

## РАСТВОРЫ ГИДРОКСИЭТИЛКРАХМАЛОВ В ПРАКТИКЕ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ: ЧТО? ГДЕ? КОГДА?

Несмотря на значительный прогресс медицины критических состояний за последние десятилетия, вопросы тактики инфузионной терапии (ИТ) окончательно не решены.

Современный специалист по интенсивной терапии располагает достаточно широким выбором препаратов для составления программ ИТ. Однако на сегодняшний день не существует четких рекомендаций по качеству и количеству переливаемых сред. Большинство рандомизированных исследований не делает выводов в пользу тех или иных препаратов для ИТ, а попытки ее оптимизации приводят иногда к противоречивым выводам и медицинским спорам.

Одним из предметов дискуссии являются препараты гидроксиэтилкрахмала (ГЭК), а точнее, целесообразность их применения в тех или иных клинических ситуациях. В 2013 г. Комитет по оценке рисков, связанных с безопасностью лекарств, Европейского агентства по лекарственным средствам (PRAC EMA) вынес заключение, что применение растворов гидроксиэтилкрахмала в сравнении с кристаллоидами сопряжено с более высоким риском развития повреждения почек, требующего диализа, а также с риском увеличения частоты смертельных исходов. По этой причине комитет принял решение рекомендовать Европейской комиссии приостановить на территории Европейского союза обращение данных лекарственных препаратов.

Части специалистов такой подход не представляется оптимальным, по их утверждениям, нельзя противопоставлять друг другу коллоиды и кристаллоиды, так как во многих клинических ситуациях их совместное применение обеспечивает лучшую долгосрочную гемодинамическую стабильность и приемлемые параметры безопасности. Также, по мнению этих специалистов, представляется маловероятным, что применение растворов современных синтетических коллоидов (ГЭК 130/04 или модифицированного жидкого желатина) в невысоких суточных дозах (10–15 мл на 1 кг тела человека в сутки) может ухудшить результаты терапии.

**7–8 мая в Запорожье состоялась научно-практическая конференция «Актуальные вопросы анестезиологии и интенсивной терапии», в рамках которой были рассмотрены важнейшие аспекты применения раство-**

**ров ГЭК, их потенциальные преимущества в тех или иных клинических ситуациях, а также вопросы безопасности.**

► С докладом «Интенсивная терапия острой гиповолемии у больных хирургического профиля» выступила заведующая кафедрой анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии доктор медицинских наук, профессор Елена Николаевна Клигуненко.

На сегодняшний день принято выделять два вида гиповолемии: абсолютную, связанную, как правило, с травмой, оперативными вмешательствами, рвотой, диареей, воспалением и отеком кишечника, паралитическим илеусом, и относительную, вызванную перераспределением жидкости вследствие сепсиса и цирроза печени.

Выраженная гиповолемия сопровождается нарушением гемодинамики и развитием синдрома полиорганной недостаточности, что требует ее своевременной коррекции. С этой целью используют инфузионно-трансфузионную терапию.

В настоящее время на фармацевтическом рынке Украины представлено большое количество растворов для инфузионной терапии, и все они имеют определенные показания и противопоказания к применению. Также существуют убедительные доказательства того, что определенные типы жидкостей, используемых для жидкостной реанимации, могут независимо ухудшать результаты лечения (*Raghunathan et al., 2014*), что подтверждается концепцией дифференцированной внутривенной инфузионной терапии, разработанной Zander и соавт. (2005).

Дифференцированная терапия должна быть направлена либо на внеклеточный объем (жидкостное замещение), либо на внутрисосудистый объем (объемное замещение), либо на объем вне- и внутриклеточной жидкости (электролитное замещение). Для восполнения дефицита внеклеточного объема применяются растворы, соответствующие плазме крови по электролитному составу и содержащие все осмотически активные компоненты. Для объемного замещения исполь-

зуются растворы, содержащие коллоидно-онкотические и осмотические компоненты (искусственные коллоиды, альбумин).

Внеклеточный водный сектор организма включает в себя интерстициальный (80 %) и внутрисосудистый (20 %) объемы, разделенные сосудистой стенкой, через которую свободно проходят вода и электролиты, но плохо проникают макромолекулы. Поэтому внутривенно введенные изонкотические коллоиды почти полностью остаются внутри незаполненной сосудистой системы, что позволяет быстро стабилизировать гемодинамику пациентов в начальную (6 ч) стадию острого гиповолемического шока и является важнейшей частью лечения. При сохранении активности волемического действия низкие молекулярная масса, степень и характер замещения предопределили наиболее высокий профиль безопасности ГЭК III поколения, который дополнительно повысился при растворении ГЭК 130/0,4 в сбалансированном электролитном растворе.

В настоящее время дискуссия о целесообразности применения ГЭК продолжается и основанием для этого послужили результаты нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований, таких как Viser, 6S и CHEST. Однако их углубленный анализ показал:

- в одном исследовании не обнаружено значимых различий по смертности между группами;
- два испытания «пострадали» из-за протоколов, не учитывающих клиническую реальность: ни одно исследование не оценивало первую 6-часовую фазу, имеющую решающее значение для исхода;
- во всех испытаниях большинство больных в решающую фазу получали коллоиды;
- в группе ГЭК проводили инфузию «неправильного» раствора в «неправильных» количествах в «неверное» время и у «неправильных» больных.

Все вышеизложенное послужило основанием для создания статьи, авторами которой стали Chappell и Jacob: «Гидроксипропилкрахмалы: как важно быть убедительным». Вывод ее звучит следующим образом: «Поскольку официальная рекомендация в ее нынешнем виде не основана на доказательной базе, она без достаточных оснований изымает важное лекарственное средство из рук врачей, которые делают именно то, что должны делать: учитывать физиологические принципы и объективные доступные данные, принимая решения во благо своих пациентов». После выводов PRAC было опубликовано несколько исследований и анализов, не подтвердивших первоначальные выводы об опасности ГЭК. В 2014 году PRAC скорректировал свое решение, оставив препараты ГЭК на рынке с применением на усмотрение врача.

Для обеспечения объемного замещения дефицита ОЦК, помимо растворов ГЭК, применяют и растворы желатина (Волютенз). Как правило, их со-

четают с растворами ГЭК в соотношении 1 : 1 для уменьшения негативного влияния ГЭК на коагуляцию и формирование сгустка.

Поскольку движение жидкости с растворенными в ней веществами между различными водными пространствами организма происходит по законам осмоса и под действием основных сил, практикующий врач должен четко понимать, как произойдет перераспределение применяемых растворов между водными секторами. При этом необходимо учитывать, что для увеличения объема плазмы на 1 л необходимо ввести различные объемы коллоидов и кристаллоидов: последних требуется в среднем в 2–3 раза больше. Также следует помнить, что избыточное введение несбалансированных солевых растворов способствует резкому увеличению объема интерстиция, а растворы глюкозы формируют не только интерстициальный, но и внутриклеточный отек.

Поскольку объемы и типы жидкостей, используемых для поддержания волемии в периоперационном периоде при плановых оперативных вмешательствах, различны, сформировалось понятие о двух стратегиях инфузионной терапии — либеральной и рестриктивной. Автором либеральной инфузионной терапии, в основе которой лежит гиперволемическая гемодилюция, создаваемая внутривенным введением кристаллоидов, коллоидов, препаратов крови, выступили Chappell et al. (2008). Ими было показано, что если в периоперационном периоде объем инфузии кристаллоидов составляет менее 10 % от массы тела, то летальность составляет 10 %, от 10 до 20 % — увеличивается до 32 %, а если превышает 20 % — достигает 100 %.

Рестриктивная стратегия подразумевает снижение объема инфузионной терапии. В настоящее время она находится в стадии активной разработки и не имеет четко доказанных доз, объема, состава препаратов, однако ее преимущества уже не вызывают сомнений. Так, например, Duke и соавт. (2012) показали значительное снижение частоты неблагоприятных исходов у травмированных пациентов ( $n = 307$ ), у которых применяли рестриктивную стратегию инфузионной терапии, по сравнению с группой либеральной стратегии. Интраоперационная смертность составила 9 и 32 %, длительность госпитализации — 13 и 18 суток, смертность в ОИТ — 5 и 12 % соответственно. В метаанализе, проведенном Bondgraad Nielsen и соавт. (2009), было проанализировано 7 рандомизированных исследований, включавших около 2000 больных, в которых сравнили либеральный (2750–5388 мл) и рестриктивный (998–2740 мл) режимы интраоперационной инфузионной терапии. Было продемонстрировано, что в 5 из 7 исследований при рестриктивном типе инфузионной терапии отмечалось уменьшение количества осложнений, сокращение сроков пребывания в стационаре.

- **Тему применения растворов гидроксипропилкрахмала продолжил заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии факультета последипломного образования Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого доктор медицинских наук, профессор Ярослав Михайлович Подгорный, представивший вниманию слушателей доклад «Безопасность ГЭК: мифы и реальность».**

Основной целью внутривенного введения жидкости является обеспечение нормального клеточно-гомеостаза путем восстановления и поддержания органного кровотока. С этой целью применяют кристаллоидные и коллоидные растворы, отличающиеся по своим свойствам. Так, длительность действия кристаллоидов составляет примерно 30–40 мин, объемный эффект — 20–25 %, в то время как у коллоидов — 2–8 часов и 80–145 % соответственно. Кристаллоиды распространяются преимущественно в интерстиции, а коллоиды — в сосудистом русле. Следовательно, применяться эти препараты должны в разных ситуациях и для реализации разных задач. Например, преимущества коллоидов в плане их распространения в сосудистом русле существуют в основном при гиповолемических состояниях, однако при повреждении эндотелия преимущества теряются, и распространение коллоидов происходит в интерстиции.

Благодаря своему выраженному и длительному волевическому эффекту широкое распространение в клинической практике получили растворы ГЭК. Однако в 2013 году соответствующий комитет ЕМА по контролю безопасности лекарственных средств рекомендовал прекратить их использование. Эта рекомендация базировалась на трех исследованиях — CHEST, Viser, 6S.

В исследовании CHEST приняли участие 7000 больных, которые получали физиологический раствор или 6% ГЭК 130/0,4. Первоначальный анализ не показал различий в 90-дневной летальности (17 и 18 %), хотя обнаружил повышение частоты заместительной почечной терапии в группе ГЭК. Однако при более углубленном анализе с поправкой на другие факторы разница между группами оказалась недостоверной, а по классификации RIFLE повреждение почек в основной группе было даже достоверно меньшим (54 по сравнению с 57,3 % в контрольной группе). При этом установлено, что рандомизация осуществлялась только через 10 часов после госпитализации в ОРИТ и 36 % всех пациентов уже имели исходную острую почечную недостаточность.

В исследованиях Viser с участием 537 больных с сепсисом сравнивали использование раствора Рингера лактат и 10% ГЭК 200/0,5 для объемной заместительной терапии. Было показано повышение частоты острой почечной недостаточности, длительности заместительной почечной терапии и ста-

тистически недостоверная тенденция к увеличению 90-дневной летальности. При дальнейшем анализе дизайна исследования оказалось, что лечение пациентов начинали в течение 24 часов после постановки диагноза тяжелого сепсиса, поэтому большинство больных к моменту рандомизации уже были гемодинамически стабильны. В группе кристаллоидов до начала основного этапа исследования 58 % пациентов уже получило 1 л ГЭК, а 33 % вводили ГЭК и в ходе испытания. Пациенты основной группы получали ГЭК в течение длительного периода без показаний в очень высоких дозах (в среднем 70 мл/кг, диапазон — 33,4–144,2 мл/кг). Когда были проанализированы результаты лечения одной из подгрупп больных, у которых доза ГЭК не превышала максимально допустимую, частота острой почечной недостаточности оказалась сопоставимой с контрольной группой. Также нельзя не отметить и тот факт, что в этом исследовании было две ветви. Во второй изучали влияние режима инсулина на исходы, и это могло оказать определенное влияние на результаты.

В исследовании 6S сравнивали раствор Рингера ацетат и 6% ГЭК 130/0,4 у 800 больных с сепсисом. При этом смертность составила 43 и 51 %, частота заместительной почечной терапии — 16 и 22 % соответственно. Но и это исследование также имело ряд серьезных проблем с дизайном. В связи с включением в исследование через 24 часа после начала лечения более 60 % пациентов уже получили до 1 л ГЭК в фазу начальной стабилизации. Треть больных из группы кристаллоидов получали коллоиды и во время испытания. Большинство пациентов из группы ГЭК уже были гемодинамически стабильными к моменту включения в исследование, т.е. не имели показаний к введению ГЭК. У 27 % пациентов в обеих группах и у 36 % в группе ГЭК исходно отмечалась почечная недостаточность, то есть им вообще было противопоказано применение ГЭК. Группы не были сопоставимыми по частоте шока — 53,3 % в группе ГЭК и 43,9 % в группе кристаллоидов ( $p < 0,05$ ). А согласно классификации RIFLE повреждение почек в группах оказалось по результатам лечения одинаковым, несмотря на повышение частоты заместительной почечной терапии в группе ГЭК.

То есть основным недостатком всех описанных исследований являлось то, что при включении в протокол пациентов они уже прошли ту фазу инфузионной терапии, когда для коррекции ОЦК нужна волевическая ресусцитация. На момент включения в исследование они не нуждались в применении ГЭК. Более того, трети больных их применение было просто противопоказано.

К настоящему времени проведены и другие исследования по изучению эффективности и безопасности ГЭК, которые не подтверждают данные предыдущих работ. Так, в исследовании CRISTAL 28-дневная летальность, а в исследова-

нии RAFTING 90-дневная смертность не отличалась между группами. В метаанализе, проведенном Gillies et al. (2013) и включавшем 19 исследований и 1567 пациентов хирургического профиля, не было обнаружено различий в смертности и частоте острого повреждения почек у хирургических больных, получающих и не получающих 6% ГЭК.

Таким образом, прежде всего необходимо понять, есть ли у конкретного пациента необходимость в повышении сердечного выброса с помощью инфузионной терапии. Если нужно устранить органную гипоперфузию, то следует оценить реакцию сердца на увеличение преднагрузки. При увеличении ударного объема более чем на 10 % от исходного значения и наличии признаков дисфункции кровообращения внутривенное введение жидкости, в том числе ГЭК, является обоснованным. Когда инфузионные препараты вводятся пациентам, у которых нет нарушений органного кровотока, или же лицам, у которых сердечная мышца не способна увеличить ударный объем при увеличении преднагрузки, это приводит к избыточному накоплению жидкости в интерстициальном пространстве и нежелательным последствиям.

► В своем докладе заведующий отделением интенсивной терапии политравмы Днепропетровской областной клинической больницы им. И.И. Мечникова кандидат медицинских наук Игорь Александрович Йовенко рассказал об опыте интенсивной терапии боевой травмы.

К основным компонентам современной стратегии интенсивной терапии политравмы (*damage control resuscitation* — реанимация для контроля повреждений) относятся: допустимая гипотензия; рестриктивная инфузионная терапия; гемостатическая реанимация; коррекция ацидоза; хирургический контроль повреждений. При этом наиболее важными условиями эффективного ведения пациентов с политравмой являются именно рестриктивная реанимация и допустимая гипотония, подразумевающие использование меньшего объема инфузионной терапии. Это, в свою очередь, позволяет уменьшить частоту и тяжесть дилуционной коагулопатии, предотвратить вымывание свежих сгустков, герметизирующих поврежденные сосуды, и уменьшить воспалительный каскад, усугубляющийся в ответ на экзогенное введение жидкостей.

В настоящее время рекомендованы следующие целевые показатели систолического артериального давления «допустимой гипотензии»:

- при проникающей травме — 60–70 мм рт.ст.;
- при тупой травме без ЧМТ — 80–90 мм рт.ст.;
- при тупой травме с ЧМТ — 100–110 мм рт.ст.

Выбор препаратов для инфузионной терапии при политравме предполагает обеспечение перфузии жизненно важных органов без усугубления та-

ких опасных явлений, как коагулопатия, ацидоз и гипотермия. Ацидоз может усиливаться при избыточной инфузии хлоридов, поэтому их следует избегать или как минимум ограничивать использование физиологического раствора. Для начальной терапии пациентов с травматическими кровотечениями рекомендуется применение теплых растворов сбалансированных кристаллоидов, а при необходимости — использовать коллоиды, например при проникающей травме с вынужденной задержкой транспортировки или при недостаточной эффективности кристаллоидов.

В отделении, возглавляемом И.А. Йовенко, применяют такой алгоритм волеической реанимации при травматическом шоке (систолическое АД менее 80 мм рт.ст.) под контролем показателей гемодинамики и перфузии тканей:

Шаг 1. Быстрая инфузия 250–500 мл кристаллоида и по потребности 250–500 мл ГЭК (при исходно выраженной гипотензии). При стабилизации гемодинамики (САД более 80 мм рт.ст.) дальнейший темп и состав инфузионной терапии определяется по показаниям. Если САД по-прежнему менее 80 мм рт.ст., следует перейти к шагу 2.

Шаг 2. Дополнительно 250–500 мл коллоида и 250–500 мл кристаллоида под давлением.

При стабилизации гемодинамики (САД более 80 мм рт.ст.) дальнейший темп и состав инфузионной терапии определяется по показаниям. Если САД по-прежнему менее 80 мм рт.ст., следует перейти к шагу 3.

Шаг 3. Добавление вазопрессорной поддержки: норэпинефрин 1–2 мкг/кг/мин или дофамин 2,5–20 мкг/кг/мин. Из коллоидов предпочтение отдается современным препаратам ГЭК, в основе которых лежат сбалансированные полиионные растворы, например отечественному препарату Гекотон.

Не существует идеального раствора для инфузии при травме, поскольку у разных пациентов могут быть разные цели реанимации. Поэтому выбор схемы инфузионной терапии должен проводиться с учетом таких факторов, как тип и тяжесть травмы, возраст, состояние пациента, преморбидный фон и др.

► С докладом «Современная стратегия церебральной протекции при ишемическом и травматическом повреждении головного мозга» выступил член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Владимир Ильич Черный.

Первичная нейропротекция должна быть направлена в первую очередь на восстановление реологических свойств крови, микроциркуляции, эндотелиальной функции, функционального состояния нейроглии и ГЭБ, то есть на участки белого, а не серого вещества головного мозга. Для решения этих задач лечение должно проводиться комплексно



и включать эндотелиотропные, противоотечные средства (L-лизина эсцинат, сорбилакт, Гекотон), дезагреганты и препараты, улучшающие реологию крови (реосорбилакт, латрен), антиоксиданты, мембраностабилизаторы (нейроксон), ингибиторы ЦОГ-2 и ЦОГ-3 (инфулган).

В схеме нейропротекции важное место занимают плазмозекспандеры, которые обладают выраженным противоотечным действием и посредством влияния на величину системного кровотока могут улучшать микроциркуляцию. Особого внимания из этой группы препаратов заслуживает многокомпонентный сбалансированный коллоидно-гиперосмолярный раствор нового поколения Гекотон, содержащий ГЭК 130/0,4, ксилитол, натрия лактат и электролиты.

Благодаря своему уникальному составу Гекотон способен оказывать комплексное действие: за счет гиперосмолярного компонента — увеличивать осмолярность плазмы и обеспечивать переход жидкости из клеток и интерстиция в кровеносное русло, а за счет коллоидного компонента — увеличивать онкотическое давление плазмы и сохранять внутрисосудистый объем.

В исследовании В.И. Черния и соавт. была изучена возможность применения препарата Гекотон в остром периоде ишемического инсульта и при сочетанной травме у пациентов с тяжелой ЧМТ. В ходе работы было установлено, что применение Гекотона способствует улучшению центральной и

мозговой гемодинамики и не приводит к значимому изменению осмолярности крови. Противоотечный эффект Гекотона был сопоставим с таковым у маннитола. Также применение препарата Гекотон позволило избежать назначения симпатомиметиков в группах с острым нарушением мозгового кровотока и с травмой, выбрать рестриктивный тип инфузионной терапии без негативного влияния на показатели центральной и мозговой гемодинамики.

**Таким образом, инфузионная терапия была и остается одним из основных инструментов воздействия на гомеостаз при критических состояниях различной природы. Именно инфузионной терапии принадлежит ведущая роль в устранении волевических нарушений при различных критических состояниях, на нее же возлагаются задачи по устранению метаболических, водно-электролитных, микроциркуляторных и иных гомеостатических нарушений, развивающихся при различных заболеваниях.**

**Растворы ГЭК играют важную роль в современных схемах интенсивной терапии, в том числе при травмах и политравме, при периоперационной гиповолемии и в схемах инфузионной терапии при ишемическом и травматическом повреждении головного мозга. При рациональном подходе растворы ГЭК являются высокоэффективными и достаточно безопасными лекарственными средствами.**

*Подготовила Татьяна ЧИСТИК ■*