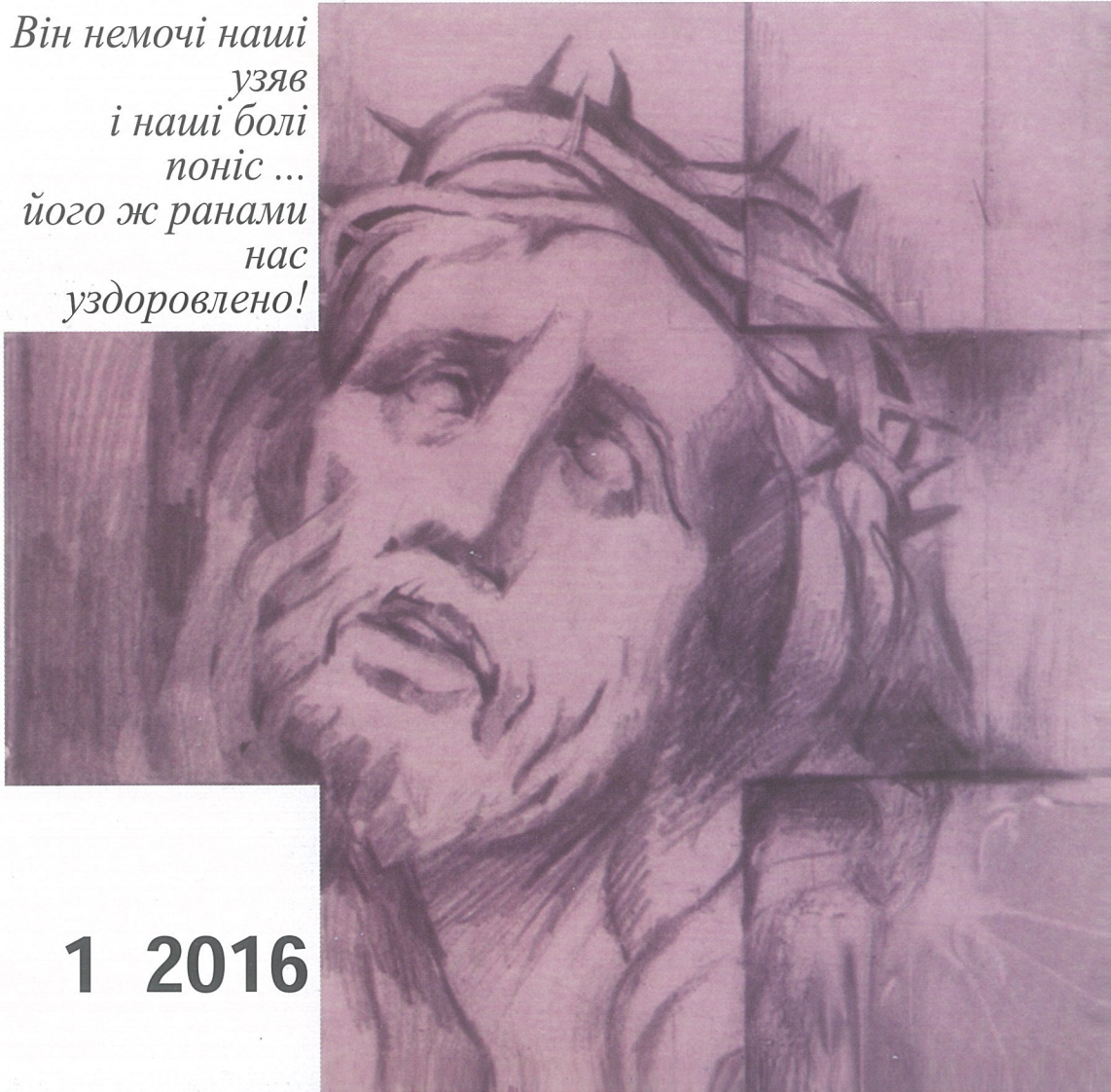


Асоціація анестезіологів України

БІЛЬ, ЗНЕБОЛЮВАННЯ І ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ

*Він немочі наші
узяв
і наші болі
поніс ...
його ж ранами
нас
уздоровлено!*



1 2016

УДК: 616-053.36:616.831:612.15]-071-073.432.19

Сурков Д.М., Капустіна О.Г.

ОЦІНКА БЕЗПЕКИ ВИКОРИСТАННЯ 6% ЗБАЛАНСОВАНОГО РОЗЧИНУ ГІДРОКСИЕТИЛКРОХМАЛЮ 130/0,42 У ДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ З ВАЖКОЮ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ

Дніпропетровська медична академія МОЗ України; КЗ «Дніпропетровська
обласна дитяча клінічна лікарня ДОР»

Актуальність. Останнім часом опубліковані дані декількох великих мультицентрових досліджень застосування 6% ГЕК 130/0,4-0,42 у дорослих пацієнтів, які дійшли до висновку щодо обережного використання у хворих із скомпрометованою функцією нирок та/або системою коагуляції. Систематичні огляди застосування крохмалів у дітей показали, що існує мало тверджень щодо зниження ризику смерті при застосуванні кристалоїдів чи колоїдів в педіатричній інтенсивній терапії. **Мета.** З'ясувати безпечність використання 6% розчину гідроксиетильованого крохмалю третього покоління 130/0,42 у збалансованому розчині електролітів у доношених новонароджених з важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. **Матеріали та методи.** Викладені результати власних досліджень безпеки застосування 6% розчину гідроксиетилкрохмалю 130/0,42 при лікуванні доношених новонароджених з важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією. Проаналізовано показники 28 і 90-денної летальності, а також можливих ускладнень з боку нирок відповідно до класифікації rRIFLE (Аксан-Арікан А., 2007) у 65 дітей з проявами гіпоксично-ішемічної енцефалопатії II-III ступеня за шкалою Sarnat, яким застосовувався 6% розчин гідроксиетилкрохмалю 130/0,42 в дозі 10 мл/кг маси в порівнянні з новонародженими, у яких використовувалося волемічне навантаження 0,9% розчином NaCl в об'ємі 20 мл/кг маси тіла, а також з групою контролю, де проводилася рутинна терапія без введення додаткових об'ємів кристалоїдних та/або колоїдних розчинів. **Результати.** На 28-й та 90-й дні спостереження не було зафіксовано летальних випадків ні в досліджуваних, ні в контрольній групі. Всі діти вижили, та були виписані на амбулаторне спостереження. Не було виявлено статистично значущих відмінностей між досліджуваними та контрольною групою щодо можливих ускладнень з боку нирок за класифікацією rRIFLE (Аксан-Арікан А., 2007).

Висновки. Застосування 6% розчину ГЕК 130/0,42 у дозі 10 мл/кг маси тіла у доношених новонароджених з важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією є безпечним порівняно з 0,9% розчином NaCl. Помірні дози 6% ГЕК 130/0,42 можуть використовуватися у доношених новонароджених після перенесеної гіпоксії-ішемії з метою рідинного об'ємного навантаження, якщо болюсне введення кристалоїдних розчинів не було ефективним.

Ключові слова: новонароджені, гіпоксія, енцефалопатія, колоїди, кристалоїди, летальність, нирки.

можливість застосування при важкій гіпоксично-ішемічній енцефалопатії. Тому одним з можливих альтернативних шляхів застосування колоїдних розчинів є використання 6% гідроксиетильованого крохмалю.

Гідроксиетильований крохмаль (ГЕК) третього покоління 130/0,42 у збалансованому розчині електролітів схвалений для використання в неонатальному періоді, але поки що опубліковані обмежені дані щодо безпечності його використання і оцінки відношення користь/ризик при гіпоксично-ішемічній енцефалопатії. Останнім часом опубліковані дані декілька великих мультицентрових досліджень застосування 6% ГЕК 130/0,4-0,42 у дорослих пацієнтів, які дійшли до висновку щодо обережного використання у хворих із скомпрометованою функцією нирок та/або системою коагуляції. Але ці дослідження стосувались, по-перше, переважно хворих на сепсис; по-друге, пацієнти, які увійшли до вибірки, були здебільшого похилого віку, та результати цих досліджень виявились досить спірними [2, 4, 7].

Систематичні огляди застосування крохмалів у дітей показали, що існує мало тверджень щодо зниження ризику смерті при застосуванні кристалоїдів чи колоїдів в педіатричній інтенсивній терапії [12, 13].

МЕТОЮ нашого дослідження було з'ясувати безпечність використання 6% розчину ГЕК третього покоління 130/0,42 у збалансованому розчині електролітів у доношених новонароджених з важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Робота ґрунтується на аналізі особистих спостережень протягом 2012–

2014 рр. Дизайн: просте рандомізоване контрольоване клінічне дослідження. Нами було обстежено 65 дітей з проявами тяжкої та вираженої ГІЕ II та III ступеня за шкалою Sarnat (в модифікації A.Hill, J.J.Volpe, 1994) [6], які проходили лікування у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії для новонароджених КЗ «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР».

Критерії включення в досліджувані групи: доношені новонароджені в гострому періоді гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, з оцінкою по Sarnat II-III ступеня, період перших 24 годин від народження. Критерії виключення з дослідження: діти з вродженими вадами серця, діти з терміном гестації менше 37 тижнів, діти у віці більше 24 годин після народження, новонароджені з проявами нейроінфекції, натальної травми.

Для оцінки ступеня тяжкості ГІЕ при надходженні використовувалася шкала Sarnat в модифікації A. Hill, J.J. Volpe (1994) та Неонатальна шкала інвазивності терапії NTISS (Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System, 1992) [5, 6]. Динамічне спостереження рівня свідомості у новонароджених проводилося за модифікованою шкалою ком Глазго (ОШКГ) для немовлят і дітей (шкала «Глазго-Санкт-Петербург», Іова А. С. з співавт., 2005 р.) [18].

В досліджувані групи були включені хворі, що народжені в терміні гестації $39,6 \pm 0,1$ тижнів з вагою при народженні $3453,0 \pm 49,7$ грам, та мали зріст $52,73 \pm 0,52$ см. Провідна симптоматика включала неврологічні розлади та необхідність проведення респіраторної та інотропної підтримки. Досліджені групи були репрезентативними за гестаційним

віком, зростом та масою тіла. В залежності від використання у цих хворих розчину для волемічної ресусцитації, усі досліджувані новонароджені були розподілені на дві групи. Група 1 – доношені новонароджені (n=14) з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією, що отримували фізіологічний розчин 0,9% у дозі 20 мл/кг у якості проведення об'ємного навантаження. Група 2 – доношені новонароджені (n=19) з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією, що отримували 6% гідроксietильований крохмаль третього покоління 130/0,42 у дозі 10 мл/кг. До контрольної групи увійшли 32 доношених новонароджених з гіпоксично-ішемічною енцефалопатією, яким проводилися рутинні заходи інтенсивної терапії, але не було необхідності проводити додаткове об'ємне рідинне навантаження.

Для оцінки безпеки використання 6% ГЕК 130/0,42 ми обрали такі критерії, як 28-денна та 90-денна виживаність, можливі ускладнення з боку нирок (зниження функції нирок, розвиток гострої ниркової недостатності, необхідність проведення методів апаратної протекції ниркових функцій).

У всіх немовлят проводилася оцінка системної та церебральної гемодинаміки на підставі клінічних та ультразвукових методів дослідження, що включали в себе ехо- і доплеркардіографію, доплерографію судин головного мозку. Дані отримані за допомогою широкополосного мікроконвексного датчика з частотою 5-8 МГц. Доплерометрія судин мозку проводилася за стандартною методикою F. Van Bel (1987). Визначали основні параметри мозкового кровотоку в передній мозковій артерії (Anterior Cerebral Artery,

АСА, см/сек.). Ехокардіографічне дослідження проводилося згідно стандартних методик, з визначенням морфології серця, функціонального стану міокарда, системна гемодинаміка оцінювалася на підставі непрямих показників серцевого викиду. На підставі отриманих даних призначалось об'ємне рідинне навантаження, або діти відносились до контрольної групи. У разі розподілу дітей до досліджуваних груп болюсне введення 6% ГЕК або 0,9% розчину NaCl призначалось методом простої рандомізації.

З метою контролю наявності чи відсутності пошкодження нирок досліджувались клінічні та лабораторні параметри відповідно до класифікації гострого ушкодження нирок у дітей згідно педіатричної шкали pRIFLE [1] і для оцінки швидкості клубкової фільтрації (ШКФ) використовувалась формула Шварца-Готье (1985) [11].

Всім досліджуваним дітям проводився безперервний моніторинг температури тіла (t, °C), частоти серцевих скорочень (ЧСС, за хв.), частоти дихання (ЧД, за хв.), артеріального тиску (АТ, мм рт. ст.), середнього артеріального тиску (САТ, мм рт. ст.) та пульсоксиметрії (SpO₂, %). Всі ці параметри реєструвалися безперервно в реальному масштабі часу за допомогою приліжкових багатоканальних моніторів спостереження, де АТ і САТ вимірювалися неінвазивним шляхом за допомогою осциляторних технологій (відповідно стандартів EN601-2-30, 1995; ANSI/AAMISP10A, 1996; EN1060-3, 1997). Показники газового складу капілярної крові досліджувалися мікрометодом (Siggard-Andersen, Engel, Jorgensen, Astrup, 1960). Серед клінічних показників

оцінювалися: динаміка ваги, темп сечовипускання.

Лабораторні дані включали в себе такі показники, як визначення в сироватці крові рівнів калію, натрію, хлору і кальцію в ммоль/л іон-селективним методом за допомогою автомат – закритої системи «MEDICA Easylyte PLUS» (США), визначення сечовини та креатиніну в сироватці крові.

Гемодинамічна підтримка включала в себе волемічну ресусцитацію та контроль артеріального тиску і серцевого викиду з наступною корекцією інотропами та вазопресорами. Стратегія була спрямована на підтримку нормоволемії, нормотензії та адекватного хвилинного об'єму серця.

Статистичну обробку матеріалів дослідження проводили з використанням методів біостатистики, реалізованих у пакеті програм STATISTICA v.6.1 (StatsoftInc., США) (ліцензійний № AJAR909E415822FA).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ

ОБГОВОРЕННЯ

Пацієнти двох досліджуваних груп та групи контролю початково перебували в однакових умовах та мали схожі показники гомеостазу. При зрівнянні всіх груп ми отримали такі результати.

На 28-й та 90-й дні спостереження в нашому дослідженні не було зафіксовано летальних випадків ні в досліджуваних, ні в контрольній групі. Всі діти вижили, та були виписані на амбулаторне спостереження.

За оцінкою шкали важкості NTISS всі новонароджені належали до 3 класу: діти 1-ї групи мали $23,68 \pm 0,76$ балів, відповідно 2-ї групи мали $24,92 \pm 0,94$ бали ($p=0,175$ між групами за критерієм

s^2). Це свідчить, що всі немовлята перебували в тяжкому та вкрай тяжкому стані.

У всіх досліджуваних немовлят спостерігалися неврологічні порушення. При надходженні діти 1 групи мали пригнічення свідомості до $8,26 \pm 0,76$ балів, у хворих 2 групи рівень свідомості становив $8,63 \pm 0,34$ балів ($p = 0,184$ між групами за критерієм s^2).

Аналіз показав, що більшість склали діти контрольної групи, які взагалі не потребували об'ємного навантаження (49,23%). Ці доношені новонароджені на момент надходження до відділення та після обстеження потребували проведення стандартних методів інтенсивної терапії. Хворих, що додатково вимагали волемічної ресусцитації колоїдним розчином було на 7,69% більше від тих, кому призначали кристалоїдний розчин (29,23% та 21,54% відповідно). В динаміці, впродовж від 1 до 3 діб доводилося додатково використовувати ті ж самі розчини, що й в групах дослідження.

Для з'ясування питання про наявність гострого ураження нирок у новонароджених, що перенесли перинатальну гіпоксію-ішемію, ми оцінили ШКФ за допомогою формули Шварца-Готье (1985). В жодній групі дослідження ми не отримали даних, щодо зниження ШКФ, навіть серед груп достовірних розбіжностей не було виявлено. Тому отримані дані свідчать про відсутність ниркового ушкодження в обох групах дослідження, бо у новонароджених 1-ї групи ШКФ $33,98 \pm 3,67$ мл/хв/1,73 м², а в 2-й групі $30,44 \pm 3,99$ мл/хв/1,73 м² ($p = 0,151$ між групами за критерієм s^2).

При дослідженні темпу сечовипускання нами не було виявлено достовірної

різниці ні в 1-й ($1,65 \pm 0,26$ мл/кг/год), ні в 2-й досліджуваній групі ($1,52 \pm 0,22$ мл/кг/год) ($p = 0,207$ між групами за критерієм χ^2).

Навіть при порівнянні обох груп дослідження та групи контролю, ми не отримали достовірних відмінностей серед ШКФ ($p = 1,0$), темпу діурезу ($p = 0,17$), та рівнем креатиніну крові ($p = 1,0$).

ВИСНОВКИ

Таким чином, отримані дані показали, що застосування 6% розчину ГЕК 130/0,42 у дозі 10 мл/кг маси тіла у доношених новонароджених з важкою гіпоксично-ішемічною енцефалопатією є безпечним порівняно з 0,9% розчином NaCl. Помірні дози 6% ГЕК 130/0,42 можуть використовуватися у доношених новонароджених після перенесеної гіпоксії-ішемії з метою рідинного об'ємного навантаження, якщо болюсне введення кристалоїдних розчинів не було ефективним.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Akcan-Arikan A., Zappitelli M., Loftis L.L., Washburn K.K., Jefferson L.S., Goldstein S.L. (2007) Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int*, 71(10): 1028-1035.
2. Annane D., Siami S., Jaber S., Martin C., Elatrous S., Declire A.D., Preiser J.C., Outin H., Trochй G., Charpentier C., Trouillet J.L., Kimmoun A., Forceville X., Darmon M., Lesur O., Reignier J., Abroug F., Berger P., Clec'h C., Cousson J., Thibault L., Chevret S. (2013) Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA*, 310(17): 1809-1817.
3. De Menezes M.S. (2013) Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn. <http://emedicine.medscape.com/article/1183351>
4. Estrada C.A., Murugan R. (2013) Hydroxyethyl starch in severe sepsis: end of starch era? *Crit Care*, 17(2):310. doi: 10.1186/cc12531.
5. Gray J.E., Richardson D.K., McCormick M.C. (1992) Neonatal therapeutic intervention scoring system: a therapy-based severity-of-illness index. *Pediatrics*, 90(4): 561-567.
6. Hill A., Volpe J.J., Avery G.B., Fletcher M.A., MacDonald M.G. (1994) *Neonatology: Pathophysiology and*

management of the newborn. Philadelphia, New York, Lippincott Raven, 1117-1138.

7. Myburgh J.A., Finfer S., Bellomo R., Billot L., Cass A., Gattas D., Glass P., Lipman J., Liu B., McArthur C., McGuinness S., Rajbhandari D., Taylor C.B., Webb S.A. (2012) Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*, 367: 1901-1911.
8. Namasivayam Ambalavanan. (2014) *Fluid, electrolyte, and nutrition management of the newborn*. <http://emedicine.medscape.com/article/976386-overview>
9. RajuTonse N. K., Rosenkrantz T., Konop R. (2003) Hypoxic-ischemic brain injury in the newborn. <http://www.emedicine.com/ped/byname/hypoxic-ischemic-encephalopathy.htm>
10. Sarnat H. B., Sarnat M. S. (1976) Neonatal encephalopathy following fetal distress: A clinical and electroencephalographic study. *Arch of Neurol*, 33: 696-705.
11. Schwartz G.J., Gauthier B. (1985) A simple estimate of glomerular filtration rate in adolescent boys. *J Pediatr*, 106(3): 522-526.
12. Sьmpelmann R., Kretz F.J., Luntzer R., de Leeuw T.G., Mixa V., Gдbler R., Eich C., Hollmann M.W., Osthaus W.A. (2011) Hydroxyethyl starch 130/0.42/6:1 for perioperative plasma volume replacement in 1130 children: results of an European prospective multicenter observational postauthorization safety study (PASS). *PaediatrAnesth*. doi: 10.1111.1460-5922011.03776x
13. Sьmpelmann R., Witt L., Brьtt M., Osterkorn D., Koppert W., Osthaus W.A. (2009) Changes in acid-base, electrolyte and hemoglobin concentrations during infusion of hydroxyethyl starch 130/0.42D6:1 in normal saline or in balanced electrolyte solution in children. *PediatrAnesth*. doi:10.1111/j.1460-9592.2009.03197.x
14. Surkov D. (2013) Passive targeted temperature management in the intensive care of severe neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatric Anesthesia and Critical Care Journal*, 1: 1-5.
15. Victor S., Appleton R.E., Beirne M., Marson A.G., Weindling A.M. (2006) The relationship between cardiac output, cerebral electrical activity, cerebral fractional oxygen extraction and peripheral blood flow in premature newborn infants. *Pediatr Res*, 60(4): 456-460.
16. Zanelli S.A., Kaufman D.A., Stanley D.A. (2015). Hypoxic-ischemic encephalopathy <http://emedicine.medscape.com/article/973501-overview#a5>
17. Иванов Д.О. (2011) Нарушения обмена глюкозы у новорожденных: монография. Санкт-Петербург, Издательство Н-Л, 100 с.
18. Иова А.С., Щугарева Л. М., Гармашов Ю.А. (2003) Пути повышения чувствительности шкалы комы Глазго у детей (педиатрическая шкала комы Глазго Санкт-Петербург). Первая Всероссийская конференция по детской нейрохирургии, 134-135.
19. Капустина О.Г., Сурков Д.Н., Иванов Д.О. (2013) Гипоксически-ишемическая энцефалопатия у новорожденных: современное состояние проблемы. Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, 4(21): 84-105.

Сурков Д.Н., Капустина О.Г.

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ 6% СБАЛАНСИРОВАННОГО РАСТВОРА ГИДРОКСИЭТИЛКРАХМАЛА 130/0,42 У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

Актуальность. В последнее время опубликованы данные нескольких крупных мультицентровых исследований применения 6% ГЭК 130/0,4-0,42 у взрослых пациентов, в которых авторы пришли к выводу о необходимости их осторожного использования у больных из скомпрометированной функцией почек и/или системой коагуляции. Систематические обзоры применения крахмалов у детей показали, что существует недостаточно данных о снижении риска смерти при применении кристаллоидов или коллоидов в педиатрической интенсивной терапии. **Цель.** Выяснить безопасность использования 6% раствора гидроксиэтилкрахмала третьего поколения 130/0,42 в сбалансированном растворе электролитов у доношенных новорожденных с тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатией. **Материалы и методы.** В статье изложены результаты собственных исследований безопасности применения 6% раствора гидроксиэтилкрахмала 130/0,42 при лечении доношенных новорожденных с тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатией. Проанализированы показатели 28 и 90-дневной летальности, а также возможных осложнений со стороны почек в соответствии с классификацией pRIFLE у 65 детей с проявлениями гипоксически-ишемической энцефалопатии II-III степени по шкале Sarnat, которым применялся 6% раствора гидроксиэтилкрахмала 130/0,42 в дозе 10 мл/кг массы в сравнении с новорожденными, у которых использовалась волемиическая нагрузка 0,9% раствором NaCl в объеме 20 мл/кг массы тела, а также с группой контроля, где проводилась рутинная терапия без введения дополнительных объемов кристаллоидных и/или коллоидных растворов. **Результаты.** На 28-й и 90-й дни наблюдения не было зафиксировано летальных случаев ни в исследуемых, ни в контрольной группе. Все дети выжили и были выписаны на амбулаторное наблюдение. Не было выявлено статистически значимых различий между исследуемыми и контрольной группой относительно возможных осложнений со стороны почек по классификации pRIFLE. **Выводы.** Применение 6% раствора ГЭК 130/0,42 в дозе 10 мл/кг массы тела у доношенных новорожденных с тяжелой гипоксически-ишемической энцефалопатией является безопасным по сравнению с 0,9% раствором NaCl. Умеренные дозы 6% ГЭК 130/0,42 могут использоваться у доношенных новорожденных после перенесенной гипоксии-ишемии с целью объемной волемиической нагрузки, если болюсное введение кристаллоидных растворов не было эффективным.

Ключевые слова: новорожденные, гипоксия, энцефалопатия, коллоиды, кристаллоиды, летальность, почки.

Surkov D., Kapustina O.

SAFETY ASSESSMENT OF USE OF BALANCED 6% HYDROXYETHYL STARCH 130 / 0.42 IN TERM INFANTS WITH SEVERE HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY

Introduction. Recently published data of several large multicenter studies using 6% HES 130/0,4-0,42 in adult patients has come to the conclusion about its careful administration in patients with compromised renal function and/or coagulation. Systematic reviews of starches use in children have shown that there are few statements about reducing the risk of death administering crystalloids or colloids in

pediatric intensive care. **Objective.** To determine the safety of 6% Hydroxyethylstarch (HES) 130/0.42 in a balanced electrolyte solution in term newborns with severe hypoxic-ischemic encephalopathy. **Methods.** The article presents the results of the own study for the safety of 6% HES 130/0.42 in the treatment of full-term infants with severe hypoxic-ischemic encephalopathy. 28 and 90-day mortality were analyzed, as well as the possible kidneys complications in accordance with the pRIFLE classification in infants received 6% HES 130/0.42 at a dose of 10 ml/kg of body weight compared to infants being treated by 0.9% NaCl at a dose of 20 ml/kg of body weight, as well as the control group, carried out by a routine therapy without administration of additional amounts of crystalloids and/or colloids. **Results.** In the 28th and 90th days of observation there was no deaths recorded in the studying or control groups. All the children survived and were discharged for outpatient care. There were no statistically significant differences between the study and control groups regarding the possible complications from kidney basing on pRIFLE score. **Conclusions.** Using of 6% HES 130/0.42 at 10 ml/kg of body weight in term newborns with severe hypoxic-ischemic encephalopathy is safe compared with normal saline. Moderate doses of 6% HES 130/0.42 can be used in full-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy when the fluid load of crystalloids was not effective.

Key words: newborns, hypoxia, encephalopathy, colloids, crystalloids, mortality, kidneys.