

ВОЛЮТЕНЗ®
ГЕКОТОН®
ГЕКОДЕЗ®



ІННОВАЦІЙНІ ПЛАЗМОЗАМІННИКИ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ ЯКОСТІ ВІД «ЮРІЯ-ФАРМ»

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів у галузі охорони здоров'я:

Гекотон® Реєстраційне посвідчення № UA/13224/01/01. Фармакотерапевтична група. Кровозамінники та перфузійні розчини. Препарати гідроксіетилкрохмалю. Код АТС В05А А07. Склад: діючі речовини: 100 мл розчину містять гідроксіетилкрохмаль 130/04 5,0 г, ксилітолу 5 г, натрію лактату 1,5 г, натрію хлориду 0,8 г, калію хлориду 0,03 г, кальцію хлориду 0,02 г, магнію хлориду 0,01 г; Показання. Профілактика та лікування гіповолемії та шоку внаслідок хірургічних втручань, інфекційних захворювань, травм та опіків; терапевтичне розведення крові (гемодилуція) з лікувальною метою. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючих речовин (у т.ч. алергія на крохмаль), стан гіпергідратації, гіперволемія, ниркова недостатність, що супроводжується олігурією або анурією (креатинін ≥ 177 мкмоль/л), гіперосмолярна кома, гіперлактатемія (лактатний ацидоз), коагулопатія, тяжка гіпокоагуляція, гіпофібриногенемія, виражена тромбоцитопенія, період проведення сеансів гемодіалізу. Гекотон® не слід вводити у випадках, коли протипоказано вливання рідини (набряки, внутрішньочерепні крововиливи, гіпертонічна хвороба III ст.). Особливу обережність рекомендується проявляти стосовно пацієнтів з набряком легень, серцево-судинною декомпенсацією, тяжкими хронічними захворюваннями печінки, дегідратацією (в цьому випадку рекомендується провести заміщення рідини кристалоїдами). Спосіб застосування та дози. Препарат вводять внутрішньовенно краплинно. Максимальна добова доза (у виняткових випадках допускається перевищення) – 20 мл/кг/добу (1400-1600 мл на добу).

Гекодез® Реєстраційне посвідчення № UA/3672/01/01. Фармакотерапевтична група. Кровозамінники і перфузійні розчини. Препарати гідроксіетилзованого крохмалю. Код АТС В05А А07. Склад: діюча речовина: гідроксіетилкрохмаль; 1 мл розчину містить гідроксіетилкрохмаль із середньою молекулярною масою 200000 і середнім молекулярним заміщенням 0,5 (гідроксіетилкрохмаль (200/0,5)) – 60 мг; допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій.

Показання. Гіповолемія, спричинена гострою крововтратою, у випадках, коли застосування тільки кристалоїдів вважається недостатнім.

Протипоказання. Гіперчутливість до складових препарату, гіпергідратація, гіперволемія, виражена гіпернатріємія, хронічна серцева недостатність, тяжкі порушення системи згортання крові, тяжка гіперхлоремія, внутрішньочерепний або церебральний крововилив, виражена печінкова недостатність, стан дегідратації, коли потрібна корекція водно-електролітного балансу, виявлення сенсibiliзації до ГЕК, ниркова недостатність чи замісна ниркова терапія, тяжка коагулопатія. Набряк легень. Препарат протипоказаний пацієнтам із сепсисом, опіками, із трансплантованими органами та критично хворим пацієнтам через ризик ураження нирок та летального наслідку.

Добова доза і швидкість введення розчину залежать від об'єму крововтрати, необхідності підтримки або відновлення гемодинамічних параметрів. Максимальна добова доза Гекодезу® не повинна перевищувати 50 мл/кг маси тіла, що відповідає 3 г ГЕК/кг/добу (біля 3500 мл/добу при масі тіла пацієнта 70 кг).

Волютенз® Реєстраційне посвідчення № UA 13338/01/01. Фармакотерапевтична група. Кровозамінники і перфузійні розчини. Препарати желатину. Код АТС В05А А06. Показання. Профілактика і лікування відносної або абсолютної гіповолемії або шоку. Профілактика артеріальної гіпотензії (у тому числі при індукції епідуральної або спінальної анестезії). Процедури, що включають екстракорпоральний кровообіг (у тому числі на апараті «серце та легені») гостра нормоволемічна гемодилуція. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату. Гіпергідратація. Гіперволемія. Тяжка серцева недостатність. Тяжка ниркова недостатність. Нещодавно перенесений інфаркт міокарда. Тяжкі порушення згортання крові. Гіпернатріємія. Гіперкаліємія. Дегідратація. Максимальна доза з токсикологічної точки зору обмежень дози немає. Максимальна добова доза визначається ступенем гемодилуції. Слід дотримуватись обережності, щоб уникнути зниження гематокриту нижче критичних значень. Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «Юрія-Фарм».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Україна, 18030, м. Черкаси, вул. Вербовецького, 108.

Тел./факс: (044) 281-01-01.



Растворы гидроксиэтилкрахмала в интенсивной терапии: быть или не быть?

Выбор стратегии и тактики инфузионной терапии в настоящее время очень активно обсуждается медицинским сообществом. Это связано с появлением за последние годы большого количества новых данных, причем весьма противоречивых, в отношении эффективности и безопасности различных растворов и схем инфузионной терапии. Одним из предметов дискуссии являются препараты гидроксиэтилкрахмала (ГЭК), а точнее целесообразность их применения в тех или иных клинических ситуациях. Поднимался данный вопрос и в рамках Седьмого британско-украинского симпозиума, проходившего в апреле текущего года в г. Киеве.



Существенное внимание растворам ГЭК, их преимуществам и недостаткам, возможностям и ограничениям применения уделит **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**, выступивший с докладом «Спорные вопросы инфузионной терапии».

Он напомнил, что в свое время появление в арсенале врачей растворов ГЭК позволило в значительной мере решить проблему устойчивого восстановления объема циркулирующей крови (ОЦК) при гиповолемии разной этиологии. Но при этом врачи столкнулись с некоторыми проблемами: влиянием на свертывающую систему крови, кумуляцией в плазме крови и ретикуло-эндотелиальной системе, негативным воздействием на функцию почек, выраженным кожным зудом и вынужденным ограничением объема вводимого раствора.

Целью создания нового поколения ГЭК стало уменьшение этих побочных эффектов при сохранении хорошей продолжительности волемиического эффекта. Поскольку основными характеристиками ГЭК, определяющими их эффективность и безопасность, считают показатели молекулярного веса, степени и характера замещения, именно их необходимо было корректировать. В итоге было найдено оптимальное соотношение для ГЭК – 130/0,4/9:1.

ГЭК 130/0,4 обеспечивает адекватный волемиический эффект, но при этом не кумулируется в плазме, характеризуется низкой степенью накопления в тканях, полностью выводится почками и не содержит свободных фосфатов. Также в отличие от ГЭК с более высокой молекулярной массой и большим молярным замещением ГЭК 130/0,4 оказывает положительное влияние на гемореологию и микроциркуляцию. Эти преимущества ГЭК 130/0,4 были подтверждены в ряде экспериментальных и клинических испытаний.

Так, в клиническом исследовании Langeron и соавт. (2001) было установлено, что ГЭК 130/0,4 сопоставим с ГЭК 200/0,5 по клинической эффективности, но при этом характеризуется меньшей кровопотерей и снижением потребности в переливании препаратов крови. Отсутствие негативного влияния ГЭК 130/0,4 на функцию тромбоцитов также было показано в систематическом обзоре Franz и соавт. (2001).

Hoffmann и соавт. (2002) обнаружили, что ГЭК 130/0,4 обладает протекторным эффектом при эндотоксин-индуцированных повреждениях микроциркуляторного русла. По сравнению с кристаллоидами он оказывает положительное влияние на диаметр микрососудов, повышает плотность функционирующих капилляров,

уменьшает капиллярную утечку и предупреждает развитие LPS-индуцированной адгезии.

Lang и соавт. (2003) установили, что ГЭК 130/0,4 является модулятором лейкоцитарно-эндотелиоцитарной активности. Согласно результатам их исследования инфузионная терапия, включающая ГЭК 130/0,4, снижает выраженность системного воспалительного ответа у пациентов после обширных оперативных вмешательств по сравнению с инфузионной терапией кристаллоидными растворами. Вероятно, такой эффект является результатом улучшения микроциркуляции со снижением активации эндотелиоцитов и повреждения эндотелия.

В экспериментальном исследовании Chen и соавт. (2009) ГЭК 130/0,4 применяли при геморрагическом шоке. Было показано, что основанная на этом препарате инфузионная терапия эффективно повышает системное артериальное давление, а также нормализует соотношение обеспечения и потребления кислорода головным мозгом.

Таким образом, в ряде исследований было убедительно показано, что ГЭК 130/0,4 обладает хорошим волемиическим эффектом и существенно превосходит растворы ГЭК с более высокой молекулярной массой. Однако вопрос почечной безопасности по-прежнему остается открытым, поскольку результаты исследований в данной сфере оказались противоречивыми.

С. Jungheinrich и соавт. (2002) оценили безопасность ГЭК 130/0,4 у пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью и показали отсутствие негативного влияния препарата на функцию почек.

Согласно данным большого исследования Ertmer и соавт. (2009) с участием почти 8,5 тыс. пациентов частота заместительной почечной терапии (ЗПТ) при применении 10% ГЭК 200/0,5 была в несколько раз выше, чем при использовании 6% ГЭК 130/0,4 (ОР 11,5 с 95% ДИ 9,3-14,1; p=0,001).

В то же время в популяции больных в критическом состоянии было отмечено некоторое повышение частоты ЗПТ при применении ГЭК. Так, Phillips и соавт. (2013) не обнаружили разницы по 90-дневной летальности и частоте острого повреждения почек между группами пациентов отделений интенсивной терапии (ОИТ), которые получали 6% ГЭК 130/0,4 или физиологический раствор, однако в группе ГЭК несколько большее количество пациентов нуждались в ЗПТ. Такие же данные были получены в похожем исследовании Myburgh и соавт. (2012).

В исследованиях VISEP и 6S с участием пациентов с сепсисом было отмечено повышение частоты острого повреждения почек и ЗПТ в группе пациентов, получавших ГЭК, по сравнению с группой, в которой применяли лактат Рингера. Следует отметить, что рандомизация пациентов в группы ГЭК и лактата Рингера осуществлялась после начальной стабилизации коллоидами, а документация этих исследований была фрагментарной, что затруднило анализ и интерпретацию результатов.

Еще одно исследование CHEST с участием пациентов с сепсисом не показало различий между группами физиологического раствора и ГЭК 130/0,4 ни по исходам, ни по частоте нежелательных явлений.

В итоге, отмечая недостаточную доказательную базу клинической эффективности и определенные проблемы с безопасностью, некоторые эксперты высказали мнение о нецелесообразности дальнейшего рутинного применения ГЭК у больных в критическом состоянии. Профессор Ю.Ю. Кобеляцкий подчеркнул, что речь идет именно о критических больных с органной дисфункцией, а не о применении растворов ГЭК вообще. Полный отказ от ГЭК нельзя признать разумным, ведь в ряде клинических ситуаций более эффективной и безопасной альтернативы им на сегодня нет. В первую очередь это касается острой гиповолемии в периоперационном периоде или при тяжелой кровопотере другой этиологии. Еще в 2013 г. эксперты Комитета по оценке рисков, связанных с безопасностью лекарственных средств, Европейского медицинского агентства высказались против дальнейшего применения ГЭК в клинической практике. Однако чуть позже, в 2014 г., еще раз взвесив все «за» и «против», они пришли к выводу, что ГЭК могут по-прежнему использоваться при массивном кровотечении на усмотрение лечащего врача.

По мнению экспертов, польза ГЭК в периоперационной оптимизации ОЦК остается бесспорной (Chappell, Jacob, 2013). Что касается безопасности применения ГЭК в хирургии, то этот вопрос достаточно активно изучался после получениястораживающих данных в исследованиях с пациентами ОИТ. И результаты оказались вполне благоприятными. Так, анализ, проведенный Van der Linden (2013) и включивший 59 исследований с участием примерно 4,5 тыс. пациентов, показал хорошую переносимость современных тетракрахмалов у хирургических больных. В среднем смертность не отличалась между группами, а в некоторых исследованиях была даже ниже в группе ГЭК. В целом в группах ГЭК не наблюдалось повышения частоты нежелательных почечных явлений (оцениваемой по повышению уровня креатинина и ЗПТ).

В обзоре Н. Ishihara (2014), посвященном оценке безопасности интраоперационного применения ГЭК, отмечено, что в 6 из 7 исследований не было показано повышения риска неблагоприятных почечных исходов, хотя для окончательных выводов, по мнению автора, имеющихся данных мало. Особого внимания заслуживает рекомендация автора относительно применения сбалансированных электролитных растворов в качестве транспортных растворов при терапии ГЭК. По его мнению, это обеспечит снижение риска нежелательных явлений.

К слову, в последнее время все чаще высказывается точка зрения, согласно которой профиль безопасности препаратов ГЭК определяется не только молекулярным весом и степенью замещения, но и транспортным раствором. Установлено, что применение физиологического раствора как в качестве самостоятельного инфузионного препарата, так и в виде основы для ГЭК связано с избыточным накоплением ионов хлора в крови, негативными метаболическими эффектами и потенциальной нефротоксичностью. Инфузия физраствора снижает уровень HCO_3^- и других буферных анионов, что ведет к снижению pH и развитию ятрогенного гиперхлоремического метаболического ацидоза. Поэтому в настоящее время рекомендуется так называемая хлоррестриктивная стратегия инфузионной терапии с применением сбалансированных полиионных растворов и уходом от применения физиологического и других хлорсодержащих растворов.

Кроме того, А.И. Ярошецкий и соавт. отметили значительные различия в динамике показателей хлоремии и pH крови при применении ГЭК со сбалансированным и несбалансированным раствором. Таким образом, при выборе ГЭК следует отдавать предпочтение современным препаратам, основу которых составляют сбалансированные полиионные электролитные растворы.

Продолжение на стр. 22.

Растворы гідроксизетилкрахмала в интенсивной терапії: быць или не быць?

Продолжение. Начало на стр. 21.

Еще одной характеристикой инфузионного раствора, которая заслуживает особого внимания при коррекции острой гиповолемии, является его осмолярность. Хорошо известно, что препараты ГЭК обеспечивают длительный волемический эффект, однако по скорости его наступления они уступают гиперосмолярным кристаллоидам. Напрашивается закономерный вывод, что применение ГЭК с гиперосмолярным раствором может обеспечить быстрый и в то же время длительный волемический эффект с минимизацией ряда нежелательных явлений благодаря сокращению объема инфузии.

Одним из современных ГЭК на украинском фармацевтическом рынке является препарат Гекотон. Это многокомпонентный полиэлектrolитный коллоидно-гиперосмолярный раствор нового поколения для small volume fluid resuscitation, что позволяет использовать небольшой объем раствора для стабилизации гемодинамики. Многокомпонентность Гекотона позволяет использовать меньший объем ГЭК (5% ГЭК 130/0,4), что гарантирует минимизацию негативного воздействия на функцию почек и систему гемостаза без снижения его эффективности. Этот препарат содержит сбалансированный по составу комплекс электролитов, что исключает перегрузку организма ионами натрия и хлора. Будучи гиперосмолярным раствором, Гекотон препятствует перемещению жидкости во внутриклеточное пространство и развитию таких осложнений, как гипонатриемическая энцефалопатия, отек головного мозга и дыхательная недостаточность. Гекотон полностью выводится из плазмы крови по завершению волемического действия.

Таким образом, инфузия Гекотона быстро и эффективно восстанавливает внутрисосудистый объем с оптимальной продолжительностью эффекта и минимальным риском нежелательных явлений.

Коррекция внутричерепного давления — еще одно из перспективных направлений использования современных ГЭК в клинической практике. Обычно с целью лечения внутричерепной гипертензии врачи используют маннитол. Он обладает быстрым и выраженным эффектом, однако длительный контроль внутричерепного давления с помощью маннитола проблематичен из-за высокого риска синдрома рикошета. Эффективной альтернативой маннитолу являются препараты для малообъемной жидкостной реанимации).

В течение последнего года особую актуальность приобрели вопросы оказания помощи пострадавшим во время боевых действий, и следует отметить, что врачи-реаниматологи уже смогли оценить преимущества Гекотона в интенсивной терапии таких пациентов. Профессор Ю.Ю. Кобеляцкий привел интересный клинический случай, в котором Гекотон был успешно использован для нормализации внутричерепного давления у пострадавшего с пулевым ранением головы.

Пациент Р., участник АТО, был госпитализирован с многочисленными огнестрельными ранениями (проникающее пулевое ранение головы, ранение легкого с гемотораксом, ранение костей правой голени и позвоночника с повреждением спинного мозга). Были проведены необходимые оперативные вмешательства. На 5-й день наблюдалась отрицательная неврологическая динамика с развитием комы I ст. По данным компьютерной томографии, имели место признаки отека головного мозга со смещением срединных структур на 8 мм. С целью коррекции внутричерепного давления однократно проведена инфузия препарата Гекотон в объеме 400 мл и уже через 30 минут отмечена положительная динамика с переходом пациента из комы в состояние глубокого оглушения. В дальнейшем пациент был переведен в ясное сознание из ОИТ в профильное отделение.

Завершая свое выступление, профессор Ю.Ю. Кобеляцкий подытожил, что применение растворов ГЭК по-прежнему актуально во время оперативных вмешательств и анестезии, в качестве преднагрузки при регионарной анестезии, при травме (проникающей и закрытой), острой массивной кровопотере. У пациентов с сепсисом без риска острого поражения почек, а также у критических больных без риска кровотечений ГЭК следует применять с осторожностью, в то же время у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком их применение не рекомендуется. Следует избегать высоких доз ГЭК (более 30 мл/кг). С целью минимизации риска нежелательных явлений предпочтение следует отдавать современным

препаратам ГЭК с более низкой молекулярной массой и степенью замещения, в основе которых лежат сбалансированные полиэлектrolитные растворы.



Этой же теме было посвящено выступление доцента кафедры анестезиологии и интенсивной терапии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, кандидата медицинских наук Александра Анатольевича Галушко. Его доклад с интригующим названием «Коллоидно-кристаллоидная война: держат ли ГЭК оборону?» привлек внимание многих участников конференции.

Докладчик напомнил, что 13 июня 2013 г. Комитет ЕМА по оценке фармакологического риска (PRAC) пришел к выводу, что применение растворов ГЭК должно быть приостановлено во всех совокупностях пациентов. Это решение вызвало очень активную дискуссию в медицинском сообществе. Часть экспертов поддержали решение PRAC, но многие не соглашались с полным отказом от ГЭК и считали такой шаг необоснованным и нецелесообразным. Многочисленные обращения и критические замечания заставили экспертов PRAC еще раз оценить имеющуюся доказательную базу. В результате комитет



пришел к выводу, что ГЭК можно использовать у пациентов с гиповолемией, вызванной острой кровопотерей, если лечения кристаллоидами недостаточно.

Почему же ГЭК, а точнее потенциальное исчезновение данного класса растворов с фармацевтического рынка, привлекло столько внимания? Почему клиницисты не были готовы отказаться от этого класса препаратов?

Хорошо известно, что преимуществом коллоидов перед кристаллоидами является более длительный и устойчивый волемический эффект. Декстраны — одни из первых представителей коллоидов — в свое время сыграли важную роль в эволюции инфузионной терапии, однако их главным недостатком оставалось ограничение молекулярной массы (70 000 Да). В связи с этим в 1962 г. в клинической практике началось использование крахмала.

Крахмал — главный резервный нерастворимый полисахарид растений. Он имеет две проблемы — нерастворим в воде и быстро (в течение 20 мин) расщепляется в крови амилазой. При замене гидроксильных групп (-ОН) глюкозы на гидроксизетилы (-C₂H₄ОН) крахмал становится растворимым и защищенным от амилазы. Так, действующим веществом новых препаратов стал полигидроксизетилкрахмал, причем молекулярная масса этих препаратов при необходимости может достигать 650 000 Да.

Но с большой молекулярной массой появились и некоторые проблемы, в частности негативное влияние ГЭК на функцию почек. Связан этот эффект с повышением онкотического давления в капиллярах почечных клубочков, что препятствует полноценной клубочковой фильтрации. Как правило, почечная дисфункция развивается

при внутривенном введении большого объема коллоидов пациенту, находящемуся в состоянии дегидратации, без назначения адекватного количества кристаллоидных растворов. Усугубляется ситуация вследствие фильтрации фракции ГЭК с низкой молекулярной массой (<50-60 кДа), повышения вязкости первичной мочи и депонирования молекул ГЭК в просвете почечных канальцев. Разработка ГЭК с меньшей молекулярной массой позволила сгладить, но не решить окончательно данную проблему.

При этом докладчик подчеркнул, что не только препараты ГЭК связаны с повышенным риском нарушения функции почек. Недавно было обнаружено повышение риска острого повреждения почек и при использовании препаратов желатина. Так, по данным Вауег и соавт. (2011), риск ЗПТ был повышен после применения желатина и ГЭК примерно в одинаковой степени по сравнению с кристаллоидами.

В целом эксперты считают, что на сегодня нет доказательств, позволяющих рекомендовать использование других полусинтетических коллоидных растворов как более предпочтительных по сравнению с ГЭК у пациентов ОИТ (Myburgh et al., 2013).

Можно ли отказаться от коллоидов в целом и ГЭК в частности в пользу кристаллоидов? Нет, поскольку хорошо известно, что по сравнению с кристаллоидами все растворы ГЭК более эффективны для поддержания объема плазмы, артериального давления, системной и тканевой оксигенации (Simon et al., 2013). Именно поэтому клиницисты не спешат отказываться от применения ГЭК при гиповолемии, особенно вызванной тяжелой кровопотерей, несмотря на наличие определенных недостатков.

ГЭК продолжают широко применяться в периоперационном периоде, поскольку эти препараты позволяют эффективно и надежно поддерживать необходимый уровень ОЦК во время хирургических вмешательств. На сегодняшний день нет убедительных доказательств того, что использование растворов тетракрахмала оказывает негативное действие на функцию почек, увеличивает кровопотерю или летальность (Van Der Linden et al., 2013).

Перспективным направлением применения растворов ГЭК является также нормоволемическая гемодилюция. Например, в экспериментальном исследовании Xiong и соавт. (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. Выраженность неврологического дефицита была достоверно ниже в группах ГЭК по сравнению с контролем.

В то же время, согласно имеющимся сегодня 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, требующих больших объемов кристаллоидов, предлагается использовать альбумин.

Завершая свое выступление, докладчик подчеркнул, что не существует универсального препарата для инфузионной терапии, который подходил бы для всех больных. В сложных и спорных случаях при выборе схемы инфузионной терапии должны побеждать интересы больного и здравый смысл.

Таким образом, выступления ведущих отечественных специалистов убедительно показали, что, несмотря на некоторые проблемы, противоречивые данные и мнения, растворы ГЭК по-прежнему остаются важным инструментом в арсенале реаниматологов-анестезиологов. Их выраженный и устойчивый волемический эффект позволяет быстро и надежно восстанавливать и поддерживать ОЦК при массивной кровопотере, а также во время оперативных вмешательств и регионарной анестезии. При этом выбор современных ГЭК с меньшей молекулярной массой и степенью замещения (130/0,4), с основой в виде сбалансированных полиионных растворов (например, Гекотон) минимизирует потенциальные риски.

Подготовила Наталья Мищенко

