



Дубров С.О.^{1,3}, Матвєєва О.В.²,
Глумчер Ф.С.¹, Дуброва К.А.³,
Гавриленко О.О.³

БЕЗПЕКА ЗАСТОСУВАННЯ ГІДРОКСИЕТИЛКРОХМАЛІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІПОВОЛЕМІЇ (ОСТАННІ ДАНІ)

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 щоденній практиці. Лікування гіповолемії полягає в лікуванні причини втрати рідини та рідинної ресусцитації. З цієї причини кількісний та якісний склад волемічної терапії залишається незмінно актуальним та дискусійним питанням. Лікування гіповолемії проводять шляхом застосуванням розчинів кристалоїдів та колоїдів. В силу низки причин кристалоїди не можуть повністю задовольнити потреби клініцистів. Основним недоліком цієї групи розчинів є їхня обмежена здатність підтримувати рівень артеріального тиску (АТ) та інших показників гемодинаміки через нетривалість часу знаходження у кров'яному руслі та низький волемічний ефект. Це є поштовхом до постійних досліджень ефективності та безпеки колоїдних розчинів, які не проникають через ендотеліальний бар'єр та мають виражений плазморозширювальний ефект. Однак, ця група лікарських засобів має ряд протипоказів та обмежень у використанні, і чи ненайодноточнішими в ракурсі «ефективність-безпека» являються препарати на основі гідроксиетилкрахмалів (ГЕК).

В статті наведено дані останніх досліджень ефективності та безпеки використання різних інфузійних препаратів. Основну увагу приділено ГЕК-вмісним лікарським засобам. Зокрема дослідження доцільності використання препаратів на основі ГЕК Координаційною групою по процедурі взаємного 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 Комітету оцінки ризиків у сфері фармаконагляду (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) в хронологічній послідовності з наведенням останнього рішення вище зазначених організацій з даного питання. Також в статті висвітлено дії та рішення аналогічної вітчизняної організації – Науково-експертної ради ДП «Державний експертний центр МОЗ України» (ДЕЦ МОЗ України). Проаналізовано використання препаратів на основі молекул ГЕК в Україні, виявлено, що в 46% дана група лікарських засобів використовувалась не за показами

Ключові слова: гіповолемія, інфузійна терапія, гідроксиетилкрахмалі.

Гіповолемія – зниження об'єму циркулюючої крові, що виникає внаслідок патологічних втрат рідини. Цей стан виникає при непрохідності кишківника, опіках, перитоніті, панкреатиті, травмах, операціях, кровотечі тощо, і належить до одного з найпоширеніших невідкладних станів в медицині.

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

При гіповолемії виникає невідповідність об'єму циркулюючої крові ємності судинного русла, що може призвести до розладів серцево-

судинної, нервової 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, летальність сягає 17%, протягом 1-2 днів – 23%, понад два дні – 30% [2].

Лікування гіповолемії проводять шляхом застосуванням розчинів кристалоїдів та колоїдів. Основу кристалоїдної інфузії становлять розчини, що містять натрій. Найпростіший з них – 0,9% розчин хлориду натрію. Першим удосконаленням ізотонічного розчину

став розчин Рінгера, що був запропонований у 1882 році. Це був (і залишається) збалансований розчин, що містить хлориди натрію, калію та кальцію. Проте, суттєвим недоліком даного препарату є високий вміст іонів хлору, що може призводити до розвитку гіперхлоремічного ацидозу при введенні великих об'ємів розчину Рінгера (понад 2500-3000 мл). З метою подолання цього недоліку А.Нартман запропонував до розчину Рінгера додавати лактат. З тих часів розчин Рінгера лактат відомий як розчин Хартмана. Порівняно з 0,9% розчином NaCl та розчином Рінгера цей препарат містить меншу кількість іонів натрію та хлору, а наявність лактату забезпечує збільшення буферних властивостей крові [3].

Однак, в силу низки причин кристалоїди не могли повністю задовольнити потреби клініцистів. Основним недоліком цієї групи розчинів була їхня обмежена здатність підтримувати рівень артеріального тиску (АТ) та інших показників гемодинаміки через нетривалість часу знаходження у кров'яному руслі та низький волемічний ефект.

Колоїдними розчинами 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 декстранів,
- модифікованого желатину,
- гідроксietилкрохмалю (ГЕК).

Поява нових напівсинтетичних колоїдів призвела до обмеження застосування розчинів декстранів. Розчини ГЕК найбільш 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 ресусcitaції першої лінії [5].

Після введення колоїду весь його об'єм залишається в плазмі, що призводить до значно більшого зростання об'єму циркулюючої 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 години 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 дилема: надати перевагу колоїдам чи кристалоїдам? Останнім часом з'явилася 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 ресусcitaція шоку будь-якої етіології шляхом застосування збалансованих розчинів, що супроводжується менш значним ацидозом та меншим ризиком розвитку гострого пошкодження нирок і покращує короткострокове виживання, порівняно з 0,9% сольовим розчином в експериментальній моделі шоку у тварин [7].

Так, результати дослідження проведеного 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 виключно 0,9% розчин NaCl (n=30,994) або виключно збалансований розчин кристалоїду (n=926) в день 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 електролітних 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 доводяться 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 переважними для об'ємної ресусцитації, 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 безпека гіпертонічних розчинів до теперішнього часу повністю не з'ясована.

На противагу зазначеному вище, існують дані про переваги застосування колоїдів перед кристалоїдами. Так, за результатами Simon T.P., з співавторів [10] і деяких інших авторів, при порівнянні з кристалоїдами усі розчини ГЕК були більш ефективними для підтримки об'єму плазми, середнього АТ, системної та тканинної оксигенації.

За даними Zaar M., з співавторів (2009) [11], після тяжкої травми застосування ГЕК сприяло збільшенню внутрішньосудинного об'єму більшою мірою, ніж введення Рінгера лактату.

У засліпленому, рандомізованому, контрольованому дослідженні ("Кристалоїди проти гідроксиетилкрохмалів (CHEST)»), що охопило 7000 дорослих пацієнтів відділень інтенсивної терапії, де використовувався 6% ГЕК (130/0.4), порівняно з сольовим розчином, було виявлено значну різницю щодо частоти смерті протягом 90 днів (відносний ризик, 1.06; 95% СІ, 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 мікроциркуляторний кровотік і парціальний тиск кисню тканин у здорових і пошкоджених відділах товстої кишки порівняно з цілеспрямованою або рестриктивною терапією кристалоїдами [13].

Результати досліджень свідчать, що використання колоїдів, насамперед альбуміну, ефективніше, ніж кристалоїдів при гіпотонічній ресусцитації до САТ = 70 мм рт.ст. [14].

Протягом 2003 р. було проведено 4 конференції по ресусцитації рідиною в бойових умовах. Метою цих конференцій було досягнення консенсусу відносно сучасної тактики та вибору шляхів подальших досліджень. Було рекомендовано, щоб ресусцитація 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 співавторів (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 збільшувала 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, проведеному Inan N. і співавторів (2009), 6% розчин ГЕК 130/0.4 був більш ефективний, ніж сольовий розчин, для профілактики пошкодження, викликаного ішемією/реперфузією, 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 і 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 желатину, тим більш, розчинами декстранів.

Серйозне занепокоєння щодо можливих несприятливих результатів використання ГЕК

в інтенсивній терапії, особливо у хворих з септичним шоком вперше виникло у 2013 році [19]. Van Der Linden P 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, призводило до значного збільшення 90-денної смертності ($P = 0.03$), 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].

Вауер О. та співавт. (2013) повідомили, що у ряду хірургічних пацієнтів, яким проводили операції на серці, інфузійна терапія з періопераційним призначенням синтетичних колоїдів 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 наскільки це залежить від молекулярної маси розчинів ГЕК?

Використання розчинів ГЕК, особливо з високою молекулярною вагою, специфічно

пов'язане з порушеннями коагуляції, зі зміною в'язкоеластичних властивостей крові та фібринолізом, хоча клінічні наслідки цих ефектів спостерігаються лише у певній когорти пацієнтів, наприклад, післяопераційних хворих або пацієнтів з травмою. Це, перш за все, стосується 10% розчинів ГЕК з молекулярною масою більше ніж 200 kD у пацієнтів з важким сепсисом, через збільшені показники смерті, гострого пошкодження нирок і потреби проведення гемодіалізу [28].

Проте, Cabrales P. зі співавт. (2007) [29] вважають, що молекулярна маса ГЕК, не є фактором, що впливає на адгезію тромбоцитів при ураженому ендотелії і порушення формування тромбу, яке, ймовірно, частково пов'язане зі зміненою гемодинамікою і гемодилуцією, що приводить до зниження функціональної активності тромбоцитів.

Декілька експериментальних та клінічних досліджень, показали, що молекули ГЕК накопичуються в клітинах проксимальних каналців нирок з подальшою вакуолізацією та їх набряком. Цей стан, відомий як осмотичний нефроз [30]. Депонування ГЕК відбувається також в шкірі, печенці, 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 – ЕМА) 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 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), більшістю голосів затвердила рекомендації Комітету оцінки ризиків у сфері фармаконагляду (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) про застосування інфузійних розчинів, що містять ГЕК [32; 33].

PRAC дійшов висновку, що існують явні докази збільшення ризику пошкодження

нирок і смертності у пацієнтів в критичному стані, хворих з сепсисом та опікових пацієнтів, тому рекомендував не застосувати ГЕК-вмісні інфузійні 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 (25.10.13р., рішення CMDh), з урахуванням висновків тимчасової робочої групи Центру, що розглянула 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 розділів 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, опіками 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 безперервним 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. PRAC рекомендував ЕМА призупинити обіг на ринку ЄС препаратів для інфузій, що містять в своєму складі молекулу ГЕК, оскільки на думку експертів PRAC, обмеження, введені у 2013 році, були недостатньо ефективними.

26.01.2018 р. Координаційна група з процедури взаємного визнання та децентралізованої процедури – для людини (CMDh)

схвалила рекомендацію PRAC призупинити дії торгових ліцензій ГЕК на ринку ЄС. Рішення CMDh 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 поінформував 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», «Неонатологія, педіатрія. Лікарські засоби», Асоціації анестезіологів України.

Попередньо ДЕЦ МОЗ України проведено аналіз випадків побічних реакцій (ПР) при застосуванні інфузійних розчинів, що містять у 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 переважній більшості випадків ПР проявлялися реакціями гіперчутливості

У 54% випадків розчини ГЕК застосовували за показаннями, а у **46 – не за показаннями!**

На засіданні Групи, 23.03.2018р. були розглянуті письмові звернення Президента, Віце-Президента та голів наукових комітетів Асоціації анестезіологів України, а також відкриті листи асоціацій 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, щодо заборони подальшого застосування ГЕК. Було наголошено на те, що застосування будь-яких ЛЗ, включаючи ГЕК не за показаннями не є

свідченням небезпеки ЛЗ. Ця проблема заслуговує на увагу, її потрібно вирішувати, однак не шляхом прийняття рішень 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, однакостайно схвалені на засіданні Науково-експертної ради ДЕЦ МОЗ України Центру, а саме:

- Продовжити в Україні медичне застосування ЛЗ, діючою речовиною яких є ГЕК за затвердженими 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.

13.04.2018р. 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, контрольованого 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 вирішив, що комбінація нових заходів мінімізації ризику буде ефективно забезпечувати НЕзастосовування ГЕК у пацієнтів групи ризику.

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

Реалізація програми контрольованого доступу компаніями виробниками. Акредитація вимагатиме, щоб відповідні співробітники охорони здоров'я отримали навчання з безпечного використання розчинів ГЕК для інфузії.

Застосування попередження на упаковці флаконів та на початку інструкції для використання, яке нагадуватиме медичним працівникам, що ці ліки не повинні використовуватися у пацієнтів з сепсисом або порушеннями нирок, або у критично хворих пацієнтів;

CMDh планує розробити зворотній зв'язок з медичними працівниками, щоб переконатись, що вони 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 показами.

В фінальному рішенні CMDh запропоновано самим пацієнтам обговорювати зі 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 підвищений 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 обмежувати початковою фазою об'ємної ресусцитації з максимальним інтервалом часу 24

години. Слід проводити безперервний гемодинамічний моніторинг, щоб припинити інфузію, як тільки цільові гемодинамічні 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 даних популяціях 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 невизначену 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 моніторинг функції нирок у всіх пацієнтів принаймні протягом 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 гіпергідратацією, пацієнтам з внутрішньомозковими або внутрішньочерепними крововиливами, у опікових пацієнтів, хворих з тяжкою гіперкаліємією, гіпернатріємією, гіперхлоремією, застійною серцевою недостатністю, після трансплантації органів та з порушенням функції печінки.

Позиція SMDh була прийнята більшістю голосів, і питання буде відправлено до Європейської Комісії, яка прийматиме загальноєвропейське юридично обов'язкове рішення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Finfer S, Myburgh J, Bellomo R. Intravenous fluid therapy in critically ill adults *Nat Rev Nephrol.* 2018 Sep;14(9):541-557. doi: 10.1038/s41581-018-0044-0.
2. Дац А.В. Частота гиповолемии у пациентов отделений интенсивной терапии и ее влияние на летальность / А.В. Дац // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – Ч. 1, № 5 (87). – С. 35–37;
3. Галушко О.А. Три кити інфузійної терапії: що? коли? скільки? (Сучасні відповіді на давні запитання) / О.А. Галушко // Медицина неотложных состояний. – 2011. – № 6 (37). – С. 80–84;
4. Finfer S., B. Liu, C. Taylor [et al.] Resuscitation fluid use in critically ill adults: an international cross-sectional study in 391 intensive care units // *Crit. Care* – 2010. – Vol. 14, №5. – R185;
5. Глумчер Ф.С. Последние рекомендации по применению растворов гидроксэтилкрахмала. Обзор современной литературы. / Ф.С. Глумчер, А.Н. Семякив, Е.В. Стрелова // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. – 2014. – № 1. – С. 68–77;
6. Ф.С. Глумчер <http://nmu.ua/uploads/files/>
7. Zhou F., Peng Z.Y., Bishop J.V. [et al.] Effects of fluid resuscitation with 0.9% saline versus a balanced electrolyte solution on acute kidney injury in a rat model of sepsis* // *Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 42, №4. – e270–278;
8. Shaw A.D., Bagshaw S.M., Goldstein S.L., Scherer L.A., Duan M., Schermer C.R., Kellum J.A. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte // *Ann. Surg.* – 2012. – Vol. 255, №5. – P. 821–829.
9. Myburgh J.A., Mythen M.G. Resuscitation fluids // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 369, №13. – P. 1243–1251;
10. Simon T.P., T. Schuerholz, S.P. Haugvik [et al.] High molecular weight hydroxyethyl starch solutions are not more effective than a low molecular weight hydroxyethyl starch solution in a porcine model of septic shock // *Minerva Anesthesiol.* – 2013. – Vol. 79, №1. – P. 44–52;
11. Initial administration of hydroxyethyl starch vs lactated Ringer after liver trauma in the pig / M. Zaar, B. Lauritzen, N.H. Secher [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2009. – Vol. 102, №2. – P. 221–226;
12. Myburgh J. A., Finfer S., Bellomo R. [et al.] Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367, №20. – P. 1901–1911;
13. Kimberger O., Arnberger M., Brandt S. [et al.] Goal-directed colloid administration improves the microcirculation of healthy and perianastomotic colon // *Anesthesiology.* – 2009. – Vol. 110, №3. – P. 496–504;
14. Liu L.M., Ward J.A., Dubick M.A. Effects of crystalloid and colloid resuscitation on hemorrhage-induced vascular hyporesponsiveness to norepinephrine in the rat // *J. Trauma.* – 2003. – Vol. 54 (5 Suppl). – P. 159–168;
15. Champion H.R. Combat fluid resuscitation: introduction and overview of conferences / Champion H.R. // *J. Trauma.* – 2003. – Vol. 54 (5 Suppl). – P. 7–12;
16. Xiong L., Lei C., Wang Q., Li W. Acute or moderate haemodilution with a novel hydroxyethyl starch (130/0.4) reduces focal cerebral ischaemic injury in rats // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2008. – Vol. 25, №7. – P. 581–588;
17. Inan N., Iltar S., Surer H. [et al.] Effect of hydroxyethyl starch 130/0.4 on ischaemia/reperfusion in rabbit skeletal muscle // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2009. – Vol. 26, №2. – P. 160–165;
18. Zampieri F.G., Park M., Azevedo L.C. [et al.] Colloids in sepsis: evenly distributed molecules surrounded by uneven questions // *Shock.* – 2013. – Vol. 39, Suppl 1. – P. 42–49;
19. Linden P. Van Der, M. James, M. Mythen, R.B. Weiskopf Safety of modern starches used during surgery // *Anesth. Analg.* – 2013. – Vol. 116, №1. – P. 35–48;
20. Gattas D.J., Dan A., Myburgh J. [et al.] Fluid resuscitation with 6% hydroxyethyl starch (130/0.4 and 130/0.42) in acutely ill patients: systematic review of effects on mortality and treatment with renal replacement therapy // *Intensive Care Med.* – 2013. – Vol. 39, №4. – P. 558–568;

21. Gillies M.A., Habicher M., Jhanji S. [et al.] Incidence of postoperative death and acute kidney injury associated with i.v. 6% hydroxyethyl starch use: systematic review and meta-analysis // *Br. J. Anaesth.* – 2014. – Vol. 112, №1. – P. 25–34;
22. Brunkhorst F.M., Engel C., Bloos F. [et al.] Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358, №2. – P. 125–139;
23. Patel A., Waheed U., Brett S. J. Randomised trials of 6% tetra- and hydroxyethyl 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;
24. Zampieri F.G., Park M., Azevedo L.C. Colloids in sepsis: evenly distributed molecules surrounded by uneven questions // *Shock.* – 2013. – Vol. 39, Suppl 1. – P. 42–49;
25. Zarychanski R., Abou-Setta A.M., Turgeon A.F. [et al.] Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis // *JAMA.* – 2013. – Vol. 309, №7. – P. 678–688;
26. Zampieri F.G., Park M., Azevedo L.C. Colloids in sepsis: evenly distributed molecules surrounded by uneven questions // *Shock.* – 2013. – Vol. 39, Suppl 1. – P. 42–49;
27. Bayer O., Schwarzkopf D., Doenst T. [et al.] Perioperative fluid therapy with tetra- and hydroxyethyl starch in cardiac surgery—a prospective sequential analysis // *Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 41, №11. – P. 2532–2542;
28. Brunkhorst F.M., Engel C., Bloos F. [et al.] Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358, №2. – P. 125–139;
29. Cabrales P., Tsai A.G., Intaglietta M. Resuscitation from hemorrhagic shock with hydroxyethyl starch and coagulation changes // *Shock.* – 2007. – Vol. 28, №4. – P. 461–467;
30. Zhang Y., Yu Y., Jia J. [et al.] Administration of HES in elderly patients undergoing hip arthroplasty under spinal anesthesia is not associated with an increase in renal injury // *BMC Anesthesiol.* – 2017. – Vol. 17, №1. – P. 29;
31. Wiedermann C.J. Accumulation of hydroxyethyl starch in human and animal tissues: a systematic review / C.J. Wiedermann, M. Joannidis // *Intensive Care Med.* – 2014. – Vol. 40, №2. – P. 160–170;
32. PRAC confirms that hydroxyethyl-starch solutions (HES) should no longer be used in patients with sepsis or burn injuries or in critically ill patients. 11 October 2013 EMA/606303/2013. Режим доступа: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Solutions_for_infusion_containing_hydroxyethyl_starch/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500151963.pdf;
33. Дмитриев Д.В. Клинический опыт использования 6% ГЭК 130/0,4 при периоперативных кровотечениях у детей, или зачем нужны 6% ГЭК 130/0,4 в педиатрии / Дмитриев Д.В., Шуило А.В. // *Медицина неотложных состояний.* – 2013. – №7 (54). – С. 111–114;
34. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 9–12 April 2018. – Режим доступа: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2018/04/news_detail_002938.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.
35. European medicines agency <https://www.ema.europa.eu/en/news/hydroxyethyl-starch-solutions-cmdh-introduces-new-measures-protect-patients>.

ДУБРОВ С.А.^{1,3}, МАТВЕЕВА Е.В.², ГЛУМЧЕР Ф.С.¹, ДУБРОВА Е.А.³, ГАВРИЛЕНКО О.А.³

БЕЗОПАСНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГИДРОКСИЭТИЛКРАХМАЛОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПОВОЛЕМИИ (ПОСЛЕДНИЕ ДАННЫЕ)

¹ *Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца;*

² *ГП «Государственный экспертный центр МЗ Украины»;*

³ *Киевская городская клиническая больница №17*

Гиповолемия различной этиологии остается одной из ведущих проблем в практике intensivista, с решением которой врач сталкивается в ежедневной практике. Лечение гиповолемии заключается в лечении причины потери жидкости и жидкостной ресусцитации. По этой причине количественный и качественный состав волемической терапии остается неизменно актуальным и дискуссионным вопросом. Лечение гиповолемии проводят путем применения растворов кристаллоидов и коллоидов. В силу ряда причин кристаллоиды не могут полностью удовлетворить потребности клиницистов. Основным недостатком этой группы растворов является их ограниченная способность поддерживать уровень артериального давления (АД) и других показателей гемодинамики из-за непродолжительного времени нахождения в кровяном русле и низкий волемический эффект. Это дает толчок к постоянным исследованиям эффективности и безопасности коллоидных растворов, которые не проникают через эндотелиальный барьер и имеют выраженный плазморазширяющий эффект. Однако, эта группа лекарственных средств имеет ряд противопоказаний и ограничений к использованию, и самыми неоднозначными в ракурсе «эффективность–безопасность» являются препараты на основе гидроксиэтилкрахмалов (ГЭК). В статье приведены данные последних исследований эффективности и безопасности использования различных инфузионных препаратов. Основное внимание уделено ГЭК-содержащим лекарственным средствам. В частности, исследования целесообразности использования препаратов на основе ГЭК Координационной группой по процедуре взаимного признания и децентрализованной процедуры по лекарственным препаратам для медицинского применения (Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human, CMDh), которая является регулирующим органом оборота лекарственных средств для медицинского применения на территории государств-членов Европейского союза (ЕС) и Комитета оценки рисков в сфере фармаконадзора (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) в хронологической последовательности с указанием последнего решения вышеуказанных организаций по данному вопросу. Также в статье освещены действия и решения аналогичной отечественной организации – ГП «Государственный экспертный центр МЗ Украины». Проанализировано использование препаратов на основе молекул ГЭК в Украине, выявлено, что в 46% случаев данная группа лекарственных средств использовалась не по показаниям.

Ключевые слова: гиповолемия, инфузионная терапия, гидроксипентилкрахмалы.

DUBROV S^{1,3}, MATVEEVA O.², GLUMCHER F.¹, DUBROVA K.³, GAVRYLENKO O.³

¹National medical university after named Bohomolets O.O.

²State Enterprise "State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine"

³Kyiv municipal clinical hospital #17

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 cause 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 artical 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.