

Методы синтеза и технология производства лекарственных средств

© Коллектив авторов, 2009

С. И. Воробьев^{1, 2}, О. М. Моисеенко³, Б. Л. Беляев⁴, В. А. Средняков³,
Ю. В. Лузганов⁵

КОЛЛОИДНО-ХИМИЧЕСКИЕ И МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПЕРФТОРУГЛЕРОДНОГО ПРЕПАРАТА “ФТОРЭМУЛЬСИЯ III”

¹ Московская академия тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия;

² Научно-исследовательская лаборатория биологического и физико-химического изучения ПФОС LTD РАЕН, Москва, Россия;

³ МНТК “Микрохирургия глаза” им. С. Н. Федорова, Москва, Россия;

⁴ Центральный военный клинический госпиталь им. В. П. Мандрыка, Москва, Россия;

⁵ Главный клинический госпиталь МВД РФ, Москва, Россия.

Перфторуглеродный препарат фторэмульсия III (прежнее название перфторан-плюс) — это 20 % эмульсия новой генерации — газотранспортный заменитель донорской крови, разрешенный к клиническим испытаниям. По своим коллоидно-химическим и медико-биологическим свойствам препарат фторэмульсия III является улучшенным аналогом препарата перфторан. Как показали клинические испытания, фторэмульсия III является эффективным и безопасным кровезамещающим средством с низким количеством побочных реакций (6 – 10 %) по сравнению с препаратами перфторан (20 – 30 %). При этом использование препарата фторэмульсия III даже в небольших дозах способствует увеличению насыщения кислородом крови, а также позволяет сократить расход донорской крови и связанные с гемотранфузией осложнения.

Ключевые слова: перфторуглеродный кровезаменитель.

В последние годы активизировался поиск новых химически инертных перфторорганических соединений (ПФОС) и их эмульгаторов для медико-биологического использования. Перфторорганические соединения — это бесцветные маслянистые жидкости с высокой плотностью, обладающие низким поверхностным натяжением и вязкостью, нерастворимые в воде и трудно растворимые в большинстве органических растворителей. Перфторуглероды были выбраны в качестве основы перфторуглеродных плазмозамещающих эмульсий в связи с тем, что они обладают одновременно как значительной растворяющей способностью по отношению к газам, так и чрезвычайно высокой химической инертностью. Растворимость газов в ПФОС выше, чем в воде, приблизительно в 20 раз. Одной из главных задач является синтез стабильных и быстро выводящихся из организма перфторуглеродов при внутривенном введении их в составе перфторуглеродных эмульсий — газотранспортных заменителей донорской крови, но, по-видимому, это направление исчерпало себя и не имеет перспективы развития. Однако достаточно успешно проходит технологическая, коллоидно-химическая и иная модификация уже известных перфторэмульсий, повышающая эффективность и безопасность клинического применения перфторуглеродных препаратов.

Перфторуглеродные препараты новой генерации типа ФТОРАН® (фторэмульсия III) созданы в Научно-исследовательской лаборатории биологического и физико-химического изучения ПФОС LTD Российской

академии естественных наук группой ученых, принимавших активное участие в создании хорошо известного препарата перфторан. Коллоидно-химические свойства перфторуглеродной эмульсии фторэмульсия III изучались на кафедре коллоидной химии Московской академии тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова.

Перфторуглеродный препарат фторэмульсия III с концентрацией ПФОС 20 об. % имеет кислородную емкость (газорастворение) всего 7 об. % (при $pO_2 = 760$ мм рт. ст.), что почти в 2,5 раза меньше, чем емкость по O_2 в крови. Но, тем не менее, вклад данной эмульсии при наличии перфторуглеродных частиц в кровотоке сказывается на состоянии газового баланса крови — ткани, увеличивая общий поток (газотранспорт) массы кислорода из крови в ткани и углекислого газа в противоположном направлении. Это обусловлено тем, что скорость отдачи и присоединения O_2 с CO_2 частицами ПФОС не являются факторами, лимитирующими транспорт газов. Малые объемы инфузируемой эмульсии и небольшая емкость по O_2 не могут обеспечить реальное увеличение кислородной емкости крови. Более полное извлечение O_2 из эритроцитного гемоглобина в присутствии частиц ПФОС при одинаковой потребности и условиях доставки могло быть обеспечено, по-видимому, за счет его ускоренной диффузии в ткани. О правильности данного предположения, как указывается в работе [1], говорит увеличение относительной доли потребляемого O_2 .

О положительной роли эмульсии ПФОС в вымывании CO_2 из тканей и транспорте ее легким отмечается в работе [2]. Так, отмечено, что при введении небольшой дозы эмульсии ПФОС суммарное содержание CO_2 в венозной крови у подопытных животных достоверно больше по сравнению с контролем. Оказалось, что абсолютное количество растворенного в частицах ПФОС CO_2 (мМ/л) при соответствующем pCO_2 венозной крови на 3 порядка ниже приведенных величин суммарной углекислоты. Поэтому разницу в содержании суммарной углекислоты между опытными и контрольными животными нельзя объяснить простой повышенной растворимостью CO_2 , но можно отнести за счет ускоренной диффузии в присутствии ее носителя. Основной причиной данного явления является изменение общего массопереноса газов крови. При практически одинаковых величинах соответствующих коэффициентов диффузии O_2 и CO_2 в перфторуглеродах и воде константы диффузии Крога (Кд) для этих газов в перфторорганической фазе намного больше, чем в воде. Проведенные расчеты показали, что Кд для O_2 в перфторбутиламине составляет $4,4 \cdot 10^{-4} \text{ см}^3 \text{ O}_2/\text{см} \cdot \text{мин} \cdot \text{атм.}$, что на порядок больше значения Кд в водной среде $5,3 \cdot 10^{-5} \text{ см}^3 \cdot \text{O}_2/\text{см} \cdot \text{мин} \cdot \text{атм.}$

Роль фторэмульсии III в газорастворении кислорода незначительна по сравнению с эритроцитами (таблица). Однако во время ишемии часть капилляров становится труднопроходимой для эритроцитов (спазм, отек). Поэтому в условиях значительного снижения количества эритроцитов (при больших кровопотерях) роль фторэмульсии III в газотранспорте физически растворенного кислорода возрастает. В присутствии частиц эмульсии перфторуглеродов происходит усиление экстракции кислорода из крови. Увеличение массопереноса (газотранспорта) кислорода за счет ускоренной диффузии связано с более высокой константой диффузии Крога для кислорода в ПФОС по сравнению с водной средой. Кроме того, ПФОС, накапливаясь в эндотелии сосудов, могут ускорять газотранспорт O_2 через этот диффузионный барьер, сопротивление которого в 500 раз больше, чем у плазмы.

Анализ влияния эмульсии ПФОС на параметры транспорта газов крови показал, что дисперсные частицы ПФОС, присутствующие в кровотоке, будут улучшать условия газообмена в тканях за счет следующих показателей: увеличения артериально-венозного

Некоторые показатели газотранспорта и газорастворения кислорода при введении 20 % фторэмульсии III в дозе 10 мл/кг (≈ 700 мл) [3, 4]

Компонент	Растворимость O_2 , %	Константа диффузии Крога для O_2	Скорость оксигенации, мс	Поверхность газообмена, м ²
Эритроциты	98,21	–	200 – 250	3500
Плазма	1,29	$5,3 \cdot 10^{-5}$	–	–
ПФОС	0,50*	$4,4 \cdot 10^{-4**}$	14 – 26 [#]	8400 ^{##}

* Увеличение физически растворенного O_2 на 1/3 (газорастворения);

** увеличение массопереноса O_2 за счет ускоренной диффузии (газотранспорта);

[#] увеличение скорости насыщения O_2 (газотранспорта);

^{##} увеличение в $\approx 2,5$ раза процесса переноса O_2 за счет большей поверхности газообмена.

градиента по напряжению O_2 ; изменения условий оксигенации и дезоксигенации эритроцитов; увеличения общего потока массы кислорода из крови в ткани (пропорционально градиенту напряжения газов), обусловленного повышенной растворимостью газов в перфторуглеродной фазе, образованием дополнительной емкости для газов в плазме или демпфера, создающего дополнительный подпор для кислорода при его потреблении [5]. Эмульсии ПФОС можно рассматривать в качестве средств коррекции газотранспортных свойств крови, увеличивающих резервные возможности эритроцитов по доставке кислорода тканям. Все вышесказанные эффекты ПФОС могут и должны проявиться уже при наличии относительно небольшого количества ПФОС в токе крови. Можно утверждать [5], что низкие концентрации перфторуглеродной фазы (до 3 – 4 об. % или 1,5 – 2,0 %) могут оказывать дезагрегирующее действие на эритроциты, улучшая тем самым текучесть и микрокинетика доставки газов эритроцитами. Малые объемы инфузируемой эмульсии и небольшая емкость по O_2 не могут обеспечить реальное увеличение O_2 емкости крови. Более полное извлечение O_2 из эритроцитного гемоглобина в присутствии частиц ПФОС при одинаковой потребности и условиях доставки могло быть обеспечено за счет его ускоренной диффузии в ткани. При циркуляции в сосудистом русле небольшого объема эмульсии могут быть усилены компенсаторные реакции, способствующие восполнению дефицита O_2 (увеличение кровотока за счет лучшей работы сердца и усиление экстракции O_2 из гемоглобина).

Перфторуглеродный препарат фторэмульсия III (перфторан-плюс), 20 % эмульсия перфторуглеродов, разрешен к клиническим испытаниям согласно Временной Фармакопейной статьи 42–3410–99, выписке из протокола № 4 от 27.05.1999 г. заседания Фармакологического комитета МЗ РФ.

Препарат фторэмульсия III имеет аналогичный состав по ингредиентам с известным препаратом перфторан, но отличается по коллоидно-химическим, физико-химическим, медико-биологическим свойствам и технологии получения наноразмерной эмульсии:

1. готовая лекарственная форма препарата фторэмульсия III стерилизуется методом стерилизационной динамической фильтрации, в отличие от препарата перфторан, который не стерилизуется, что подчеркивает высокий технологический уровень получения препарата фторэмульсия III и повышает безопасность клинического применения;

2. готовая лекарственная форма препарата фторэмульсия III депирогенизируется с помощью активированного угля, в отличие от препарата перфторан, что улучшает медико-биологические свойства и подчеркивает высокий технологический уровень получения препарата;

3. в препарате фторан все исходное сырье (перфторуглероды, проксанол, солевая композиция и инъекционная вода) проходят специальную доклиническую очистку с помощью активированного угля, в отличие от препарата перфторан, что улучшает медико-биологические свойства нового препарата;

4. в препарате фторэмульсия III сужены количественные параметры входящих в его состав ингредиентов по сравнению с препаратом перфторан, что улучшает медико-биологические свойства и подчеркивает высокий технологический уровень получения нового препарата;

5. технологические изменения и уникальное дезинтеграционное оборудование позволили получить в препарате фторэмульсия III более предпочтительный средний размер частиц 0,03 – 0,10 мкм, по сравнению с препаратом перфторан, в котором средний размер частиц больше и составляет 0,03 – 0,15 мкм, что увеличивает седиментационную и агрегативную устойчивость нового препарата и уменьшает количество побочных реакций;

6. технологические изменения и динамическая ультрафильтрация позволили убрать из препарата фторэмульсия III крупнодисперсные частицы, размер которых выше 0,22 мкм, по сравнению с препаратом перфторан, в котором имеются крупнодисперсные частицы с размером более 0,3 мкм, что способствует улучшению реологических свойств нового препарата и уменьшает количество побочных реакций;

7. препарат фторэмульсия III готовится по улучшенной и модифицированной технологии гомогенизации на дезинтеграторах сверхвысокого давления второго поколения:

7.1. улучшена гомогенизационная камера эмульгации перфторуглеродной эмульсии, что способствует более быстрому получению наноразмерного уровня частиц эмульсии в новом препарате;

7.2. повышены требования к параметрам гомогенизации (давление, температура, время, концентрация), что способствует получению в новом препарате наночастиц перфторуглеродной эмульсии монодисперсного характера.

7.3. разработана опытно-промышленная технология получения крупных клинических партий перфторуглеродной эмульсий ареактогенного характера;

8. технологические новшества и уникальное дезинтеграционное оборудование способствуют значительному улучшению коллоидно-химических и физико-химических характеристик перфторуглеродного препарата фторэмульсия III, что позволяет размораживать готовую лекарственную форму нового препарата при высоких температурах (до + 90 °С) в течение нескольких минут, по сравнению с препаратом перфторан, который размораживается в течение нескольких часов (5 – 6 ч) при комнатной температуре, это преимущество становится ключевым фактором в оказании экстренной помощи пациентам в медицине катастроф.

Клинические исследования нового перфторуглеродного кровезамещающего препарата фторэмульсия III, проведенные в Центральном военном клиническом госпитале им. В. П. Мандрыка и МНТК “Микрохирургия глаза” им. С. Н. Федорова, показали высокую специфическую эффективность и безопасность этого препарата.

Состав перфторуглеродного кровезамещающего препарата фторэмульсия III:

Перфтордекалин, г (ТУ 95-1233–92)	13,0
Перфторметилциклогексилпиперидин, г (ТУ 6-00209409-004–93)	6,5
Проксанол-268, г (ТУ 6-14-14-164–87)	4,0
Натрия хлорид, г (ФС 42-2572-95)	0,6
Калия хлорид, г (ГФ X, с. 362)	0,039
Магния хлорид, г (ГОСТ 4209–77, х.ч.)	0,019
Натрия гидрокарбонат, г (ГФ X, с. 430; ГОСТ 4201–79, х.ч.)	0,065
Натрия гидрофосфат, г (ГОСТ 245–76, ч.д.а.)	0,02
Глюкоза, г (ФС 42-2419-86)	0,2
Вода для инъекции, мл (ФС 42-2620-97)	до 100

Физико-химические и биологические свойства перфторуглеродного препарата фторэмульсия III:

Содержание ионов фтора, М	< 10 – 5
Средний размер частиц, мкм	0,03 – 0,08
Осмотическое давление, мОсм	280 – 310
Вязкость, сП	2,5
pH	7,3 – 7,7
Растворимость O ₂ , об. %	≈ 7,0

(при pO₂ = 760 мм рт. ст., t — 20 °С)

Растворимость CO₂, об. %

≈ 60

(при pCO₂ = 760 мм рт. ст., t — 20 °С)

Стерилизация динамической ультрафильтрацией

стерильно

ЛД₅₀, мл/кг

136

Линейные размеры частиц перфторуглеродного препарата фторэмульсия III:

Диаметр частицы, м	5 · 10 ⁻⁸
Площадь частицы, м ²	7,8 · 10 ⁻¹⁵
Объем частицы, м ³	6,54 · 10 ⁻²³
Масса частицы, г	1,3 · 10 ⁻¹⁶
Количество частиц в 1 л 20 % эмульсии	1,53 · 10 ¹⁸
Общая площадь частиц в 1 л 20 % эмульсии, м ²	12000

Клинические испытания в Центральном военном клиническом госпитале им. В. П. Мандрыка

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 (фторэмульсия III) 20 % эмульсии перфторуглеродов.

Испытания проводили на 32 больных хирургического профиля. Средний возраст составлял 64,2 года. В 1-й опытной группе основную часть больных (24 человека) составляли пациенты с интраоперационной кровопотерей при выполнении сложных оперативных вмешательств на органах брюшной полости. Во 2-ю опытную группу вошли больные с желудочно-кишечными кровотечениями (6 человек), у которых препарат применяли в комплексной гемостатической терапии.

3-ю опытную группу составляли 2 больных, которым инфузию препарата 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 1 больного, преследуя при этом следующие цели: увеличение ОЦК; улучшение микроциркуляции крови; повышение кислородной емкости крови; улучшение газотранспортной функции крови в условиях постгеморрагической анемии; устранение гипоксии органов у больных с тяжелой формой сопутствующих патологий (хронические неспецифические заболевания легких и др.).

Результаты клинического испытания препарата фторэмульсия III выявили его хорошую клиническую эффективность. В большинстве случаев применения препарата у больных 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 1 случае выявлена незначительная побочная реакция на препарат (озноб, тахикардия, гипертензия и гиперемия), после прекращения инфузии состояние больного с острым кишечным кровотечением нормализовалось.

При оценке действия препарата фторэмульсия III, как средства с газотранспортными свойствами, оценивали именно такие показатели газопереноса как Hb , pO_2 , sO_2 , измеренные до и после операции. Как показали исследования, инфузия фторэмульсии III во время хирургического вмешательства даже в небольших дозах 200 – 600 мл вызывала у пациентов положительные изменения в гемостазе и кислотно-щелочном состоянии крови. Во всех без исключения случаях после инфузии нового препарата даже на фоне снижения гемоглобина отмечено увеличение напряжения кислорода свыше 40 % и повышения sO_2 . Что отчетливо подтверждает газотранспортные свойства испытуемого препарата.

Отдача кислорода в перфторуглеродном препарате фторэмульсия III 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.

В контрольной группе с применением традиционных кровезаменителей, 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

20 % перфторуглеродный препарат фторэмульсия III при $pO_2 = 760$ мм рт. ст. растворяет около 7 об. % кислорода, то традиционные препараты при тех же условиях растворяют кислород на уровне воды, около 2,3 об. %, что почти в 3 раза ниже. При этом необходимо учитывать, что фторэмульсия III значительно улучшает реологические свойства крови и ее вязкость, что соответственно ведет к повышению динамической кислородной емкости крови.

Другим фактором в обеспечении организма кислородом является субмикронный размер частиц новой эмульсии. 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 фторэмульсия III значительно выше, чем у эритроцитов, за счет большей поверхности для газообмена у эмульсии. Известно, что вся поверхность для газообмена у эритроцитов крови составляет около 3500 м², а поверхность для газообмена всего лишь 1 флакона (400 мл) фторэмульсия III составляет 4800 м², что значительно больше поверхности эритроцитов. Это очень существенный фактор. Поэтому доставка необходимого количества кислорода тканям при введении препарата фторэмульсия III удовлетворяет метаболические потребности организма, о чем свидетельствовали такие показатели, как отсутствие тахикардии, стабильный pH и положительная гемодинамика у больных во время испытаний препарата.

Таким образом, на фоне снижения кислородной емкости крови в результате кровопотери, благодаря кислородтранспортным функциям препарата фторэмульсия III у всех пациентов 1-й опытной группы происходило существенное улучшение кислородного режима, что свидетельствует о наличии газотранспортных свойств у перфторуглеродного кровезаменителя фторэмульсия III.

Использование нового препарата в комплексном консервативном лечении больных во 2-й опытной группе (с желудочно-кишечным консервативным лечением) позволило добиться стабилизации систолического артериального давления и центрального венозного давления у 4 больных с эрозиями и острыми язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненными кровотечением, 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 (фторэмульсия III) не производилась подача кислорода в легкие, так как искусственная вентиляция легких (ИВЛ) не использовалась.

Клинические испытания модифицированного препарата фторэмульсия III выявили следующие положительные свойства: низкая вязкость препарата (в 2 раза по сравнению с кровью); большая сорбционная повер-

хность 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-й опытной группе больных, способствовало уменьшению отека ткани, улучшению микроциркуляции и устранению гипоксии органов у больных с тяжелой формой сопутствующих патологий.

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

Кроме этого фторэмульсия III увеличивает объем циркулирующей крови и повышает ее кислородную емкость, при этом, как показали испытания, улучшается метаболизм на уровне тканей, улучшается периферическая циркуляция и центральная гемодинамика, снижается расход донорской крови. Что касается донорской крови, необходимо выделить следующие преимущества перфторуглеродного препарата фторэмульсия III перед кровью, тем более, что расход донорской крови, как показали испытания, при использовании новой эмульсии уменьшался почти в 2 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 может быть успешно использован в военно-полевой хирургии при локальных военных конфликтах.

Таким образом, проведенные клинические испытания препарата с газотранспортной функцией фторэмульсия III 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 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, получавших фторэмульсию III, протекал без осложнений, что, по-видимому, связано с устранением гипоксии и благоприятным газотранспортным действием препарата на процессы оксигенации тканей.

В заключение необходимо отметить низкое количество (всего 3 %) побочных реакций у больных при использовании этого сложного модифицированного перфторуглеродного препарата. Из литературных данных известно, что реактогенность перфторуглеродных эмульсий первого поколения во многом является негативным фактором, затрудняющим широкое клиническое применение перфторуглеродных кровезаменителей. Однако фторэмульсия III, новый перфторуглеродный препарат, как показали испытания, лишен этих недостатков и является безопасным с точки зрения возникновения каких-либо аллергических и тем более анафи-

лактоидных реакций. Внутривенное введение фторэмульсии III без какой-либо фармакологической защиты больного от побочных реакций способствует уверенному использованию перспективного кровезаменителя, по-видимому, II поколения, в различных по своему уровню и оснащению клиниках и медицинских учреждениях. Препарат фторэмульсия III пригоден к серийному производству.

Клинические испытания в МНТК “Микрохирургия глаза” им. С. Н. Федорова

В 1999 г. согласно постановлению Фармакологического комитета Министерства здравоохранения РФ (выписка из протокола № 4 от 27.05.1999 г.) на проведение клинических испытаний в условиях МНТК “Микрохирургия глаза” им. С. Н. Федорова начаты клинические исследования препарата фторэмульсия III (перфторан-плюс) на взрослых пациентах. Исследования проводили на 30 больных.

Целью клинических испытаний являлось изучение эффективности препарата фторэмульсия III при лечении тяжелых форм офтальмопатологии; изучение переносимости или степени реактогенности (побочных реакций) нового препарата; сравнение препаратов фторэмульсия III и перфторан по вышеуказанным признакам. Прежде чем перейти к описанию клинических испытаний улучшенного препарата фторэмульсия III, необходимо остановиться на клиническом применении аналогичного препарата перфторан.

В МНТК “Микрохирургия глаза” разработана методика применения перфторуглеродных препаратов (перфторана и фторэмульсии III) у пациентов с офтальмопатологией в условиях нормоволемии [6]. Показания к применению: гемофтальм, гифема, субретинальное и ретинальное кровоизлияние, оперированная отслойка сетчатки с низкими зрительными функциями, частичная атрофия зрительного нерва, макулодистрофия, увеиты различной этиологии, травмы глаза, диабетическая ретинопатия, болезнь трансплантага роговицы. В МНТК “Микрохирургия глаза” лечение препаратом перфторан проводили только в стационарных условиях.

Переливание препарата перфторан осуществляли в условиях реанимационной или послеоперационной палаты, оснащенной подводкой кислорода. Трансфузию выполняли врач-офтальмолог или анестезиолог и медсестра-анестезистка. В МНТК “Микрохирургия глаза” препарат перфторан переливается пациентам по единой методике.

Первый этап — “премедикация” — за 15–20 мин до трансфузии внутривенно вводится раствор реланиума 1,0 мл, раствор гидрокортизона 65 мг. После премедикации пациент начинает дышать увлажненным кислородом эндозально через катетер в потоке 6 л/мин. Подача кислорода осуществляется в течение всей трансфузии. Второй этап — “3 биологические пробы”. Во время каждой биопробы вводят по 10 мл перфторана со скоростью 10 капель/мин одномоментно. Интервал между биопробами составляет 8–10 мин. Третий этап — “трансфузия” — начинается основное переливание препарата перфторан со скоростью 40 капель/мин. При отсутствии побочных ре-

акций со стороны организма пациента через 20 – 30 мин, скорость переливания увеличивается до 60 капель/мин. Курс лечения включает двукратное переливание препарата по 100 мл дважды с интервалом через 1 – 3 дня.

Во время трансфузии эмульсии перфторан у пациентов отмечаются различные проявления побочных (негативных) реакции со стороны организма разной степени тяжести: ощущение распирания, жара в голове, ощущение жара во всем теле, затруднение дыхания, чувство сдавливания грудной клетки, боль за грудиной, першение в горле, кашель сухой или влажный, боль в животе, боль в спине, крапивница, чувство онемения пальцев рук, ног; повышение артериального давления, снижение артериального давления, нарушение ритма сердечной деятельности.

Все указанные проявления (кроме повышения или снижения артериального давления) 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 3 степеней может характеризоваться присутствием нескольких симптомов из перечисленных. 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 раствора гидрокортизона 65 мг. Если проявления реакции удастся купировать, то через 15 – 20 мин трансфузия перфторана продолжается. Такая ситуация расценивается как реакция 1 степени.

– при отсутствии эффекта к проведенному лечению добавляется внутривенное введение антигистаминных препаратов — раствор тавегила 2,0 мл или раствор супрастина 1,0 мл. 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 реакции бывают 2 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.

МНТК “Микрохирургия глаза” применяет препарат перфторан с 1993 г. (согласно решению Фармкомитета МЗ). 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 гг. 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).

В 1999 – 2000 гг. в МНТК “Микрохирургия глаза” начались клинические испытания улучшенного по физико-химическим и медико-биологическим свойствам препарата фторэмульсия III. Лабораторией-производителем было представлено несколько серий препарата фторэмульсия III. Испытания проводили на 30 пациентах в возрасте от 17 до 45 лет. Все пациенты были с тяжелыми заболеваниями глазного яблока и распределялись следующим образом: посттравматический увеит — 6 пациентов; кровоизлияния в различные отделы глазного яблока — 7 пациентов; дистрофические заболевания сетчатки на фоне миопии высокой степени — 12 пациентов; диабетическая ретинопатия на фоне инсулино-зависимого диабета — 2 пациента; частичная атрофия зрительного нерва — 3 пациента.

Испытания выявили высокую клиническую эффективность нового препарата фторэмульсия III. У пациентов с посттравматическими увеитами 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, что в немалой степени уменьшает 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. Острота зрения повысилась (от движения руки у лица до 0,3). Невысокое зрение 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 эмульсии фторан также было эффективным. У 2 паци-

ентов удалось остановить снижение зрения и добиться стабилизации зрительных функций. У 1 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 фторэмульсия III по сравнению с препаратом перфторан несколько лучше и связана, по-видимому, с улучшенными медико-биологическими и физико-химическими свойствами препарата фторэмульсия III.

Таким образом, препарат фторэмульсия III является высокоэффективным средством в лечении тяжелых поражений глаза, а в некоторых случаях у инкурабельных больных.

Оценка реактогенности препарата фторэмульсия III

На начальном этапе испытаний (5 пациентов) лечение фторэмульсией III проводили по методике, разработанной для предыдущего препарата перфторан. Однако переносимость препарата фторэмульсия III была настолько хорошей, что было решено в дальнейшем отказаться от премедикации, при этом соблюдалась только этапность трансфузии.

Побочных реакций при введении препарата фторэмульсия III 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 выраженными 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 фторэмульсия III. Считаю 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 фторэмульсия III является низко реактогенным фармакологическим средством, при этом количество побочных реакций не превышает 6,6 %.

Клинические испытания нового препарата фторэмульсия III выявили его высокую эффективность.

При этом отмечено некоторое преимущество фторэмульсии III в лечебном действии, по сравнению с предыдущим препаратом перфторан. Однако главным преимущественным фактором в сравнительном анализе 2 перфторуглеродных кровезаменителей является низкая степень побочных реакций — до 6,6 % у препарата фторэмульсия III, по сравнению с препаратом перфторан, где количество побочных реакций достигало 26,3 – 30,6 %. Низкая реактогенность (в 4–5 раз) технологически модифицированного препарата фторэмульсия III и его высокая клиническая эффективность делает его применение достаточно безопасным, без риска получения тяжелых побочных реакций. Это позволяет использовать препарат фторэмульсия III даже в амбулаторных условиях и таким образом сокращает сроки выздоровления, что может принести не только хороший клинический, но и экономический эффект. Внутривенное введение фторэмульсии III без предварительной фармакологической подготовки пациентов почти полностью исключает воздействие десенсибилизирующих и седативных средств на пациентов, что способствует уверенному использованию препарата в различных медучреждениях и делает его более доступным для широкого клинического применения. Фторэмульсия III может быть рекомендована к серийному производству и широкому применению в клинической практике, как в стационарных, так и в амбулаторных условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. И. Н. Кузнецова, К. А. Гербут, Л. Я. Лягушкина, *Физиол. журн.*, **LXXII**(2), 231 – 238 (1986).
2. И. Н. Кузнецова, К. А. Гербут, *Гематол. и трансфузиол.*, № 7, 36 – 40 (1987).
3. С. И. Воробьев, *Автореф. дис. канд. биол. наук*, Москва (1990).
4. С. И. Воробьев, *Автореф. дис. док. биол. наук*, Москва (1994).
5. И. Н. Кузнецова, *Автореф. дис. док. биол. наук*, Пущино (1999).
6. О. М. Моисеенко, В. А. Средняков, В. Д. Захаров и др., *Офтальмохирургия*, № 4, 30 – 37 (2001).

Поступила 05.04.06

COLLOID-CHEMICAL AND MEDICO-BIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE PERFLUOROCARBON FTOREMULSION III

S. I. Vorob'ev^{1,2}, O. M. Moiseenko³, B. L. Belyaev⁴, V. A. Srednyakov³, Y. Y. Luzganov⁵, and M. M. Ignatova¹

¹ Lomonosov State Academy of Fine Chemical Technology, Moscow, Russia

² Laboratory of Biological and Physico-Chemical Studies of Perfluororganic Compounds; Russian Academy of Natural Sciences, Moscow, Russia

³ Fedorov Institute of Eye Microsurgery, Moscow, Russia;

⁴ Mandryka Central Military Hospital, Moscow, Russia;

⁵ Central State Hospital, Moscow, Russia

Ftoremulsion III (Perftoran Plus), a perfluorocarbon preparation of the new generation representing a 20% emulsion intended to substitute for donor blood, has been approved for clinical tests (Temporal Pharmacopeial Article No. 42-3410-99, established 27.05.1999 at the meeting of the Pharmacological Committee, Ministry of Public Health, Russian Federation). Ftoremulsion III has the same composition as Perftoran, but its physicochemical and medico-biological characteristics, as well as production technology, are different. The results of clinical investigations showed that Ftoremulsion III is an effective and safe blood substitute that leads to a reduced number of side reactions (6–10% as compared to 20–30% for Perftoran). Used even in small doses, Ftoremulsion III favors an increase in the blood saturation with oxygen, reduces the consumption of donor blood, and decreases the frequency of hemotransfusion-related complications.

Key words: perfluorocarbon emulsion.