

УДК 615.035.1

Глумчер Ф.С., Семянків А.Н., Стрепетова Е.В.

Национальный медицинский университет им. А.А.Богомольца

ПОСЛЕДНИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ РАСТВОРОВ ГИДРОКСИЭТИЛКРАХМАЛА. ОБЗОР СОВРЕМЕННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Инфузионная терапия является важным компонентом лечения практически всех видов шока и вообще интенсивной терапии. В статье обсуждаются основные проблемы выбора растворов для инфузионной терапии. Акцент делается на применении растворов гидроксиэтилкрахмалов (ГЭК). Авторы приводят краткие исторические данные касательно растворов для инфузионной терапии. Рассматривают влияние молекулярного веса растворов ГЭК на неблагоприятные эффекты инфузионной терапии, проводят сравнение ГЭК с кристаллоидными растворами, приводят различные данные о безопасности и эффективности ГЭК по сравнению с альбумином и другими полусинтетическими коллоидами. Также приводятся последние рекомендации по применению этих растворов в составе инфузионной терапии.

Ключевые слова: инфузионная терапия, растворы гидроксиэтилкрахмалов, показания, противопоказания, безопасность.

Инфузионная терапия (ИТ) является важным компонентом лечения всех видов шока (возможно, кроме кардиогенного) и вообще интенсивной терапии [1]. Ресусцитация коллоидными и кристаллоидными растворами повсеместно применяется в практике критической медицины. Выбор и использование жидкостей для ресусцитации основаны на физиологических принципах, но клиническая практика определяется в значительной степени предпочтением практического врача, с отмеченными региональными особенностями.

Краткие исторические данные. В 1832 г. Роберт Льюинс (Robert Lewins) описал эффекты внутривенного введения алкализированного солевого раствора в лечении пациентов во время пандемии холеры. Дальнейшее развитие ресусцитации жидкостью получило в работах Алексиса Гартмана (Alexis Hartmann), который модифицировал изотонический солевой раствор, разработанный в 1885 г. Сиднеем Рингером (Sidney Ringer) для регидратации детей с гастроэнтеритом. С развитием фракционирования крови в 1941 г. впервые в больших количествах на Перл-Харборе начал использоваться челове-

ческий альбумин для ресусцитации пациентов с обширными ожогами. Сегодня, внутривенные инфузии жидкости используются практически у всех пациентов во время анестезии при больших операциях, у больных с тяжелой травмой и ожогами, у больных в ОИТ.

Основными проблемами ИТ являются объем, скорость инфузии и ее состав. Об объеме и скорости инфузии в этом обзоре речь идти не будет, а вот на составе ИТ мы остановимся подробнее. В последнее время появляется много свидетельств того, что тип и доза жидкости, выбранной для жидкостной ресусцитации, могут оказать влияние на результаты лечения [2].

Идеальный раствор для ресусцитации должен [2]:

- обеспечивать предсказуемое и длительное увеличение внутрисосудистого объема,
- иметь химический состав, максимально приближенный к составу внеклеточной жидкости,
- полностью метаболизироваться и/или экскретироваться из организма без накопления в тканях,

- не оказывать неблагоприятные метаболические или системные эффекты,
- быть рентабельным при применении.

В настоящее время, нет такого раствора, доступного для клинического использования.

Коллоиды, которые в отличие от кристаллоидных растворов в норме не проникают через эндотелий, часто применяются для увеличения внутрисосудистого объема в интенсивной терапии, хотя их использование при некоторых клинических состояниях остается бездоказательным относительно соответствующей клинической выгоды [3]. К применяемым сейчас коллоидным растворам относят естественный коллоид альбумин и растворы полусинтетических коллоидов: растворы декстранов, модифицированного желатина и гидроксиэтилкрахмала (ГЭК). Глобально, растворы ГЭК являются наиболее часто используемыми полусинтетическими коллоидами, особенно в Европе [4]. Использование растворов декстранов было в последнее время в значительной степени ограничено после появления других полусинтетических растворов.

Растворы ГЭК производятся путем частичного гидролиза с последующим гидроксиэтированием амилопектина, получаемого из сорго, кукурузы или картофеля. Высокая степень замещения относительно молекул глюкозы защищает эти растворы от гидролиза неспецифическими амилазами в крови, таким образом, продлевая расширение внутрисосудистого объема, но вместе с тем способствует накоплению молекул ГЭК в ретикулоэндотелиальных тканях, таких как кожа (что может вызывать зуд), печени и почках.

В настоящее время у используемых растворов ГЭК концентрация не превышает 6%, а молекулярная масса – 130–200 kD и отношение молярной замены – от 0.38 до 0.5. Растворы ГЭК широко используются у пациентов в послеоперационном периоде, особенно как компонент целенаправленных периопера-

ционных инфузионных стратегий, часто как растворы для ресусцитации первой линии [4].

Недавно возникло серьезное беспокойство относительно возможных неблагоприятных результатов использования ГЭК в интенсивной терапии, особенно у больных с септическим шоком [5]. Главной целью этого обзора является анализ последних данных по применению растворов ГЭК.

Качество и количество данных, оценивающих растворы ГЭК в качестве жидкости для ресусцитации, увеличилось в течение прошлых 12 месяцев. Поэтому большинство данных в этом обзоре будет касаться только исследований, опубликованных в последние годы.

У пациентов, рандомизированно назначенных на ресусцитацию раствором ГЭК, существенно увеличен риск применения почечной заместительной терапии. [6]. По самым последним данным Gillies MA, с соавт. [7], использование в/в растворов ГЭК связано с увеличенным риском смерти и острого повреждения почек (AKI) у критически больных пациентов. Скандинавские исследователи сообщили, что использование 6% ГЭК (130/0.42), по сравнению с ацетатом Рингера, было связано со значительным увеличением смертности в течение 90 дней ($P = 0.03$), и на 35% частоты почечной заместительной терапии [8]. Эти результаты соответствуют предыдущим исследованиям Patel A, с соавт. [9] 10% ГЭК (200/0.5) в подобных совокупностях пациентов. Практически во всех исследованиях приводятся данные о негативных результатах применения растворов ГЭК у больных с сепсисом, в частности, увеличивается риск смерти и необходимости в применении почечной заместительной терапии [3,10], поэтому рекомендуется не использовать ГЭК у пациентов с сепсисом вследствие получения недавних результатов многоцентрового рандомизированного изучения, пока не получим новые доказательства [3].

Но и у некоторых хирургических пациентов, в частности, переносящих кардиальные опера-

ции, инфузионная терапия с периоперационным назначением синтетических коллоидов несет высокий риск почечной заместительной терапии и, при этом, не более эффективна, чем терапия только кристаллоидами [11].

Как молекулярный вес растворов ГЭК влияет на неблагоприятные эффекты?

Использование ГЭК, особенно с высоким молекулярным весом, специфически связано с нарушениями коагуляции, с изменением вязко-эластических свойств и фибринолизом, хотя клинические последствия этих эффектов наблюдаются только в определенной совокупности пациентов, например, послеоперационных или пациентов с травмой. Это, прежде всего, касается 10% растворов HES с молекулярной массой больше чем 200 kD и отношением молярной замены больше чем 0.5 у пациентов с тяжелым сепсисом, учитывая увеличенные показатели смерти, острого повреждения почек и использования почечной заместительной терапии. [12].

При сравнении пациентов, получавших ГЭК 130/0.4, с пациентами, получавшими ГЭК 200/0.5, предполагаемая потеря крови была меньше на 404 мл ($P = 0.006$), потери из дренажа – на 272 мл ($P = 0.009$), и вычисляемая потеря крови – на 149 мл меньше [$P = 0.003$] в первой группе. Объемы перелитых эритроцитов крови были также ниже для группы ГЭК 130/0.4 ($P = 0.004$). В ранней послеоперационной фазе был обнаружено, что ГЭК 130/0.4 оказывал достоверно меньший эффект на коагуляцию, особенно на АЧТВ и фактор von Willebrand, чем ГЭК 200/0.5 [13].

Однако, по данным Cabrales P с соавт [14], молекулярный вес ГЭК, не является фактором, влияющим на адгезию тромбоцитов при поврежденном эндотелии и нарушении формирования тромба, которое, по-видимому, частично связано с измененной гемодинамикой и гемодилуцией, приводя к пониженной функции тромбоцитов.

Как видно из приведенных данных, растворы ГЭК отрицательно влияют на функцию почек, на гемостаз и летальность в большинстве проведенных в последние годы исследований у больных с сепсисом и находящихся в критическом состоянии, и альтернативой их должны быть растворы кристаллоидов.

Однако, остается сомнительным, встречаются ли подобные неблагоприятные эффекты у хирургических пациентов и пациентов с гиповолемией.

Положительные качества растворов ГЭК

Для объективности необходимо привести исследования, свидетельствующие о положительных свойствах растворов ГЭК. Следует отметить, что результаты о положительных свойствах ГЭК мы так же приводим в большинстве случаев из исследований, опубликованных в последние годы. Simon TP, с соавт. [15], а так же другие авторы, продемонстрировали, что раствор ГЭК 130/0.42 уменьшает капиллярную утечку.

Применение ГЭК проявляет ингибирующий эффект на различные стадии рекрутирования нейтрофилов, в зависимости от уровня воспалительного стимула. Эти эффекты связаны со сниженной экспрессией адгезивных молекул и продукцией хемокинов. In vivo, сопоставимые эффекты могут оказывать защитный эффект при реперфузионном повреждении. Эффекты были связаны с уменьшением экспрессии E-селектина и интерлейкина 8 HUVES при подобных концентрациях фактора некроза опухоли альфа ($p < 0.05$, в каждом случае). Желатин в этом исследовании не оказывал никакого значительного эффекта [16].

Не было получено никаких свидетельств того, что использование тетракрахмала во время операции вызывает неблагоприятные почечные эффекты, что было оценено по изменению или абсолютных концентраций сывороточного креатинина или по потребности

в почечной заместительной терапии (39 исследований, 3389 пациентов), увеличивает кровопотерю (38 исследований, 3280 пациентов) и потребность в переливании аллогенных эритроцитов (20 исследований, 2151 пациент), а так же того, что ГЭК увеличивает смертность ($P = 0.079$) [17].

Сравнение ГЭК с кристаллоидными растворами

Как отмечено выше, в большинстве исследований подчеркиваются четкие преимущества кристаллоидных растворов по сравнению с коллоидными, особенно это касается сбалансированных кристаллоидных растворов. Так по мнению Myburgh J. A. и Mythen M. G. [2], сбалансированные солевые растворы являются предпочтительными для объемной реанимации, однако до сих пор недостаточно прямых доказательств относительно их сравнительной безопасности и эффективности. По данным Zaag M, с соавт [18], после тяжелой травмы применение ГЭК способствовало увеличению внутрисосудистого объема в большей степени, чем Рингер лактат. Однако, начальное назначение ГЭК вызывало неконтролируемое кровотечение. При этом необходимо помнить, что использование больших объемов нормального солевого раствора связано с развитием метаболического ацидоза и острого повреждения почек. Безопасность гипертонических растворов до сих пор полностью не установлена.

Но есть и другие данные. Так, по результатам Simon TP, с соавт. [15] и некоторых других авторов, при сравнении с кристаллоидами все растворы ГЭК были более эффективными для поддержания объема плазмы, среднего артериального давления, системной и тканевой оксигенации.

В ослепленном, рандомизированном, контролируемом изучении, названное "Кристаллоиды против Гидроксиэтилкрахмала (CHEST), которое включает 7000 взрослых пациентов ОИТ, использование 6% ГЭК (130/0.4), по

сравнению с солевым раствором, не было связано со значительной разницей в частоте смерти в течение 90 дней (относительный риск, 1.06; 95% CI, 0.96–1.18; $P = 0.26$). Однако, использование HES было связано со значительным (на 21%) увеличением частоты почечной заместительной терапии. [19].

То есть результаты по сравнению волемических эффектов коллоидов и кристаллоидов остаются противоречивыми, хотя большинство клинических врачей часто видят более быстрый и стойкий волемический эффект коллоидных растворов по сравнению с кристаллоидными.

Так же некоторые авторы отмечают другие преимущества ГЭК по сравнению с кристаллоидами. Так, 6% раствор HES 130/0.4 был более эффективен, чем солевой раствор для профилактики повреждения, вызванного ишемией/реперфузией, при использовании в том же самом объеме [20]. Целенаправленная терапия коллоидами достоверно увеличивала микроциркуляторный кровоток и парциальное давление кислорода в ткани в здоровых и поврежденных отделах толстой кишки по сравнению с целенаправленной или рестриктивной терапией кристаллоидами [21]. Гемодилюция гидроксиэтилкрахмалом улучшила неврологические результаты ($P < 0.01$) и уменьшила объем инфаркта ($P < 0.01$) по сравнению с солевым раствором в контрольных группах, при этом, гемодилюция солевым раствором увеличивала объем инфаркта ($P < 0.05$ против контрольных групп). Показатели неврологического дефицита в группах ГЭК были достоверно ниже по сравнению с контрольной группой ($P < 0.05$) [22].

Таким образом, нельзя однозначно утверждать о безоговорочном преимуществе кристаллоидов по сравнению с коллоидами и пока трудно исключить коллоидные растворы из состава инфузионной терапии в определенной совокупности больных, поэтому, очень важным является вопрос о сравнении эффективности и безопасности растворов ГЭК с

альбумином и другими полусинтетическими коллоидами, и прежде всего с растворами желатины, так как растворы декстранов сейчас вообще не пользуются популярностью.

Сравнение безопасности и эффективности ГЭК по сравнению с альбумином и другими полусинтетическими коллоидами

В этой связи главным является вопрос, можно ли неблагоприятные результаты использования ГЭК экстраполировать на использование альбумина и других полусинтетических коллоидных растворов.

Альбумин расценивается как референтный коллоид, но его стоимость ограничивает его широкое использование. Хотя альбумин считается безопасным для использования в качестве раствора для реанимации у большинства пациентов в критическом состоянии и может применяться при раннем сепсисе, его использование связано с увеличенной смертностью среди пациентов с травмой мозга [2].

По данным Zampieri FG с соавт. [3], альбумин – единственный коллоидный раствор, который оказался безопасным, и его использование можно рассмотреть у пациентов с сепсисом и гипоальбуминемией. Однако, нет никаких здравых данных, чтобы рекомендовать рутинное назначение альбумина при сепсисе. Результаты, полученные Kheirabadi BS с соавт. [23], предполагают, что восполнение кровопотери человеческим альбумином меньше влияло на функцию коагуляции, уменьшало потерю крови и улучшило выживание по сравнению с полусинтетическими коллоидами.

Таким образом, человеческий альбумин можно рекомендовать для восполнения внутрисосудистого объема при гиповолемии и гипоальбуминемии кроме больных с черепно-мозговой травмой, хотя при значительной гиповолемии (< 25 г/л) следует рассмотреть вопрос о его применении и в этой группе больных. Основной проблемой остается его высокая цена.

Несколько исследований посвящено сравнению ГЭК с раствором желатина. Недавнее наблюдательное изучение поставило вопрос о риске острого повреждения почек, связанного с использованием раствора желатина [24]. Риск почечной заместительной терапии был больше после ГЭК и желатина примерно в одинаковой степени (оба $p < 0.001$) по сравнению с кристаллоидом. Объем переливаемой жидкости был выше в группе кристаллоидов и желатина по сравнению с ГЭК: 224 мл/кг – в группе кристаллоидов, 207 мл/кг – в группе желатина и 163 мл/кг – в группе ГЭК у пациентов, переносящих кардиальные операции [11]. Раствор ГЭК 130/0.42 и желатин в дозе 10 мл/кг у детей оказывали сопоставимые эффекты на коагуляцию, контролируемую тромбоэластографией. Периоперационное применение ГЭК 130/0.42 не изменяет коагуляцию в такой же степени как раствор желатины вне эффекта гемодилюции [25].

Гидроксиэтилкрахмал, но не желатин или декстран, достоверно ингибировал адгезию лейкоцитов и уменьшал повышенную экспрессию CD11b при реперфузионном повреждении [26].

Выбор коллоида (ГЭК 130/0.4 или желатина) не оказывает влияния на почечные параметры безопасности и результаты лечения у больных со сниженной почечной функцией после плановой операции на брюшной аорте. [27].

Тип в/в используемой жидкости не влияет на фибринолитическую активность у больных, которым выполняют большую ортопедическую операцию. Однако, в течение гиперфибринолиза, наличие растворов ГЭК или желатина способствует измельчению сгустка в большей степени, чем раствор Рингера лактата, поэтому сгустки, которые формируются в условиях переливания коллоидов, являются более слабыми и растворяются быстрее [28].

По данным Myburgh J. A. и Mythen M. G. [2], нет никаких свидетельств, чтобы рекомендовать использование других полу-

синтетических коллоидных растворов как предпочтительных по сравнению с ГЭК среди пациентов в отделении интенсивной терапии.

Таким образом, вряд ли растворы коллоидных растворов, может быть кроме альбумина, могут служить альтернативой ГЭК.

И все-таки, мы не можем не учитывать риск применения растворов ГЭК для большой группы больных. Поэтому считаем целесообразным руководствоваться мнением ведущих международных медицинских организаций. Так комитет по Оценке степени фармакологического риска (PRAC) Европейского медицинского агентства (ЕМА) 13 июня 2013 г. первоначально пришел к заключению, что применение растворов ГЭК должно быть приостановлено во всех совокупностях пациентов. С тех пор, PRAC проанализировал и рассмотрел новые свидетельства, которые не были доступны во время разработки начальной рекомендации, включая новые изучения. Впоследствии PRAC, на основе всех доступных до настоящего времени данных, рассматривает вопрос, может ли быть идентифицирована группа пациентов, у которых лечение ГЭК может быть полезным. Комитет пришел к заключению, что существуют явные доказательства увеличения риска повреждения почек и смертности у пациентов в критическом состоянии и септических пациентов, и что поэтому ГЭК больше не должны использоваться у этих пациентов. Однако PRAC согласился, что ГЭК могут использоваться у пациентов с гиповолемией, вызванной острой потерей крови, когда лечение альтернативными кристаллоидными растворами, как полагают, является недостаточным. PRAC признал потребность в разработке мер, направленных на минимизирование потенциальных рисков у этих пациентов, рекомендует, чтобы растворы ГЭК не использовались больше 24 ч, и подтверждает, что у пациентов с исходным или развившемся повреждением почек растворы ГЭК больше не должны применяться. Кроме

того, пациенты, которые получили ГЭК, должны наблюдаться в течение не менее 90 дней. PRAC так же просит, чтобы были проведены дальнейшие изучения по использованию этих средств при плановых операциях и у травмированных пациентов [29].

В заключение необходимо привести рекомендацию известных Европейских специалистов Jean-Louis Vincent и Daniel De Backer в 2013 г. [30], которые соответствуют рекомендациям PRAC и которыми следует руководствоваться в ближайшее время, пока не будут получены результаты будущих исследований:

- Вследствие риска повреждения почек и увеличения смертности растворы ГЭК больше не должны использоваться у пациентов с сепсисом, ожогами или находящихся в критическом состоянии.
- Растворы ГЭК должны использоваться только для лечения гиповолемии вследствие острой кровопотери, когда одни только кристаллоиды не дают нужного эффекта.
- Недостаточно долгосрочных данных о безопасности пациентов, переносящих операции, и у пациентов с травмой. Ожидаемая выгода от лечения должна быть тщательно взвешена против неуверенности относительно долгосрочной безопасности, и нужно рассматривать другие доступные варианты лечения. Дополнительные изучения будут выполнены по применению растворов ГЭК у пациентов с травмой и при плановых операциях.
- Растворы ГЭК должны использоваться в самой низкой эффективной дозе в течение самого короткого промежутка времени. Лечение должно контролироваться непрерывным гемодинамическим мониторингом, инфузию необходимо прекращать, как только удастся достигнуть адекватных гемодинамических целей.
- Растворы ГЭК противопоказаны при дисфункции почек или почечной заместительной терапии. Использование ГЭК должно быть

прекращено при перших признаках повреждения почек. Увеличенная потребность в почечной заместительной терапии может наблюдаться спустя 90 дней после назначения ГЭК. Почечная функция у всех пациентов должна проверяться после назначения ГЭК.

- Растворы ГЭК противопоказаны при тяжелой коагулопатии. При первых признаках коагулопатии инфузия раствора ГЭК должна быть прекращена. Параметры коагуляции крови должны быть тщательно проверены в случае их повторного назначения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Westphal GA. How to guide volume expansion in severe sepsis and septic shock patients? Possibilities in the real world. *Shock*, 2013;39 Suppl 1:38-41.
2. Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation Fluids. *N Engl J Med*, 2013;369:1243-51.
3. Zampieri FG, Park M, Azevedo LC. Colloids in sepsis: evenly distributed molecules surrounded by uneven questions. *Shock*, 2013;39 Suppl 1:42-9.
4. Finfer S, Liu B, Taylor C, et al. Resuscitation fluid use in critically ill adults: an international cross-sectional study in 391 intensive care units. *Crit Care*, 2010;14: R185.
5. Van Der Linden P, James M, Mythen M, Weiskopf RB. Safety of modern starches used during surgery. *Anesth Analg*, 2013;116(1):35-48.
6. Gattas DJ, Dan A, Myburgh J, et al; CHEST Management Committee. Collaborators (18) 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;39(4):558-68.
7. Gillies MA, 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;112(1):25-34.
8. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*, 2008;358:125-39.
9. Patel A, Waheed U, Brett SJ. Randomised trials of 6% tetrastarch (hydroxyethyl starch 130/0.4 or 0.42) for severe sepsis reporting mortality: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*, 2013;39(5):811-22.
10. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, 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 20;309(7):678-88.
11. Bayer O, Schwarzkopf D, Doenst T, et al. Perioperative fluid therapy with tetrastarch and gelatin in cardiac surgery--a prospective sequential analysis. *Crit Care Med*, 2013;41(11):2532-42.
12. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*, 2008;358:125-39.
13. Kozek-Langenecker SA, Jungheinrich C, et al. The effects of hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%) on blood loss and use of blood products in major surgery: a pooled analysis of randomized clinical trials. *Anesth Analg*, 2008;107(2):382-90.
14. Cabrales P, Tsai AG, Intaglietta M. Resuscitation from hemorrhagic shock with hydroxyethyl starch and coagulation changes. *Shock*, 2007;28(4):461-7.
15. Simon TP, Schuerholz T, Haugvik SP, 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 Anestesiol*, 2013;79(1):44-52.
16. Matharu NM, Butler LM, Rainger GE, et al. Mechanisms of the anti-inflammatory effects of hydroxyethyl starch demonstrated in a flow-based model of neutrophil recruitment by endothelial cells. *Crit Care Med*, 2008;36(5):1536-42.
17. Van Der Linden P, James M, Mythen M, Weiskopf RB. Safety of modern starches used during surgery. *Anesth Analg*, 2013;116(1):35-48.
18. Zaar M, Lauritzen B, Secher NH. Initial administration of hydroxyethyl starch vs lactated Ringer after liver trauma in the pig. *Br J Anaesth*, 2009;102(2):221-6.
19. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*, 2012;367:1901-11.
20. Inan N, Iltar S, Surer H. Effect of hydroxyethyl starch 130/0.4 on ischaemia/reperfusion in rabbit skeletal muscle. *Eur J Anaesthesiol*, 2009;26(2):160-50.
21. Kimberger O, Arnberger M, Brandt S, et al. Goal-directed colloid administration improves the microcirculation of healthy and perianastomotic colon. *Anesthesiology*, 2009;110(3):496-504.
22. Xiong L, Lei C, Wang Q, Li W. Acute normovolaemic haemodilution with a novel hydroxyethyl starch (130/0.4) reduces focal cerebral ischaemic injury in rats. *Eur J Anaesthesiol*, 2008;25(7):581-8.
23. Kheirabadi BS, Crissey JM, Deguzman R, J // Trauma. 2008;64(5):1218-28.
24. Bayer O, Reinhart K, Sakr Y, et al. Renal effects of synthetic colloids and crystalloids in patients with severe sepsis: a prospective sequential comparison. *Crit Care Med*, 2011;39:1335-42.4.
25. Osthaus WA, Witt L, Johanning K, Boethig D. Equal effects of gelatin and hydroxyethyl starch (6% HES 130/0.42) on modified thrombelastography in children. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2009;53(3):305-10.
26. Varga R, T?r?k L, Szab? A, et al. Effects of colloid solutions on ischemia-reperfusion-induced periosteal microcirculatory and inflammatory reactions: comparison of dextran, gelatin, and hydroxyethyl starch. *Crit Care Med*, 2008;36(10):2828-37.
27. Godet G, Lehot JJ, Janvier G, et al. Safety of HES 130/0.4 (Voluven(R)) in patients with preoperative renal dysfunction undergoing abdominal aortic surgery: a prospective, randomized, controlled, parallel-group multicentre trial. *Eur J Anaesthesiol*, 2008;25(12):986-94.
28. Mittermayr M, Streif W, Haas T, et al. Effects of colloid and crystalloid solutions on endogenous activation of fibrinolysis and resistance of polymerized fibrin to recombinant tissue plasminogen activator added ex vivo. *Br J Anaesth*, 2008;100(3):307-14.
29. 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.
30. Vincent Jean-Louis and De Backer Daniel. Circulatory Shock. *N Engl J Med*, 2013;369:1726-34.

Глумчер Ф.С., Сем'янків А.М., Стрепетова О.В.

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця

ОСТАННІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ЗАСТОСУВАННЯ РОЗЧИНІВ ГІДРОКСИЕТИЛКРОХМАЛЮ. ОГЛЯД СУЧАСНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Інфузійна терапія є важливим компонентом лікування практично всіх видів шоку і взагалі інтенсивної терапії. У статті обговорюються основні проблеми вибору розчинів для інфузійної терапії. Акцент робиться на застосуванні розчинів гідроксиетилкрохмалів (ГЕК). Автори наводять короткі історичні дані щодо розчинів для інфузійної терапії. Розглядають вплив молекулярної ваги розчинів ГЕК на несприятливі ефекти інфузійної терапії, проводять порівняння ГЕК з кристалоїдними розчинами, наводять різні дані про безпеку та ефективність ГЕК в порівнянні з альбуміном та іншими напівсинтетичними колоїдами. Також наводяться останні рекомендації щодо застосування цих розчинів у складі інфузійної терапії.

Ключові слова: інфузійна терапія, розчини гідроксиетилкрохмалів, показання, протипоказання, безпека.

Glumcher F.S., Semiankiv A.M., Strepetova E.V.

National Medical O.O.Bohomolets University

RECENT RECOMMENDATIONS ON THE USE OF HYDROXYETHYL STARCH SOLUTIONS. LITERATURE REVIEW

Infusion therapy is an important component of treatment of almost all kinds of shock and intensive care. In the article the basic problems of choice of solutions for infusion therapy are discussed. The emphasis is on the use of hydroxyethyl starch (HES) solutions. The authors provide a brief historical data regarding solutions for infusion therapy. The effect of HES solutions molecular weight on the adverse effects of infusion therapy comparing to crystalloid solutions are considered, various data on the safety and efficacy of HES compared to albumin and other semi-synthetic colloids are reviewed. Also the latest recommendations on the use of these solutions as a part of infusion therapy are provided.

Keywords: infusion therapy, hydroxyethyl starch solutions, indications, contraindications, safety.