

Glucose Polymer similar to Glycogen

Hydroxyethyl Rarisa

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ
ПРЕПАРАТОВ ГЭК В
ПРОГРАММАХ
СОВРЕМЕННОЙ
ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ**

Халикова Е.Ю.

**Первый Московский Государственный
Медицинский Университет им.И.М.Сеченова**

**Тверь
2014**

ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ

трисамин

рингер

полиглюкин

рефортан

гартман

желатиноль

ГЭК

стереофундин

ГЭК

рефор
тан

альбумин

КМА

плазмолит

венофундин

стабизол

глюкоза

HES

гелофузин

КМА

венофундин

HAES

тетраспан

гемохес



Body Fluid Management

From Physiology to Therapy

Felice Eugenio Agrò
Editor

 Springer

British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients

GIFTASUP

Jeremy Powell-Tuck (chair)¹, Peter Gosling², Dileep N Lobo^{1,3}, Simon P Allison¹, Gordon L Carlson^{3,4}, Marcus Gore³, Andrew J Lewington⁵, Rupert M Pearse⁶, Monty G Mythen⁶

on behalf of ¹BAPEN Medical - a core group of BAPEN, ²the Association for Biochemistry, ³the Association of Surgeons of Great Britain and Ireland, ⁴Society of Academic and Research Surgery, ⁵the Renal Association and ⁶the Intensive Care Society.

dated on 04 June 2012

CRITICAL CARE STUDY GUIDE

TEXT AND REVIEW

Second Edition

 Springer

Часто используемые инфузионные растворы

British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients (4 июня 2012)

раствор	Na ⁺ mmol/ L	K ⁺ mmol/L	Cl ⁻ mmol/L	Осмоляр ность mosm/L	Сред молекул вес kD	Водем. Эффект час
5% глюкоза	0	0	0	278	-	-
0,9% натрия хлорид	154	0	154	308	-	0,2
Рингера лактат	130	4	109	273	-	0,2
Раствор Гартмана	131	5	11	275	-	0,2
Желатины 4%	145	0	145	290	30,000	1-2
5% альбумин	-	-	-	-	68,000	2 - 4
20% альбумин	-	-	-	-	68,000	2-4
HES 6% 130/0.4	154	0	154	308	130,000	4-8
HES 10% 200/0.5	154	0	154	308	200,000	6-12
HES 6% 450/0.6	154	0	154	308	400,000	24 -36

В настоящее время нет инфузионной среды, способной решить все задачи, стоящие перед инфузионной терапией больных и пострадавших, находящихся в критическом состоянии.

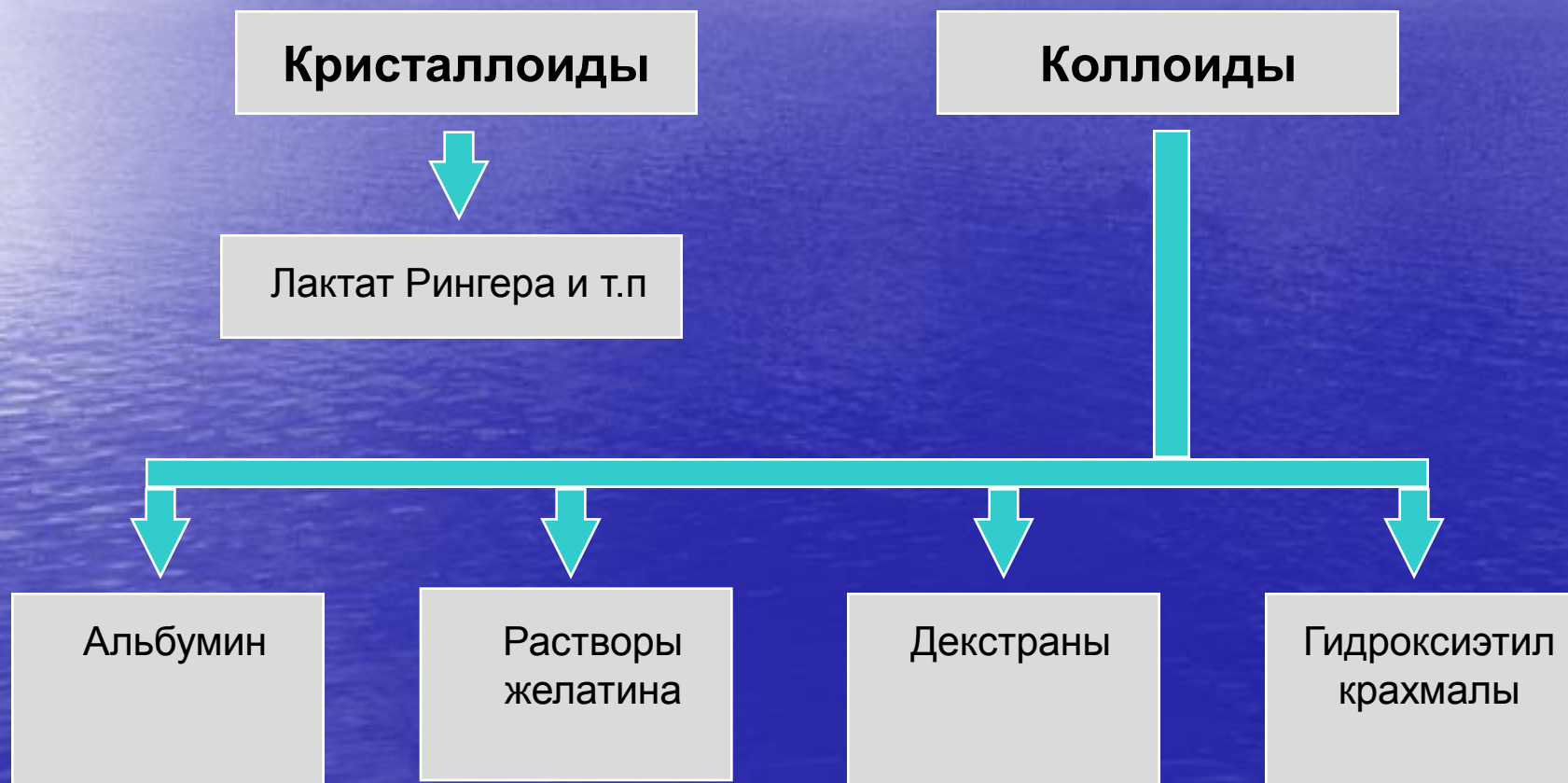
Некоторые спорные вопросы инфузионной терапии сегодня:

- Коллоиды или кристаллоиды?
- Принципы расчёта объема инфузии?
- Клинические критерии эффективности инфузионной терапии?

Коллоиды или кристаллоиды?



Растворы для возмещения жидкости



Коллоиды против кристаллоидов

- Кристаллоиды не следует противопоставлять коллоидам и наоборот. Напротив они должны рассматриваться как «две стороны одной медали», при использовании в программах инфузионной терапии.

Основные характеристики кристаллоидов

- Концентрация натрия $\sim 130-155$ mmol/l
- Не создает коллоидно-осмотического давления
- Распределение жидкости по всему внеклеточному пространству (сосудистое русло и интерстиций)
- Волемический эффект $\sim 20\%$ от инфузируемого раствора
- Быстрая почечная экскреция
- Волемический эффект ~ 30 min

Проблемы возмещения ОЦК кристаллоидами

- ❖ Распределение инфузированного раствора по всему внеклеточному пространству приводит к:
 - трудностям компенсации гиповолемии больше > 15%
- ❖ может вызвать интерстициальный отек с вероятностью развития некардиогенного отека легких

Основные характеристики КОЛЛОИДОВ

- Содержание натрия $\sim 130-155$ mmol/l
- КОД создается макромолекулярными субстанциями
- Коллоиды распределяются во внутрисосудистом пространстве
- Восполняющий и поддерживающий волемический эффект
- Экскреция почками намного медленнее, чем при применении кристаллоидов
- Продолжительность волемического эффекта намного дольше, чем при применении кристаллоидов

- К несчастью среди врачей широко распространено игнорирование различий в составе и клинических свойствах коллоидов и кристаллоидов.
- Некорректно считать что все коллоиды и все кристаллоиды имеют одинаковые свойства.

British Consensus Guidelines (июнь 2012)

Коллоиды

- Наиболее употребимыми современными коллоидами являются:
- Желатины,
- Альбумин,
- Гидроксиэтилкрахмалы.

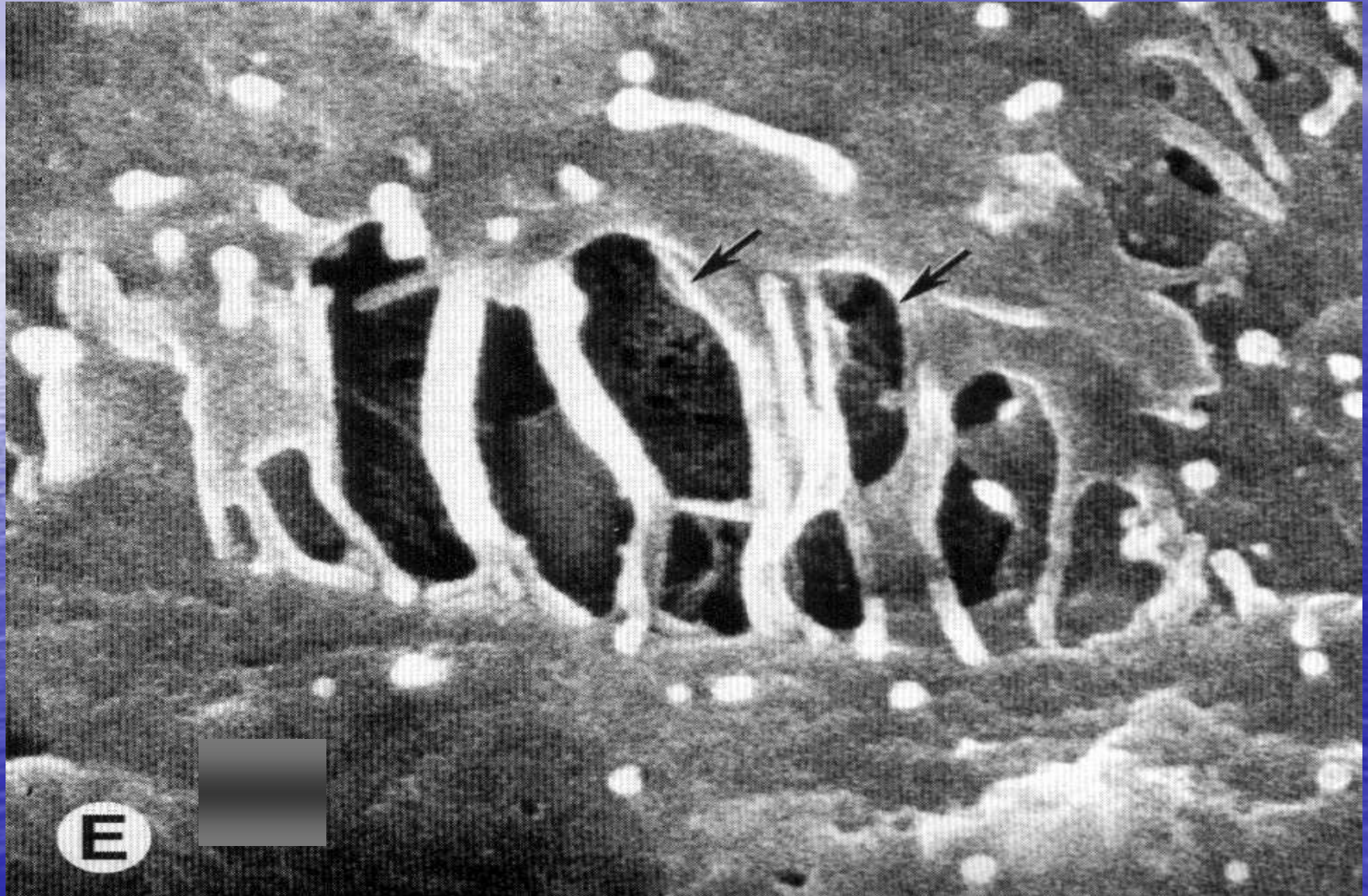
Желатины

- Желатины имеют низкий молекулярный вес и быстро экскретируются почками.

Альбумин

- У здоровых 40% альбумина через поры в капиллярной мембране проникает в интерстициальное пространство со скоростью 5%/час, возвращаясь в сосудистое русло по лимфатической системе. Эта скорость значительно увеличивается при воспалительном ответе, что ограничивает (как и цена) применение альбумина для восполнения ОЦК.

**Scanning EM: 1 минута после действия
субстанции «Р».**



Гидроксиэтилкрахмалы (ГЭК) как коллоидные растворы

- Гидроксиэтилкрахмалы получают из амилопектина, глюкозного полимера со множеством разветвлений
- Амилопектин гидролизуется и гидроксиэтилируется в позициях С2, С3, и С6
- Гидроксиэтилирование увеличивают растворимость молекул с уменьшением способности α -амилазы гидролизировать их

Гидроксиэтилкрахмалы (ГЭК)

- Фармакодинамические свойства ГЭК зависят от:
 - концентрации
 - среднего молекулярного веса
 - степени замещения
 - C2/C6 отношения

рефортан

6% 200 0,5
10% 200 0,5



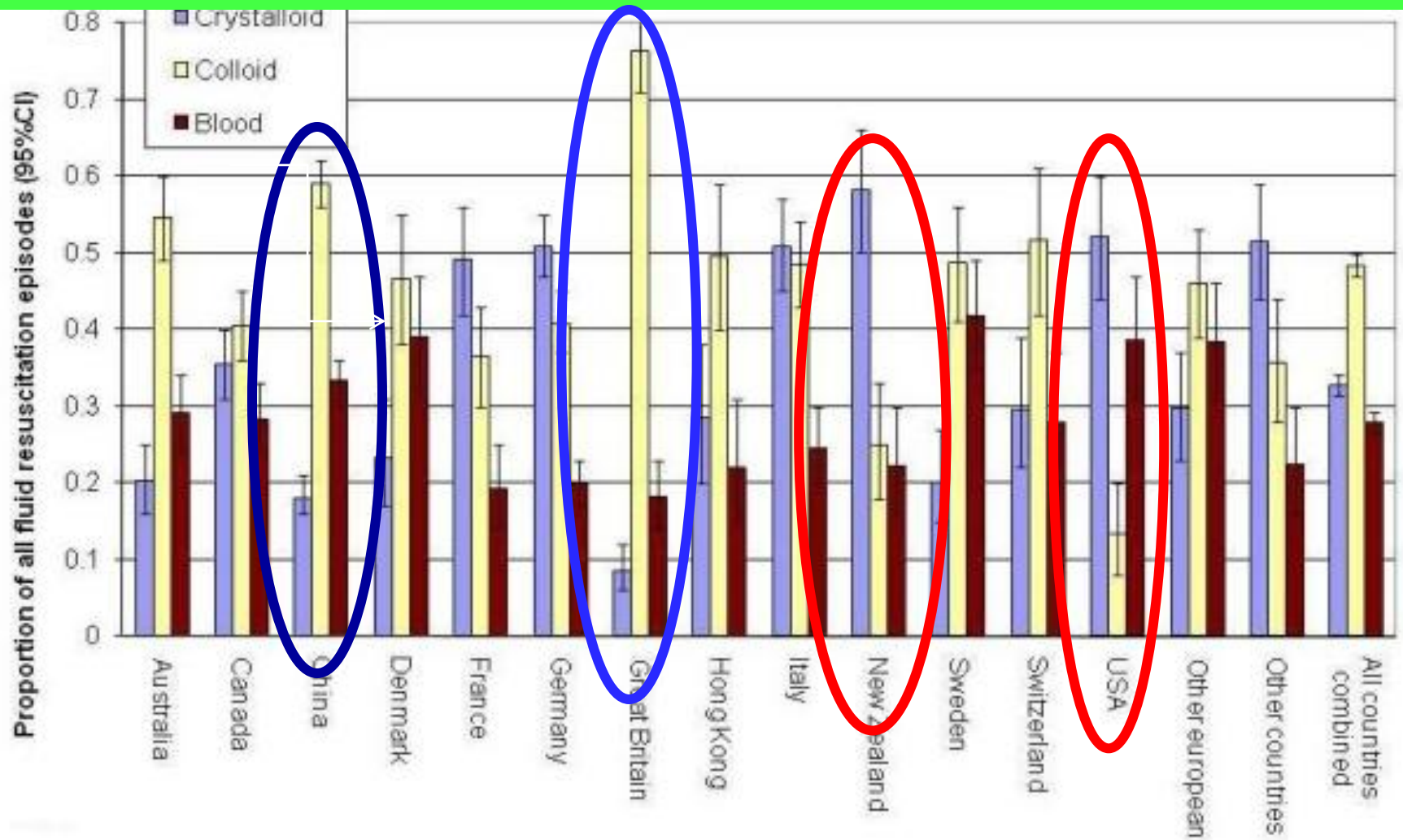
Состав и физикохимические свойства растворов ГЭК

Название	ГЭК 450 0,7 (стабизол)	ГЭК 200 0,5 (рефортан)	ГЭК 200 0,5 (рефортан плюс)	ГЭК 200 0,5 (гемоксес)	ГЭК 130 0,42(венофундин)	ГЭК130 0,42(тетраспан 6)	ГЭК 130 0,42(тетраспан 10)	ГЭК 130 0,4 (волювен)
Растворитель	Физ. р-р	Физ. р-р	Физ.р-р	Физ. р-р	Физ. р-р	Сбал. р-р	Сбал р-р	Физ. р-р
КОД		28	65	25-30	36			36
Водем. эф-т (часы)	5-6	5-6	5-6	3-4	3-4	3-4	3-4	3-4

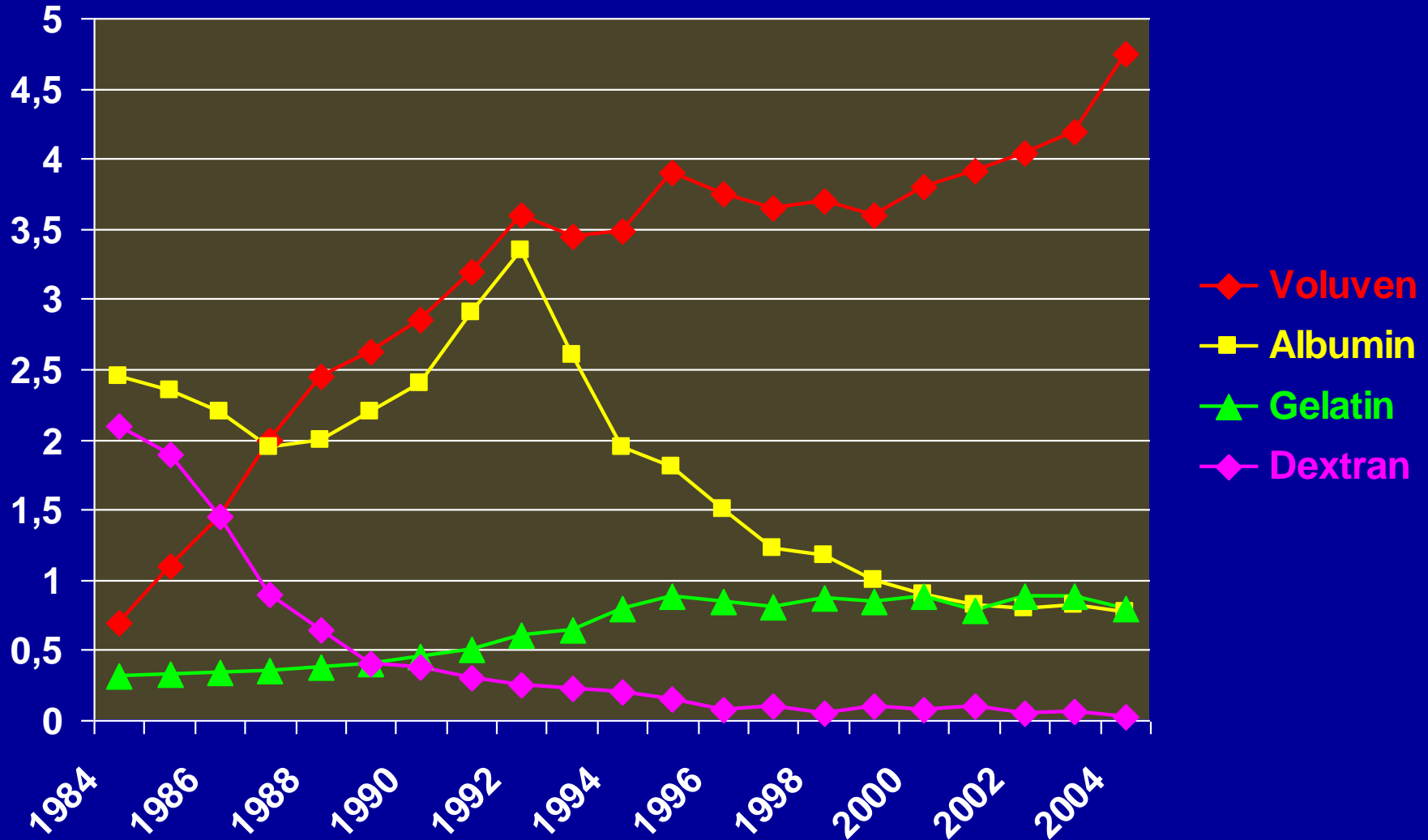
6% ГЭК 200/0,5
отношение С2/С6 9:1
100% объемный
эффект длится около
5-6 часов,

6% ГЭК 200/0,5
отношение С2/С6 6:1,
100% объемный
эффект 3-4. часа





Hospital Market Colloids - Germany 1984 - 2004



Изменение иерархии среди синтетических коллоидов



Цели инфузионной терапии

**British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for
Adult Surgical Patients**

Рекомендация 9

- У хирургических пациентов с высоким риском основной целью инфузионной терапии должна быть улучшение сердечного выброса и доставки кислорода, что улучшает выживаемость

Evidence level 1b

Клинические эффекты

- Основными лечебными и профилактическими эффектами внутривенного введения коллоидов являются поддержание и быстрое восстановление объема циркулирующей крови.

Сердечный индекс после инфузии 7, 14, 21, 28 мл/кг изучаемых растворов (Shramko A 2010)

	HES n = 15	GEL n = 14	RIN n = 13
CO (л/мин м2)	2.1 (0.5)	1.9 (0.5)	2.0 (0.7)
7мл/кг	2.8 (0.6)+	2.4 (0.5)+	2.2 (0.4)
14 мл/кг	3.1 (0.8)+	2.8 (0.6)+	2.2 (0.3)
21мл/кг	3.4 (1.0)+	2.9 (0.6)+	2.3 (0.53)
28мл/кг	3.1 (0.7)+	2.9 (0.5)+	2.8 (0.4)+ p

Ударный объем (индекс) после инфузии 7, 14, 21, 28 мл/кг изучаемых растворов (Shramko A 2010)

	HES n = 15	GEL n = 14	RIN n = 13
CO (мл м2)	25.4 (4.8)	22.0 (5.5)	23.3 (8.6)
7мл/кг	34.1 (6.7)	28.1 (6.2)	25.8 (7.2)
14 мл/кг	37.3 (8.1)	31.9 (7.2)	25.4 (4.1)
21мл/кг	42.8 (16.2)	33.8 (7.3)	26.7 (6.4)
28мл/кг	36.1 (7.1)	33.4 (8.0)	34.2 (7.5)

Клиническая безопасность ГЭК

- Влияние на гемостаз
- Влияние на почечную функцию

Механизмы влияния ГЭК на гемостаз

Система свертывания:

- снижение содержания факторов свертывания за счет гемодилюции (Kariotis S. 1996),
- непосредственное взаимодействие молекул ГЭК с фактором VIII (Treib J., 1996).

Показатели тромбоэластограммы (Shramko A 2010)

	HES 130/0.4	4% gelatin	Ringer's acetate
Макс размер сгустка (mm)			
Pre	57.9 (5.6)	56.9 (4.2)	58.5 (5.0)
7mL kg	55.1 (5.6)	54.9 (4.4)	59.7 (3.9)
14 mL kg	51.7 (5.9)	53.6 (3.6)	60.4 (4.7)
21 mL kg	51.1 (6.2)	52.3 (3.9)	61.4 (3.4)
утро (28 mL kg)	59.9 (5.2)	56.6 (4.4)	61.7 (3.4)

Показатели тромбоэластограммы (Shramko A 2010)

	HES 130/0.4	4% gelatin	Ringer's acetate
Время формирования сгустка (s)			
Pre	110.8 (39.8)	121.2 (32.4)	104.7 (19.2)
7mL kg	141.3 (45.0)	136.8 (40.2)	101.1 (22.1)
14 mL kg	169.5 (57.7)	145.9 (39.7)	96.0 (18.0)
21 mL kg	200.1 (89.0)	163.9 (36.8)	97.3 (14.2)
утро (28 mL kg)	124.6 (46.4)	135.7 (34.1)	102.1 (18.9)

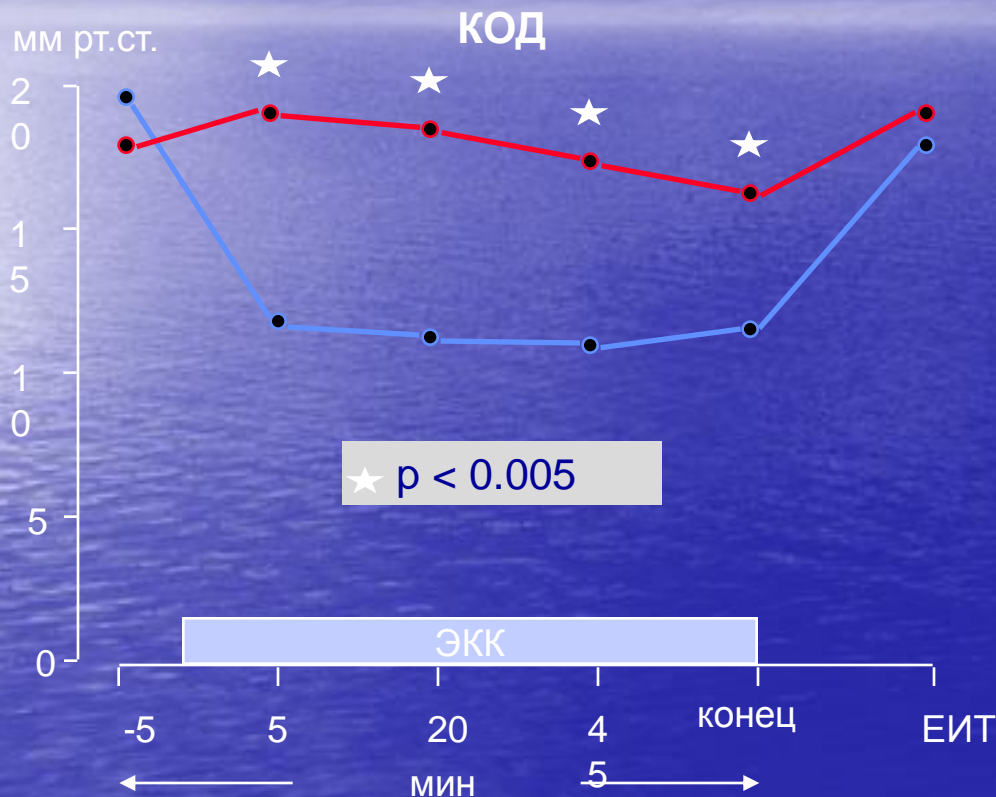
Жидкостный баланс и объем необходимых трансфузионных сред на утро после операции (Shramko A 2010)

	HES 130/0.4 n = 30	GEL n = 15	RIN n = 15	HES 200/0.5 n = 15	ALB n = 15	p
Эр масса (доза)	0.77 (1.1)	1.47 (2.0)	0.23 (1.6)	0.87 (0.64)	0.4 (0.63)	0.047
СЗП (доза)	0.33 (1.5)	0.13 (0.52)	0.29 (1.1)	0.2 (0.78)	0.0 (0.0)	0.881
Концентра т Tr	0.93 (2.5)	1.3 (2.9)	1.1 (4.3)	1.1 (2.8)	0.0 (0.0)	0.717
Рингер (мл)	1628 (1500)	1704 (1077)	1300 (918)	1701 (895)	1620 (820)	0.903
Дренаж (мл)	923 (329)	1099 (420)	921 (367)	989 (510)	934 (230)	0.62
Диурез (мл)	3732 (1321)	2923 (1040)	2509 (753)	3919 (1644)	3143 (782)	0.005

Почка

- Основным механизмом нарушения функции почек при использовании ГЭК считается ***повышение онкотического давления и вязкости*** в капиллярах почечных клубочков, что препятствовало полноценной клубочковой фильтрации

Онкотическое давление у больных при экстракорпоральном кровообращении при использовании кристаллоидов или коллоидов



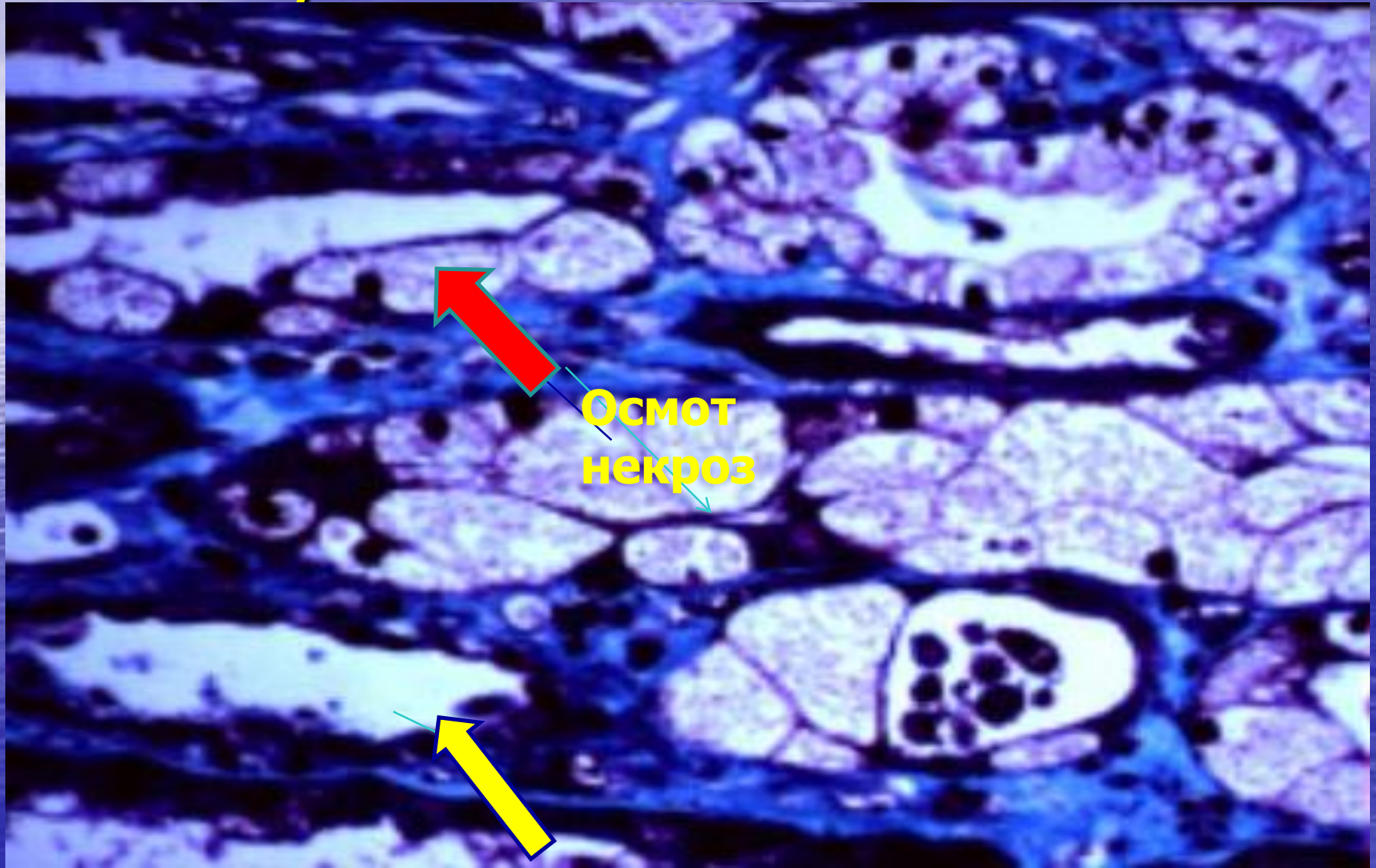
Исходные данные

- Запуск оксигенатора и экстракорпорального кровообращения с 1650 мл введенной жидкости
- ЭКК операции у 10 больных из каждой группы

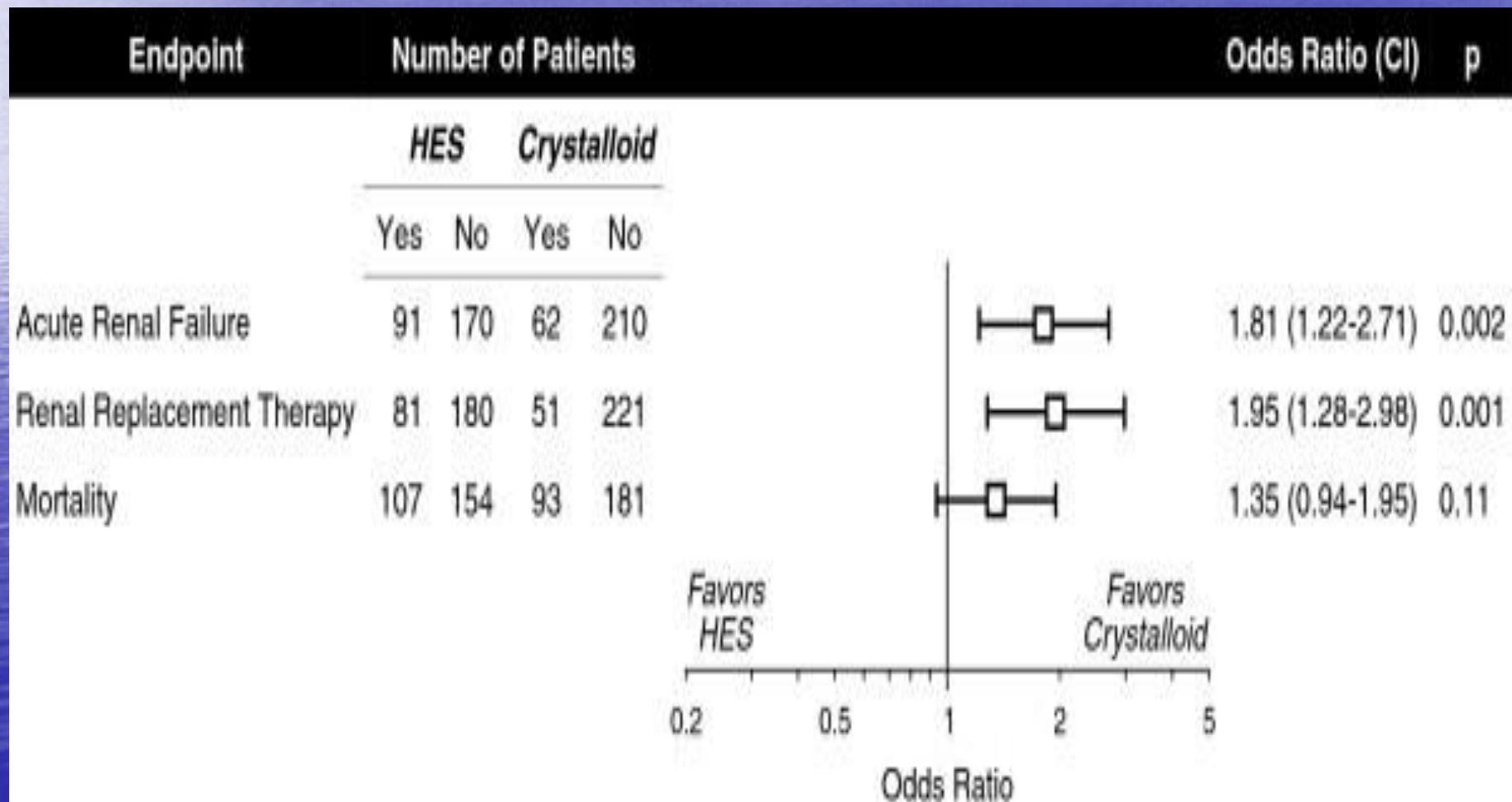
— ГЭК 450/07

— кристаллоиды

Влияние ГЭК на донорскую ПОЧКУ Cittanova, M.L. Lancet, 1996



Частота ОПН, использование заместительной почечной терапии и смертности у пациентов, получавших ГЭК или кристаллоиды. (На основании данных Brunkhorst соавт 2001).





- SOAP (Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients 2001), проведенном Sakr et al. изучавшем эффекты ГЭК на функцию почек было проанализировано 3147 пациентов. Установлено, **ни использование ГЭК, ни доза препарата не ассоциируется с увеличением риска ренальной дисфункции даже у пациентов с тяжелым сепсисом септическим шоком.**



- [VISEP] (Efficacy of Volume substitution and Insulin therapy in Severe SEPs 2008) оценивалась инфузионная терапия: коллоиды (пентакрахмал 10% 200/0.5, Hemohe®; B Braun) против кристаллоидов. **Использование пентакрахмалов ассоциируется с более высоким риском развития ОПН по сравнению с использованием Рингера - лактата.**

Рекомендации

British Consensus Guidelines (март 2011)

- Следует избегать назначения высокомолекулярных ГЭК (MW \geq 200 kDa) донорам почек во избежании осмотического повреждения почки
(Уровень доказательства 2b)
- Следует избегать назначения высокомолекулярных ГЭК (MW \geq 200 kDa) пациентам с тяжелым сепсисом т.к. увеличивается риск развития ОПН
(Уровень доказательства 1b)

Исследование 6S

- В исследовании было рандомизировано **804** пациента **с сепсисом**.
- Сравнивался ГЭК 130/0,42 (Тетраспан®) со сбалансированным кристаллоидным раствором.
- Оценивалась смертность и терминальная стадия почечной недостаточности на 90-й день.

Исследование 6S

- Результаты показали, что через 90 дней смертность и необходимость в заместительной почечной терапии была выше у пациентов, получавших ГЭК

Исследование 6S

- 36% (в группе ГЭК) и 35% (в группе кристаллоида) пациентов имели острую почечную недостаточность уже на момент включения
- Противопоказания, указанные в инструкции препарата (SmPC) Тетраспан®, не учитывались при включении пациентов в исследование

Исследование 6S

- как минимум 25% пациентов были гемодинамически стабильными
- как минимум 50% пациентов соответствовали целевым значениям показателя насыщения кислородом ($ScvO_2 \geq 70\%$)
- ... в то время как показатели САД вообще не были предоставлены

CRYSTMAS

- на **196** пациентах с **сепсисом** сравнивались эффекты Волювена с 0,9% физиологическим раствором.
- отмечался более высокий уровень смертности к 90 дню в группе Волювена (40,4% по сравнению с 33,7 %, $p=0,33$), а также более высокая частота развития острой почечной недостаточности в группе Волювена (24,5% по сравнению с 20,0%, $p=0,45$).

CHEST

- Проспективное двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование CHEST включало **7000** пациентов отделений интенсивной терапии (ОИТ). В исследовании участвовали 32 стационара Австралии и Новой Зеландии в период с декабря 2009 г. по январь 2012 г.

CHEST

- Исследование включало очень гетерогенную популяцию пациентов (от менее тяжелых пациентов, которые поступили в ОИТ с целью более тщательного наблюдения в послеоперационном периоде до тяжелых пациентов с сепсисом).

CHEST

- Исследование **не выявило** существенных различий в смертности
- Пациенты, получавшие Волювен, **значительно чаще нуждались в ЗПТ**, чем те, которые получали физиологический раствор (7,0% по сравнению с 5,8%, $p=0,04$).

CHEST

- Начало исследования: через 10,9 часов (группа ГЭК) и 11,4 часа (группа физиологического раствора).
- Прагматический подход в исследовании.
- Один из результатов был положительным для ГЭК по сравнению с физиологическим раствором: у пациентов, получавших ГЭК сердечно-сосудистая недостаточность наблюдалась реже (36,5% против 39,9%, $p=0,03$)

ПРОТИВ:

- 1.** Исследование **6S** (Скандинавское исследование применения крахмала при тяжелом сепсисе/септическом шоке)
- 2.** Исследование **CHEST** (Сравнение кристаллоидного раствора с гидроксиэтилкрахмалом)
- 3.** Исследование **CRYSTMAS** (КРИСТАллоиды и заболеваемость, связанная с тяжелым сепсисом)

ЗА:

1. Исследование BaSES – краткое описание (январь 2006-август 2011)

<http://clinicaltrials.gov/show/NCT00273728>

2. Исследование CRYSTAL – краткое резюме

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00318>

942

Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA)

Исследования VISEP, 6S и CHEST



Обращение Немецкого агентства по лекарственным средствам в EMA – 20 ноября 2012г.



Старт процедуры 31 – декабрь 2012 г.



Декабрь 2012 г. – Июнь 2013 г.

Рассмотрение в Фармаконадзорном комитете EMA – PRAC
рекомендации 13 июня 2013 года

Рассмотрение PRAC вопроса о безопасности гидроксиэтилкрахмала было вызвано результатами проведенного Федеральным институтом по лекарственным средствам и медицинским изделиям ФРГ (BfArM) сравнительного анализа безопасности гидроксиэтилкрахмала и кристаллоидов, проведенном в марте 2013 года

http://www.bfarm.de/SharedDocs/1_Downloads/DE/BfArM/publ/bulletin/2013/1-2013.pdf?_blob=publicationFile

По заключению PRAC, в сравнении с кристаллоидами, применение растворов гидроксиэтилкрахмала сопряжено с более высоким риском развития повреждения почек, требующего диализа, а также с риском увеличения летальности

11.06.2013 Управление по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США по результатам анализа новых данных по безопасности гидроксипроксиэтилкрахмала, пришло к выводам о риске повышенной летальности и повреждений почек, требующих трансплантации, у взрослых пациентов в критическом состоянии, включая больных с сепсисом и пациентов, находящихся в отделениях реанимации.

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsfor>

[HumanMedicaiProducts/ucm358349.htm](http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicaiProducts/ucm358349.htm)

В связи с этим, FDA ограничило сферу использования данных лекарственных средств.

- МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
- ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- ПИСЬМО
- от 10 июля 2013 г. N 16И-746/13

- О НОВЫХ ДАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

ГИДРОКСИЭТИЛКРАХМАЛА

В соответствии с приказом Минздравсоцразвития России от 26.08.2010 N 757н "Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения" **данная информация, а также результаты мониторинга безопасности лекарственных препаратов гидроксипроксиэтилкрахмала в Российской Федерации, направлены в Министерство здравоохранения Российской Федерации для решения вопроса о порядке дальнейшего обращения указанных лекарственных средств.**



25 October 2013
EMA/640658/2013

Hydroxyethyl-starch solutions (HES) should no longer be used in patients with sepsis or burn injuries or in critically ill patients – CMDh endorses PRAC recommendations

- Гидроксиэтилкрахмалы (ГЭК) **не должны** использоваться у пациентов с сепсисом, ожогами и пациентов находящихся в критическом состоянии

studies and risk minimisation activities. The Committee confirmed that HES solutions must no longer be used to treat patients with sepsis (bacterial infection in the blood) or burn injuries or critically ill patients, because of an increased risk of kidney injury and mortality. HES solutions may, however, continue to be used in patients to treat hypovolaemia (low blood volume) caused by acute blood loss, provided that appropriate measures are taken to reduce potential risks and that additional studies are carried out.

- Гидроксиэтилкрахмалы (ГЭК) **не должны** использоваться в дальнейшем у пациентов с сепсисом, ожогами и пациентов находящихся в критическом состоянии т к повышается риск почечного повреждения и смертность.

studies and risk minimisation activities. The Committee confirmed that HES solutions must no longer be used to treat patients with sepsis (bacterial infection in the blood) or burn injuries or critically ill patients, because of an increased risk of kidney injury and mortality. HES solutions may, however, continue to be used in patients to treat hypovolaemia (low blood volume) caused by acute blood loss, provided that appropriate measures are taken to reduce potential risks and that additional studies are carried out.

- Растворы ГЭК можно продолжать использовать для лечения гиповолемии вследствие острой кровопотери.

Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA)

Исследования VISEP, 6S и CHEST



27 июня 2013, Великобритания опротестовала решение и приостановила маркетинговые разрешения на ГЭК содержащие лекарственные средства . Таким образом, Великобритания инициировала процедуру в соответствии со статьями 107i с 107K Директивы 2001/83/EC .



COMMISSION IMPLEMENTING DECISION

of 19.12.2013

concerning, in the framework of Articles 31 and 107i of Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, the marketing authorisations of "hydroxyethyl starch" (HES) containing medicinal products, solutions for infusion



EUROPEAN
COMMISSION

Brussels, 19.12.2013
C(2013)9793 (final)

COMMISSION IMPLEMENTING DECISION

of 19.12.2013

concerning, in the framework of Articles 31 and 107i of Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, the marketing authorisations of "hydroxyethyl starch" (HES) containing medicinal products, solutions for infusion

Брюссель, 19.12.2013

С (2013) 9793 (финал) КОМИССИЯ по принятию решения от 19.12.2013

ЕВРОПЕЙСКАЯ КОМИССИЯ

Принимая во внимание Директиву 2001/83/ЕС Европейского парламента и
Совета

Принимая во внимание позицию большинства государств -членов,
представленных в Координационной группе (23 октября 2013 года)

При критических состояниях:

- Использование ГЭК должно быть ограничено лечением гиповолемии на начальном этапе реанимации. Временной интервал 24 часа.
- Первые 10-20 мл следует вводить медленно и под тщательным контролем пациента.
- Максимальная суточная доза составляет $\leq 30\text{ml/kg}$ для 6% ГЭК (130/0.40) и 6% ГЭК (130/0.42); для других ГЭК
максимальная суточная доза должна быть пересчитана
- Должна применяться наименьшая возможная эффективная доза .
- При лечении следует проводить непрерывный мониторинг гемодинамики , и прекращать , как только соответствующие гемодинамические цели достигнуты.

ВЫВОДЫ

- Эффективно восполняет ОЦК с улучшением гемодинамических показателей
- Это означает, что ГЭК должны использоваться только для обеспечения адекватной гемодинамической стабильности в случае гиповолемии

Заключение

- Для ГЭК необходима строгая оценка показателя для назначения и контроль проводимой терапии, включая оценку соотношения риска и пользы.
- Чтобы избежать передозировки, при введении ГЭК необходимо следовать заранее определенным алгоритмам в отношении объема (напр. целенаправленной инфузионной терапии).

При возникновении вопросов или необходимости дополнительной информации, обращайтесь в: ООО "Берлин-Хеми/А.Менарини" по телефону (495) 785-01-00, факс

(495) 785-01-01, email: info@berlin-chemie.ru.
Сообщения о возможных побочных реакциях

Мы просим подавать сообщения о возможных побочных реакциях в ООО "БерлинХеми/А.Менарини" или в Росздравнадзор.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ