

«УТВЕРЖДАЮ»
Зам. генерального директора
ГУ МНТК «Микрохирургия глаза»
по научно-клинической работе

профессор

А. В. Золоторевский

А.В.Золоторевский

2000 г.



ОТЧЕТ

о результатах клинических испытаний
плазмозаменителя с газотранспортной функцией
«ПЕРФТОРАН-ПЛЮС»

в лекарственной форме – эмульсия 10 об% перфторуглеродов
(производство - Научно-исследовательской лаборатории
биологического и физико-химического изучения ПФОС,
Российской академии естественных наук)

Введение

Несмотря на значительные успехи современной офтальмологии, важнейшей задачей остается лечение тяжелых форм офтальмопатологии (заболеваний сетчатки, стекловидного тела, зрительного нерва,uveитов различной этиологии и др.), в значительной степени связанных с гипоксией тканей.

С 1994 г. в ГУ МНТК «Микрохирургия глаза» используется новый класс лекарственных средств на основе эмульсий перфтороганических соединений (ПФОС) в комплексном лечении тяжелых заболеваний глазного яблока, неподдающихся терапии традиционными методами.

К лекарственным средствам на основе эмульсий ПФОС относятся препарат - ПЕФТОРАН и его улучшенный аналог по медико-биологическим и физико-химическим свойствам препарат ПЕРФТОРАН-ПЛЮС.

Препараты ПЕФТОРАН и ПРЕПАРАТ-ПЛЮС – это 10 об.% субмикронные эмульсии на основе перфтороганических соединений (перфтордекалина и перфторметилциклогексилпiperидина), стабилизированные поверхностно-активным веществом (проксанолом) с электролитным составом. Препараты обладает следующими фармакологическими свойствами: газотранспортными, реологическими, противоишемическими, гемодинамическими, мембраностабилизирующими, кардиопротекторными, улучшающими периферическую микроциркуляцию (при нарушении мозгового и глазного кровообращения) и метаболизм на уровне клеток, диуретическими и сорбционными.

Проведенные ранее экспериментальные и клинические исследования в ГУ МНТК «Микрохирургия глаза» показали высокую эффективность ПЕРФТОРАНА при лечении заболеваний сетчатки и стекловидного тела, кровоизлияний в различные отделы глаза, а также дистрофических поражений сетчатки, тяжелых воспалительных заболеваний глаз и др. За период с 1995 по 2000 г. было полечено 450 пациентов (900 трансфузий эмульсии «ПЕРФТОРАН») с указанной патологией, что позволило определить показания, противопоказания методику трансфузии и характер побочных реакций при использовании препарата.

Изготовитель препарата ПЕРФТОРАН – ОАО НПФ «Перфторан» (г.Пущино, Московской области).

В связи с этим группой ученых, принимавших участие в разработке уже широко использующегося препарата ПЕРФТОРАН, был разработан улучшенный по своим медико-биологическим и физико-

химическим свойствам препарат «ПЕРФТОРАН-ПЛЮС» с теми же ингредиентами.

В 2000 г. проведены, согласно постановлению (выписка из протокола № 4 от 27.05.99 г.) Фармакологического комитета Министерства здравоохранения РФ на проведение клинических испытаний в условиях ГУ МНТК «Микрохирургия глаза», клинические исследования препарата ПЕРФТОРАН-ПЛЮС на взрослых пациентах. Исследования проводились на 30 больных.

Цели клинических испытаний:

1. изучение клинической эффективности препарата ПЕРФТОРАН-ПЛЮС при лечении тяжелых форм офтальмопатологии;
2. изучение переносимости и степени реактогенности (побочных реакций) препарата ПЕРФТОРАН-ПЛЮС;
3. сравнение препаратов ПЕРФТОРАН-ПЛЮС и ПЕРФТОРАН по вышеуказанным признакам.

Клинические испытания препарата ПЕРФТОРАН-ПЛЮС проводились в ГУ МНТК «МГ» старшим научным сотрудником отдела витреоретинальной хирургии кандидатом медицинских наук О.М.Моисеенко (заведующий отделом – проф. В.Д.Захаров) и заведующим отделом анестезиологии и реаниматологии кандидатом медицинских наук В.А.Средняковым.

Прежде, чем перейти к описаниям клинических испытаний улучшенного препарата ПЕРФТОРАН-ПЛЮС, остановимся подробно (для сравнительного анализа) на клиническом применении препарата ПЕРФТОРАН.

Методика применения ПЕРФТОРАНА

В ГУ МНТК «Микрохирургия глаза» разработана методика применения препарата ПЕРФТОРАН у пациентов с офтальмопатологией в условиях нормоволемии.

Показания:

1. гемофтальм;
2. гифема;
3. субретинальное и ретинальное кровоизлияние;
4. оперированная отслойка сетчатки с низкими зрительными функциями;

5. частичная атрофия зрительного нерва;
6. макулодистрофия;
7. увеиты различной этиологии;
8. травмы глаза;
9. диабетическая ретинопатия;
10. болезнь трансплантата роговицы.

В ГУ МНТК «Микрохирургия глаза» лечение эмульсией ПЕРФТОРАН проводилось только в стационарных условиях.

Методика трансфузии ПЕРФТОРАНА

Переливание препарата ПЕРФТОРАН осуществлялось в условиях реанимационной или послеоперационной палаты, оснащенной подводкой кислорода.

Трансфузия выполнялась врачом-офтальмологом или анестезиологом и медсестрой-анестезисткой.

В ГУ МНТК «Микрохирургия глаза» препарат ПЕРФТОРАН переливается всем пациентам по единой методике.

1 этап – «ПРЕМЕДИКАЦИЯ» – за 15-20 мин. до трансфузии внутривенно вводится р-р реланиума 1,0 мл, р-р гидрокортизона 65 мг. После премедикации пациент начинает дышать увлажненным кислородом эндоцазально через катетер в потоке 6 литров в минуту. Подача кислорода осуществляется в течение всей трансфузии.

2 этап – «ТРИ БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЫ» – во время каждой биопробы вводятся по 10 мл ПЕРФТОРАНА со скоростью 10 капель в минуту одномоментно. Интервал между биопробами составляет 8-10 минут.

3 этап – «ТРАНСФУЗИЯ» – начинается переливание препарата ПЕРФТОРАН со скоростью 40 капель в минуту. При отсутствии побочных реакций со стороны организма пациента через 20-30 минут скорость переливания увеличивается до 60 капель в минуту.

Курс лечения включает двукратное переливание препарата по 100 мл дважды с интервалом через 1-3 дня.

Тактика при проявлениях побочных (негативных) реакции при внутривенном введении ПЕРФТОРАНА

Во время трансфузии эмульсии ПЕРФТОРАН у пациентов отмечаются различные проявления побочных (негативных) реакции со стороны организма разной степени тяжести:

1. ощущение расширения, жара в голове;
2. ощущение жара во всем теле;
3. затруднение дыхания, чувство сдавления грудной клетки;

4. боль за грудиной;
5. першение в горле, кашель сухой или влажный;
6. боль в животе;
7. боль в спине;
8. крапивница;
9. чувство онемения пальцев рук, ног;
11. повышение артериального давления;
12. снижение артериального давления;
13. нарушение ритма сердечной деятельности.

Все указанные проявления (кроме п.п. 11 и 12) могут быть слабыми или сильными. Из перечисленных симптомов у пациентов отмечаются по 2-4 проявления в различных сочетаниях и возникают они, как правило, во время первой биопробы после переливания 5-10 капель препарата.

Анализ данных клинических признаков у пациентов позволил выявить 3 степени реакции организма на переливание эмульсии ПЕРФТОРАН. Любая из трех степеней может характеризоваться присутствием нескольких перечисленных симптомов.

Критерием оценки каждой степени является наличие или отсутствие эффекта от медикаментозного лечения, направленного на купирование реакции.

Лечебные мероприятия при проявлении побочных (негативных) реакций на введение препарата ПЕРФТОРАН следующие:

-при проявлении побочных реакций, увеличение подачи кислорода дополняется введением внутривенно р-ра гидрокортизона 65 мг. Если проявления реакции удается купировать, то через 15-20 минут трансфузия ПЕРФТОРАНА продолжается. Такая ситуация расценивается как реакция 1 степени.

-при отсутствии эффекта к проведенному лечению добавляется внутривенное введение антигистаминных препаратов – р-р тавегила 2,0 или р-р супрастина 1,0. После исчезновения всех проявлений у пациента трансфузия ПЕРФТОРАНА возобновляется, после проведения биологических проб. Такая ситуация расценивается как реакция 2 степени.

-в случаях, когда к вышеперечисленным симптомам присоединяются такие проявления, как падение артериального давления, нарушение ритма сердечной деятельности, лечебные мероприятия дополняются внутривенным введением противошоковых препаратов, вазопрессоров, гормонов, объемзамещающих средств. Трансфузия ПЕРФТОРАНА отменяется. Такая ситуация расценивается как реакция 3 степени.

В зависимости от времени возникновения реакций, реакции бывают двух типов: *ранние* и *поздние*. Симптомы ранних реакций проявляются сразу после первой биопробы или в начале трансфузии. Поздние реакции возникают в период от одного до нескольких часов после трансфузии.

ГУ МНТК «Микрохирургия глаза» применяет препарат ПЕРФТОРАН с 1994 г. (согласно решению Фармкомитета). Препарат обладает высокой клинической эффективностью при лечении многих тяжелых заболеваний глаз. Однако, оценивая ПЕРФТОРАН с точки зрения побочных реакций - реактогенности, необходимо отметить, что реактогенность данного препарата достаточно высока.

Так в 1994-1996 г.г. реактогенность ПЕРФТОРАНА составляла 20%. В последние годы реактогенность значительно повысилась до 30,6% в 1999 г., и до 26,3% в 2000 г. (с января по октябрь).

Результаты клинических испытаний препарата ПЕРФТОРАН-ПЛЮС

В июле 2000 г. в ГУ МНТК «Микрохирургия глаза» начались клинические испытания улучшенного по физико-химическим и медико-биологическим свойствам препарата ПЕРФТОРАН-ПЛЮС, разработанного группой ученых, (принимавших участие в создании предыдущего препарата ПЕРФТОРАН) из Научно-исследовательской лаборатории биологического и физико-химического изучения ПФОС, Российской академии естественных наук (НИЛ БФХИ ПФОС).

Согласно разработчикам препарата - Научно-исследовательской лаборатории БФХИ ПФОС, ПЕРФТОРАН-ПЛЮС отличается следующими характеристиками от предыдущего препарата ПЕРФТОРАН:

1. готовая лекарственная форма препарата ПЕРФТОРАН-ПЛЮС может стерилизоваться, в отличие от ПЕРФТОРАНА, который не стерилизуется;
2. готовая лекарственная форма препарата ПЕРФТОРАН-ПЛЮС может депирогенизоваться, в отличие от ПЕРФТОРАНА;
3. в препарате ПЕРФТОРАН-ПЛЮС уменьшен средний размер частиц до 0,03-0,08 мкм, по сравнению с препаратом ПЕРФТОРАН, где средний размер составляет 0,03-0,15 мкм;
4. в препарате ПЕРФТОРАН-ПЛЮС полностью отсутствуют крупнодисперсные частицы свыше 0,2 мкм, по сравнению с

препаратором ПЕРФТОРАН, где имеются крупнодисперсные частицы превышающие 0,5 мкм.

Все это, как утверждают ученые-разработчики препарата ПЕРФТОРАН-ПЛЮС, а также улучшение технологии, значительно увеличивает эффективность и уменьшает количество побочных реакций в представленном на испытание препарате.

Лабораторией-производителем были представлены 2 серии препарата ПЕРФТОРАН-ПЛЮС – №1 от 25.05.2000 г. (15 флаконов по 250 мл) и №6 от 31.07.2000 г. (15 флаконов по 250 мл). Испытания проводились ГУ МНТК «Микрохирургия глаза» на 30 пациентах в возрасте от 17 до 45 лет.

Все пациенты были с тяжелым заболеванием глазного яблока и распределялись следующим образом:

1. посттравматическийuveит – 6 пациентов;
2. кровоизлияния в различные отделы глазного яблока – 7 пациентов;
3. дистрофические заболевания сетчатки на фоне миопии высокой степени – 12 пациентов;
4. диабетическая ретинопатия на фоне инсулинозависимого диабета – 2 пациента;
5. частичная атрофия зрительного нерва – 3 пациента.

Испытания выявили высокую клиническую эффективность препарата ПЕРФТОРАН-ПЛЮС. У пациентов с посттравматическимиuveитами наступало клиническое успокоение глаза в более короткие сроки, чем при традиционной терапии. Острота зрения у 2 больных, которым в других клиниках рекомендовали удалить глазное яблоко из-за тяжелейшего воспалительного процесса, повысилась с pr.certae до 0,4. У этих больных удалось купировать воспаление, добиться клинического успокоения травмированного глаза и тем самым спасти его.

У пациентов с кровоизлияниями в переднюю камеру глаза (гифема), в стекловидное тело (гемофтальм), под сетчатку (субретинальное кровоизлияние) сроки резорбции крови были более быстрыми, чем при традиционной терапии. При гемофтальме рассасывание крови не оставляло грубой деструкции стекловидного тела, чем в немалой степени уменьшается риск возникновения такого тяжелого заболевания как отслойка сетчатки. Кроме того, продукты распада крови при кровоизлияниях оказывают токсическое действие на сетчатку глаза, нарушая тем самым ее функцию. Быстрое рассасывание геморрагий создает условия для активного восстановления функциональной способности сетчатки, о чем свидетельствуют данные ЭРГ. Острота зрения повысилась (от движения руки у лица до 0,3). Невысокое зре-

ние даже при полном рассасывании кровоизлияний объясняется наличием тяжелой сочетанной патологии глаз.

У пациентов с дистрофическими заболеваниями сетчатки, с диагностированными абсолютными центральными скотомами отмечено повышение остроты зрения с 0,01 до 0,1-0,5, уменьшение скотом по площади.

Лечение диабетической ретинопатии (инсулинозависимый диабет в течение 14-15 лет) с помощью ПЕРФТОРАНА-ПЛЮС также было эффективным. У 2 пациентов удалось остановить снижение зрения и добиться стабилизации зрительных функций. У одной же пациентки (35 лет) зрение повысилось с 0,5 до 0,6 после I этапа лечения и до 0,7 после II этапа лечения на единственном глазу.

Лечебная эффективность препарата ПЕРФТОРАНА-ПЛЮС по сравнению с препаратом ПЕРФТОРАН несколько лучше и связана, по-видимому, с улучшенными медико-биологическими и физико-химическими свойствами препарата ПЕРФТОРАН-ПЛЮС.

Таким образом, препарат ПЕРФТОРАН-ПЛЮС является высокоеффективным средством в лечении тяжелейших поражений глаза, а в некоторых случаях – у инкурабельных больных.

Оценка реактогенности препарата ПЕРФТОРАН-ПЛЮС

На начальном этапе испытаний (5 пациентов) лечение ПЕРФТОРАНОМ-ПЛЮС проводилось по методике, разработанной для предыдущего препарата ПЕРФТОРАН (см. выше). Однако переносимость препарата ПЕРФТОРАН-ПЛЮС была настолько хорошей, что было решено в дальнейшем отказаться от премедикации, при этом соблюдалась только этапность трансфузии.

Побочных реакций при введении препарата ПЕРФТОРАН-ПЛЮС было отмечено минимально, всего лишь у 2 пациентов из 30, т.е. 6,6%, при этом лишь проявились незначительные реакции I степени (затруднение дыхания). Проявления реакций были слабо выражены и исчезали через 4-5 мин. после введения десенсибилизирующих препаратов. Поздних реакций не отмечалось ни у одного из пациентов.

Обращает на себя внимание тот факт, что незначительные реакции возникали по одной из каждой серии препарата. Это свидетельствует об однородности по физико-химическим свойствам серий препарата ПЕРФТОРАН-ПЛЮС. Считаем этот критерий очень важным, так как реактогенность в различных сериях предыдущего препарата ПЕРФТОРАН колебалась в широких диапазонах от 10% до 50%.

Таким образом, модифицированный препарат ПЕРФТОРАН-ПЛЮС является низко реактогенным фармакологическим средством, при этом количество побочных реакций не превышает 6,6 %.

Заключение

Клинические испытания препарата ПЕРФТОРАН-ПЛЮС выявили его высокую клиническую эффективность. При этом отмечено некоторое преимущество ПЕРФТОРАНА-ПЛЮС в лечебном действии, по сравнению с предыдущим препаратом ПЕРФТОРАН. Однако главным преимущественным фактором в сравнительном анализе двух перфторуглеродных препаратов является низкая степень побочных реакций - до 6,6% у препарата ПЕРФТОРАН-ПЛЮС, по сравнению с препаратом ПЕРФТОРАН, где количество побочных реакций достигало 26,3-30,6%. Низкая реактогенность (в 4-5 раз) технологически модифицированного препарата ПЕРФТОРАН-ПЛЮС и его высокая клиническая эффективность, делает его применение достаточно безопасным, без риска получения тяжелых побочных реакций. Это позволяет использовать препарат ПЕРФТОРАН-ПЛЮС даже в амбулаторных условиях и таким образом, сокращает койко-день, что может принести не только хороший клинический, но и экономический эффект.

Внутривенное введение ПЕРФТОРАНА-ПЛЮС без предварительной фармакологической подготовки пациентов (без премедикации), почти полностью исключает воздействие десенсибилизирующих и седативных средств на пациентов, что способствует уверенному использованию препарата в различных по своему уровню медицинских учреждениях, и делает его более доступным для широкого клинического применения.

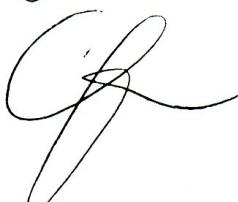
Выводы

1. **ПЕРФТОРАН-ПЛЮС является высокоэффективным препаратом в лечении тяжелой патологии глазного яблока.**
2. **ПЕРФТОРАН-ПЛЮС – это безопасный препарат, имеющий низкую степень побочных реакций (6,6%).**
3. **ПЕРФТОРАН-ПЛЮС может быть рекомендован к серийному производству и широкому применению в клинической практике, как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.**

Старший научный сотрудник
отдела витреоретинальной
хирургии, кандидат медицинских наук

 О.М.Моисеенко

Заведующий отделом
анестезиологии и реаниматологии,
кандидат медицинских наук

 В.А.Средняков