании с участием 120 пациентов, которым проводилось плановое аортокоронарное шунтирование. Пациенты были рандомизированы по группам, получавшим 6% ГЭК 130/0,4 в количестве 50 мл/кг, и 6% ГЭК 200/0,5 в дозе 33 мл/кг. При необходимости восполнение объема циркулирующей крови проводилось с использованием дополнительных объемов препаратами желатина. Отмечено, что у пациентов из группы пентакрахмала объем вводимых препаратов желатина в три раза превышал объем, используемый в группе тетракрахмала. В данном исследовании нарушения со стороны системы свертывания крови и количества тромбоцитов не выявлены. Объем кровопотери и гемотрансфузии был приблизительно равным в обеих группах.

Neff и соавт. провели исследование при участии пациентов с тяжелыми ЧМТ (31 чел.), которым назначали 6% ГЭК 130/0,4 в очень высоких дозах — до 70 мл/кг, а в контрольной группе — 6% ГЭК 200/0,5 в объеме до 33 мл/кг. При необходимости вводился дополнительный объем альбумина. Уровень факторов свертывания после травмы часто поднимается выше нормальных пределов. Эта реакция обычно подавляется при введении препаратов ГЭК ранних поколений. В данном исследовании авторы не регистрировали значительных отличий по показателям свертывания крови, но отметили, что в различные моменты времени на 6-е сутки определялось меньшее снижение уровня фактора VIII, фактора Виллебранда и кофактора ристоцетина при применении тетракрахмала.

Kozek-Langenecser и соавт. провели объединенный анализ проспективных и рандомизированных исследований, посвященных сравнению применения 6% ГЭК 130/0,4 и 6% ГЭК 200/0,5 у 449 пациентов, подвергшихся обширным хирургическим вмешательствам. Авторы сделали заключение, что применение ГЭК 130/0,4 было связано с достоверным снижением оцениваемой и рассчитанной кровопотери в периоперационном периоде, а также значительным снижением потребности в гемотрансфузиях.

В метаанализе 73 рандомизированных исследований проведено сравнение клинических исходов у взрослых пациентов, получавших коллоиды в периоперационном периоде. Препараты ГЭК были разделены по степени молярного замещения. Обнаружено, что при применении тетракрахмалов кровопотеря была на 15 % ниже, чем при применении пентакрахмалов и желатина.

Таким образом, применение 6% ГЭК 130/0,4 имеет достаточную доказательную базу, свидетельствующую о том, что в отличие от препаратов ГЭК ранних поколений они не оказывают негативно-го влияния на свертываемость крови и количество тромбоцитов.

### **Тетракрахмалы: кумуляция и отложение в тканях**

Молекулы ГЭК ранних поколений, обладающие высокой молекулярной массой и степенью молярного замещения, имеют тенденцию к накоплению в тканях. Ее основное клиническое проявление — ГЭК-ассоциированный зуд, характеризующийся резистентностью к лечению глюкокортикоидами, антигистаминными, нейрелептическими препаратами и ацетаминофеном.

В связи с более быстрым клиренсом тетракрахмалов третьего поколения предполагается, что накопление препарата в тканях и его клинические проявления будут наблюдаться значительно реже. В исследовании Elger и соавт. обследовали 40 пациентов, перенесших плановые оперативные вмешательства по поводу урологических онкологических заболеваний, которым назначался 6% ГЭК 130/0,4, и не зафиксировали ни одного случая зуда.

В двух исследованиях, в которых ГЭК 130/0,4 применялся в высоких дозах у пациентов с острым ишемическим инсультом, частота возникновения зуда была низкой. При применении 10% раствора, средний общий объем которого составил более 5000 мл, лишь у 2 из 70 пациентов возник ассоциированный зуд, а при назначении 6% в количестве 6000 мл — у 3 пациентов из 20.

В рандомизированном исследовании, выполненном с участием 120 пациентов, находящихся в клинике по поводу аортокоронарного шунтирования, применение высоких доз 6% ГЭК 130/0,4 и 6% ГЭК 200/0,5 не приводило к возникновению зуда.

### **Тетракрахмалы: влияние на уровень билирубина в плазме крови**

Ни в одном из исследований с участием ГЭК 130/0,4, полученного из кукурузы восковой зрелости, не было зафиксировано случаев гипербилирубинемии. Нарушение функции печени могут вызывать 6% ГЭК 130/0,42, синтезированный из картофельного крахмала, и 6% ГЭК 200/0,5. В одном из исследований с участием 60 пациентов, которым проводились большие операции гинекологического профиля, гипербилирубинемия слабой и умеренной степени наблюдалась у 19 пациентов, получавших 6% ГЭК 130/0,42, и у 17 больных, принимавших 6% ГЭК 200/0,5. Поэтому данные препараты абсолютно противопоказаны пациентам с тяжелым поражением печени.

### **Тетракрахмалы: влияние на функцию почек**

В отличие от препаратов ГЭК первого и второго поколения ГЭК 130/0,4 не оказывает неблагоприятного воздействия на функцию почек, что подтверждено многочисленными исследованиями.

Boldt и соавт. провели рандомизированное исследование, в котором пациентам пожилого возраста выполнялось аортокоронарное шунтирование. Одной группе назначался 6% ГЭК 130/0,4, другой — препараты желатина. В обеих группах не было обнаружено отклонений в функции почек.

Fenger-Eriksen и соавт. в исследовании, посвященном этой теме, обнаружили, что у пациентов, которым проводились оперативные вмешательства на позвоночнике, инфузионная терапия на основе коллоидов (6% ГЭК 130/0,4) может способствовать сохранению почечной функции в большей степени, чем на основе кристаллоидов. Goldet и соавт. сообщили, что применение 6% ГЭК 130/0,4 у пациентов с исходной дисфункцией почек, которым проводились оперативные вмешательства на абдоминальном отделе аорты, было таким же безопасным, как и препаратов желатина.

В исследовании с участием 50 пациентов, находящихся в стационаре по поводу кардиохирургических вмешательств, сравнивалось влияние на функцию почек 6% ГЭК 130/0,4 и 5% альбумина. Больные были разделены на две равные группы. Исследование проводилось в периоперационном периоде, через двое суток после операции и на 60-й день наблюдения. Было установлено, что показатели функции почек у пациентов, получавших тетракрахмал, не отличаются от таковых у пациентов, получавших человеческий альбумин. Ни у одного из пациентов не возникло острой почечной недостаточности, требующей почечно-заместительной терапии.

Таким образом, опубликованные данные многочисленных исследований позволяют сделать вывод, что ГЭК 130/0,4 является безопасным препаратом, не оказывающим влияния на функцию почек, что выгодно отличает его от ГЭК ранних поколений.

### **Тетракрахмалы: особые группы пациентов**

При лечении пациентов, относящихся к группе повышенного риска (пациенты пожилого возраста, с почечными нарушениями, дети), всегда требуется особое внимание. У пожилых пациентов опасность нарушения функции почек сопряжена с повышенной частотой сопутствующих заболеваний и изменениями в почках, легких, сердечно-сосудистой системе. В связи с этим было проведено всестороннее изучение применения ГЭК 130/0,4 у данной группы пациентов, подтвердившее его безопасность.

Также были выполнены исследования, в которых ГЭК 130/0,4 применялся у пациентов с хирургическими вмешательствами на органах брюшной полости. В ходе данных исследований установлено, что ГЭК 130/0,4 является адекватной заменой альбумину и препаратам желатина, при этом обеспечивается более выраженный волемический эффект при менее выраженном риске развития анафилактических реакций.

ГЭК 130/0,4 является единственным препаратом третьего поколения, по которому имеются контролируемые данные в отношении его применения у детей. H. Lochbuhler, Ch. Galli, H. Nagemann, проведя клиническое исследование на 82 детях, сделали вывод о том, что 6% ГЭК 130/0,4 (Волювен) безопасен так же, как и человеческий альбумин, для использования в педиатрии у новорожденных и младенцев в возрасте до 24 месяцев при выполнении

высокотравматических операций. В исследовании Stend и соавт. подтверждена безопасность 6% ГЭК 130/0,4 при его использовании в детской хирургии.

### **Тетракрахмалы: стабилизация гемодинамики**

Недостаточная первоначальная терапия и отсроченная стабилизация гемодинамики (СГД) могут сопровождаться повышенным риском смерти у больных с сепсисом. Оптимизация лечения в первые 6 ч достоверно уменьшает смертность у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком.

Проспективное многоцентровое активно контролируемое двойное слепое рандомизированное клиническое исследование CRISTMAS, в которое вошли пациенты с тяжелым сепсисом во Франции и Германии, позволило выяснить количество 6% ГЭК 130/0,4 (Волювен), необходимое для достижения СГД. Также была изучена эффективность препарата по сравнению с хлоридом натрия и его безопасность.

Пациенты были рандомизированы в 24 центрах (171 пациент из 21 центра во Франции и 25 пациентов из 3 центров в Германии). Сто пациентов были определены в группу, получавшую 6% ГЭК 130/0,4, и 96 пациентов — в группу, получавшую 0,9% хлорид натрия.

Количество пациентов, не достигших СГД в течение 48 ч после рандомизации, было одинаково в обеих группах (12 — в группе, получавшей ГЭК, 10 — в группе хлорида натрия). Анализ эффективности включал 174 пациента, которые достигли СГД (88 пациентов в группе ГЭК и 86 — в группе хлорида натрия). Восемьдесят один пациент (81 %) в группе ГЭК и 83 пациента (87 %) в группе хлорида натрия завершили 4-дневный период лечения. Для достижения СГД потребовалось достоверно меньше ГЭК по сравнению с хлоридом натрия ( $1379 \pm 886$  мл в группе ГЭК и  $1707 \pm 1164$  мл в группе хлорида натрия). Медиана различий составила 500 мл в пользу ГЭК, а максимальная доза для начального восполнения объема жидкости в обеих группах — 5000 мл. Время достижения СГД составило  $11,8 \pm 10,1$  ч против  $14,3 \pm 11,1$  ч в группах, получавших ГЭК и хлорид натрия соответственно. Длительность пребывания в отделении интенсивной терапии статистически достоверно не различалась между группами. Средний суммарный балл по шкале SOFA снизился по сравнению с исходным, составив 5,8 и 6,0 для групп, получавших ГЭК и хлорид натрия. В параметрах гемодинамики и в показателях жизнедеятельности не было выявлено никаких клинически значимых различий между группами.

При схеме лечения, использованной в данном исследовании, 6% ГЭК 130/0,4 не оказывал отрицательного влияния на смертность, функцию почек, коагуляцию, а также не вызывал зуда.

В исследовании, проведенном на базе ГУ «Российский научный центр хирургии» (г. Москва) изучалась гемодинамическая эффективность 6% ГЭК 130/0,4 (Волювен) на догоспитальном этапе у по-

страдавших с травматическим шоком. Всего обследовано 54 пациента. Среди всех пострадавших шок I степени — у 24 пациентов (44 %), II степени — у 13 человек (24 %), III степени — у 17 человек (32 %). Исследуемая группа, состоявшая из 28 пострадавших, получала инфузионную терапию 6% ГЭК 130/0,4 (Волювен) в объеме 500–1700 мл. Контрольная группа (26 человек) получала 600–1750 мл стандартной терапии, с соотношением солевых и плазмозамещающих растворов 3 : 1.

В результате проведенных исследований выявлено, что при травматическом шоке в конце I стадии отмечается переход фазы централизации кровообращения в фазу периферической вазодилатации. Шок II–III степени сопровождается децентрализацией кровообращения. У пострадавших с шоком II и III степени применение на догоспитальном этапе 6% ГЭК 130/0,4 (Волювен) уменьшало нарушения центральной и периферической гемодинамики в 1,5–3 раза быстрее по сравнению со стандартной терапией. Изменений со стороны гемостаза и функции почек не выявлено.

### **Тетракрахмалы: влияние на оксигенацию и микроциркуляцию**

Гиповолемия может приводить к запуску каскада патофизиологических процессов, таких как стимуляция симпатoadренальной и ренин-ангиотензиновой систем, что может обуславливать неадекватную перфузию тканей и снижение доставки кислорода к тканям.

Препараты ГЭК 130/0,4 оказывают положительное воздействие на оксигенацию тканей и микроциркуляцию. У пациентов, которым проводились обширные оперативные вмешательства на органах брюшной полости, восполнение объема циркулирующей крови с помощью 6% ГЭК 130/0,4 вело к более значительному улучшению тканевой оксигенации по сравнению с использованием кристаллоидного раствора Рингера лактат. В исследовании на добровольцах было обнаружено, что применение тетракрахмалов обуславливает более выраженное и быстрое повышение напряжения кислорода в тканях по сравнению с препаратами пентакрахмала: 6% ГЭК 70/0,5 и 6% ГЭК 200/0,5. Lang и соавт. предположили, что данный благоприятный эффект тетракрахмалов связан с улучшением микроперфузии и снижением отека эндотелия.

### **Тетракрахмалы: влияние на системную воспалительную реакцию и активацию эндотелия**

Как и любая травма, хирургическое вмешательство запускает системную воспалительную реакцию с высвобождением провоспалительных медиаторов в системный кровоток.

В исследовании, проведенном с участием пациентов, которым выполнялись оперативные вмешательства на органах брюшной полости, Lang и соавт. определили, что увеличение провоспалительных

цитокинов — интерлейкина-6 и интерлейкина-8 (IL-6 и IL-8) у тех больных, которые получали 6% ГЭК 130/0,4, было достоверно менее выраженным, чем у получавших раствор Рингера лактат.

В исследовании, выполненном Boldt и соавт., с участием пациентов пожилого возраста, которым проводились кардиохирургические вмешательства, выраженность воспалительной реакции была одинаковой в группе, получавшей 6% ГЭК 130/0,4, и в группе, получавшей 5% альбумин, но активация эндотелия была ниже в группе ГЭК. Автором было высказано предположение, что благоприятное воздействие ГЭК 130/0,4 на воспаление и активацию эндотелия является результатом специфического действия данного препарата на клетки эндотелия, которое ведет к снижению высвобождения молекул адгезии.

### Сбалансированные растворы гидроксиптилкрахмала: зачем они нужны?

Исследования последних лет продемонстрировали, что использование препаратов ГЭК в сбалансированном растворе электролита имеют преимущества по сравнению с препаратами ГЭК, приготовленными в 0,9% растворе хлорида натрия.

Установлено, что у пациентов, которым переливают большие объемы плазмозаменителей на основе физиологического раствора хлорида натрия, развиваются значимые нарушения гемостаза и кислотно-основного состояния, что приводит к гиперхлоремическому ацидозу. В свою очередь, гиперхлоремический ацидоз может приводить к неблагоприятным последствиям:

- нарушению перфузии органов;
- нарушению механизмов трансцеллюлярного обмена;
- снижению почечного кровотока и клубочковой фильтрации;
- нарушению свертывания крови.

Гипотермию, ацидоз и коагулопатию при критических состояниях, по мнению V.A. Eddy и соавт., можно назвать летальной триадой. Известно, что инфузия небольших объемов несбалансированных растворов электролитов (менее 2 л) имеет небольшое влияние на pH. Однако при массивных кровотечениях, когда требуются большие объемы, развивающийся гиперхлоремический ацидоз приводит к выраженным нарушениям. Поэтому одним из путей уменьшения побочных эффектов на гемостаз от введения гидроксиптилкрахмалов является модификация растворителя. 6% ГЭК 670/0,75 был первым крахмалом, растворенным в физиологически сбалансированном растворе. Будучи в сбалансированном растворе, он в значительно меньшей степени вызывал нарушения гомеостаза, улучшал перфузию слизистой желудка, тогда как применение несбалансированного раствора приводило к гиперхлоремическому метаболическому ацидозу.

Наиболее комплексно оценка влияния сбалансированного объемного замещения на гомеостаз была проведена J. Boldt и соавт. у кардиохирургических больных в периоперационном периоде (n = 50). В этом сравнительном исследовании в основной группе (n = 25) объемное замещение проводили 6% ГЭК 130/0,42 в сбалансированном растворе электролитов + сбалансированный раствор электролитов, а в контрольной группе (n = 25) объемное замещение проводили 6% ГЭК 130/0,42 в изотоническом растворе хлорида натрия + изотонический раствор хлорида натрия.

Объемное замещение проводили на второй день после операции при снижении артериального давления менее 60 мм рт.ст. и давления заклинивания легочных капилляров менее 10 мм рт.ст. в соотношении коллоиды/кристаллоиды 1 : 2.

Показатели гемодинамики, оксигенации, потребность в катехоламинах не отличались между группами в течение всего периода наблюдения. Отмечалось более выраженное увеличение концентрации IL-6, IL-10 и ICAM-1, а также маркеров повреждения почек в группе несбалансированной терапии.

### Заключение

Лабораторные и клинические исследования свидетельствуют, что разные поколения ГЭК существенно отличаются друг от друга как по физико-химическим, так и по фармакокинетическим свойствам, что обусловлено разной степенью молярного замещения, характером замещения C2/C6 и молекулярной массой. Обладая более высокой молекулярной массой и высокой степенью замещения, ГЭК первого и второго поколения нередко вызывали побочные эффекты: кумуляцию, нефротоксичность и гипокоагуляцию. ГЭК третьего поколения обладают лучшим профилем безопасности, при этом не происходит снижения их волемического действия. ГЭК, полученные из различных источников, также обладают различными фармакокинетическими свойствами, то есть не являются биоэквивалентными. Таким образом, ГЭК — неоднородная группа препаратов, и данные исследований, полученных для одного препарата, не следует переносить на другие.

### Список литературы

1. Вестфаль М. и др. Гидроксиптилкрахмалы. Различные препараты — различные эффекты // *Anesthesiology*. — 2009. — № 111. — С. 187-202.
2. Jungheinrich C. Все ли крахмалы одинаковы? Фармакокинетика и фармакодинамика гидроксиптилкрахмалов // *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*. — 2007. — № 3.
3. Baron J-F. Новый гидроксиптилкрахмал: ГЭК 130/0,4, Волювен // *Украинский журнал экстремальной медицины им. Г.О. Можяева*. — 2008. — № 2.
4. Глмчер Ф.С., Крейдич С.А. Влияние коллоидов на гемостаз: больше вопросов, чем ответов // *Медицина неотложных состояний*. — 2007. — № 5(12).
5. Мирошниченко А.Г., Марусанов В.Е., Семкичев В.А., Бойков А.А., Вершинин К.В., Федоров А.В. Новые возможности в инфузионной терапии тяжелого травматического шока на догоспитальном этапе // *РМЖ*. — 2008. — № 4.

6. Буланов А.Ю. Гидроксиэтилкрахмалы и гемостаз: современные аспекты проблемы // Хирургия. — 2008. — № 3.
7. Ярмагомедов А.А. Перспективы применения препаратов гидроксиэтилкрахмалов на догоспитальном этапе // Скорая медицинская помощь. — 2005. — № 3.
8. Халикова Е.Ю. Безопасность и эффективность использования препаратов гидроксиэтилкрахмала в программах инфузионной терапии // Трудный пациент. — 2012. — Т. 10, № 5.
9. Беляев А.В. Выбор препарата для коррекции гиповолемии: кристаллоидно-коллоидная и коллоидно-коллоидная дилемма // Мистецтво лікування. — 2004. — № 7(13).
10. Саввина И.А. Влияние коллоидного раствора Волювена 6% 130/0,4 на качество послеоперационного восстановления у нейрохирургических больных детского возраста // Интенсивная терапия. — 2008. — № 2.
11. Ярошицкий А.И., Проценко Д.И., Мамонтова О.А., Гриненко Т.Ф., Лапина И.Ю., Гельфанд Б.Р. Коллоидные растворы для коррекции гиповолемии при кровопотере: состояние проблемы // Инфекции в хирургии. — 2010. — № 3.
12. Андреев А.А., Пиковский В.Ю., Лукин М.С. Опыт использования 6% ГЭК 130/0,4 Волювена в практике скорой медицинской помощи // Вестник интенсивной терапии. — 2007. — № 3.
13. Георгиянц М.А., Корсунов В.А. Современная инфузионная терапия критических состояний у детей. Открывают ли новые инфузионные препараты новые терапевтические возможности?

сти? // Украинский химиотерапевтический журнал. — 2008. — № 1–2(22).

14. Буланов А.Ю. Эволюция коллоидных плазмозаменителей // Вестник Городского научного общества терапевтов. — 2006. — № 13.
15. Петриков С.С., Крылов В.В., Титова Ю.В. Гидроксиэтилкрахмалы. Классификация и основные свойства // Журнал Интенсивная терапия. — 2008. — № 2.
16. Boldt J. Saline versus balanced hydroxyethyl starch does it matter // Transfusion Alternativ Medicine. — 2007. — № 9(3). — P. 189-197.
17. Jacob L., Heming N., Guidet B. Hydroxyethyl starch and renal dysfunction // Transfusion Alternativ Medicine. — 2007. — № 9(3). — P. 182-188.
18. Sommermeyer K. et al. Differences in chemical structures between waxy maize- and potato starch based hydroxyethyl starch volume therapeutics // Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine. — 2007. — № 9(3). — P. 127-133.
19. Jungheinrich C. The starch family are they all equal. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of hydroxyethyl starches // Transfusion Alternativ Medicine. — 2007. — № 9(3). — P. 152-163.
20. Kozek-Langenecker S.A. et al. Effect of hydroxyethyl starches on hemostatics // Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine. — 2007. — № 9(3). — P. 173-181.

Получено 15.01.13 □

Дмитрієв Д.В., к.м.н.

Курс анестезіології та інтенсивної терапії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

#### «СТАРИЙ» Й «НОВИЙ» ГІДРОКСІЕТИЛКРОХМАЛІ: ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ

**Резюме.** У статті освітлені питання інфузійної терапії із застосуванням плазмозамінників на основі гідроксіетилкрахмалу. Особлива увага надана третьому поколінню гідроксіетилкрахмалів — особливостям їхньої фармакокінетики й фармакодинаміки. Наведено достатню доказову базу про особливості впливу препаратів цієї групи на показники гомеостазу, гемодинаміки, а також на мікроциркуляцію.

Dmytriiiev D.V., candidate of medical sciences  
Course of Anesthesiology and Intensive Care  
of Vinnitsa National Medical University named  
after N.I. Pirogov, Vinnitsa, Ukraine

#### «OLD» AND «NEW» HYDROXYETHYL STARCHES: A STUDY OF EFFICACY AND SAFETY

**Summary.** The article highlights the issues of infusion therapy with plasma substitutes based on hydroxyethyl starch. Particular attention is given to the third generation of hydroxyethyl starches — features of their pharmacokinetics and pharmacodynamics. Sufficient evidence base about the features of the influence of this group of drugs on parameters of homeostasis, hemodynamics, as well as on microcirculation is provided.