

УДК 616.9-005:7

ДМИТРИЕВ Д.В., ШУМИЛО А.В.

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ 6% ГЭК 130/0,4 ПРИ ПЕРИОПЕРАТИВНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ У ДЕТЕЙ, ИЛИ ЗАЧЕМ НУЖНЫ 6% ГЭК 130/0,4 В ПЕДИАТРИИ

В последнее время на страницах ведущих зарубежных изданий разгорелся и продолжается спор о безопасности и показаниях к использованию растворов гидроксиэтилкрахмала (ГЭК) 130/0,4 для проведения инфузионной терапии пациентов, находящихся в критическом состоянии. Известно, что инфузия ГЭК является наиболее часто используемым подходом для восполнения кровопотери при гиповолемии и гиповолемическом шоке. Препараты применяются у больных в критических состояниях, таких как сепсис, ожоги, травмы, во время оперативных вмешательств. Основой дискуссий о применении данных растворов стало исследование растворов ГЭК 130/0,4 нового поколения у больных с тяжелым сепсисом, которое показало, что их использование увеличивает летальность в течение 90 суток. Таков вывод авторов исследования 6S (Scandinavian Starch for Severe Sepsis/Septic Shock) [1]. Исследование выполнялось на базе 26 отделений интенсивной терапии и реанимации четырех стран мира (Дании, Норвегии, Финляндии, Исландии) в 2009–2011 гг. В качестве коллоида использовался ГЭК 130/0,4 6% в растворе Рингера ацетат (тетраспан, В. Braun), кристаллоида — раствор Рингера ацетат (стерофундин, В. Braun). На основании этого исследования и данных British Medical Journal управление здравоохранения Европы (European Medicine Agency) приостановило лицензирование инфузионных растворов, содержащих гидроксиэтилкрахмалы, констатируя, что риск от их применения превышает положительные эффекты [2]. Также отрицательно на имидже гидроксиэтилкрахмалов сказался отзыв о ранее опубликованных статьях профессора J. Boldt [3], о чем сообщается в письме редактора «Журнала анестезиологии Канады» D.R. Miller (EIC Joint Statement on Retractions. Editors-in-Chief joint statement regarding published clinical trials without IRB approval by Joachim Boldt). В этих статьях описываются результаты исследований коллоидных растворов, большей частью относящиеся к исследованию гидроксиэтилкрахмалов с формулой 130/0,4. Несмотря

на все перипетии, существуют и положительные отзывы об опыте применения растворов гидроксиэтилкрахмалов 130/0,4 у пациентов в критических состояниях. Например, французским исследователям не удалось показать, что фактором риска развития острого повреждения почек у больных с сепсисом и инфекционно-токсическим шоком в последующем является применение гидроксиэтилкрахмала в первые 24 ч от момента постановки диагноза [4]. В связи с возникшей проблемой использования данных коллоидных растворов были опубликованы рекомендации Европейской ассоциации intensivистов по использованию коллоидов у больных в критическом состоянии [5]. Принимая различия позиций среди членов согласительной комиссии, было проведено простое голосование по индивидуальной точке зрения, и его результаты таковы: шесть из восьми членов комиссии предпочли не публиковать такое заключение (используя обоснование, что они не знают о существовании такой «безопасной» дозы); тем не менее, два из присутствующих представили «наилучший предполагаемый предел доз» (10 мл/кг для ГЭК с молекулярной массой ≥ 200 кДа и/или степенью замещения $> 0,4$ и 10 и 15 мл/кг для ГЭК 130/0,4). Два из восьми склонились к публикации заключения, приведя соответствующие предельные кумулятивные дозы 0 и 30 мл/кг — для ГЭК с молекулярной массой ≥ 200 кДа и/или степенью замещения $> 0,4$ и 14 и 50 мл/кг — для ГЭК 130/0,4. Основываясь на результатах голосования, комиссия пришла к выводу: не публиковать официальную рекомендацию, а описать расхождение позиций. Исходя из вышеизложенного, спор о применении гидроксиэтилкрахмалов продолжается, и врачи многих специальностей будут ожидать выхода официальных рекомендаций. Следует отметить, что все вопросы о применении данных растворов касаются взрослых пациентов и практически не охватывают

© Дмитриев Д.В., Шумило А.В., 2013

© «Медицина неотложных состояний», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

инфузионную терапию в педиатрии. Применение коллоидных растворов в педиатрии нуждается в глубоком и системном изучении. Также необходимо отметить, что не существует убедительных данных о безопасности использования большинства коллоидных растворов у детей. А если учитывать данные литературы, то количество растворов с выраженным волемиическим эффектом для применения у детей в критических состояниях сводится к минимуму, что особенно важно для коррекции периперативных кровотечений у детей. Например, волемиический эффект раствора Рингера составляет всего 17 %, и, соответственно, замещение кровопотери в количестве, превышающем объем кровопотери в три раза, недостаточно для восполнения объема циркулирующей крови и сопровождается гиповолемией. В обсуждении М. Jacob и соавт. приводят сводную таблицу (табл. 1) волемиического эффекта различных инфузионных препаратов по данным выполненных исследований [6]. Исследование CRYSTMAS [7] показало, что реанивация с помощью ГЭК 130/0,4 была связана с меньшим временем, необходимым для гемодинамической стабилизации, что, на наш взгляд, имеет определяющее значение в тактике коррекции кровотечений во время операций у детей.

Следует обратить внимание на отсутствие убедительных данных об эффективности и безопасности использования растворов желатина и многоатомных спиртов для коррекции кровотечений у детей. Исходя из вышеизложенного, нам хотелось проиллюстрировать опыт эффективного применения растворов ГЭК 130/0,4 при кровотечениях у детей на клинических примерах.

Клинический пример 1

Мальчик К., 1 год 1 мес., вес 9,5 кг. Поступил в онкогематологическое отделение с клиническим диагнозом «опухоль брюшной полости. Вторичный двусторонний гидронефроз. Частичная кишечная непроходимость. Синусовая тахикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) — 220 уд/мин). Анемия I ст.» На 3-й день принято решение о проведении оперативного вмешательства в связи с ухудшением общего состояния ребенка. Оперативное вмеша-

тельство — лапаротомия, удаление опухоли, биопсия регионарного лимфатического узла, санация и дренирование брюшной полости.

Общая анестезия: тотальная внутривенная анестезия (кетамин + фентанил), искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в режиме PSV согласно возрастным параметрам. Интраоперационно произведена пункция и катетеризирована v.subclaviadextra.

Продолжительность операции 4,2 часа.

Индукция: кетамин 2 мг/кг, фентанил 3 мкг/кг в/в, миоплегия — суцинилхолин 2 мг/кг, интубация — трубка № 4,5, без особенностей.

Поддержание анестезии — постоянная инфузия кетамина со скоростью 2 мг/кг/ч и фентанила 10 мкг/кг/ч. Последующая миоплегия поддерживалась ардуаном 0,06 мг/кг в первые 40 минут, затем снижение дозы до 0,02 мг/кг. В течение оперативного вмешательства скорость инфузии фентанила увеличили до 15 мкг/кг/ч.

Инфузионная терапия во время оперативного вмешательства проводилась полиионными растворами. Общий объем инфузии рассчитывался по схеме:

Часы операции = ФП + потери в третье пространство + кровопотеря + дополнительные потери,

где ФП — физиологическая часовая потребность по формуле Holiday-Segar;

потери в третье пространство — при интраабдоминальных операциях из расчета 6–10 мл/кг/ч;

дополнительные потери — например, гастроинтестинальные и др.

Интраоперационный мониторинг жизненно важных функций (ЖВФ). До начала и в течение первых 1,5 часа операции артериальное давление (АД) было повышенное в пределах: АДс 120–130 мм рт.ст., АДд 75–85 мм рт.ст. ЧСС — 115–130 уд/мин. SPO₂ 97–99 %. На этапе выделения опухоли (120-я минута операции) возникло кровотечение. АД снизилось до 68/39, еще через 5 мин — до 48/22 мм рт.ст., ЧСС 145–165 уд/мин, SPO₂ 97–99 %. Отмечалось снижение ЦВД до 1 см H₂O. Индекс Allgower-Burry — 2,4. Объем кровопотери приблизительно 220 мл, что соответствует 28–30 % объема циркулирующей крови. Интенсивная терапия заключалась в быстрой в/в инфузии 200 мл раствора ГЭК

Таблица 1. Волемиический эффект коллоидных препаратов по данным исследований

Препарат	Волемиический эффект (%)
Альбумин человеческий 4%	83
Альбумин человеческий 5%	99
Альбумин человеческий 20%	250
ГЭК 130/0,4 6%	98
ГЭК 200/0,62 6%	93
ГЭК 450/0,7 6%	120
ГЭК 200/0,5 10%	109
ГЭК 200/0,5 14%	247
Декстран 70%	79
Желатин 4%	58

130/0,4 (Волювен). Общая доза составила приблизительно 20 мл/кг с дальнейшим переходом на инфузионную терапию физиологическим раствором натрия хлорида. Гемодинамика стабилизировалась — АД 91/62, 95/63, 104/75 мм рт.ст., ЧСС — 130–115 уд/мин. Темп диуреза на протяжении всей операции находился в пределах 1,8 мл/кг/ч.

Во время оперативного вмешательства у ребенка была удалена опухоль весом 1 кг 140 г (рис. 1, 2).

После операции для дальнейшей интенсивной терапии ребенок был переведен в отделение анестезиологии и интенсивной терапии, на 5-е сутки пациент переведен в отделение онкологии.

Клинический пример 2

Мальчик В., 1 год 2 мес., вес 10,5 кг, рост 80 см, поступил с диагнозом «нейробластома слева больших размеров». После дообследования установлен клинический диагноз «опухоль забрюшинного пространства IV ст., метастазы в костный мозг, левую бедренную кость, группа высокого риска, II клиническая группа». Последующая тактика — оперативное вмешательство (лапаротомия, биопсия опухоли) под общей анестезией.

Продолжительность операции 2,2 часа.

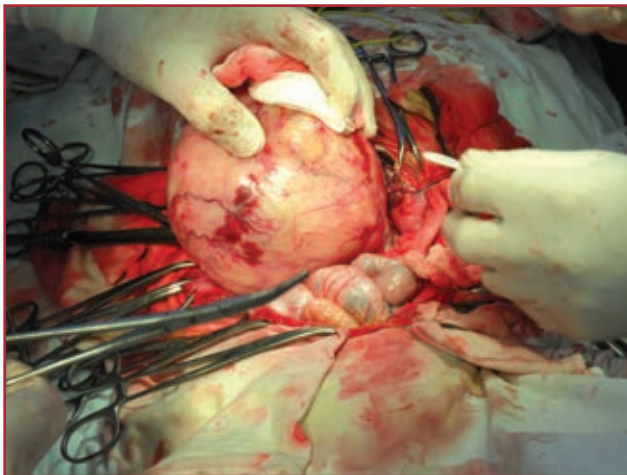


Рисунок 1. Вид опухоли во время оперативного вмешательства



Рисунок 2. Вид удаленной опухоли (вес 1 кг 140 г)

Индукция: кетамин 2 мг/кг, фентанил 3 мкг/кг в/в, миоплегия — суцинилхолин 2 мг/кг, интубация — трубка № 4,5, без особенностей. ИВЛ в режиме PSV согласно возрастным параметрам. Интраоперационно произведена пункция и катетеризирована v.subclaviadextra.

Поддержание анестезии — постоянная инфузия кетамина со скоростью 2 мг/кг/ч и фентанила 10 мкг/кг/ч. Последующая миоплегия поддерживалась ардуаном 0,06 мг/кг в первые 40 минут, затем снижение дозы до 0,02 мг/кг.

Инфузионная терапия во время оперативного вмешательства проводилась полиионными растворами. Объем инфузии рассчитывался по такой же схеме, как и в предыдущем случае.

Интраоперационный мониторинг жизненно важных функций включал неинвазивную оценку систолического, диастолического и среднего артериального давления, ЧСС, частоты дыхания, SpO_2 .

Динамика ЖВФ в ходе анестезии: АД — в пределах 88/51, 90/55, 87/52, 92/55 мм рт.ст.; ЧСС в пределах 130–125–125–115 уд/мин; SpO_2 в пределах 98–99 %.

Через 75 минут развилось острое кровотечение с нестабильностью гемодинамики. Артериальная гипотония составила 50/30 мм рт.ст., ЦВД — 1,4 см H_2O , ЧСС — 130–140 уд/мин, SpO_2 — 98–99 %. Индекс Allgower-Burry — 2,0. Объем кровопотери 200 мл, что приблизительно равно 25 % объема циркулирующей крови.

Интенсивная терапия: в/в болюсно введено 50 мл ГЭК 130/0,4 с дальнейшим переходом на в/в инфузию ГЭК 130/0,4 — 150 мл (Волювен), общая доза составила приблизительно 18 мл/кг с дальнейшим переходом на инфузионную терапию физиологическим раствором натрия хлорида. На фоне инфузии отмечалась стабилизация гемодинамики — АД 80/51, далее — 85/55, 90/57 мм рт.ст., ЧСС — 105–110 уд/мин. Темп диуреза на протяжении всей операции находился в пределах 1,72 мл/кг/ч.

Во время оперативного вмешательства у ребенка была удалена опухоль весом 680 г (рис. 3).



Рисунок 3. Вид опухоли во время оперативного вмешательства (680 г)

После операции для дальнейшей интенсивной терапии ребенок был переведен в отделение анестезиологии и интенсивной терапии, на 4-е сутки пациент переведен в отделение онкологии.

Таким образом, данные клинические случаи не претендуют на полноту изложения всей клинической ситуации, а всего лишь показывают роль и место препаратов ГЭК 130/0,4 для коррекции массивных кровотечений у детей. Данное исследование — только клиническая иллюстрация эффективности коллоидных препаратов. Использование растворов ГЭК 130/0,4 позволяет адекватно и главное — быстро восполнить объем циркулирующей крови при кровотечениях во время операций у детей.

Список литературы

1. Perner A., Haase N., Guttormsen A.B. et al. for the 6S Trial Group and the Scandinavian Critical Care, Trials Group. Hy-

droxyethyl starch 130/0,4 versus Ringer's acetate in severe sepsis // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — 367. — 124-134.

2. Wise J. Europe recommends ban on common plasma substitute // *BMJ.* — 2013. — 346.

3. Miller D.R. Update to readers and authors on ethical and scientific misconduct: retraction of the «Boldt articles» // *Can. J. Anesth.* — 2011. — V. 58. — P. 777-781.

4. Muller L., Jaber S., Molinari N. et al. Fluid management and risk factors for renal dysfunction in patients with severe sepsis and/or septic shock // *Crit. Care.* — 2012. — V. 16. — R34.

5. Reinhart K., Perner A., Sprung C.L. et al. Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients // *Intensive Care Med.* — 2012. — V. 38. — P. 368-383.

6. Jacob M., Chappel D., Hoffman-Kiefer K. et al. The intravascular volume effect of Ringer's lactate is below 20 %: a prospective study in humans // *Crit. Care.* — 2012. — V. 16. — R86.

7. Guidet B., Martinet O., Boulain T. et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study // *Crit. Care.* — 2012. — Vol. 16(3). — R94.

Получено 27.10.13 □

От редакции

25 октября 2013 года Координационная группа по процедуре взаимного признания и децентрализованной процедуре по лекарственным препаратам для медицинского применения (Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures — human, CMDh), которая является регулирующим органом оборота лекарственных препаратов для медицинского применения на территории государств — членов Европейского союза, большинством голосов утвердила рекомендации Комитета оценки рисков в сфере фармакологического надзора (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) о применении инфузионных растворов, содержащих ГЭК. Более подробную информацию читайте на www.ema.europa.eu