

О. Т. Прасмыцкий, С. С. Грачев

## К ВОПРОСУ О ПЕРЕЛИВАНИИ КОЛЛОИДНЫХ РАСТВОРОВ ПРИ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

*Широко представлен анализ и стратегия назначения препаратов для инфузионной терапии. Приводится классификация инфузионных средств в зависимости от их предназначения. Авторы проводят анализ показаний, противопоказаний и побочных эффектов коллоидных растворов с учетом современных тенденций медицинской науки и практики, подробно описываются отдельные лекарственные препараты и их формы выпуска.*

*По данным литературных источников, рассматривается целесообразность назначения препаратов гидроксипроксиэтилкрахмала с учетом качественных и количественных характеристик, а также рекомендации европейского общества интенсивной терапии по применению коллоидов.*

**Ключевые слова:** инфузионная терапия, коллоидные растворы, декстраны, гидроксипроксиэтилкрахмал, сепсис.

**O. T. Prasmytski, S. S. Gratchev**

### ON THE QUESTION OF TRANSFUSION COLLOIDS

*This literature review presents an analysis and strategy of prescribing for infusion therapy and their classification, depending on their destination. The authors conducted an analysis of indications, contraindications and side effects of colloidal solutions with modern trends in medical science and practice, describes in detail the individual drugs and their release forms. According to the literature, is considered the advisability of appointing HES considering qualitative and quantitative characteristics, as well as the recommendations of the European Society of Intensive Care for the application of colloids.*

**Key words:** infusion therapy, colloidal solutions, dextrans, hydroxyethyl starch.

Парентеральное внутрисосудистое введение крови, ее компонентов и препаратов, кровезаменителей, растворов лекарственных и диагностических средств имеют важнейшее значение в процессе лечения многих патологических состояний: при хирургических заболеваниях, в интенсивной терапии, анестезиологии, акушерстве и гинекологии, педиатрии и др. Предупреждение и коррекция водно-электролитных и метаболических нарушений является одной из задач инфузионной терапии наряду с восстановлением внутрисосудистого объема, что эквивалентно принятым в англоязычной литературе понятиям «жидкостное возмещение» и «объемное возмещение» [8–10].

Инфузионная терапия является серьезным инструментом анестезиолога-реаниматолога и может дать оптимальный лечебный эффект только при соблюдении двух неперемных условий: врач должен четко понимать цель применения препарата и иметь представление о механизме его действия [6, 7].

**История развития инфузионной терапии.** Появление инфузионных сред в арсенале лекарственных препаратов дало мощный толчок и открыло новую эру в развитии и медицине. Известно,

что первые внутривенные вливания растворов поваренной соли и подкисленной воды были сделаны еще в 1831 г. пациентам холерой, о чем свидетельствует публикация английского врача Т. Latta в журнале «Lancet». 10 июля 1881 года Landerer успешно провел вливание больному «физиологического раствора поваренной соли», обеспечив бессмертие этой инфузионной среде, с которой мировая медицинская практика вошла в XX век – век становления и развития инфузионной терапии. Особое значение в решении проблем трансфузиологии сыграли синтетические коллоидные плазмозаменяющие растворы на основе поливинилпирролидона и декстрана. Последующие четверть века были эрой безраздельного господства декстрановых кровезаменителей. В 1962 году началось клиническое внедрение растворов гидроксипроксиэтированного крахмала (ГЭК) (Thompson, Britton и Walton), однако настоящий расцвет эры ГЭК происходит только к концу 20-го столетия [2, 7].

Быстрое развитие науки и техники, особенно заметное в последние 10–12 лет позволяет надеяться на скорое появление идеальной инфузионной среды, сбалансировано и органично совмещающей в себе все жизненно важные свойства человеческой крови.

### Классификация инфузионных растворов

Инфузионные растворы – это лекарственные препараты на водной основе, применяемые для парентеральной терапии с целью восполнения и поддержания водно-электролитного баланса и обеспечения оптимального метаболизма организма. Существуют различные классификации инфузионных растворов. Согласно классификации все инфузионные растворы делятся на следующие виды [1–3]:

1. *Объемозамещающие растворы (плазма-заменители и кровь)*. Основная цель их применения – быстрое восстановление плазматического и глобулярного объемов, улучшение реологии крови.

2. *Базисные инфузионные растворы глюкозы и электролитов*. Применяются для поддержания водно-электролитного баланса.

3. *Корректирующие инфузионные растворы*, в том числе молярные растворы электролитов и гидрокарбоната натрия, предназначенные для коррекции нарушений гидроионного и кислотно-щелочного баланса.

4. *Растворы диуретиков*. Основная цель их применения – восстановление диуреза, предупреждение почечной недостаточности и детоксикация.

5. *Растворы переносчики кислорода (перфторан, мафусол)*, увеличивающие кислородную емкость крови и нормализующие нормальный кислородный режим организма и метаболизм.

6. *Средства парентерального питания*, являющиеся субстратами для энергообеспечения.

По механизму лечебного действия они делятся на следующие группы (таблица 1):

Таблица 1. Классификация кровезаменителей

Типы кровезаменителей	Препараты
Гемодинамические	Декстраны (полиглюкин, реополи-глюкин), производные желатина (желатиноль, гелофузин), гидрокси-этилкрахмалы-ГЭК (волювен, вено-фундин, волекам, гемохес, HAES-стерил, рефортан, рефортан-плюс, стабизол), производные полиэтиленгликоля (полиоксидин)
Дезинтоксикационные	производные низкомолекулярного поливинил-пирролидона (гемодез, неогемодез, глюконеодез) и поливинилового спирта (полидес)
Регуляторы водно-солевого и кислотно-основного состояния	солевые растворы (растворы натрия хлорида 0,9%, Рингера, Дарроу, лактасоль, плазмалит 148, плазмалит 148 с 5% глюкозой, дисоль, ацесоль, трисоль, хлосоль, квартасоль, мафусол, натрия хлорид 7,5% и 10%, натрия гидрокарбонат 4,2% и 8,4%)
Инфузионные антигипоксанты	мафусол, полиоксифумарин, реамбе-рин
Кровезаменители с функцией переноса кислорода	растворы гемоглобина (геленпол), эмульсии перфторуглеродов (перфторан)
Кровезаменители для «малообъемной реанимации»	гипертонический раствор натрия хлорида 7,2–7,5%, гипер HAES, венофундин плюс
Препараты для парентерального питания	Белковые гидролизаты (аминокровин, инфузамин), смеси аминокислот (аминоплазмаль, аминостерил, аминостерил гепа, аминостерил нефро, вамин, инфезол 40), жировые эмульсии (липофундин МСТ/ЛСТ, липовенос, интралипид, инфузоли-пол), растворы углеводов и спиртов (глюкоза, фруктоза)

### Объемозамещающие растворы

Восполнение объема крови означает коррекцию основной причины гиповолемии и связанной с ней сердечно-сосудистой недостаточности. При восстановлении нормального венозного возврата увеличивается кровенаполнение сердечных полостей и сердечный выброс. Одновременно с подъемом АД увеличивается тканевая перфузия, улучшаются метаболические процессы в тканях. В связи с этим особое значение имеют кровезаменители гемодинамического действия, т. е. коллоидные объемозамещающие среды, важнейшими из которых являются растворы декстрана, желатина и крахмала. Ряд свойств этих препаратов позволяет широко применять их в клинике: хорошая объемозамещающая способность, сохранность, отсутствие антигенных свойств и токсичности, разрушение и полное выведение из организма. Биологическое действие объемозамещающих растворов зависит от силы связывания воды и длительности пребывания коллоидных частиц в сосудистом русле. Чем

выше молекулярная масса, тем дольше раствор находится в сосудистом русле. Чем выше концентрация раствора, тем более выражено его «экспандерное» действие [4, 5, 8, 9].

К плазмозаменителям гемодинамического действия относятся инфузионные среды, изготовленные на основе природных и искусственных коллоидов [10–13].

**Искусственные коллоидные растворы.** Различают коллоидные растворы, изготовленные на основе декстрана, желатина, гидроксиэтилированного крахмала (ГЭК) и полиэтиленгликоля [3, 15, 18, 22].

**Декстран** – водорастворимый высоко-молекулярный полисахарид, построенный из остатков глюкозы. Нативный декстран не пригоден для использования в качестве плазмозамещающего средства, так как имеет очень большую молекулярную массу (ММ), значительную вязкость, обладает токсическим действием и изменяет иммунореактивные свойства организма. С целью снижения ММ

декстран подвергается частичному гидролизу. По этому критерию плазмозамещающие средства на основе декстрана делят на две основные группы: низкомолекулярные декстраны (ММ 30000–40000); среднемолекулярные декстраны (ММ 50000–70000).

Декстран со средней ММ 50000 удаляется, в основном почками. 6% раствор декстрана с ММ 60000–75000 вызывает объемный эффект до 130% продолжительностью объемного действия 4–6 ч. Максимальная суточная доза составляет 1,2 г декстрана (или 20 мл раствора) на 1 кг веса в сутки. 10% раствор декстрана с ММ 40000 вызывает объемный эффект до 175% продолжительностью объемного действия 3–4 ч. Максимальная суточная доза составляет 1,5 г декстрана (или 15 мл раствора) на 1 кг веса в сутки.

Препараты на основе декстрана оказывают значительное отрицательное воздействие на систему гемостаза, причем степень этого воздействия прямо пропорциональна ММ и полученной дозе декстрана. Это объясняется тем, что обладая «обволакивающим» действием, декстран блокирует адгезивные свойства тромбоцитов и снижает функциональную активность свертывающих факторов. При этом уменьшается активность факторов II, V и VII. Ограниченный диурез и быстрое выделение почками фракции декстрана с ММ 40000 вызывает значительное повышение вязкости мочи, в результате чего происходит развитие осмотического нефроза, снижение гломерулярной фильтрации вплоть до анурии. Примерно у 60–70% пациентов на фоне применения декстрана сохраняется вероятность образования иммунных комплексов, как следствие реакции антиген-антитело. Учитывая данное обстоятельство, для целенаправленной профилактики анафи-лактоидных/анафилактических реакций при введении препаратов на основе декстрана, проводится биологическая проба. Следует отметить, что к началу 2000-х гг. декстраны почти полностью были вытеснены растворами ГЭК [14, 16].

**Полиглюкин** представляет собой 6% раствор среднемолекулярной фракции гидролизованного декстрана с добавлением 0,9% хлорида натрия, который оказывает плазмозамещающее, противошоковое действие.

Полиглюкин применяют в качестве лечебного и профилактического средства при шоке, развившемся в результате травмы, острой кровопотере, гиповолемии, интоксикации, сепсиса.

Вводится внутривенно, струйно и капельно. Дозы и скорость устанавливаются в зависимости от состояния пациента. Детям препарат назначается в дозе 10–15 мл/кг массы тела. Для предупреждения развития реакции через 1 минуту после начала капельного вливания полиглюкина делают перерыв на 2–3 мин. Если реакция не наступила – инфузию продолжают.

Абсолютных противопоказаний к применению полиглюкина нет. Обволакивающее действие дек-

страна на тромбоциты также может спровоцировать кровотечение. Полиглюкин противопоказан при черепно-мозговой травме, протекающей с повышением внутричерепного давления, а также во всех других случаях, где противопоказано внутривенное введение больших доз жидкости, при высоком артериальном давлении.

**Реополиглюкин** – 10% коллоидный раствор декстрана со средней ММ 30000–40000. Осмоларность препарата на 0,9% растворе хлорида натрия 308 мосм/л и 667 мосм/л если препарат на 0,9% растворе натрия хлорида с глюкозой. Препарат оказывает выраженное противошоковое действие, увеличивая ОЦК. Наряду с этим, обладает антиагрегантными свойствами – дезагрегирует форменные элементы крови и поэтому назначается при нарушениях микроциркуляции.

Реополиглюкин назначается для улучшения капиллярного кровотока с целью профилактики и лечения травматического, операционного и ожогового шока; для улучшения артериального и венозного кровообращения с целью профилактики и лечения тромбозов, тромбозов, тромбозов, эндартериита, болезни Рейно.

При нарушении капиллярного кровотока (различные формы шока) вводят внутривенно капельно от 400 до 1000 мл препарата в течение 30–60 минут, при необходимости количество препарата может быть увеличено до 1500 мл. У детей при различных формах шока реополиглюкин вводят из расчета 5–10 мл/кг, доза может быть увеличена при необходимости до 15 мл/кг.

В отдельных случаях наблюдаются аллергические реакции, поэтому индивидуальную чувствительность на препарат проверяют биологической пробой, как и при введении других декстранов ПЗС.

Реополиглюкин нельзя назначать больным с хроническими заболеваниями почек, а также больным которым противопоказано введение больших количеств жидкости (отек легких, недостаточность кровообращения, анурия).

**Реомакродекс** – плазмозамениитель на основе декстрана с ММ 40000. Показания сходные с полиглюкином и реополиглюкином.

При нарушении микроциркуляции вследствие шока или других причин вводится внутривенно капельно от 500–1000 мл (10–20 мл/кг), в течение тех же суток можно дополнительно ввести еще 500 мл препарата. При нарушениях кровообращения – внутривенно капельно от 500–1000 мл первый день, следующий день и каждый второй день в течение 2 недель по 500 мл. С целью профилактики тромбозов в первый день 500–1000 мл во второй день повторная инфузия 500 мл в течение 4–6 часов.

**Реакции и осложнения:** чувство жара, озноб, лихорадка, тошнота, кожная сыпь, возможны анафилактические реакции с развитием гипотонии и сосудистого коллапса, олигурия.

### Плазмозаменители на основе желатина

Плазмозаменители на основе желатина оказывают относительно слабое влияние на систему гемостаза. Известно, что они замедляют тромбообразование и подавляют агрегацию тромбоцитов. Введение раствора желатина приводит к увеличению диуреза, но не вызывает нарушений функции почек даже при повторном введении. Растворы желатина имеют ограниченную продолжительность объемного действия, что обусловлено тем, что их ММ приблизительно равна 35000 и концентрация 3,0–5,5%. Растворы желатина рекомендуют использовать при врожденных коагулопатиях, при развитии у пациентов выраженных нарушений системы свертывания крови, при тяжелых поражениях почек, а также для коррекции волевических расстройств, в том числе и при шоке. Считается, что современные растворы желатина оказывают минимальное влияние на коагуляционные свойства плазмы [17, 18].

**Желатиноль** представляет собой 8% раствор частично гидролизованного желатина. Желатиноль не токсичен, апирогенен, не вызывает антигенных реакций, не приводит к агглютинации эритроцитов. Применяют при гиповолемическом шоке, используется как средство восстановления гемодинамики при тяжелых кровопотерях.

Препарат вводят внутривенно (капельно или струйно) как однократно, так и повторно. Общая доза инфузии до 2000 мл.

Не показано при острых заболеваниях почек.

**Гелофузин** – относительно новый препарат, представляющий собой сукцинированный желатин (модифицированный жидкий желатин). Состав: 1000 мл раствора для инфузии содержат: сукцинированный желатин 40,0 г, средняя ММ 30000, средневзвешенная ММ 23200, натрия хлорид 7,01 г, натрия гидроксид 1,36, вода для инъекций до 1000 мл, натрий 154 ммоль/л, хлорид 120 ммоль/л. Длительность объемного эффекта 3–4 часа. Препарат стал очень популярен в последние 3–5 лет в связи с ограничениями к применению препаратов на основе ГЭК.

**Показаниями к применению** являются: профилактика и лечение абсолютной и относительной гиповолемии (например, вследствие геморрагического или травматического шока, периоперационной потери крови, ожогов, сепсиса); профилактика гипотензии (например, в связи с проведением эпидуральной или спинальной анестезии); гемодилюция; экстракорпоральное кровообращение. *Гелофузин не следует применять* в случаях известной гиперчувствительности к желатину, гиповолемии, гипергидратации, тяжелой сердечной недостаточности, серьезного нарушения свертываемости крови. Применять с осторожностью в случаях гипернатриемии, так как с гелофузином дополнительно вводятся ионы натрия; в состоянии дегидратации,

так как в этом случае в первую очередь требуется коррекция водно-электролитного баланса; при заболеваниях, связанных с нарушением системы коагуляции, в связи с тем, что введение геллофузина приведет к разбавлению факторов свертывания крови; при почечной недостаточности, поскольку обычный путь выведения может быть нарушен; при хронических заболеваниях печени, при которых нарушается синтез альбумина и факторов коагуляции, а введение коллоидного раствора приведет к дальнейшему их разбавлению.

Вводится внутривенно. Первые 20–30 мл Гелофузина должны вводиться медленно и под тщательным наблюдением.

Препарат несовместим с жировыми эмульсиями, барбитуратами, миорелаксантами, антибиотиками, глюкокортикостероидами. Совместим с растворами электролитов, углеводов, цельной кровью.

Отсутствуют подтверждения каких-либо эмбриотоксических воздействий Гелофузина. Хотя и использование у беременных должно быть ограничено. Отсутствуют данные по проникновению Гелофузина в материнское молоко.

### Препараты гидроксиэтилкрахмала (ГЭК)

В последние годы нашли широкое распространение кровезаменители растительного происхождения, созданные на ГЭК. ГЭК – природный полисахарид, получаемый из амилопектинового крахмала и состоящий из полимеризованных остатков глюкозы. Исходным сырьем для получения ГЭК служат зерна кукурузы восковой спелости, а так же картофель. Эти препараты нетоксичны, не оказывают отрицательного воздействия на коагуляцию крови и не вызывают аллергических реакций. Они имеют тесное структурное родство с гликогеном. Что объясняет высокую переносимость ГЭК организмом. Способны расщепляться с освобождением не замещенной глюкозы. В отличие от декстранов молекулярная масса ГЭК значительно больше. По гемодинамическому и противошоковому действию растворы крахмала схожи с декстранами. Продолжительность циркуляции и волевические свойства ГЭК зависят от молекулярной массы и степени замещения [19–21].

По молекулярному весу ГЭК разделяют на высокомолекулярные (450–670 кДа – препараты второго поколения), средне-молекулярные (130–200 кДа – препараты третьего поколения) и низкомолекулярные (70 кДа и менее – препараты первого поколения). Более значимой является классификация по молярному замещению: высокозамещенные – с молярным замещением 0,62–0,75, среднезамещенные – с молярным замещением около 0,5 и низкозамещенные – молярное замещение 0,4 и менее. Чем выше молярное замещение, тем медленнее препарат выводится из организма. При степени замещения равной 0,7 полупериод выведения пре-

парата до двух суток, при 0,6–10 часов при 0,4 еще меньше. Коллоидное действие 6% ГЭК сходно с таковым человеческого альбумина. Молекулярная масса различных растворов ГЭК представлена препаратами с ММ от 170 000 (волекам) до 450 000 (плазмастерил). Чем меньше ММ, тем меньше время циркуляции препарата в плазме. Данное обстоятельство следует учитывать при выборе конкретного препарата на основе ГЭК для проведения целенаправленной инфузионной терапии. Одной из причин длительной задержки ГЭК в сосудистом русле, является его способность образовывать комплекс с амилазой, вследствие чего получается соединение с большей относительной ММ.

В настоящее время разработаны и широко применяются, особенно за рубежом, растворы (3%, 6%, 10%) среднемoleкулярного ГЭК с ММ 200 000 и степенью замещения 0,5. Повышение коллоидной концентрации способствует усилению начального эффекта объема. Благодаря среднемoleкулярному характеру коллоида можно не опасаться значительного гиперонкотического эффекта. В силу специфических реологических и антитромботических свойств эти среды оказывают положительное влияние на микроциркуляцию, плазматическое свертывание, не увеличивая опасности кровотечения. Следует отметить, что все препараты ГЭК вызывают снижение коагуляционных свойств плазмы за счет эффекта разведения. Кроме того, с увеличением молекулярной массы возрастает опасность нарушения почечной функции в связи с развитием осмотического нефроза (аналогичный эффект характерен и для декстранов).

В ходе мультицентровых рандомизированных исследований было установлено, что большинство препаратов на основе ГЭК влияют на систему коагуляции [19–23]. Это влияние связано со снижением концентрации факторов коагуляции при разведении, а также со снижением адгезивных свойств. Считается, что современные препараты типа HES (130/0,4), HES (130/0,42 – здесь и далее первая цифра – молекулярная масса в кДа, вторая – степень замещения) – по отношению к препаратам старших поколений HES (200/0,5; 450/0,5; 70/0,5), имеют минимальное влияние на функцию тромбоцитов, что подтверждается результатами тромбоэластограммы. Клинически обнаружено снижение кровотечений во время операций при использовании HES (130/0,4) [27–29].

Препараты ГЭК влияют на функцию почек в зависимости от молекулярной массы, уровня очищения препарата, использованной дозы и периода введения. В разных многоцентровых рандомизированных исследованиях было показано, что HES у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком был независимым фактором повреждения почек с механизмом осмотического нефроза [31]. Данные работы относились к препаратам старого поколения (высокомолекулярным). Новое поколе-

ние HES (130/0,4) не увеличивает риск повреждения почек. Это подтверждено наблюдением за пациентами с почечной недостаточностью средней степени (клиренс креатинина 50,6 мл/1,73 м<sup>2</sup>). Таким образом, нельзя сравнивать препараты разных поколений, т. к. известно, что новые препараты более безопасны. В группе пациентов с нормально функционирующими почками HES (200/0,5; 70/0,5; 130/0,4) можно использовать без проблем. Препаратом выбора у пациентов с почечной недостаточностью и у кардиохирургических пациентов является HES (130/0,4), т. к. нет убедительных данных, свидетельствующих об отрицательном влиянии на функцию HES третьего поколения. Среди известных препаратов ГЭК, препарат типа HES (130/0,4) является наиболее безопасным, однако достаточного количества исследований для подтверждения отсутствия нефротоксичности нет [24–26].

Т. к. большинство препаратов ГЭК содержат хлорид натрия, то существует риск развития гиперхлоремического ацидоза при переливании больших объемов растворов.

**ХАЕС-стерил** выпускается в виде 6% и 10% растворов ГЭК с ММ 200000. ХАЕС-стерил 6% – 6% раствор ГЭК (200/0,5 = пентакрахмал) в изотоническом растворе натрия хлорида. Имеет растительное происхождение: получают из кукурузного крахмала, сходство с гликогеном человека. 100% эффект возмещения ОЦК (плато-эффект) через 3–4 часа после введения.

**Показания.** Возмещение объема плазмы при хирургических вмешательствах; лечение и профилактика гиповолемии и шока (в том числе при кровотечении, острой травме, сепсисе, ожогах); терапевтическое разведение крови (гемодилюция), в том числе при нарушении периферического и мозгового кровообращения.

**Вводится внутривенно.** Из-за возможных анафилактических реакций первые 10–20 мл следует вводить медленно. При геморрагическом шоке препарат вводят со скоростью до 20 мл/кг/ч. У детей до 10 лет скорость инфузии не должна превышать 15 мл/кг/ч. Продолжительность и объем лечения зависят от продолжительности и степени гиповолемии. Суточная доза обычно составляет 500–1000 мл. Максимальная суточная доза для лиц без почечной патологии 33 мл/кг веса тела в день, что соответствует 2,0 г ГЭК на кг веса в день.

**ХАЕС-стерил 10%.** – 10% раствор ГЭК (200/0,5 = пентакрахмал) в изотоническом растворе натрия хлорида. 145% эффект замещения через 3–4 часа после введения (плато-эффект). Показания аналогичны с 6% раствором.

**Способ применения и дозы.** Суточная доза и скорость инфузии зависят от объема кровопотери и гематокрита. Обычно 500 мл вливают в течение 4–6 ч (125–83 мл/ч), а 1000 мл – в течение 8–12 ч. Гемодилюцию (гиперволемическую или нормоводемическую) с применением ХАЕС-стерила 10% реко-

мендуется проводить ежедневно, делая промежутки 7–10 дней. Максимальная суточная доза 20 мл/кг, что соответствует 2,0 г ГЭК на кг веса тела в день.

**Реакции и осложнения.** Тяжесть побочных реакций менее выражена, чем при инфузии плазмозамещающих средств на основе декстрана. Возможны анафилактикоидные реакции в виде субъективных недомоганий (боль в спине, тошнота, рвота, сердцебиение) нарушение кровообращения, шока и бронхоспазма. При введении больших доз препарат оказывает влияние на систему свертывания крови. При длительном ежедневном применении в средних (500 мл/сут) и высоких (1000 мл/сут) дозах может возникать кожный зуд трудно поддающийся лечению.

**Противопоказания.** Выраженная патология функции почек, нарушения в системе гемостаза, тяжелая сердечная недостаточность застойного генеза, первый триместр беременности.

**Волювен** – 6% раствор ГЭК (ГЭК 130/0,4) в изотоническом растворе натрия хлорида. Относится к препаратам ГЭК третьего поколения. В настоящее время в РБ выпускаются аналоги под названиями «Гидроксиэтилкрахмал». 1 литр содержит поли (0–2-гидроксиэтил) крахмал 60,00 г/100,00 г, степень замещения 0,38–0,45, средний молекулярный вес 130.000 Дальтон) натрия хлорид 9,00 г, Na 154 ммоль, Cl 154 ммоль, теоретическая осмолярность 308 мосм/л, pH 3,5–5,5, Титрация кислоты <1,0 ммоль NaOH/л. Другие компоненты вода для инъекции соляная кислота гидрохлорид натрия. 100% волемический эффект (плато-эффект 4 часа). Минимальное влияние на систему гемостаза по сравнению с другими ГЭК. Высокая эффективность по влиянию на макро- и микроциркуляцию, улучшение оксигенации тканей. Полное выведение почками. Терапевтический эффект до 6 часов.

**Показания.** Лечение и профилактика гиповолемии любой степени тяжести и гиповолемического шока, включая массивную кровопотерю; острая нормоволемическая гемоделиция для уменьшения введения донорской крови при хирургических вмешательствах; терапевтическая гемодилюция [30].

**Противопоказания.** Гипергидратация, аллергия к крахмалу, почечная недостаточность с олигурией или анурией, пациенты, получающие диализное лечение, внутричерепное кровоотечение, тяжелая гипернатриемия и тяжелая гиперхлоремия.

**Побочные эффекты.** В очень редких случаях препарат может вызывать анафилактикоидные реакции. Зуд после длительного введения в высоких дозах известен как нежелательный эффект ГЭК. В высоких дозах дилуционный эффект может вести к значимому разведению компонентов крови таких как факторы коагуляции и белки плазмы и уменьшать гематокрит.

**Способ применения и дозы.** Длительная внутривенная инфузия: начальную дозу 10–20 мл нужно вводить медленно. Суточная доза и скорость

инфузии зависят от кровопотери, поддержания или восстановления гемодинамики и от разведения крови (гемодилюции). Максимальная суточная доза составляет 50 мл/кг массы тела в сутки.

**Венофундин** – 6% раствор ГЭК 130/0,4 в изотоническом растворе натрия хлорида. Состав: 1000 мл венофундина содержат: ГЭК 60,0 г, средняя молекулярная масса 130 000 Дальтон, степень молярного замещения 0,42, натрия хлорид 9,0 г; вспомогательные вещества: вода для инъекций до 1000 мл, натрий 154 ммоль/л, хлорид 154 ммоль/л. Теоретическая осмолярность 309 мОсм/л, pH 4,0–6,5. Венофундин является изоонкотическим раствором. Волемический эффект в результате изоволемического введения продолжается, как минимум, 6 часов.

**Показания к применению.** Аналогичны, как для любых препаратов ГЭК (130/0,4).

**Противопоказания.** Гипергидратация, включая отек легких; хроническая сердечная недостаточность; почечная недостаточность с олигурическим или анурическим синдромом; выявленная сенсibilизация к ГЭК; внутричерепные кровоотечения; выраженные гипернатриемия и гиперхлоремия; выраженная печеночная недостаточность.

С особой осторожностью следует применять у пациентов с печеночной недостаточностью; при нарушениях свертывания крови, особенно при гемофилии и выявленной или подозреваемой болезни Вилебранда. При беременности и лактации Венофундин назначается при беременности только в тех ситуациях, когда потенциальная польза от использования препарата у матери превышает возможный риск для плода (особенно в первом триместре). Отсутствуют данные по использованию данного препарата у кормящих матерей.

**Способ применения и дозы.** Максимальная суточная доза Венофундина не должна превышать 50 мл/кг массы тела, что соответствует 3 г ГЭК/кг/сутки (около 3500 мл/сутки при массе тела в 70 кг). Максимальная скорость введения зависит от клинической ситуации. В острой стадии шока рекомендуется скорость введения до 20 мл/кг массы тела в час, что соответствует 0,33 мл/кг массы тела в минуту (1,2 г ГЭК на кг массы тела в час). В критической ситуации возможно быстрое введение 500 мл раствора (под давлением).

**Побочные эффекты.** Наиболее часто возникающие побочные эффекты напрямую связаны с основными эффектами растворов ГЭК и дозой препарата.

**Рефортан** – 6% раствор ГЭК 200/0,5 в изотоническом растворе натрия хлорида. Это представитель ГЭК второго поколения, обладающий всеми недостатками ГЭК с ММ > 130 кДа. Состав: 1000 мл раствора содержат: ГЭК 60,0 г, средняя молекулярная масса 200 000 Дальтон, степень молярного замещения 0,5, натрия хлорид 9,0 г; вода для инъекций до 1000 мл. Теоретическая осмолярность 303 мОсм/л, pH 4,0–7,0.

**Рефортан N плюс** – 10% раствор ГЭК в изотоническом растворе натрия хлорида. Средняя молекулярная масса 200 000 Дальтон, степень молярного замещения 0,45–0,55.

**Показания к применению.** Восполнение объема плазмы крови при гиповолемическом шоке в связи с ожогами, травмами, операциями, интоксикациями.

**Противопоказания.** Гиперволемиа, гипергидратация, тяжелая застойная сердечная недостаточность, почечная недостаточность, повышенная чувствительность к ГЭК.

**Способ применения и дозы.** При замещении объема крови среднесуточная доза 250–1000 мл. В исключительных случаях 20 мл/кг/сутки.

**Стабизол** – 10% раствор ГЭК 450/0,7 в изотоническом растворе натрия хлорида. Состав: 1000 мл раствора содержат: ГЭК 60,0 г, средняя молекулярная масса 450 000 Дальтон, степень молярного замещения 0,7, натрия хлорид 9,0 г; вода для инъекций до 1000 мл. Теоретическая осмолярность 300 мОсм/л, pH 4,0–7,0. Следует отметить, что препарат был изъят из производства фирмой производителем ввиду несоответствия молекулярной массы заявленной. Кроме того, высокомолекулярные ГЭК вообще ограничены к применению в ряде стран.

**Препараты на основе поливинилпирролидона** практически исключены из клинической практики ввиду выраженного токсического действия на ретикуло-эндотелиальную систему организма.

#### **Препараты, обладающие дезинтоксикационным действием**

**Реамберин** – детоксицирующее средство. Состав: N-(1-дезоксид-D-глюцитол-1-ил)-N-метил-аммония, натрия сукцинат (1,5%), натрия хлорид (0,6%), калия хлорид (0,03%), магния хлорид (0,012%). Обладает антигипоксическим и антиоксидантным действием, оказывая положительный эффект на аэробные процессы в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая энергетический потенциал клеток. Препарат активирует ферментативные процессы цикла Кребса и способствует утилизации жирных кислот и глюкозы клетками, нормализует кислотно-щелочной баланс и газовый состав крови. Обладает умеренным диуретическим действием.

Применяют у взрослых и детей с момента рождения с целью интенсивной терапии и реанимации при: синдроме интоксикации (инфекционные заболевания, хирургические инфекции, отравления); гипоксических состояниях; травмах.

Вводится только внутривенно капельно со скоростью не более 90 кап./мин (4–4,5 мл/мин) взрослым до 800 мл в сутки. Детям препарат вводится из расчета 10 мл/кг массы тела 1 раз в сутки со скоростью не более 60 кап./мин (3 мл/мин). В зависимости от степени выраженности симптомов интоксикации и тяжести заболевания курс ле-

чения составляет от 2 до 12 дней. Особые указания. Для максимальной стимуляции клеточного дыхания и утилизации кислорода тканями рекомендуется сочетание Реамберина с метаболическими антигипоксантами в общепринятых дозах. Возможно использование как базисного раствора для капельного введения антибиотиков, диуретиков, метаболических, гормональных препаратов, цитостатиков.

#### **Выводы**

Консенсус европейского общества интенсивной терапии по применению коллоидов 2012 установил следующие показания для назначения [21]:

1. ГЭК с массой 200 и более кДа, со степенью замещения > 0,4 не рекомендуются при лечении пациентов с сепсисом (1 В), а также при высоком риске развития почечной недостаточности (возраст, сепсис, кардиохирургия, применение радиологического контраста) – уровень доказательности 1 С.

2. Считается, что применение ГЭК 130/0,4 при сепсисе, кровопотере повышает угрозу развития почечной недостаточности – их назначают только в конкретных ситуациях, а не в качестве стандартной процедуры (2 С).

3. Предложено не назначать альбумин и синтетические коллоиды при ЧМТ, когда существует риск внутричерепного кровоизлияния (1 С).

4. Указывается на возможность использования альбумина в период выхода из септического шока (2 В).

5. Предложено не применять растворы желатина у пациентов с риском развития почечной недостаточности (2 С), и не рекомендуется использовать растворы желатина и ГЭК у доноров органов (1 С).

6. Рекомендованная доза ГЭК 200: 10 мл/кг, суммарная – 10–30 мл/кг. Для ГЭК 130 рекомендованная доза – 10–15 мл/кг, суммарная 15–50 мл/кг.

Ввиду неоднозначности приведенных в статье данных, вопрос и назначении коллоидных инфузионных растворов по-прежнему остается актуальным и требует дополнительного изучения.

#### **Литература**

1. Андреев, А. А., Пиковский В. Ю., Лукин М. С. Опыт использования 6% ГЭК 130/0,4 Волювена в практике скорой медицинской помощи // Вестник интенсивной терапии. – 2007. – № 3.

2. Беляев, А. В. Выбор препарата для коррекции гиповолемии: кристаллоидно-коллоидная и коллоидно-коллоидная дилемма // Мистецтво лікування. – 2004. – № 7(13).

3. Буланов, А. Ю. Гидроксиэтилкрахмалы и гемостаз: современные аспекты проблемы // Хирургия. – 2008. – № 3.

4. Буланов, А. Ю. Эволюция коллоидных плазмозаменителей // Вестник Городского научного общества терапевтов. – 2006. – № 13.

## Обзоры и лекции

5. Глумчер, Ф. С., Крейдич С. А. Влияние коллоидов на гемостаз: больше вопросов, чем ответов // Медицина неотложных состояний. – 2007. – № 5(12).
6. Зильбер, А. П. Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии. – М.: Медицина, 1984.
7. Зильбер, А. П. Медицина критических состояний: общие проблемы Этюды критической медицины, т. 1. – Петрозаводск: Изд-во Петр. ГУ, 1995. – 360 с.
8. Лебедева, Р. Н. Современные методы оценки гемодинамики в условиях отделения интенсивной терапии // Анестезиология и реаниматология. – 1989. – № 4. – С. 3–9.
9. Лебединский, К. М. Анестезия и системная гемодинамика. – СПб.: Человек, 2000. – 200 с.
10. Лынев, С. Н. и соавт. Определение объема циркулирующей крови в практике анестезии и реанимации // Анестезиология и реаниматология. – 1986. – № 2. – С. 57–59.
11. Мирошниченко, А. Г., Марусанов В. Е., Семкичев В. А., Бойков А. А. и соавт. Новые возможности в инфузионной терапии тяжелого травматического шока на догоспитальном этапе // РМЖ. – 2008. – № 4.
12. Плесков, Л. П., Мазурина О. Г. Гемодинамический мониторинг: современные тенденции развития // Анестезиология и реаниматология. – 1998. – № 3. – С. 44–48.
13. Рябов, Г. А. Синдромы критических состояний. – М., 1994. – 368 с.
14. Сабуров, Х. С. Оценка центральной гемодинамики как основа планирования инфузионной терапии при острой акушерской кровопотере // Акушерство и гинекология. – 1985. – № 3. – С. 26–29.
15. Саввина, И. А. Влияние коллоидного раствора Волювена 6% 130/0,4 на качество послеоперационного восстановления у нейрохирургических больных детского возраста // Интенсивная терапия. – 2008. – № 2.
16. Туркин, В. Ф. и др. Объем циркулирующей крови // Вестник Южно-Казахстанской медицинской академии. – Шымкент, 2003. – № 14. – С. 137–141.
17. Ярошицкий, А. И., Проценко Д. И., Мамонтова О. А., Гриненко Т. Ф., Лапшина И. Ю., Гельфанд Б. Р. Коллоидные растворы для коррекции гиповолемии при кровопотере: состояние проблемы // Инфекции в хирургии. – 2010. – № 3.
18. Brecher, M. E. et al. A Standartized method for calculation blood loss. Transfusion 1997; 37:1070–4.
19. Brunkhorts, F. M. et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Eng J Med, 2008; 358(2): 125–39.
20. FDA Saafety Communication: Boxed Warning on increased mortality and severe renal injury, and additional warning on risk of bleeding, for use of hydroxyethyl starch solutions in some settings. June 24 2013.
21. 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: systemic review of effects on mortality and treatment with renal replacement therapy. Intensive Care Med 2013; doi 10.1007/s00134–013–2840–0.
22. Gerber, T. C. et al. Comparison of measurement of left ventricular ejection fraction by Tc-99m sestamibi first-pass angiography with electron beam compuled tomography in patients with anterior wall acute myocardial infarction // Am. J. Cardiol. – 1999. – Vol. 83. – P. 1022–1026.
23. Guidet, B., Martinet O., Boulain T. et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study. Critical Care 2012;16: R94.
24. Haase, N., Perner A., Hennings L. I. et al. Hydroxyethyl starch 130/0.38–0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. BMJ 2013;1839 doi: 10.113 6/bmj. f83 9.
25. Messmer, K. F. W Blood rheology factors and capillary blood flow. In: Guttierrez G., Vincent J. L., eds. Tissue oxygen utilization. – Berlin: Springer-Verlag, 1991. – 103–113.
26. Myburgh, J. A. et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. N Engl J Med 2012; 367(20):1901–11.
27. Navickis, R. J., Haynes G. R., Wilkes M. M. Effect of hydroxyethyl starch on bleeding after cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of randomized trials. J Thorac Cardiovasc Surg 2012;144:223–30.
28. Perner, L. et al. Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. N Engl J Med 2012; 367(2):124–134.
29. PRAC recommends suspending marketing authorization for infusion solutions containing hydroxyethylstarch. EMA/349341/2013.14/06/2013.
30. Spahn, D. R. et al. Cardiovascular and coronary physiology of acute isovolemic hemodilution: a review of nonoxygencarrying and oxygen-carrying solutions // Anesth. Analg. – 1994. – 78: 1000–21.
31. 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 systemic review and meta-analysis. JAMA 2013;309:678–688.

Поступила 17.11.2014 г.