

**А.К. Сухомлин, А.В. Чечеткин,  
Н.Н. Алексеева, М.Л. Герасимова,**

# **ОПТИМИЗАЦИЯ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ КРОВОПОТЕРИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ**

*ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им.  
Ф.И. Иноземцева»*

*ФГБУ РосНИИ гематологии и трансфузиологии*

*ФМБА РФ*

Из всех пациентов с кровотечениями из острых и хронических гастродуоденальных язв больные острым коронарным синдромом (ОКС) составляют 27,8%.

При этом при тяжелой кровопотере у них значительно возрастает ишемия миокарда, что приводит к прогрессированию ОКС. По нашим данным, 59% пациентов с ОКС и язвенными кровотечениями имели кровопотерю средней и тяжелой степени, и **кровопотеря у них существенно повлияла на выраженность ишемии миокарда** - у 46,2% пациентов с нестабильной стенокардией и кровопотерей средней и тяжелой степени развился острый инфаркт миокарда.

Количественный и качественный состав инфузионно-трансфузионной терапии кровопотери у них имеет существенное значение, поскольку пациенты пожилого возраста с ОКС плохо переносят трансфузии компонентов и препаратов крови, так же, как и большие объёмы инфузий кровезаменителей. В связи с этим применение кровезаменителей, не только возмещающих объём циркулирующей крови (ОЦК), но и **уменьшающих ишемию миокарда** даже в условиях постгеморрагической гипоксии, **представляется чрезвычайно актуальным.**



## **Евгений Алексеевич Селиванов -**

в 1985 – 2012 гг. директор Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, член-корреспондент РАМН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, главный гематолог-трансфузиолог Министерства здравоохранения и социального развития РФ, главный трансфузиолог Санкт-Петербурга, президент региональной ассоциации специалистов трансфузионной медицины, заведующий кафедрой трансфузиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, **руководитель лаборатории кровезаменителей и препаратов крови РосНИИГиТ.**

- В течение ряда лет в лаборатории препаратов крови и кровезаменителей Российского НИИ гематологии и трансфузиологии, непосредственно руководимой директором РосНИИГТ Евгением Алексеевичем Селивановым проводились экспериментальные исследования с целью разработки **новых инфузионных кровезаменителей с включением антигипоксантов биоэнергетического действия.**
- На основе полученных данных был предложен **первый отечественный** кристаллоидный кровезаменитель антигипоксического действия **«Мафусол»**, содержащий 14 г/л **натрия фумаровокислого.**
- **Более 20 лет** (с 1993 года) **мафусол** весьма успешно используется в клинической практике при различных гиповолемических и гипоксических состояниях, прежде всего – при массивной кровопотере, геморрагическом шоке, ожогах, разлитом перитоните, **остром коронарном синдроме**, острых нарушениях мозгового кровообращения и т.д.

● **Мафусол** в настоящее время успешно используются в клинической практике при кровопотере и других гиповолемических состояниях. **ОДНАКО** применение его при критических состояниях, развивающихся на фоне острого коронарного синдрома, инсульта, черепно-мозговой травмы и др., в оптимальных дозах затруднено из-за больших объемов инфузируемой жидкости. Создание препарата, содержащего **концентрированный** раствор фумарата натрия, позволило бы вводить антигипоксант **в лечебных дозах, но в малом объеме.**

- В РосНИИ гематологии и трансфузиологии был разработан **новый фумаратсодержащий препарат III поколения - «КОНФУМИН»**, представляющий собой **15% раствор фумарата натрия**.
- В 2011 году **конфумин** был разрешен для медицинского применения как антигипоксический компонент в схемах инфузионно-трансфузионной терапии гиповолемических состояний у взрослых.
- При введении 100 мл **конфумина** пациент получает такую же дозу фумарата натрия, что и при инфузии 1000 мл **мафусола**. Таким образом, введение **конфумина** позволяет вводить больному терапевтическую дозу антигипоксанта, **сокращая в 10 раз объем инфузии**.

- **Конфумин** – **гипертонический** раствор фумарата натрия (осмолярность 2400 мосм/л) - наряду с антигипоксическим действием он обладает **свойствами низкообъёмного волюмокорректора**.
- **Волемический эффект конфумина** сравним с действием гипертонического (7,5%) раствора хлорида натрия – около **300 %**.
- Конфумин, как и все гипертонические растворы, активизирует естественную защитно-приспособительную реакцию организма при гиповолемии – **аутогемодилюцию**. Однако, в отличие от гипертонических растворов хлорида натрия, традиционно используемых для низкообъёмной волюмокоррекции, он **не усугубляет метаболический ацидоз и благоприятно влияет на сократительную способность миокарда**.
- Конфумин совместим с различными коллоидными и кристаллоидными инфузионными растворами, за счет антигипоксического эффекта повышая их лечебную эффективность.

- В современной кардиологии **мафусол** достаточно давно и успешно используется в терапии ОКС. **Мафусол** положительно влияет на состояние миокарда при ОКС в условиях его ишемии, что ведет к улучшению гемодинамики после введения раствора (Зайцев Ю.Е., Селиванов Е.А., Смолянинов А.Б., 2004, 2005).
- **Мафусол** и **конфумин** также широко применяются в комплексной инфузионно-трансфузионной терапии кровопотери для восполнения ОЦК при гастродуоденальных кровотечениях (Вербицкий В.Г., Багненко С.Ф., Курыгин А.А. , 2004; Синенченко Г.И., Вербицкий В.Г., Демко А.Е. и др. , 2006; Мусинов И.М. , 2007; Вербицкий В.Г., Сухомлин А.К., Ястребов И.П. и др., 2014).
- Применение **конфумина** у больных с ишемической болезнью сердца также показало его лечебную эффективность (Горбачева И.А., Сычева Ю.А., Слепнева Л.В. и др. , 2010)



- Эти данные послужили основанием для изучения влияния **конфумина** на восполнение кровопотери и сердечную деятельность у больных ОКС с желудочно-кишечными кровотечениями в клинике. Поскольку **конфумин** обладает и свойствами низкообъёмного волюмокорректора, это позволяет применять его для восполнения кровопотери у больных ОКС, когда большой объём инфузии нежелателен.

# кровопотери у больных острым коронарным синдромом с желудочно-кишечными кровотечениями

- Основную группу составили 19 больных, поступивших в стационар с ОКС, у которых развилось гастродуоденальное кровотечение. Источниками геморрагии были (выявлены при ФГДС): хроническая язва желудка – у 5 пациентов, двенадцатиперстной кишки – у 8 пациентов, острые гастродуоденальные язвы – у 6.
- Кровопотеря тяжелой степени выявлена у 5 пациентов, средней степени – у 14. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST диагностирован у 9 пациентов, без подъема сегмента ST – у 10.
- Оперированных пациентов в обеих группах не было. При продолжающемся кровотечении или высоком риске его рецидива применяли лечебную эндоскопию (эндоклипирование, аргоно-плазменная коагуляция).

- Действие конфумина оценивали в сравнении с результатами лечения сопоставимой по полу, возрасту, варианту ОКС, характеру источника кровотечения и тяжести кровопотери контрольной группы из 28 больных.
- Продолжительность внутривенных инфузий конфумина на фоне инфузионно-трансфузионной терапии составляла от 40 до 60 минут, **разовый объем - 100 мл, суточный - 300 мл.**
- Эффективность терапевтического действия конфумина оценивали **до, через 1-1,5, 3 и 24 часа после инфузии** препарата.
- Контрольная группа больных получала базовую инфузионно-трансфузионную терапию в аналогичном объеме, инфузии конфумина заменяли на инфузии солевых растворов (раствор Рингера, ди-, трисоль, ацесоль).
- Скорость и продолжительность введения сравниваемых инфузионных сред в контрольной и основной группах были сопоставимы.

- О характере изменений центральной гемодинамики судили по частоте сердечных сокращений (ЧСС), величинам артериального (систолического и диастолического) давления (АД). Применялась импедансная тетраполярная грудная реография по способу KUBICEK в модификации Ю.Т. Пушкаря. Методика выполнена на базе реоплетизмографа РПГ-203 с помощью двухканального перьевого регистратора НЗЗ8-2П.
- Определяли ударный объем сердца (УО), минутный объем кровообращения (МОК). Данные исследования выполнялись эхокардиографически на аппарате LOGIQ P5. Минутный объем кровообращения рассчитывали по формуле:  $МОК = ЧСС \times УО$ .
- Кислородный режим и кислотно-основное состояние (КОС) анализировали на селективном электродном анализаторе «MEDICA Easy Blood Gas».

# СОСТОЯНИЕ СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

Показатели	Основная группа (n=19)				Контрольная группа (n=28)	
	Исходн. данные	После переливания			После переливания	
		1,5 часа	3 часа	24 часа	3 часа	24 часа
АД сист., мм рт.ст.	86,2±9,2	95,2±7,8	96,3 ± 7,3	114,1 ± 6,4	90,3± 6,1	96,1 ± 7,9
АД диаст., мм рт.ст.	48,4±6,6	56,4±7,5	58,2± 7,1	72,4± 6,1	51,7±6,4	58,4±4,0
ЧСС, уд/мин	122,3±10,6	112,7±6,6	91,9±10,3	79,1 ± 6,1	118,4± 6,9	98,2 ± 9,0
УО, мл	43,2±3,6	47,4±4,0	51 ± 0,9	71,2±3,5	46,2±4,1	53,1±1,9
МОК, л/мин	3,6±0,4	3,9±0,3	4,2±0,4	6,12 ± 0,5	3,7±0,4	3,9±0,2

- У всех пациентов фиксировались гемодинамические расстройства различной степени выраженности. Систолическое артериальное давление снижалось до  $86,2 \pm 9,2$  мм.рт.ст., а диастолическое до  $48,4 \pm 6,6$  мм.рт.ст. Число сердечных сокращений составляло  $122,3 \pm 10,6$  уд/мин. На фоне гастродуоденального кровотечения у больных ОКС значительно уменьшался ударный объем - до  $43,2 \pm 3,6$  мл. Выраженная тахикардия несколько компенсировала снижение минутного объема кровообращения, который находился в пределах  $3,6 \pm 0,4$  л/мин.

**Анализ результатов лечения гастродуоденальных кровотечений у пациентов с острым коронарным синдромом показал высокую клиническую эффективность конфумина для возмещения ОЦК.**

Улучшение гемодинамических показателей наблюдалось уже через 15-20 минут от начала инфузионной терапии с включением конфумина. При этом у всех больных, получавших конфумин, отмечено достоверное повышение как систолического, так и диастолического артериального давления по сравнению с контрольной группой.

Систолическое артериальное давление через 1 час составляло  $95,2 \pm 7,8$  мм.рт.ст., а диастолическое давление  $56,4 \pm 7,5$  мм.рт.ст. Значительно уменьшилась тахикардия - до  $91,9 \pm 10,3$  уд/мин через 3 часа после окончания введения раствора.

- У больных, получавших конфумин, УО через 1 час составлял  $47,4 \pm 4,0$  мл, а через 3 часа  $52,3 \pm 4,1$ , что достоверно больше исходного уровня  $43,2 \pm 3,6$  мл. МОК у больных ОКС увеличивался до  $3,9 \pm 0,3$  л/мин к окончанию инфузии конфумина, и через 3 часа после окончания инфузии составлял  $4,1 \pm 0,5$  л/мин.
- Через 24 часа МОК увеличивался в 1,7 раза по сравнению с исходным уровнем, у больных контрольной группы - лишь с 3,6 до 3,9 л/мин.
- УО у пациентов, леченных конфумином, через 24 часа составлял  $71,2 \pm 3,5$  мл против  $53,1 \pm 1,9$  мл в контроле.



● Благоприятное действие препарата на гемодинамику, по-видимому, связано **не только с увеличением ОЦК**, которое обусловлено привлечением в сосудистое русло жидкости из интерстиция за счет гиперосмолярности конфумина, но и **с положительным влиянием антигипоксанта - фумарата натрия - непосредственно на сократительную способность миокарда**, благодаря восстановлению энергообразования в миокардиоцитах.

# СОСТОЯНИЕ КИСЛОРОДНОГО РЕЖИМА И КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КОНФУМИНА

- \*\* -  $p \leq 0.01$ , \* -  $p \leq 0.05$  (между показателями в основной группе);  
 - ° -  $p \leq 0.05$  ( между показателями в основной и контрольной группах)

Показатели	Основная группа (n=25)			Контрольная группа (n=18)		
	Исходные данные	После переливания		Исход-ные данные	После переливания	
		1,5 часа	24 часа		1,5 часа	24 часа
pH	<b>7,26 ±0,13</b>	<b>7,38±0.03</b>	<b>7,44±0,03</b>	<b>7,28 ± 0,03</b>	<b>7,33 ± 0,03</b>	<b>7,31±0,04</b>
$P_aO_2$ , мм рт.ст.	<b>67,8±16</b>	<b>83,2±16*</b>	<b>86,6±11*</b>	<b>78,8±13</b>	<b>81,4±9</b>	<b>82,2±13</b>
$P_aCO_2$ мм рт.ст.	<b>32,1±7,8</b>	<b>35,5±8,5</b>	<b>39,2±5,0</b>	<b>39,4±7,3</b>	<b>38,1±7,6</b>	<b>38,8±8,4</b>
BE, ммоль/л	<b>-8,2 ± 1,3</b>	<b>-0,9 ±1,8</b>	<b>3,15 ± 1,5***</b>	<b>-7,6 ± 0,5</b>	<b>-4,2 ± 0,4</b>	<b>-4,7 ± 0,3°</b>
Бикарбонат плазмы (SB), ммоль/л	<b>18,2 ± 3,4</b>	<b>24,2 ± 1,3</b>	<b>27,5 ± 1,6*°</b>	<b>17,8 ± 2,4</b>	<b>20,1 ±1,3</b>	<b>19,7 ± 1,4°</b>
Лактат, ммоль/л	<b>3,9±0,45</b>	<b>3,21±0,49</b>	<b>1,65±0.46*°</b>	<b>3.95±0,5</b>	<b>3,78±0,38</b>	<b>3.91±0,25°</b>

## ● **Об антигипоксическом действии Конфумина**

можно судить по значительному снижению концентрации лактата в сыворотке крови с  $3,9 \pm 0,45$  до  $1,65 \pm 0,46$  ммоль/л.

$PaO_2$  имело тенденцию к повышению с  $67,8 \pm 16$  до  $83,2 \pm 16$  мм рт. ст.

В контрольной группе больных уровень лактата оставался высоким – с  $3,95$  ммоль/л до лечения до  $3,91$  ммоль/л через сутки после инфузионной терапии.

## ● **Способность Конфумина корригировать ацидоз:**

через 1,5 часа после внутривенного введения конфумина рН крови повышался с  $7,26 \pm 0,13$  до  $7,38 \pm 0,03$ . Наступала стабилизация буферных свойств крови, о чем свидетельствовало повышение стандартного бикарбоната (SB) с  $18,2 \pm 3,4$  до  $27,5 \pm 1,6$  ммоль/л, снижение дефицита оснований (BE) с  $-8,2 \pm 1,3$  до  $3,15 \pm 1,5$  ммоль/л.

● Таким образом, включение конфумина в комплекс инфузионно-трансфузионной терапии у больных с ОКС и гиповолемией, вызванной кровопотерей, позволяет восполнить дефицит ОЦК и нормализовать кислородный режим и кислотно-основное состояние крови.

## ● **Фармакологический механизм действия конфумина:**

● **способность препарата восполнять волемический объём за счёт активации аутогемодилюции**

● **способность препарата поддерживать процессы энергообмена в миокарде, поддерживая его сократительную способность в условиях гипоксии**

● **корректирующее влияние на окислительный метаболизм (устраняет явления метаболического ацидоза).**



**СПАСИБО  
ЗА  
ВНИМАНИЕ!**