

## ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ КОЛЛОИДНЫМИ ПЛАЗМОЗАМЕЩАЮЩИМИ РАСТВОРАМИ: В ФОКУСЕ ПРЕПАРАТЫ ГЭК

По материалам научно-практической конференции  
«Актуальные вопросы анестезиологии и интенсивной терапии», 7–8 мая,  
г. Запорожье, и VII Британско-украинского симпозиума, 22–25 апреля, г. Киев

За последнее десятилетие во многих странах мира класс коллоидных плазмозамещающих средств на основе гидроксиэтилкрахмала (ГЭК) занял лидирующее положение. Плазмозамещающие средства на основе ГЭК интенсивно применяются в реанимации, на этапах лечения больных с геморрагическим, травматическим, септическим и ожоговым шоком, когда имеют место выраженный дефицит объема циркулирующей крови (ОЦК), снижение сердечного выброса и нарушение транспорта кислорода. Место растворов гидроксиэтилкрахмала в схемах интенсивной терапии было рассмотрено на научно-практической конференции «Актуальные вопросы анестезиологии и интенсивной терапии».

В докладе заведующей кафедрой анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний, доктора медицинских наук, профессора Елены Николаевны Клигуненко (Днепропетровская государственная медицинская академия) была рассмотрена интенсивная терапия острой гиповолемии у больных хирургического профиля.

Профессор отметила, что для лечения гиповолемии используют инфузионно-трансфузионную терапию, которая на сегодняшний день рассматривается как самостоятельная область медицинских знаний и является одной из наиболее дискуссионных тем медицины.

Выделяют два вида гиповолемии — абсолютную и относительную. Первый вид связан с кровотечением или потерей жидкости. Он наблюдается при травме, хирургических вмешательствах, снижении потребления воды, рвоте, поносе, воспалении и отеке кишечника, паралитическом илеусе. Второй вид гиповолемии вызван перераспределением жидкости и отмечается при сепсисе и циррозе печени. При выраженной гиповолемии нарушается гемодинамика и развивается синдром полиорганной недостаточности, поэтому она требует своевременной коррекции.

Внутривенная капельная инфузия впервые была введена в практику Rudolph Matas в 1924 году. В 1940–50-х годах в работах Moore и Shires гиповолемия была признана главной причиной послеоперационной олигурии. В 1980-е годы наиболее частым

недостатком лечения у пациентов, умерших в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), было неадекватное восстановление циркуляторного гомеостаза.

Сегодня на фармацевтическом рынке представлено большое количество растворов для инфузионной терапии, при этом все они имеют определенные показания и противопоказания к применению. Есть убедительные доказательства того, что определенные типы жидкостей, используемых для жидкостной реанимации, могут независимо ухудшать результаты лечения (Raghunathan et al., 2014). Это подтверждает востребованность концепции дифференцированной внутривенной инфузионной терапии, разработанной Zander et al. (2005).

Интенсивная терапия направлена на коррекцию либо внеклеточного объема (жидкостное замещение), либо внутрисосудистого (объемное замещение), либо объема вне- и внутриклеточной жидкости (электролитное замещение). Раствор, применяемый для восполнения дефицита внутрисосудистого объема (объемное замещение), должен содержать как коллоидно-онкотические, так и осмотические компоненты. Раствор, корректирующий дефицит внеклеточного объема (жидкостное замещение), должен по электролитному составу соответствовать плазме и одновременно содержать все осмотически активные компоненты. Если создание сбалансированных полиионных растворов позволило качественно улучшить жидкостное замещение дефицита объема при гиповолемии, то проблема эффективного и безопасного объемного замещения, для которого используют альбумин и искусственные коллоиды, продолжает обсуждаться.

Известно, что внеклеточный объем жидкости организма разделен на интерстициальный (80 %) и внутрисосудистый (20 %) сосудистой стенкой — барьером, через который свободно проходят вода и электролиты, но плохо — макромолекулы. Вследствие этого внутривенно введенные изоонкотические коллоиды почти полностью остаются внутри незаполненной сосудистой системы. Это позволяет быстро стабилизировать гемодинамику в начальной (6 ч) стадии острого гиповолемического шока, что

является важнейшей частью лечения. При сохранении активности волемиического 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.

Продолжающаяся в настоящее время дискуссия о целесообразности применения ГЭК обусловлена тем, что Комитет по оценке степени фармакологического риска (PRAC) Европейского медицинского агентства (EMA) пришел к выводу, что польза от инфузии растворов ГЭК не перевешивает риски. Это привело к тому, что 14 июня 2013 года был приостановлен их выпуск. Основанием для этого послужили результаты нескольких рандомизированных контролируемых клинических испытаний, прежде всего Viser, 6S и CHEST. Однако позже оказалось, что решение было преждевременным, а доказательства, которые легли в его основу, — недостаточно убедительными.

Углубленный анализ вышеупомянутых исследований показал следующее:

- в одном исследовании не обнаружено значимых различий по смертности между группами;

- два испытания «пострадали» из-за протоколов, в которых не учитывалась клиническая реальность;

- ни в одном исследовании не оценивали 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 это послужило основанием для Chappell и Jacob изложить свое видение в статье «Гидроксиэтилкрахмалы: как важно быть убедительным», вывод которой звучит так: «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, в которых не были подтверждены первоначальные выводы об опасности ГЭК. В 2014 году PRAC изменил свое решение, оставив препараты ГЭК на рынке с применением по усмотрению врача.

Для обеспечения объемного замещения дефицита ОЦК также применяют растворы желатина. Как правило, их сочетают 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 (осмотического, гидростатического, онкотического давления), врач должен четко понимать, как произойдет перераспределение применяемых растворов между водными секторами. Следует обязательно учитывать, что для увеличения объема плазмы на 1 литр необходимо ввести различные объемы коллоидов и кристаллоидов — последних требуется в среднем в 2–3 раза больше. При этом избыточное введение несбалансированных солевых растворов приводит к резкому увеличению объема интерстиция, а растворов глюкозы — к формированию не только интерстициального, но и внутриклеточного отека.

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.

В основе стратегии либеральной инфузионной терапии лежит гиперволемическая гемодилюция, создаваемая при внутривенном введении кристаллоидов, коллоидов, препаратов крови (Chappell et al., 2008). Следствием либеральной стратегии является острая гиперволемия, обуславливающая накопление избыточного количества жидкости в организме и возникновения ряда патологических процессов, приводящих к синдрому полиорганной недостаточности (Zander, 2009; Boldt, 2009, 2012; Dileep, Lobo et al., 2013). Chappell et al. показали, что если в периоперационном периоде объем инфузии кристаллоидов 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. Сегодня 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 et al. (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 отделениях интенсивной терапии — 5 и 12 % соответственно. Bondgraad-Nielsen et al. (2009) проанализировали 7 рандомизированных исследований (более 2000 больных), по результатам которых сравнили либеральный (2750–5388 мл) и рестриктивный (998–2740 мл) режимы интраоперационной инфузионной терапии. Оказалось, что в 5 исследованиях отмечалось уменьшение количества осложнений, сокращение сроков пребывания в стационаре при рестриктивном типе инфузионной терапии.

**Тему применения растворов гидроксиэтилкрахмала продолжил заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии факультета последипломного образования Львовского национального медицинского**

университета им. Данила Галицкого, доктор медицинских наук, профессор Ярослав Михайлович Пидгирный. Он выступил с докладом «Безопасность ГЭК: мифы и реальность».

Основной целью внутривенного введения жидкости является обеспечение нормального клеточного гомеостаза путем восстановления и поддержания органного кровотока. Для этого применяют кристаллоидные и коллоидные растворы, которые отличаются 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. Профессор подчеркнул, что преимущество коллоидов относительно их распространения в сосудистом русле справедливо в основном при гиповолемии. При повреждении эндотелия внутривенные коллоиды теряют преимущества перед кристаллоидами и распространяются в интерстиции.

Широкое применение в клинической практике благодаря своему выраженному и длительному волемическому эффекту получили растворы ГЭК. Однако в 2013 году соответствующий комитет ЕМА по контролю безопасности лекарственных средств рекомендовал прекратить использование растворов ГЭК. Эта рекомендация базировалась в основном на трех исследованиях — *Viser*, *6S* и *CHEST*. Однако имелись серьезные погрешности в их дизайне, что ставит под сомнение выводы, сделанные на основании их результатов.

Были приведены данные нескольких испытаний. В исследовании *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 статистически 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 таковой в контрольной группе. Нельзя не отметить и тот факт, что в этом исследовании было две ветви. Во второй изучали влияние режима введения инсу-

лина на исходы, и это могло оказать определенное воздействие на результаты.

В исследовании *6S*, в котором сравнивали раствор Рингера ацетат и 6% ГЭК 130/0,42 у 800 больных с сепсисом, смертность составила 43 и 51 %, частота заместительной почечной терапии — 16 и 22 % соответственно. В этом испытании также имелся 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 одинаковым по результатам лечения, несмотря на повышение частоты заместительной почечной терапии в группе ГЭК.

В исследовании *CHEST* приняли участие 7000 больных, которые получали физиологический раствор или 6% ГЭК 130/0,4. При первоначальном анализе не отмечено различий в 90-дневной летальности (17 и 18 %), хотя обнаружено 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). Профессор отметил, что рандомизация осуществлялась только через 10 часов после госпитализации в ОРИТ, а 36 % всех пациентов имели исходную острую почечную недостаточность.

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

К настоящему времени проведены и другие испытания по изучению эффективности и безопасности ГЭК. Так, например, 28-дневная летальность в исследовании *CRISTAL* и 90-дневная смертность в исследовании *RAFTING* не отличались между группами. В метаанализе *Gillies et al. (2013)*, включившем 19 исследований (1567 пациентов хирургического профиля), не обнаружено различий в смертности и частоте острого повреждения почек у хирургических больных, получающих и не получающих 6% ГЭК.

Профессор отметил, что 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 повышении преднагрузки, это приводит к избыточному накоплению жидкости в интерстициальном пространстве и нежелательным последствиям.

**Заведующий отделением интенсивной терапии политравмы Днепропетровской областной клинической больницы им. И.И. Мечникова, кандидат медицинских наук Игорь Александрович Йовенко выступил с докладом «Наш опыт интенсивной терапии боевой травмы».** Основными компонентами современной стратегии интенсивной терапии политравмы, получившей название *damage control resuscitation* (ресuscитация для контроля повреждений), являются: допустимая гипотензия, рестриктивная инфузионная терапия, гемостатическая реанимация, коррекция ацидоза, хирургический контроль повреждений.

Важными условиями эффективного ведения пациентов с политравмой являются рестриктивная ресuscитация и допустимая гипотензия, подразумевающие использование меньшего объема инфузионной терапии. Это позволяет уменьшить частоту и тяжесть дилуционной коагулопатии; предотвратить вымывание свежих сгустков, герметизирующих поврежденные сосуды; уменьшить воспалительный каскад, который усугубляется в ответ на экзогенное введение жидкостей. В рамках условия допустимой гипотензии рекомендованы следующие целевые показатели систолического артериального давления (САД):

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

Выбор препаратов для инфузионной терапии при политравме предполагает обеспечение перфузии жизненно важных органов без усугубления таких опасных явлений, как коагулопатия, ацидоз и гипотермия. Ацидоз может усиливаться при избыточной инфузии хлоридов, поэтому следует избегать использования физиологического раствора или как минимум ограничивать его. Для начальной терапии пациентов с травматическими кровотечениями рекомендуется применение теплых растворов сбалансированных кристаллоидов. При необходимости используются коллоиды, например при проникающей травме с вынужденной задержкой транспортировки или при недостаточной эффективности кристаллоидов.

В отделении, которым заведует И.А. Йовенко, применяется следующий алгоритм волемиической ресuscитации при травматическом шоке (систолическое артериальное давление 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. — перейти к шагу 3.

**Шаг 3.** Добавление вазопрессорной поддержки: норадреналин 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.

Докладчик отметил, что не существует идеального раствора для инфузии при травме, поскольку у разных пациентов могут быть различные цели реанимации. Выбор схемы инфузионной терапии определяется целым рядом факторов, среди которых тип и тяжесть травмы, возраст, состояние пациента, преморбидный фон и др.

**В докладе члена-корреспондента НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Владимира Ильича Черния были освещены вопросы современной церебропротекции при ишемическом и травматическом повреждении головного мозга.** Профессор отметил, что первичная нейропротекция должна быть направлена в первую очередь на восстановление реологических свойств крови, микроциркуляции, эндотелиальной функции, функционального состояния нейроглии и гематоэнцефалический барьер, то есть на участки белого, а не серого вещества головного мозга. Для реализации этих задач лечение должно быть комплексным и включать эндотелиотропные и противоотечные средства (L-лизина эсцинат, Сорбилакт, Гекотон), дезагреганты и препараты, улучшающие реологию крови (Реосорбилакт, Латрен), антиоксиданты, мембраностабилизаторы (нейроксон), ингибиторы циклооксигеназы-2 и -3 (Инфулган).

Важное место в схеме нейропротекции занимают плазмозекспандеры. Посредством влияния на величину системного кровотока они могут также улучшать микроциркуляцию. Известно, что эндотелий выступает в качестве сигнального датчика, реагирующего на усиление кровотока выработкой NO-синтетазы, что препятствует сокращению глад-

ких мышц сосудов и агрегации тромбоцитов. Таким образом, улучшение системного кровотока, в частности за счет применения плазмоэкспандеров, способствует вазодилатации, снижению вязкости крови и улучшению микроциркуляции.

В настоящее время из группы коллоидных кровезаменителей в основном рекомендуют использовать растворы ГЭК.

Многокомпонентный сбалансированный коллоидно-гиперосмолярный раствор нового поколения Гекотон содержит ГЭК 130/0,4, ксилитол, натрия лактат и электролиты.

Преимуществом ГЭК является способность значительно повышать онкотическое давление плазмы и стабилизировать гемодинамику, но в то же время вызывать минимальное количество побочных реакций в отличие, например, от декстранов или белковых препаратов.

Гекотон оказывает комплексное действие: способствует увеличению осмолярности плазмы и переходу жидкости из клеток и интерстиция в кровеносное русло (гиперосмолярный компонент), обеспечивает увеличение онкотического давления плазмы и сохранение внутрисосудистого объема (коллоидный компонент).

В исследовании, проведенном под руководством профессора В.И. Черния, изучалась возможность применения препарата Гекотон в остром периоде ишемического инсульта и при сочетанной травме с тяжелой ЧМТ. Было установлено, что применение препарата Гекотон способствует улучшению центральной и мозговой гемодинамики и не приводит к значимому изменению осмолярности крови. Противоотечный эффект препарата Гекотон был сопоставим с таковым маннитола. Применение препарата Гекотон позволило избежать применения симпатомиметиков в группах с острым нарушением мозгового кровотока и травмой, выбрать рестриктивный тип инфузионной терапии без негативного влияния на показатели центральной и мозговой гемодинамики.

Актуальным вопросом интенсивной терапии неотложных состояний является скорость наступления гемодинамического эффекта (для того чтобы максимально быстро восстановить основные функции жизненно важных органов и систем), а также его продолжительность. Необходимо помнить, что переливаемые жидкости — это лекарство, и к его применению следует относиться как к применению лекарств — то есть обдуманно и обоснованно. Здравый смысл, основанный на результатах многочисленных исследований и личном опыте, убеждает клиницистов в том, что сочетание кристаллоидов и полусинтетических коллоидов — идеальная комбинация для проведения интенсивной терапии при тяжелых заболеваниях и критических состояниях.

**Спорные вопросы целесообразности применения препаратов ГЭК в тех или иных клинических ситуациях были рассмотрены и в рамках VII Британско-украинского симпозиума, проходившего в апреле текущего года в г. Киеве.**

**С докладом «Спорные вопросы инфузионной терапии» выступил доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», вице-президент Украинской ассоциации по изучению боли Юрий Юрьевич Кобеляцкий.**

Появление гидроксипроксиэтилкрахмалов позволило обеспечить устойчивое восстановление объема циркулирующей крови при развитии гиповолемических состояний различной этиологии. Однако в ходе назначения ГЭК практикующие врачи столкнулись с рядом побочных эффектов: отрицательным влиянием на гемостаз, нефротоксичностью, кумуляцией в тканях. Поэтому создание нового поколения гидроксипроксиэтилкрахмалов прежде всего было нацелено на устранение этих нежелательных эффектов. Так появилось третье поколение ГЭК, имеющих молекулярную массу 130 кДа, степень замещения 0,4 и соотношение C2/C6 — 9 : 1.

ГЭК 130/0,4 эффективно восстанавливает нарушенную гемодинамику, улучшает микроциркуляцию, реологические свойства крови, уменьшает ее вязкость, снижает агрегацию тромбоцитов и препятствует агрегации эритроцитов. При этом он в отличие от ГЭК первого и второго поколения не накапливается в клетках ретикулоэндотелиальной системы и не оказывает токсического действия на печень, легкие, селезенку и лимфатические узлы.

Высокая эффективность и безопасность ГЭК 130/0,4 была доказана в ряде экспериментальных и клинических исследований. Так, в исследовании Franz et al., проведенном в 2001 году, было показано, что ГЭК 130/0,4 не оказывает влияния на систему свертывания крови и количество тромбоцитов. В работе Langeron et al. (2001) продемонстрирована сопоставимость клинической эффективности ГЭК 130/0,4 и ГЭК 200/0,5, однако применение ГЭК 130/0,4 было связано с большим снижением оцениваемой и рассчитанной кровопотери в периоперационном периоде, а также снижением потребности в гемотрансфузиях.

При сравнительном анализе кристаллоидов и ГЭК 130/0,4 (Lang et al., 2003) было обнаружено, что использование ГЭК у пациентов, перенесших обширные оперативные вмешательства, значительно снижает выраженность системного воспалительного ответа. Авторы сделали вывод, что данный эффект обеспечивается за счет улучшения микроциркуляции, уменьшения повреждения эндотелия и снижения активации эндотелиоцитов. В другом сравнительном исследовании ГЭК 130/0,4 и кристаллоидов (Hoffmann et al., 2002) было выявлено преимущество гидроксипроксиэтилкрахмала в повышении плотности функционирующих капилляров, уменьшении капиллярной утечки и предупреждении развития LPS-индуцированной адгезии.

Инфузионная терапия с использованием ГЭК 130/0,4 при геморрагическом шоке повышает системное артериальное давление и улучшает соотношение между потреблением кислорода и обеспечением им головного мозга (Chen et al., 2009).

Таким образом, в ряде рандомизированных клинических исследований было показано, что ГЭК 130/0,4 обладает преимуществами по сравнению с ГЭК, имеющими более высокую молекулярную массу. Однако вопрос о «почечной безопасности» данной группы препаратов продолжает оставаться спорным, что требует его дальнейшего изучения.

В рандомизированном исследовании Boldt и соавт. с участием пациентов пожилого возраста, находящихся в хирургическом отделении по поводу аортокоронарного шунтирования, было показано, что в группах 6% ГЭК 130/0,4 и желатина отклонений в функции почек не обнаружено.

Fenger-Eriksen и соавт. провели исследование, посвященное изучению «почечной» безопасности ГЭК 130/0,4 у пациентов, которым выполнены оперативные вмешательства на позвоночнике. Результаты исследования продемонстрировали, что проведение инфузионной терапии на основе коллоидов (6% ГЭК 130/0,4) было так же безопасно, как и применение 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, по своей безопасности было сопоставимо с препаратами желатина.

В другом исследовании сравнивалось влияние на функцию почек 6% ГЭК 130/0,4 и 5% альбумина. В нем приняли участие 50 пациентов, находящихся в стационаре по поводу кардиохирургических вмешательств. Все они были рандомизированы на две равные группы. Оценка показателей проводилась в периоперационном периоде, через 2 суток после операции и на 60-й день наблюдения. В результате исследования было установлено, что показатели функции почек у пациентов, получавших тетракрахмал, не отличаются от таковых у пациентов, получающих человеческий альбумин. Ни у одного пациента не возникло острой почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии.

В то же время в исследованиях Phillips et al. (2013) и Myburgh et al. (2012) при участии популяции больных, находящихся в критическом состоянии, было отмечено некоторое повышение частоты заместительной почечной терапии при применении ГЭК.

В исследованиях VISEP и 6S с участием пациентов с сепсисом также обнаружено увеличение частоты острого повреждения почек и применения заместительной почечной терапии в группе пациентов, получавших ГЭК, по сравнению с группой, в которой применяли лактат Рингера. Однако следует отметить, что в данной ситуации интерпретация результатов была достаточно сложна, поскольку рандомизация пациентов в группы ГЭК и лактата Рингера осуществлялась после начальной стабилизации коллоидами.

Тем не менее эти исследования послужили началом бурных дебатов по поводу целесообразности применения ГЭК у пациентов, находящихся в

критическом состоянии. Некоторые ученые высказали мнение о необходимости прекращения дальнейшего использования ГЭК. Однако в 2014 году эксперты Комитета по оценке рисков, связанных с безопасностью лекарственных средств, и Европейского медицинского агентства, взвесив все «за» и «против», вынесли свой вердикт, согласно которому «ГЭК могут по-прежнему использоваться при массивном кровотечении на усмотрение лечащего врача».

По мнению экспертов, преимущества ГЭК в периоперационной оптимизации ОЦК являются бесспорным фактом (Chappell, Jacob, 2013). Что же касается безопасности применения ГЭК в хирургии, то этот вопрос достаточно активно изучался после получениястораживающих данных в исследованиях с пациентами отделения интенсивной терапии. И результаты оказались вполне обнадеживающими. Так, в метаанализе, включающем 59 рандомизированных клинических испытаний и 4500 пациентов, находившихся в хирургических отделениях (Van der Linden, 2013), была показана не только клиническая эффективность современных тетракрахмалов, но и их безопасность. В группе, получающей ГЭК, смертность и частота нежелательных почечных явлений не отличалась от показателей в группе контроля.

В метаанализе Н. Ishihara (2014), включающем 7 рандомизированных клинических исследований, посвященных оценке безопасности интраоперационного применения ГЭК, было установлено, что в 6 из них отсутствовало повышение риска неблагоприятных почечных исходов. Также автором был сделан вывод о необходимости применения сбалансированных электролитных растворов в качестве транспортных растворов при терапии ГЭК, что обеспечит снижение риска нежелательных явлений.

Действительно, в настоящее время установлено, что безопасность препаратов гидроксиэтилкрахмалов зависит не только от молекулярного веса, степени замещения, но и от транспортного раствора. Применение физиологического раствора как в качестве самостоятельного инфузионного препарата, так и в виде основы для ГЭК сопровождается избыточным накоплением ионов хлора в крови, отрицательными метаболическими эффектами и потенциальной нефротоксичностью. При этом снижается уровень буферных анионов, что, в свою очередь, ведет к снижению pH и развитию ятрогенного гиперхлоремического ацидоза.

Поэтому на сегодняшний день актуальной стратегией в лечении пациентов, находящихся в критических состояниях, является использование инфузионной терапии с применением сбалансированных полиионных растворов (Ярошецкий А.И. и соавт.).

Также важной характеристикой инфузионного раствора является его осмолярность. Препараты ГЭК обеспечивают длительный волемический эффект, однако по скорости его наступления они уступают гипертоническим кристаллоидам.

Оригинальная идея совмещения наилучших качеств гиперосмолярного кристаллоида и современного коллоида (ГЭК 130/0,4 в уменьшенной концентрации 5 %) была разработана корпорацией «Юрия-Фарм».

Гекотон — это многокомпонентный сбалансированный коллоидно-гиперосмолярный раствор нового поколения. Фармакологическое действие данного препарата обусловлено взаимным потенцированием действия его компонентов, что обеспечивает быстрый, стабильный и надежный волемический эффект. Применение препарата Гекотон, с одной стороны, приводит к увеличению осмолярности плазмы и мобилизации внутриклеточной жидкости (гипертонический компонент), а с другой — обеспечивает повышение онкотического давления плазмы и сохранение внутрисосудистого объема (коллоидный компонент). Существует и другой аспект: при шоке и ишемии из-за потери аденозинтрифосфата и дисфункции клеточной мембраны объем эндотелиальной клетки увеличивается, что приводит к накоплению воды в клетках. При нормализации объема эндотелиальной клетки диаметр микрососудов увеличивается и улучшается микроциркуляция. Таким образом, при инфузии комбинированного коллоидно-гипертонического раствора Гекотон, во-первых, увеличивается ОЦК (причем прирост его в 3–4 раза больше, чем собственно объем инфузии), во-вторых, улучшается микроциркуляция.

Также важным аспектом является безопасность препарата Гекотон: его многокомпонентность позволяет использовать меньший объем ГЭК (5% ГЭК 130/0,4), что гарантирует минимизацию негативного воздействия на функцию почек и систему гемостаза без снижения эффективности. При его применении не развиваются такие осложнения, как гипонатриемическая энцефалопатия, отек головного мозга и дыхательная недостаточность, что объясняется гиперосмолярностью препарата Гекотон, а по завершении волемического действия препарат полностью выводится из плазмы крови.

К новым перспективным направлениям использования препарата Гекотон относится коррекция внутричерепного давления. Обычно с этой целью в клинической практике применяется маннитол, однако при длительном его использовании может развиться синдром «рикошета». Поэтому препараты для малообъемной жидкостной реанимации могут быть рассмотрены в качестве эффективной альтернативы маннитолу.

Таким образом, ГЭК по-прежнему с успехом применяются при тяжелой травме, массивной кровопотере и регионарной анестезии в качестве преднагрузки, то есть в тех экстренных ситуациях, когда каждая секунда промедления с началом терапии может привести к развитию тяжелой полиорганной недостаточности, инвалидизации пациентов, а в некоторых случаях — к летальному исходу. В кратчайшие сроки необходимо ликвидировать артериальную гипотензию, чтобы предотвратить

ишемию органов и систем, которая, в свою очередь, приводит к переключению на энергетически невыгодный путь метаболизма глюкозы — анаэробный. В результате развивается метаболический ацидоз, с возрастанием которого буферные системы организма переходят в стадию декомпенсации, что еще больше ухудшает течение и прогноз данных критических состояний. Поэтому для достижения быстрого и длительного волемического эффекта необходимо введение многокомпонентного коллоидно-гиперосмолярного раствора Гекотон. Он быстро восстанавливает ОЦК и микроциркуляцию, что позволяет избежать развития ишемии органов и систем, способствует улучшению перфузии тканей, тем самым предотвращает последующую декомпенсацию функций жизненно важных органов.

У пациентов с сепсисом, но без риска острого поражения почек, а также у критических больных без риска кровотечений ГЭК следует применять с осторожностью, в то время как у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком их использование не рекомендуется.

**Доцент кафедры анестезиологии и интенсивной терапии НМАПО им. П.Л. Шупика, кандидат медицинских наук Александр Анатольевич Галушко** представил вниманию слушателей доклад «**Коллоидно-кристаллоидная война: держат ли ГЭК оборону?**»

13 июня 2013 года Комитет ЕМА по оценке фармакологических рисков завершил анализ клинических исследований применения инфузионных препаратов гидроксипропилкрахмалов у пациентов в критическом состоянии. На основании полученных данных им было вынесено решение: приостановить назначение растворов ГЭК в связи с более высоким риском развития повреждения почек, требующего диализа, а также с риском увеличения летальности. Это решение вызвало активную дискуссию: часть экспертов согласилась с решением PRAC, другие сочли данный шаг необоснованным. Поэтому в 2014 году экспертами PRAC была вновь проведена оценка имеющейся доказательной базы. В результате комитет пришел к заключению, что полный отказ от ГЭК нецелесообразен и гидроксипропилкрахмалы могут назначаться пациентам с гиповолемией, вызванной острой кровопотерей, если лечение кристаллоидами неэффективно.

Почему же возможное исчезновение гидроксипропилкрахмалов с фармацевтического рынка привлекло столько внимания, а клиницисты не готовы отказаться от этого класса препаратов?

Растворы гидроксипропилкрахмалов используют в клинической практике с 70-х годов XX века. Первое поколение ГЭК имеет высокую молекулярную массу (450 кДа), 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. Молекулярная масса (200–240 кДа) и степень замещения (0,5–0,6) второго поколения крахмалов меньше. Третье поколе-

ние крахмалов имеет молекулярную массу 130 кД и степень замещения 0,4–0,42. Эти различия между поколениями препаратов оказывают влияние на фармакокинетические свойства.

В проведенных исследованиях показано, что препараты ГЭК с более высокой степенью замещения кумулируют в значительно большем количестве, чем тетракрахмалы. Это было подтверждено Mishler и соавт., которые установили, что при трехкратном введении 30 г 6% ГЭК 450/0,7 через 24 часа после последнего использования концентрация препарата в плазме была выше, чем максимальная концентрация после первого введения.

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. Однако несмотря на то что накопление тетракрахмалов ГЭК 130/0,4 в плазме крови минимально, в некоторых исследованиях обнаружили, что их назначение, пусть и в меньшей степени, может приводить к нарушению функций почек.

Причем эти риски возможны и при инфузионной терапии препаратами желатина. Так, в сравнительном исследовании, проведенном Bayer et al. в 2011 году, было показано, что риск заместительной почечной терапии в одинаковой степени был повышен при назначении как ГЭК, так и желатина в сравнении с кристаллоидами.

В целом эксперты считают (Myburgh et al., 2013), что на сегодняшний день не существует других полусинтетических коллоидных растворов, обладающих преимуществами по сравнению с ГЭК. Также невозможно отказаться от ГЭК в пользу кристаллоидов, поскольку в сравнении с ними растворы гидроксипропилкрахмалов более эффективны в поддержании объема плазмы, системной и тканевой оксигенации, артериального давления (Simon et al., 2013).

Применительно к периоперационному периоду использование синтетических коллоидов имеет некоторые преимущества перед кристаллоидами. При сравнении коллоидов и кристаллоидов первые оказались более эффективны. Так, в проспективном слепом исследовании у больных, подвергающихся большим плановым вмешательствам не на сердце, включая абдоминальные операции, влияние кристаллоидов или коллоидов на основе стратегии замещения объема было оценено в отношении тошноты и рвоты, а также восстановления больного после операции. В ходе исследования было установлено, что больные в группе коллоидов имели значительно меньшую частоту тошноты и рвоты, менее выраженную боль, меньший периорбитальный отек, у них реже применяли противорвотные препараты.

При сравнении с режимом замещения на основе кристаллоидов интраоперационная инфузионная терапия с помощью коллоидов была оценена как улучшающая качество послеоперационного восстановления.

Перспективным направлением применения растворов ГЭК является также нормоволемическая гемодилюция. Так, в экспериментальном исследовании, проведенном Xiong et al. (2008), на модели острого ишемического поражения головного мозга было показано, что гемодилюция растворами ГЭК уменьшает объем инфаркта мозга, в то время как применение солевого раствора его увеличивает. Кроме того, выраженность неврологического дефицита была достоверно ниже в группах ГЭК по сравнению с группой контроля.

Однако согласно имеющимся на сегодняшний день доказательствам препараты ГЭК не следует применять у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком. Этой категории больных для первичной инфузионной интенсивной терапии рекомендованы кристаллоидные растворы. У больных, нуждающихся в больших объемах кристаллоидов, предлагается использовать альбумин.

На сегодняшний день вопрос о качественном составе и об оптимальном соотношении между различными компонентами инфузионно-трансфузионной терапии при массивной кровопотере по-прежнему не решен, как не существует и универсального препарата для инфузионной терапии, который подходил бы для всех пациентов. В сложных и спорных случаях при выборе схемы инфузионной терапии должны побеждать интересы больного и здравый смысл, а при катастрофически низких показателях гемодинамики лучшим кровезаменителем будет тот, который можно вводить незамедлительно. Поэтому в данной ситуации инфузионную терапию начинают с введения коллоидных и кристаллоидных растворов, так как ни серьезность ситуации, ни крайняя необходимость не исключают строгого соблюдения правил переливания крови.

**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 применении растворы ГЭК являются высокоэффективными и достаточно безопасными лекарственными средствами.**

Подготовили Т. БРАНДИС, Т. ЧИСТИК ■