

# Интенсивная терапия: когда можно и нужно применять препараты ГЭК?

По материалам научно-практической конференции  
«Актуальные вопросы анестезиологии и интенсивной терапии», 7-8 мая, г. Запорожье

Место растворов гидроксиэтилкрахмала (ГЭК) в схемах интенсивной терапии активно обсуждается в последнее время. Этот класс препаратов имеет как преимущества перед другими инфузионными растворами, так и некоторые недостатки, в связи с которыми даже возникал вопрос о целесообразности их дальнейшего применения. На сегодняшний день большинство экспертов склоняется к тому, что отказываться от ГЭК нельзя, однако врачи должны четко понимать, в каких клинических ситуациях их польза существенно превышает потенциальные риски. О том, когда можно и нужно применять препараты ГЭК, участники научно-практической конференции «Актуальные вопросы анестезиологии и интенсивной терапии» смогли узнать из докладов ведущих отечественных специалистов.



Заведующая кафедрой анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Елена Николаевна Клигуненко выступила с докладом «Интенсивная терапия острой гиповолемии у больных хирургического профиля».

Она напомнила, что выделяют два вида гиповолемии: абсолютную и относительную. Первый вид гиповолемии связан с кровотечением или потерей жидкости и 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 внимания и своевременной коррекции.

Для лечения гиповолемии используют инфузионно-трансфузионную терапию, которая на сегодняшний день рассматривается как самостоятельная область медицинских знаний и является одной из наиболее дискуссионных тем в медицине.

Внутривенная капельная инфузия впервые была введена в практику Rudolph Matas в 1924 году. В 1940-50 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 ОРИТ, было неадекватное восстановление жидкостного баланса.

**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 и соавт. (2005).

Дифференцированная терапия направлена либо на внеклеточный объем (жидкостное замещение), либо на внутрисосудистый объем (объемное замещение), либо на объем 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 соответствовать плазме по электролитному составу 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, все еще остается открытой.

Докладчик напомнила, что внеклеточный водный сектор организма разделен на интерстициальный (80%) и внутрисосудистый (20%) объемы сосудистой стенкой — барьером, через который свободно проходят вода и электролиты, но плохо проникают макромолекулы. Поэтому внутривенно введенные изонкотические коллоиды почти полностью остаются внутри незаполненной сосудистой системы. Это позволяет быстро стабилизировать гемодинамику пациентов в начальную (6 ч) стадию острого гиповолемического шока и является важнейшей частью лечения.

**При сохранении активности волемического 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 выгода от инфузии растворов ГЭК не перевешивает риски, и 14 июня 2013 года рекомендовал приостановить их выпуск. Основанием для этого послужили результаты нескольких рандомизированных контролируемых клинических испытаний, прежде всего Visep, 6S и CHEST. Однако позже оказалось, что решение было несколько поспешным, а доказательства, легшие в его основу, — недостаточно убедительными.



Углубленный анализ упомянутых исследований показал следующее:

- в одном исследовании не обнаружено значимых различий по смертности между группами;
- два испытания «пострадали» из-за протоколов, не учитывающих клиническую реальность;
- ни одно исследование не оценивало первую 6-часовую фазу, имеющую решающее значение для исхода;
- во всех испытаниях большинство больных в решающую фазу получало коллоиды;
- в группе ГЭК проводили инфузию «неправильного» раствора в «неправильных» количествах в «неверное» время и у «неправильных» больных.

Вышеизложенное послужило основанием Chappell и Jacob написать статью «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 и анализов, не подтвердивших первоначальные выводы об опасности ГЭК. В 2014 году PRAC скорректировал свое решение, оставив препараты ГЭК на рынке с применением на усмотрение врача.

Профессор Е.Н. Клигуненко отметила, что для обеспечения объемного замещения дефицита ОЦК также применяют растворы желатина (волютенз). 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 л необходимо ввести различные объемы коллоидов и кристаллоидов — последних требуется в среднем в 2-3 раза больше. При этом избыточное введение несбалансированных солевых растворов способствует резкому увеличению объема интерстиция, а растворы глюкозы формируют не только интерстициальный, но и внутриклеточный отек.

Поскольку объемы и типы жидкостей, используемых для поддержания волеми 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 внутривенным введением кристаллоидов, коллоидов, препаратов крови (Chappell et al., 2008). Следствием либеральной стратегии является острая гиперволемиа, ведущая к накоплению избыточного количества жидкости в организме и формирующая ряд патологических процессов, приводящих к синдрому полиорганной недостаточности (Zander, 2009; Boldt, 2009, 2012; Dileep, Lobo et al., 2013). Chappell и соавт. 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. Она сегодня находится в стадии активной разработки и не имеет четко доказанных доз, объема, состава препаратов, однако ее преимущества уже не вызывают сомнений. Так, например, Duke и соавт. (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 ОИТ — 5 и 12% соответственно. Bondgraad-Nielsen и соавт. (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.

С докладом «Безопасность ГЭК: мифы и реальность» выступил заведующий кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии факультета последиplomного образования Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого, доктор медицинских наук, профессор Ярослав Михайлович Подгорный.

Он отметил, что 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, применять эти препараты должны в разных ситуациях и для реализации разных задач.**

При этом профессор уточнил, что преимущество коллоидов относительно их распространения в сосудистом русле справедливо в основном для гиповолемии. При повреждении эндотелия внутривенные коллоиды теряют преимущества перед кристаллоидами и распространяются в интерстиции.

Одним из коллоидов, нашедших широкое применение в клинической практике благодаря своему выраженному и длительному волемическому эффекту, является 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. Но эти исследования имели серьезные погрешности в дизайне, что ставит под сомнение выводы, сделанные на основании их результатов.

В исследовании Viser с участием 537 больных сепсисом сравнивали использование раствора Рингер-лактата и 10% ГЭК 200/0,5 для объемной заместительной терапии. Было показано повышение частоты острой почечной недостаточности, длительности заместительной почечной терапии и статистически недостоверную тенденцию к увеличению 90-дневной летальности. При дальнейшем анализе дизайна исследования оказалось, что лечение пациентов начинали в течение 24 ч 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 проанализировали результаты лечения подгруппы больных, у которых доза ГЭК не превышала максимально допустимую, частота острой почечной недостаточности оказалась сопоставима с контрольной группой. Нельзя не отметить и тот факт, что в этом исследовании было две ветви. Во второй изучали влияние режима инсулина на исходы, и это могло оказать определенное влияние на результаты.

В исследовании 6S, в котором сравнивали раствор Рингер-ацетата и 6% ГЭК 130/0,42 у 800 больных с сепсисом, смертность составила 43 и 51%, частота заместительной почечной терапии – 16 и 22% соответственно. Но и это исследование имело ряд серьезных проблем с дизайном. В связи с включением в исследование через 24 ч 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 по результатам лечения одинаковым, 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. Первоначальный анализ не показал различий в 90-дневной летальности (17 и 18%), хотя обнаружил 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). Следует также отметить, что рандомизация осуществлялась только через 10 ч после госпитализации в ОРИТ, а 36% всех пациентов имели исходную острую почечную недостаточность.

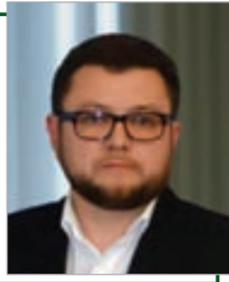
Профессор Я.М. Подгорный подчеркнул, что основным недостатком всех описанных исследований было то, что при включении в протокол пациентов они уже прошли ту фазу инфузионной терапии, когда для коррекции ОЦК нужна волемическая реанимация. На момент включения в исследование они не нуждались в применении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

К настоящему времени проведены и другие исследования по изучению эффективности и безопасности ГЭК. Так, например, в исследовании CRISTAL 28-дневная летальность и в исследовании RAFTING 90-дневная смертность не отличались между группами. Мета-анализ Gillies и соавт. (2013), включивший 19 исследований (1567 пациентов хирургического профиля), не обнаружил различий в смертности и частоте острого повреждения почек у хирургических больных, получающих и не получающих 6% ГЭК.

Какие практические выводы на основании представленной информации может сделать для себя врач?

**!** Прежде всего, необходимо понять, есть ли у конкретного пациента необходимость в повышении сердечного выброса с помощью инфузионной терапии. Если нужно устранить органный 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 неспособна увеличить ударный объем при увеличении 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». В рамках доклада он осветил общие принципы ведения пациентов с политравмой, уделив значительное внимание инфузионной терапии.

Докладчик напомнил основные компоненты современной стратегии интенсивной терапии политравмы, получившей название damage control resuscitation (ресусцитация для контроля повреждений):

- допустимая гипотензия;
- рестриктивная инфузионная терапия;
- гемостатическая реанимация;
- коррекция ацидоза;
- хирургический контроль повреждений.

**!** Важными условиями эффективного ведения пациентов с политравмой являются рестриктивная ресусцитация и допустимая гипотония, подразумевающие использование меньшего объема инфузионной терапии. Это позволяет уменьшить частоту и тяжесть диллюционной коагулопатии; предотвратить вымывание свежих сгустков, герметизирующих поврежденные сосуды; уменьшить воспалительный каскад, который усугубляется в ответ на экзогенное введение жидкостей.

В рамках условия «допустимой гипотензии» рекомендуются такие целевые показатели систолического артериального давления:

- при проникающей травме – 60–70 мм рт. ст.;
- при тупой без ЧМТ – 80–90 мм рт. ст.;
- при тупой с ЧМТ – 100–110 мм рт. ст.

Какая жидкость нужна для реанимации при политравме? Выбор препаратов для инфузионной терапии 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 или как минимум ограничивать использование физиологического раствора, который, по мнению докладчика, по своей сути не является физиологическим. 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, которое возглавляет И.А. Йовенко, применяют такой алгоритм волемической ресусцитации при травматическом шоке (систолическое АД 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., следует 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.

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



**Выступление члена-корреспондента НАМН Украины, доктора медицинских наук, профессора Владимира Ильича Чернига** было посвящено современной стратегии церебропротекции при ишемическом и травматическом повреждении головного мозга с акцентом на коррекцию эндотелиальной дисфункции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ).

Он подчеркнул, что первичная нейропротекция должна быть направлена в первую очередь на восстановление реологических свойств крови, микроциркуляции, эндотелиальной функции, функционального состояния нейроргии и ГЭБ, то есть на участки белого, а не серого вещества головного мозга. Для реализации этих задач лечение должно быть комплексным и включать эндотелиотропные и противотечные средства (L-лизина эсцинат, Сорбилакт, Гекотон), дезагреганты и препараты, улучшающие реологию крови (Рео-сорбилакт, Латрен), антиоксиданты, мембраностабилизаторы (Нейроксон), ингибиторы ЦОГ-2 и ЦОГ-3 (Инфулган).

**!** Важное место в схеме нейропротекции занимают плазмозамещающие препараты. Во-первых, коллоидные плазмозаместители обладают выраженным противоотечным действием. Во-вторых, 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-синтазы, что препятствует сокращению гладких мышц сосудов и агрегации тромбоцитов. Таким образом, улучшение системного кровотока, в частности за счет применения плазмозамещающих препаратов, способствует вазодилатации, снижению вязкости крови и улучшению микроциркуляции.

Из плазмозамещающих особое внимание заслуживает многокомпонентный сбалансированный коллоидно-гиперосмолярный раствор нового поколения Гекотон, который содержит ГЭК 130/0,4, ксилитол, натрия лактат и электролиты. Благодаря уникальному составу 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).

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

Таким образом, приведенные выше доклады ведущих отечественных специалистов подтверждают важную роль растворов ГЭК в современных схемах интенсивной терапии, в том числе при травмах и политравме, при периперационной гиповолемии и в схемах инфузионной терапии при ишемическом и травматическом повреждении головного мозга. При рациональном применении (по показаниям и с учетом противопоказаний) растворы ГЭК являются высокоэффективными и достаточно безопасными лекарственными средствами.

Подготовила **Наталья Мищенко**

