

Е.Ю. Халикова, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Безопасность и эффективность использования препаратов гидроксипентилкрахмала в программах инфузионной терапии

Современный врач располагает достаточно широким набором препаратов для составления программы инфузионной терапии в каждой конкретной ситуации. Однако не секрет, что на сегодняшний день не существует абсолютно четких рекомендаций по качеству и количеству переливаемых препаратов. Большинство рандомизированных исследований не делают выводов в пользу тех или иных инфузионных сред. Коммерческая борьба фармацевтических фирм дезориентирует врача, приводит к появлению целого ряда статей с акцентами, расставленными над второстепенными данными, а иногда заведомо фальсифицированными. Целью этой статьи является сравнительный обзор применяемых растворов гидроксипентилкрахмалов (ГЭК), их эффективности и безопасности, что, как мы надеемся, позволит практическому врачу наиболее эффективно составлять программы инфузионной терапии.

Препараты, используемые для инфузионной терапии

В арсенале современных реаниматологов имеются две группы инфузионных сред: коллоиды и кристаллоиды, принципиально отличающиеся наличием или отсутствием крупных молекул, которые не способны проникать через сосудистую стенку.

Кристаллоидные растворы представляют собой сбалансированные изотонические растворы электролитов. Они отличаются высоким содержанием катионов и, прежде всего, натрия.

Коллоидные растворы содержат крупные молекулы, повышающие их онкотическое давление. Крупная молекула представлена или белками (альбумин, желатина), или молекулами глюкозы, сцепленными до крупных конгломератов (декстраны, крахмалы).

Таким образом, коррекция объема циркулирующей крови (ОЦК) эффективнее при переливании коллоидных препаратов, а потери интерстициальной жидкости — при переливании кристаллоидов.

Наиболее широко используемыми растворами в мире для восполнения ОЦК во время выполнения операций в общей хирургии, а также кардиохирургии являются 6% ГЭК. В США ГЭК — также самые используемые коллоиды при восполнении ОЦК в интраоперационном периоде.

Характеристика ГЭК

Первый продукт в семействе ГЭК — Hespan® (DuPont Pharmaceuticals, Wilmington, DE) — был синтезирован в США в 1970-х годах. С тех пор на рынок поступило несколько поколений ГЭК. Растворы ГЭК идентифицируются по трем показателям: концентрации, молекулярная масса, степень замещения. Для фармакодинамических свойств важным также является С2/С6 отношение замещения. Например, 6% раствор ГЭК 200/0,5 (препарат Рефортан® ГЭК 6%, «Берлин-Хеми/Менарини»). Первая цифра характеризует концентрацию (6%), вторая — молекулярную массу (200) в килодальтонах (кДа) и третья (0,5) — степень замещения. Эти параметры прямо влияют на фармакокинетические свойства препаратов ГЭК.

Концентрация в основном влияет на объемный эффект. 6% растворы ГЭК являются изонкотическими по отношению к нормальной плазме, и это означает восполнение 1 объема потери ОЦК (кровопотери) 1 объемом 6% раствора ГЭК. 10% растворы являются гипертонотическими с волевым эффектом, превышающим инфузируемый

объем (около 145%). Необходимо заметить, что даже внутри 6% растворов есть разброс в значениях онкотического давления. Так, ГЭК 200/0,5 (препарат Рефортан® ГЭК 6%) имеет физиологическую величину онкотического давления, тогда как у 6% ГЭК 130/0,4 (препарат Волювен) онкотическое давление несколько выше физиологических значений.

Молекулярная масса. В целом, все растворы ГЭК являются полидисперсными системами, включающими частицы с различной молекулярной массой. Определение молекулярной массы выражается средней величиной массы представленных в растворе молекул.

Когда полидисперсный коллоидный раствор попадает в сосудистое русло, маленькие молекулы с молекулярной массой меньше 70 кДа не задерживаются почечным барьером и быстро экскретируются. Тогда как крупные молекулы остаются в сосудистом русле в течение времени, необходимого для их расщепления. Различные растворы ГЭК имеют молекулярную массу от 670 до 70 кДа.

Однако физико-химические свойства, метаболизм и экскреция в основном зависят от степени замещения.

Степень замещения. У различных растворов ГЭК — различное число гидроксипентильных групп, присоединенных к глюкозному полимеру. Гидроксипентильные группы улучшают растворимость крахмала в воде и препятствуют разрушению полимера амилазой.

Число 0,5 в формуле препарата Рефортан означает, что к 5 из 10 субъединиц глюкозы в полимере присоединены гидроксипентильные остатки. Крахмалы с такой степенью замещения называются пентакрахмалами. Крахмалы со степенью замещения 0,7 называются гетакрахмалами, 0,6 — гексакрахмалами, 0,4 — тетракрахмалами.

Незамещенные гидроксипентильными остатками крахмалы легко расщепляются α -амилазой. Гидроксипентилирование значительно замедляет скорость энзимного расщепления и пролонгирует время нахождения молекулы в сосудистом русле.

С2/С6 соотношение. Фармакокинетические свойства растворов ГЭК значительно зависят также от расположения присоединенных гидроксильных групп. Гидроксипентилирование молекул глюкозы преимущественно происходит в позициях С2 и С6 атома углерода.

Гидроксильные группы в позиции С2 ингибируют способность α -амилазы растворять полимерную молекулу более эффективно, чем гидроксильные

группы, присоединенные к С6-позиции. Таким образом, полимерные молекулы в растворах ГЭК с высоким С2/С6-отношением гораздо медленнее расщепляются.

Это продемонстрировано в исследовании F. Jung, в котором два раствора ГЭК с одинаковой молекулярной массой и степенью замещения (6% ГЭК 200/0,5), но разным С2/С6-соотношением сравнивались у шести добровольцев. В группе, получавшей продукт с более высоким С2/С6-соотношением, площадь под кривой плазменной концентрации была больше за счет более медленного расщепления α -амилазой. Продолжительность гемодилюции была также выше в этой группе.

В исследовании J. Treib у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями также сравнивались два пентакрахмала (10% ГЭК 200/0,5), различавшихся по С2/С6-соотношению. Через три дня плазменная концентрация была ниже в группе, получавшей ГЭК с более низким С2/С6-соотношением.

Фармакокинетические свойства

Переливаемые растворы ГЭК не могут проникнуть через сосудистую стенку за счет содержания крупной молекулы, восполняя, таким образом, объем циркулирующей крови и повышая коллоидно-осмотическое давление в сосудистом русле. По мере циркулирования молекула ГЭК постепенно разрушается α -амилазой, и обрывки молекул величиной ниже 70 кДа могут быть профильтрованы через почечный барьер и быть выведенными из организма. Часть молекул ГЭК, а также крупные обрывки расщепленной молекулы поглощаются клетками ретикулоэндотелиальной системы (как в сосудистом русле, так и в тканях).

Публикуемые фармакокинетические данные для различных типов растворов демонстрируют, что чем выше молекулярная масса и более высока степень замещения, тем медленнее расщепляются молекулы ГЭК и тем ниже клиренс плазмы. Предположительно повторные инфузии препаратов ГЭК первой генерации (гетакрахмалы) могут привести к накоплению продуктов распада молекулы ГЭК в плазме.

В клиническом исследовании Ko Eltringer и соавт. сообщалось о наличии у пациентов с атеросклерозом периферических сосудов в плазме 6% ГЭК 200/0,62 через 12 дней после переливания. F. Asskali и H.L. Forster исследовали плазму через 20 дней после инфузии пентакрахмала. Его концентрация составила 0,5 мг/мл, тогда как после инфузии гексакрахмала даже

через 30 дней его уровень оставался 1,3 мг/мл.

В сравнительном исследовании после переливания здоровым добровольцам 500 мл раствора ГЭК более быстро метаболизируются пентакрахмалы (10% ГЭК 200/0,5) — 3 ч 35 мин — по сравнению с гексакрахмалами (6% ГЭК 200/0,62) — 5 ч 8 мин.

Клиренс плазмы составил 9,24 мл/мин для пентакрахмала, 1,23 мл/мин — для гексакрахмала, но очищение плазмы от обоих растворов было более быстрым в сравнении с гетакрахмалом (ГЭК 670/0,75) — 0,98 мл/мин. Таким образом, период полувыведения составил 70 ч для гексакрахмала (ГЭК 200/0,62) против 31 ч у пентакрахмала (ГЭК 200/0,5).

G. Lehmann и соавт. исследовали низкомолекулярный пентакрахмал (6% ГЭК 70/0,5) и получили фармакокинетический профиль, сопоставимый с профилем пентакрахмала ГЭК 200/0,5 в исследовании F. Asskali и H.L. Forster. Это доказывает тот факт, что степень замещения (MS) оказывает большее влияние на фармакокинетику, чем молекулярная масса (MW).

В третьей генерации растворов ГЭК (тетраэтилкрахмалы) помимо снижения степени замещения снизилась и молекулярная масса 130 кДа, что, по мнению ученых и исследователей, должно привести к уменьшению времени деградации молекулы и минимизации возможности накопления резидуальных продуктов в системе циркуляции и тканях. Огромное количество исследований подтверждают этот факт. Исследование J. Waitzinger и соавт., в котором изучались свойства раствора ГЭК 130/0,4 (500 мл), вводимого 12 добровольцам, показало высокий плазменный клиренс (31,4 мл/мин) для 6% раствора и 26,0 мл/мин для 10% раствора. Период полужизни молекулы составил 1,39 и 1,54 ч соответственно. Для сравнения: период полужизни у гексакрахмалов, по данным F. Asskali и H.L. Forster, составил 8,58 ч.

Объективности ради необходимо отметить, что длительность клинического эффекта тетракрахмалов после переливания одной дозы также короче и часто требует повторных инфузий.

Клиническая безопасность

Исследования клинической безопасности растворов ГЭК разных поколений в основном касаются изменений коагуляции, перфузии тканей и нарушений функции почек. Необходимо подчеркнуть, что данные, полученные в ходе исследования одного продукта,

Продолжение на стр. 32.

Е.Ю. Халикова, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Безопасность и эффективность использования препаратов гидроксиэтилкрахмала в программах инфузионной терапии

Продолжение. Начало на стр. 31.

не следует переносить на другой раствор ГЭК, так как в клинических исследованиях отмечалась значительная разница в полученных результатах.

Так, например, использование ГЭК, произведенных из картофельного крахмала (препараты Венофундин, Гемохес, Тетраспан), в отличие от ГЭК, синтезированных из кукурузного крахмала (препараты Рефортан, Стабизол), может сопровождаться гипербилирубинемией. В оригинальном исследовании К. Sommermeuer и соавт. приведен сравнительный анализ физико-химических свойств тетракрахмалов, произведенных из кукурузы и картофеля, и обсуждено их возможное влияние на фармакологические характеристики ГЭК. Авторы отметили, что крахмал, выделенный из клубней или корней, отличается от крахмала, выделенного из зерна, по многим показателям. Картофельный крахмал обладает структурой, этерифицированной остатками фосфорной кислоты, содержание которых достигает примерно 3000-5000 МД. У производных кукурузного крахмала этерификация фосфорной кислотой не происходит. Отрицательно заряженные этерифицированные фосфатные группы ГЭК, синтезированные на основе картофеля, могут негативно влиять на систему гемостаза и метаболизм в печени. ГЭК, синтезированные на основе картофельного крахмала, *in vitro* усиливают лизис сгустка, в отличие от препаратов, произведенных из кукурузного крахмала.

Влияние ГЭК на гемостаз

Большое количество исследований посвящено влиянию ГЭК на систему коагуляции и функцию тромбоцитов. На сегодняшний день общепризнано, что чем быстрее происходит деградация молекул раствора ГЭК, тем меньший эффект на коагуляцию этот раствор оказывает.

Известно несколько механизмов влияния растворов ГЭК на систему гемостаза. Это влияние на плазменные факторы со снижением концентрации фактора Виллебранда (vWF) и фактора VIII, а также угнетение функции тромбоцитов. В эксперименте *in vitro* была выявлена способность молекул ГЭК образовывать неспецифические связи с поверхностью тромбоцитов, что угнетает их функции. ГЭК также могут ингибировать активность тромбоцитов путем блокирования доступа лигандов к рецепторам поверхности тромбоцитов или путем неспецифической модификации структуры цитоплазматической мембраны. Препараты ГЭК способствуют нарушению тромбин-фибриногеновых взаимодействий и образования фибринового сгустка. Молекулы ГЭК ингибируют активированную тромбином полимеризацию фибрина и активацию фактора XIII с последующим образованием перекрестных связей полимерных компонентов фибрина. ГЭК могут

ускорять процесс фибринолиза путем вовлечения в тромб макромолекул ГЭК или увеличивая активность активатора плазминогена.

J. Treib и соавт. провели ряд исследований, подтверждающих, что чем выше молярное замещение молекулы ГЭК, тем более выражено воздействие на плазменные факторы и функцию тромбоцитов. В исследовании 30 пациентам с цереброваскулярными заболеваниями ежедневно проводилась инфузия от 1 до 1,5 л 6% ГЭК 200/0,62, 10% ГЭК 200/0,5 или 6% ГЭК 70/0,5. Число тромбоцитов снизилось во всех трех группах, но наиболее значительно — в группе испытуемых, получавших ГЭК 200/0,62.

У пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой и тактикой агрессивной инфузионной терапии для поддержания высокого перфузионного давления исследовались высокие дозы ГЭК 130/0,4 (до 70 мг/кг) и 6% ГЭК 200/0,5 (до 33 мг/кг) с последующим введением альбумина до 70 мг/кг. Авторы не нашли значительной разницы в изменении показателей гемостаза, но отметили, что на 6-й день снижения факторов VIII и Виллебранда было более выражено в группе больных, получавших пентакрахмалы.

O. Sander и соавт. сравнивали 6% ГЭК 130/0,42 с 6% ГЭК 200/0,5 у пациенток, подвергшихся гинекологическим операциям. Они нашли лишь незначительную разницу в снижении уровня гемоглобина, гематокрита и количества тромбоцитов, а также уровня интраоперационной и послеоперационной кровопотери.

Влияние ГЭК на микроциркуляцию

Гиповолемия инициирует каскад патофизиологических процессов, включающих активацию симпатoadренальной системы и ренин-ангиотензиновой системы, что может привести к неадекватной перфузии тканей и уменьшить доставку к ним кислорода. Множество исследований посвящено тому, что применение растворов ГЭК может улучшить органную перфузию, микроциркуляцию, оксигенацию тканей даже при системном воспалительном ответе и поврежденном эндотелии, что подтверждено в эксперименте на животных при введении эндотоксина.

K. Yuruk и соавт. представили данные по изменению вязкости крови при введении растворов ГЭК. При введении коллоидов происходит снижение вязкости крови вследствие эффекта гемодилюции, несмотря на то что растворы с большой молекулярной массой повышают вязкость плазмы.

Снижение вязкости крови способствует уменьшению сосудистого сопротивления, что приводит к увеличению венозного возврата, сердечного выброса и, следовательно, улучшению тканевой перфузии и оксигенации. Фактическое количество макромолекул в кровотоке зависит не только от концентрации ГЭК и его молекулярной массы *in vitro*, но и от количества и частоты введения раствора.

Восполнение объема ОЦК с помощью 6% растворов ГЭК улучшало тканевую оксигенацию по сравнению с восполнением ОЦК с помощью кристаллоидов (лактат Рингера) при одинаковых уровнях достигнутых гемодинамических показателей.

K. Lang и соавт. в своих исследованиях отметили, что при применении растворов ГЭК наряду с улучшением микроциркуляции происходит уменьшение количества жидкости в интерстиции, что также является фактором, улучшающим капиллярную перфузию.

Нежелательный эффект ГЭК на микроциркуляцию — повышение агрегации эритроцитов за счет наличия макромолекул в кровотоке. Агрегация эритроцитов происходит вследствие образования межмолекулярных связей между рядом расположенными макромолекулами и эритроцитами. T.A. Neff и соавт. предположили, что ГЭК с низкой степенью замещения могут уменьшить агрегацию эритроцитов за счет уменьшения вязкости крови. Однако это утверждение нуждается в дальнейших исследованиях.

Влияние ГЭК на функцию почек

Ранние исследования, посвященные применению растворов ГЭК, предполагали наличие у них побочных негативных эффектов на функцию почек. Основным механизмом нарушения функции почек при использовании ГЭК считалось повышение онкотического давления в капиллярах почечных клубочков, что препятствовало полноценной клубочковой фильтрации. Вероятность повреждения почек, таким образом, возрастала при внутривенном введении большого объема коллоидных препаратов пациенту, находящемуся в состоянии дегидратации, без назначения адекватного количества кристаллоидных растворов.

Вопрос о возможном негативном влиянии на функцию почек был впервые поднят С. Legendre и соавт. в ретроспективном исследовании между частотой перфузии раствором ГЭК донорской почки и последующей частотой накопления ГЭК в тканях реципиента. M.L. Cittanova и соавт. позже нашли связь между использованием ГЭК 200/0,62 для перфузии донорской почки и необходимостью последующего гемодиализа у реципиентов. Однако A. Deman и соавт. не подтвердили эти данные в ретроспективном исследовании. Авторы предположили, что нефротоксичность, отмеченная С. Legendre и соавт., могла быть результатом использования консервантов. Другие исследователи также отрицают связь между нарушением ренальной функции и использованием различных препаратов ГЭК 6% — ГЭК 200/0,5 и ГЭК 70/0,5, 6% ГЭК 200/0,5, 6% ГЭК 200/0,62 и 6% ГЭК 450/0,7 — даже при использовании их в высоких дозах.

Позднее в двух исследованиях (F. Schortgen и соавт. и W.C. Winkelmeyer и соавт.) снова было высказано предположение о повреждающем

действии ГЭК на функцию почек. F. Schortgen и соавт. в проспективном исследовании установили, что острая почечная недостаточность у пациентов с тяжелым сепсисом была выше в группе больных, получающих 6% ГЭК 200/0,62, по сравнению с группой пациентов, получающих желатин. Однако в группе получавших ГЭК уровень креатинина был исходно выше, что предполагает более высокий риск развития почечной недостаточности. Второе исследование было ретроспективным анализом пациентов с шунтирующей операцией на сердце, получавших гетакрахмалы, и частотой снижения скорости клубочковой фильтрации. W.C. Winkelmeyer и соавт., использовавшие ГЭК 670/0,75, исследовали только скорость клубочковой фильтрации и не оценивали функцию почек согласно принятому в Европе протоколу (по формуле Cockcroft-Gault).

Позднее в рандомизированных исследованиях у геронтологических пациентов, подвергшихся шунтирующим операциям на сердце, не нашли разницы в уровне почечноспецифических протеинов в группах, получавших ГЭК 130/0,4 и получавших желатин. В похожем рандомизированном исследовании сравнивался ГЭК 130/0,4 и 5% альбумин — и снова не было отмечено разницы почечной функции в двух группах. В исследовании SOAP (Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients), проведенном Y. Sakr и соавт., целью которого было изучение влияния ГЭК на функцию почек, было проанализировано состояние 3147 пациентов. Установлено, что применение ГЭК (1075 испытуемых) не является фактором, увеличивающим риск нарушения функции почек. Ни использование ГЭК, ни доза препарата не ассоциируются с увеличением риска ренальной дисфункции даже у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком (n=822).

Однако в проспективном рандомизированном исследовании у больных с тяжелым сепсисом (Efficacy of Volume substitution and Insulin therapy in Severe SEPs [VISEP]) оценивалась инфузионная терапия: коллоиды (пентакрахмал 10% 200/0,5, Nemohe[®]) против стандартного лечения, а также вероятность развития органной дисфункции и летальность.

Авторы делают вывод, что использование растворов пентакрахмалов ассоциируется с более высоким риском развития острой почечной недостаточности по сравнению с использованием модифицированного раствора Рингера-лактата. Необходимо отметить, что в исследовании использовался гипертонический раствор ГЭК против нормоосмолярного раствора Рингера-лактата, что при повторном применении неизбежно приводит к снижению клубочковой фильтрации в группе испытуемых, получающих пентакрахмал.

Наконец, в сравнительном исследовании у реанимированных пациентов,

которым назначались различные инфузионные растворы (гипоонкотические коллоиды, гиперонкотические коллоиды, гиперонкотический альбумин и кристаллоиды), делают вывод, что гиперонкотические коллоиды не следует назначать больным с компрометированной почечной функцией.

Необходимо отметить, что существует значительная разница в вероятном развитии почечной дисфункции при применении ГЭК с высокой молекулярной массой (гекса- и гетакрахмалы) и более низкой (пента и гексакрахмалы). Кроме того, необходимо учитывать, что гиперонкотические растворы заведомо более опасны, так как снижают клубочковую фильтрацию.

ГЭК и их накопление в тканях

С начала использования растворов ГЭК было известно о возможности накопления молекул ГЭК в тканях. При применении низких доз ГЭК может быть обнаружен в гистиоцитах, однако при применении высоких доз молекулы ГЭК могут быть обнаружены в слюнных железах, эпителии, эндотелиальных клетках, перинефрии. Большое количество исследований, базирующихся на результатах биопсии, сообщают о накоплении молекул ГЭК в различных органах и тканях, включая печень, кожу, кожные нервы. Кожный зуд считается клиническим проявлением накопления молекул в клетках кожи. Все эти исследования также подтверждают дозозависимость вероятности накопления молекул ГЭК в тканях. Естественно, чем быстрее происходит деградация молекул ГЭК амилазой, тем меньше вероятность накопления.

Влияние ГЭК на системное воспаление и активацию эндотелия

Общезвестно, что все виды травм, тяжесть хирургического вмешательства, системный воспалительный ответ ассоциируются с наличием медиаторов воспаления в системном кровотоке. Провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин 6 (IL-6) и IL-8, играют важную роль в регуляции острой воспалительной фазы и их количество коррелирует с тяжестью хирургического вмешательства. Молекулы адгезии, такие как E-селектин, лейкоцитарные молекулы адгезии (ELAM-1) и молекулы интрацеллюлярной адгезии (ICAM-1) регулируют взаимодействие иммунных клеток друг с другом и эндотелием.

Ряд исследований выявил интересный факт о возможности влияния растворов ГЭК на уровень медиаторов воспаления.

J. Boldt и соавт. сообщили, что у пациентов, подвергшихся абдоминальным операциям, уровень интерлейкина-6 был ниже в группе больных, получивших 6% ГЭК 130/0,4, по сравнению с группой получивших 5% альбумин. Плазменный уровень молекул адгезии (sELAM-1, sICAM-1) был также ниже в группе получивших ГЭК.

Исследования, проведенные на животных, проливают свет на возможные механизмы воздействия ГЭК на воспалительный ответ. Используя культуру человеческих эндотелиальных клеток и мышей, H.-J. Dieterich и соавт. обнаружили, что физиологические концентрации растворов ГЭК способны

уменьшать адгезию нейтрофилов *in vitro*, а также капиллярную утечку и интерстициальный отек легких у животных, получивших растворы ГЭК.

Заключение

Лабораторные, экспериментальные и клинические исследования демонстрируют, что наряду с отличным эффектом восполнения объема циркулирующей крови препараты ГЭК имеют значительную разницу в степени воздействия на почечную функцию, гемостаз, отличаются по своим противовоспалительным эффектам и возможности накопления в тканях. Эти различия в первую очередь определяются величиной молекулы, степенью замещения, отношением замещения. Видимо,

с этим связаны определенные традиции, сложившиеся в мире в отношении этой группы препаратов. Так, в США в качестве волемиических препаратов применяют в основном гетакрахмалы (ГЭК 450/0,7), а ГЭК 200/0,5 используют только для проведения лейкафереза. В Японии применяют ГЭК 70/0,5 (Salines®, Kyorin Pharmaceutical Co., Tokyo), в то время как в Европе и в России доступны различные препараты ГЭК.

Нам же кажется, что существование растворов ГЭК позволяет современному врачу применять прежде всего эффективное и безопасное средство для коррекции волемиического статуса. А благодаря широкому диапазону различий внутри самой группы врачу

предоставляется возможность выбора препарата для конкретной клинической ситуации. Например, возможно использование гипер- и изоонкотического эффектов препаратов, использование противовоспалительных эффектов. Эффект повышения текучести крови часто полезен больным с кардиологическими и сосудистыми проблемами. Если данный обзор поможет клиницисту лучше ориентироваться в большом количестве предлагаемых препаратов ГЭК — наша цель достигнута.

Список литературы находится в редакции.
Статья напечатана в сокращении.
Трудный пациент, № 5, т. 10, 2012 г.



РОЗЧИНИ ГЕК ДЛЯ ПЛАЗМОЗАМІЩЕННЯ ТА ГЕМОДИЛЮЦІЇ



Рефортан® Рефортан® плюс Стабізол®

Інформація про лікарський засіб. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Лікарська форма. Розчини для інфузій. Фармакотерапевтична група. Кровозамінники та перфузійні розчини. Препарати гідроксиметилцелюлозного крохмалю. Код АТС В05А А07. Показання. Профілактика і лікування гіповолемії і шоку; передопераційна гемодилуція; лікувальна гемодилуція при переміжній кульгавості, ішемічному інсульті у гострій фазі, різкому нейросенсорному зниженні слуху. Протипоказання. Підвищена чутливість до гідроксиметилцелюлозного або до будь-якого іншого компонента препарату; гіперволемія; ниркова недостатність з олігурією або анурією (рівень креатиніну крові > 2 мг/дл); тяжкі порушення системи згортання крові; гемодіаліз; внутрішньочерепна кровотеча; гіпокаліємія; гіперхлоремія; гіпернатріємія; декомпенсована серцева недостатність; гіпергідратація, у тому числі набряк легень; стани дегідратації, коли потрібна корекція водно-електролітного балансу; при дефіциті фібриногену препарат слід застосовувати тільки при невідкладних станах з ризиком для життя, поки не буде можливості провести переливання крові. Побічні реакції. Порушення з боку крові та лімфатичної системи: зниження гематокриту та рівня білка крові через гемодилуцію. Порушення з боку шкіри та підшкірно-жирової клітковини. Іноді: тривале застосування гідроксиметилцелюлозу може спричинити упорний свербіж. Порушення з боку імунної системи. Дуже рідко: анафілактичні реакції різної інтенсивності. Повний перелік можливих побічних ефектів зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Р.П. № UA/6679/01/01, № UA/5853/01/01, № UA/6685/01/01

Представництво в Україні: 02098, Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494 33 88, факс: (044) 494 33 89

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**