

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИГИПОКСАНТНЫХ ИНФУЗИОННЫХ РАСТВОРОВ В ХИРУРГИИ

Софронов Г.А.¹, Селиванов Е.А.², Ханевич М.Д.², Фадеев Р.В.²,
Гипарович М.А.², Юсифов С.А.², Столяров И.К.², Пшенкина Н.Н.¹

УДК: 615.38/451:617

¹ ФГОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ,

Санкт-Петербург

² ФГУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА»,

Санкт-Петербург

Резюме

В работе представлен анализ использования в хирургии фумаратсодержащих растворов мафусола и полиоксифумарина в качестве инфузионных антигипоксантов. Рассмотрены основные звенья возникновения и развития гипоксии у хирургических больных, а также механизмы коррекции гипоксических состояний. Показан лечебный эффект фумаратсодержащих растворов при таких патологических состояниях как перитонит, желудочно-кишечное кровотечение, кишечная непроходимость, онкологические заболевания и т.д. Антигипоксантные растворы были применены более чем у 7,5 тыс. больных с различными хирургическими заболеваниями. Обсуждены перспективы применения фумаратсодержащих растворов для коррекции органных и системных нарушений путем регионарных эндоваскулярных введений.

Ключевые слова: хирургия, гипоксия, антигипоксанты, мафусол, полиоксифумарин.

APPLICATION OF INFUSIONS OF ANTIHYPOXIC DRUG SOLUTIONS IN SURGERY

Sofronov G.A., Selivanov E.A., Khanevich M.D., Fadeev R.V., Giparovich M.A., Yusifov S.A., Stolyarov I.K., Pshenkina N.N.

Applications of fumarate-containing solutions mafusol and polyoxyfumarine were analyzed as an anti-hypoxic means in surgery. The main foundations about origin and development of hypoxia and some treatment strategies of hypoxia at surgical patients are considered. Therapeutic effects of fumarate-containing solutions have been shown at such pathologies as peritonitis, gastrointestinal bleeding, intestinal obstruction, oncological diseases, etc. The outlooks for usage of fumarate-containing solutions for treatment of hypoxia in organs and systems by means of regional endovascular introduction of these solutions have been demonstrated.

Keywords: surgery, hypoxia, antihypoxic drugs, mafusol, polyoxyfumarine.

Гипоксия представляет собой универсальный патологический процесс. В наиболее общем виде её можно представить как несоответствие энергопотребности клетки энергопродукции в системе митохондриального окислительного фосфорилирования. Причинами нарушения продукции энергии в клетке, находящейся в состоянии гипоксии, являются: расстройства внешнего дыхания, газообменной функции легких, кислородтранспортной функции крови, системного, регионарного кровообращения и микроциркуляции, эндо- и экзотоксическое воздействия на энергетические структуры.

В основе всех форм гипоксии лежит механизм нарушения митохондриального окислительного фосфорилирования, вследствие снижения поступления кислорода к митохондриям. В результате подавляется активность НАД-зависимых оксидаз цикла Кребса при начальном сохранении активности ФАД-зависимой сукцинат-оксидазы, ингибирующей при еще более глубокой гипоксии.

Нарушение митохондриального окисления приводит к угнетению сопряженного с ним фосфорилирования и, следовательно, вызывает прогрессирующий дефицит АТФ – универсального источника энергии в клетке. Дефицит энергии обуславливает качественно однотипные метаболические и структурные сдвиги в различных органах и тканях организма. Усиливающийся при гипоксии гликолиз частично компенсирует недостаток АТФ, однако быстро вызывает накопление лактата и развитие ацидоза с результирующим аутоингибированием гликолиза. В результате идет истощение внутренних энергетических резервов, деструкция клеточных мембран, разрушение клеточных структур и гибель клетки.

Следовательно, медикаментозная коррекция гипоксии подразумевает воздействие непосредственно на процессы митохондриального окисления и наработку дополнительных энергетических субстанций в условиях недостаточной подачи кислорода. Соответственно, для улучшения энергетического статуса клетки в условиях гипоксии предлагают следующие пути реализации антигипоксантами [2, 4, 7]:

- повышение эффективности использования митохондриями дефицитного кислорода, вследствие предотвращения разобщения окисления и фосфорилирования;
- ослабление ингибирования реакций цикла Кребса путем поддержания активности сукцинатоксидазного звена;
- возмещение утраченных компонентов дыхательной цепи, формирование искусственных редокс-систем, шунтирующих перегруженную электронами дыхательную цепь;
- снижение кислородного запроса тканями и экономизация его использования, ослабление дыхательного контроля в митохондриях, ингибирование путей его потребления, не являющихся необходимыми для экстренного поддержания жизнедеятельности в критических состояниях (нефосфорилирующее ферментативное окисление – терморегуляторное, микросомальное, неферментативное окисление липидов);
- увеличение образования АТФ в ходе гликолиза без увеличения продукции лактата;
- снижение расходования АТФ на процессы, не отвечающие за поддержание жизнедеятельности в крити-

ческих ситуациях (синтетические восстановительные реакции, функционирование энергозависимых транспортных систем и т.д.);

- введение извне высокоэнергетических соединений.

В настоящее время достигнуты значительные успехи в раскрытии основных патогенетических звеньев гипоксии, в том числе при хирургической патологии [10, 11, 14]. К основным факторам, способствующим развитию гипоксии у хирургических больных, можно отнести следующие:

1. Основное заболевание (опухоль, травма, кровотечение из язвы желудка, разрыв пищевода и т.д.), требующее хирургического вмешательства. При этом во всех случаях, степень выраженности гипоксии зависит от локализации и вовлечения в патологический процесс жизненно важных органов и систем организма, а также продолжительности патологического состояния.
2. Возраст больного, наличие сопутствующей патологии, ранее перенесенные заболевания, влияющие на состояние метаболических процессов в органах и тканях.
3. Операционная травма, объем и продолжительность хирургического вмешательства, длительность нахождения под наркозом, изменения функций дыхательной и сердечнососудистой систем вследствие операции.
4. Дооперационная и интраоперационная кровопотеря, снижение объема циркулирующей крови, операционная и медикаментозная гипотония и гемодилюция.
5. Послеоперационный эндотоксикоз и токсемия вследствие утилизации токсических продуктов из раневой поверхности, просвета кишечника, очага до- или послеоперационной инфекции (пневмония, перитонит, кишечная непроходимость, эмпиема плевры и др.).
6. Послеоперационные осложнения с вовлечением в патологический процесс органов и систем организма, обеспечивающих кислородтранспортную функцию крови (верхние дыхательные пути, легкие, нарушение реологических свойств крови и микроциркуляции и др.).

В клинической практике хирурги наиболее часто сталкиваются с проблемами коррекции гипоксических состояний при операциях на органах центральной нервной системы, грудной полости, полости живота, а также при наличии сочетанной травмы и множественных переломов костей скелета. Еще с конца 60-х годов прошлого века совместно с фармакологами был предложен ряд направлений по обоснованию мероприятий, направленных как на ликвидацию и коррекцию гипоксии, так и на ее профилактику [1, 5]. Были разработаны основные пути профилактики и лечения гипоксических состояний в хирургии. В первую очередь к ним относятся:

1. Своевременная доставка пациента в специализированный хирургический стационар и выполнение лечебных мероприятий, включая хирургическое вмешательство в оптимально ранние сроки (правило «золотого часа»).
2. Адекватное обезболивание на всех этапах оказания хирургической помощи, при необходимости с ранним

переводом на искусственную вентиляцию легких, широкое использование проводниковых, футлярных и других новокаиновых блокад, перидуральной и спинномозговой анестезии.

3. Восполнение объема циркулирующей крови, до- и интраоперационной кровопотери с использованием плазмозамещающих растворов, свежих эритроцитсодержащих сред, искусственных переносчиков кислорода.
4. Полноценный объем хирургического вмешательства с минимальной травматизацией тканей и кровопотерей.
5. Проведение сбалансированной до-, интра- и послеоперационной инфузионно-трансфузионной терапии с обязательным включением препаратов, улучшающих реологические свойства крови и микроциркуляцию, а также перевод на раннее энтеральное питание полипептидными смесями.
6. Медикаментозная коррекция гипоксии с включением в её состав современных антигипоксантных препаратов.

Несмотря на предлагаемый широкий спектр антигипоксантных средств, удельный вес их в хирургической практике, по сравнению со спортивной медициной, невелик. Это связано с высокими требованиями, которые предъявляются к антигипоксантам хирургической направленности. Основные требования состоят в необходимости обеспечения быстрого действия препарата при парентеральном способе его введения, возможности поддержания длительной стабильной концентрации в кровеносном русле, а также в низкой токсичности при введении в больших дозах, в совместимости с другими лекарственными средствами и в отсутствии аллергических реакций при хорошей переносимости пациентами. Этим требованиям, в большей или меньшей степени, соответствуют пять групп антигипоксантных средств:

1. ПРЕПАРАТЫ С ПОЛИВАЛЕНТНЫМ ДЕЙСТВИЕМ
 - 1.1. Производные амидинотиомочевина – гутимин, амтизол;
 - 1.2. Ингибиторы окисления жирных кислот – предуктал, ранолазин, милдронат, пергексиллин, этмоксир, карнитин.
2. СУКЦИНАТСОДЕРЖАЩИЕ И СУКЦИНАТОБРАЗУЮЩИЕ СРЕДСТВА – мафусол, полиоксифумарин, оксибутират натрия, мексидол, реамберин.
3. ЕСТЕСТВЕННЫЕ КОМПОНЕНТЫ ДЫХАТЕЛЬНОЙ ЦЕПИ – цитохром С (цитомак), убихинон, идебенон.
4. ИСКУССТВЕННЫЕ РЕДОКС-СИСТЕМЫ – олифен.
5. МАКРОЭРГИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ – креатинфосфат (неотон), кислота аденозинтрифосфорная (АТФ), актовегин.

В хирургической и реаниматологической практике наиболее широкое распространение получили препараты второй группы (на основе фумарата натрия) – мафусол и полиоксифумарин, в меньшей степени – реамберин и мексидол.

Путем экспериментальных и клинических исследований была доказана способность фумаратсодержащих растворов включаться в систему механизмов, работающих на конечных этапах цикла трикарбоновых кислот и за счет инверсивных превращений в системе сукцинат-фумарат-малат генерировать дополнительные субстанции аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) [6].

Основным фармакологическим компонентом инфузионных фумаратсодержащих растворов является фумарат натрия.

Мафусол – гипертонический раствор (осмолярность – 400-410 мМ/кг). Состав: натрия хлорид – 6,0; калия хлорид – 0,3; магния хлорид – 0,1; натрия фумарат – 14,0; вода для инъекций – до 1000.

Полиоксифумарин – коллоидный раствор. Состав: полиэтиленгликоль с молекулярной массой 20 кДа – 15,0; натрия фумарат – 14,0; натрия хлорид – 6,0; калия хлорид – 0,5; вода для инъекций – до 1л.

Конфумин – 15% раствор фумарата натрия.

Клинические исследования фумаратсодержащих растворов, проводимые с 1995 года, показали высокую лечебную эффективность данных инфузионных средств при таких тяжелых заболеваниях и травмах, как перитонит, желудочно-кишечные кровотечения, кишечная непроходимость, черепно-мозговая травма, патологии со стороны печени и почек, сочетанной травмы и огнестрельных ранениях, обширных операциях на органах груди и живота, открытом сердце, центральной нервной системе и др.

К настоящему времени фумаратсодержащие растворы прочно вошли в программу инфузионно-трансфузионной терапии анестезиологических и реанимационных отделений России и стран СНГ, при оказании помощи раненым и пострадавшим в Вооруженных Силах, МВД и МЧС. Если конфумин ещё проходит клинические исследования, то об антигипоксантах мафусола и полиоксифумарина опубликовано достаточное количество работ в отечественной и зарубежной литературе [3, 8, 9, 10, 11, 12, 13]. При этом выявлен как однонаправленный, так и разнонаправленный лечебные эффекты этих препаратов (табл. 1).

Установлено, что наибольший эффект от применения полиоксифумарина следует ожидать у пациентов, находящихся в шоке, при нестабильных показателях гемодинамики, отрицательном водно-электролитном балансе.

Мы располагаем опытом использования мафусола и полиоксифумарина при лечении около 7,5 тыс. больных:

- перитонитом – 1800 больных;
- желудочно-кишечными кровотечениями – 840 больных;
- кишечной непроходимостью – 750 больных;
- при онкологических операциях на органах груди и живота – около 3200 больных;
- при ранениях и травмах – 680 больных;
- при реконструктивно-восстановительных операциях – 190 больных.

Табл. 1. Лечебный эффект системного парентерального введения фумаратсодержащих растворов

Лечебный эффект	Мафусол	Полиоксифумарин
Восстановление клеточной энергетики	++	++
Увеличение ударного объема сердца	+	+
Восстановление кислотно-основного состояния крови и нормализация водно-солевого обмена	++	+
Стимуляция диуреза, улучшение функции почек	+	+
Дезинтоксикационное действие	+	+
Восполнение объема циркулирующей крови	+	++
Стабилизация показателей центральной и периферической гемодинамики	+	++
Эффективность при регионарных инфузиях	+	+
Восстановление функции центральной нервной системы	+	+

Примечание: «+» – оказывает воздействие; «++» – оказывает выраженное воздействие.

Во всех случаях применение мафусола и полиоксифумарина в условиях тяжелой и крайне тяжелой степени до- и интраоперационной кровопотери приводило к 1,5-2-кратному уменьшению объема трансфузий эритроцитарных сред без негативных последствий для пациентов. В настоящее время с связи с широкими возможностями рентген-эндоваскулярных вмешательств на патологически измененных органах и системах организма появились новые перспективы использования инфузионных антигипоксантах сред. К ним относится регионарное внутриапериартериальное введение препаратов, способных к быстрому локальному воздействию непосредственно через капиллярную сеть. Основными направлениями регионарных инфузий следует считать:

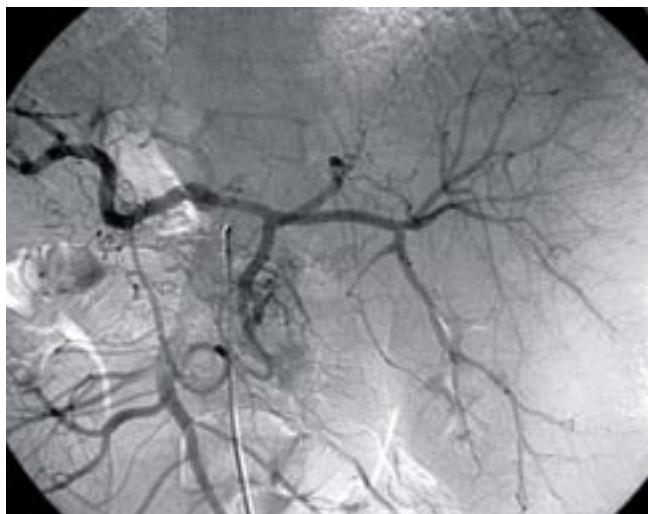
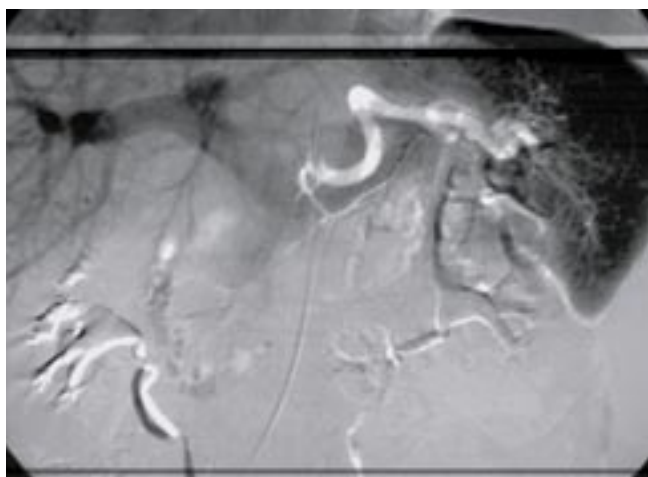
1. Профилактика таких осложнений, как послеоперационный и посттравматический панкреатит, печеночная и почечная недостаточность и др.
2. Поддержание жизнедеятельности органов и тканей, подвергшихся травме, хирургическому и другим видам неблагоприятных воздействий (химио- и лучевая терапия, замораживание и др.).
3. Восстановление или улучшение функций органов и тканей, находящихся в суб- или декомпенсированном состоянии в результате хронического заболевания или других неблагоприятных факторов.
4. Сохранение жизнедеятельности органов и тканей при ишемии, вследствие нарушения кровообращения или заболевания, приводящего к стойкой регионарной гипоксии.

К настоящему времени мы располагаем опытом регионарных инфузий антигипоксантах растворов и, в первую очередь, мафусола у 123 больных с различной патологией (табл. 2). Значительный лечебный эффект от регионарных инфузий препаратов был получен при лечении больных тяжелыми формами панкреонекроза, когда препараты вводились в чревный ствол (рис. 1), либо в селезеночную артерию (рис. 2), а также при хронических или острых за-

Табл. 2. Лечебный эффект внутриартериальных регионарных инфузий фумаратсодержащих растворов

Заболевания	Кол-во больных	Лечебный эффект
Распространенный или ограниченный перитонит	45	+
Панкреатит в исходе в панкреонекроз	26	++
Острые или хронические заболевания почек с явлениями почечной недостаточности	18	++
Токсическое поражение печени химиопрепаратами с исходом в печеночную недостаточность	15	++
Регионарные нарушения кровоснабжения нижних конечностей	11	+
Механическая желтуха, осложненная гнойным холангитом и печеночной недостаточностью	8	+

Примечание: «+» – оказывает воздействие; «++» – оказывает выраженное воздействие.

**Рис. 1.** Регионарная инфузионная терапия. Введение мафусола в чревный ствол при деструктивной форме панкреатита**Рис. 2.** Регионарная инфузионная терапия. Введение мафусола в селезеночную артерию при деструктивной форме панкреатита

болеваниях почек (рис. 3) и токсическом поражении паренхимы печени при проведении регионарной химиотерапии у больных колоректальным раком и с метастазами в печень (рис. 4). В остальных наблюдениях, при распространенном или ограниченном перитоните и введении фумаратсодержащих растворов в верхнюю брыжеечную артерию (рис. 5), а также в случаях механической желтухи вследствие опухолевого поражения желчевыводящих протоков и введении растворов в собственную печеночную артерию (рис. 6) был отмечен умеренный лечебный эффект, требующий существенной коррекции инфузионной терапии.

**Рис. 3.** Регионарная инфузионная терапия. Введение мафусола в правую почечную артерию при апостоматозном пиелонефрите**Рис. 4.** Регионарная инфузионная терапия. Введение мафусола в правую печеночную артерию после проведения регионарной химиотерапии по поводу метастатического поражения печени. Стрелками указан метастатический очаг в правой доле печени

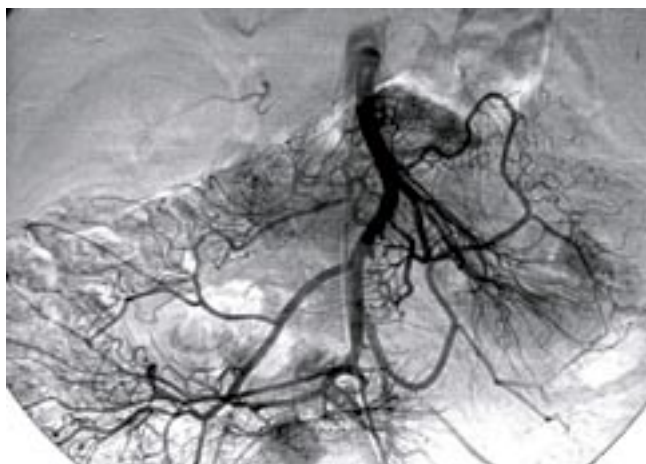


Рис. 5. Регионарная инфузионная терапия. Введение мафусола в верхнюю брыжеечную артерию при распространенном перитоните

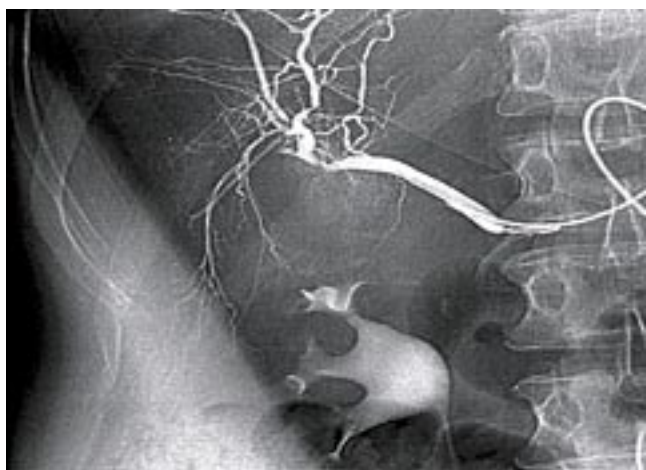


Рис. 6. Регионарная инфузионная терапия. Введение мафусола в собственную печеночную артерию

Накопленный клинический опыт применения фумаратсодержащих растворов у больных с критическими состояниями и жизнеугрожающими заболеваниями органов и систем организма показывает их высокую лечебную эффективность. Несомненно, что эти растворы могут стать базовыми препаратами при составлении программ инфузионно-трансфузионной и детоксикационной терапии у хирургических больных. При этом, как свидетельствуют полученные данные, возможно успешное использование фумаратсодержащих растворов для регионарных внутриартериальных введений непосредственно в патологически измененный орган.

Литература

1. Зильбер А.П. Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии / М.: Медицина. — 1984. — 186 с.
2. Костюченко А.Л., Семиголовский Н.Ю. Современные реальности клинического применения антигипоксанта // ФАРМиндекс: ПРАКТИК. — 2002. — № 3. — С. 102–122.
3. Манихас Г.М., Ханевич М.Д., Балахнин П.В., Фридман М.Х., Антимоник Н.Ю. Регионарная химиотерапия метастазов в печень при колоректальном раке // Матер. Всесерм. науч.-практ. конф. хирургов «Новое в колопроктологии». — 2007. — С. 65–66.
4. Оковитый С.В. Клиническая фармакология антигипоксанта // ФАРМиндекс: ПРАКТИК. — 2004. — № 6. — С. 30–39.
5. Рябов Г.А. Гипоксия критических состояний / М.: Медицина. — 1988. — 287 с.
6. Слепнева Л.В., Алексеева Н.Н. Инфузионные растворы антигипоксического действия на основе фумарата натрия // Сб. науч. трудов «Применение инфузионных антигипоксанта и искусственных переносчиков кислорода в хирургии»: СПб. — 1999. — С. 53–62.
7. Смирнов А.В., Криворучко Б.И. Антигипоксанта в неотложной медицине // Анестезиология и реаниматология — 1998. — № 2. — С. 50–55.
8. Софронов Г.А., Селиванов Е.А., Ханевич М.Д. Стратегия поиска искусственных заменителей крови // Росс. мед. вестник. — 1999. — № 2. — С. 51–54.
9. Староконь П.М., Ханевич М.Д., Селиванов Е.А., Лузин В.В., Фадеев Р.В., Столяров И.К. Инфузионная терапия при лечении перитонита // Трансфузиология. — 2009. — Т. 10, № 1–2. — С. 62.
10. Ханевич М.Д., Бордаков В.Н., Зубрицкий В.Ф. Послеоперационная интраабдоминальная инфекция в неотложной хирургии / СПб: Аграф+. — 2009. — 288 с.
11. Ханевич М.Д., Селиванов Е.А., Староконь П.М. Перитонит: Инфузионно-трансфузионная и детоксикационная терапия / М.: МедЭкспертПресс. — 2004. — 205 с.
12. Ханевич М.Д., Соболев В.А., Тиканадзе А.Д., Староконь П.М., Асанов О.Н. Инфузионные препараты антигипоксанта направленности в комплексной интенсивной терапии критических состояний / Матер. Росс. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии». — 2002. — С. 322.
13. Фадеев Р.В., Вашкуров С.М., Анисимова А.В., Пресняков В.Н., Столяров И.К. Использование фумаратсодержащих растворов для профилактики послеоперационного панкреатита у больных с опухолью поджелудочной железы // Трансфузиология. — 2009. — Т. 10, № 1–2. — С. 65.
14. Rackow E., Astiz M., Weil M.H. Cellular oxygen metabolism during sepsis and shock: the relationship of oxygen consumption to oxygen delivery // JAMA. — 1988. — Vol. 289, № 2. — P. 122–131.

Контактная информация

Ханевич М.Д.
Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА России
191024, Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, д. 16
e-mail: surgerytransfus@mail.ru