

## ARTYKUŁ POGŁĄDOWY/REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 08.11.2013 • Poprawiono/Corrected: 08.12.2013 • Zaakceptowano/Accepted: 10.12.2013

© Akademia Medycyny

# HES – „zły chłopiec” terapii płynowej HES – “bad boy” of fluid resuscitation

**Marta Golisz**

Katedra i Klinika Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu, Szpital Kliniczny  
im. Heliodora Świącickiego w Poznaniu



## Streszczenie

Stosowanie roztworów HES u pacjentów leczonych w oddziałach intensywnej terapii może powodować wiele działań niepożądanych, jak: uszkodzenie nerek, zwiększone ryzyko krwawienia, świąd, reakcje alergiczne, konieczność wdrożenia terapii nerkozastępczej oraz przetaczania preparatów krwiopochodnych. Oceniono, że ryzyko wynikające ze stosowania preparatów HES przewyższa potencjalne korzyści i zaleca się stosowanie bezpieczniejszych alternatyw w terapii płynowej. *Anestezjologia i Ratownictwo 2013; 7: 404-408.*

*Słowa kluczowe: hydroksyetylowana skrobia, terapia płynowa*

## Abstract

HES solutions may be risky due to many adverse effects in critically ill patients like AKI, risk of coagulopathy, pruritus, allergic reactions, RRT or transfusion. Trials not show clear benefit with use of HES and recommended that HES is no longer used in volume replacement therapy. *Anestezjologia i Ratownictwo 2013; 7: 404-408.*

*Keywords: hydroxyethyl starch solution, volume therapy*

## Wstęp

Hydroksyetylowana skrobia (HES) to syntetyczny koloid pozyskiwany ze skrobi ziemniaczanej lub kukurydzianej wprowadzony do użytku w latach 70. XX wieku. Poszczególne roztwory charakteryzują się różną masą cząsteczkową (od 670 kDa do 75kDa), stopniem podstawienia (0,7-0,4) oraz wzorem podstawienia (stosunek C2:C6). Wszystkie te parametry definiują właściwości farmakokinetyczne roztworu. Starsze generacje charakteryzowały się wyższą masą cząsteczkową i wyższym stopniem podstawienia, co powodowało dłużej utrzymujący się efekt hemodynamiczny, ale sprzyjało również większemu odkładaniu się w tkankach. Początkowo sądzono, że trzecia generacja HES, cechująca się mniejszą masą cząsteczkową

i niższym stopniem podstawienia, spełni rolę idealnego koloidu, jednak liczne badania dowiodły, że pomimo korzystniejszych właściwości farmakokinetycznych stosowanie ich u pacjentów leczonych w oddziałach intensywnej terapii niesie zwiększone ryzyko uszkodzenia narządów i zgonu, co spowodowało wycofanie roztworów HES z powszechnego użytku.

Do niedawna syntetyczne koloidy były powszechnie używane u pacjentów wymagających agresywnej terapii płynowej ze względu na efektywne wypełnianie łóżyska naczyniowego, co pozwalało na uzyskanie poprawy mierzonych wielkości hemodynamicznych. Roztwory HES 6% pozwalały na zwiększenie objętości płynu w łóżysku naczyniowym o 100% w stosunku do objętości przetoczonej, a 10% HES nawet do 145% [1]. Były również tańszą alternatywą dla preparatów

albumin, jak również bezpieczniejszą, w stosunku do dających częste odczyny alergiczne dekstranów.

Po infuzji HES jest usuwany z osocza przez sekrecję nerkową i wychwyty tkankowy. Częsteczki poniżej progu nerkowego (45-60 kDa) zostają wydalone z moczem. Większe cząsteczki, w zależności od ich masy, stopnia podstawienia i wzoru podstawienia są w różnym czasie rozkładane przez alfa amylazę na mniejsze fragmenty i również podlegają sekrecji. Wychwyty tkankowy zachodzi głównie przez monocyty, makrofagi, komórki endotelium, komórki nerek, wątroby, Schwann'a i keratynocyty [1,2]. Wewnątrz komórek cząsteczki HES gromadzą się w lizosomach, co zapobiega ich degradacji [2]. Po odłożeniu w tkankach cząsteczki HES można wykryć w komórkach skóry i mięśniach nawet do kilkunastu miesięcy po infuzji [3]. Depozyty tkankowe są odpowiedzialne za dwa najczęściej występujące powikłania: świąd i uszkodzenie nerek.

#### ▪ Świąd

Świąd opisano jako typowe powikłanie związane ze stosowaniem preparatów HES już w latach 80. Badania wykazały, że wystąpienie zależy od dawki oraz jej powtarzalności i może wystąpić po wszystkich typach roztworów HES [3,4]. Mechanizm odpowiedzialny za wystąpienie świądu nie został dokładnie poznany. Pierwotnie sugerowano, że ma to związek z wyrzutem histaminy po przetoczeniu preparatów HES. Jednak objawy nie ustępowały po zastosowaniu leków antyhistaminowych ani steroidowych, co wykluczyło tę teorię. Aktualnie dominuje pogląd, że za patogenezę świądu odpowiada szeroko rozprzestrzenione odkładanie w tkankach, zwłaszcza w makrofagach, komórkach drobnych nerwów obwodowych, zwłaszcza w komórkach Schwann'a i nerwach skórnych, co poprzez drażnienie mechaniczne może dawać objawy świądu.

#### ▪ Reakcje alergiczne

Reakcje alergiczne opisywane po zastosowaniu preparatów HES są rzadkie. Mogą wystąpić zarówno po pierwszej ekspozycji, jak i po kolejnych infuzjach i mieć różny obraz kliniczny. Nie ma jednoznacznych badań stwierdzających istnienie przeciwciał anti-HES u ludzi [5,6].

#### ▪ Uszkodzenie nerek

Doniesienia o uszkodzeniu nerek pojawiały się czę-

sto w kontekście badań retrospektywnych dotyczących starszych generacji HES. Zaobserwowano, że w grupie biorców nerek szybciej dochodziło do niewydolności i konieczności wdrożenia terapii nerkozastępczej, jeżeli dawca otrzymywał wcześniej preparaty HES [7]. W raportach klinicznych opartych na badaniach prospektywnych dotyczących uszkodzenia nerek wykazano zwiększone wartości kreatyniny w surowicy pacjentów z ciężką sepsą, u których zastosowano HES (6% HES 200/0,6) w porównaniu z żelatyną [8]. Duże dawki, jak również powtarzanie dawek, powodują kumulację cząsteczek HES o wyższej masie cząsteczkowej w osoczu, co sprzyja utrudnionemu wydalaniu przez nerki. Wykazano, że u pacjentów z dysfunkcją nerek kumulacja tkankowa zachodzi szybciej ze względu na wydłużenie osoczowej retencji HES. W wielu badaniach uznano stosowanie roztworów HES za niezależny czynnik ryzyka uszkodzenia nerek. Stosowanie HES 130/0,4 w dawce większej niż 33 ml/kg u pacjentów przebywających po operacjach w oddziałach intensywnej terapii zostało uznane za niezależny czynnik ryzyka ostrego uszkodzenia nerek [2,8].

#### ▪ Zaburzenia czynności wątroby

Powszechne stosowanie preparatów HES w różnych grupach chorych pozwoliło dostrzec ich wpływ na wiele narządów. U pacjentów z chorobami wątroby, takimi jak marskość i nadciśnienie wrotne, postrzegano pogorszenie funkcji narządu lub wystąpienie wodobrzusza po przetoczeniu preparatów HES. Biopsje wątroby w tej grupie wykazały maszyną kumulację skrobi w komórkach [9].

#### ▪ Krwawienie i zaburzenia krzepnięcia

Wiele nierandomizowanych badań dotyczących stosowania preparatów HES u pacjentów poddawanych zabiegom operacyjnym wykazało wzrost ryzyka krwawienia i zaburzeń krzepnięcia, również w okresie pooperacyjnym, u chorych operowanych z przyczyn neurochirurgicznych i kardiochirurgicznych, otrzymujących preparaty HES [10,11]. Mechanizm nie został do końca wyjaśniony. Opisuje się zmniejszenie poziomu czynnika VIII, czynnika von Willebrandta i XIII oraz wydłużenie APTT [12-14]. Stwierdzono również, że występuje „opłaszczanie” płytek przez cząsteczki koloidu, co sprzyja uszkodzeniu i szybszemu ich rozpadowi. Obserwowano nieznacznie większe krwawienie przy wyższych wartościach substytucji (starsze generacje HES). W badaniach dotyczących stosowania

HES 40/0,5, HES 200/0,5 i HES200/0,62 u pacjentów z chorobami naczyń mózgowych zaobserwowano spadek ilości płytek już po pierwszym dniu infuzji.

#### ▪ HES w okresie okołoperacyjnym

Preparaty HES znalazły również szerokie zastosowanie u pacjentów poddawanych planowym zabiegom chirurgicznym. Przeprowadzono stosunkowo niewiele badań istotnych statystycznie, które jednoznacznie wskazywałyby na szkodliwość roztworów HES u pacjentów operowanych. Brak również dowodów na pogorszenie funkcji nerek i zwiększenie śmiertelności w tej grupie pacjentów. Zwrócono uwagę na zwiększone ryzyko występowania zaburzeń krzepnięcia i konieczność podawania preparatów krwiopochodnych w grupie pacjentów poddanych zabiegom kardiochirurgicznym [15].

#### ▪ Stosowanie HES u pacjentów leczonych w oddziałach intensywnej terapii

Opisano wiele badań, w których porównano stosowanie HES, krystaloidów, albumin i żelatyny u pacjentów leczonych w oddziałach intensywnej terapii. W grupach chorych, u których stosowano HES odnotowano większą śmiertelność oraz większą częstość występowania niewydolności nerek, jak również konieczność wdrożenia terapii nerkozastępczej. W 2005 r. opublikowano wieloośrodkowe badanie VISEP (Efficacy of Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis), które objęło 537 pacjentów oddziałów intensywnej terapii. Porównano stosowanie 10% HES 200/0,5 i mleczanu Ringera. U chorych leczonych dawkami > 22 ml/kg przez co najmniej jeden dzień występowała większa śmiertelność (58%) w stosunku do niższych dawek HES (31%). Również przeżywalność w ciągu 90 dni w grupie HES była niższa niż w grupie mleczanu Ringera [16].

Podobne wyniki uzyskano w badaniu CRYSTMAS (Crystalloid Morbidity Associated with Severe Sepsis), którym objęto grupę 198 pacjentów z ciężką sepsą, porównując stosowanie HES 130/0,4 (Voluven) i 0,9% NaCl. Ilość płynów potrzebna do uzyskania stabilizacji hemodynamicznej była o 0,3 l mniejsza w grupie HES. Konieczność zastosowania terapii nerkozastępczej była o 10% większa w grupie HES w porównaniu z 0,9% NaCl [17].

Jednym z bardziej znaczących badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania HES było opublikowane w The New England Journal of Medicine badanie 6S

(The Scandinavian Starch for Severe Sepsis/Septic Shock). Objęto nim 804 pacjentów z ciężką sepsą leczonych w oddziałach intensywnej terapii, porównując płynoterapię roztworem HES (Tetraspan 130/0,42) i roztworem Ringera. W grupie chorych, którym podawano HES wykazano większą śmiertelność w ciągu 90 dni (51 vs. 43%), zwiększone ryzyko konieczności zastosowania terapii nerkozastępczej oraz więcej epizodów krwawienia [18].

Największym badaniem dotyczącym stosowania HES u pacjentów leczonych w oddziałach intensywnej terapii było badanie opublikowane w 2012 r. w The New England Journal of Medicine badanie CHEST (Crystalloid vs. Hydroxyethyl Starch Trial). Objęto nim 7000 chorych z 32 szpitali w Australii i Nowej Zelandii, porównując stosowanie 6% HES 130/0,4 (Voluven) i roztworu 0,9% NaCl. W grupie HES odnotowano mniejszą częstość ponownego wystąpienia niewydolności krążenia, ale więcej pacjentów wymagało wdrożenia terapii nerkozastępczej. Z badania wykluczono pacjentów, którzy otrzymywali preparaty HES przed rozpoczęciem, wymagających terapii nerkozastępczej lub wykazujących cechy uszkodzenia nerek oraz z wykładnikami krwawienia śródczaszkowego. Śmiertelność obserwowana w ciągu 90 dni w obu grupach różniła się zaledwie o 1% (HES - 18%, 0,9% NaCl - 17%), pomimo tego badanie nie dowiodło jednoznacznie korzyści wynikających ze stosowania HES u pacjentów leczonych w oddziałach intensywnej terapii [19].

#### ▪ Stosowanie HES u pacjentów po urazach

W 2011 r. w British Journal of Anaesthesia opublikowano wyniki badania FIRST (The Fluids in Resuscitation of Severe Trauma). Było to pierwsze randomizowane badanie porównujące stosowanie trzeciej generacji HES i krystaloidu w grupie pacjentów z urazami. Objęto badaniem 115 pacjentów w wieku od 18 do 60 lat po dużych urazach penetrujących (P-HES) i tępych (B-HES), wymagających agresywnej terapii płynowej (> 3 l), w grupie których porównano stosowanie HES 130/0,4 (Voluven) i roztworu 0,9% NaCl (grupa B-SAL i P-SAL). W grupie HES częściej występowały zaburzenia krzepnięcia, jak również wykazano częstszą konieczność przetaczania preparatów krwiopochodnych. Parametry hemodynamiczne, takie jak częstość pracy serca, ośrodkowe ciśnienie żyłne, ciśnienie tętnicze, były porównywalne w obu grupach. Zaobserwowano wzrost stężenia mleczanów

w surowicy pacjentów grupy P-HES w stosunku do grupy 0,9% NaCl. Ryzyko uszkodzenia nerek oceniane za pomocą kryteriów RIFLE wystąpiło u 20 pacjentów, 12 rozwinęło ostrą niewydolność nerek a 5 z nich wymagało terapii nerkozastępczej. Zaobserwowano, że mniejsze ryzyko uszkodzenia nerek wystąpiło u chorych z grupy P-HES w porównaniu do pozostałych grup. Badanie to wywołało wiele kontrowersji i zostało przerwane po trzech latach trwania. Jednym z zarzutów była niejednorodność grup pacjentów - grupa B-HES obejmowała pacjentów z bardziej poważnymi urazami niż grupa porównawcza 0,9% NaCl [20].

## Podsumowanie

Nie ma jednoznacznych dowodów na korzystne działanie preparatów HES w grupie chorych leczonych w oddziałach intensywnej terapii. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: świąd, uszkodzenie nerek, zaburzenia krzepnięcia i zwiększenie śmiertelności przewyższa potencjalne korzyści. Brak również wystarczająco wiarygodnych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatów

HES u chorych wymagających uzupełnienia łożyska naczyniowego, poddawanych planowym zabiegom operacyjnym. Zaleca się wykorzystywanie tańszych i bezpieczniejszych alternatyw w agresywnej terapii płynowej u pacjentów oddziałów intensywnej terapii oraz dopuszcza się wyjątkowo możliwość stosowania preparatów HES u chorych bez wcześniejszych dysfunkcji narządowych w okresie okołoperacyjnym, zalecając natychmiastowe ich odstawienie po uzyskaniu poprawy hemodynamicznej.

## Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji

✉ Marta Golisz

Katedra i Klinika Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu

Szpital Kliniczny im. Heliodora Świącickiego w Poznaniu

ul. Przybyszewskiego 49; 60-355 Poznań

☎ (+48 61) 869 13 57

✉ anestezjologia@spsk2.pl

## Piśmiennictwo

- Westphal M, James MF, Kozek-Langenecker S, Stocker R, Guidet B, Van Aken H. Hydroxyethyl starches: different products--different effects. *Anesthesiology* 2009;111:187-202.
- Brunkhorst FM, Engel Ch, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-9.
- Sirtl C, Laubenthal H, Zumtobel V, Kraft D, Jurecka W. Tissue deposits of hydroxyethyl starch (HES): dose-dependent and time-related. *Br J Anaesth* 1999;82(4):510-5.
- Bork K. Pruritus precipitated by hydroxyethyl starch: a review. *Br J Dermatol* 2005;152(1):3-12.
- McHugh GJ. Anaphylactoid reaction to pentastarch. *Can J Anaesth* 1998;45(3):270-2.
- Porter SS, Goldberg RJ. Intraoperative allergic reactions to hydroxyethyl starch: A report of two cases. *Can Anaesth Soc J* 1986;33(3):394-8.
- Cittanova ML, Leblanc I, Legendre CH, Mouquet C, Riou B, Coriat P, et al. Effect of hydroxyethyl starch in braindead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. *Lancet* 1996;348:1620-2.
- Schortgen F, Lacherade J-C, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet* 2001;357:911-6.
- Christidis C, Mal F, Ramos J, Senejoux A, Callard P, Navarro R, et al. Worsening of hepatic dysfunction as a consequence of repeated hydroxyethyl starch infusions. *J Hepatol* 2001;35(6):726-32.
- Wilkes MM, Navickis RJ, Sibbald WJ. Albumin versus hydroxyethyl starch in cardiopulmonary bypass surgery: a meta-analysis of postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 2001;72:527-33.
- Tseng MY, Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ. Effects of fluid therapy following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective clinical study. *Br J Neurosurg* 2008;22:257-68.
- Boldt J, Müller M, Mentges D, Papsdorf M, Hempelmann G. Volume therapy in the critically ill: is there a difference? *Intensive Care Med* 1998; 24(1):28-36.
- Gold MS, Russo J, Tissot M, Weinhouse G, Riles T. Comparison of hetastarch to albumin for perioperative bleeding patients undergoing abdominal aortic aneurysm surgery: a prospective, randomized study. *Ann Surg* 1990;211(4):482-5.

14. Barron ME, Wilkes MM, Navickis RJ. A systematic review of the comparative safety of colloids; *Arch Surg* 2004;139:552-63.
15. Kozek-Langenecker SA, Jungheinrich C, Sauermann W, Van der Linden P. The effects of hydroxyethylstarch 130/0.4 (6%) on blood loss and use of blood products in major surgery:a pooled analysis of randomized clinical trials. *Anesth Analg* 2008;107:382-90.
16. Efficacy of Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis [www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00135473](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00135473).
17. Effects of Voluven on Hemodynamics and Tolerability of Enteral Nutrition in Patients with Severe Sepsis (CRYSTMAS); [www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00464204](http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00464204).
18. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, et al. Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis. *N Engl J Med* 2012;367:124-34.
19. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot R, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012;367:1901-11.
20. James MFM, Michell WL, Joubert IA, Nicol AJ, Navsaria PH, Gillespie RS. Resuscitation with hydroxyethyl starch improves renal function and lactate clearance in penetrating trauma in a randomized controlled study: the FIRST trial (Fluids in Resuscitation of Severe Trauma); *Br J Anaesth* 2011;107(5):693-702.