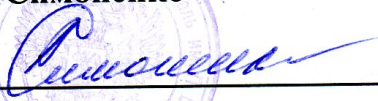
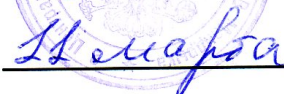


**«Утверждаю»:**  
**Начальник 2 центрального**  
**Военного клинического**  
**госпиталя им. В.П.Мандрыка**  
**генерал-майор мед. службы**  
**В.Б. Симоненко**

  
\_\_\_\_\_

 \_\_\_\_\_ 2001 г.

## **ОТЧЕТ**

**о клинических испытаниях препарата с газотранспортной  
функцией «Перфторан-плюс» эмульсии перфторсоединений  
(производства Научно-исследовательской лабораторий  
биологического и физико-химического изучения ПФОС  
РАЕН)**

## Введение

Согласно постановлению Фармакологического комитета (протокол № 4 от 27.05.1999 г.) и письма НЦ ЭГКПС № 1420 от 22.06.2000 г. в Центральном Военном клиническом госпитале им. В.П.Мандрыка проведены клинические испытания модифицированного препарата с газотранспортной функцией «Перфторан-плюс» - 10 об.% эмульсии перфторуглеродов, производства Научно-исследовательской лаборатории биологического и физико-химического изучения перфторуглеродов Российской академии естественных наук. Испытания проводились на **32 больных** хирургического профиля. Средний возраст составлял 64,2 года.

В первой опытной группе, основная часть больных (24 человека), составляли пациенты с интраоперационной кровопотерей при выполнении сложных оперативных вмешательств на органах брюшной полости.

Во вторую опытную группу вошли больные с желудочно-кишечными кровотечениями (6 человек), у которых «Перфторан – плюс» применяли в комплексной гемостатической терапии.

Третью опытную группу составляли 2 больных, которым инфузию «Перфторан-плюс» осуществляли при консервативном лечении отечной формы острого панкреатита с целью защиты органа от гипоксии, повышения эффективности лечения и профилактики развития деструктивных изменений в железе.

Полученные результаты сравнивали с показателями в контрольной группе (22 пациента), схожей с опытными группами по характеру заболевания. В контрольной группе больных, инфузионная терапия включала введение общеизвестных кровезаменителей (полиглюкин, реополиглюкин и солевые растворы).

Инфузию препарата проводили в **количестве 200-600 мл** на одного больного, преследуя при этом следующие цели:

1. Увеличение ОЦК;
2. Улучшение микроциркуляции крови;
3. Повышение кислородной ёмкости крови;
4. Улучшение газотранспортной функции крови в условиях постгеморрагической анемии;

5. Устранение гипоксии органов у больных с тяжелой формой сопутствующих патологий (перенесение ОИМ, ОНМК, хронические неспецифические заболевания лёгких и др.)

### Результаты

Результаты клинического испытания препарата «Перфторан-плюс» выявили его хорошую клиническую эффективность.

В большинстве случаев у больных, которым применялся препарат, имелась тяжелая сопутствующая патология. Летальных исходов не было. Инфузия препарата 24 больным проводилась во время эндотрахеального наркоза в условиях содержания кислорода в подаваемой газовой смеси 20-40 %. Из общего количества больных (32 пациента), только в одном случае выявлена незначительная побочная реакция на препарат (озноб, тахикардия, гипертензия и гиперемия), после прекращения инфузии, состояние больного с острым кишечным кровотечением нормализовалось.

В таблице 1 приведено количество операций и величина интраоперационной кровопотери, при применении препарата «Перфторан-плюс», которые распределялись следующим образом:

Таблица 1. Количество операций и величина интраоперационной кровопотери.

	Операция	Всего	Интраоперационная кровопотеря		
			до 500 мл	500 – 1000 мл	Более 1000 мл
1	Гастрэктомия	3		1	2
2	Резекция желудка	6	2	3	1
3	Гемиколэктомия	4		2	2
4	Иссечение аденомы Фатерого соска	2		2	
5	Вскрытие парапанкреатической флегмоны	1		1	
6	Резекция кишки	5	2	3	
7	Реконструктивные операции на желчных путях	3	2	1	
	Всего	24	6	13	5

**При оценке действия препарата «Перфторан-плюс», как средства с газотранспортными свойствами, оценивались именно такие показатели газопереноса, как: Hb, pO<sub>2</sub>, sO<sub>2</sub>, измеренные до и после операции.**

Как показали исследования, инфузия «Перфторана-плюс» во время хирургического вмешательства, даже в небольших дозах 200-600 мл вызывали у пациентов положительные изменения в гемостазе и кислотно-щелочном состоянии крови. Во всех без исключения случаях после инфузии препарата «Перфторан-плюс» даже на фоне снижения гемоглобина отмечено увеличение напряжения кислорода свыше 40 % и повышения sO<sub>2</sub>. (таблица 2). Что отчетливо подтверждает газотранспортные свойства испытываемого препарата. Отдача кислорода в перфторуглеродной эмульсии «Перфторан-плюс» происходит более интенсивно и полностью, чем у крови, так как в перфторуглеродах кислород связан физически и отдача его тканям происходит по градиенту концентрации, в отличие от крови, где кислород связан химически и отщепление носит совершенно другой, более затруднительный характер.

Таблица 2. Некоторые показатели газопереноса крови при введении препарата «Перфторан-плюс».

Показатели	до операции	после операции
Hb (г/л)	142	126
pO <sub>2</sub> (mm Hg) арт.	74,8	131,6
sO <sub>2</sub> (%)	90,6	95,2

В контрольной группе (таблица 3), где применялись традиционные кровезаменители, газотранспортные и гемодинамические показатели были значительно хуже, чем в опытной группе.

Это обусловлено тем, что традиционно применяемые препараты и солевые растворы, являются малоэффективными газоносителями. Так, если 10 об.% перфторуглеродная эмульсия «Перфторан-плюс» при pO<sub>2</sub> =760 мм рт.ст. растворяет около 7 об.% кислорода, то традиционные препараты, при тех же условиях, растворяют кислорода на уровне воды, около 2,3 об.%, что почти 3 раза ниже. При этом необходимо учитывать, что «Перфторан-плюс» значительно улучшает реологические свойства крови и её вязкость, что соответственно ведет к повышению динамической кислородной емкости крови.

Другим фактором (по инструкции применения), в обеспечении организма кислородом, является, субмикронный размер частиц эмульсии «Перфторан-плюс». Частицы, размер которых почти в 100 раз меньше эритроцита, могут проникать туда, куда не может проникнуть эритроцит, что обеспечивает хорошую оксигенацию любых участков организма, в том числе и с обедненной сосудистой системой и плохим кровоснабжением. Кроме этого суммарная диффузия для обмена газов в «Перфторан-плюс» значительно выше, чем у эритроцитов, за счет большей поверхности для газообмена у эмульсии. Так по литературным данным известно, что вся поверхность для газообмена у эритроцитов крови составляет около 3500 кв.м, а поверхность для газообмена всего лишь одного флакона (400 мл) эмульсии «Перфторан-плюс» составляет 4800 кв.м., что значительно выше. Поэтому, доставка необходимого количества кислорода тканям при введении препарата «Перфторан-плюс» удовлетворяет метаболические потребности организма, о чем свидетельствовали такие показатели, как: отсутствие тахикардии, стабильный рН и положительная гемодинамика у больных во время испытаний препарата.

Таблица 3. Некоторые показатели газопереноса крови при введении традиционных плазмозаменителей.

Показатели	до операции	после операции
Hb (г/л)	138,1	119
pO <sub>2</sub> (mm Hg) арт.	73,6	69,2
sO <sub>2</sub> (%)	90,1	85,1

Таким образом, на фоне снижения кислородной емкости крови в результате кровопотери, благодаря кислородотранспортным функциям препарата «Перфторан-плюс» у всех пациентов **1-ой опытной группы** происходило существенное улучшение кислородного режима, что свидетельствует о наличии газотранспортных свойствах у перфторуглеродного кровезаменителя «Перфторан-плюс».

Использование препарата «Перфторан-плюс» в комплексном консервативном лечении больных во **2-ой опытной группе**, с желудочно-кишечном консервативном лечении позволило добиться: стабилизации систолического артериального давления и центрального венозного давления у 4 больных с эрозиями и острыми язвами желудка и двенадцатиперстной кишки,

осложнёнными кровотечениями и у 1 больного с кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода. У этих больных характер изменений избранных показателей газотранспорта имел такую же положительную тенденцию, однако, эти изменения оказались менее выраженными, возможно потому, что больным с этой патологией во время инфузии «Перфторан-плюс» не производилась подача кислорода в лёгкие, так как ИВЛ не использовалась.

Клинические испытания модифицированного препарата «Перфторана-плюс» выявили следующие положительные свойства: низкая вязкость препарата (в 2 раза по сравнению с кровью); большая сорбционная поверхность эмульсии, работающая как жидкий сорбент; гиперосмолярность раствора; присутствие в составе поверхностно-активного вещества; субмикронные частицы эмульсии-газоносители, проникающие в любые гипоксические участки ткани, все это, как показали испытания **в 3-ей опытной группе** больных, способствовало уменьшению отека ткани, улучшению микроциркуляции и устранению гипоксии органов у больных с тяжелой формой сопутствующих патологий.

В отличие, например, от реополиглобина, который повышает вязкость плазмы и сыворотки крови и может вызвать коагулопатию при больших дозах.

Кроме этого «Перфторан-плюс» увеличивает объем циркулирующей крови и повышает её кислородную емкость, при этом, как показали испытания, улучшается метаболизм на уровне тканей, улучшается периферическая циркуляция и центральная гемодинамика, снижается расход донорской крови.

То, что касается донорской крови, необходимо выделить следующие преимущества перфторуглеродного кровезаменителя «Перфторан-плюс» перед кровью, тем более, что расход донорской крови, как показали испытания, при использовании «Перфторана-плюс» уменьшался почти в два раза: отсутствует необходимость определения групповой совместимости и резус-фактора; исключается возможность переноса инфекционных и вирусных заболеваний; возможность длительного хранения; возможна организация массового производства, что очень важно в настоящее время, когда служба донорства в упадке. **В связи с этим, необходимо отметить, что препарат «Перфторан-плюс», может быть успешно использован в военно-полевой хирургии при локальных военных конфликтах.**

Таким образом, проведенные клинические испытания препарата с газотранспортной функцией “Перфторан-плюс” выявили его убедительную клиническую эффективность.

При этом необходимо отметить высокие газотранспортные свойства нового кровезаменителя, даже при низкой дозе применения препарата и на фоне сниженного гемоглобина. Это обеспечивает, даже во время кровопотери, адекватный метаболическим потребностям организма перенос кислорода в физически растворенном виде, существенно дополняя транспорт кислорода эритроцитами крови, что очень важно в условиях, когда запасы донорской крови ограничены.

Ближайший послеоперационный период у больных, получивших “Перфторан-плюс”, протекал без осложнений, что, по-видимому, связано с устранением гипоксии и благоприятным газотранспортным действием препарата на процессы оксигенации тканей.

В заключении, необходимо отметить о низком количестве (всего 3 %) побочных реакций у больных на этот сложный модифицированный перфторуглеродный кровезаменитель. Из литературных данных известно, реактогенность перфторуглеродных эмульсий первого поколения, во многом является негативным фактором, затрудняющим широкое клиническое применение перфторуглеродных кровезаменителей. Однако, “Перфторан-плюс” новый перфторуглеродный препарат, как показали испытания, лишен этих недостатков и является безопасным, с точки зрения возникновения каких-либо аллергических и тем более, анафилактикоидных реакций. Внутривенное введение “Перфторан-плюс” без какой-либо фармакологической защиты больного от побочных реакций, способствует уверенному использованию перспективного кровезаменителя, по-видимому, второго поколения, в различных по своему уровню и оснащению клиниках и медицинских учреждениях.

#### Выводы:


1. Препарат “Перфторан-плюс” даже в небольших дозах способствует увеличению насыщения кислородом крови.
2. Инфузию препарата “Перфторан-плюс” целесообразно сочетать с интенсивной подачей кислорода в лёгкие, что легко осуществимо в

условиях ИВЛ, поэтому применение «Перфторана-плюс» интраоперационно наиболее рационально.

3. Использование «Перфторан-плюс» позволяет сократить расход донорской крови и связанные с гемотрансфузией осложнения.
4. Препарат «Перфторан-плюс» пригоден к серийному производству.

Подписи:

Гл. хирург госпиталя,  
доктор мед. наук,  
профессор

  
\_\_\_\_\_ Л.Б. Беляев

  
\_\_\_\_\_ Ю.В. Карташов