

## ГЕМОПЮР – КРОВЕЗАМЕНИТЕЛЬ НА ОСНОВЕ ГЕМОГЛОБИНА

Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А.

Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова

УДК: 615.384

### Резюме

В России зарегистрирован новый кровезаменитель с газотранспортной функцией – Гемопюр. Это полимеризованный изоонкотический высокомолекулярный (250 кДа) переносчик кислорода на основе бычьего гемоглобина. В обзоре представлены данные о свойствах Гемопюра, история создания препарата, результаты доклинических и клинических испытаний, сведения об опыте клинического применения.

**Ключевые слова:** Гемопюр, HBOC-201, гемоглобин, переносчик кислорода на основе гемоглобина, анемия, гипоксия, ишемия, исследования, эритроцит.

### Введение

Кровесберегающая идеология современной медицины предполагает замену переливания донорской крови альтернативными методами во всех возможных случаях [1]. До недавнего времени единственным переносчиком кислорода среди кровезаменителей, доступных российским врачам был перфторан [2].

В России зарегистрирован новый кровезаменитель с газотранспортной функцией – Гемопюр. Это полимеризованный изоонкотический высокомолекулярный (250 кДа) переносчик кислорода на основе бычьего гемоглобина, предназначенный для внутривенной инфузии. В мире устоялась аббревиатура термина «переносчик кислорода на основе гемоглобина» – HBOC (haemoglobin-based oxygen carrier). Распространенное в литературе название гемопюра – HBOC-201.

Препарат производится в США (Кембридж, Массачусетс) компанией ОРК Biotech.

### История

Побудительных мотивов к разработке Гемопюра было два: безопасность крови и интересы военной медицины, ограниченной условиями хранения и отсроченного применения компонентов донорской крови. Для клинического применения при острой хирургической анемии Гемопюр зарегистрирован в 2001 году в Южно-Африканской Республике.

### Технические спецификации

Процесс производства Гемопюра включает:

- 1) выращивание в экологически чистых условиях специальных бычков, не инфицированных прионами;
- 2) очистку свободного гемоглобина (молекулярный вес 65 кДа) из бычьих эритроцитов фильтрацией и ионообменной хроматографией;
- 3) полимеризацию глутаральдегидом;
- 4) фракционирование для удаления остатков свободного гемоглобина;
- 5) упаковку.

### HEMOPURE – HEMOGLOBIN-BASED OXYGEN CARRIER

Zhiburt E.B., Shestakov E.A.

Hemopure, a new blood substitute with gas transport function has been registered in Russia. This is a high molecular weight polymerized isoconotic (250 kDa) oxygen carrier based on bovine hemoglobin. The review presents data on the Hemopure properties, history of the drug, preclinical and clinical trials, data on clinical experience.

**Keywords:** hemopure, HBOC-201, hemoglobin-based oxygen carrier, hemoglobin, anemia, hypoxia, ischemia, trials, red blood cell.

Процесс производства, гарантирующий удаление бактерий, вирусов и прионов одобрен регулирующими органами США и Евросоюза – FDA и EMEA. Полимеризация глутаральдегидом позволяет увеличить стабильность и размер молекулы (для ее длительной циркуляции в сосудистом русле).

Конечный раствор ясного, пурпурного цвета разливается в дозы по 250 мл [3, 4].

Состав и свойства Гемопюра представлены в таблице 1.

Полупериод циркуляции Гемопюра в сосудистом русле – 19 часов (немодифицированный гемоглобин в таком же количестве циркулирует в течение 30 минут, как показано в экспериментах на животных).

Парциальное давление кислорода, при котором гемоглобин Гемопюра насыщен кислородом на 50 %, составляет около 40 мм рт. ст. Тем самым Гемопюр расщелачивается с кислородом легче гемоглобина эритроцитов и других переносчиков кислорода на основе гемоглобина [5].

Дополнительное преимущество Гемопюра перед переносчиками кислорода на основе гемоглобина человека – обильный источник сырья (бычий гемоглобин).

Концентрация гемоглобина в Гемопюре (130 г/л) максимальная среди всех переносчиков кислорода на основе гемоглобина, допущенных к клиническим испытаниям. Это ключевое преимущество в доставке кислорода к ишемизированным тканям с ограниченной перфузией или при анемии, когда ранняя гемодилюция растворами кристаллоидов или коллоидов может осложнить управление объемом циркулирующей крови.

Полимеры Гемопюра существенно меньше эритроцитов, а вязкость – ниже, что способствует доставке кислорода к труднодоступным тканям, которые могут быть плохо достижимы для циркулирующих эритроцитов.

В отличие от хранящихся эритроцитов, которые часто обладают провоспалительным потенциалом, снижающим резистентность реципиента [6], Гемопюр свободен от провоспалительных стимулов и инфекционных агентов.

Табл. 1. Характеристики Гемопюра

Показатель	Значение
Средний молекулярный вес	250 кДа <sup>а</sup>
Молекулярный вес > 500 кДа	≤ 15%
Молекулярный вес ≤ 65 кДа	≤ 2,5%
Размер относительно эритроцита	1 : 100 миллионов
Условия хранения	Комнатная температура (от 2 до 30° С), в течение 3 лет <sup>б</sup>
Осмолярность	290–310 мОсм/кг
Онкотическое давление	25–27 мм рт. ст.
Вязкость (37° С)	2,2 сантипуаза при концентрации 130 г/л (37° С)
Восстановление	Не требуется
Назначение	Внутривенно, в периферическую или центральную вену
pH	7,6–7,9
P <sub>50</sub>	40 ± 6 мм рт. ст.
n (коэффициент кооперативности Хилла)	1,0
Концентрация гемоглобина	130 ± 10 г/л (30–35 г гемоглобина в дозе 250 мл)
Концентрация эндотоксина	< 0,02 единиц эндотоксина в 1 мл
Концентрация фосфолипидов	< 0,1 мкг/мл
Содержание метгемоглобина	< 5%
Объем кислорода (мл) на грамм гемоглобина при максимальной сатурации	1,26 <sup>в</sup>
NaCl	114 ммоль/л
KCl	4,0 ммоль/л
MgCl <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	1,4 ммоль/л
NaOH	12,5 ммоль/л
Лактат натрия	27,1 ммоль/л
N-ацетил-L-цистеин	12,3 ммоль/л
Носитель	Вода для инъекций

*Примечание:* <sup>а</sup> – килодальтон; <sup>б</sup> – есть данные о стабильности при 40° С в течение 18 месяцев; <sup>в</sup> – немного меньше, чем гемоглобин эритроцитов человека, 1 грамм которого связывает 1,34 мл O<sub>2</sub>.

Гемопюр совместим со всеми группами крови и, единственный среди аналогов, может храниться при комнатной температуре и даже при температурах до 40 °С. Все существующие аналоги требуют охлаждения или замораживания.

#### Исследования на крупных животных. Модель шока

Сравнили эффективность низкообъемного введения Гемопюра и хетастарча (гидроксиэтилкрахмал, ГЭК) при геморрагическом шоке у раненых, на модели свиней, с симуляцией отсроченной госпитальной помощи. Модель: 24 свиньи с кровопотерей 55% расчетного ОЦК и ректально-абдоминальной травмой. Спустя 20 минут вводили 10 мл/кг Гемопюра, ГЭК или ничего. Если у свиней первых двух групп сохранялась гипотензия или тахикардия, до-

полнительно вводили ту же инфузионную среду (5 мл/кг) через 30, 60, 120 или 180 минут. «Догоспитальный период» составил 4 часа.

В госпитале провели хирургическое лечение ран, переливание крови или солевого раствора. Свиней мониторовали 72 часа, затем забили для гистологического исследования.

До конца эксперимента дожили все реципиенты Гемопюра (8/8), 75% (6/8) – ГЭК, 25% (2/8) не получавших растворы. Среднее артериальное давление и Среднее давление в легочной артерии было наиболее высоким в группе Гемопюра (p < 0,001). Также у реципиентов Гемопюра выявлено более высокое чрезкожное тканевое напряжение кислорода (p < 0,001) и более низкий диурез (p < 0,001). Внутри госпиталя реципиентам Гемопюра не потребовалось переливание крови или дополнительное введение жидкости. Напротив, всем свиньям, получившим ГЭК, потребовалось переливание крови.

Таким образом, в использованной модели кровотечения с низкообъемной реанимацией и отсроченной окончательной помощью, у свиней, получивших Гемопюр, выявлены лучшие показатели гемодинамики, чрезкожного тканевого напряжения кислорода и сниженная потребность в трансфузиях по сравнению с реципиентами ГЭК [7].

#### Исследования на крупных животных. Коррекция анемии

В опыте на овцах показано, что при введении Гемопюра на фоне нормоволемической гемодилюции, концентрация гемоглобина в плазме достигала 61 ± 16 г/л при содержании эндогенного гемоглобина 8 г/л (гематокрит 2,4%), что позволило сохранить нормальный уровень метаболизма у животных. Все животные, получавшие терапию Гемопюром, дожили до конца цикла наблюдения в течение 25 дней после гемодилюции. Напротив, у животных из контрольной группы, у которых гемодилюция достигалась введением растворов крахмала, наблюдалась декомпенсация сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности, что потребовало их усыпления еще до окончания экспериментального цикла [8].

#### Клинические исследования

Опубликованы результаты 22 клинических исследований эффективности и безопасности Гемопюра, в которые вовлечены 826 лиц, получивших не менее одной дозы этого кровезаменителя.

18 из этих 22 исследований были контролируемые рандомизированными.

Программа исследований была выстроена, в первую очередь, для ответа на вопрос – на какое время Гемопюр может заменить переливание эритроцитов, либо обеспечить потребности в доставке кислорода при острой анемии в качестве «кислородного моста» до тканей до тех пор, пока не будут доступны другие виды терапии.

НЕМ-115, исследование анемии при плановых ортопедических операциях и крупнейшее из двух ис-

следований III фазы, представляет около 48% пациентов всех клинических исследований.

В четырех контролируемых исследованиях медиана или среднее количество перелитых доз эритроцитов было значительно меньше у пациентов, рандомизированных для Гемопюра, чем у пациентов рандомизированных для концентратов эритроцитов. В этих двух группах, количество перелитых доз эритроцитов в исследовании НЕМ-115 составило  $1,4 \pm 0,1$  и  $3,1 \pm 0,1$  ( $p < 0,01$ ), соответственно.

Для пациентов из группы Гемопюра трансфузия эритроцитов была существенно отсрочена: у 75% из них первая трансфузия эритроцитов потребовалась четыре дня спустя после первой инфузии Гемопюра.

Также Гемопюр изучали у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В исследовании II фазы COR-0001 Гемопюр вводили внутривенно пациентам со стабильной стенокардией и острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST, при показаниях к чрескожным эндоваскулярным вмешательствам [9]. Дополнительно к хорошо известному сосудосуживающему действию Гемопюр вызывал преходящее, умеренное повышение среднего кровяного давления, слегка снижая сердечный выброс, но не влияя на рабочий индекс сократимости левого желудочка или системное потребление кислорода. Повышения кровяного давления легко корригировалось, в соответствующих случаях, стандартными антигипертензивными препаратами.

### **Гемопюр при чрескожных эндоваскулярных вмешательствах**

Благодаря способности к перфузии и доставке кислорода в регионы с плохим кровоснабжением переносчики кислорода на основе гемоглобина могут быть средством лечения пациентов с острым коронарным синдромом или при чрескожных эндоваскулярных вмешательствах высокого риска.

Изучили эффекты внутрикоронарной инфузии *ex vivo* преоксигенированного Гемопюра в течение короткой полной окклюзии коронарной артерии. Оценили оксигенацию миокарда и функцию левого желудочка на модели крупных животных, а также исследовали влияние температуры Гемопюра и скорости инфузии. 13 анестезированным свиньям с открытой грудной клеткой баллонным катетером индуцировали коронарную окклюзию в течение 3 минут, после чего через баллонный катетер в течение 30 минут вводили преоксигенированный Гемопюр с разной скоростью (0, 15, 23, 30, 40 и 50 мл/мин) и/или двух температур (18° С или 37° С) в случайном порядке. Коронарная окклюзия вызывала немедленную потерю систолических сокращений в ишемическом регионе ( $19 \pm 1\%$  исходно и  $-3 \pm 2\%$  в конце окклюзии), повлекшую снижение давления в левом желудочке (на  $15 \pm 5\%$ ) и ударного объема (на  $12 \pm 4\%$ ; все  $p < 0,05$ ). Гемопюр компенсировал негативные изменения, вызван-

ные коронарной окклюзией. Чем выше была скорость инфузии, тем лучше были достигнутые результаты. При оптимальном режиме (50 мл/мин при 37° С) гемодинамические параметры превысили стартовые показатели перед окклюзией [10].

Оксигенированный Гемопюр вводили в коронарные артерии пациентов со скрытой ишемией, стабильной или нестабильной стенокардией (класса I – IIIВ по Braunwald) [11] в пилотной фазе II исследования COR-0002, спланированного, чтобы определить, может ли прямая перфузия дистального сосуда оксигенированным Гемопюром предотвратить ишемию, индуцированную окклюзией передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии [12]. На протяжении коронарной окклюзии пациенты либо получали Гемопюр интракоронарно (тестовая группа) или ничего (контрольная группа). После завершения первой интервенции и 20-минутного периода восстановления пациентам проводили вторую интервенцию. Контрольные окклюзии коронарной артерии индуцировали ухудшение как систолической, так и диастолической функции левого желудочка, ухудшение показателей гемодинамики, а также вызывали подъем сегмента ST (для всех показателей  $p < 0,05$  относительно исходного состояния). Напротив, инфузии Гемопюра предупреждали эти изменения. При инфузиях Гемопюра аритмия и стенокардия, послужившие причиной досрочного прекращения всех контрольных окклюзий, не развивались.

Полученные результаты поддерживают сформулированную гипотезу утверждающую, что при острой остановке коронарного кровотока Гемопюр может служить «кислородным мостом» к реперфузии, увеличивая продолжительность «золотого времени» коронарной интервенции, в течение которого необратимое повреждение миокарда не развивается.

### **Ожидаемые физиологические изменения и побочные эффекты**

В клинических исследованиях выявлены неблагоприятные побочные эффекты Гемопюра: олигурия, увеличение кровяного давления, тошнота/рвота, диарея, чувство тяжести и боль в животе, дисфагия, метеоризм, изменение цвета кожи и склер, снижение сатурации при пульсоксиметрии, снижение показателя гематокрита, преходящее увеличение метгемоглобина, увеличение печеночных и панкреатических ферментов.

Чаще побочные эффекты Гемопюра (как и других разрабатываемых кровезаменителей на основе гемоглобина) связывают с его действием как «мусорщика» оксида азота.

Также изучаются и другие потенциальные источники токсичности (свободный гем, окислительные реакции гемоглобина и избыточная доставка кислорода) [13].

Многие авторы рассматривают вазоактивность, как потенциальный источник токсичности, расходясь в оценке того какой уровень является допустимым. Вследствие

этого, совершенствование переносчиков кислорода на основе гемоглобина связано с уменьшением вазоактивности [14].

Следует иметь в виду эволюцию Гемопюра. Продукт, впервые разработанный компанией, назывался Оксиглобин (Oxyglobin), показал хорошие результаты в исследованиях на животных, но был вазоактивен. Работая совместно с FDA, вазоактивность уменьшили фильтрацией, понизив процентное содержание тетрамеров гемоглобина, обуславливающих вазоактивность, с 30% (Оксиглобин) до < 3% (Гемопюр), и разработали современное поколение препарата – Гемопюр. Оксиглобин, несмотря на значительно повышенную вазоактивность, успешно используется в ветеринарной практике. После регистрации в США (FDA, 1998) и в Европе (EMA, 1999) к настоящему времени он был применён для более чем 100 000 животных.

### Эффект Натансона

В мае 2008 года опубликована статья Чарльза Натансона и соавт., которые провели мета-анализ статей, опубликованных в 1980–2008 гг. и содержащих данные о летальности и частоте инфарктов миокарда среди реципиентов переносчиков кислорода на основе гемоглобина.

Анализировали 16 исследований, в которых 5 различных продуктов были введены 3711 пациентам. В результате расчетов вычислен повышенный относительный риск летального исхода (95% доверительный интервал – 1,05–1,61) и инфаркта миокарда (95% доверительный интервал – 1,67–4,40) [15].

В исследуемых статьях описаны группы от 10 до более 700 пациентов, получавших переносчики кислорода по поводу различных заболеваний сердца, ортопедических и сосудистых операций, ишемического инсульта и травм.

При этом 22 клинически разнородных (гетерогенных) отдельных исследования Гемопюра, из которых 4 вообще не имели контрольной группы, были включены в мета-анализ как одно исследование. Большинство негативных данных относится к ранним поколениям кровезаменителей, включая HemAssist (Baxter Healthcare, Deerfield, Illinois, США) и Hemolink (Hemosol Inc, Mississauga, Ontario, Канада), производство которых было прекращено в 1998 и 2004 годах, соответственно.

Вопрос о том, с чем сравнивались переносчики кислорода был оставлен авторами без ответа: включенные исследования были выполнены (в сравнении) с 6 разными контролями, начиная с кристаллоидов и заканчивая концентрированными эритроцитами. По утверждению авторов «токсичность» всех рассматриваемых препаратов обусловлена повышенной вазоактивностью, ведущей к риску инфаркта миокарда и повышенной смертности.

Тот факт, что анализ смертности был практически основан на единственном испытании наиболее неблагоприятного препарата (использование которого было

остановлено после этого испытания) авторами был «не замечен». Тот же препарат (HemAssist), несмотря на то, что он является наиболее вазоактивным из всех НВОС, в представленных данных не имеет ни одного зарегистрированного инфаркта миокарда. Удивительно, но это явное противоречие с предложенным механизмом «токсичности» даже не обсуждалось.

На сайте JAMA размещены 7 откликов на статью Натансона с критическими замечаниями о недопустимости сравнения гетерогенных исследований, неполной подборке данных и просто ошибках [16].

Завершается дискуссия письмом Натансона о том, что в статье он не раскрыл сведения о финансовом конфликте интересов и собственном участии в разработке защищенного патентом препарата, который вероятно защищает от вазоактивности, индуцированной гемоглобином.<sup>1</sup>

### Безопасность продукта

В отношении Гемопюра выполнен весь профиль токсикологических исследований, включая исследования общей токсичности (основная и повторная доза), кардиотоксичности, генотоксичности, репродуктивной токсичности, иммунотоксичности и почечной токсичности. В целом эти данные убеждают, что профиль токсичности Гемопюра приемлем. Оценка безопасности Гемопюра выполнена по результатам 21 исследования, в которые включены 797 субъектов (56 здоровых добровольцев в 4 исследованиях ранней фазы I и 733 пациента, получавших лечение по поводу анемии и других показаний), которым переливали не менее одной дозы Гемопюра. Летальность (39 случаев, 2,7%) в группе Гемопюра значительно не отличалась от контрольных групп (25 случаев, 2,1%).

Большинство случаев повышения кровяного давления, выявленных с большей частотой в группах Гемопюра относительно групп сравнения, были транзиторными, умеренными и не требовали лечения. Повышения кровяного давления с амплитудой, требующей назначения лечения, расценивались как серьезные неблагоприятные эффекты – их частота не отличалась от групп сравнения.

Анализ иммуногенного потенциала Гемопюра выполнен в 14 клинических исследованиях (473 – Гемопюр и 418 контрольных субъектов). Обнаружен чрезвычайно малый риск иммуногенности (0,2% субъектов, получивших Гемопюр).

Серьезные неблагоприятные эффекты, выявленные в исследовании НЕМ-115, анализировали с поиском их причин [17]. В этом исследовании частота серьезных неблагоприятных эффектов была несколько выше в группе пациентов рандомизированных для Гемопюра (0,34 эффекта на пациента), чем среди пациентов рандомизированных для эритроцитов (0,25 эффекта на

<sup>1</sup> <http://jama.ama-assn.org/content/299/19/2304.abstract>.

пациента) ( $p = 0,062$ ). Тяжесть анемии коррелировала с увеличением частоты серьезных неблагоприятных эффектов, независимо от типа лечения ( $p < 0,001$ ). Для более детальной оценки безопасности сравнение было проведено отдельно для подгрупп пациентов с умеренной или высокой потребностью в переносчиках кислорода. Среди пациентов, рандомизированных для Гемопюра выделили подгруппу (обозначенную «ГЭ») пациентов с наиболее тяжелой анемией, по протоколу «переведенных» впоследствии на трансфузию эритроцитов (табл. 2). Все другие пациенты, рандомизированные для Гемопюра (обозначены «ГГ») были успешно пролечены одним исследуемым препаратом. Подгруппу ГГ, составленную из пациентов с умеренной потребностью, сравнили с подгруппой реципиентов эритроцитов, для адекватного лечения которых понадобилось  $\leq 3$  доз эритроцитов (обозначены «ЭЗ-»). Подгруппу ГЭ сравнили с соответствующей подгруппой реципиентов эритроцитов, получивших 4 и более доз эритроцитов (обозначены «ЭЗ+»). Идея разделения основана на установленном в исследовании НЕМ-115 соответствии: пациенты с умеренной (3 и меньше доз) потребностью в эритроцитах могли быть успешно пролечены одним Гемопюром. В то же время пациенты с высокой (больше 3 доз) потребностью нуждались в дополнительной трансфузии эритроцитов.

В двух парах сравниваемых подгрупп с умеренной (ГГ и ЭЗ-) и высокой (ГЭ и ЭЗ+) потребностью выявлены весьма похожие особенности. В подгруппах с высокой потребностью констатирована вдвое большая кровопотеря, более низкая начальная концентрация гемоглобина, больший (на 2 литра) объем введенных неисследуемых жидкостей, а также трехкратно большее количество введенного гемоглобина. Эти различия подчеркивают тот факт, что состояние и потребность пациента в лечении должны быть главной переменной, которую следует брать в расчет при любом значимом сравнении между популяциями пациентов.

Летальность и частота серьезных неблагоприятных эффектов в группах ГГ и ЭЗ- были идентичны (табл. 3) и сравнительно невелики.

Сравнение двух уровней клинической потребности внутри каждого вида лечения показывает, что частота серьезных неблагоприятных эффектов в расчете на одного пациента в 4,5 раза выше в группе ГЭ по сравнению с ГГ ( $p < 0,0001$ ). Этот же показатель в 3,4 раза выше в группе

ЭЗ+ по сравнению с ЭЗ- ( $p < 0,0002$ ). Все отличия в летальности и частоте серьезных неблагоприятных эффектов в НЕМ-115 были локализованы в двух относительно небольших группах с высокой потребностью (ГЭ и ЭЗ+).

На протяжении лечения, у пациентов, рандомизированных для Гемопюра, концентрация гемоглобина в крови была существенно ниже, чем в группе эритроцитов, при этом у пациентов из подгруппы ГЭ концентрация гемоглобина была самая низкая из подгрупп сравнения.

В качестве прогностических факторов кардиологических серьезных неблагоприятных эффектов выявлены: дефицит гемоглобина (факт персистирующей анемии) ( $p = 0,035$ ), возраст ( $p = 0,046$ ) и наличие заболевания сердца ( $p = 0,004$ ).

При сравнительном анализе рандомизация для Гемопюра ( $p = 0,603$ ) не является прогностическим фактором серьезных неблагоприятных кардиологических эффектов.

Избыточная инфузионная терапия (перегрузка объемом), связанная с попытками резко поднять гемоглобин, также ведет к учащению серьезных неблагоприятных эффектов.

Эти результаты показывают, что неадекватная коррекция анемии при лечении пациента, превышает значимость потенциальной токсичности и объясняет непропорционально высокую частоту серьезных неблагоприятных эффектов у пациентов, рандомизированных для Гемопюра [4].

Основная причина негативных эффектов, выявленных в группах с высокой потребностью, была определена в неоправданной задержке перевода пациентов с тяжелой анемией на трансфузию эритроцитов, когда низко концентрированный Гемопюр был не в состоянии быстро восстановить содержание гемоглобина в крови. (Аналогичный результат был бы в случае использования цельной крови вместо концентрированных эритроцитов.) Полученные результаты были подтверждены аналогичными исследованиями в НЕМ-114, которое не зафиксировало видимых отличий в частоте негативных эффектов. Как выяснилось, в НЕМ-114 все пациенты с тяжелой анемией были переведены на трансфузию эритроцитов в среднем на день быстрее (3 дня вместо 4-х), а все пациенты с очень тяжелой анемией (больше 5 доз) были переведены в первые 24 часа – для сравнения это заняло 72 часа в НЕМ-115.

Табл. 2. Характеристики подгрупп ГГ, ГЭ, ЭЗ- и ЭЗ+ в исследовании НЕМ-115

Показатель	ГГ	ЭЗ-	ГЭ	ЭЗ+
Количество пациентов (%)	211 (60%)	231 (68%)	139 (40%)	107 (32%)
Расчетная кровопотеря, мл	537 ± 35	525 ± 31	1043 ± 111	1140 ± 117
Уровень гемоглобина при первом назначении (г/дл)	9,1	9,0	8,6	8,6
Общий объем неисследуемых жидкостей до 3 дней после операции	7,7 ± 0,3	7,5 ± 0,2	9,7 ± 0,5	9,1 ± 0,6
Гемопюр (доза)	3,3 ± 0,1	–	5,5 ± 0,3	–
Эритроциты (доза)	–	1,96 ± 0,05	3,5 ± 0,2	5,4 ± 0,2
Всего гемоглобина (г)	106	127	403	351

Табл. 3. Обзор серьезных неблагоприятных эффектов (СНЭ)

Группы	n	Смерти	p	СНЭ/пац.	p
Общее сравнение групп лечения					
Гемопюр (Г)	350	0,03	0,450	0,34 ± 0,04	0,016
Эритроциты (Э)	358	0,02		0,25 ± 0,03	
Парное сравнение групп лечения					
Гемопюр					
ГГ	211	0,01	0,056	0,14 ± 0,03	< 0,0001
ГЭ	139	0,05		0,63 ± 0,07	
Эритроциты					
ЭЭ-	231	0,01	0,386	0,14 ± 0,03	< 0,0002
ЭЭ+	107	0,03		0,47 ± 0,08	
Парное сравнение: совместимые подгруппы					
Умеренные					
ГГ	211	0,01	1,00	0,14 ± 0,03	1,0
ЭЭ-	231	0,01		0,14 ± 0,03	
Высокие					
ГЭ	139	0,05	0,52	0,63 ± 0,07	0,13
ЭЭ+	107	0,03		0,47 ± 0,08	

### Показания к применению

Отсутствие необходимости тканевой совместимости и трехлетний срок хранения при комнатной температуре делают Гемопюр удобным к применению в различных ситуациях, включая догоспитальный этап военной и гражданской травмы с геморрагическим шоком.

Широкое доклиническое изучение Гемопюра как раствора для интенсивной терапии показало эффективность, превосходящую кристаллоиды и коллоиды, при назначении по показаниям [18–20].

На основе вдохновляющих результатов нескольких преclinical исследований [20–23] планируется дальнейшее исследование потенциальных терапевтических эффектов Гемопюра при специфических патологических процессах, связанных с ишемией, включая ишемию дистальных отделов конечностей, инфаркт миокарда и инсульт.

Несмотря на известную способность индуцировать подъемы кровяного давления (от небольшого до умеренного), создается впечатление, что сосудосуживающая активность Гемопюра в большей степени относится к сосудистому руслу периферической мускулатуры и легких. При этом невовлеченными остаются коронарные и церебральные сосуды, а также сосуды внутренних органов [24].

С этими доклиническими данными согласуются результаты исследования COR-0001, у участников которого Гемопюр не действовал на коронарный кровоток или тонус коронарных артерий [9]. Клинические исследования COR-0001 и COR-0002 показали, что внутривенное и внутрикоронарное введение Гемопюра хорошо переносится пациентами с заболеванием коронарной артерии. Эти результаты поддерживают обоснование изучения эффективности Гемопюра в профилактике развития повреждения миокарда у пациентов с острым коронарным

синдромом и инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Гемопюр может быть назначен внутривенно пациенту с развивающимся инфарктом миокарда и/или внутрикоронарно в оксигенированном состоянии, в качестве адъювантной терапии при чрезкожном эндоваскулярном вмешательстве. Особенно, когда доступ к повреждению затруднен или когда патология микрососудов способствует снижению коронарного кровотока в зоне тромболиза при инфаркте миокарда (Thrombolysis in myocardial infarction, TIMI), развивающемся после успешного лечения проксимальной коронарной обструкции.

Небольшой размер частиц и низкая вязкость Гемопюра могут давать преимущество в лечении пациентов с низким или невосстановившимся кровотоком по сравнению с реперфузией одной кровью. По расчетным данным в Европе ежегодно происходит около 80 000 случаев окклюзивного коронарного тромбоза после реваскуляризации (TIMI < 3) [25].

Эффективность Гемопюра в профилактике периферической ишемии в процессе коронарного вмешательства и подходящие оптические свойства [4], согласуются с использованием Гемопюра в качестве адъювантной терапии при внутрисосудистых модальностях представления изображений (спектроскопия Рамана, лазерная спектрография, инфракрасная микроскопия), которые требуют временного перемещения крови из целевой зоны.

Прерывистая или постоянная артериальная перфузия оксигенированным Гемопюром может также эффективно поддерживать жизнеспособность органов, подвергающихся хирургической коррекции или дистальному пережатию артерии, и поддерживать жизнеспособность донорского органа в процессе транспортировки к реципиенту. Относительно этих показаний: близка к завершению регистрация клинического исследования (с участием 60 субъектов), спланированного, чтобы определить безопасность и эффективность Гемопюра, вводимого до начала искусственного кровообращения пациентам с предстоящей операцией шунтирования коронарной артерии.

Кардиогенный шок – показание, при котором Гемопюр может применяться особенно успешно. Кардиогенный шок развивается в ответ на острый инфаркт миокарда, ведущий к снижению сердечного индекса, снижению кровяного давления и снижению перфузии жизненно важных органов. Кардиогенный шок в дальнейшем характеризуется провоспалительным ответом, включающим повышение чувствительности индуцибельной макрофагальной синтазы оксида азота (iNOS) и чрезмерно высокие уровни оксида азота (NO). Чрезмерная экспрессия NO углубляет как слабость сердечной функции, так и низкое артериальное давление. Как предполагаемый «мусорщик» NO, Гемопюр может противодействовать вкладу NO в кардиогенный шок и восстанавливать кровяное давление, тем самым содействуя доставке кислорода в ишемизированный миокард и другие органы [26].

### Рекомендации по ведению пациентов, получающих Гемопюр

В очень редких случаях развивается повышение кровяного давления выше 180 мм рт. ст., которое следует лечить стандартными антигипертензивными препаратами. Показана эффективность нитроглицерина, нитропрussaида и блокаторов кальциевых каналов.

Из-за увеличения объема плазмы гематокрит снижается. Учитывая коллоидные свойства Гемопура, следует обратить внимание на объем инфузионной терапии с тем, чтобы избежать неблагоприятных эффектов, связанных с циркуляторной перегрузкой. Следует стараться избежать инфузии кристаллоидов и коллоидов до назначения Гемопура.

Факты не подтверждают необходимость специального мониторинга метгемоглобина у большинства пациентов, получающих Гемопюр, если только этот пациент также не получает один или более препаратов, потенциальных индукторов метгемоглобинемии (например, бензокаин, лидокаин, прилокаин, дапсон, амилнитрит, изобутилнитрит, нитроглицерин и примахин). Также у пациентов, получающих высокие дозы Гемопура и/или со снижением ОЦК до инфузии Гемопура (например, при травме с массивным кровотечением), может развиваться существенное увеличение содержания метгемоглобина, либо ухудшаться переносимость низких уровней метгемоглобина, что требует тщательного мониторинга уровней метгемоглобина. Ещё одна ситуация при которой тщательный мониторинг уровней метгемоглобина совершенно необходим наблюдалась при практически полном отсутствии в крови эритроцитов (гематокрит менее 5%), когда Гемопюр является главным источником переносчиков кислорода (более 90% общего гемоглобина).

### Влияние на показатели лабораторных исследований крови

Компоненты крови, содержащие бесклеточный Гемопюр, выглядят гемолизированными. В различных лабораторных исследованиях изучили интерференцию Гемопура. Продукт добавляли *in vitro* в концентрациях до 60 г/л к нормальной сыворотке человека, плазме, или цельной крови до исследования биохимических показателей сыворотки, коагулологических и гематологических показателей, а также стандартных исследований банка крови. Установлено, что присутствие Гемопура в компонентах крови не ведет к значительной аналитической интерференции, которую следует принимать во внимание при многих клинических исследованиях, при концентрациях Гемопура, развивающихся вследствие его обычного клинического использования для замещения эритроцитов [27].

### Опыт применения в клинике ЮАР

Обобщили первый опыт применения Гемопура 336 пациентам в клиниках ЮАР. Максимально вводили семь

доз Гемопура и, при сохранении анемии, переходили на донорские эритроциты. 89% пациентов избежали переливания крови. Частота побочных эффектов была аналогична описанной в клинических исследованиях. По мере знакомства клиницистов с Гемопюром отмечается тенденция назначения этого препарата с целью оксигенации тканей (чаще – в пластической хирургии), а не в качестве альтернативы донорским эритроцитам [28].

### 3 университетских клиники США

В трех университетских клиниках США в рамках «сострадательного использования» пятидесяти четырем пациентам (средний возраст 50 лет) с жизнеугрожающей анемией (медиана концентрации гемоглобина во время запроса – 40 г/л) ввели от 60 до 300 г Гемопура. 24 пациента (41,8%) были выписаны. Основными причинами анемии были интраоперационная кровопотеря (45%), злокачественная опухоль (18%), и острый гемолиз (13%). Время от начала анемии ( $\leq 80$  г/л) до инфузии Гемопура было короче у выживших по сравнению с умершими (3,2 против 4,4 дней,  $p = 0,027$ ). Средняя концентрация гемоглобина во время введения Гемопура была выше у выживших по сравнению с умершими 45 и 38 г/л, соответственно ( $p = 0,120$ ). Не отмечено серьезных побочных эффектов при применении Гемопура. С летальным исходом были ассоциированы рак и болезнь почек.

Авторы заключают, что раннее (в сравнении с поздним) назначение Гемопура пациентам с анемией увеличивает вероятность выживания пациентов с острым кровотечением и гемолизом [29].

### Австралия

32-летняя женщина, свидетель Иеговы, пострадала в автомобильной катастрофе, доставлена вертолетом в госпиталь. На догоспитальном этапе перелито 7000 мл кристаллоидных растворов.

Эритроциты не переливали по религиозным соображениям. После падения концентрации гемоглобина до 29 г/л, подъема сывороточной концентрации тропонина I (индикатора гипоксии миокарда) до 0,33 мкг/л (норма  $< 0,10$  мкг/л), распространенной депрессии сегмента ST на электрокардиограмме и эпизода желудочковой тахикардии, на 5 и 6 день после травмы в качестве сострадательной терапии перелиты 3 и 2 дозы Гемопура, соответственно. Удалось компенсировать тяжелую анемию и гипоксию миокарда. Препарат вводили медленно: каждую дозу в течение 8 часов. Возможно, такая скорость введения способствовала отсутствию вазоактивных побочных эффектов и выживанию пациента [30].

### Заключение

Клинические и доклинические исследования продемонстрировали широкий набор показаний, при которых эффективность Гемопура установлена или вероятна. Этот переносчик кислорода может быть рекомендован как важный инструмент в арсенале кардиолога и хирур-

га, поскольку среди показаний к Гемопоюру – сердечная и периферическая ишемия. Доклиническое изучение и клинические исследования продолжают с тем, чтобы очертить и оптимизировать роль Гемопоюра как кислородного лекарства в сердечно-сосудистой медицине. С учетом действующих «Правил назначения компонентов крови» [31], на этапе внедрения Гемопоюра как альтернативы донорским эритроцитам, оптимально назначать препарат пациентам:

- без признаков анемии и сочетанных заболеваний, с концентрацией гемоглобина 60–69 г/л;
- с наличием признака анемии или сочетанного заболевания, с концентрацией гемоглобина 75–84 г/л.

#### Литература

1. Жибурт Е.Б. Применение перфторана в лечебной практике (по результатам анкетирования) / Жибурт Е.Б., Масленников И.А., Пушкин С.Ю. и др. // Трансфузиология. – 2005. – Т. 6, № 4. – С. 63–69.
2. Питман А. Руководство для успешного Крестового похода в защиту прав пациентов / Питман А., Жибурт Е.Б. // Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития. – 2011. – № 2. – С. 133–134.
3. Шевченко Ю.Л. Внедрение кровесберегающей идеологии в практику Пироговского центра / Шевченко Ю.Л., Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А. // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова. – 2008. – Т. 3, № 1. – С. 14–21.
4. Шевченко Ю.Л. Внедрение правил назначения компонентов крови в клиническую практику / Шевченко Ю.Л., Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А. // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2008. – № 4. – С. 85–89.
5. Braunwald E. Unstable angina: a classification // Circulation. – 1989. – Vol. 80, № 2. – P. 410–414.
6. Callas D.D. In vitro effects of a novel hemoglobin-based oxygen carrier on routine chemistry, therapeutic drug, coagulation, hematology, and blood bank assays / Callas D.D., Clark T.L., Moreira P.L. et al. // Clin Chem. – 1997. – Vol. 43, № 9. – P. 1744–1748.
7. Caswell J.E. A novel hemoglobin-based blood substitute protects against myocardial reperfusion injury / Caswell J.E., Strange M.B., Rimmer D.M. et al. // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2005. – Vol. 288, № 4. – P. 1796–1801.
8. Dubé G.P. HBOC-201: the multi-purpose oxygen therapeutic / Dubé G.P., Vranckx P., Greenburg A.G. // EuroIntervention. – 2008. – Vol. 4, № 1. – P. 161–165.
9. Fitzgerald M.C. A synthetic haemoglobin-based oxygen carrier and the reversal of cardiac hypoxia secondary to severe anaemia following trauma / Fitzgerald M.C., Chan J.Y., Ross A.W. et al. // Med J Aust. – 2011. – Vol. 194, № 9. – P. 471–473.
10. George I. A polymerized bovine hemoglobin oxygen carrier preserves regional myocardial function and reduces infarct size after acute myocardial ischemia / George I., Yi G., Morrow B.T. et al. // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2004. – Vol. 291, № 3. – P. 1126–1137.
11. Gurney J. A hemoglobin based oxygen carrier, bovine polymerized hemoglobin (HBOC-201) versus Hetastarch (HEX) in an uncontrolled liver injury hemorrhagic shock swine model with delayed evacuation / Gurney J., Phibin N., Rice J. et al. // J Trauma. – 2004. – Vol. 57, № 4. – P. 726–738.
12. Hess J.R. Review of modified hemoglobin research at Letterman: attempts to delineate the toxicity of cell-free tetrameric hemoglobin // Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol. – 1995. – Vol. 23, № 3. – P. 277–289.
13. Hochman J.S. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm // Circulation. – 2003. – Vol. 107, № 24. – P. 2998–3002.
14. Horn E.P. Bovine hemoglobin increases skeletal muscle oxygenation during 95% artificial arterial stenosis / Horn E.P., Standl T., Wilhelm S. et al. // Surgery. – 1997. – Vol. 121, № 4. – P. 411–418.
15. Jahr J.S., Mackenzie C., Pearce L.B. et al. HBOC-201 as an alternative to blood transfusion: efficacy and safety evaluation in a multicenter phase III trial in elective orthopedic surgery // J Trauma. – 2008. – Vol. 64, № 6. – P. 1484–1497.
16. Levien L.J. South Africa: clinical experience with Hemopure // ISBT Science Series. – 2006. – № 1. – P. 167–173.
17. Lu C. Procoagulant activity of long-term stored red blood cells due to phosphatidylserine exposure / Lu C., Shi J., Yu H. et al. // Transfusion Medicine. – 2011. – Vol. 21, № 3. – P. 150–157.
18. Mackenzie C.F. When blood is not an option: factors affecting survival after the use of a hemoglobin-based oxygen carrier in 54 patients with life-threatening anemia / Mackenzie C.F., Moon-Massat P.F., Shander A. et al. // Anesth Analg. – 2010. – Vol. 110, № 3. – P. 685–693.
19. Manning L.E. Bovine hemoglobin-based oxygen carrier (HBOC-201) for resuscitation of uncontrolled, exsanguinating liver injury in swine. Carolina Resuscitation Research Group / Manning L.E., Katz L.M., Brownstein M.R. et al. // Shock. – 2000. – Vol. 13, № 2. – P. 152–159.
20. Meliga E. Proof-of-concept trial to evaluate haemoglobin based oxygen therapeutics in elective percutaneous coronary revascularisation. Rationale, protocol design and haemodynamic results / Meliga E., Vranckx P., Regar E. et al. // EuroIntervention. – 2008. – Vol. 4, № 1. – P. 99–107.
21. Mongan P.D. Regional blood flow following serial normovolemic exchange transfusion with HBOC-201 (Hemopure) in anesthetized swine / Mongan P.D., Moon-Massat P.F., Rentko V. et al. // J Trauma. – 2009. – Vol. 67, № 1. – P. 51–60.
22. Natanson C. Cell-free hemoglobin-based blood substitutes and risk of myocardial infarction and death: a meta-analysis / Natanson C., Kern S.J., Lurie P. et al. // JAMA. – 2008. – Vol. 299, № 19. – P. 2304–2312.
23. Page T.C. Prediction of microcirculatory oxygen transport by erythrocyte/hemoglobin solution mixtures / Page T.C., Light W.R., Hellums J.D. // Microvasc Res. – 1998. – Vol. 56, № 2. – P. 113–126.
24. Patel M.B. Prehospital HBOC-201 after traumatic brain injury and hemorrhagic shock in swine / Patel M.B., Feinstein A.J., Saenz A.D. et al. // J Trauma. – 2006. – Vol. 61, № 1. – P. 46–56.
25. Reffellmann T. The no-reflow phenomenon: basic science and clinical correlates / Reffellmann T., Kloner R.A. // Heart. – 2002. – Vol. 87, № 2. – P. 162–168.
26. Rentko V.T. Hemopure (HBOC-201, Hemoglobin Glutamer-250 (Bovine)): Preclinical studies / Rentko V.T., Pearce L.B., Moon-Massat P.F., Gawryl M.S. // R.M. Winslow, Editor. – London: Academic Press, 2006. – P. 424–436.
27. Rice J. Bovine polymerized hemoglobin versus Hextend resuscitation in a swine model of severe controlled hemorrhagic shock with delay to definitive care / Rice J., Philbin N., McGwin G. et al. // Shock. – 2006. – Vol. 26, № 3. – P. 302–310.
28. Serruys P.W. Haemodynamic effects, safety, and tolerability of haemoglobin-based oxygen carrier-201 in patients undergoing PCI for CAD / Serruys P.W., Vranckx P., Slagboom T. et al. // EuroIntervention. – 2008. – Vol. 3, № 5. – P. 600–609.
29. Te Lintel Hekkert M. Preoxygenated hemoglobin-based oxygen carrier HBOC-201 annihilates myocardial ischemia during brief coronary artery occlusion in pigs / Te Lintel Hekkert M., Dubé G.P., Regar E. et al. // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2010. – Vol. 298, № 3. – P. 1103–1113.
30. Vlahakes G.J. Hemodynamic effects and oxygen transport properties of a new blood substitute in a model of massive blood replacement / Vlahakes G.J., Lee R., Jacobs E.E. et al. // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1990. – Vol. 100, № 3. – P. 379–388.
31. Weiskopf R.B. Hemoglobin-based oxygen carriers: compassionate use and compassionate clinical trials // Anesth Analg. – 2010. – Vol. 110, № 3. – P. 659–662.

#### Контактная информация

Жибурт Евгений Борисович  
Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова  
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70  
Тел.: +7 (499) 464-57-54, секретарь/факс: +7 (499) 464-03-54  
www.transfusion.ru, e-mail: ezhibert@yandex.ru