

Растворы гидроксипропилированного крахмала в акушерско- гинекологической практике

 critical.ru/actual/infuz/gek_solutions.htm

Академик РАМН, профессор В.Н.СЕРОВ, д.м.н. И.И.Баранов

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва

*Статья опубликована в РУССКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЖУРНАЛЕ том 14, №1,
2006*

На протяжении последних ста лет ведутся активные поиски «идеальных» плазмозамещающих препаратов. Само определение «плазмозамещающие препараты» указывает на их способность в той или иной мере восполнять, а в некоторых случаях и эффективно восстанавливать функции крови: заполнять кровеносное русло и обеспечивать поддержание на необходимом уровне артериального давления, нарушенного в результате кровопотери или шока различного происхождения; восстанавливать осмотическое и электролитное равновесие; освобождать организм от токсинов, образующихся при действии различных патогенных факторов, инфекционных агентов; обеспечивать ткани необходимыми питательными веществами и источниками энергии.

Необходимость все более широкого применения плазмозамещающих растворов вытекает из следующих их достоинств: отсутствие необходимости подбора препаратов по групповым антигенам и резусфактору; низкая сенсibiliзирующая активность и, следовательно, возможность многократного применения; удовлетворительная переносимость и низкое число побочных и анафилактикоидных реакций; исключение возможности передачи инфекционных заболеваний (ВИЧ, гепатитов и др.); высокая лечебная эффективность и направленность действия; простота транспортировки, применения и хранения; возможность заблаговременного производства, создания запасов в достаточных количествах и длительного их хранения, в том числе и для применения в экстренных ситуациях; низкая стоимость по сравнению с препаратами крови.

Плазмозамещающие растворы применяют для лечения шока и гиповолемии, возникающих при массивной кровопотере, травмах, обширных хирургических вмешательствах, ожогах и септических состояниях. Они эффективно используются также для гемодилюции и нормализации микроциркуляции крови. Эти препараты обладают выраженным плазмозамещающим, гемодинамическим и противошоковым действием, восстанавливают объем циркулирующей жидкости, нормализуют артериальное давление, увеличивают коллоидноосмотическое давление крови и существенно улучшают базовые показатели состояния системы кровообращения.

Особенно остро проблема использования плазмозамещающих растворов стоит в акушерско-гинекологической практике. **Идеальный препарат для замещения плазмы и восстановления объема циркулирующей жидкости должен:** быстро возмещать потерю объема циркулирующей крови; восстанавливать гемодинамическое равновесие; нормализовывать микроциркуляцию; иметь достаточно длительное время пребывания в кровеносных сосудах; улучшать реологию циркулирующей крови; улучшать доставку кислорода, тканевой обмен и функционирование органов; легко метаболизироваться, не накапливаться в тканях, легко выводиться и хорошо переноситься; оказывать минимальное воздействие на иммунную систему.

До настоящего времени в качестве средств возмещения потерянного объема крови используют растворы кристаллоидов, а также природных и искусственных коллоидов. Первым из искусственных коллоидов был применен раствор желатина. В качестве первого разрешенного для широкого применения «кровезаменителя» на основе искусственного коллоида предложен раствор поливинилпирролидона. Далее последовали растворы декстрана, новые варианты растворов желатина, а также препараты на основе альбумина человека (5%, 10% и 20% растворы).

Целевая разработка и введение в медицинскую практику коллоидных растворов гидроксиэтилированного крахмала (ГЭК) открыли новые возможности решения существующих в акушерско-гинекологической практике проблем. ГЭК представляет собой высокомолекулярную субстанцию, состоящую из полимеризованных остатков глюкозы. Исходным сырьем для получения ГЭК служат крахмал из клубней картофеля, а также зерна различных сортов кукурузы, пшеницы и риса. ГЭК из картофеля, а также из зерен кукурузы восковой спелости наряду с линейными цепями амилозы содержит фракцию разветвленного амилопектина. Высокое содержание амилопектина в крахмале картофеля (75%-80%), а также в крахмале кукурузы восковой спелости (свыше 95%) позволяет применять их после гидроксиэтилирования в качестве сырья для приготовления плазмозамещающих препаратов.

При сопоставлении с коллоидными плазмозамещающими растворами, произведенными из сырья иного происхождения (альбумин, декстран, желатин), выявляются особенности и преимущества коллоидных растворов на основе ГЭК. В первую очередь это касается безопасности применения и исключительно низкой частоты побочных реакций. Низкий риск побочных реакций при использовании растворов ГЭК обусловлен структурным сходством молекул ГЭК и гликогена. Растворы ГЭК значительно реже, чем растворы желатина и декстрана, вызывают аллергические реакции. При применении растворов ГЭК не зарегистрированы также и другие нежелательные реакции, возникающие при применении других

средств инфузионной терапии: не выявлено повышения уровня гистамина, возникающего при прямом введении растворов желатина, не установлено появление реакций антиген-антитело, характерных для растворов декстрана.

Риск побочных эффектов при введении растворов ГЭК относительно низок (0,0019%), а частота возникновения тяжелых анафилактических реакций незначительна (0,00047%). Частота анафилактоидных реакций на введение растворов ГЭК в 3 раза ниже, чем при введении растворов желатина; в 2,4 раза ниже, чем при введении растворов декстрана; в 1,2 раза ниже, чем при введении растворов альбумина.

Показатели молекулярно-массового распределения имеют крайне важное значение в фармакологической активности растворов ГЭК. Чем содержание фракций с молекулярным весом ниже порога почечной проницаемости, тем меньше неблагоприятная нагрузка на кровеносную систему и почки. Показано, что именно фракции ГЭК в области между 60 000 и 350000 дальтон участвуют в восстановлении порозных стенок капилляров, только эти фракции эффективно блокируют потерю альбумина и жидкости из внутрисосудистого пространства. Прочие же молекулярные фракции не оказывают влияния на потерю альбумина и перераспределение жидкости. Именно такое молекулярно-массовое распределение ГЭК обеспечивает его высокую эффективность для репарации стенок капилляров и мелких сосудов, что особенно важно при развитии ДВС-синдрома.

Необходимо помнить, что растворы гидроксипропилированного крахмала - полидисперсные и содержат молекулы различной массы. Чем больше молекулярная масса, например 200000-450000, и степень замещенности (от 0,5 до 0,7), тем дольше препарат будет оставаться в просвете сосуда. Препараты со средней молекулярной массой 200 000 Д и степенью замещения 0,5 отнесены к фармакологической группе «Pentastarch », а препараты с высокой молекулярной массой 450000 Д и степенью замещения 0,7 - к фармакологической группе « Hetastarch », в которой следует выделить **Стабизол**.

Средневесовое значение молекулярного веса (M_w) рассчитывается из весовой доли отдельных видов молекул и их молекулярных весов. M_w Стабизола = 450000 Д. Чем ниже молекулярный вес и чем больше в полидисперсном препарате находится низкомолекулярных фракций, тем выше коллоидно-онкотическое давление (КОД). КОД Стабизола = 18 мм рт.ст. Очень важно, что при эффективных значениях КОД Стабизол обладает высокой молекулярной массой, что и предопределяет преимущества его использования перед альбумином, плазмой и декстранами в условиях повышенной проницаемости эндотелия. Растворы гидроксипропилированного крахмала способны «запечатывать» поры в эндотелии, появляющиеся при разных формах его повреждения.

Растворы гидроксиэтилированного крахмала обычно оказывают влияние на объем внутрисосудистой жидкости в течение 24 часов, Стабизол - в течение 30 часов. Основной путь выведения - это почечная экскреция. Полимеры ГЭК молекулярной массой менее 59 КД практически сразу удаляются из крови путем клубочковой фильтрации. Почечная элиминация путем фильтрации продолжается и после гидролиза более крупных фрагментов на более мелкие. Онкотическое давление, создаваемое растворами ГЭК, не влияет на ток через крупные поры, а затрагивает в основном ток через мелкие поры, которых в капиллярах большинство.

Клинические наблюдения позволяют предположить, что, в дополнение к свойствам идеального восполнения объема, **Стабизол еще имеет и фармакологические свойства**. По-видимому, Стабизол, в противоположность свежезамороженной плазме и растворам кристаллоидов может уменьшать «капиллярную утечку» и отек тканей. В условиях ишемически-реперфузионного повреждения Стабизол снижает степень повреждения легких и внутренних органов, а также выброс ксантиноксидазы. При гиповолемическом шоке инфузионная терапия с применением Стабизола снижает частоту развития отека легких по сравнению с применением альбумина и физиологического раствора хлорида натрия.

В экспериментах показано, что Стабизол, в отличие от альбумина, ингибирует выброс фактора Виллебранда из эндотелиальных клеток. Это позволяет предположить, что Стабизол способен ингибировать экспрессию Р-селектина и активацию клеток эндотелия. Поскольку взаимодействия лейкоцитов и эндотелия определяют трансэндотелиальный выход и тканевую инфильтрацию лейкоцитами, влияние на этот патогенетический механизм может уменьшить выраженность повреждения тканей при многих критических состояниях.

Из всех этих экспериментальных и клинических наблюдений следует вывод, что молекулы гидроксилированного крахмала связываются с поверхностными рецепторами и влияют на скорость синтеза молекул адгезии. По-видимому, уменьшение скорости синтеза молекул адгезии может происходить и вследствие инактивации гидроксиэтилированным крахмалом свободных радикалов и, возможно, снижения выброса цитокинов. Ни один из этих эффектов не обнаруживается при изучении действия растворов декстранов и альбумина.

У Стабизола есть еще одно терапевтическое действие: препарат снижает концентрацию циркулирующего фактора VIII и фактора Виллебранда. Это, по-видимому, может играть важную роль у больных с исходно низкими концентрациями факторов свертывания или у пациенток, которым проводятся такие хирургические вмешательства, где надежный гемостаз абсолютно необходим.

Тщательный клинический анализ использования Стабизола в интенсивной терапии акушерских осложнений показал следующие его качества: высоко эффективен при гиповолемии и шоке за счет нормализации гемодинамики, микроциркуляции, улучшения доставки и потребления кислорода органами и тканями, восстановления порозных стенок капилляров; эффективно и в достаточной мере улучшает реологические свойства крови: снижает показатель гематокрита, уменьшает вязкость плазмы, снижает агрегацию тромбоцитов, препятствует агрегации эритроцитов; в связи с разрешенными высокими дозировками (до 33 мл/кг веса тела в сутки для 6% раствора) позволяет отказаться от применения других коллоидов; в применяемых дозировках не оказывает влияния на систему гемокоагуляции; позволяет полностью отказаться и/или резко сократить использование препаратов донорской крови, сопутствующую медикаментозную терапию; практически не вызывает побочных и аллергических реакций и обладает хорошей переносимостью.

Первые 10-20 мл раствора следует вводить медленно и при строгом контроле за состоянием пациентки. Суточная доза и скорость вливания зависят от размеров потери крови и значения гематокрита. Продолжительность и масштабы терапии зависят от продолжительности и масштабов гиповолемии. При замещении объема крови среднесуточная доза составляет, как правило, 500-1000 мл. При отсутствии острой экстренной ситуации рекомендуемая продолжительность вливания - не менее 30 минут на 500 мл Стабизола.

Стабизол в подавляющем большинстве случаев способен обеспечить в более экономичном варианте терапии острых критических состояний, практически полностью заменяя препараты альбумина. Накапливающийся клинический опыт свидетельствует о том, что при некоторых патологических состояниях применение растворов ГЭК оказывается предпочтительней в сравнении с введением растворов альбумина.

На большом клиническом отечественном и зарубежном опыте показано, что при оказании помощи больным с тяжелыми осложнениями гестационного процесса и геморрагической гиповолемией в палатах интенсивной терапии повседневное применение растворов ГЭК обеспечивает высокую эффективность и предсказуемость инфузионно-трансфузионной терапии, сокращение использования инфузионно-трансфузионных сред, ограничение применения препаратов крови, многократное сокращение вводимых объемов свежезамороженной плазмы и эритроцитной массы и, как следствие - значительное сокращение стоимости лечения в расчете на одну больную.

Нами проводились исследования эффективности, а также влияния на различные показатели гомеостаза родильниц при использовании **Стабизола** для замещения кровопотери при неосложненном абдоминальном родоразрешении. Установлено, что препарат **высокоэффективен для возмещения кровопотери при кесаревом сечении в пределах 15-20% ОЦК**, обладает

положительным влиянием на гемодинамику, не оказывает отрицательного влияния на функции органов, обеспечивающих его выведение, оказывает благоприятное действие на реологические параметры крови, сохраняющееся в первые сутки после родов, не оказывает отрицательного влияния на коагуляционный и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.

Полученные данные позволяют считать, что Стабизол может применяться для восполнения кровопотери при абдоминальном родоразрешении и является высокоэффективным средством. Вызываемая его введением гемодилюция сохраняется в течение первых суток после операции, не приводя к существенному снижению гемокоагуляционного потенциала и увеличению риска геморрагических осложнений, а снижение агрегации тромбоцитов способствует ликвидации их относительного дефицита и нормализации агрегационных свойств эритроцитов. Кроме того, именно гемодилюция оказывает профилактическое действие в плане послеоперационной анемии и гипопротеинемии, как прямое, так и опосредованное через улучшение микроциркуляции и снижение интерстициального отека тканей. В силу этих же причин при замещении кровопотери Стабизолом отмечается более благоприятное течение послеоперационного периода, более быстрое и полноценное становление лактации, чем после трансфузии донорской плазмы.

Проведение инфузионной терапии у беременных с тяжелыми формами гестоза является чрезвычайно сложной проблемой. У большинства из этих больных отмечается гиповолемия при высокой степени постнагрузки миокарда левого желудочка. В то же время у тех из них, у кого имеется выраженная интерстициальная легочная гипергидратация или отек легких, наблюдается увеличение преднагрузки. У небольшой части больных с эклампсией наблюдается левожелудочковая недостаточность вследствие систолической или диастолической дисфункции. Эклампсия - это прежде всего генерализованное повреждение эндотелия с резким увеличением его проницаемости и интерстициальной гипергидратацией. Увеличение проницаемости капилляров приводит к отеку периваскулярных и перилимфатических пространств, который затрудняет отток альбумина, декстранов и воды из интерстициального пространства. Резко увеличивается онкотическое давление в интерстиции и во внесосудистых пространствах, что приводит к увеличению внесосудистой гипергидратации вообще и интерстициальному отеку легких, в частности.

В связи с этим может представлять опасность инфузия растворов альбумина (отек легких), низко- и среднемолекулярных декстранов и растворов желатина (фибринолиз, изменение активности фактора VIII, декстран-индуцированная ангиопатия и т.д.). Единственным показанием для трансфузии плазмы является необходимость борьбы с нарушениями свертываемости крови. Для проведения инфузионной терапии при данной патологии необходимо использовать растворы кристаллоидов и ГЭК. При эффективных значениях онкотического давления эти

растворы обладают высокой молекулярной массой, что в условиях повышенной проницаемости эндотелия предопределяет преимущества их использования перед альбумином, плазмой и декстранами.

В гинекологической практике грамотная периоперационная инфузионная терапия - серьезный инструмент для уменьшения летальности и частоты осложнений. Поддержание адекватной гемодинамики в периоперационном периоде (особенно преднагрузки и сердечного выброса) абсолютно необходимо для профилактики тяжелых сердечно-сосудистых осложнений как во время вводного, так и во время основного наркоза. Знание фармакологии анестетиков, правильное положение больной на операционном столе, соблюдение температурного режима, респираторная поддержка, выбор методики оперативного вмешательства, область и продолжительность операции, степень кровопотери и травматизация тканей - вот факторы, которые следует учитывать при определении объема инфузии. Поддержание адекватного объема внутрисосудистой жидкости и преднагрузки важно для поддержания нормальной тканевой перфузии. Хотя количество вводимой жидкости, безусловно, является основным, нужно учитывать также и качественные характеристики вводимой жидкости: способность увеличивать доставку кислорода, влияние на свертывание крови, баланс электролитов и кислотно-основное состояние. Наши многолетние исследования доказывают прямой и опосредованный экономический эффект при использовании растворов гидроксипропилированного крахмала. **Таким образом, основные положительные свойства Стабизола можно представить следующим образом:**

- Быстрое восполнение утраченного объема крови за счет внутрисосудистого пространства распределения (отсутствие отеков при больших дозах введения)
- Стойкий волемический эффект
- 100%-ный достигаемый объем относительно введенного объема жидкости
- Высокая стабильность изотонического коллоидно-осмотического давления
- Реологический эффект по действию сравним с введением пентоксифиллина
- Продолжительность действия более 30 часов
- Не вызывает прямого высвобождения гистамина
- Низкий процент инцидентии анафилактоидных реакций и тяжелых реакций несовместимости
- Не оказывает влияния на функции органов
- Длительный срок хранения.

Обширный клинический опыт, накопленный в последние годы, позволяет сделать вывод, что при критических состояниях в акушерстве и гинекологии, которые сопровождаются генерализованным повреждением эндотелия и снижением онкотического давления плазмы, препаратами выбора в программе инфузионной терапии являются растворы гидроксиэтилированного крахмала различной концентрации и молекулярной массы, среди которых одно из первых мест по праву занимает Стабизол.