

ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФУМАРАТСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ОКАЗАНИИ НЕОТЛОЖНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Л.В.Слепнева, Н.Н.Алексеева, Г.А.Хмылова, М.Л.Герасимова

ФГБУ “Российский НИИ гематологии и трансфузиологии” ФМБА России

г. Санкт-Петербург, России

РЕЗЮМЕ

В статье обосновывается целесообразность использования фумаратсодержащих растворов для оказания неотложной медицинской помощи. Приведены клинические данные об эффективности применения препаратов мафусол, полиоксифумарин, конфумин при гиповолемических состояниях различного генеза.

Ключевые слова: оказание неотложной медицинской помощи, антигипоксанты, фумаратсодержащие растворы, мафусол, полиоксифумарин, конфумин

EXPEDIENCY OF FUMARATECONTAINING PREPARATIONS AT EMERGENCY CARE

L.V.Slepneva, N.N.Alekseeva, G.A.Khmylova, M.L.Gerasimova.

“Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology”,

St.-Petersburg, Russia

ABSTRACT

The article explains the usefulness of fumaratecontaining solutions for emergency medical care. Presented clinical data on the efficacy of drugs mafusol, polyoxifumarin, konfummin with hypovolemic states of various origins

Key words: emergency medical care, antihypoxants, fumaratecontaining solutions, mafusol, polyoxifumarin, konfummin.

ВВЕДЕНИЕ

Оказание экстренной медицинской помощи пострадавшим в стихийных бедствиях, техногенных катастрофах и крупных дорожно-транспортных происшествиях относится к одной из актуальных проблем современной медицины. Первоочередной мерой лечения этих экстремальных состояний является инфузионно-трансфузионная терапия. Успех и эффективность проводимого лечения во многом определяется сроками проведения неотложной терапии [1, 2, 3, 4]. На современном этапе изучения проблемы лечения критических состояний особое внимание обращается на поиск препаратов, способствующих удлинению периода обратимых изменений, которые необходимо применять с целью ранней терапии на месте происшествия и в процессе транспортировки пострадавших. Одним из наиболее важных аспектов данной проблемы является "необратимость" этих патологических процессов. По мнению ряда авторов, "необратимость" шока и кровопотери связана с несостоятельностью кровообращения, и в первую очередь - периферического. Наши исследования последних лет показывают, что существенную роль в развитии "необратимости" играют повреждения митохондриальных систем энергообразования вследствие постгипоксической гиперредукции окислительно-восстановительных систем клетки, деструкции дыхательной цепи и истощения фондов субстратов окисления [5]. Таким образом, степень повреждения митохондриального метаболизма, наряду с нарушениями гемодинамики, определяет тяжесть постгеморрагического состояния. Накопленный опыт лечения шока и кровопотери показывает, что существующие инфузионно-трансфузионные среды, проявляя лечебное действие в стадиях легкой и средней тяжести, оказываются недостаточными на поздних стадиях процесса. Особенности течения поздних стадий геморрагического шока связаны главным образом с генерализованными нарушениями метаболизма, в результате чего возникают существенные расстройства энергообмена. В связи с этим применение совместно с кровезаменителями препаратов, способных повысить энергетический потенциал клетки в условиях гипоксии – один из путей повышения эффективности инфузионной терапии критических состояний.

Наибольший интерес для включения в состав новых комплексных кровезаменителей представляют антигипоксанты, непосредственно влияющие на клеточный (тканевой) метаболизм при гипоксии.

Цель исследования: оценить эффективность применения фумаратсодержащих инфузионных растворов при гиповолемических состояниях различной этиологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В течение ряда лет в РосНИИГТ успешно разрабатываются новые инфузионные среды на кристаллоидной и коллоидной основе с включением антигипоксантов биоэнергетического действия.

Согласно теоретическим предпосылкам [5], к препаратам, способным направленно влиять на процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях, относятся субстраты конечных реакций цикла Кребса. При скрининге на модели острой кровопотери у крыс были изучены различные субстраты цикла Кребса. Наилучшие результаты были получены при использовании фумарата. Фумарат натрия активизирует адаптацию клетки к недостатку кислорода. Его действие обусловлено участием в реакциях обратимого окисления и восстановления в цикле Кребса. В процессе этих реакций происходит синтез АТФ, в количестве, достаточном для поддержания функций клеток организма при гипоксии. Этот субстрат был выбран для более детального изучения его эффективности при инфузионной терапии геморрагического шока у кроликов и собак [6, 7].

На основании полученных экспериментальных данных был разработан первый отечественный кристаллоидный кровезаменитель антигипоксического действия – мафусол, содержащий в своем составе фумарат натрия.

На догоспитальном этапе оказание экстренной медицинской помощи для интенсивной терапии неотложных состояний различного генеза обычно начинают с введения кристаллоидных растворов, поскольку введение их не вызывает гиперволемию и не затрудняет дальнейшего проведения адекватного восполнения ОЦК в условиях стационара. Кроме того, из всех средств инфузионно-трансфузионной терапии эти растворы наиболее доступны. Использование кристаллоидного кровезаменителя «Мафусол», содержащего в своем составе антигипоксикант, обосновывает целесообразность его применения на месте происшествия и в процессе транспортировки пострадавших. Как показывает клиническая практика, использование мафусола в лечении критических состояний, таких, как травма, ожоги, геморрагический шок, острые нарушения мозгового и коронарного кровообращения и др. оказалось вполне успешным [8, 9]. Введенный в достаточных количествах, мафусол оказывает гемодинамическое действие, позволяющее добиться стабилизации артериального давления на относительно безопасном уровне. При введении мафусола возникает постинфузионная гемодилюция, в результате которой уменьшается вязкость крови и улучшаются ее реологические свойства. Инфузии мафусола способствуют устранению метаболического ацидоза. Через 2 часа после внутривенного введения мафусола у больных с массивным кровотечением и длительным периодом некомпенсированной гиповолемию рН крови повышался с $7,27 \pm 0,06$ до $7,38 \pm 0,01$ при достоверном снижении дефицита буферных оснований с $-8,1 \pm 0,05$ до $-4,3 \pm 0,2$ ммоль/л [10]. Ощелачивающим действием обладают и некоторые другие солевые растворы - лактасол, полисол, ацесоль, содержащие в своем составе также субстраты окисления (лактат, ацетат). Эти субстраты, как и фумарат натрия, по своей химической природе - соли сильного основания (NaOH) и слабой кислоты, способствующие ликвидации ацидемии путем химической

нейтрализации кислых продуктов метаболизма в кровеносном русле. Однако преимущество фумарата заключается в том, что его действие имеет и метаболическую составляющую. Реакция его восстановления в сукцинат сопровождается выработкой АТФ, при этом не только нейтрализуются недоокисленные продукты обмена, но и снижается уровень их образования. Опосредованно фумарат натрия оказывает благоприятное действие на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), что проявляется снижением концентрации в крови промежуточных и конечных продуктов ПОЛ. После инфузий мафусола уровень диеновых конъюгатов (ДК) уменьшался с $6,8 \pm 0,04$ до $4,5 \pm 0,1$ у.е., а малонового диальдегида (МДА) – с $10,5 \pm 0,3$ до $6,0 \pm 0,08$ ммоль/л [10, 11]. Улучшение энергетического потенциала клеток обуславливает благоприятное влияние мафусола на функциональное состояние жизненно важных органов (сердце, печень, мозг и др.). Выраженный антиишемический и противоаритмический эффект препарата был выявлен после инфузий мафусола и при остром коронарном синдроме. Терапия острого коронарного синдрома с включением мафусола способствует улучшению коронарного кровообращения, что проявляется положительной динамикой ЭКГ-картины у больных. Его антиаритмическое действие основано на отрицательном хронотропном и дромотропном эффектах и обусловлено способностью данного фумаратсодержащего раствора в условиях ишемии синтезировать АТФ. Включение мафусола в комплексную терапию острого коронарного синдрома позволяет уменьшить число ранних осложнений и снизить летальность при оказании медицинской помощи больным на догоспитальном этапе и в специализированных кардиологических стационарах [12, 13]. По данным кафедры неврологии Санкт-Петербургского медицинского университета им. И.П. Павлова, инфузии мафусола при лечении острых нарушений мозгового кровообращения способствовали регрессу очаговых неврологических симптомов, уменьшали частоту летальных исходов, снижали инвалидизацию пострадавших [14]. Нормализация основных биохимических показателей крови (АлАТ, АсАТ, билирубин, мочевины, креатинина) при использовании мафусола для лечения массивных гастродуоденальных кровотечений позволяет судить о благоприятном влиянии фумаратсодержащего раствора на функции печени и почек. Инфузиями мафусола удавалось купировать признаки печеночной недостаточности и предотвращать развитие комы [9]. По мнению клиницистов, такое действие препарата оказывается особенно ценным при оказании экстренной медицинской помощи, поскольку препятствует развитию синдрома полиорганной недостаточности.

Наряду с кристаллоидным раствором «Мафусол» был разработан коллоидный кровезаменитель с антигипоксантами - фумаратом натрия «Полиоксифумарин». В качестве коллоидной основы препарата использован полиэтиленгликоль с молекулярной массой 20000 дальтон. Полиоксифумарин, в отличие от солевого раствора «Мафусол», обладает более

выраженным гемодинамическим действием. Было показано, что у больных с гастродуоденальными кровотечениями в тяжелом и крайне тяжелом состоянии введение полиоксифумарина оказывает быстрый (через 15 минут) и весьма стойкий (в течение 24 часов) гемодинамический эффект. С началом инфузии кровезаменителя отмечалось достоверное повышение как систолического, так и диастолического артериального давления, уменьшение частоты сердечных сокращений и увеличение венозного давления. Следует отметить, что величины минутного объема кровообращения (МОК) и ударного объема сердца (УО) у больных после введения полиоксифумарина оказались не ниже, чем у больных, получавших полиглюкин. Так, в первые 2 часа от начала инфузии полиоксифумарина УО увеличивался с $42,1 \pm 5,4$ мл до $56,3 \pm 2,2$ мл, а при введении полиглюкина – до $52,5 \pm 2,0$. Через 24 часа УО составлял $60,4 \pm 1,9$ мл против $52,3 \pm 2,1$ мл. В дальнейшем эти показатели оставались в пределах достигнутых величин. Такая же динамика наблюдалась и при определении МОК [15]. Аналогичные результаты были получены и другими авторами [16]. Клиницисты отмечали, что после инфузий полиоксифумарина показатели гемодинамики оставались стабильными без дополнительного введения вазопрессоров. На фоне инфузионной терапии полиоксифумарином происходила существенная коррекция кислотно-основного состояния. Уже через 2 часа после внутривенного введения препарата отмечалась достоверное увеличение рН крови с $7,25 \pm 0,04$ до $7,36 \pm 0,02$ против $7,32 \pm 0,02$ в контроле. После окончания инфузий полиоксифумарина рН крови оставался на стабильных показателях и к концу первых суток послеоперационного периода составлял $7,41 \pm 0,02$. Дефицит буферных оснований уменьшался более чем в 2 раза на фоне возрастания бикарбоната [15]. Аналогичные результаты были получены при использовании полиоксифумарина для лечения кровопотери у детей [16]. Препарат проявлял также и антиоксидантный эффект, который выражался снижением уровня продуктов перекисидации: МДА с $9,8 \pm 0,8$ до $6,3 \pm 0,7$ ммоль/л и ДК – с $2,12 \pm 0,3$ до $1,18 \pm 0,2$ мкмоль/л [17]. Замещение кровопотери полиоксифумарином способствовало снижению вязкости крови и улучшению ее реологических свойств. Опыт применения полиоксифумарина в качестве компонента перфузата АИК при кардиохирургических операциях показал, что препарат обеспечивает адекватную защиту миокарда и протекцию функционального состояния паренхиматозных органов [18, 19, 20, 21]. Метаболические свойства полиоксифумарина (влияние на кислотно-основное состояние, электролитный состав крови, процессы перекисного окисления липидов) сравнимы с действием мафусола и определяются антигипоксантом – фумаратом натрия. Полиоксифумарин в дозах от 400 до 2000 мл хорошо переносился пациентами, не обладал антигенными и токсическими свойствами.

В целях оптимизации комплексной интенсивной терапии в настоящее время совершенствуются не только средства коррекции гиповолемических нарушений, но и

методы восполнения ОЦК. Так, в последние годы в качестве метода экстренной терапии тяжелых стадий шока и терминальных состояний, особенно на догоспитальном этапе применяется метод низкообъемной гипертонической волюмокоррекции. Метод включает внутривенное введение гипертонического раствора хлорида натрия 7,5% (осмолярность 2400 мосм/л), инфузией которого достигается быстрая мобилизация эндогенной жидкости с увеличением внутрисосудистого объема, причем эффект перемещения жидкости наиболее выражен в тех капиллярных зонах, где имеется отечный эндотелий [2, 22]. Это позволяет длительно удерживать в кровеносном русле интерстициальную жидкость, привлеченную натрием гипертонического раствора, тем самым, сокращая объем экзогенно вводимой жидкости.

С учетом изложенного, в Российском НИИ гематологии и трансфузиологии был разработан новый препарат «Конфумин», представляющий собой 15% раствор fumarата натрия в полимерной упаковке по 50 мл и 100 мл. Концентрация fumarата натрия в препарате в 10 раз выше, чем в мафусоле или полиоксифумарине.

Учитывая, что Конфумин – это гипертонический раствор fumarата натрия (осмолярность 2400 мосм/л), наряду с антигипоксическим действием он обладает и свойствами волюмокорректора. Введение конфумина вызывает привлечение интерстициальной жидкости в сосудистое русло при неизменном объеме внутриклеточной жидкости. Способность конфумина увеличивать объем циркулирующей крови наряду с его положительным влиянием на производительность сердца определяет гемодинамическое действие препарата (увеличение ударного и минутного объема сердца, повышение АД и пр.). Эти свойства конфумина позволяют использовать его в качестве средства низкообъемной волюмокоррекции. Водемический эффект препарата сравним с действием гипертонического (7,5%) раствора хлорида натрия. Конфумин, как и все гипертонические растворы, по сути, активизирует естественную защитно-приспособительную реакцию организма при гиповолемии – аутогемодилюцию. Однако, в отличие от гипертонических растворов хлорида натрия, он не усугубляет метаболический ацидоз и благоприятно влияет на сократительную способность миокарда. Включение конфумина в схемы инфузионно-трансфузионной терапии позволяет сократить объем инфузий кристаллоидных растворов, а также применять его при патологических состояниях, где противопоказано введение больших объемов жидкости [23, 24, 25].

Препарат обладает кардиотоническим и кардиопротекторным действием. Применение конфумина способствует снижению в крови концентрации продуктов перекисного окисления липидов, что свидетельствует об его антиоксидантных свойствах.

Клиническое изучение конфумина проводилось на базе 3-х хирургических клиник,

назначенных Федеральной службой Росздравнадзора. Лечебную эффективность препарата изучали, включая его в качестве компонента в состав комплексной инфузионно-трансфузионной терапии у взрослых пациентов с гиповолемией (массивные гастродуоденальные кровотечения и политравма, осложненная внутренними и наружными кровотечениями). Действие конфумина оценивали в сравнении с результатами лечения больных, получавших аналогичную базовую терапию без антигипоксанта. Как показали исследования, величины МОК и УО у больных, получавших конфумин, уже в первые часы имели более высокие значения, чем у пациентов контрольной группы. Гемодинамический эффект оказался стойким, и к концу первых суток МОК увеличивался в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем, в то время как у больных контрольной группы он возрос лишь с 4,6 до 4,9 л/мин. УО у пациентов, леченных конфумином, через 24 часа составлял $70,2 \pm 4,4$ мл против $52 \pm 2,6$ мл в контроле. У онкологических пациентов, получавших конфумин для обеспечения стабильной гемодинамики во время операции в раннем послеоперационном периоде требовались значительно меньшие объемы гемотрансфузий.

Как известно, при проведении инфузионной терапии происходит гемодилюция со снижением содержания гемоглобина в крови. При этом одна из задач реанимационных мероприятий достичь повышения доставки кислорода к тканям, несмотря на снижение кислородной емкости крови. Это возможно за счет увеличения производительности сердца. Результаты клинических испытаний конфумина, свидетельствовали о том, что применение препарата улучшает сократительную способность миокарда. Важно отметить, что такое действие препарата было выявлено у лиц даже пожилого возраста с патологией сердечно-сосудистой системы. Эта категория больных трудно поддается лечению, и у них наиболее высок процент осложнений и летальных исходов, поэтому кардиотонические свойства конфумина, по мнению клиницистов, приобретают особое значение. Наряду с поддержанием сократительной способности миокарда, отмечено и благоприятное влияние препарата на функциональное состояние других жизненно важных органов. Как показали исследования, при инфузиях конфумина уже в первые сутки достоверно снижались по сравнению с периодом до лечения такие показатели функции печени и почек как: АсАТ, АлАТ, общий билирубин, креатинин и мочевины. Эти показатели восстанавливались значительно быстрее, и их изменения носили более выраженный характер, чем у больных контрольной группы. По наблюдениям клиницистов, у всех больных, которым вводили конфумин, наступало быстрое восстановление буферных свойств крови, о чем свидетельствовали повышение стандартного бикарбоната, снижение дефицита буферных оснований и возрастание рН крови. Наблюдалось также достоверное снижение содержания лактата в сыворотке крови у пациентов, получавших препарат. У больных контрольной группы уровень лактата был

таким же, как и до лечения. Это свидетельствует о том, что введение фумарата натрия способствует генерации АТФ в достаточных объемах, и при этом снижается активность анаэробного гликолиза с выработкой излишних концентраций молочной кислоты. Вследствие этого, отмечается значительное снижение уровня метаболического ацидоза.

Конфумин был использован также в реаниматологии в качестве средства низкообъемной гиперосмолярной волюмокоррекции. Улучшение гемодинамических показателей наблюдалось уже через 15-20 минут от начала инфузионной терапии. При этом у всех больных, получавших конфумин, отмечено достоверное повышение как систолического, так и диастолического артериального давления по сравнению с контрольной группой. Введение конфумина действительно вызывало привлечение интерстициальной жидкости в сосудистое русло при неизменном объеме внутриклеточной жидкости. Волемический эффект препарата через час от начала введения оказался сравнимым с действием гипертонического (7,5%) раствора хлорида натрия

Конфумин в дозах от 100 до 300 мл в сутки не обладал токсическими свойствами, не оказывал влияния на кроветворение и свертывающую систему крови и хорошо переносился пациентами. Побочных явлений и аллергических реакций при введении препарата не отмечено. Конфумин хорошо совместим с общепринятыми средствами базовой инфузионной терапии. Применение конфумина в качестве волюмокорректора на догоспитальном этапе оказания скорой медицинской помощи будет способствовать экстренному привлечению интерстициальной жидкости в сосудистое русло и увеличению ОЦК.

На основании клинических испытаний препарат «Конфумин» был рекомендован к использованию в качестве компонента инфузионно-трансфузионной терапии, а также как средство низкообъемной волюмокоррекции.

Конфумин разрешен к широкому медицинскому применению и промышленному выпуску и внесен в государственный Реестр лекарственных средств (регистрационное удостоверение № ЛП-001067 от 27.10.2011г). Промышленный выпуск препарата осуществляет ОАО «Фирма Медполимер» (г. Санкт-Петербург).

Таким образом, в Российском НИИ гематологии и трансфузиологии создана целая линейка фумаратсодержащих препаратов, обладающих антигипоксическим действием и значимо повышающих эффективность инфузионно-трансфузионной терапии шока и кровопотери - мафусол, полиоксифумарин, конфумин. Способность фумаратсодержащих растворов поддерживать процессы выработки энергии в условиях гипоксии выгодно отличает их от зарубежных и отечественных аналогов, не содержащих антигипоксанты. Применение этих растворов при оказании неотложной медицинской помощи является патогенетически обоснованным и будет способствовать снижению летальности и

уменьшению риска возникновения осложнений у больных с шоком и кровопотерей. Препараты хорошо переносятся больными, их можно вводить без предварительного проведения биологической пробы, что особенно актуально при оказании неотложной помощи на догоспитальном этапе.

ВЫВОДЫ

Использование фумаратсодержащих препаратов позволяет:

- при тяжелом шоке и кровопотере еще на догоспитальном этапе восполнить ОЦК и добиться стабилизации гемодинамики на относительно безопасном уровне
- за счёт раннего введения антигипоксантов (на догоспитальном этапе) предупредить развитие критической гипоксии при шоке и удлинить период обратимых изменений
- сохранить функциональную активность жизненно-важных органов (сердце, печень, почки и др.) и предупредить развитие полиорганной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брюсов П.Г., Данильченко В.В., Калеко С.П. Актуальные вопросы обеспечения пострадавших в экстремальных условиях // Трансфузионная терапия, спец. вып. «Медицинские технологии», СПб, 1995. - №5 - С. 8-10.
2. Богоявленский И.Ф., Закс И.О. Применение гипертонических растворов натрия хлорида в реаниматологии, интенсивной терапии и медицине катастроф // Анест. и реанимат., 1994. – №2 – С. 59-63.
3. Лоленко А.В., Попов А.А., Сухоруков А.М., Скрипкин С.А., Лоленко А.В., Попова Е.А. Пути ранней коррекции некоторых органных расстройств при геморрагическом шоке // Сиб. мед. журн.- 2003. - №1-2. - С.153.
4. Попов А.А., Лоленко А.В., Сухоруков А.М., Скрипкин С.А., Лоленко А.В., Попова Е.А. Анализ эффективности терапии геморрагического шока на догоспитальном этапе // Сиб. мед. журн. - 2003. - №1-2. - С.157.
5. Слепнева Л.В., Селиванов Е.А., Алексеева Н.Н., Хмылова Г.А. и др. Роль нарушений митохондриального метаболизма в патогенезе необратимых изменений при шоке и кровопотере // Тез. юбил. конф., посвящ. 100-летию со дня рожд. акад. И.Р. Петрова "Актуальные проблемы патофизиологии экстремальных состояний", СПб, 1993, ВМА, стр. 30.
6. Слепнева Л.В., Алексеева Н.Н., Хмылова Г.А. Коррекция метаболических нарушений различными антигипоксантами при экспериментальном геморрагическом шоке // Тез. II Всесоюзной конф. "Фармакологическая коррекция гипоксических состояний". Гродно, БССР. - 1991. - С. 331-332.

7. Селиванов Е.А., Кочетыгов Н.И., Ремизова М.И. и др. Кровообращение и функция сердца при терапии геморрагического шока кровезаменителями с добавлением фумарата натрия // Тез. III Всероссийского съезда гематологов и трансфузиологов, СПб., 1996. – С. 94.
8. Селиванов Е.А., Слепнева Л.В., Ханевич М.Д., Шах Б.Н. и др. Применение инфузионного раствора антигипоксического действия в терапии критических состояний // Тез. Российско-американской конф. «Перспективные направления в организации скорой медицинской помощи», СПб. - 1993. – С. 12.
9. Селиванов Е.А., М.Д.Ханевич, Староконь П.М., Л.В.Слепнева и др. Опыт клинического применения фурагосодержащих инфузионных растворов в экстренной хирургии // Тез. конф. «Актуальные вопросы специализированной медицинской помощи», г. Саратов, 1998. - С. 115-116.
10. Ханевич И.Д., Баранчук В.Н., Слепнева Л.В., и др. Влияние мафусола на кислотно-основное состояние и концентрацию продуктов пероксидации у больных острым разлитым перитонитом и желудочно-кишечным кровотечением // Тез. конф. «Актуальные проблемы трансфузиологии», СПб, 1990. - С. 136-140.
11. Ханевич М.Д., Селиванов Е.А., Слепнева Л.В., Староконь П.М. Применение мафусола в послеоперационном лечении больных разлитым перитонитом // Трансфузионная терапия, спец. вып. «Медицинские технологии», СПб, 1995.- №5 - С. 87-92.
12. Зайцев Ю.Е., Селиванов Е.А., Смолянинов А.Б. Терапия острого коронарного синдрома препаратом «Мафусол» // Вестник хирургии им. И.И.Грекова», СПб., 2005. – Т. 164, №2. – С. 114-115.
13. Смолянинов А.Б., Селиванов Е.А., Зайцев Ю.Е. и др. Терапия острого коронарного синдрома с использованием кровезаменителя «Мафусол» // Тез. конф. «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии», СПб., - 2004. - С. 209.
14. Скоромец А.А., Скороумова В.А., Евтюхин Р.А., Ендальцева С.М. и др. Опыт применения мафусола при лечении острых ишемических и геморрагических инсультов // Тез. конф. «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии», СПб., 2000, - С. 300.
15. Новожилов И.А. Гемодинамическое действие полиоксифумарина при геморрагическом шоке // Тез. итоговой конф. военно-научного общества слушателей 1-го фак-та и клин. ординаторов ВМедА, СПб., 1998.- С. 124-125.
16. Селиванов Е.А., Слепнева Л.В., Алексеева Н.Н., Хмылова Г.А. и др. Опыт применения полиоксифумарина для лечения гиповолемии у детей // www.medline.ru, 2010. - том 11, Педиатрия. - С. 1-11.

17. Черешнев П.М., Токарев С.С., Исаев В.Е. Применение фумаратсодержащих кровезаменителей у больных с разлитым перитонитом во время подготовки к экстренной операции // Тез. докл. конф., ВМА. СПб., 2002. - С. 161.
18. Жирехина О.В., Мочалов О.Ю., Дойников Д.Н. и др. Применение антигипоксанта полиоксифумарина при операциях на открытом сердце // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии: Материалы конференции. СПб., 2002. - С. 274.
19. Мочалов О.Ю., Гриценко В.В., Дойников Д.Н., Сенчик К.Ю. и др. Первый опыт применения полиоксифумарина при операциях на открытом сердце // Тез. 4-го Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов, СПб, 1998, декабрь.- С. 12.
20. Сенчик К.Ю., Гриценко В.В., Чуфаров В.Н. и др. Первый опыт применения коллоидного кровезаменителя антигипоксического действия полиоксифумарина в качестве основы кардиоплегического раствора при операциях в условиях искусственного кровообращения // Актуальные проблемы анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии: Материалы конференции. СПб., 2001. - С. 58.
21. Слепнева Л.В., Алексеева Н.Н., Герасимова М.Л. и др. Применение фумаратсодержащих препаратов для лечения постгеморрагических и ишемических нарушений у хирургических больных // Тез. конф. «Актуальные вопросы грудной, сердечно-сосудистой и абдоминальной хирургии», СПб., 2001. - С. 189-190.
22. Kramer G.C., Perron P.R., Lindsey C. et al. Small-volume resuscitation with hypertonic saline dextran solution // Surgery, - 1986. - 100. – P. 239-246.
23. Селиванов Е.А., Слепнева Л.В., Алексеева Н.Н., Хмылова Г.А., Герасимова М.Л. Возможность использования Конфумина в качестве средства низкообъемной волюмокоррекции // Тез. юбилейной конф. «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии», Трансфузиология, СПб., - 2007. - Т. 8, №1-2 - С. 76.
24. Слепнева Л.В., Алексеева Н.Н., Хмылова Г.А., Герасимова М.Л., Селиванов Е.А. «Конфумин – инфузионный антигипоксический раствор для использования в схемах инфузионно-трансфузионной терапии гиповолемических состояний» // Тез. юбилейной конф. «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии», Трансфузиология, СПб. - 2012. - Том 13, № 3. - С. 95-96.
25. Селиванов Е.А., Слепнева Л.В., Алексеева Н.Н., Хмылова Г.А., Гербут К.А., Герасимова М.Л., Крылова И.Б., Зарубина И.В. Использование препарата «Конфумин» для лечения ишемии миокарда в эксперименте // Медицинский академический журнал. - СПб. - 2008. – Том 8, № 2 – С. 62-68.