Дубров С.О.1,3, Матвеєва О.В.2, Глумчер Ф.С.1, Дуброва К.А.3, Гавриленко О.О.3

БЕЗПЕКА ЗАСТОСУВАННЯ ГІДРОКСИЕТИЛКРОХМАЛІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІПОВОLEMІЇ (ОСТАННІ ДАНИ)

1 Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця;
2 ДП «Державний експертний центр МОЗ України»;
3 Київська міська клінічна лікарня №17

Гіповолемія різної етіології залишається однією з провідних проблем в практиці інтенсивіста, з вирішенням якої лікар стикається в щоденні практичі. Лікування гіповолемії полягає в лікуванні причини втрати рідини та рідинної ресусції. З цієї причини кількісний та якісний склад водемоної терапії залишається незмінним актуальным та дисконтуватим. Лікування гіповолемії проводить шляхом застосування розчинів кристалізода та хлориста. В силу низки причин кристалізода не можуть повністю задовольнити потреби клінічних. Основним недоліком цієї групи розчинів є їх збільшення здатність підтримувати рівень артеріального тиску (AT) та інших показників гемодинамики через нерівноважність часу знаходження у кровіному тиску та низький допоміжний ефект. Це є поштовхом до постійних досліджень ефективності та безпеки колійних розчинів, які не проникли через периферійний та макроскопічний ефект. Однак, ця група лікарських засобів має ряд протилежних та обмежень у використанні, і чи не найважливішими в рамках ефективності-безпека явища препаратів на основі гідроксилетилкрокмаля (ГЕК).

В статті наведено дані останніх досліджень ефективності та безпеки використання різних інфузійних препаратів. Основу уваги приділено ГЕК-місціним лікарським засобам. Зокрема дослідження доцільності використання препаратів на основі ГЕК Координаційного групові на процедуру захисного визнання і децентралізованої процедури з лікарських препаратів для медичного застосування (Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human, CMDh), яка є регулюючим органом обігу лікарських засобів для медичного застосування на території держав-членів Європейського союзу (ЄС) та Комітет ухвал рішень з фармацевтики у Європейському союзі (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) в хронічній постійним ефектом з наведенням останніх досліджень вище зазначених організацій з даного питання. Також у статті висвітлено дії та рішення апелляційної вітчизняної організації – Науково-експертної ради ДП «Державний експертний центр МОЗ України» (ДЕЦ МОЗ України). Проаналізовано використання препаратів на основі молекули ГЕК в Україні, викликавши, що в 48% дани лікарських засобів використовувався за залишком

Ключові слова: гіповолемія, інфузійна терапія, гідроксилетилкрокмаля.

Гіповолемія – зниження об’єму циркулюючої крові, що виникає внаслідок патологічних втрат рідини. Цей стан виникає при пефікідності кишковини, опіках, ентериті, панкреатиті, травмах, операціях, кровотечі тощо, і належить до одного з найпопулярніших невідкладних станів в медицині.

Одним з основних методів лікування гіповолемії є інфузійна терапія – найбільш поширене втручання у тяжкохворих пацієнтів. Щодня понад 20% пацієнтів відділюють інтенсивної терапії отримують рідинну ресусцію [1].

При гіповолемії виникає невідповідність об’єму циркулюючої крові снімці складного русла, що може призвести до розладів серцево-судинної, нервої систем, дисфункції нирок та печінки. Помилки ведення пацієнтів з гіповолемією можуть стати причиною виникнення тяжких ускладнень з летальними наслідками, а зі збільшенням тривалості гіповолемії ризик летальних наслідків збільшується. У разі, якщо гіповолемія триває протягом одного дня, летальна смерть сягає 17%, протягом 1-2 днів – 23%, понад два дні – 30% [2].

Лікування гіповолемії проводять шляхом застосування розчинів кристалізода та хлориста. Основою кристалізода інфузії становлять розчини, що містять натрій. Найпростіший з них – 0,9% розчин хлориду натрію. Першим удосконаленням ізотонічного розчину

* Дубров С.О., Матвеєва О.В., Глумчер Ф.С., Дуброва К.А., Гавриленко О.О., 2018
стар розчин Рінгерга, що був запропонований у 1882 році. Це був (і залишається) збалансований розчин, що містить хлорид натрію, калію та кальцію. Проте, суттєвим недоліком даного препарату є високий вміст іонів хлору, що може призводити до розвитку гіперхлоремічного ацидозу при введені великих об’ємів розчину Рінгерга (понад 2500-3000 мл). З метою подолання цього недоліку А. Hartman запропонував до розчину Рінгерга додавати лактат. З тих часів розчин Рінгерга лактат відомий як розчин Хартмана. Порівняно з 0,9% розчином NaCl та розчином Рінгерга цей препарат містить меншу кількість іонів натрію та хлору, а наявність лактату забезпечує збільшення буферних властивостей крові [3].

Однак, в силу низько причин кристалоїдні не могли повністю задовольнити потреби клінічників. Основною недоліком цієї групи розчинів була їхня обмежена здатність підтримувати рівень артеріального тиску (АТ) та інших показників гемодинаміки через натривалість часу нахолодження у кров’яному руслі та низький волемічний ефект.

Колоїдними розчінами є водні розчини великих молекул, маса яких перевищує 10 000 дальтон (Д), вони практично не проникають через ендотелій капілярів.

До колоїдних розчинів належать природний колоїд — альбумін і розчини напівсинтетичних колоїдів, а саме: □ розчини декстрани, □ модифікованого желатину, □ гідроксетилглюкозалю (ГЕК).

Поява нових напівсинтетичних колоїдів призвела до обмеження застосування розчинів декстрани. Розчини ГЕК найбільше часто використовують серед інших напівсинтетичних колоїдів, особливо в країнах Європи [4].

Розчини ГЕК широко використовуються у пацієнтів в післяопераційному періоді, особливо як компонент цілеспрямованих періопераційних інфузійних стратегій, часто — як розчини для ресусціації першої лінії [5].

Після введення колоїду весь його об’єм залишається в плазмі, що призводить до значно більшого зростання об’єму циркуляційної крові (ОЦК), порівняно з використанням кристалоїдів. Ефект збільшення ОЦК тимчасовий, його вираженість і тривалість залежать від типу колоїдного розчину. Наприклад, тривалість дії модифікованого желатину становить 1-4 години, а препаратів ГЕК — від 3-4 годин до 6-8 годин.

Колоїди швидше та ефективніше, ніж кристалоїди збільшують ОЦК, хвилинний об’єм серця, транспорт і споживання кисню. Разом з тим, колоїдні розчини мають низку недоліків.

Клінічна практика свідчить, що використання як кристалоїдів, так і колоїдів забезпечує приблизно однаковий показник виживання. Однак, перед клініцистами досить часто постає ділема: надати перевагу колоїдам чи кристалоїдам? Останнім часом з’явилась нова проблема: питання вибору оптимального колоїдного препарату [5].

Незважаючи на деякі недоліки, кристалоїдні розчини є основою інфузійної терапії шоку, найбільш часто в Україні використовують 0,9% NaCl [6].

Оптимальною є ресусціація шоку бульякої етіології шляхом застосування збалансованих розчинів, що супроводжуються менш значним ацидозом та меншим ризиком розвитку гострого пошкодження нирок і покращує короткострокове вживання, порівняно з 0,9% сольовим розчином в експериментальний моделі шоку у тварин [7].

Так, результати дослідження проведенного Shaw A.D. та співавторами, що включало результати оцінки структури та кількості небажаних ефектів, ускладнень та летальності, у пацієнтів, які перенесли велику відкриту операцію на органах черевної порожнини, та отримували включно 0,9% розчин NaCl (n=30,994) або виключно збалансований розчин кристалоїду (n=926) в дійню операції, демонструють суттєве зменшення ускладнень в групі застосування збалансованих розчинів, а саме:

— зменшення частоти післяопераційних інфекційних ускладнень (p=0,006),
— зниження частоти ниркової недостатності, що вимагала діалізу (p<0,001),
— зменшення потреби у переливанні крові (p<0,001),
— зниження частоти електролітичних порушень (p=0,046) та випадків ацидозу (p<0,001).

Госпітальна летальність склала 5,6% в групі NaCl 0,9% та 2,9% в групі збалансованої інфузійної терапії (p<0,001) [8].
У багатьох публікаціях додаються чіткі переваги кристалоїдних розчинів у порівнянні з колоїдними, особливо це стосується збалансованих кристалоїдних розчинів. Так, на думку Myburgh J.A. та Mythen M.G. (2013) [9], збалансовані сольові розчини є преферентними для об'ємої ресускупції, проте до сих пір недостатньо прямих доказів щодо їх відносної безпеки та ефективності.

Натомість, використання великих обсягів нормального сольового розчину пов'язано з розвитком метаболічного ацидозу та гострого пошкодження нирок, а безпеки гіпертонічних розчинів до теперішнього часу повністю не з'ясована.


У засліпленому, рандомізованому, контролюваному дослідженні ("Кристалоїди проти гідроксеятетракромалів (CHEST)"), що охопило 7000 дорослих пацієнтів відділення інтенсивної терапії, де використовувались 6% ГЕК (130/0.4), порівняно з сольовим розчином, було виявлено значну різницю щодо частоти смерті протягом 90 днів (відносний ризик, 1.06; 95% CI, 0.96-1.18; P = 0.26).

Однак, використання ГЕК було пов'язано зі значним (на 21%) збільшенням частоти проведення гемодіалізу [12].

За даними Kimberger O. та співавторів (2009) цілеспрямована терапія колоїдами достовірно збільшувала мікрокружувальний кровотік і парційний тиск кисню тканин у здорових і пошкоджених відділах товстої кишкі порівняно з цілеспрямованою або рестриктивною терапією кристалоїдами [13].

Результати досліджень свідчать, що використання колоїдів, насамперед альбуміну, ефективніше, ніж кристалоїдів при гіпотенціальній ресускупції до CAT = 70 мм рт.ст. [14].

Протягом 2003 р. було проведено 4 конференції по ресускупції рідиною в бойових умовах. Метою цих конференцій було досягнення консенсусу відносно сучасної тактики та вибору шляхів подальших досліджень. Було рекомендовано, щоб ресускупція рідиною при військовій травмі починалася з застосування низьких об'ємів гіпертонічного сольового розчину з ГЕК. Починаючи з цього часу, ці рекомендації були запроваджені у багатьох арміях країн НАТО [15].

У статті Xiong L. та співавт. (2008) йдеться про те, що гемоділюція ГЕК поліпшила неврологічні результати (P <0.01) і зменшила обсяг інфаркту (P <0.01) порівняно з сольовим розчином в контрольних групах, при цьому, гемоділюція сольовим розчином забільшувала обсяг інфаркту (P <0.05 проти контрольних груп). Показники неврологічного дефіциту в групах ГЕК були достовірно нижче в порівнянні з контрольною групою (P <0.05) [16].

У дослідженні, проведенному Inan N. і співавт. (2009), 6% розчин ГЕК 130/0.4 був більш ефективний, ніж сольовий розчин, для профілактики пошкодження, викликаного ішемією/перфузією, при використанні в тому ж самому об'ємі [17].

Колоїди, які на відміну від кристалоїдних розчинів, в нормі не проникають через ендотелій, часто застосовуються для збільшення внутрішньосудинного об'єму в інтенсивній терапії, хоча співвідношення "користь-безпека" залишається відкритим [18].

Таким чином, результати порівняння волемічних та інших ефектів колоїдів та кристалоїдів залишаються суперечливими, хоча більш швидкий і стійкий волемічний ефект колоїдних розчинів у порівнянні з кристалоїдними доведено. Відсутні переконливі дані, які б дозволили однозначно стверджувати про беззастережну перевагу кристалоїдів в порівнянні з колоїдами і поки важко виключити колоїдні розчини зі складу інфузійної терапії у певної когорти хворих. Тому, дуже важливим є питання порівняння ефективності і безпеки розчинів ГЕК з альбуміном та іншими напівсинтетичними колоїдами, і перш за все з розчинами гексатін, тим більш, розчинами декстринів.

Серйозне заперечення щодо можливих неприятливих результатів використання ГЕК
в інтенсивній терапії, особливо у хворих з септичним шоком вперше виникло у 2013 році [19]. Van Der Linden Р та співавтори (2013) проаналізували останні дані про несприятливі наслідки застосування розчинів ГЕК. Більшість даних цього огляду була опублікована в останні роки.

Gattas DJ та співавт. (2013) зауважили, що у пацієнтів, ресусцитація яким здійснювали розчином ГЕК, суттєво зростала потреба у проведенні гемодіалізу, порівняно з групою пацієнтів, яким використовували кристалоїдні розчини [20].

Gillies MA та співавт. (2014) [21], вважають, що використання розчинів ГЕК пов’язано із збільшеним ризиком смерті та гострим пошкодженням нирок (ГПН) у критично хворих пацієнтів. Скандинавські дослідники повідомили, що використання 6% ГЕК (130/0.42), в порівнянні з ацетатом Рінгера, призвело до значного збільшення 90-денної смертності (Р = 0.03), і на 35% – зростання потреби у проведенні ниркової замісної терапії [22].

Ці результати відповідають попереднім дослідженням Patel A. зі співавт. (2013) [23], коли 10% ГЕК (200/0.5) використовувався в подібних популяціях пацієнтів.

В деяких дослідженнях наводяться дані щодо негативних результатів застосування розчинів ГЕК у хворих на сепсис, у яких, зокрема, збільшується ризик смерті та необхідність проведення гемодіалізу [24; 25], тому рекомендується не використовувати ГЕК у пацієнтів з сепсисом внаслідок отримання недавніх результатів багатоцентрового рандомізованого дослідження [26].

Bauer O. та співавт. (2013) повідомили, що, у ряду хірургічних пацієнтів, яким проводили операції на серці, інфузійна терапія з періоперативним призначенням синтетичних колюдів супроводжується високим ризиком розвитку ГПН з необхідністю проведення гемодіалізу, при цьому, інфузія розчинів ГЕК не більш ефективна, ніж терапія тільки кристалоїдами [27].

Що ж є причиною виникнення несприятливих наслідків застосування ГЕК та насамперед це залежить від молекулярної маси розчинів ГЕК?

Використання розчинів ГЕК, особливо з високою молекулярною вагою, специфічно пов’язане з порушеннями коагуляції, зі зміною в’язківластичних властивостей крові та фібринолізу, хоча клінічні наслідки цих ефектів спостерігаються лише у певної когорти пацієнтів, наприклад, післяоперативних хворих або пацієнтів з травмою. Це, перш за все, стосується 10% розчинів ГЕК з молекулярною масою більше ніж 200 кД у пацієнтів з важким сепсисом, через збільшені показники смерті, гострого пошкодження нирок і потребі проведення гемодіалізу [28].

Проте, Cabral R. зі співавт. (2007) [29] вважають, що молекулярна маса ГЕК не є фактором, що впливає на адгезію тромбоцитів при ураженому ендотелі і порушення формування тромбів, яке, ймовірно, частково пов’язане зі зміною гемодинамікою і гемоділюцією, що приводить до зниження функціональної активності тромбоцитів.

Декілька експериментальних та клінічних досліджень, показали, що молекули ГЕК накопичуються в клітинах проекімічних каналців нирок з подальшою вакуолізацією та їх набряком. Цей стан, відомий як осмозитичний нефроз [30]. Депонування ГЕК відбувається також в шкірі, печінці, кістковому мозку, лімфатичних вузлах, селезенці, легенях, підшлунковій залозі, кишках, м’язах, трофобластах та плацентарній стромі [31].

У 2013 році Європейська агенція лікарських засобів (European medicines agency, далі – EMA) і Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (США) (Food and Drug Administration, далі – FDA) прийняли рішення про обмеження застосування ГЕК.

25 жовтня 2013 року Координаційна група по процедурі взаємного визнання і деперцепдизованої процедури з лікарських препаратів для медичного застосування (Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human, CMDh), яка є регулюючим органом обігу лікарських засобів для медичного застосування на території держав-членів Європейського союзу (ЄС), більшістю голосів затвердила рекомендації Комітету оцінки ризиків у сфері фармацевтики (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) про застосування інфузійних розчинів, що містять ГЕК [32; 33].

PRAC дійшов висновку, що існують явні докази збільшення ризику пошкодження...
нірок і смертності у пацієнтів в критичному стані, хворих з сепсисом та опікових пацієнтів, тому рекомендував не застосувати ГЕК вмісі інфузійної розчини для лікування таких пацієнтів.

У 2013 році в Україні Науково-експертна рада ДП «Державний експертний центр МОЗ України» (ДЕЦ МОЗ України) на підставі рішення ЕМА (25.10.13 р., рішення CMDh), з урахуванням висновків тимчасової робочої групи Центру, що розглядала питання, пов’язані з безпекою ГЕК, надала рекомендації МОЗ України щодо подальшого застосування ГЕК. В Україні зареєстровано 20 лікарських засобів, що містять у своєму складі діючу речовину ГЕК.

Тоді, з метою мінімізації ризиків в Україні було обмежено застосування ГЕК шляхом внесення змін та доповнень до відповідних розцілів Інструкції для медичного застосування цих ЛЗ, а саме:

- Показання: гіповолемія, спричинена гострою крововтратою, у випадках, коли застосування тільки кристалоїдів вважається недостатнім.

- Протипоказання: пацієнти з нирковою недостатністю чи пацієнти із замісною нирковою терапією, при тяжкій коагулопатії, пацієнти з сепсисом, ошібками та критично хворі пацієнти через ризик ураження нирок та смерті.

- Спосіб застосування та дози: ГЕК потрібно призначати у найнижчих ефективних дозах протягом найкоротшого періоду часу. Лікування повинно супроводжуватися безпечною моніторингом гемодинаміки, і повинно бути припинено відразу після досягнення відповідних показників гемодинаміки.

У 2018 році ЕМА знов повернулася до розгляду питання доцільності застосування ГЕК.

12.01.2018 р. ПРAC рекомендував ЕМА призупинити обіг на ринку CC препаратів для інфузій, що містять в своєму складі молекулу ГЕК, окрім тієї на думку експертів ПРAC, обмеження, введені у 2013 році, були недотриманням в ефективними.

26.01.2018 р. Координаційна група з процедури взаємного визнання та децентралізованої процедури – для людини (CMDh) схвалила рекомендацію ПРАС призупинити дії торгових ліцензій ГЕК на ринку ЄС. Рішення СМДh було передано до Європейської комісії, яка повинна прийняти рішення, що несе обов’язковий характер виконання для усіх країн-членів ЄС.

Керуючись принципом прозорості здійснення фармаконагляду, про рішення ЕМА департамент фармаконагляду ДЕЦ МОЗ України повідомив заявників шляхом оприлюднення інформації 12.01.2018 на сайті Центру та МОЗ України. З метою визначення подальшої можливості застосування інфузійних розчинів, що містять у своєму складі молекулу ГЕК було створено тимчасову робочу групу із залученням співробітників Центру, консультативно-експертних груп «Лікарська токсикологія», «Хірургія, анестезіологія/ реаніматологія, гематологія, трансфузіологія, урологія. Лікарські засоби», «Нейрологія, педіатрія. Лікарські засоби», Асоціації анестезіологів України.

Попередньо ДЕЦ МОЗ України проведено аналіз випадків побічних реакцій (ІР) при застосуванні інфузійних розчинів, що містять в складі ГЕК.

Станом на 07.02.2018 р. надійшла інформація про 114 випадків ПР при застосуванні розчинів ГЕК, з них:
- серйозні передбачені – 23;
- несерйозні передбачені – 91

У першій більшості випадків ПР проявлялись реакціями гіперутілівості

У 54% випадків розчини ГЕК застосовувалися за показаннями, а у 46 % не за показаннями!

На засіданні Групи, 23.03.2018 р. були розглянуті письмові звернення Президента, Віце-Президента та голов наукових комітетів Асоціації анестезіологів України, а також відкриті листи асоціації анестезіологів деяких країн Європи до ЕМА, а саме: Німеччини, Франції, Туреччини. У своїх зверненнях до ЕМА, понад 30 професійних асоціацій анестезіологів країн Європи (в тому числі і Асоціація анестезіологів України) висловили категоричну незгоду з рішенням, що забороні подальшого застосування ГЕК. Було наголошено на те, що застосування будь-яких ЛЗ, включаючи ГЕК не за показаннями не є
**REVIEW OF LITERATURE**

свідченням небезпеки ЛЗ. Ця проблема заслуговує на увагу, її потрібно вирішувати, однак не шляхом прийняття рішення про заборону застосування ліків, а шляхом проведення просвітницької роботи серед медичного загалу. Приклад з ГЕК продемонстрував необхідність роз’яснення важливості виконання тих рекомендацій, що зазначені в інформації про ЛЗ.

Результатом роботи групи були рекомендації, одностайно схвалені на засіданні Науково-експертної ради ДЕЦ МОЗ України Центру, а саме:

- Продовжити в Україні медичне застосування ЛЗ, діючи речовиною яких є ГЕК за затвердженням в інструкції для медичного застосування показаннями.
- Чітко дотримуватися затверджених показань до застосування ГЕК, а саме: гіповолемія, спричинена гострою крововтратою, у випадках, коли застосування тільки кристалоїдів вважається недостатнім.
- Опублікувати статтю, присвячену питанням безпечного та ефективного застосування ГЕК у фахових медичних часописах.
- Висвітлювати питання ефективного та безпечного застосування ГЕК на конференціях, з’їздах та засіданнях асоціації анестезіологів України.
- Виробникам ГЕК розробити листи-звернення до медичної спільноти, де висвітлити питання правильного та безпечного застосування ГЕК.

13.04.2018 р. Європейська комісія не схвалила рішення CMDh і зобов’язала PRAC додатково розглянути всі невирішені медичні потреби, що можуть виникнути у зв’язку із припиненням дії торгових ліцензій ГЕК.

29.06.2018 відбулося засідання CMDh з приводу ГЕК – вмісних ЛЗ, фінальним рішенням якого є: «Ліки залишаються на ринку за умови навчання медичного персоналу, контролюваного доступу та попередження на упаковці».

CMDh зазначає, що погоджується з оцінкою PRAC щодо серйозних ризиків у критично хворих пацієнтів та пацієнтів з сепсисом. Проте CMDh провів подальший розгляд використання ГЕК в клінічній практиці деяких країн та зазначив, що попередні заходи з мінімізації ризику мали певний ефект і вирішили, що комбінація нових заходів мінімізації ризику буде ефективно забезпечувати НЕзастосування ГЕК у пацієнтів групи ризику.

CMDh запропонувало нові превентивні заходи для забезпечення безпечного застосування розчинів ГЕК:

- Реалізації програми контролюваного доступу компаніями виробниками. Акреди- тація вимагатиме, щоб відповідні експерти охорони здоров’я отримали навчання з безпечного використання розчинів ГЕК для інфузиї.

Застосування попередження на упаковці філаконів та на початку інструкції для викорис- тання, яке нагадуватиме медичним працівникам, що ці ліки не повинні використовуватись у пацієнтів з сепсисом або порушеннями нирок, або у критично хворих пацієнтів;

CMDh планує розробити зворотні зв’язки з медичними працівниками, щоб перекона- тись, що воно цілком ознайомлені з умовами використання ліків та знають групи пацієнтів, які не повинні отримувати їх через збільшення ризику ураження нирок та смерті.

CMDh також запропонував виробникам проводити дослідження для перевірки, що дані ліки використовуються за показаннями.

В фінальному рішенні CMDh запропо- новано самим пацієнтам обговорювати з своїм лікарем застосування розчинів ГЕК та слідкувати за моніторингом роботи нирок в процесі їх використання.

Рекомендації безпосередньо лікарям, які в своїй практиці використовують препарати на основі ГЕК, наступні:

- Через ризик ушкодження нирок і підви- щений ризик смерті, розчини ГЕК протипоказані хворим на сепсис або у критично хворих пацієнтів.
- Розчини ГЕК слід застосовувати для лікування гіповолемії внаслідок гострої крововтрати, коли тільки кристалоїдів недостатньо. Не застосовувати розчини ГЕК для поповнення водного балансу.
- Використання розчинів ГЕК слід обмежу- вати початковою фазою об’ємної ресуси- тації з максимальним інтервалом часу 24.
голодини. Слід проводити безперервний гемодинамічний моніторинг, щоб припинити інфузію, як тільки цільові гемодина-
мічні показники буде досягнуто.

Дослідження по застосуванню ГЕК у пацієнтів з травмою та в плановій хірургії наразі ще тривають для подальшого вивчення довгострокової безпеки, тому в даній популяції пацієнтів слід ретельно керуватися інструкцією – доза менше 30 мл/кг та тривалість використання менше 24 годин.

Очікувана користь від лікування повинна ретельно зважуватися з огляду на невизначну довгострокову безпеку.

Альтернативні терапевтичні заходи в рутинній практиці мають застосовуватися згідно локальних рекомендацій.

Застосування розчинів ГЕК протипоказано у пацієнтів з порушеннями функції нирок або при замісній терапії. Використання ГЕК необхідно припинити за перших ознак пошкодження нирок. Здійснювати моніт оринг функції нирок у всіх пацієнтів при наймні пропорент 90 днів після лікування ГЕК.

Розчини ГЕК протипоказані при тяжкій коагулопатії. Застосування ГЕК повинне бути припинено при перших ознаках коагулопатії. Параметри коагулограми слід уважно контролювати в разі тривалого використання.

ГЕК протипоказані у зневоднених пацієнтів, пацієнтів з гіпергідратациєю, пацієнтів з внутрішньомозковими або внутрішньочерепними кровоповивами, у опікових пацієнтів, хворих з тяжкою гіперкаліемією, гіпернатріємією, гіперхлоремією, застійною серцевою недостатністю, після трансплантії органів та з порушеннями функції печінки.

Позиція СMDh була прийнята більшістю голосів, і питання буде відправлено до Європейської Комісії, яка прийматиме загальнєвропейське юридичне обов’язкове рішення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ
23. Patel A., Wakeel U., Brett S. J. Randomised trials of 6% tetrastarch (hydroxethyl starch 130/0.4 or 0.42) for severe sepsis reporting mortality: systematic review and meta-analysis // Intensive Care Med. – 2013. – Vol. 39, № 5. – P. 811–822;
33. Дмитриев Д. В. Клинический опыт использования 6% ГЭК 130/0,4 при перинатальных кровотечениях у детей, или зачем нужен 6% ГЭК 130/0,4 в педиатрии Дмитриев Д. В., Шумак А. В. // Медицина неотложных состояний. – 2013. – № 74 (54). – С. 111–114;
Hypovolemia of various etiologies remains one of the leading problems in the practice of intensive care, the physician challenges in daily practice. Treatment of hypovolemia is elimination of the causes of fluid loss and fluid resuscitation. For this reason, the quantity and quality of infusion therapy remains actuality and discuss. Treatment of hypovolemia includes crystalloids and colloids. In case of many reasons, crystalloids cannot fully satisfy the needs of clinicians. The main disadvantage of this group of solutions is their limited ability to maintain blood pressure (BP) and other hemodynamic parameters due to a shorter time in the bloodstream and low volemic effect. This prompts ongoing research into the efficacy and safety of colloid solutions that do not penetrate the endothelial barrier and have expressed plasma-expansion effect. However, these drugs have a number of contraindications and limitations in use. The hydroxyethyl starch drugs are most unclear in the “effectiveness-safety” meaning. The article includes data from recent studies on the effectiveness and safety of the use of various infusion drugs. The main focus is on HES-containing drugs.

In particular, investigation on the expediency of using drugs based on the HES of Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human, (CMDh), which is a medicines regulatory body representing the European Union (EU) Member States, Iceland, Liechtenstein and Norway and Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) in chronological order with the final decision of CMDh on the issue. The article also represents the actions and decisions of a similar Ukrainian organization – State Enterprise “State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine”. The use of drugs based on HES molecules in Ukraine was analyzed, and it was found that in 46% this group of drugs was not used accordingly indications.

Key words: hypovolemia, infusion therapy, hydroxyethyl starch.