

Министерство обороны Российской Федерации  
Главное военно-медицинское управление  
ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
(ВМедА)

"УТВЕРЖДАЮ"

Заместитель начальника академии по  
научной работе

доктор медицинских наук профессор  
генерал-майор медицинской службы  
В.С.НОВИКОВ

"28" февраля 1997 г.

## **ДЕТОКСИКАЦИЯ ОРГАНИЗМА С ПОМОЩЬЮ ПЕРФТОРУГЛЕРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

(Методические рекомендации)

Начальник НИЛ-11 (Перфторуглеродов)  
академик РАМН  
доктор медицинских наук профессор

Г.А.СОФРОНОВ

" 28 " февраля 1997 г.

Научные руководители:  
доктор медицинских наук  
профессор  
полковник медицинской службы

Н.Н.ПЛУЖНИКОВ

" 28 " февраля 1997 г.

академик РАМН  
доктор медицинских наук профессор

Г.А.СОФРОНОВ

" 28 " февраля 1997 г.

Ответственный исполнитель:  
кандидат медицинских наук  
подполковник медицинской службы

В.В.ШИЛОВ

" 28 " февраля 1997 г.

Санкт-Петербург  
1997

Министерство обороны Российской Федерации  
ГЛАВНОЕ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЕ УПРАВЛЕНИЕ

"УТВЕРЖДАЮ"  
Начальник ГВМУ МО РФ  
генерал-полковник  
медицинской службы  
И.Чиж

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТА ПЕРФТОРАН  
В СХЕМАХ ЛЕЧЕНИЯ ОТРАВЛЕНИЙ ДИХЛОРЕТАНОМ**  
(Методические рекомендации)

Настоящие Методические рекомендации предназначены для использования в практике клинической и экспериментальной токсикологии, учебном процессе кафедр военно-полевой терапии и военной токсикологии. В рекомендациях приведены научные обоснования использования перфторуглеродных соединений на различных этапах комплексной детоксикационной терапии при острых отравлениях.

В подготовке методических рекомендаций принимали участие академик РАМН доктор медицинских наук профессор генерал-майор медицинской службы Г.А.Софронов, доктор медицинских наук профессор полковник медицинской службы Н.Н.Плужников, доктор медицинских наук полковник медицинской службы А.Е.Сосюкин, доктор медицинских наук полковник медицинской службы А.И.Головко, кандидат медицинских наук подполковник медицинской службы В.В.Шилов, кандидат медицинских наук работник МО РФ Н.Б.Андреева, кандидат медицинских наук работник МО РФ Т.П.Васильева, кандидат биологических наук работник МО РФ Н.Н.Пшенкина, кандидат биологических наук работник МО РФ А.И.Губанов, работники МО РФ Е.В.Давыдова, Е.В.Клюшкина, Ю.В. Глухова, Е.В.Железкова, М.Б.Киселева.

Москва  
1997

## СОДЕРЖАНИЕ

### ВВЕДЕНИЕ

1. Механизмы биологической активности перфторуглеродов
  2. Биологические свойства эмульсий перфторуглеродов
  3. Использование биологической активности перфторуглеродов для лечения и профилактики отравлений дихлорэтаном
    - 3.1. Модификация токсичности некоторых ксенобиотиков с помощью ПФОС
    - 3.2. Применение эмульсий перфторуглеродов для профилактики и лечения токсического шока
  4. Использование перфторуглеродов для совершенствования методов искусственной детоксикации
  5. Применение перфторуглеродов для ускорения реабилитации в восстановительном периоде после отравлений
- Заключение

## ВВЕДЕНИЕ

Разработка фармакологических средств на основе перфторуглеродов в настоящее время ведется главным образом с целью создания эффективных плазмозаменителей с кислородотранспортной функцией. К настоящему времени за рубежом на разных стадиях разработки находятся препараты Оксигент (США) и Флюозол-ДА (Япония). В России прошел клинические испытания и разрешен Министерством здравоохранения к широкому клиническому применению (приказ МЗ РФ N 50 от 10.02.96 г.) плазмозаменитель из этой группы - Перфторан.

В ходе изучения биологических свойств перфторуглеродных соединений, входящих в состав разрабатываемых плазмозаменителей (перфтордекалина, перфтороктилбромида и т.д.) выяснилось, что эти соединения, будучи полностью химически инертными, способны определенным образом влиять на системы биохимической защиты, иммунологический статус организма.

Анализ литературных данных экспериментальные и клинические исследования, выполненные на кафедрах военной токсикологии, военно-полевой терапии, в научно-исследовательской лаборатории перфторуглеродов Военно-медицинской академии показали, что с помощью перфторуглеродных соединений можно существенным образом повысить эффективность детоксикационных мероприятий при острых отравлениях ксенобиотиками из различных химических групп.

## 1. Механизмы биологической активности перфторуглеродов

1.1. Полностью фторированные органические соединения (ПФОС) - класс химических веществ, особенностью которых является химическая инертность и способность растворять кислород и углекислый газ в больших количествах. Для сравнения приводим растворимость O<sub>2</sub> и CO<sub>2</sub> в некоторых ПФОС, крови и плазме в объемных % при 760 мм рт. ст. и t<sup>0</sup> - 57°С.

	O <sub>2</sub>	CO <sub>2</sub>
Плазма (вода)	2,4	54
Кровь	20	50
Перфтордекалин	45	126
Перфтортрибутиламин	40	142

Эти особенности послужили основанием для выбора данных соединений в качестве материала для разработки искусственных кровезаменителей с газотранспортной функцией.

ПФОС - бесцветные жидкости с высокой плотностью (примерно в 2 раза выше, чем у воды), обладающие низким поверхностным натяжением и вязкостью, нерастворимые в воде и плохо растворимые в большинстве органических растворителей.

Перечисленные свойства делают невозможным использование этих соединений непосредственно вместо крови. В основу технологии разработки инфузионных сред на базе перфторуглеродов положено эмульгирование этих соединений с применением различных поверхностно-активных веществ (проксанолов, фосфолипидов). При этом кислородная емкость эмульсий существенно понижается по сравнению с химически чистыми перфторуглеродами, однако превосходит таковую у традиционных плазмозаменителей. Совершенствование разработки эмульсий перфторуглеродов идет в направлении повышения их кислородной емкости.

1.2. При изучении взаимодействия ПФОС с биологическими объектами различных уровней организации не было обнаружено никаких следов химических превращений молекул этих веществ, и поэтому их химическая инертность долгое время отождествлялась с полной нейтральностью в отношении биологических систем. Исследования последних лет убедительно доказывают, что ряд эффектов ПФОС на биологические объекты не может быть объяснен лишь на основе способности фторуглеродов транспортировать газы.

1.3. Среди обнаруженных биологических эффектов особое место занимает взаимодействие ПФОС с цитохромом Р-450 - ключевым ферментом монооксигеназной системы печени. Основной функцией этой системы является окислительная модификация различных гидрофобных соединений: гормонов, простагландинов, лекарств и ядов.

Установлено, что не все перфторуглероды способны взаимодействовать с минимальной монооксигеназной системой. Биологическую активность в отношении цитохрома Р-450 проявляют ПФОС с молекулярными массами близкими к 400-550, что соответствует числу атомов C<sub>9</sub>-C<sub>12</sub> и F<sub>16</sub>-F<sub>21</sub>, с периодом полувыведения из организма от 3 до 65 суток, с высокой липофильностью, определенными константами растворимости в воде и летучести.

1.4. Наиболее изученным перфторуглеродным соединением является перфтордекалин. Он образует фермент-субстратный комплекс с цитохромом Р-450 примерно с той же константой связывания, что и фенобарбитал. При этом изменение активности системы естественной детоксикации чужеродных агентов под влиянием перфтордекалина протекает в две фазы. Первая фаза, продолжительностью от 12 до 24 часов, характеризуется снижением активности процессов биотрансформации других субстратов цитохрома Р-450. Во вторую фазу, длительностью 2-3 недели, наблюдается обратная картина - индукция активности микросомальных монооксигеназ в 2-3 раза. Длительный характер индукции цитохрома Р-450 и отсутствие химических превращений молекулы самого индуктора отличает ПФОС от других препаратов этого класса.

1.5. Перфторуглеродные соединения способны изменять связывающую способность основного транспортного белка сыворотки крови - альбумина - по двум причинам. Во-первых, отмечено, что индукция ферментной системы цитохрома Р-450 сопровождается повышением концентрации альбумина в крови, что, по-видимому, связано с усилением синтетической активности печени. Во-вторых, перфторуглероды могут конкурировать с липофильными ксенобиотиками за гидрофобные участки связывания на поверхности этого белка.

1.6. Установлено, что ПФОС оказывают двухфазное действие также на процессы перекисного окисления липидов. В первую фазу, длительностью несколько часов, происходит генерация активных радикалов фермент-субстратным комплексом перфторуглерод-цитохром Р-450. Интенсивность этого процесса не превышает 10-15% от нормальных показателей. Во вторую фазу, продолжительностью 2-3 недели, наблюдается снижение уровня перекисного окисления липидов в 2-4 раза, что обусловлено активацией энзимов 1 и 2 эшелонов антирадикальной защиты, ферментов конъюгации, повышением емкости систем водорастворимых антиоксидантов.

## 2. Биологические свойства эмульсий перфторуглеродов

2.1. Основная цель создания эмульсий фторуглеродов - разработка кровезаменителей с газотранспортной функцией. Научно-исследовательские и опытно-конструкторские разработки к настоящему времени реализовались созданием образцов следующих эмульсий: Перфукол, Перфторан, Оксигент, Флюозол-ДА и др.

2.2. Фторуглероды практически нерастворимы в воде, поэтому их нельзя непосредственно вводить в кровеносное русло. В связи с этим препараты ПФОС для внутривенного введения используются в эмульгированном виде. В качестве эмульгаторов (поверхностно-активных сред) используют две группы веществ. В первую группу входят синтетические эмульгаторы плуроник F-68 (или проксанол-268), представляющие собой блоксополимеры оксидов этилена и пропилена. Вторую группу составляют природные поверхностно-активные вещества - смесь фосфолипидов яичного желтка, соевые фосфолипиды, растительные холины. Изоосмолярности эмульсий в плазме добиваются введением в их состав солевых растворов и глюкозы.

2.3. Приводим физико-химические характеристики некоторых эмульсий фторуглеродов, разрешенных в разных странах для клинического применения.

Состав, г	Флюозол-ДА (Япония)	Оксигент (США)	Перфторан (Россия)
ПФОС 1	Перфтордекалин 14,0	Перфтороктил-бромид 90,0	Перфтордекалин 13,0
ПФОС 2	Перфтортрипропиламин 6,0		Перфторметилциклогексилпиперидин 6,5
Эмульгатор 1	Плюроник F-68 2,7	Фосфолипид 4,0	Проксанол 268 4,0
Эмульгатор 2	Фосфолипид 0,4		
рН	7,22	6,98	7,39
Вязкость (сП)	3,83	30,6	2,6
Осмолярность (мОсм)	201	305	288
Содержание кислорода при 760 мм рт. ст.	7	25	7
Средний диаметр частиц (мкм)	0,13	0,27	0,07
Условия хранения	2 года в замороженном виде	1 год при комнатной температуре	2 года в замороженном виде*

Примечание: В соответствии с Инструкцией по применению перфторана, утвержденной Фармакологическим государственным комитетом 24 июня 1999 г., срок хранения перфторана при температуре от  $-4^{\circ}\text{C}$  до  $-18^{\circ}\text{C}$  в настоящее время составляет 3 года.

Представленные препараты отличаются друг от друга важными показателями. По кислородной емкости эмульсия Оксигент (США) существенно превосходит другие. Вместе с тем Перфторан, имея наименьшую вязкость и самый маленький размер частиц, обладает более выраженными реологическими свойствами, что позволяет ему значительно превосходить Флюозол и Оксигент по так называемой динамической кислородной емкости, то есть по количеству переносимого кислорода в единицу времени. При этом Оксигент выгодно отличается от Перфторана возможностью хранения в незамороженном виде и наличием рентгено-контрастных свойств.

2.4. Разработка и внедрение препаратов эмульсионного типа в медицину задерживается в связи со сложностью технологии получения стабильных эмульсий ПФУ, а также с нерешенными вопросами эффективности транспорта ими кислорода. Последнее обстоятельство связано с установившимся мнением, что кислородная емкость эмульсий является основным фактором их эффективности, отсюда следует, что для достаточного количества транспортируемого кислорода необходимо введение больших доз этих препаратов.

В работах И.Н.Кузнецовой показано, что эмульсии ПФОС могут не только доставлять кислород тканям, но и улучшать условия доставки газов эритроцитами, для чего не требуется введение больших доз этих плазмозаменителей.

2.5. Перфторан - единственная к настоящему времени перфторуглеродная эмульсия, разрешенная к широкому клиническому применению. Кислородная емкость эмульсии при 760 мм рт.ст. составляет 7 об.% (полиглокина - 2,3 об.%, крови - 20 об.%). Очевидна незначительная растворимость кислорода в эмульсии по сравнению с донорской кровью, но поверхность газообмена эмульсии при дозе 10 мл/кг на порядок больше и составляет 45 тыс. м<sup>2</sup>, против 3.5 тыс. м<sup>2</sup>. Такая значительная разница связана с субмикронными размерами частиц эмульсии, средний диаметр которых 0,06-0,07 мкм (у эритроцитов 7-8 мкм). Таким образом, суммарная скорость диффузии для обмена газов в эмульсии Перфторан, по сравнению с эритроцитами, значительно выше.

2.6. Помимо кислородтранспортного действия важным свойством субмикронных эмульсий перфторуглеродов является реологический эффект. Этот эффект связан с двумя факторами. Во-первых, частицы эмульсии, размеры которых примерно в 100 раз меньше эритроцитов, проникают в капиллярное русло, куда красные кровяные клетки в условиях стресса не могут проникнуть. Во-вторых, установлено, что проксанол (эмульгатор) или его аналог - плуроник F-68, являясь поверхностно-активными веществами, улучшают текучесть и препятствуют агрегации клеток крови, увеличивая поверхностный заряд эритроцитов.

2.7. Эмульсии перфторуглеродов обладают иммуотропным действием. Эффект дозозависим и имеет временной характер. Экспериментальные и клинические исследования показали, что при введении эмульсий в дозах до 10 мл/кг в первые часы - до суток происходит незначительное увеличение макрофагальной функции нейтрофилов с последующей ее существенной активацией на длительное время - до 7 суток.

Отмечены случаи возникновения аллергических реакций на введение эмульсий перфторуглеродов. Установлено, что реактогенность эмульсий связана с укрупнением размеров частиц, в частности при нарушении условий хранения. Показано, что эмульсии на основе фосфолипидов менее реактогенны.

Доказано, что введение эмульсий перфторуглеродов не влияет на скорость и качество проведения анализов на групповую совместимость крови.

### **3. Использование биологической активности перфторуглеродов для лечения и профилактики отравлений**

#### **3.1. Модификация токсичности некоторых ксенобиотиков с помощью ПФОС**

Известно, что обезвреживание ядовитых веществ в организме млекопитающих происходит с участием нескольких механизмов, объединенных в единую систему естественной детоксикации. К настоящему времени установлено, что основными звеньями этой системы являются белки крови, преимущественно альбумин, ферментный комплекс цитохрома Р-450, система конъюгации (присоединения), ферментная система антирадикальной и антиперекисной защиты, система выведения ядов из организма (почки, печень, желудочно-кишечный тракт).

Перфторорганические соединения, благодаря свойству взаимодействия с гидрофобными участками биомембран, или некоторым свойствам эмульсий на их основе способны влиять на все звенья единого комплекса системы естественной детоксикации. При этом, в зависимости от конкретного вида отравления схемы использования перфторуглеродов (профилактически или с лечебной целью), можно добиться снижения, либо, напротив, усиления токсичности яда.

3.1.1. Модификация активности цитохрома Р-450 с помощью перфторуглеродов может быть использована в двух практических направлениях. Во-первых, ингибируя активность монооксигеназной системы детоксикации в первую фазу взаимодействия, ПФОС при лечебном введении способны конкурентно снижать скорость метаболизма липофильных ядов, образующих при биотрансформации более токсичные метаболиты, например, дихлорэтан-монохлорэтанол-монохлоруксусная кислота. При этом токсичность дихлорэтана снижается почти в 2 раза. Во-вторых, индукция активности системы цитохрома Р-450 перфтордекалином, введенным профилактически, приводит к снижению токсичности ксенобиотиков из разных химических групп (дихлофоса,

пикротоксина, циклофосфана) в 1,5-3 раза. Профилактический эффект перфтордекалина сохраняется до 3-х недель.

3.1.2. Следует учитывать, что токсичность отдельных ядов (дихлофоса, норборнана, циклофосфана) на фоне введения перфторуглеродов (перфтордекалина, перфтороктилбромида) с лечебной целью сразу после отравления может возрастать. Это связано с тем, что происходит блокирование активности системы детоксикации в первые часы после введения перфторуглеродов. Кроме того, сразу после введения ПФОС в крови может возрасти свободная фракция яда, повышая его биодоступность за счет снижения связывающей способности основного транспортного белка крови - сывороточного альбумина.

Этот неблагоприятный эффект купируется применением традиционных противоядий иногда в более высоких, чем обычно, дозах (дихлофос - атропин + дипириксим).

3.1.3. На фоне профилактического введения перфтордекалина за 7 суток до отравления экспериментальных животных, следуя теории механизма его взаимодействия с системой цитохрома Р-450, следовало ожидать усиления токсичности дихлорэтана за счет ускорения синтеза его токсичных метаболитов. Однако, перфтордекалин и в этих условиях проявил защитный эффект. По-видимому, мощная стимуляция перфторуглеродами других этапов детоксикации ксенобиотиков - конъюгации и антиоксидантной защиты, блокирует эффект токсификации дихлорэтана. В этих же условиях перфтордекалин все же усиливал токсичность четыреххлористого углерода в 1,3 раза.

3.1.4. ПФОС (перфтордекалин) повышают эффективность традиционных противоядий как при профилактическом, так и при лечебном применении. Установлено, что на фоне введения перфтордекалина повышается антидотный эффект атропина и дипириксима при отравлении карбофосом, ацетилцистеина при отравлении дихлорэтаном, противосудорожное действие диазепамы, феноталитала при отравлении ГАМК-литиками.

3.1.5. При взаимодействии с гидрофобными участками транспортных белков крови, преимущественно альбумина, перфторуглероды могут препятствовать присоединению к этим участкам многих детоксицирующихся таким путем ядов. При этом, если гидрофобные взаимодействия между ядом и перфторуглеродом отсутствуют, то свободная концентрация некоторых ядов возрастает, что приводит к усилению токсичности. Такой эффект наблюдается при лечебном введении перфтордекалина при отравлении некоторыми фосфорорганическими пестицидами, препаратами из группы ГАМК-литиков. С другой стороны, повышение свободной фракции лекарственного средства, обладающего антидотным действием, на фоне перфторуглерода может привести к существенному повышению защитного эффекта.

3.1.6. Таким образом, перфторуглеродные соединения, изменяя активность системы естественной детоксикации, способны влиять на токсичность ядов и лечебный эффект лекарств. Представление о закономерностях воздействия ПФОС на кинетику лекарств и ядов позволяет оптимизировать схемы лечения отравлений.

## **3.2. Применение эмульсий перфторуглеродов для профилактики и лечения токсического шока**

3.2.1. Экзотоксический шок развивается в течение первых часов после отравления и обуславливает 65-70% летальности при острых заболеваниях химической этиологии. Частота возникновения шока при отдельных видах острых отравлений различна: при отравлениях веществами прижигающего действия - 30,5%, хлорированными углеводородами - 86,5%, фосфорорганическими инсектицидами - 27%, психофармакологическими препаратами - 16,9%.

В основе патогенеза токсического шока лежат нарушения гемодинамики, расстройства микроциркуляции, приводящие к развитию гиповолемии, и, в конечном итоге – к смешанному типу гипоксии. Лечение экзотоксического шока, приводящее к успеху лишь в 30-35% случаев, до настоящего времени является сложной проблемой. Оно складывается из этиотропного, патогенетического и симптоматического направлений.

В комплексе патогенетических мероприятий главное место отводится необходимости восстановления объема циркулирующей крови и одновременной нормализации ее реологических свойств, что обеспечивается инфузионной терапией.

Введение в комплексную инфузионную терапию перфторуглеродных плазмозаменителей с газотранспортной функцией повысит эффективность лечебных противошоковых мероприятий.

3.2.2. Результаты экспериментальных и клинических исследований показали, что при использовании перфторуглеродной эмульсии "Перфторан" для профилактики и лечения экзотоксического шока при острых отравлениях фосфорорганическими пестицидами, дихлорэтаном, психотропными препаратами выявляется его отчетливый гемодинамический и реологический эффект. Положительное действие Перфторана выразилось в заметном повышении артериального давления, увеличении диуреза, повышении деформируемости эритроцитов, снижении вязкости крови. К сожалению, эффект часто носил кратковременный характер.

3.2.3. При исследовании кинетики некоторых ядов (карбофос, дихлорэтан) и наиболее часто применяемых в условиях токсикологической реанимации лекарств (бензодиазепинов) на фоне введения перфторана выявлены следующие закономерности. Установлено, что при использовании перфторана в дозах 4-10 мл/кг увеличивается время циркуляции ксенобиотиков в крови, в

результате чего снижается скорость их поступления в ткани и увеличивается скорость выведения с мочой.

Следует обратить внимание на выявленную тенденцию повышения темпов всасывания лекарств и ядов из желудочно-кишечного тракта на фоне внутривенного введения перфторана. Этот эффект, по-видимому, связан с реологическими свойствами препарата. Следовательно, для того, чтобы избежать резкого повышения концентрации яда в крови при пероральном отравлении, перфторан следует вводить после промывания желудка и введения средств этиотропного лечения - антидотов.

3.2.4. При отравлениях гепатотропными ядами (дихлорэтан) необходимо учитывать особенности кинетики перфторуглеродов, входящих в состав перфторана, в частности, кумуляцию их на некоторое время в печени. Исследования показали, что дозы перфторана при лечении таких отравлений не должны превышать 10 мл/кг.

3.2.5. Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют, что перфторан, введенный в дозах до 10 мл/кг для лечения острых интоксикаций, не способствует заметному повышению содержания кислорода в артериальной крови. Вместе с тем, отмечен рост артериовенозной разницы по кислороду, что можно расценить как результат повышения потребления кислорода тканями на фоне введения этого препарата. Некоторое увеличение парциального давления в артериальной и венозной крови после инфузии перфторана отмечено в условиях проведения искусственной вентиляции легких 60-80% кислородно-воздушной смесью.

## **4. Использование перфторуглеродов для совершенствования методов искусственной детоксикации**

4.1. В опытах на экспериментальных животных установлено, что перфторан эффективен при отравлениях метгемоглобинообразователями (нитрит натрия) как средство замещения крови. Эффект выявлен при замещении более 50% объема циркулирующей крови в условиях дыхания кислородно-воздушной смесью по увеличению продолжительности жизни на 30% на модели смертельной метгемоглобинемии.

4.2. Повышение свободной фракции лекарств и ядов на фоне лечения ПФОС в результате конкурентных взаимодействий на гидрофобных участках основного транспортного белка - сывороточного альбумина можно использовать для совершенствования экстракорпоральных методов детоксикации - гемосорбции и гемодиализа. В модельных экспериментах показано, что присутствие в крови перфторана повышает эффективность сорбции карбофоса на сорбентах типа СКН на 15-30%. С ростом концентрации карбофоса в крови степень влияния перфторана на сорбционную активность снижается. Стендовые

исследования позволили установить, что сорбенты ФАС и СКН практически не изменяют структуру эмульсии перфторан.

На модели гемодиализа выявлено ускорение выхода фенобарбитала в диализирующий раствор на 30-40% при наличии в крови перфторана.

4.3. Наличие в эмульсии перфторан поверхностно-активного вещества в виде проксанола, большая гидрофобная поверхность частичек ПФОС, некоторая гиперосмолярность эмульсии по отношению к крови позволяет использовать этот препарат в качестве самостоятельного или добавочного средства для проведения перитонеального диализа.

Экспериментальные исследования показали, что по сравнению с обычным диализирующим раствором перфторан экстрагирует карбофос и дихлорэтан из перитонеальной полости почти в 10 раз интенсивнее.

## **5. Применение перфторуглеродов для ускорения реабилитации в восстановительном периоде после отравлений**

5.1. ПФОС, в частности в составе препарата перфторан, обладают иммуномодулирующим действием при лечении отравлений ксенобиотиками разных химических групп: фосфорорганическими пестицидами, хлорированными углеводородами, цитостатиками. Эффект выражается в снижении интенсивности иммунотоксического действия карбофоса, дихлорэтана, циклофосфана. При этом ускоряется восстановление активности как кислородзависимых, так и кислороднезависимых микробицидных систем фагоцитов.

5.2. Стимуляция биохимических и иммунологических защитно-адаптационных систем организма с помощью перфторуглеродов при лечении острых экспериментальных отравлений приводила к ускоренному восстановлению мышечной силы, физической выносливости в постинтоксикационном периоде. У больных, которым в схемах инфузионной терапии применялся перфторан, реже развивались инфекционные осложнения.

## **6. Практические рекомендации по использованию перфторуглеродов в экспериментальной и клинической токсикологии**

6.1. Для модификации детоксицирующей функции печени в экспериментах следует использовать следующие ПФОС: перфтордекалин, перфториндан, перфторгидроаценафен, перфтортрипропиламин, перфтороктилбромид в дозах до 2 г/кг. Эффект ингибирования и индукции монооксигеназной системы достигается при внутрижелудочном и внутрибрюшинном путях введения животным. С высокой долей вероятности можно утверждать, что взаимодействие с ферментной системой цитохрома Р-450 будет происходить при введении ПФОС ингаляционно и накожно. Быстрее всего

из организма выводятся перфтороктилбромид и перфдекалин ( $T_{1/2} = 4$  и 6 суток, соответственно).

6.2. При внутривенном пути введения допустимо использовать ПФОС только в виде эмульсий. Эмульгаторы (проксанол и фосфолипиды) не влияют на степень связывания ПФОС с цитохромом Р-450; скорость наступления эффекта при внутривенном и внутрибрюшинном путях введения одинакова.

6.3. Максимальный эффект ингибирования микросомальных ферментов достигается через 1-6 часов после внутрибрюшинного введения перфтордекалина. При этом максимальный эффект индукции развивается через 5-10 суток, постепенно снижаясь к 28 суткам.

6.4. Параллельно с модуляцией активности цитохрома Р-450, совпадая по срокам, идет процесс воздействия ПФОС на активность ферментов антирадикальной защиты: через незначительное ингибирование к существенной индукции супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы, глутатионтрансферазы и т.п.

6.5. К широкому клиническому применению в настоящее время Приказом Минздрава РФ разрешена эмульсия "Перфторан". На основе проведенных исследований разработаны следующие показания к применению этой эмульсии в клинической токсикологии :

- профилактика и лечение токсического шока;
- повышение защитной мощности антидотов ФОВ (дипироксима, атропина, средств лечения отравлений хлорированными углеводородами (ацетилцистеина, унитиола, тиосульфата натрия, левомицетина, сукцината);
- профилактика и лечение токсической комы и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания при любых видах отравлений;
- повышение эффективности экстракорпоральных методов детоксикации (операции замещения крови, гемосорбции, гемодиализа, перитонеального диализа, оксигенации крови);
- ускорение реабилитации организма в постинтоксикационном восстановительном периоде.

6.6. Дозировка и способы введения перфторана при острых интоксикациях:

- препарат следует вводить в дозах до 1- мл/кг внутривенно струйно и капельно однократно;
- для профилактики и лечения токсического шока препарат рекомендуется вводить в ранние сроки после отравления за 1-1,5 часов до гемосорбции если таковая показана). В этом случае



расчетную дозу гепарина, вводимого перед гемосорбцией, необходимо уменьшить примерно вдвое.

При введении препарата после гемосорбции эффект высоких доз гепарина следует частично нейтрализовать протамин-сульфатом;

- с целью ускорения реабилитации организма в постинтоксикационном периоде препарат можно вводить после элиминации яда из биосред;
- для профилактики постинфузионных аллергических осложнений рекомендуется начинать введение препарата с биологической пробы: 3-5 капель дважды с перерывом на 3 минуты. При появлении признаков крапивницы или реакций анафилактоидного типа введение препарата прекращают. Для купирования аллергических реакций используют традиционные средства интенсивной терапии (адреналин, гормональные, седативные препараты);
- оптимальна инфузия препарата после промывания желудка и введения антидотных средств. Лучше сочетать введение перфторана с растворами альбумина и плазмой.

#### 6.7. Противопоказания для введения перфторана:

Препарат не рекомендуется применять в одной системе с декстранами (полиглюкином, реополиглюкином и оксиэтилкрахмалом).

При необходимости указанные растворы можно вводить в другую вену.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

На основании результатов исследования биологической активности перфторуглеродных соединений в настоящее время разрабатываются показания для использования лекарственных препаратов на их основе в различных областях медицины.

По-видимому, наиболее широко эти химические соединения будут использоваться в качестве основы рецептур плазмозаменителей с газотранспортными свойствами в хирургической практике.

Вместе с тем в клинической и экспериментальной токсикологии использование перфторуглеродных соединений обосновано наличием у них таких свойств, как модификация активности систем биохимической защиты, мембраностабилизирующее и иммуностропное действие, гемодинамические и реологические свойства эмульсий на их основе.

Приведенные в рекомендациях особенности влияния перфторуглеродов на кинетику лекарств и ядов дают представление об оптимальной тактике использования этих препаратов в схемах терапии острых отравлений.