

УДК 615.384
ББК 54.11
Б 26

Рецензенты: академик РАМН, профессор Э. К. Айламазян, профессор Б. В. Афанасьев и профессор А. М. Игнашов.

Сведения об авторе: Барышев Борис Александрович — доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии Санкт-Петербургского Государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова, кандидат медицинских наук, заведующий отделением переливания крови.

Барышев Б. А.

Б 26 Кровезаменители. Компоненты крови: справочник для врачей / Б. А. Барышев. — 3-е изд., перераб. и доп. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2010. — 204 с.

ISBN 978-5-94869-106-0

В третьем издании справочника (первый вышел в 2001 г., второй в 2005 г.) переработаны и дополнены главы в разделе «Кровезаменители». Введена новая глава — «Инфузионные фильтры». В разделе «Компоненты крови» рассмотрены новые компоненты — карантинизированная плазма, свежезамороженная плазма вирусинактивированная, тромбоциты вирусинактивированные.

УДК 615.384
ББК 54.11

ISBN 978-5-94869-106-0

© Барышев Б. А., 2010
© ООО «Издательство Н-Л», 2010

ОГЛАВЛЕНИЕ

Отзывы о справочнике для врачей «Кровезаменители. Компоненты крови» Барышева Б. А. 5

КРОВЕЗАМЕНИТЕЛИ

Глава I. Определение и классификация 10

Глава II. Гемодинамические кровезаменители 12

Растворы желатины 22

Растворы декстрана 26

Растворы гидроксипропилкрахмала 31

Растворы полиэтиленгликоля 51

Растворы сбалансированные 53

Глава III. Регуляторы водно-электролитного баланса

и кислотно-основного состояния 65

Электролитные растворы 65

Электролитные растворы (изотонические) 72

Электролитные растворы (изотонические) с 5 % глюкозой 83

Электролитные растворы (гипотонические) 87

Электролитные растворы (гипотонические) с 5 % глюкозой 89

Электролитные концентраты 91

Осмодиуретики 95

Раствор 5% глюкозы 96

Инфузионная терапия при дегидратации 97

Инфузионная терапия при гипергидратации 100

Полуэлектролитные растворы с 5 % глюкозой 100

Глава IV. Растворы для «малообъемной реанимации» 102

Раствор натрия хлорида 7,2 % 102

Растворы натрия хлорида 7,2 % и искусственных коллоидов .. 103

Глава V. Инфузионные антигипоксантаы 110

Глава VI. Кровезаменители — переносчики кислорода 116

Растворы гемоглобина 116

Эмульсии перфторуглеродов 119

Сравнительный анализ переносчиков газов крови — перфторана и эритроцитарной массы 122

Глава VII. Кровезаменители комплексного действия	129
Глава VIII. Дезинтоксикационные кровезаменители	135
Глава IX. Препараты для парентерального питания	137
Растворы кристаллических аминокислот	137
Источники энергии	141
Жировые эмульсии	142
Углеводы	145
Витамины и микроэлементы в парентеральном питании	146
Смеси в парентеральном питании	146
Стратегия питания	150
Расчет полного парентерального питания на сутки	151
Расчет неполного парентерального питания на сутки	151
Глава X. Инфузионные фильтры	152
Предметный указатель кровезаменителей	154
Список основной литературы к разделу «Кровезаменители»	155
КОМПОНЕНТЫ КРОВИ	
Глава XI. Эритроцитсодержащие компоненты	158
Глава XII. Виды эритроцитсодержащих компонентов	163
Глава XIII. Тромбоциты	173
Глава XIV. Свежезамороженная плазма	176
Глава XV. Составляющие плазмы. Криопреципитат	181
Глава XVI. Трансфузионные осложнения	182
Глава XVII. Трансфузионные фильтры	188
Глава XVIII. Информированное добровольное согласие пациента на гемотрансфузии и их альтернативы	191
Предметный указатель компонентов крови	200
Список основной литературы к разделу «Компоненты крови»	201

ОТЗЫВЫ

о справочнике для врачей

«Кровезаменители. Компоненты крови»

Барышева Б. А.

Справочник систематизирует фрагментарные сведения о современных кровезаменителях и компонентах крови, разрешенных к применению в России.

В первой части подробно описаны кровезаменители по механизму действия: гемодинамические, регуляторы водно-солевого и кислотно-основного состояния, растворы для «малообъемной реанимации», инфузионные антигипоксанта, переносчики газов крови, кровезаменители комплексного действия, препараты для парентерального питания. Всего 87 кровезаменителей.

Во второй части рассмотрены компоненты крови: эритроцитсодержащие, 4 вида свежемороженой плазмы, криопреципитат, тромбоциты восстановленные и аферезные. Подробно представлены посттрансфузионные осложнения и методы их профилактики.

Материал разбирается по удобной для практического врача схеме. Таблицы, предметный указатель и приложения позволяют быстро ориентироваться в массиве информации.

Справочник следует рекомендовать к изданию.

Заведующий кафедрой
Гематологии, трансфузиологии и
трансплантологии
СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,
Директор НИИ детской гематологии и
трансплантологии
профессор, доктор медицинских наук
Б. В. Афанасьев

Справочник систематизирует фрагментарные сведения о современных кровезаменителях и компонентах крови, разрешенных к применению в России. В первой части подробно описаны гемодинамические кровезаменители, регуляторы водно-солевого и кислотно-основного состояния, растворы для «малообъемной реанимации», инфузионные антигипоксанта, переносчики газов крови, кровезаменители комплексного действия, препараты для парентерального питания. Включена новая глава «Инфузионные фильтры».

Автору удалось показать зависимость свойств кровезаменителей от их состава, что позволяет конкретизировать показания к их применению. Каждый из 84 кровезаменителей и 16 компонентов крови разбирается по схеме, удобной как для практического врача, так и для студента, интерна, субординатора: показания, противопоказания, побочные эффекты, взаимодействие с другими лечебными препаратами, дозы и методы введения.

Работу следует рекомендовать к изданию не только в виде справочника для практического врача, но и в виде методического пособия для студентов, интернов и субординаторов СПбГМУ, что, безусловно позволит читателю целенаправленно воздействовать кровезаменителями и компонентами крови на патогенетические механизмы экстренных и критических состояний.

*Заведующий кафедрой
акушерства и гинекологии
СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова,
Директор НИИ акушерства и гинекологии
РАМН им. Д. О. Отта,
Академик РАМН, заслуженный деятель науки России,
профессор, доктор медицинских наук
Э. К. Айламазян*

Справочник состоит из двух частей: «Кровезаменители» и «Компоненты крови».

Раздел «Кровезаменители» освещает препараты по механизму лечебного действия: гемодинамические, дезинтоксикационные, регуляторы водно-солевого и кислотно-основного состояния, препараты для парентерального питания, газотранспортные, инфузионные антигипоксанта и комплексного действия.

Раздел «Компоненты крови» показывает, что их состав и свойства определяет выбор для переливания. В ряде случаев переливание эритроцитарных сред может сопровождаться развитием иммунных и неиммунных посттрансфузионных реакций и осложнений. Автор рассматривает наиболее тяжелые из них: гемолитические и обусловленные примесью лейкоцитов. Приводится профилактика осложнений.

Каждый из 84 кровезаменителей и 16 компонентов крови разбирается по схеме, удобной для практического врача: показания, противопоказания, побочные эффекты, взаимодействие с другими лечебными препаратами, дозы и методы введения. Таблицы, предметный указатель и приложения позволяют быстро ориентироваться в массиве информации.

Справочник следует рекомендовать к изданию.

*Профессор, доктор медицинских наук,
кафедра госпитальной хирургии № 1
СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова
А. М. Игнашов*

Глава II

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ КРОВЕЗАМЕНИТЕЛИ

Гемодинамические кровезаменители предназначены для нормализации показателей центральной и периферической гемодинамики:

- лечение и профилактика абсолютной и относительной гиповолемии;
- профилактика и лечение гипотензии (например, при проведении эпидуральной или спинномозговой анестезии);
- проведение острой нормоволемической гемодилюции;
- проведение терапевтической гемодилюции (лечебный плазма-, цитоферез; заготовка аутокрови);
- проведение экстракорпоральной циркуляции (заполнение аппарата искусственного кровообращения, гемодиализ).

Они созданы на основе желатины, декстрана, ГЭК и полиэтиленгликоля (табл. II.1, II.3). Рецептура гемодинамических кровезаменителей определяет их свойства: волемический, реологический и гемостатические эффекты, максимальную суточную дозу и коррекцию/поддержку электролитного баланса и кислотно-основного состояния.

Волемический (объемный) эффект — процентное отношение прироста ОЦК к объему введенной инфузионной среды (табл. II.2, II.4). Волемический эффект и его продолжительность устанавливается опытным путем на добровольцах, которым после эксфузии 400 мл крови переливали в течение 15 минут 500 мл кровезаменителя. При инфузии с меньшей скоростью (1000 мл за 2 часа) волемический эффект менее выражен, но более продолжителен.

Волемический эффект гемодинамических кровезаменителей, превышающий 100 %, указывает на поступление жидкости из интерстициального пространства в сосудистое русло. Для предотвращения дегидратации или у больных с дегидратацией до инфузии этих коллоидов или одновременно с ними необходимо вводить изоосмолярные солевые растворы или 5 % раствор глюкозы.

Продолжительность волемического эффекта — время, в течение которого он не менее 100 %.

Волемический эффект, равный 100 %, указывает на отсутствие поступления жидкости из интерстициального пространства в сосудистое русло.

Волемический эффект менее 100 % указывает на быстрое выведение коллоида из организма (с мочой).

Реологический эффект включает в себя такие понятия, как относительная вязкость крови, коллоидно-осмотическое давление, дезагрегация эритроцитов и гемодилюция (табл. II.2, II.4).

Применение кровезаменителя с **относительной вязкостью**, меньшей чем относительная вязкость крови, улучшает текучесть последней.

Коллоидно-осмотическое давление (КОД) создается белками плазмы крови (в основном альбумином) и является одним из регуляторов транскапиллярного обмена. Согласно закону Старлинга, разница между силами фильтрации и реабсорбции на артериальном участке капилляра достигает 7 мм рт. ст. (под таким давлением жидкость из капилляров фильтруется в ткани), а на венозном — 7–8 мм рт. ст. (под таким давлением жидкость из тканей поступает в сосудистое русло). Из 33 мм рт. ст. сил реабсорбции на долю КОД приходится 25. Следовательно, при введении кровезаменителя с КОД, превышающим КОД плазмы крови, создаются условия для поступления жидкости из интерстициального пространства в сосудистое русло. Для гиперонкотических растворов (декстранов, в особенности низкомолекулярного — реополиглюкин 90 мм рт. ст. и 10 % растворы ГЭК 200/0,5 / 60–80 мм рт. ст.) характерна нефротоксичность. Она проявляется **синдромом острого гиперонкотического повреждения почек** — поражением структур нефрона вплоть до некроза. Существуют две гипотезы: 1) накопление низкомолекулярных фракций в почечных канальцах и повышением осмолярности мочи, что и запускает некротические изменения в клетках канальцевого эпителия; 2) дисбаланс между гидростатическим давлением (почечное перфузионное давление) и онкотическим давлением (плазмы крови) на мембране клубочков.

Дезагрегация эритроцитов, тромбоцитов. Ряд коллоидов (реополиглюкин, производные ГЭК) образует молекулярный слой на поверхности форменных элементов крови и эндотелии сосудов, что приводит к эффекту дезагрегации и восстановлению микроциркуляции.

Гемодилюционный эффект. Каждые внутривенно введенные 500 мл гемодинамического кровезаменителя в течение 15 минут снижают гематокрит в среднем на 4–6 %, что широко применяется в клинической трансфузиологии. Установлено, что для профилак-

тики гипоксемии и гипоксии достаточно поддерживать гематокрит в пределах 27–30%. При снижении уровня прокоагулянтов ниже 30% от нормы может развиваться кровотечение, обусловленное гемодилузионной коагулопатией.

Кровезаменители на основе декстрана и ГЭК могут снижать **первичный и вторичный гемостаз** (табл. II.2, II.4), что используют для профилактики и лечения тромбоэмболических осложнений.

В то же время их введение при острой массивной кровопотере, неостановленном кровотечении или кровотечениях с выраженным снижением биологического гемостаза, в том числе остром ДВС-синдроме, может приводить к усилению кровотечения. В этих случаях для лечения гиповолемии следует отдавать предпочтение гелофузину, геласпану, желатинолю или полиоксидину, так как, вызывая гемодилузию, они напрямую не снижают первичный и вторичный гемостаз. Профилактика/коррекция гемодилузии в этих случаях осуществляется одновременным введением крови, ее компонентов и препаратов.

Уменьшение капиллярной утечки. Предполагается, что сильно разветвленные молекулы ГЭК образуют «заклепки» в пространствах между клетками эндотелия по всей базальной мембране, эффективно уменьшая капиллярную утечку, имеющую место при многих патологических состояниях и защищая эндотелиоциты от повреждений различными агентами.

Максимальная суточная доза для всех рассматриваемых кровезаменителей, кроме гелофузина и геласпана, равна максимальной часовой скорости вливания. В случае превышения этой дозы появляются признаки передозировки.

Коррекция/поддержание электролитного баланса и кислотно-основного состояния осуществляется только гемодинамическими сбалансированными кровезаменителями, приближающимися по своему электролитному составу (K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , бикарбонат) к плазме крови (табл. II.3). Гемодинамические кровезаменители несбалансированные, имеющие в своем составе только по 154 ммоль/л Na^+ и Cl^- , поддерживают уровень только этих электролитов и осмолярность в плазме крови (табл. II.3). Избыточное введение Cl^- может приводить к гиперхлоремии.

При введении коллоидных кровезаменителей любого класса могут возникать **анафилактикоидные/анафилактические реакции**. Выделяют 4 степени таких реакций: 1) аллергическая реакция на коже; 2) не представляющие угрозы для жизни гемодинамические

реакции (гипотония, тахикардия), тошнота, рвота, респираторные нарушения (одышка), возбуждение, беспокойство, парестезия, боли; 3) спазмы, бронхоспазмы, судорги, потеря сознания, ангионевротический отек, отек гортани; 4) кардиопульмональный шок. Вероятность их возникновения составляет для альбумина — 0,099%, для желатиноля — 0,155%, для гелофузина — 0,075%, для декстранов — до 7%, 0,047% — для ГЭК 200/0,5 и 0,085% — для ГЭК 450/0,7. С целью профилактики этих реакций перед введением препаратов следует проводить биологическую пробу.

На фоне введения ГЭК и декстранов, особенно полиглокина, при определении группы крови возможна **псевдоагглютинация эритроцитов**.

Декстраны с молекулярным весом 40 000 и 70 000 и ГЭК 200/0,5 перенестируют в клетках системы мононуклеарных фагоцитов после введения — недели, а ГЭК 450/0,7 — месяцы.

Длительное ежедневное применение ГЭК в средних (500 мл) и высоких (1000 мл) дозах (суммарная курсовая доза ГЭК более 300 г) может вызывать зуд кожи и слизистых различной интенсивности и продолжительности. Зуд не поддается медикаментозному лечению и проходит самостоятельно.

У больных с почечной недостаточностью наблюдается **снижение элиминации кровезаменителей**. Период полувыведения желатины, декстрана 40, ГЭК 450/0,7 при клубочковой фильтрации: 90–31 мл/мин составляет соответственно — 8,4 / 9,5 / 36 часов; 2–0,5 мл/мин — 12,4 / 37,3 / 47,0 часов, и при 0,5–0 мл/мин — 16,4 / 71,3 / 88,5 часов.

Таблица П.1

Сравнительный анализ состава гемодинамических кровезаменителей на основе желатины, декстрана, ГЭК и полиэтиленгликоля

Кровезаменитель	Электролиты, ммоль/л				Осмолярность, мосм/л (теоретическая)	pH	Средняя молекулярная масса	Путь выведения из кровотока (основной)	Персистенция в СМФ
	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Cl ⁻					
Плазма крови	136–143	3,5–5,0	2,38–2,63	96–105	280–290	7,35–7,45			
На основе желатины									
Желатиноль Россия	162	0,4	9,38	162	371	6,8–7,4	20000		
Гелофузин (Б. Браун, Германия)	154	–	–	120	274	7,1–7,7	30000	с мочой	2 суток
На основе декстрана									
Полиглокин	154	–	–	154	308	4,0–6,5	60000	с мочой	недели
Реополиглокин	154	–	–	154	308	4,0–6,5	35000	с мочой	недели
На основе ГЭК									
Венофуллин 6% (Б. Браун, Германия)	154	–	–	154	309	3,5–5,5	130000/0,42	Расщепляется амилазой крови	дни
Волювен (Фрезениус Каби, Германия)	154	–	–	154	308	4,0–6,5	130000/0,4	и выводится с мочой	дни
Гемохес 6% (Б. Браун, Германия)	154	–	–	154	310	4,0–7,0	200000/0,5		недели

Сравнительный анализ состава гемодинамических кровезаменителей на основе желатины, декстрана, ГЭК и полиэтиленгликоля

Кровезаменитель	Электролиты, ммоль/л				Осмолярность, мосм/л (теоретическая)	pH	Средняя молекулярная масса	Путь выведения из кровотока (основной)	Персистенция в СМФ
	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Cl ⁻					
Плазма крови	136–143	3,5–5,0	2,38–2,63	96–105	280–290	7,35–7,45			
Рефортан ГЭК 6% (Берлин-Хеми, Германия)	154	–	–	154	300	4,0–7,0	200000/0,5		недели
ХАЕС-стерил 10% (Фрезениус Каби, Германия)	154	–	–	154	308	3,5–6,0	200000/0,5	Расщепляется амилазой крови и выводится с мочой	недели
Гемохес 10% (Б. Браун, Германия)	154	–	–	154	309	4,0–7,0	200000/0,5		недели
Рефортан ГЭК 10% (Берлин-Хеми, Германия)	154	–	–	154	300	4,0–7,0	200000/0,5		недели
Стабизол (Берлин-Хеми, Германия)	154	–	–	154	300	4,5–7,0	450000/0,7		месяцы
На основе полиэтиленгликоля									
Полиоксидин (Россия)	154	–	–	154	308	5,0–7,6	20 000	с мочой	

ТРЕТЬЕ ПОКОЛЕНИЕ ГЭК

ВЕНОФУНДИН

6% гидроксизетилловый крахмал (130 000/0,42/6:1) в изотоническом растворе хлорида натрия

	Электролиты, ммоль/л				Осмол., мосм/л (теор.)	pH	Средняя молекул. масса	Путь вывед. из кровотока
	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Cl ⁻				
Плазма крови	136–143	3,5–5,0	2,38–2,63	96–105	280–290	7,35–7,45		
ВЕНОФУНДИН	154	–	–	154	309	4,0–6,5	130 000 / 0,42	расщепляется амилазой крови и выводится с мочой
	Реологический эффект				Гемостатический эффект (прямой)		Макс. суточ. доза, мл/кг	
	Волемический эффект в результате изоволемического введения препарата, как минимум 6 часов	ОВК 3,2–5,6	КОД, мм рт. ст. (16,7–24,2)	Дез-агр. эритро.	Гемодилуция	Первичный (сосуд-тромбоц.) гемостаз		
			36,0		+	Снижает несущественно	Снижает несущественно	50

Показания

1. Профилактика и лечение гиповолемии, шока, вследствие кровотечения или травмы, внутриоперационных потерь крови, ожогов, сепсиса.
2. Острая нормоволемическая гемодилуция, терапевтическая гемодилуция.
3. Заполнение аппарата экстракорпорального кровообращения.

Противопоказания

1. Гипергидратация, включая отек легких.
2. Хроническая сердечная недостаточность.
3. Почечная недостаточность тяжелой степени с олигурией или анурией.
4. Внутречерепное кровотечение.
5. Выраженная печеночная недостаточность.
6. Выраженная гипернатриемия или гиперхлоремия.
7. Выявленная сенсibilизация к ГЭК.

Следует применять с осторожностью

При нарушениях свертывания крови, особенно при гемофилии и выявленной или подозреваемой болезни Виллебранда.

Безопасность и эффективность введения Венофундина детям недостаточно изучена, поэтому применение его у детей возможно, если ожидаемый терапевтический эффект от его применения превышает потенциальный риск.

Способы применения и дозы

Для внутривенного введения.

Суточная доза и скорость введения зависят от величины кровопотери и параметров гемодинамики. Для максимально раннего выявления угрозы анафилактических реакций первые 10–20 мл Венофундина следует вводить медленно под постоянным контролем медицинского персонала.

Максимальная суточная доза для взрослых

Суточная доза и скорость введения зависят от объема кровотечения и определяются динамикой поддержания и восстановления гемодинамических параметров.

Максимальная суточная доза препарата не должна превышать 50 мл/кг массы тела, что соответствует 3,0 г/кг массы тела ГЭК. Это соответствует 3750 мл для пациента, весящего 75 кг.

Максимальная скорость введения

Максимальная скорость введения зависит от клинической ситуации. Пациентам в острой фазе шока можно вводить до 20 мл/кг массы тела в час (что соответствует 0,33 мл/кг массы тела в минуту или 1,2 г/кг массы тела ГЭК в час).

При состояниях, угрожающих жизни, возможно быстрое введение 500 мл раствора (под давлением).

Производитель: Б. Браун, Германия.

ВОЛЮВЕН

6% гидроксипропиловый крахмал (130000/0,4/9:1) в изотоническом растворе хлорида натрия

	Электролиты, ммоль/л				Осмол., мосм/л (теор.)	pH	Средняя молекул. масса	Путь вывед. из кровотока
	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Cl ⁻				
Плазма крови	136–143	3,5–5,0	2,38–2,63	96–105	280–290	7,35–7,45		
ВОЛЮВЕН	154	–	–	154	308	4,0–5,5	130 000 / 0,4	расщепляется амилазой крови и выводится с мочой
	Воле- м. эффект	Реологический эффект				Гемостатический эффект (прямой)		Макс. суточ. доза, мл/кг
		ОВК 3,2–5,6	КОД, мм рт. ст. (16,7– 24,2)	Дез- агр. эритр.	Гемо- дильюция	Первич- ный (сосуд- тромбоц.) гемостаз	Вторич- ный (коагул.) гемостаз	
	100 % 4 (6) ч.		36,0		+	Снижает существенно	Снижает существенно	50

Показания

1. Лечение и профилактика гиповолемии: шок, вследствие кровопотери, травмы, ожога, сепсиса, полиорганной недостаточности, внутриоперационные потери крови и других состояний, сопровождающихся развитием коллапса.
2. Острая нормоволемическая гемодилюция для уменьшения введения донорской крови при хирургических вмешательствах.
3. Терапевтическая гемодилюция.

Противопоказания

1. Повышенная индивидуальная чувствительность к препарату.
2. Гипергидратация.
3. Застойная сердечная недостаточность.
4. Тяжелые нарушения свертывающей системы крови.
5. Внутричерепное кровоизлияние.
6. Состояние дегидратации, когда требуется коррекция водно-электролитного баланса.

Способ применения и дозы

Длительная внутривенная инфузия: начальную дозу 10–20 мл нужно вводить медленно, пациент должен находиться под тщательным наблюдением из-за возможности возникновения анафилактических реакций.

Максимальная суточная доза для взрослых пациентов составляет 30 мл/кг.

Волювен применяется для восполнения ОЦК у детей в возрасте 10–18 лет суточная доза 33 мл/кг, у детей 2–10 лет суточная доза 25 мл/кг, у новорожденных и детей до 2 лет суточная доза 25 мл/кг.

Волювен можно вводить многократно в течение нескольких дней, в зависимости от потребностей больного.

Из-за возможных анафилактических реакций первые 10–20 мл следует вводить медленно, внимательно наблюдая за реакцией пациента.

Производитель: Фрезениус Каби, Германия.

ВТОРОЕ ПОКОЛЕНИЕ ГЭК**ГЕМОХЕС 6%**

8% поли (0-2-гидроксил) крахмал (200 000/0,5) в изотоническом растворе хлорида натрия

	Электролиты, ммоль/л				Осмол., мосм/л (теор.)	pH	Средняя молекул. масса	Путь вывед. из кровотока
	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Cl ⁻				
Плазма крови	136–143	3,5–5,0	2,38–2,63	96–105	280–290	7,35–7,45		
ГЕМОХЕС 6%	154	–	–	154	309	4,0–7,0	200 000 / 0,5	расщепляется амилазой крови и выводится с мочой
	Воле- м. эффект	Реологический эффект				Гемостатический эффект (прямой)		Макс. суточ. доза, мл/кг
		ОВК 3,2–5,6	КОД, мм рт. ст. (16,7– 24,2)	Дез- агр. эритр.	Гемо- дильюция	Первич- ный (сосуд- тромбоц.) гемостаз	Вторич- ный (коагул.) гемостаз	
	100 % 4–6 ч.	1,9	25–30	+	+	Снижает	Снижает	33

Глава VI

КРОВЕЗАМЕНИТЕЛИ —
ПЕРЕНОСЧИКИ КИСЛОРОДА

В настоящее время интенсивно разрабатываются два направления в создании кровезаменителей переносчиков кислорода:

- растворы модифицированного гемоглобина;
- эмульсии перфторуглеродов.

РАСТВОРЫ ГЕМОГЛОБИНА

К первой группе кровезаменителей переносчиков кислорода относится пиридоксиминированный полимеризованный гемоглобин крови человека (торговое название «Геленпол»). С декабря 1998 года препарат разрешен к клиническому применению. Клинические наблюдения и данные экспериментальных исследований предполагают следующие механизмы лечебного действия Геленпола:

- моделирует дыхательную функцию эритроцитов и функции плазменных белков;
- повышает содержание гемоглобина в циркулирующей крови и его синтез;
- усиливает транспорт оксида азота (NO) и S-нитрозотиолов (SNO);
- обладает вolemическим эффектом.

ГЕЛЕНПОЛ (в стадии регистрации)

Липофильно высушенное полимерное производное гемоглобина крови человека со стабилизаторами (глюкоза и аскорбиновая кислота).

	Полимер гемоглобина	Электролиты, ммоль/л		Глюкоза, ммоль/л	Осмот. мосм/л (теор.)	рН	Средняя молекул. масса	Вывед. из кровотока
		Na ⁺	Cl ⁻					
Плазма крови		136–143	96–105	4,1–5,2	280–290	7,35–7,45		
ГЕЛЕНПОЛ	10 г/л	188	188	41	417	6,5–7,5	150 000–260 000	с мочой 8–14 ч. (период полувыведения)
		(11,0 г/л)		(7,5 г/л)				
	Волеи. эффект	Реологический эффект			Гемостатический эффект (прямой)		Макс. суточ. доза.	
		ОВК (3,2–5,6)	КОД, мм рт. ст. (16,7–24,2)	Дезагр. эритроц.	Гемодилюция	Первичный (сосуд. тромбоз) гемостаз	Вторичный (коагул.) гемостаз	
	+		+		+		повышает	1 % р-ра 25–30 мл/кг

Показания

1. Гиповолемические, гипоксические и анемические состояния.
2. Геморрагический и травматический шоки.

Противопоказания

1. Склонность к тромбозам.
2. Черепно-мозговая травма.
3. Гипергидратация.

Побочное действие

Не отмечено.

Предостережения

Препарат следует с осторожностью назначать больным с нарушенной функцией почек.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Геленпол совместим в общей системе для переливания с:

- полиглюкином, препаратами на основе желатины, полиоксидином и полиоксифумарином;
- гемодезом;

- изотоническим раствором натрия хлорида, растворами глюкозы;
- мафуолом;
- средствами, применяемыми при наркозе, сердечно-сосудистыми препаратами и антибиотиками.

Дозы и методы введения

Перед применением содержимое флакона растворяют в 400 мл стерильного раствора 0,9 % раствора натрия хлорида до получения 1 % раствора Геленпола. Раствор должен быть применен сразу после приготовления. В начале инфузии Геленпола необходимо проводить биологическую пробу, как при вливании полиглюкина. В первые часы после применения наблюдается выведение с мочой мономерного гемоглобина, содержащегося в Геленполе в небольшом количестве.

1. При острой кровопотере

Внутривенно струйно, капельно (60–90 капель в минуту) до 25–30 мл/кг массы тела.

2. При анемии

Внутривенно капельно 400–800 мл 1 % раствора (4–8 г сухого гемоглобина) в сутки. Курс лечения от 2 до 4 недель.

Условия хранения

Геленпол храниться в сухом, защищенном от света месте, при температуре 4 ± 2 °С. Срок годности 2 года.

ЭМУЛЬСИИ ПЕРФТОРУГЛЕРОДОВ

Ко второй группе кровезаменителей-переносчиков кислорода относится эмульсия перфторорганических соединений (ПФОС) — **Перфторан**.

Состав и основные физико-химические свойства Перфторана

Перфторан — субмикронная эмульсия с газотранспортными свойствами, содержащая 10 об.% перфторорганических соединений (ПФОС). Они являются химически инертными соединениями, не подвергающимися метаболическим превращениям в организме человека и животных. Основными газотранспортными компонентами Перфторана являются перфтордекалин и перфторметилциклогексилпиперидин (табл. VI.1). Перфторан — эмульсия белого цвета с голубоватым оттенком, без запаха.

Таблица VI.1

Состав и основные физико-химические свойства Перфторана

Состав	Показатели
Перфтордекалин	7 об. %
Перфторметилциклогексилпиперидин	3 об. %
Проксанол 268	4 %
NaCl	102 мМ
KCl	4,8 мМ
MgCl ₂	1,8 мМ
NaHCO ₃	7,7 мМ
NaH ₂ PO ₄	1,7 мМ
D-глюкоза	11 мМ
Ион фтора	10–20 мкМ
pH	7,2–7,8
Осмолярность	280–340 мосм/л
Относительная вязкость	2,5
Средний размер частиц эмульсии	0,07 мкм

Фармакокинетика Перфторана

Период полувыведения Перфторана из кровотока человека 22–24 часа. Проксанол 268 выводится с мочой в течение 1–2 суток. ПФОС выводятся через легкие и кожу, в меньшей степени — с желчью. Частицы эмульсии ПФОС временно аккумулируются в макрофагах печени, селезенки, костного мозга.

Период полувыведения ПФОС из макрофагов после замещения у крыс 65 % ОЦК Перфтораном составляет для перфтордекалина

14 дней (полное выведение 1 месяц), для перфторметилциклогексипиперидина 90 дней (полное выведение 18–24 месяца).

Влияние Перфторана на газотранспорт

Влияние Перфторана на газотранспорт определяется увеличением кислородной емкости и динамики газообмена (табл. VI.2).

Кислородная емкость

Кислородная емкость Перфторана (~7 об%) почти в 3 раза выше, чем у всех традиционных негазотранспортных кровезаменителей (~2,4 об%), плазмы, но приблизительно во столько же раз она ниже кислородной емкости цельной крови (~20 об%).

Динамика газообмена

На динамику газообмена в организме влияют три параметра:

- изменение скорости кровотока (изменения вязкости крови и состояния сосудистого русла);
- изменение поверхности газообмена;
- изменение скорости обогащения кислородом крови в легких и скорость отдачи его из крови в тканевую жидкость.

Изменение вязкости крови

Вязкость Перфторана составляет 2,5 сП (сантипуаз). Средняя вязкость крови составляет 3–7 сП и зависит от гематокрита, состава и состояния мембран эритроцитов. Введение Перфторана в кровоток снижает вязкость системы «Перфторан + оставшаяся после кровопотери кровь».

Перфторуглероды, растворяясь в мембране эритроцитов, делают их более эластичными и легко деформируемыми, что также уменьшает вязкость крови. Повышение эластичности и деформируемости мембраны эритроцитов улучшает их прохождение через капилляры, а следовательно, и доставку кислорода тканям.

Перфторуглероды вызывают дезагрегацию эритроцитов, следовательно, обладают антисладжевым эффектом.

Изменение состояния сосудистого русла

Размеры частичек эмульсии ПФОС (0,07 мкм) в 100 раз меньше размеров эритроцитов (7 мкм). Это позволяет частичкам эмульсии ПФОС проходить через спазмированные, склерозированные, частично тромбированные и сладжированные сосуды.

При дозе инфузии более 10 мл/кг массы тела Перфторан повышает фибринолитическую активность, снижает концентрацию фибриногена и фактора XIII, т. е. способствует реканализации сосудистого русла.

При дозе инфузии более 10 мл/кг массы тела Перфторан обладает дезагрегационным действием на тромбоциты.

Таблица VI.2

Эффекты при введении перфторана в сосудистое русло реципиента

Показатели	Среды			Перфторан	Эффекты при введении Перфторана в сосудистое русло реципиента
	Кровь	Эритроциты	Плазма		
Кислородная емкость, об. %	20,0	–	2,4	до 7,0 (зависит от дозы П)	Дополнительная кислородная емкость
Вязкость, сП	3–7	–	–	2,5	Уменьшение вязкости системы «Перфторан + оставшаяся после кровопотери кровь»
Растворимость в жирах	–	–	–	+	Дезагрегация эритроцитов
Размеры, мкм	–	7,0	–	Растворяется в мембране эритроцитов 1 мл П. связывает 10 мг липидов	Уменьшение вязкости крови за счет повышения эластичности и деформируемости мембраны эритроцитов
Первичный гемостаз	–	–	–	0,07 (частичек ПФОС)	Предупреждает, устраняет жировую эмболию
Вторичный гемостаз	–	–	–	–	Частички Перфторана, в отличие от эритроцитов, свободно проходят через спазмированные, склерозированные, частично тромбированные и сладжированные сосуды
Суммарная поверхность газообмена, м ²	–	70 (4,5 × 10 ¹¹ в 100 мл крови)	–	+	Дезагрегация тромбоцитов
	–	3 500 (в 5 л крови / 4,5 × 10 ¹² /л)	–	+	При дозе инфузии более 10 мл/кг массы тела Повышение фибринолитической активности, снижение концентрации фибриногена, ф. XIII
Растворимость кислорода в сред. об. %	–	–	2,4	До 40 (ПФОС)	В системе «Перфторан + оставшаяся после кровопотери кровь» суммарная поверхность газообмена возрастает
Осмолярность, мосм/л	–	–	280	280–340	Из частичек ПФОС в кровотоке образуются кислородные каналы типа «жемчужных нитей», проводимость кислорода по которым в 20–25 раз выше, чем по окружающей их плазме. Эстафетный перенос кислорода в системе «каль-всоль/капилляры легких/эритроциты/ткань» возрастает
Стабилизация клеточных мембран	–	–	–	+	Осмотический диурез Противоотечный

Связывая липиды крови, Перфторан предупреждает и устраняет жировую эмболию сосудистого русла.

Изменение поверхности газообмена

Суммарная поверхность частичек 10 об % субмикронной эмульсии ПФОС в 100 мл, т. е. в Перфторане, равна 847 м², что превышает суммарную поверхность $4,5 \times 10^{11}$ эритроцитов (70 м²), содержащихся в 100 мл крови. Таким образом, в системе «перфторан + оставшаяся после кровопотери кровь» поверхность газообмена возрастает. Каждый эритроцит в такой системе окутан облаком из движущихся в кровотоке частичек ПФОС. Поскольку кислород в ПФОС растворяется в 20 раз лучше, чем в воде/плазме, то такая конденсированная среда из частичек вокруг эритроцитов в несколько раз увеличивает эффективную поверхность газообмена.

Изменение скорости обогащения кислородом крови в легких и скорость отдачи его из крови в тканевую жидкость

Из частичек ПФОС в кровотоке появляются структуры типа «жемчужных нитей». Такие структуры являются кислородными каналами, т. к. по ним проводимость кислорода в 20–25 раз выше, чем по окружающей их воде. Эти кислородные мостики служат как для передачи в ткань кислорода из оставшихся после кровопотери эритроцитов, так и для насыщения этих же эритроцитов кислородом в альвеолах и капиллярах легких при переходе гемоглобина в оксигемоглобин.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПЕРЕНОСЧИКОВ ГАЗОВ КРОВИ — ПЕРФТОРАНА И ЭРИТРОЦИТНОЙ МАССЫ

Сравнительный анализ Перфторана и эритроцитной массы свидетельствует о том, что кислородная емкость эритроцитной массы больше, чем кислородная емкость Перфторана, а динамика газообмена наоборот (табл. XVI.3).

Показания к применению

В качестве кровезаменителя с функцией переноса кислорода и углекислого газа для уменьшения затрат донорской крови и эритроцитной массы как противошоковое, противоишемическое и кардиопротекторное средство в критических ситуациях.

1. Шок любого происхождения (травматический, геморрагический, ожоговый, кардиогенный, инфекционно-токсический).
2. Коматозные состояния различного генеза (мозговая кома вследствие ЧМТ, ОНМК; печеночная кома как итог вирусного или ток-

Таблица VI.3

Сравнительный анализ применения Перфторана и эритроцитной массы

Показатели	Перфторан	Эритроцитная масса
Кислородная емкость		
Кислородная емкость, об %	До 7,0 (зависит от дозы)	20,0
Динамика газообмена		
Вязкость, сП	Снижает	Повышает
Размеры, мкм	0,07 (частичек ПФОС)	7,0 (эритроцитов)
Число микроагрегатов от 10 до 200 мкм	Нет	Увеличивается в процессе хранения
Эластичность и деформируемость мембраны эритроцитов	Повышает	Снижается в процессе хранения
Растворимость в среде, об %	До 40 (ПФОС)	2,4 (фракция плазмы)
Предупреждение, устранение жировой эмболии	Да	Нет
Суммарная поверхность газообмена в 100 мл	847 м ²	70 м ²
Перенос кислорода в процессе хранения	Сохраняется	Снижается, исчезает
Приживаемость в сосудистом русле реципиента	—	70% эритроцитов при сроке хранения от 21 до 42 суток
Период полувыведения из русла реципиента	22–24 часа	—
Трансфузионные реакции и осложнения:		
• иммунологические;	Нет	Да
• вирусные (СПИД, гепатиты, ЦМВ и др.)	Нет	Да

сического гепатита, цирроза печени; почечная кома в результате острой или хронической почечной недостаточности).

3. Кровопотеря, как острая, так и хроническая, сопровождающаяся выраженной гиповолемией.
4. Гнойно-септические состояния с одновременной мощной антибактериальной терапией, дренированием и санацией очагов инфекции.
5. Эмболии (тромбоэмболии, жировые эмболии), ДВС-синдром, респираторный дистресс-синдром, как угроза развития, так и уже развившиеся состояния.
6. Ожоговая болезнь.