

Гидроксиэтилкрахмалы различных поколений: от химии к клинике

О.О.Егоров, Е.И.Пейчева,
А.В.Ли, В.Р.Купершмидт, Ю.И.Налапко

ГЗ «Луганский государственный медицинский университет», кафедра анестезиологии, интенсивной терапии и экстренной медицинской помощи (заведующий — доцент Ю.И.Налапко)
Луганск, Украина

Гидроксиэтилкрахмалы являются лидерами среди коллоидов, применяемых для коррекции гиповолемии. Проведен сравнительный анализ химической структуры и клинических свойств производных ГЭК различных поколений. Показано, что ГЭК второго поколения препарат Хетасорб (200/0,5) не уступает по волемическим характеристикам препаратам ГЭК с формулой 670/0,75. Клиническая эффективность, относительная безопасность и экономическая целесообразность позволяют рекомендовать Хетасорб как препарат выбора при проведении инфузионной терапии у пациентов с гиповолемией.

Ключевые слова: инфузионная терапия, гидроксиэтилкрахмал, волемический эффект.

Введение

Несмотря на существование широкого арсенала плазмозамещающих растворов, поиск «идеального коллоида» для пациентов отделений анестезиологии и интенсивной терапии продолжается. Среди синтетических коллоидов, объединяющих декстраны, производные желатина и гидроксиэтилкрахмала (ГЭК), именно последним принадлежит как лидирующая роль в клинической практике, так и верхние позиции в рейтинге фармацевтических продаж. Основной функцией производных ГЭК является эффективное возмещение внутрисосудистого объема жидкости [1, 2].

Растворы ГЭК были созданы около 40 лет назад как альтернатива традиционным для того времени плазмозамещающим растворам (альбумину и декстранам). Первым производным ГЭК, примененным в клинической практике, стал препарат, изготовленный из кукурузного амилопектина с разветвленной структурой, сходной с молекулой натурального человеческого гликогена. В дальнейшем появились ГЭК с меньшей молекулярной массой, степенью замещения и периодом полувыведения, с улучшенными фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами и меньшим количеством побочных эффектов. Благодаря такому удачному сочетанию положительных свойств данные препараты в настоящее время широко используются для профилактики и лечения гиповолемии в различных областях медицины.

Химическая структура ГЭК

Препараты ГЭК представляют собой синтетические коллоиды, которые производят из модифицированных натуральных полисахаридов. Поскольку любой полисахарид имеет довольно разветвленную структуру и гидрофильные свойства радикалов, то чем больше его молекулярная масса, тем больше выражен плазмозамещающий эффект препарата. Совершенно очевидно и то, что крупные молекулы хуже фильтруются через почечный барьер и дольше находятся в сосудистом русле.

Сырьем для производства инфузионных растворов на основе ГЭК являются крахмал кукурузы восковой спелости и картофельный крахмал. Схема получения ГЭК включает частичный кислотный или ферментативный гидролиз нативного крахмала до заданных параметров молекулярной массы (ММ), составляющих, например, 40 000 дальтон (низкая ММ), 200 000 дальтон (средняя ММ) или 450 000 дальтон (высокая ММ). Далее следует процесс гидроксиэтилирования. В щелочной среде с помощью оксида этилена осуществляют включение гидроксиэтиловых групп в молекулу вещества с тем, чтобы получить молекулярное замещение, например 0,4; 0,5; 0,62 или 0,7. После этой обработки проводят нейтрализацию, а затем очистку и фракционирование, в итоге чего удаляются слишком мелкие и слишком крупные молекулы и нежелательные примеси. Получен-

Волеми́ческий эффект различных растворов ГЭК [7]

ГЭК	Концентрация	Молекулярная масса (Da)	Степень замещения	C ₂ /C ₆	Волеми́ческий эффект, %	Продолжительность волеми́ческого эффекта, ч	Распад
450/0,7	6%	450000	0,7	4,6:1	100	5-6	Медленный
200/0,62	6%	20000	0,62	9:1	100	5-6	Медленный
200/0,5	10%	200000	0,5	6:1	130-150	3-4	Медленный
260/0,5	6%	200000	0,5	6:1	100	3-4	Быстрый
130/0,4	6%	130000	0,4	9:1	100	3-4	Быстрый
70/0,5	6%	70000	0,5	4:1	80-90	1-2	Быстрый

ный продукт фильтруют, экстрагируют ацетоном и высушивают распылением [3-5].

Приготовленная по такой технологии субстанция используется для производства готовых лекарственных форм: 3%; 6% и 10% растворов ГЭК.

Природный крахмал в растворе нестабилен и быстро расщепляется альфа-амилазой. Гидроксиэтилирование и этерификация проводятся для стабилизации раствора и замедления гидролиза, при этом также значительно повышается гидрофильность молекул и их размер. Степень гидроксиэтилирования можно измерять по двум показателям — степени замещения и отношению положений замещения. Второй показатель учитывает случаи ди- и тризамещения, которые происходят в некоторых молекулах глюкозы, и лучше отражает устойчивость крахмала к гидролизу альфа-амилазой. Молекула глюкозы подвергается гидроксиэтилированию преимущественно в атоме C₂, но также возможна модификация и в положениях C₃ и C₆. Гидроксиэтилирование по C₂-положению дает наибольшую устойчивость к альфа-амилазе. Отношение степени гидроксиэтилирования в 2 и 6 положениях (C₂/C₆) отражает тип гидроксиэтилирования.

Важной характеристикой этих молекул также является молекулярная масса. Хотя она не определяет фармакокинетику крахмала (которая зависит главным образом от степени и типа гидроксиэтилирования), но является основным фактором, определяющим побочные эффекты препарата [5].

Классификация ГЭК и их волеми́ческие характеристики

Сегодня препараты ГЭК представлены тремя поколениями. Препараты первого поколения характеризуются большой молекулярной массой, что определяет длительную их циркуляцию в кровотоке, но увеличивает вероятность побочных эффектов. Препараты второго поколения имеют меньшую величину молекулы, что уменьшает длительность циркуляции в кровотоке, но главное — сопровождается уменьшением вероятности осложнений. При создании препаратов

ГЭК третьего поколения разработчики имели в виду тот факт, что не столько степень замещения, сколько позиция замещения гидроксильных групп гидроксиэтильными (C₂/C₆) радикалами сказывается на взаимодействии с амилазой и на длительности циркуляции в кровотоке.

Основными лечебными и профилактическими эффектами внутривенного введения коллоидов являются поддержание и быстрое восстановление объема циркулирующей крови [2]. В отличие других коллоидных препаратов, ГЭК имеют полидисперсную структуру, и их молекулярная масса *in vitro* и *in vivo* различается [6]. Выведение ГЭК и их остаточная концентрация в плазме через 24 часа зависят от молярного замещения и отношения C₂/C₆.

С точки зрения клинического применения важно отметить, что период полувыведения ГЭК из плазмы не соответствует 50% снижению его эффективности. Внутрисосудистый объем жидкости зависит от ряда факторов, в том числе и от коллоидно-осмотического давления, которое возрастает вследствие инфузии коллоидных растворов. Длительность и выраженность волеми́ческого эффекта зависит не только от свойств вводимого раствора, способа введения, но и от особенностей организма, объема кровопотери, дозы вводимого раствора, скорости его инфузии. Длительная циркуляция раствора в кровотоке ранее рассматривалась как положительный фактор, который может способствовать увеличению продолжительности волеми́ческого эффекта. Основные волеми́ческие эффекты различных препаратов ГЭК представлены в табл. 1.

Клинические аспекты применения ГЭК 200/0,5 Хетасорба

Генеральное направление синтеза новых препаратов ГЭК — синтез вещества, способного значительно повышать онкотическое давление и стабилизировать гемодинамику и обладающего минимальными нежелательными реакциями, в том числе со стороны гемокоагуляции, почек и легких [2].

Сегодня в арсенале анестезиологов имеется довольно обширный спектр растворов —

производных ГЭК. Представителем второго поколения ГЭК является препарат Хетасорб (Nemofarm, Сербия) с молекулярной массой 200 000 дальтон и молярным замещением 0,5. Невысокое молярное замещение минимизирует такой потенциально небезопасный эффект, как способность накапливаться в организме при повторных введениях. Сравнительный анализ, проведенный одним из производителей ГЭК в Европе, заставил признать сопоставимость волемиического эффекта ГЭК 200/0,5 и ГЭК 670/0,75, что неоспоримо показывает клинические преимущества второго поколения перед третьим [1]. В этом же исследовании приводятся сравнительные данные о фармакокинетическом профиле двух ГЭК — 200/0,62 и 200/0,5. Авторами убедительно доказано статистически достоверное более быстрое снижение концентрации ГЭК 200/0,5 на 30-й день после последнего введения в сравнении с ГЭК 200/0,62. И это при том, что дозы ГЭК 200/0,5 (250 г) каждый раз превышали таковые ГЭК 200/0,62 (150 г). Другим немаловажным выводом этого глубокого исследования стал тот факт, что повторное введение ГЭК второго поколения не приводило к увеличению периода полувыведения [6].

Отличительной особенностью инфузионных растворов Хетасорб 6% и 10% является их получение из картофельного крахмала. Будучи изотоническими растворами синтетического коллоида ГЭК, данные препараты благодаря их физико-химическим параметрам оригинальной субстанции Хетасорба обеспечивают высокую эффективность при гиповолемии и шоке, а также при использовании для терапевтической гемодилиции за счет нормализации гемодинамики, микроциркуляции, улучшения доставки и потребления кислорода тканями, восстановления порозных стенок капилляров.

За счет способности связывать и удерживать воду Хетасорб обладает волемиическим действием в пределах 100% и 130-140% введенного объема для 6% и 10% раствора соответственно, которое устойчиво сохраняется в течение 4-6 ч. Кроме того, препарат улучшает реологические свойства крови за счет снижения показателя гематокрита, уменьшает вязкость плазмы, снижает агрегацию тромбоцитов и препятствует агрегации эритроцитов. Хетасорб депонируется в клетках ретикуло-эндотелиальной системы без проявлений токсического действия на печень, легкие, селезенку и лимфоузлы. Под действием амилазы сыворотки препарат расщепляется до низкомолекулярных фрагментов, которые удаляются почками. Сходство структуры Хетасорба со структурой гликогена объясняет высокий уровень переносимости и практическое отсутствие побочных реакций. Период полувыведения препарата составляет 4,94 ч.

Демонстрацией выраженного волемиического эффекта и клинической эффективности данного препарата служит следующее клиническое наблюдение.

Пациент С., 28 лет, доставлен машиной «скорой помощи» в приемное отделение одной из центральных городских больниц Луганской области с диагнозом: Огнестрельное ранение мягких тканей средней трети правого бедра с повреждением сосудистого пучка. Травматический шок II ст., геморрагический шок II ст. Алкогольное опьянение средней степени.

При поступлении состояние пострадавшего расценено как тяжелое. В сознании, сознание нарушено до умеренного sopora. Очаговой симптоматики нет. Дыхание самостоятельное, эффективное, проводится оксигенотерапия через лицевую маску. Гемодинамика — со склонностью к терминальной гипотензии: АД 90/50-80/30 мм рт.ст. Тахикардия до 120 уд./мин. Тоны сердца аускультативно ритмичные, приглушены. Живот мягкий, безболезненный, перистальтика угнетена. Диурез: по катетеру выведено 175 мл соломенно-желтой мочи, далее — анурия (0,15 мл/кг/ч). В месте травмы — бедро резко увеличено в диаметре за счет крови, имбибировавшей мышцы и межфасциальные пространства. На 10 см выше места ранения наложен жгут.

После совместного осмотра анестезиолога и травматолога принято решение об urgentной операции по обеспечению стойкого гемостаза.

Предоперационная подготовка проводилась в условиях операционной и включала клинколабораторное обследование, налаживание центрального венозного доступа, инфузионную терапию, аналгезию, антибиотикопрофилактику. Вид обезболивания — общая многокомпонентная анестезия с ИВЛ. За время подготовки к операции (30 мин.) и интраоперационного периода (1 ч 40 мин.) пациенту внутривенно введено 3 200 мл кристаллоидов, 1 000 мл коллоидов (Хетасорб 10%). Трансфузии компонентов крови проводились в послеоперационном периоде.

Гемодинамические параметры изменялись следующим образом. ЦВД при постановке — отрицательное, к концу операции — 45 мм вод. ст. АД в ходе операции удерживалось на уровне 110/60-120/80 мм рт.ст., к концу операции — 130/80 мм рт.ст. Выраженность тахикардии снизилась до 90 уд./мин.

Важным, на наш взгляд, является тот факт, что к концу операции темп диуреза составил 0,6 мл/кг/ч, что свидетельствовало о купировании геморрагического шока и эффективном восстановлении спланхического кровотока в почках. В ходе дальнейшей инфузионно-трансфузионной терапии снижение АД ниже 110/70 мм рт.ст. не отмечалось.

Таким образом, раннее и эффективное проведение инфузии кристаллоидов и Хетасорба позволило не только нормализовать жизненно важные параметры гемодинамики, но и не допустить прогрессирования почечной недостаточности, сохранить функциональные резервы организма.

Отличительной чертой Хетасорба является его довольно существенный допустимый суточный объем, составляющий 20 мл/кг, то есть до 1500 мл/сут. Данный факт обуславливает выгодные фармакоэкономические позиции данного препарата [8]. В то же время большинство других аналогов ограничены максимальной суточной дозой в 500 мл.

Препарат Хетасорб 6% и 10% вводят внутривенно капельно в соответствии с потребностью замещения объема циркулирующей жидкости. Следует учитывать риск перегрузки системы кровообращения при слишком быстром введении или слишком высокой дозе препарата. Не следует смешивать препарат с другими лекарственными средствами в одной емкости или в одной системе.

Противопоказаниями к применению данного препарата, как и всех представителей группы

ГЭК, является гипергидратация, гиперволемиа, декомпенсированная сердечная недостаточность, аллергия на крахмал, кардиогенный отек легких, внутричерепные кровотечения.

Заключение

Таким образом, препарат Хетасорб 6% и 10%, являясь препаратом гидроксиэтилкрахмалов второго поколения, по волемическому эффектам сопоставим с препаратами третьего поколения. В то же время он не обладает склонностью к кумуляции, что обеспечивает его безопасный профиль. Хетасорб обеспечивает бестрансфузионное лечение пациентов, находящихся в критических состояниях. Включение его в арсенал инфузионных средств делает крайне редким применение компонентов крови. Лечащий врач получает необходимый запас времени для объективной оценки системы гемостаза и выполнения норм и правил трансфузионной терапии. Немаловажными являются его высокая безопасность, клиническая и экономическая эффективность.

Литература

1. Jungheinrich C. The starch family: are they all equal? Pharmacokinetics and pharmacodynamics of hydroxyethyl starches // *Transfus. Alternat. in Transfus. Med.* — 2007. — Vol. 9. — P. 152-163.
2. Van der Linden Ph. Editorial: the hydroxyethyl starches story — more than 30 years of research in the field of volume replacement // *Transfus. Alternat. in Transfus. Med.* — 2007. — Vol. 9. — P. 150-151.
3. Dieterich H.J., Haeblerle H.A., Nohe B. Leukocyte-endothelial interaction and hydroxyethyl starch: specific effects in capillary leak. In: *Yearbook of intensive care and emergency medicine / Vincent J.-L. (ed.).* — Berlin: Springer-Verlag. — P. 714-721.
4. Boldt J. Fluid choice for resuscitation of the trauma patient: a review of the physiological, pharmacological, and clinical evidence // *Can. J. Anaesth.* — 2004. — Vol. 51. — P. 500-513.
5. Sommermeyer K., Cech F., Schossow R. Differences in chemical structures between waxy maize- and potato starch-based hydroxyethyl starch volume therapeutics // *Transfus. Alternat. in Transfus. Med.* — 2007. — Vol. 9. — P. 127-133.
6. Asskali F., Foerster H. The accumulation of different substituted hydroxyethyl starches (HES) following repeated infusions in healthy volunteers // *Anesthesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* — 1999. — Vol. 34. — P. 537-541.
7. Yuruk K., Almac E., Ince C. Hydroxyethyl starch solutions and their effect on the microcirculation and tissue oxygenation // *Transfus. Alternat. in Transfus. Med.* — 2007. — Vol. 9. — P. 164-172.
8. Недашківський С.М., Бишовець С.М., Крилов С.В., Кучма А.В. Клінічний досвід використання гідроксіетилкрахмалу другої генерації Хетасорб у пацієнтів із травматичним, геморагічним шоком та гіповолемічними станами // *Медицина неотложных состояний.* — 2011. — № 5. — С. 129-131.

О.О.Егоров, О.І.Пейчева, А.В.Лі, В.Р.Купершмидт, Ю.І.Налапко. Гідроксиетилкрахмали різних поколінь: від хімії до клініки. Луганськ, Україна.

Ключові слова: інфузійна терапія, гідроксиетилкрахмаль, волемічний ефект.

Гідроксиетилкрахмали (ГЕК) є лідерами серед колоїдів, які застосовуються для корекції гіповолемії. Проведено порівняльний аналіз хімічної структури та клінічних властивостей похідних ГЕК різних поколінь. Показано, що ГЕК другого покоління препарат Хетасорб (200/0,5) не поступається за волемічними характеристиками препаратам ГЕК з формулою 670/0,75. Клінічна ефективність, відносна безпека та економічна доцільність дозволяють рекомендувати Хетасорб як препарат вибору при проведенні інфузійної терапії у пацієнтів з гіповолемією.

О.О.Egorov, O.I.Peycheva, A.V.Li, V.R.Kupershmidt, Yu.I.Nalapko. Hydroxyethylstarches of different generations: from chemistry to clinic. Lugansk, Ukraine.

Key words: infusion therapy, hydroxyethylstarch, volemic effect.

Hydroxyethylstarch-containing solutions are the leaders of colloids for correction of hypovolemia. Comparative analysis of chemical structure and clinical properties of HES of different generations was done. It was shown that HES of the second generation Hetasorb (200/0,5) does not fail by its volemic properties to HES with formula 670/0,75. Clinical efficacy, relative safety and economic expediency allows to recommend Hetasorb as solution of choice at infusion therapy in hypovolemic patients.

Надійшла до редакції 26.12.2011 р.