

МИНИСТЕРСТВО ОБОРОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ГЛАВНОЕ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЕ УПРАВЛЕНИЕ

**ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ  
ПЕРФТОРУГЛЕРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПРИ ТЯЖЕЛЫХ  
ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ,  
ИСКУССТВЕННОМ КРОВООБРАЩЕНИИ  
В КАРДИОХИРУРГИИ И ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ  
ЛИПОФИЛЬНЫМИ ЯДАМИ**

Методические рекомендации

Москва  
2000

Настоящие Методические рекомендации предназначены для использования в практике клинической и экспериментальной медицины для врачей терапевтов, хирургов и токсикологов, в учебном процессе кафедр хирургического и терапевтического профиля медицинских академий и институтов.

В рекомендациях приведены научные обоснования использования перфторуглеродных соединений при лечении желудочно-кишечных кровотечений язвенной этиологии, при оперативных вмешательствах у кардиохирургических больных, а также на различных этапах комплексной детоксикационной терапии при острых отравлениях.

Методические рекомендации утверждены Начальником Главного Военно-медицинского управления Министерства обороны Российской Федерации в 2002 г.

В подготовке Методических рекомендаций принимали участие академик РАМН доктор медицинских наук профессор **Г.А.Софронов**, доктор медицинских наук **В.В.Шилов**, доктор медицинских наук профессор **М.Д.Ханевич**, доктор медицинских наук профессор **А.Е.Сосюкин**, доктор медицинских наук **С.Ю.Матвеев**, доктор медицинских наук **В.И.Скорик**, кандидат медицинских наук **Н.Б.Андреева**, кандидат медицинских наук **А.В.Судус**, кандидат биологических наук **Н.Н.Пшенкина**, кандидат биологических наук **А.И.Губанов**, кандидат медицинских наук **Е.В.Полозова**, кандидат медицинских наук **Е.В.Давыдова**, **О.М.Веселова**, **Ю.В.Глухова**.

## ВВЕДЕНИЕ

Разработка физиологически активных сред на основе перфторуглеродов в современных условиях открывает новые перспективы совершенствования лечебно-профилактических мероприятий при различных видах патологических состояний. Материалы IX Международного симпозиума по изучению перфторуглеродных соединений в медицине и биологии «Perfluorocarbon 96» и Всеармейской научной конференции «Физиологически активные вещества на основе перфторуглеродов в военной медицине» (октябрь, 1997 г.) свидетельствуют о том, что перфторуглеродные препараты в настоящее время находят широкое применение в неотложной хирургии и терапии, офтальмологии, кардиохирургии, рентгенологии, акушерстве и гинекологии, лучевой терапии, экспериментальной медицине. Наиболее интенсивные экспериментальные и клинические исследования перфторуглеродов у нас в стране и за рубежом ведутся в области создания новых инфузионных препаратов с кислородтранспортным эффектом. В России с 1996 г. Приказом МЗ и МП РФ № 50 разрешено клиническое применение одного из таких препаратов – отечественной эмульсии «Перфторан».

Несмотря на полную химическую инертность перфторуглеродов, доказано, что эти препараты вследствие выраженности гидрофобных свойств интенсивно взаимодействуют с биологическими мембранами клеток и тканей, макромолекулами организма.

Методические рекомендации основаны на результатах экспериментально-клинических исследований перфторуглеродов на морфофункциональный статус крови при тяжелых гастродуоденальных кровотечениях, острых отравлениях и в условиях экстракорпоральной гемоксигенации, проведенных при комплексном взаимодействии кафедр, клиник и НИЛ академии: НИЛ перфторуглеродов, НИЛ электронной микроскопии, Центра крови и тканей, кафедр военно-полевой терапии, военной токсикологии и медицинской защиты, сердечно-сосудистой хирургии, хирургии усовершенствования врачей с курсом неотложной хирургии. Часть исследований проведена на базах Центра лечения отравлений НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, НИИ военной медицины МО РФ.

Материалы работы использованы при подготовке Приказа Начальника ГВМУ МО РФ № 341 от 26 июня 1998 года «О принятии на снабжение медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации плазмозамещающего средства с газотранспортной функцией перфторан в лекарственной форме – эмульсия для инфузий».

## 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  $O_2$  и  $CO_2$  в некоторых ПФОС, крови и плазме в объемных % при 760 мм рт.ст. и температуре  $37^{\circ}C$ .

	$O_2$	$CO_2$
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 объясняться лишь способностью 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 печеночной монооксигеназной системой. Биологическую активность в отношении цитохрома Р-450 проявляют ПФОС с молекулярными массами близкими к 400–550, что соответствует числу атомов С<sub>9</sub>–С<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, Перфузол, 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 (см. табл.).

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 количеству переносимого кислорода в единицу времени. При этом Оксигент выгодно отличается от Перфторана возможностью хранения в незамороженном виде и наличием рентгеноконтрастных свойств.

2.4. Перфторан – единственная к настоящему времени перфторуглеродная эмульсия, разрешенная к широкому клиническому применению. Кислородная емкость эмульсии при 760 мм рт. ст. составляет 7 об. % (полиглюкина – 2,3, 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>.

Таблица

Состав, г	Флюозол-ДА (Япония)	Оксигент (США)	Перфторан (Россия)
ПФОС 1	Перфтордекалин 14,0	Перфтороктил- бромид 90,0	Перфтордекалин 13,0
ПФОС 2	Перфтортри- пропиламин 6,0	–	Перфторпара- метилцикло- гексил-пипе- ридин 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/кг)	201	305	288
Содержание кислорода при 60 мм рт. ст.	7	25	7
Средний диаметр частиц (мкм)	0,3	0,27	0,07
Условия хранения	2 года в замороженном виде	1 год при комнатной температуре	3 года в замороженном виде

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.

2.5. 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.

2.6. Эмульсии перфторуглеродов обладают иммуностимулирующим 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. ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ПЕРФТОРУГЛЕРОДОВ ПРИ НЕКОТОРЫХ ВИДАХ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ И МЕХАНИЗМЫ ИХ ЛЕЧЕБНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ**

Клинико-экспериментальные достижения последних лет в использовании препаратов на основе перфторуглеродных соединений показали целесообразность их применения не только в качестве газотранспортных кровезаменителей, но и как средств, обладающих гемопротекторными свойствами.

### 3.1. ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРФТОРАНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ЯЗВЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ

Язвенные желудочно-кишечные кровотечения составляют серьезную проблему неотложной хирургии. Их частота достигает 38,8% (по другим данным – 55–75%) от всех геморрагических осложнений заболеваний пищеварительного тракта. При этом в 14–28% случаев они являются первичными проявлениями скрыто протекающей язвенной болезни. В последнее время отмечено явное увеличение количества больных (с 20 до 47%) с гастродуоденальными кровотечениями относительно лиц с другими осложнениями язвенной болезни. Наблюдается также тенденция к возрастанию числа больных, поступающих в стационар с кровопотерей тяжелой и крайне тяжелой степени. В таких случаях оперативные вмешательства приходится выполнять на высоте кровотечения, и летальность при таких «операциях отчаяния» достигает 60%.

Высокая летальность среди больных с тяжелыми гастродуоденальными кровотечениями во многом обусловлена безуспешностью борьбы с развивающейся гипоксией и тяжелыми нарушениями клеточного метаболизма, активацией перекисного окисления липидов и снижением антиоксидантной защиты организма. Это придает процессу быстро прогрессирующий и нередко аутокаталитический характер. Завершающим звеном этой цепи является повреждение системы клеточного энергообразования.

В связи с этим одним из важных дополнений в лечении тяжелых форм гастродуоденальных кровотечений является включение в программу инфузионно-трансфузионной терапии препаратов антигипоксантами направленности и искусственных газотранспортных средств.

Клинические исследования, проведенные на базе Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко МО РФ под руководством В.В. Мороза и Н.Л. Крылова и в клиниках Военно-медицинской академии МО РФ, показали высокую лечебную эффективность искусственного переносчика кислорода – перфторана.

3.1.1. Инфузии перфторана приводили к быстрому подъему и стабилизации системного артериального давления и снижению выраженности тахикардии. Отмечено улучшение микроциркуляции, что выражалось в нормализации цвета кожи, потеплении конечностей и увеличении мочеотделения.

3.1.2. После инфузии перфторана даже при низкой концентрации гемоглобина (35–70 г/л) напряжение кислорода в артериальной крови увеличивалось в 1,5–2,0 раза и составляло 170–190 мм рт.ст. Такой уровень

$P_aO_2$  держался в течение 2–4 часов. К этому сроку повышалось напряжение кислорода в венозной крови до величин физиологической нормы (35–40 мм рт. ст.), что свидетельствовало об уменьшении гипоксии тканей и нормализации газообмена на тканевом уровне.

3.1.3. Более полное извлечение тканями кислорода из эритроцитарного гемоглобина в присутствии частиц перфторана при одинаковой потребности и условиях доставки обеспечивалось за счет его ускоренной диффузии. Другим фактором, определяющим более высокое извлечение кислорода из эритроцитарного гемоглобина в присутствии частиц эмульсии, является облегчение условий его деоксигенации за счет снижения сродства гемоглобина к кислороду в силу увеличения напряжения углекислого газа в венозной крови. Результаты прямого измерения  $P_vCO_2$  и рН крови показали положительное действие перфторана на выведение углекислоты из тканей и транспорт ее к легким.

3.1.4. Перфторан оказывал выраженное влияние на кислотно-основное состояние организма – в течение 6 часов отмечена тенденция к повышению и стабилизации рН артериальной крови до 7,38–7,4; снижался дефицит буферных оснований крови и повышался уровень истинного бикарбоната плазмы.

3.1.5. Лечебное применение перфторана сопровождалось отчетливым антиоксидантным действием – снижением содержания первичных и промежуточных продуктов перекисного окисления липидов плазмы крови. Интенсивность свободнорадикального окисления в эритроцитах и плазме крови на фоне использования перфторана заметно падает, а активность естественных систем антиоксидантной защиты достоверно возрастает.

3.1.6. Ближайший послеоперационный период у больных с тяжелыми гастродуоденальными кровотечениями, получавших перфторан, протекает без осложнений, что, по-видимому, связано с ранним устранением нарушений микроциркуляции и оптимизации доставки кислорода тканям.

Таким образом, использование перфторана при лечении больных с тяжелой и крайне тяжелой степенью гастродуоденальных кровотечений значительно улучшает кислородтранспортную функцию крови, что позволяет снизить объемы, а в некоторых случаях и отказаться от дополнительных гемотрансфузий.

### 3.2. ПЕРФТОРДЕКАЛИНОВАЯ ГЕМОПРОТЕКЦИЯ В ХИРУРГИИ ОТКРЫТОГО СЕРДЦА

Проблема сохранения крови при оперативных вмешательствах с искусственным кровообращением у кардиохирургических больных остается весьма актуальной. При необходимости увеличения продолжительности искусственного кровообращения и проведении вспомогательной перфузии часто остро возникает проблема травмы крови, нарастает гемолиз, невозможно поддерживать долгое время адекватные условия для циркуляции крови по экстракорпоральному контуру.

Новым этапом в развитии экстракорпоральных перфузионных технологий явилось создание жидкостных оксигенаторов крови на основе неэмульгированных перфторорганических соединений, которые наряду с высокой оксигенирующей способностью не вызывают травматических изменений клеток крови.

Разработанное в клинике сердечно-сосудистой хирургии им. академика П.А. Куприянова и апробированное в стендовых опытах и в экспериментах на животных устройство для гемопротекции на основе перфтордекалина (неэмульгированного фторуглерода) в настоящее время реализовано при операциях на открытом сердце у кардиохирургических больных.

3.2.1. Оценка структурно-функционального состояния эритроцитов во время искусственного кровообращения и в раннем послеоперационном периоде показала, что частичная перфтордекалиновая обработка крови в устройстве для гемопротекции позволяет уменьшить неблагоприятное воздействие факторов искусственного кровообращения на кровь.

3.2.2. Функциональное состояние эритроцитов после взаимодействия с перфтордекалином характеризуется высокой кислотной резистентностью клеток. Данный эффект, вероятно, обусловлен гемопротекторным действием фторуглерода, а именно, его растворением в клеточной мембране и укреплением жидкокристаллической структуры последней.

3.2.3. Перфтордекалин предохраняет кровь, непосредственно контактирующую с кислородом, от его прооксидантного воздействия, что выражается в замедлении процессов перекисного окисления липидов в мембранах клеток.

Электронно-микроскопическое исследование образцов крови, подвергавшейся действию перфтордекалина и последующей оксигенации, показало, что количество нормоцитов существенно не изменялось. Оксигенация в течение 8-ми часов не только не приводила к росту количества овалоцитов, микроцитов, сфероцитов, деформированных, разрушенных клеток и т.д.,

которое наблюдается только при контактной оксигенации, но и способствовала стабилизации их числа при более длительном воздействии кислорода на кровь.

3.2.4. Перфтордекалин оказывает положительное влияние на реологические свойства крови – индекс деформируемости эритроцитов не изменялся в условиях контакта с кислородом, по сравнению с исходными данными, коэффициент вязкости эритроцитов был значительно ниже, чем при проведении контактной оксигенации в отсутствие перфтордекалина.

3.2.5. Перфтордекалин, интегрированный в клеточную мембрану, не только повышает ее механическую плотность, но и улучшает газообменные функции гемоглобина, судя по характеру кривой диссоциации оксигемоглобина. Введение перфторуглерода приводило к смещению кривой диссоциации гемоглобина вправо, что свидетельствовало о повышении интенсивности отдачи гемоглобином кислорода тканям. Вероятным механизмом этого феномена является образование перфтордекалином, так называемых, «кислородных окон», т.е. путей облегченного транспорта газов.

Таким образом, оригинальный способ применения неэмульгированных перфторуглеродов является перспективным направлением реализации негазотранспортных свойств этих соединений в клинической практике для гемопротекции.

### 3.3. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПЕРФТОРУГЛЕРОДОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ОТРАВЛЕНИЙ

#### *3.3.1. 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).

Благодаря способности взаимодействовать с гидрофобными участками биомембран, перфторорганические соединения и некоторые эмульсии на их основе способны влиять на все звенья единого комплекса системы естественной детоксикации. При этом, в зависимости от конкретного вида отравления и схемы использования перфторуглеродов (профилактически или с лечебной целью) можно добиться снижения, либо, напротив, усиления токсичности яда.

3.3.1.1. Модификация активности с помощью перфторуглеродов цитохрома P-450 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 P-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.

3.3.1.2. Следует учитывать, что токсичность отдельных ядов (дихлофоса, норборнана) 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. Этот неблагоприятный эффект купируется применением традиционных противоядий, иногда в более высоких, чем обычно, дозах (дихлофос – атропин + дипиросим).

3.3.1.3. На фоне профилактического введения перфтордекалина за 7 суток до отравления экспериментальных животных, следуя теории механизма его взаимодействия с системой цитохрома P-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.

3.3.1.4. 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 дипироксима при отравлении карбофосом, ацетилцистеина при отравлении дихлорэтаном, противосудорожное действие диазепама, фенobarбитала при отравлении ГАМК-литиками.

3.3.1.5. 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 в условиях отравлений 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.

3.3.1.6. 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.

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

3.3.2.1. 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 – 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.

3.3.2.2. 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 выявляются его отчетливые гемодинамический и реологический эффекты. Положительное действие Перфторана выражалось в заметном повышении артериального давления, увеличении диуреза, повышении деформируемости эритроцитов, снижении вязкости крови. К сожалению, эффект часто носил кратковременный характер.

3.3.2.3. 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.

3.3.2.4. При отравлении 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.

3.3.2.5. 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 артерио-венозной 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.

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

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

3.3.3.2. 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. Стеновые исследования позволили установить, что сорбенты ФАС и СКН практически не изменяют структуру эмульсии перфторана.

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

3.3.3.3. 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.

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

3.3.4.1. ПФОС, в частности в составе препарата перфторан, обладают иммуномодулирующим действием при лечении отравлений ксенобиотиками из 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 микробиоцидных систем фагоцитов.

3.3.4.2. 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.

## **4. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ПЕРФТОРУГЛЕРОДОВ ПРИ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ**

### **4.1. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ПЕРФТОРАНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ЯЗВЕННОЙ ЭТИОЛОГИИ**

4.1.1. При лечении больных с желудочно-кишечными кровотечениями тяжелой и крайней степени тяжести перфторан следует вводить на 1 этапе до начала проведения гемотрансфузии.

4.1.2. Стойкий лечебный эффект можно получить при инфузиях 900 мл перфторана в условиях содержания кислорода в подаваемой в легкие газовой смеси от 20 до 40 %. При этом скорость введения препарата должна составлять от 100 до 120 капель в минуту. Такой режим инфузий способен в 1,5–2,0 раза увеличить кислородную емкость крови и устранить гипоксию тканей.

4.1.3. По завершении оперативного вмешательства или в ближайшем послеоперационном периоде при необходимости больным с гастродуоденальными кровотечениями тяжелой и крайне тяжелой степени для более длительной и стабильной компенсации кровопотери инфузии перфторана могут быть дополнены переливанием донорской крови или эритроцитарной массы. При этом объемы донорских препаратов могут быть существенно снижены.

## 4.2. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ПЕРФТОРДЕКАЛИНОВОЙ ГЕМОПРОТЕКЦИИ В ХИРУРГИИ ОТКРЫТОГО СЕРДЦА

4.2.1. Для проведения фторуглеродной обработки крови при искусственном кровообращении предлагается устройство, принципиальная схема которого дана на рис. 1 (заявка № 94045728 от 20.01.1995 г., положительное решение 1996 г.).

Устройство представляет собой специальную камеру (1) емкостью 150 мл, в которую помещена свернутая в рулон гофрированная фторопластовая пластина (2), образующая большое количество микрокапилляров. Перфтордекалин перед началом проведения искусственного кровообращения заливают в устройство, фторуглерод пропитывает поры пластины, создает жидкостное покрытие на стенке капилляров. Избыток фторуглерода после полного пропитывания пластин сливают. Во время искусственного кровообращения часть крови из венозной магистрали (3) отводится через систему коммуникаций насосом (4) в устройство для гемопротекции. После фторуглеродной обработки кровь попадает в кардиотомический резервуар (5) и далее в оксигенатор (6).

Объемная скорость перфузии крови через устройство – 200–300 мл/мин, время обработки – 100–120 мин. Это позволяет провести обработку 3–4 объемов циркулирующей крови.

4.2.2. Фторуглеродную обработку крови целесообразно начинать через 3-5 минут после начала перфузии и стабилизации показателей гемодинамики; завершать обработку можно непосредственно перед отключением аппарата искусственного кровообращения.

4.2.3. Фторуглеродную обработку крови целесообразно проводить при всех видах экстракорпорального кровообращения (полном сердечно-легочном обходе, вспомогательном кровообращении и региональной перфузии), а также вне зависимости от способа внелегочной

оксигенации крови, что позволит максимально уменьшить отрицательное воздействие различных неблагоприятных факторов.



### 4.3. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ДЕТОКСИКАЦИИ ОРГАНИЗМА С ПОМОЩЬЮ ПЕРФТОРУГЛЕРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

4.3.1. Применение плазмозаменителей с газотранспортной функцией на основе перфторуглеродов показано больным с тяжелой и крайне тяжелой степенью острых отравлений липофильными ксенобиотиками, особенно образующими в процессе биотрансформации токсичные метаболиты (карбофосом, дихлорэтаном, тетрахлорметаном, акрилонитрилом). Проведение инфузии перфторана при пероральных отравлениях следует начинать после зондового промывания желудка, назначения энтеросорбентов и специфических антидотов на фоне ингаляции 60-80 % кислородно-воздушной смеси за 1 – 1,5 ч до операции гемосорбции.

4.3.2. Эмульсии на основе перфтордекалина и параметилциклогексилпиперидина (20 %) во избежание длительной блокады активности фагоцитов и чрезмерной функциональной нагрузки на клетки печеночной ткани при острых отравлениях липофильными ядами в первые сутки рекомендуется вводить однократно в дозах до 10 мл/кг.

4.3.3. При необходимости сочетанного назначения нескольких инфузионных препаратов введение коллоидных плазмозаменителей необходимо осуществлять в другую вену, либо разнести введение растворов во времени. Оптимальным следует считать назначение коллоидно-осмотических растворов до инфузии эмульсий перфторуглеродов.

4.3.4. При проведении операции гемосорбции после инфузии препаратов типа перфторана следует учитывать реологическое действие эмульсии и при необходимости снизить дозу антикоагулянта (гепарина) в ходе подготовки больного к процедуре.

4.3.5. Во время переливания перфторуглеродных эмульсий следует периодически контролировать уровень артериального давления и аускультативно следить за характером дыхания. При появлении признаков аллергической реакции необходимо прекратить инфузию препарата, назначить введение гормональных препаратов (например, преднизолон 60–90 мг/кг, внутривенно).

4.3.6. Целесообразно внедрение в клиническую практику варианта проведения перитонеального диализа с добавлением в диализирующие среды эмульсий перфторуглеродов. Перитонеальный диализ с добавлением ПФОС можно использовать при отравлениях такими ядами, как карбофос, дихлорэтан и другими хлорированными углеводородами.

4.3.7. К широкому клиническому применению в настоящее время приказом Минздрава РФ разрешена эмульсия «Перфторан». На основе проведенных исследований разработаны следующие показания к применению этой эмульсии ПФОС в клинической токсикологии:

- ♦ профилактика и лечение токсического шока;
- ♦ предупреждение токсификации липофильных ядов: дихлорэтана, карбофоса;
- ♦ повышение защитной мощности антидотов ФОВ (дипироксима, атропина), средств лечения отравлений хлорированными углеводородами (ацетилцистеина, унитиола, тиосульфата натрия, левомецетина 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.

4.3.8. Дозировка и способы введения перфторана при острых интоксикациях:

- ♦ препарат следует вводить в дозах до 10мл/кг внутривенно струйно и капельно однократно;
- ♦ для профилактики и лечения токсического шока препарат рекомендуется вводить в ранние сроки после отравления за 1–1,5 часа 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 в соматогенной фазе отравления 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);
- ♦ оптимальная инфузия препарата – после промывания желудка и введения антидотных средств. Лучше сочетать введение перфторана с растворами альбумина и плазмой.

## **5. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРФТОРАНА И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ**

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

При необходимости указанные растворы можно вводить в другую вену.

Применение перфторана противопоказано при гемофилиях, аллергических заболеваниях, коллагенозах.

Препарат не следует применять при беременности.

При введении тест-дозы перфторана иногда наблюдаются аллергические реакции: покраснение кожных покровов тела, гиперемия кожи лица, учащение пульса, уменьшение артериального давления, повышение температуры, головная боль, боли за грудиной и в поясничной области, затруднение дыхания, нейтропения, анафилактические реакции. Эти явления редки и самопроизвольно исчезают через 10–15 минут.

При возникновении побочных реакций на введение первых капель перфторана следует прекратить его вливание и ввести внутривенно десенсибилизирующие и седативные препараты в комплексе с кортикостероидными средствами.

## **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, мембраностабилизирующим и иммуностропным действием, гемодинамическими и реологическими свойствами 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.