

## ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФУМАРАТСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ ШОКА И КРОВОПОТЕРИ

*член - корр. РАМН, д.м.н., профессор* Е.А.Селиванов.

*Л.В. Слепнева, Н.Н. Алексеева, Г.А. Хмылова, М.Л. Герасимова, А.К. Сухомлин*  
*ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии» ФМБА России*

*г. Санкт-Петербург, Россия*

*ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им.*  
*И.И. Мечникова» Минздрава России*

*г. Санкт-Петербург, Россия*

В клинической трансфузиологии используется весьма широкий спектр различных противошоковых кровезамещающих растворов. Одни из них обладают гемодинамическим действием, другие - обеспечивают коррекцию микроциркуляции и реологических свойств крови. В настоящее время большую популярность в клинической трансфузиологии приобрели зарубежные кровезаменители (инфукол, рефортан, стабизол, ХАЭС-стерил и др.), но ни один из этих растворов не содержит в своем составе антигипоксантов. Между тем эффективность их значительно снижается при использовании в периоде так называемой «метаболической» фазы шокового процесса, когда возникают выраженные постгипоксические нарушения энергетических систем клетки. Известно, что фактор времени во многом определяет успешность лечения шока и массивной кровопотери [1, 2, 4, 7]. На раннем этапе шока, характеризующемся только функциональными расстройствами в системе энергообразования, решающим в успехе лечения является доставка кислорода к клеткам тканей, что приводит к нормализации энергопродуцирующего процесса и коррекции деятельности основных систем организма. В условиях значительного и длительного кислородного голодания функциональные нарушения энергосистем перерастают в структурные. Резкий энергетический дефицит сопровождается развитием необратимых изменений в клетке. Очевидно, при лечении тяжелых критических состояний для удлинения периода «обратимых» изменений необходимо возможно более раннее предотвращение развития биоэнергетических нарушений с помощью антигипоксантов, способных поддержать выработку АТФ клеткой в условиях тяжелой гипоксии [4]. Поэтому, начиная ещё с догоспитального этапа, рационально применение комплексных полифункциональных гемокорректоров, которые, наряду со способностью восстанавливать гемодинамику, улучшать реологические свойства крови, могли бы существенно корригировать энергетический обмен на уровне клетки.

В течение ряда лет в РосНИИ ГТ успешно разрабатываются и проходят клинические исследования на клинических базах кафедры трансфузиологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова новые инфузионные среды на кристаллоидной и коллоидной основе с включением антигипоксантов биоэнергетического действия.

На основании экспериментальных данных, полученных при использовании фумарата натрия при инфузионной терапии геморрагического шока у кроликов и собак, был разработан первый отечественный кристаллоидный кровезаменитель антигипоксического действия – мафусол, содержащий в своем составе фумарат натрия [8, 15]. 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 [12, 13]. Введенный в достаточных количествах, мафусол оказывает гемодинамическое действие, позволяющее добиться стабилизации артериального давления на относительно безопасном уровне. При введении мафусола возникает постинфузионная гемодилуция, 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 гиповолемии 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 [18]. Ощелачивающим действием обладают и некоторые другие солевые растворы - лактасол, полисоль, 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 [18, 19]. 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. Нормализация основных биохимических показателей крови (АлАТ, АсАТ, билирубин, мочевины, креатинин) 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 [13]. Такое действие препарата препятствует развитию синдрома полиорганной недостаточности.

Наряду с кристаллоидным раствором «Мафусол» был разработан коллоидный кровезаменитель с антигипоксантом - фумаратом натрия «Полиоксифумарин». В качестве коллоидной основы препарата использован полиэтиленгликоль с молекулярной массой 20000 дальтон. Полиоксифумарин 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. После инфузий полиоксифумарина показатели гемодинамики оставались стабильными без дополнительного введения вазопрессоров [6, 9]. Метаболические свойства полиоксифумарина (влияние на кислотно-основное состояние, электролитный состав крови, процессы перекисного окисления липидов) сравнимы с действием мафусола и определяются антигипоксантом – фумаратом натрия [3, 5, 14, 16]. Полиоксифумарин в дозах от 400 до 2000 мл хорошо переносился пациентами, не обладал антигенными и токсическими свойствами.

В целях оптимизации методов восполнения ОЦК в РосНИИ ГТ был разработан новый препарат «Конфумин», представляющий собой 15% раствор фумарата натрия в полимерной упаковке по 50 мл и 100 мл. Концентрация фумарата натрия в препарате в 10 раз выше, чем в мафусоле или полиоксифумарине. Учитывая, что Конфумин – это гиперосмолярный раствор фумарата натрия (осмолярность 2400 мосм/л), наряду с антигипоксическим действием он обладает и свойствами волюмокорректора. Водемический эффект препарата (увеличение ударного и минутного объема сердца, повышение АД и пр.) сравним с действием гипертонического (7,5%) раствора хлорида натрия, однако он не усугубляет метаболический ацидоз и обладает кардиотоническим и кардиопротекторным действием, способствует снижению в крови концентрации продуктов ПОЛ. 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 [10, 11, 17].

Клиническое изучение конфумина проводилось на базе 3-х

хирургических клиник, назначенных Федеральной службой Росздравнадзора. Его включали в качестве компонента в состав комплексной инфузионно-трансфузионной терапии у взрослых пациентов с гиповодемией (массивные гастродуоденальные кровотечения и политравма, осложненная внутренними и наружными кровотечениями) и сравнивали 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, а 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 во время операции, в послеоперационном периоде требовались значительно меньшие объемы гемотрансфузий. Применение препарата улучшало сократительную способность миокарда. Отмечено и благоприятное влияние препарата на функциональное состояние других жизненно важных органов. При инфузиях конфумина АсАТ, АлАТ, общий билирубин, креатинин и мочевины уже в первые сутки достоверно снижались по сравнению с периодом до лечения. Они восстанавливались значительно быстрее, и их изменения носили более выраженный характер, чем у больных контрольной группы. 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 лактата в сыворотке крови у пациентов, получавших препарат, в отличие от больных контрольной группы [20].

Конфумин был использован также в реаниматологии в качестве средства низкообъемной гиперосмолярной волюмокоррекции. Инфузией конфумина достигалась быстрая мобилизация эндогенной жидкости с увеличением внутрисосудистого объема. Улучшение гемодинамических показателей наблюдалось уже через 15-20 минут от начала инфузионной терапии. Водемический эффект препарата через час от начала введения оказался сравнимым с действием гипертонического (7,5%) раствора хлорида натрия [10, 11].

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. 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). В настоящее время препарат успешно применяется в инфузионно-трансфузионной терапии шока и кровопотери в ряде хирургических клиник г. Санкт-Петербурга и на клинических базах кафедры трансфузиологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

**Таким образом,** в Российском НИИ гематологии и трансфузиологии создана целая линейка фумаратсодержащих препаратов, обладающих антигипоксическим действием и значительно повышающих эффективность инфузионно-трансфузионной терапии шока и кровопотери - мафусол, полиоксифумарин, конфумин. Применение этих растворов при шоке и кровопотере является патогенетически обоснованным и будет способствовать снижению летальности и уменьшению риска возникновения осложнений, позволит уменьшить объем трансфузий дорогостоящих гемокомпонентов. Препараты хорошо переносятся больными, их можно вводить без предварительного проведения биологической пробы.

#### **Список литературы:**

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.

7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Селиванов Е.А., Ханевич М.Д., Староконь П.М., Слепнева Л.В. и др. Опыт клинического применения фуратсодержащих инфузионных растворов в экстренной хирургии // Тез. конф. «Актуальные вопросы специализированной медицинской помощи», г. Саратов, 1998. - С. 115-116.
14. 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.
15. 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.
16. 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.

17. 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.

18. 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.

19. 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.

20. Ханевич М.Д., Гипарович М.А., Слепнева Л.В., Алексеева Н.Н., Хмылова Г.А., Селиванов Е.А. Опыт применения конфумина в лечении взрослых пациентов с онкопатологией // Биомедицинский журнал Medline.ru.- 2012, Гематология, Т. 13, Ст. 82 (с. 987-1001). [электронный ресурс] – Режим доступа. - <http://www.medline.ru/public/art/tom13/art82.html>