

ЧТО ЖЕ ПРИМЕНЯТЬ ВМЕСТО ГЕМОДЕЗА?

В.В. Афанасьев

*кафедра неотложной медицины СПбМАПО,
Институт Токсикологии*

Циркуляром Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (№1100-Пр/05 от 24.05.2005) гемодез был запрещен для последующего применения в клинической практике и его производство приостановлено.

Это решение вызвало не однозначную реакцию медицинской общественности т.к. многие годы врачи использовали гемодез на всех этапах оказания медицинской помощи, у больных различного профиля и, зачастую, этот препарат нужно было искать. С помощью гемодеза можно было «поддержать» гемодинамику на догоспитальном этапе, токсикологи применяли этот препарат в составе гемодилюции, форсированного диуреза и прочих мероприятиях, кардиологи рассчитывали на антиагрегантные свойства гемодеза, анестезиологи пользовались гемодезом для ведения тяжелых больных в послеоперационном периоде, психиатры использовали этот препарат в качестве инфузионной основы для введения центральнодействующих средств; одним словом, многие специалисты широко использовали гемодез будучи уверенными в его полезных свойствах.

Напомним, что в состав гемодеза входят низкомолекулярные поливинилпирролидоны, средней массой 12 600 (максимальная масса не должна превышать 45 000), электролиты, такие как натрия хлорид (5,5 г), калия хлорид (0,42 г), кальция хлорид (0,005 г), натрия гидрокарбонат (0,23 г) и апиrogenная вода (до 1 л). Согласно одной из классификаций инфузионных сред, гемодез относили к кровезаменителям дезинтоксикационного действия, в основном, за счет его способности связывать и выводить токсины из организма. Последнее свойство было установлено с помощью коллоидных красителей, которые на фоне гемодеза выделялись почками быстрее. Поливинилпирролидоны также обладали свойством повышать ОЦК, вследствие чего гемодез применяли в составе волюм-терапии.

Каким образом, «старый», испытанный при многих ситуациях препарат, перестал удовлетворять насущным потребностям современной медицины?! Возникают простые потребительские вопросы, на которые доктору необходимо дать четкие ответы:

С чем связано такое решение Федеральной службы?

Какие сведения о неблагоприятном действии гемодеза послужили основанием для прекращения выпуска этого препарата?

Чем заменить привычный гемодез, прочно вошедший в состав инфузионной терапии?

Здесь, справедливости ради, отметим, что ни в одном из перечисленных выше (и других) случаев применения гемодеза, полной и точной убежденности в реализации его специфического действия, к сожалению, не было. Этот препарат практически всегда применяли в комплексе с другими инфузионными средами или веществами кроме, пожалуй, единичных случаев применения гемодеза при некоторых пищевых токсикоинфекциях в условиях клинических испытаний того времени.

Однако, гемодез считали активным, полезным и безопасным. Такое убеждение происходило оттого, что в то время, когда гемодез появился в клинической практике, к вопросам сравнительных исследований, оценке безопасности лекарственных веществ и критериям регистрации побочного действия лекарств подходили иначе, чем это принято делать сегодня.

Поэтому, для ответа на поставленные вопросы необходим краткий экскурс в историю эволюции доклинической и клинической оценки лекарственных препаратов, произошедшую за последние десятилетия в мировой фармакологической практике и охарактеризовать специфическую и сравнительную активность гемодеза в свете новых воззрений на фармакогенез тех заболеваний и состояний, в рамках которых этот препарат применялся.

Начнем с главного - лекарственные препараты влияют на качество жизни людей и направленность фармакотерапии продиктована специфической фармакологической активностью лекарственного препарата, воздействие которой сопровождается устранением клинических проявлений заболевания и ускорением выздоровления больного.

Вместе с тем, любые лекарственные средства, как самые современные, так и давно применяемые, несут в себе потенциальную опасность, которая может проявиться побочными реакциями, даже при правильном назначении препаратов врачом, или при правильном их приеме пациентом, т.к. все лекарственные средства являются ксенобиотиками, т.е. чужеродными организму человека веществами, способными изменять процессы обмена веществ.

Более того, последствия действия лекарственных веществ, могут быть не осознаны врачом, особенно, при отсутствии у него настороженности в этом плане или при дефиците соответствующей информации и, особенно, при убежденности врача только в благотворном действии лекарственного средства. Последнее положение необходимо подчеркнуть, особенно, при использовании врачами «старых» и, казалось бы, проверенных временем, фармакологических веществ.

Также заметим, что по данным исследований, проведенных в США, где, как известно, учет и контроль осложнений медикаментозной терапии является

наиболее строгим, по сравнению с другими странами, было установлено, что ни один из существующих современных методов мониторинга побочного действия лекарственных веществ, не отслеживает, в полной мере частотность их встречаемости. Принято считать, что в среднем статистическом госпитале частота тяжелых последствий, вызванных приемом известных и проверенных лекарств (т.н. АЕ) составляет до 10 случаев на 100 госпитализаций, а средняя стоимость «тяжелого последствия» составляет, в среднем, 2000 долларов. Таким образом, годовой экономический ущерб от осложнений фармакотерапии превышает 2 миллиарда долларов. (Bates, et al, 1997; Morelli, 2000).

В 60-е годы, когда в Госфармакопее появился гемодез, централизованной системы контроля побочного действия лекарств, по крайней мере, той, которая существует в нашей стране сейчас, не было, поэтому, на многие эффекты, возникавшие при назначении гемодеза (и других веществ), не всегда обращали внимание, относя их к явлениям других категорий (эффектам, связанным с состоянием больного, эффектам полипрагмазии и т.д.). Заметим, что в то время двойных слепых, плацебо-контролируемых испытаний также не проводили.

Также, важно подчеркнуть, что доклиническая оценка лекарственных веществ не соответствовала современным правилам GLP (да и сами правила еще не были окончательно разработаны). Оценка параметров хронической токсичности и ее видов, существовала в лимитированном виде. Одно из правил, сохранившихся до сегодняшнего дня, в тактике оценки хронической токсичности новых фармакологических веществ – препаратов однократного применения (а назначение гемодеза укладывалось в эти временные рамки) регламентировало изучение нового соединения в течение 10 дней, что и было сделано в отношении гемодеза. Но главное заключается не в этом.

Входящий в состав гемодеза поливинилпирролидон, модное в те годы средство, со средней молекулярной массой в 12,600 дальтон, был взят на «вооружение» в качестве потенциального носителя фармакологических субстанций с целью увеличения длительности их действия. Рабочая гипотеза о том, что низкомолекулярная поливинилпирролидоновая основа не метаболизируется, фильтруется почками, и является интактной для организма человека, послужила основанием для разработки длительно действующих препаратов. На поливинилпирролидон пытались «посадить» но-шпу (дротаверин), антигипертензивные препараты, существовавшие в свое время и некоторые другие фармакологические средства. Экспериментальное изучение подтипов хронической токсичности, иммуотропных и других свойств новых фармакологически активных веществ, а также оценку показателей их фармакокинетики, стали выполнять позднее.

Отметим, что в комплексе с поливинилпирролидоном, многие субстанции теряли специфическую активность, поэтому дальнейшая разработка этой гипотезы была приостановлена.

Электролиты, входящие в состав гемодеза, в целом, удовлетворяли практике проведения инфузионной терапии, однако, при сравнительном анализе

можно было заключить, что их состав не сбалансирован, по сравнению с другими инфузионными средами (см. табл. 1). Впоследствии, это обстоятельство послужило основанием для формулировки одного из противопоказаний для введения гемодеза, - а именно, тяжелых электролитных расстройств и кислотно-основного баланса.

Таблица 1. Некоторые электролиты (в ммоль/л), входящие в состав гемодеза и других препаратов

| Показатель | Гемодез | 0,9% NaCl | Р-р Рингера | 1,5% р-р Реамберина | Плазма крови |
|------------|---------|-----------|-------------|---------------------|--------------|
| Натрий | 94,8 | 154 | 130 | 142 | 141 |
| Калий | 5,6 | - | 4 | 4 | 4-5 |
| Кальций | 4,5 | - | 3 | - | 5 |
| Магний | 0,041 | - | 0 | 1,2 | 2 |

Абсолютных противопоказаний к назначению гемодеза не было, однако, одними их первых, на побочные эффекты, возникавшие при введении этого вещества, обратили педиатры, затем и другие специалисты, отмечавшие различные реакции в ответ на введение гемодеза, в виде покраснения лица, нехватки воздуха, снижения АД. Некоторых больных «трясло», особенно, при быстром введении гемодеза. Токсикологи назначали гемодез только в составе инфузионного подкрепления другими средами, особенно, натрийсодержащими. Заметим, что при назначении в изолированном виде, действие «кровяного сорбента», как иногда называли гемодез, было не возможно отследить, т.к. практически всегда выполнялось сочетанное введение препарата с другими инфузионными средами. У больных были отмечены не ясные нарушения со стороны почек, в том числе редукция диуреза при тщательном отслеживании последнего, особенно при длительном лечении хронических интоксикаций промышленными средствами.

Эти побочные эффекты врачи были склонны отнести за счет «аллергических» реакций, вызываемых гемодезом. Так, постепенно, формировалось мнение об «аллергенности» этого препарата, однако, препарат продолжали широко использовать в клинической практике.

Если вернуться к таблице 1, то становится ясно, что электролитный состав гемодеза не является совершенным, особенно, для нужд токсикологии, хотя поливинилпирролион способен связывать молекулы ядов небольшого размера (МНиСММ).

Вот здесь, на наш взгляд и скрывается главная особенность этого носителя: связывать другие вещества, он способен высвобождая собственные электролиты (напомним, – одно из противопоказаний к назначению гемодеза – нарушения электролитного обмена веществ), и, связывая МНиСММ, поливинилпирролидон может приобретать новые свойства и аллергенные характеристики за счет своей биохимической трансформации.

Многочисленные работы профессора М.Я. Малаховой, выполненные на протяжении последнего 10-летия, указывают на то, что любое патологическое состояние сопровождается накоплением МНиСММ, прямо пропорциональным тяжести этого состояния. Это означает, что при многих заболеваниях или состояниях, гемодез может нести в себе потенциальную опасность и оказывать неблагоприятное воздействие на мембраны клеток, которые выполняют барьерную функцию в органах детоксикации, например, в почках.

Сегодня, сорбционная способность гемодеза, даже если она очень велика (в чем есть сомнения, поскольку методы ее оценки, с применением коллоидных красителей являются устаревшими) никак не может конкурировать с современными эфферентными методами, применяемыми с целью детоксикации. Многие из них в ближайшей экспозиции, способны быстро и полно экстрагировать яды при отравлениях и МНиСММ, образующиеся при различных заболеваниях. Однако, если время экспозиции достаточно велико, то даже эти способы «срабатывают» далеко не всегда.

Перспективная фармакологическая защита кроется в разработке способов усиления естественной детоксикации, в частности, в той ее части, когда под воздействием фармакологически активного (активных) соединений, почечная, печеночная, миокардиальная или любая иная клетка становится способной поддерживать энергетический обмен и выполнять возложенную на нее природой функцию. Конечно, это препарат будущего, однако, потребности сегодняшнего дня диктуют необходимость поиска адекватной замены гемодезу, как по качеству действия, так и по фармакоэкономическим критериям оценки.

Что же взамен?

Среди группы кровезаменителей – гемокорректоров, гемодез был практически единственным детоксикационным препаратом. Его аналог (неогемодез) и гомолог (полидез – раствор низкомолекулярного поливинилового спирта) практически не применяются. Группа кровезаменителей с функцией переноса кислорода (эмульсии фторуглеродов, крахмалов) слишком дорогостоящи для широкого применения, не изучены до конца и клинический опыт в отношении их продолжает накапливаться. Препараты для белкового парентерального питания и «гемодинамические» кровезаменители на основе декстрана или желатина имеют другую направленность действия и другие показания к применению.

Наиболее широко используются регуляторы водно-солевого и кислотно-щелочного состояния:

0,9% р-р NaCl – не сбалансированный раствор, быстро покидает сосудистое русло, противопоказан при гипертонической де- и гипергидратациях, пригоден для кратковременных манипуляций (например, на догоспитальном этапе) или в качестве корректирующего средства.

Растворы Рингера-Локка, Рингер-лактата (р-р Гартмана), ацесоль, дисоль хлосоль – более «физиологичные» по своему составу растворы, по сравнению с натрием хлоридом, применяются как в изолированном виде, так и в комплексе с

другими инфузионными средами, однако, все они не способны направленно воздействовать на энергетический обмен веществ в клетках и не обладает сорбционными свойствами.

Растворы, содержащие фосфорилированные углеводы, в нашей стране не применяются, однако, имеются растворы, которые содержат компоненты цикла трикарбоновых кислот (цКребса), таких как фумаровая и янтарная. Первый препарат называется мафусолом, второй реамберином. Преимущества последнего заключаются не только в сбалансированном составе электролитов (см. табл. 1), или в присутствии в растворе специфического носителя N-метилглюкамина, но также и в том, что янтарная кислота играет исключительную роль в цикле Кребса, по сравнению с фумаровой, яблочной и другими кислотами.

Реамберин, относительно новый препарат, однако его доклиническое и клиническое обследования выполнены в полном объеме и удовлетворяют современным требованиям. Очень важно отметить, что реамберин – препарат отечественный и не дорогой. Он достаточно хорошо изучен в клинической практике как догоспитального, так и госпитального этапов и о нем имеются благоприятные отзывы работников практического здравоохранения. Подробные описания действия реамерина можно найти в специальной литературе. Здесь отметим только тот факт, что к важной положительной стороной действия реамбериана следует отнести его выраженные противогипоксические и детоксицирующие свойства, что позволяет его рекомендовать в качестве субстратного антигипоксанта, современного заменителя гемодеза.

К сожалению (или наоборот, к достоинству доказательной медицины) гемодез, – не единственный препарат, в отношении которого накопилось достаточное количество негативных наблюдений в ходе использования в лечебной практике. Другим примером может служить маннитол, – средство сравнительно ограниченного применения, по сравнению, например, с периндрприлом, однако, практически не заменимое, при некоторых клинических ситуациях, встречающихся в нейрохирургии, токсикологии, реаниматологии и т.д. Так, данные последних лет убедительно указывают на способность маннитола стимулировать развитие апоптоза. К сожалению, в отличии от гемодеза, на сегодня заменителей маннитолу нет, поэтому рано или поздно остро встанет вопрос о синтезе новых препаратов с аналогичным маннитолу действием, но лишённого такого грозного побочного эффекта.

Решение Федеральной службы показало, что в громоздкой машине контроля побочного действия лекарственных веществ происходят сдвиги, и методы доказательной медицины начинают работать в наше стране. Время покажет...