

ПЕРФТОРАН

**Красноярский
государственный
медицинский
университет
им.проф. В.Ф.
Войно-Ясенецкого**

Красноярск 2012г.



История открытия «голубой крови» --- Перфторана.

- Кнунянц открыл (1949 год) реакцию присоединения фтористого водорода к окиси этилена, положив начало в СССР работам в области химии фторорганических соединений. Совместно с А.В. Фокиным выполнил (с конца 1940-х) комплекс работ, охватывающих вопросы синтеза фторорганических соединений. В 1952 году Кнунянц приступил к исследованиям фторолефинов, в результате которых установил электроноамфотерный характер двойной связи в их молекулах, синтезировал (1960 год) нитро-, amino-, сульфо- и алкоксипроизводные различных фторорганических соединений, разработал электрохимический метод парциального введения атомов фтора в органические молекулы, с помощью которого получил фторбензол, фтор- и дифторнафталины, фторированные циклоалкадиены и циклоалкадиеноны.

Медицинский мир разделился на два лагеря. **Первый**: переливание донорской крови приносит больше вреда, чем пользы. **Второй**: донорская кровь необходима, она - основное средство спасения жизни пострадавших.

Ни один конгресс или симпозиум по трансфузиологии, хирургии или реаниматологии не обошелся без обсуждения этой проблемы.

И все-таки: Донорская кровь - поцелуй смерти или дар жизни?

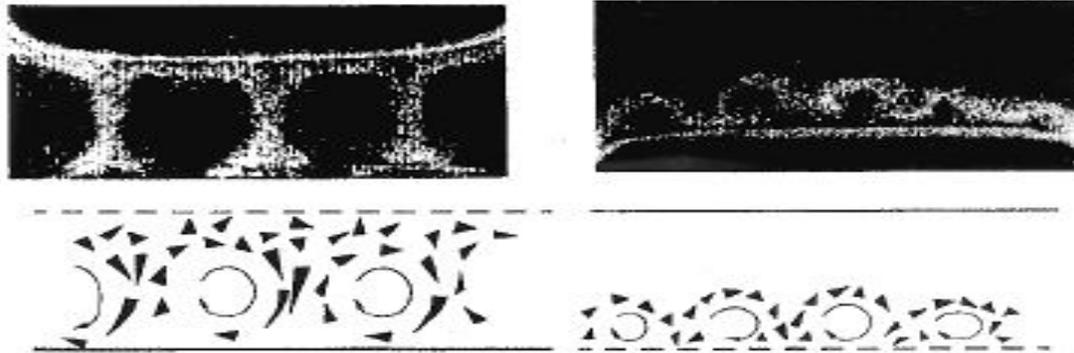
- "Чаша весов" склоняется в пользу первого утверждения. Главным аргументом в споре служит уже не только угроза переноса с донорской кровью многочисленных инфекций (СПИДа, вирусного гепатита, цитомегаловирусов, малярии, герпеса, вируса Эпштейна-Бара и многих других), но и реакции реципиентов на ее введение. Непрерывное открытие новых, ранее неизвестных инфекций, иммунологические проблемы совместимости (переливание крови - аналогично пересадке органов) и религиозные ограничения, запрещающие переливание человеку чужой крови, препятствует использованию донорской крови.
- Кроме того многочисленные техногенные катастрофы и локальные военные конфликты, когда возникает дефицит времени на определение групповой совместимости и необходимо сразу большое количество крови, требуют создания полноценных искусственных кровезаменителей.

В 1962г. Ж. Килстра (J.A. Kylstra) с соавторами опубликовал статью "Мышь как рыба", в которой показал, что мышь может оставаться живой, будучи погруженной в физиологический раствор, который под повышенным давлением насыщается кислородом. Четыре года спустя Л.Кларк (L. Clark) и Ф. Голлан (F. Gollan) обнаружили, что такой эффект можно получить при нормальном атмосферном давлении, если вместо воды применить жидкий **перфторуглерод**. Как бывает при утоплении, легкие наполняются жидкостью, но, к великому удивлению, грызун продолжает дышать. В опытах Кларка крыса дышала до 10 мин. Затем ее вынимали, удаляли жидкость, после чего она жила несколько дней. Кларк считал, что крысы погибали от воспаления легких. У нас этот эксперимент был повторен на мышах.

Мышь погружена в жидкий перфторуглерод, насыщаемый при атмосферном давлении и при комнатной температуре кислородом из воздуха. Поглощаемый из перфторуглерода кислород позволяет ей оставаться живой, находясь под слоем жидкости.



В начале 80-х годов провели эксперимент со свободноплавающими инфузориями - тетрахименами (*Tetrahymena pyriformis*).



Биоконвекция потребляющих кислород инфузорий в кювете толщиной 1,5 мм и высотой 6 мм; фотография потоков движения инфузорий (вверху) и схема движения (внизу): а - в открытой сверху кювете; б - в кювете, перевернутой и помещенной в стакан с перфторуглеродом, через слой которого кислород поступает в кювету снизу.

Инфузории дышат кислородом, растворенным в перфторуглероде, и не поднимаются вверх для "глотка" воздуха.

- В нашей стране приступить к исследованиям в области перфторуглеродных кровезаменителей стало возможным в 70-ых годах, когда созданная под научным руководством академика И.Л. Кнунянца фторная промышленность начала искать медицинские приложения своей продукции. Военных прежде всего интересовал кровезамещающий препарат, который можно применять в условиях полевых госпиталей. Работы были засекречены, но не увенчались успехом, т.к. разработчики пошли по пути повторения японского препарата флюозол, воспроизведя его со всеми недостатками.
- Идея формирования открытой крупномасштабной междисциплинарной программы с привлечением специалистов разного профиля, в частности биофизиков, принадлежала Ф.Ф. Белоярцеву. Под его влиянием в 1979 году в Научном центре биологических исследований в г.Пущино было проведено первое организационное совещание, на котором была подготовлена программа совместных исследований почти 40 академических и отраслевых предприятий. 10 апреля 1979 года проект программы "Перфторуглероды в биологии и медицине" был доложен на Президиуме Академии наук СССР, который констатировал важность этих исследований и поручил И.Л. Кнунянцу, Ф.Ф.Белоярцеву, подготовить предложения для Правительства СССР, реализация программы "Перфторуглероды в биологии и медицине (1980-1985 в конечном итоге привела к созданию препарата. К сожалению, И.Л. Кнунянц, Ф.Ф. Белоярцев ушли из жизни, начав исследования, но не увидев их результат".

На этом история открытия фторуглеродистых соединений не кончается...

ПЕРФТОРАН -- «Голубая кровь» профессора Ф. Ф. Белоярцева.



- К концу 1983 года препарат был готов к клиническим испытаниям. Он представлял собой жидкость голубоватого цвета – отсюда и поэтическое название «голубая кровь» – и обладал помимо многих полезных свойств поистине уникальным: мог доставлять кислород через мельчайшие капилляры. Это было грандиозным открытием, так как при большой потере крови сосуды сжимаются. Без кислорода же сердце, мозг, все жизненно важные органы и ткани погибают. О «русской голубой крови» заговорили как о спасительной панацее для рода человеческого. В аналогичных исследованиях американских и японских исследователей наступил кризис. Подопытные животные после введения препаратов часто погибали от закупорки сосудов. Как решить эту проблему, догадались только наши ученые.
- Белоярцев был поглощен этой работой, тратя невероятные усилия на достижение поставленной цели. «Ребята, мы делаем великое дело, остальное неважно!» – твердил он своим сотрудникам, не догадываясь, что для кого-то это не так.

- В это время в реанимационное отделение Филатовской больницы попала пятилетняя Аня Гришина. Девочка, сбита троллейбусом, была в безнадежном состоянии: множественные переломы, ушибы, разрывы тканей и органов. К тому же в ближайшей больнице, куда Аню доставили после травмы, ей перелили кровь не той группы. Ребенок умирал. Врачи объявили об этом родителям, но те не хотели мириться с неизбежным. Детский хирург, друг Феликса Белоярцева, профессор Михельсон сказал: «Последняя надежда – у Феликса есть какой-то препарат»... Консилиум с участием заместителя Министра здравоохранения, детского хирурга Исакова постановил: «По жизненным показаниям просить профессора Белоярцева» ... Тот услышал просьбу по телефону и тут же примчался в Москву. Он привез две ампулы перфторана.
- После введения первой ампулы состояние девочки улучшилось, но наблюдался странный тремор (дрожь). Решились на введение второй ампулы, причем это решение далось далеко не просто. Девочка выжила.

- Следом за Аней перфторан спас еще 200 солдат в Афганистане.
- Казалось бы, после этого препарату обеспечено великое будущее, а его создателям – премии и почести. На деле все вышло иначе. Против Феликса Белоярцева и его коллег было возбуждено уголовное дело. Их обвинили в том, что они испытывают на людях препарат, еще официально не зарегистрированный Минздравом. В Пущино приехала комиссия из КГБ, «люди в штатском» денно и ночью дежурили в институте и под дверьми квартир разработчиков «голубой крови», устраивали допросы и умело натравливали людей друг на друга. Начались доносы, после чего против Белоярцева был выдвинут ряд абсурдных обвинений – например, в том, что он воровал спирт из лаборатории, продавал его, а на вырученные деньги строил дачу.

- «Белоярцев сильно изменился, вместо веселого, остроумного, энергичного мужчины, окруженного толпой единомышленников видели опустившего руки, разочарованного человека. Последней каплей в этой дикой истории стал обыск на той самой даче, которую якобы построил Феликс на «уворованные» деньги. Она находилась на севере Подмосковья – примерно в 200 километрах от Пущино. Это был старый деревянный домик, в котором безумно занятый работой Белоярцев не бывал уже несколько лет. Он попросил разрешения ехать туда на своей машине. Следом держали путь люди из «органов». После двухчасового обыска, во время которого они, естественно, ничего подозрительного не обнаружили, Феликс попросил разрешения заночевать на даче. Они не возражали. Утром сторож нашел мертвого Феликса Федоровича.
- Коллеги были потрясены гибелью Белоярцева. Генеральному прокурору СССР был подан протест «О доведении до самоубийства профессора Белоярцева». Это была слишком сильная формулировка для прокуратуры, которая сделает все для того, чтобы дискредитировать это заявление. В Пущино вновь приехала «комиссия», которая провела «проверку» и вынесла заключение: Белоярцев покончил с собой «под тяжестью улик».

- Вскоре после смерти Белоярцева уголовное дело было закрыто: ни одна из «жертв» эксперимента не была погублена, наоборот, перфторан для всех оказался единственным спасением. Состав преступления не нашлось.
- Только в конце 80-х «голубую кровь» и доброе имя Феликса Белоярцева было решено реабилитировать. Продолжились разработки препарата, которые долгое время велись в Пущино полуподпольно, на деньги энтузиастов.
- Исследуя перфторан, все время натыкались на сюрпризы. То, что он великолепно заменяет донорскую кровь, было ясно с самого начала. Но, как и всякий препарат, перфторан имеет побочные действия. Например, на какое-то время он оседает в печени. Считали, что это существенный недостаток, но потом оказалось, что с помощью перфторуглеродов в печени происходит синтез определенных химических веществ, очищающих ее от шлаков, что с успехом можно использовать при лечении цирроза печени, а также гепатитов. Или еще один вариант: при введении больному перфторана, у него возникает озноб – это активизируется иммунная система. Оказывается, перфторан можно использовать в качестве стимулятора иммунной системы, если она ослаблена, и даже лечить СПИД».

У Минздрава не нашлось денег на дальнейшие исследования по перфторану и наше мировое первенство в использовании перфторуглеродов было упущено. Американцы объявили об «открытии», которому на самом деле – два десятилетия.



Перфторан представляет собой перфторуглеродную эмульсию для инфузий, выпускаемую по ФСП 42-0086-3311-02. Перфторан имеет высокую калиброванность - с узким распределением частиц при среднем размере в диапазоне 0.065- 0.07 мкм.

Перфторан - кровезаменитель с газотранспортной функцией, обладающий гемодинамическими, реологическими, мембраностабилизирующими, кардиопротекторными, диуретическими и сорбиционными свойствами. Предназначен для возмещения острой и хронической гиповолемии при травматическом, геморрагическом, ожоговом и ИТШ, черепно-мозговой травме, операционной и п/о гиповолемии; для лечения нарушений микроциркуляции и периферического кровообращения (изменении тканевого метаболизма и газообмена, гнойно-септическом состоянии, инфекции, нарушении мозгового кровообращения, жировой эмболии);

а также применяется при регионарной перфузии, для промывания гнойных ран брюшной и других полостей; для противоишемической защиты донорских органов (предварительная подготовка донора и реципиента).

- **Состав, физико-химические и биологические свойства Перфторана**

- **Состав и физико-химические свойства**

Перфторана отражены в таблице 1, а биологические эффекты представлены на рисунке 1.

- .

Состав		Физико-химические свойства	
перфтордекалин	13 г	Содержание ионов фтора	$6,10^{-5}$ М
Перфторметилциклогексилпепиреидин ($M_w=595$ Д)	6,5	Средний размер частиц	0,003-0,15 мкм
Проксанол ($M_k=8000$ Д, ПОПР 20%)	4 г	Осмотичность	280-340 Мосм
	0,6 г	Вязкость	2,5-3,0 СП
Натрия хлорид	0,019г	РН	7,2-8,0
Магния хлорид	0,065г	Растворимость O_2	
Натрия гидрокарбонат	0,02г	($pO_2=760$ мм рт.ст., $t=20^\circ\text{C}$)	7,0 об %
Натрия гидрофосфат	0,2г	Растворимость CO_2	
Глюкоза	100мл		60,0 об %
Вода для инъекций		($pCO_2=760$ мм рт.ст., $t=20^\circ\text{C}$)	

Основой газотранспорта в Перфторане является перфтордекалин (ПФД) и перфторметилциклогексилпиперидин (ПФМЦП) в соотношении 2:1.

- Проксанол, включенный в состав Перфторана в качестве стабилизатора ПФОС, улучшает микроциркуляцию, увеличивает текучесть крови, взаимодействует с гидрофобными участками мембранных белков, обратимо угнетает кальциевый ток сердечных клеток, что способствует большей сохранности миокарда при критических состояниях.
- В целом способность ПФОС к газотранспорту, по сравнению с натуральной кровью, недостаточно велика. Однако скорость реакции растворения и выделения кислорода в ПФОС в несколько раз выше, чем у гемоглобина. Так, у гемоглобина при $pH = 6,8$ $t=25^{\circ}C$ эта реакция протекает за 200-250 мсек, а в ПФОС за 14-26 мсек. Кислородная емкость перфторана в 2,5 раза меньше, чем емкость крови, но его вклад в состояние газового баланса кровь–ткань обеспечивается более полным извлечением O_2 из Hb эр-ов, ускоренной диффузией кислорода в ткани и увеличением относительной доли потребляемого кислорода. Вместе с тем под влиянием эмульсий ПФОС увеличивается вымывание CO_2 из тканей и ее транспорт легкими. **Причина данного явления состоит в изменении общего массопереноса газов крови и увеличении константы диффузии Крога (табл.2).**

Таблица 2

Некоторые показатели газопереноса и растворения кислорода

при в/в введении Перфторана в дозе 10 мл/кг

(по С.И. Давыдовскому, 1996)

Компоненты	Растворимость O ₂	Константы диффузии Круга для O ₂	Скорость оксигенации (мсек)	Поверхность газообмена (м ²)
Эритроциты		—	200-250	3500
Плазма	98,21	5,3 · 10 ⁻⁵	-----	-----
ПФОС	1,29	4,4 · 10 ^{-4**}	14-26***	45000****
	0,50*			

* – увеличение физически растворенного O₂ на 1/3;

** – увеличение массопереноса за счет ускоренной диффузии;

*** – увеличение скорости насыщения O₂;

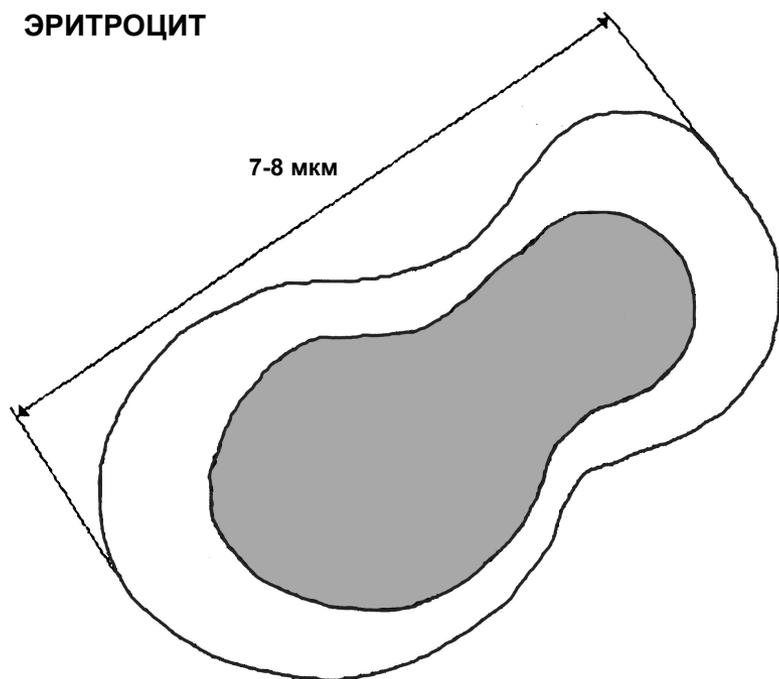
**** – увеличение процесса переноса O₂ за счет большей поверхности газообмена.

- Субмикронный размер частиц эмульсии Перфторана обеспечивает их проникновение даже в те участки ткани, куда не может проникнуть эритроцит, размеры которого в 50-70 раз больше (рис.2). Таким образом увеличивается полезная площадь капиллярного массообмена и обеспечивается снабжение кислородом тканей с плохим кровообращением. Как видно, Перфторан включает резервы 3 уровней транспорта кислорода, а одновременное проведение оксигенотерапии повышает и резервы вентиляции.
- Время циркуляции перфторана в кровотоке составляет не более трех суток и определяется дисперсией частиц и объемом введенной эмульсии, поверхностно-активным веществом, покрывающим частицы ПФОС.

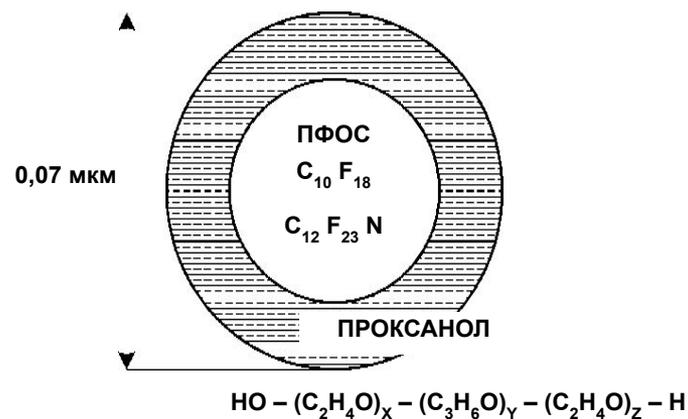
Период полувыведения эмульсии из кровотока составляет около 24 часов.

Выведение Перфторана осуществляется через почки (до 4%), с желчью (до 3%), через легкие (до 93%).

Рис. 2. Схема соотношения по среднему размеру частицы эмульсии Перфторан и эритроцитов (биологические эффекты) (по Воробьеву и соавт., 1996)



ЧАСТИЦА ЭМУЛЬСИИ



- Отмечена кумуляция перфторуглеродов в макро- и микрофагальных системах. Основная масса вакуолизированных микрофагов содержится в селезенке и в печени. В меньшем количестве они определяются в лимфатических узлах, костном мозге, вилочковой железе, легких. Макрофаги образуют гранулемы, которые через 2-3 месяца начинают замещаться лимфоидными клетками. Гранулемы уменьшаются в размерах и замещаются паренхиматозными элементами: в печени – гепатоцитами, в селезенке – лимфоцитами. При полном регрессе гранул в участках их формирования образования соединительной ткани не выявлено. Это обусловлено химической инертностью фторуглеродов и отсутствием повреждающего эффекта при введении их в организм.
- **Перфторан не проявляет канцерогенного, мутагенного и эмбриотоксического действия (в дозе 10мл/кг при ежедневном введении в течение 11 дней).**
- Он имеет самую низкую реактогенность среди всех известных препаратов ПФОС, являясь наиболее монодисперсным и благодаря тому, что диаметр частиц эмульсии не превышает 0,3 мкм.

Принципиальные преимущества Перфторана перед донорской кровью:

- отсутствие необходимости определения групповой совместимости и резус-фактора;
- отсутствие иммунологических реакций;
- исключение опасности заражения вирусным гепатитом, СПИДом и другими инфекционными и вирусными заболеваниями;
- длительная циркуляция в сосудистом русле с сохранением газотранспортной функции;
- отсутствие ухудшения газотранспортных свойств при длительном хранении;
- возможность организации массового производства.

Уровни транспорта кислорода, их компенсаторные резервы и место Перфторана среди медикаментозных методов коррекции

Размеры эмульгированных частиц в различных

перфтороуглеродных эмульсиях

Диаметр частиц (мкм)	Перфторан	Флюозол-ДА 20%	Флюозол-43	Ф-44Е	Ф-46Е	Ф-66Е
менее 0,1	86,5%	53%	65%	56%	66%	77%
0,1-0,2	12,6%	26%	26%	28%	31,5%	22%
0,2-0,3	0,9%	13%	6,5%	14%	2,5%	1%
более 0,3	–	8%	2,5%	2%	–	–
Факт. значения	0,07	0,096	0,086	0,09	0,08	0,06

Показания к применению

Перфторан рекомендуется в качестве плазмозамениителя как противошоковое, противоишемическое и кардиопротекторное средство при:

- острой и хронической гиповолемии (травматический, геморрагический, ожоговый, инфекционно-токсический шок, черепно-мозговая травма, операционная и п/о гиповолемия);
- нарушении микроциркуляции, коронарного, мозгового и периферического кровообращения;
- нарушении тканевого метаболизма и газообмена (внезапная остановка сердца, инфекции, жировая эмболия);
- противоишемической защите донорских органов (предварительная подготовка донора и реципиента);
- операциях на остановленном сердце (использование в аппарате искусственного кровообращения).

Противопоказания к применению

Перфторан противопоказан при гемофилиях, аллергических заболеваниях, коллагенозах. Препарат не следует применять при беременности.

Побочные эффекты

- При введении тест-дозы Перфторана иногда могут наблюдаться аллергические реакции: гиперемия кожи лица, учащение пульса, снижение артериального давления, повышение температуры тела, затруднение дыхания, анафилактические реакции. Эти явления редки и самопроизвольно исчезают через 10-15 минут.

При возникновении реакции на введение:

При выраженной гипотензии:

- Замедлить темп введения препарата;
- Начать параллельно инфузию кристаллоидных растворов в/в или струйно;
- Ввести в/в кортикостероиды, в/м сосудосуживающие;
- При сохраняющейся гипотензии – введение перфторана прекратить, в программу инфузионной терапии включить коллоидные препараты или препараты и компоненты крови;

При анафилактических реакциях:

- Введение препарата прекратить;
- Ввести в/в кортикостероиды, десенсибилизирующие и седативные препараты.

Взаимодействие с другими фармакологическими препаратами

- Перфторан совместим с альбумином, донорской кровью, изотоническим солевым раствором, глюкозой, антибиотиками.
- Препараты, не поддерживающие коллоидно-осмотическое давление (мафусол, полиоксидин) не изменяют биологических и физико-химических свойств Перфторана.
- Кровозаменители, поддерживающие хотя бы в незначительной степени коллоидно-осмотическое давление (полиглюкин, реополиглюкин, гидроксипропилкрахмал), способствуют резкому укрупнению среднего размера частиц эмульсии Перфторан и изменяют ее биологические и физико-химические свойства. Указанные растворы при необходимости следует вводить в другую вену или в ту же, но после окончания инфузии Перфторана.

Дозировка и способ введения препарата

Перфторан – препарат полифункционального действия.

- минимально эффективная доза – 3-5 мл/кг массы тела,
- максимальная доза – 25-30 мл/кг массы тела.

- Перфторан – вводят в/в капельно и струйно. Учитывая индивидуальную чувствительность больного к различным трансфузионным средам, вливание препарата начинают капельно, предварительно проведя биологическую пробу: после введения 3-5 капель и последующих 30 капель препарата необходимо сделать перерыв на 3 минуты.
- **Лечение острой и хронической гиповолемии.** Перфторан вводят в дозе от 5 до 30 мл/кг массы тела. Эффект препарата усиливается при проведении во время и после его инфузии в течение суток оксигенотерапии.
- **Лечение нарушений микроциркуляции, изменений тканевого обмена и метаболизма.** Перфторан вводят капельно в дозе 4-8 мл/кг, максимальная разовая доза 30 мл/кг. Повторное введение препарата допускается в той же дозе до 3 раз с интервалом в 1-4 дня. Максимальная суммарная доза препарата на курс лечения не более 100 мл/кг. Повышение эффекта достигается проведением оксигенотерапии (40-60%) через носовой катетер во время введения препарата.
- **Противоишемическая защита донорских органов.** Перфторан вводят капельно или струйно в дозе 20 мл/кг донору и реципиенту за 2 часа до операции.
- **Операции на остановленном сердце.** Перфторан используется в аппарате искусственного кровообращения как основной дилутант из расчета 10-40 мл/кг массы.

Меры предосторожности

- Точно соблюдать условия хранения и разморозки препарата для поддержания его субмикронной структуры.
- Не допускать укрупнения частиц и выпадения свободной перфторуглеродной фазы (капельки маслянистой прозрачной жидкости на дне флакона). Если после встряхивания на дне флакона остается осадок, препарат не пригоден к употреблению.
- Не вводить в одной системе, в одном шприце, или в одном АИК с декстранами (полиглюкином, реополиглюкином) и препаратами гидроксиэтилкрахмала с молекулярной массой свыше 100000.

Срок годности препарата и рекомендации по хранению

- Перфторан хранится при температуре $+4^{\circ}\text{C}$ – 2 недели, при 18°C – 2 года. Многократная разморозка не изменяет средний размер частиц эмульсии.
- Неправильное хранение и разморозка препарата вызывают укрупнение среднего размера частиц эмульсии. Максимально допустимый средний размер не должен превышать 0,15 мкм (или 150 нм). Рекомендуется самопроизвольная разморозка препарата при комнатной температуре (разрешается 5-кратная разморозка/заморозка). После разморозки препарат необходимо осторожно встряхнуть до полной однородности состава.
- Препарат считается не пригодным к использованию в случаях: расслоения эмульсии (даже после встряхивания), помутнения эмульсии (до молочного цвета), появления осадка (прозрачные маслянистые капли на дне флакона).
- **Запрещается:** размораживать Перфторан при температуре свыше $+30^{\circ}\text{C}$.

Кровопотеря – основное показание к применению Перфторана

- Кровопотеря – состояние организма, возникающее вслед за кровотечением. Кровопотеря считается ведущим компонентом в развитии гиповолемического шока, в основе которого лежит снижение эффективности кровотока на протяжении значительного промежутка времени.

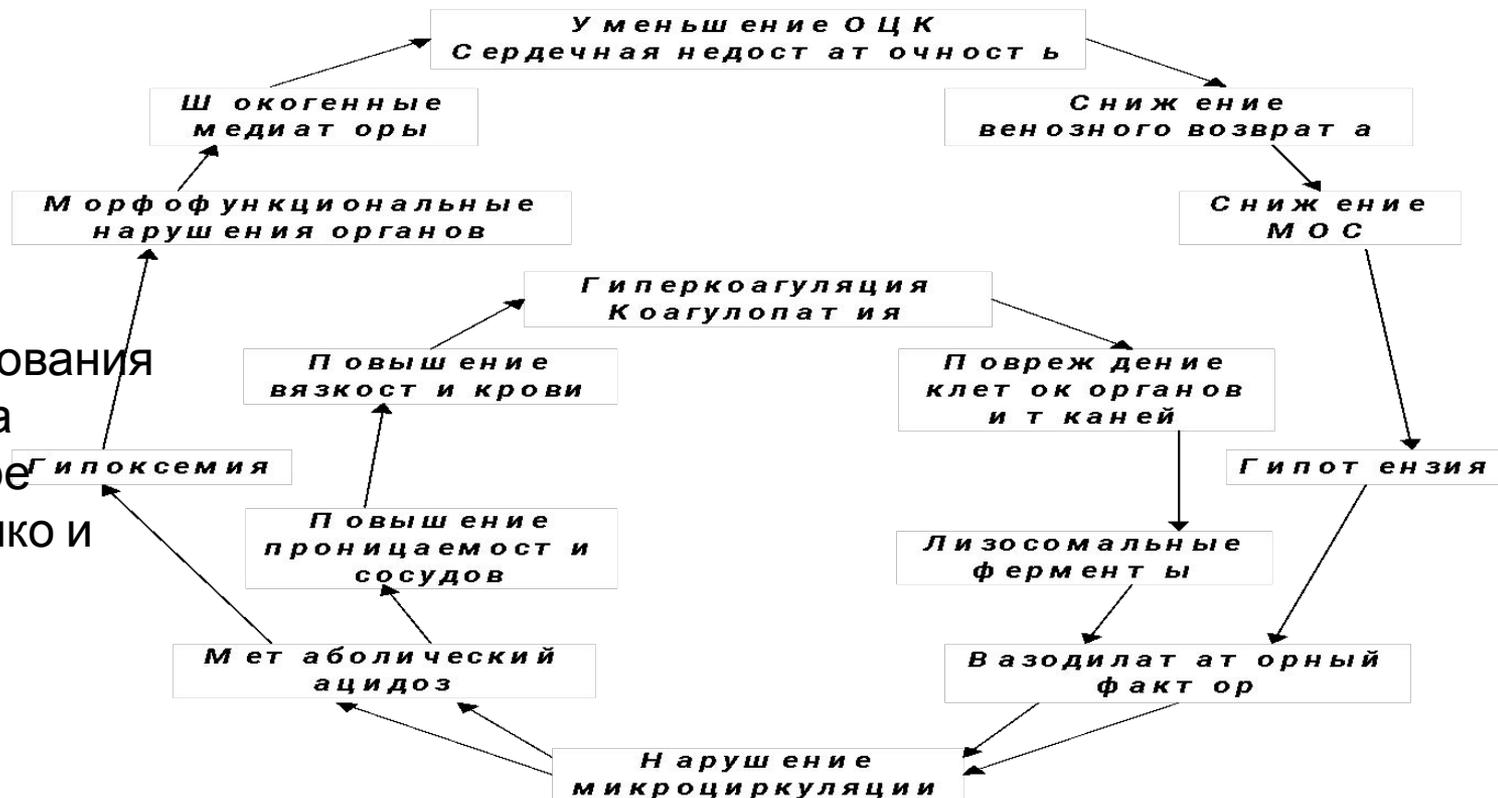


Схема формирования порочного круга при кровопотере (по В.А. Проценко и соавт. 1998г)

Зависимость объема кровопотери от плотности крови и величины Ht

Плотность крови (кг/мл)	Гематокрит (л/л)	Объем кровопотери (мл)
1057-1054	0,44-0,40	до 500
1053-1050	0,38-0,32	1000
1049-1044	0,30-0,22	1500
менее 1044	менее 0,22	более 1500

Наибольшее распространение имеет формула Мооге:

$$\text{КП} = \text{ОЦК}_д \times \frac{\text{Ht}_д - \text{Ht}_ф}{\text{Ht}_д}$$

где КП – кровопотеря;

ОЦК_д – должный объем циркулирующей крови;

Ht_д – должный гематокрит, равный 45% для мужчин и 42% для женщин;

Ht_ф – фактический гематокрит больного.

В этой формуле вместо гематокрита можно использовать показатель гемоглобина, принимая за его должный уровень 150 г/л.

Должный ОЦК рассчитывают, исходя из массы тела пострадавших. Для женщин он равен 60 мл/кг, для мужчин – 70 мл/кг, для беременных женщин – 75 мл/кг.

С целью восполнения дефицита ОЦК используют программы компонентной инфузионно-трансфузионной терапии, позволяющие дифференцированно применять кровь, ее компоненты, кристаллоидные и коллоидные растворы, кровезаменители, что снижает опасность посттрансфузионных осложнений, увеличивает ресурсы трансфузионных сред.

Технология применения Перфторана в терапии кровопотери

Обоснование целесообразности введения

- Препарат уменьшает степень выраженности шока за счет снижения возбуждения таких стрессреализующих систем, как симпатико-адреналовая и гистамино-реактивная. Применение препарата формирует гипердинамический тип кровообращения по гетерометрическому механизму, что позволяет сохранить энергетические резервы миокарда. Под влиянием Перфторана нормализуется повышенное периферическое сосудистое сопротивление, улучшается микроциркуляция, что на фоне кровопотери обеспечивает защиту от гипоксии таких жизненноважных органов, как печень, почки, ГМ. Доказательством органопротекторного влияния препарата является снижение цитолитических ферментов и увеличение диуреза. В случае оперативного вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта, одновременно нормализуется кровообращение вокруг раны, происходит активная васкуляризация зоны анастомоза в ранние сроки после операции, что придает репаративному процессу физиологическую направленность.

Принципиально важным является не только газотранспортная функция Перфторана, но и способность его, в случаях введения при кровотечении, улучшать собственные газотранспортные свойства эритроцитов за счет мембранопротекторного действия, увеличения кислородной емкости гемоглобина, облегчения его диссоциации и др.

Показания к применению

а) Перфторан, как компонент инфузионно-трансфузионной терапии, целесообразно использовать со второго уровня кровезамещения, исходя из пятиуровневой трансфузионной схемы П.Г.Брюсова (1997).

Дозы применения Перфторана в зависимости от уровня кровезамещения

Уровень кровезамещения	Величина кровопотери	Общий объем трансфузий (в % к величине кровопотери)	Доза Перфторана
I	до 10	200-300	Не показан
II	до 20	200	2-4 мл/кг массы тела
III	21-40	180	4-7 мл/кг массы тела
IV	41-70	170	7-10 мл/кг массы тела
V	71-100	150	10-15 мл/кг массы тела

- б) Препарат назначается в дозе от 4 до 15 мл/кг массы тела на догоспитальном этапе до остановки кровотечения хирургическими методами.
- в) Перфторан может быть введен после остановки кровотечения в интра- и послеоперационном периодах.

Техника введения:

- после размораживания при комнатной температуре оценить препарат на пригодность к использованию;
- вводить через отдельную систему, по которой предварительно не вводили коллоидные растворы;
- обязательна биологическая проба перед введением расчетной дозы;
- расчетную дозу вводят под контролем показателей артериального давления;
- обычная скорость введения расчетной дозы не должна превышать 60 капель/мин во избежание быстрого раскрытия сосудистого русла и обусловленной этим гипотонии;
- при наличии профузного кровотечения после отрицательной биологической пробы доза может быть введена в/в струйно.

Противопоказания:

- анафилактоидная реакция при проведении биологической пробы;
- беременность;
- гемофилия;
- неостановленное хирургическими методами маточное кровотечение в родах.

Осложнения

а) резко выраженная гипотония:

- замедлить темп введения;
- начать внутривенное введение дофамина со скоростью 5-10 мкг/мин;
- внутривенно ввести кортикостероиды (30 мг по преднизолону);
- при сохраняющейся гипотензии прекратить введение препарата.

б) анафилактоидная реакция:

- прекратить введение препарата;
- внутривенно ввести вазоактивные и инотропные средства типа дофамина (5-10 мкг/мин);
- кортикостероиды (60-90 мг по преднизолону);
- антигистаминные препараты;
- седативные средства при психомоторном возбуждении.

Примечание

- препарат вводится дополнительно к инфузионно-трансфузионным растворам, указанным;
- эффективность Перфторана возрастает при проведении оксигенотерапии с содержанием 40-60% кислорода во вдыхаемой смеси во время введения препарата и в течение 24 часов после него или с последующим проведением сеансов ГБО (0,8-1,25 АТА) в течение 1,5 часов.

Резюме

- Использование Перфторана при лечении кровопотери дает возможность только при желудочно-кишечных кровотечениях снизить общую летальность на 5-8,5%, уменьшить частоту послеоперационных осложнений на 12,5 %, сократить объем вводимой крови или эритроцитарной массы в 1,5 раза.

Ожоговый шок, ожоговая болезнь.

Ожоговое поражение вызывает немедленное, тотальное или частичное, разрушение кожи и расположенных под ней тканей, где начинается Все ткани, пострадавшие от ожога в той или иной степени, вырабатывают или высвобождают различные медиаторы воспаления (кинины, гистамины, тромбоксан, цитокины), повышающие проницаемость капилляров как в области ожоговой раны, так и в отдаленных органах - мишенях. Особой агрессивностью отличаются лейкотриены C_4 , D_4 , E_4 и интерлейкин-6, обуславливающий развитие гиповолемии по различным механизмам:

- переход внутрисосудистой жидкости в интерстициальное пространство обожженных и неповрежденных тканей вследствие повышения проницаемости сосудистой стенки;
- проникновение воды из внеклеточного пространства во внутриклеточное в результате нарушения функций клеточных мембран;
- увеличение отека в зоне поражения тканей из-за усиления притока жидкости в эту зону, что обусловлено повышением осмотического давления в обожженных тканях;
- увеличение содержания белка и рост онкотического давления в интерстициальном пространстве вызывает активный приток в него воды из сосудов.

В зависимости от выраженности этих механизмов, а также от значений индекса тяжести поражения (ИТП) развивается ожоговый шок различной степени тяжести.

Общие задачи лечения при ожоговом шоке:

- компенсации объема теряемой жидкости;
- поддержания циркулирующей жидкости в необходимом объеме;
- снижение образования отеков;
- нормализации КОС;
- восстановления электролитов и белков сыворотки крови;
- увеличения перфузии органов и тканей.

Для реализации этих задач основное место отводится мероприятиям, направленным на восстановление дефицита ОЦК. Принципиально важное значение имеет скорость инфузии и компонентность растворов, выбор которых обуславливается временем с момента поражения. Обычно руководствуются следующими правилами:

Первые 24 часа:

- а) суточное количество кристаллоидов (раствор Рингера с лактатом)-
4 мл x вес тела (кг) x % обожженной поверхности тела;
- б) скорость инфузии:
50% суточного количества – в течение первых 8 часов;
25% – в течение вторых 8 часов; 25% – в течение третьих 8 часов.
- в) коллоидные растворы в первые 16-24 часа обычно не вводятся.

Вторые 24 часа:

- а) мин. потребности в воде $1500 \text{ мл/м}^2/\text{сутки}$ от поверхности тела;
- б) потери воды за счет испарения через раневую поверхность:
 - ✓ для взрослых (мл/час) = $(25 + \% \text{ обожженной поверхности тела}) \times \text{общая площадь поверхности тела (м}^2\text{)}$;
 - ✓ для детей (мл/час) = $(35 + \% \text{ обожженной поверхности тела}) \times \text{общая площадь поверхности тела (м}^2\text{)}$.
- в) общий объем инфузий состоит из суммы минимальных потребностей и потерь за счет испарения раневой поверхности.
- г) для восполнения дефицита ОЦК используют растворы 0,9% хлорида натрия в сочетании с 5% раствором глюкозы. К каждому литру вводимых растворов добавляют 20 мэкв хлорида калия. Коллоидные растворы (свежезамороженную плазму или альбумин) вводят в течение четвертых 8 часов после ожога.
- Введение больших количеств электролитных растворов в первые часы после травмы обеспечивает быстрое наполнение венозного отдела сосудистого русла, создавая так называемый «венозный подпор», что обеспечивает адекватный сердечный выброс, интенсифицирует обмен тканевой жидкости за счет увеличения лимфообразования и лимфодренажа в тканях с редуцированной микроциркуляцией.
- Грубой ошибкой является применение в первые часы после ожоговой травмы полиглюкина. Высокомолекулярные коллоиды применять нецелесообразно из-за высокой вязкости, агрегатного действия, низкой скорости выведения из организма, образования коллоидной губки в системе микроциркуляции, что резко нарушает и так нарушенный лимфодренаж.

Технология применения Перфторана в терапии ожогового шока

- **Обоснование целесообразности применения**

Исследования показали, что препарат уменьшает тяжесть клинических проявлений ожогового шока, благодаря стабилизации стресс-реализующих симпатико-адреналовой и гистаминореактивной систем. Под его влиянием в процессе реализации шока преобладают адреналовые (стресслимитирующие) реакции и сохраняются резервы симпатико-адреналовой системы. Одновременно активируется стресслимитирующая серотонинэргическая система, подавляющая стрессгистаминореактивную систему.

- Перестройка в системах биогенных аминов способствует формированию под влиянием введенного Перфторана гипердинамического типа кровообращения с преобладанием гетерометрических механизмов, что защищает энергетические ресурсы миокарда от истощения. Снижение до нормы общего периферического сопротивления, отмечаемое после внутривенного введения Перфторана, обеспечивает не только нормализацию кровообращения на уровне микроциркуляторного русла, но и органопротекторный эффект препарата. Уменьшение гипоксии почек способствует диуретическому и дезинтоксикационному эффекту с последующим уменьшением тяжести эндотоксемии. Под влиянием Перфторана увеличивается давление кислорода, растворенного в плазме, восстанавливаются кислородотранспортные свойства гемоглобина, уменьшается шунтирование в легких, увеличиваются экстракция и потребление кислорода тканями организма, получившего термическую травму.

Показания к применению:

- ожоговый шок средней и более степени тяжести.

Техника введения

- после размораживания при комнатной температуре оценить препарат на пригодность к использованию;
- вводить через отдельную систему, исключив предварительное введение по ней коллоидов;
- биологическая проба перед введением расчетной дозы;
- расчетную дозу вводить под контролем артериального давления;
- обычная скорость введения расчетной дозы не должна превышать 60 капель/мин во избежание быстрого раскрытия сосудистого русла и гипотонии, обусловленной этим;
- при тяжелом и крайне тяжелом ожоговом шоке допустимо внутривенное струйное введение препарата.

Противопоказания: абсолютных нет.

Осложнения

а) резко выраженная гипотония:

- замедлить темп введения;
- внутривенно дофамин (5-10 мкг/кг/мин);
- внутривенно кортикостероиды (30-60 мг по преднизолону);
- при сохраняющейся гипотонии прекратить введение препарата.

б) анафилактикоидная реакция:

- прекратить введение;
- внутривенно дофамин (5-15 мкг/кг/мин) до достижения желаемого эффекта;
- внутривенно кортикостероиды (60-90 мг по преднизолону);
- антигистаминные препараты.

Примечание

- Перфторан вводится непосредственно на месте происшествия или в максимально приближенное к сроку получения ожога время.
- Одно или двукратное введение Перфторана проводится на фоне соблюдения общих принципов интенсивной терапии ожогового шока.
- Эффект препарата усиливается при ингаляции смесью с кислородом (40-60%) на протяжении 24 часов после его инфузии.

Резюме

- Однократное введение Перфторана позволяет снизить общую летальность при ожоговом шоке средней степени тяжести на 20,2%, двукратное введение его дает дополнительное снижение общей летальности еще на 12,6%.

Острый инфаркт миокарда

Инфаркт миокарда (ОИМ) – острое заболевание, которое характеризуется развитием очага ишемического некроза части сердечной мышцы вследствие резкого несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и возможностями его доставки по коронарным артериям.

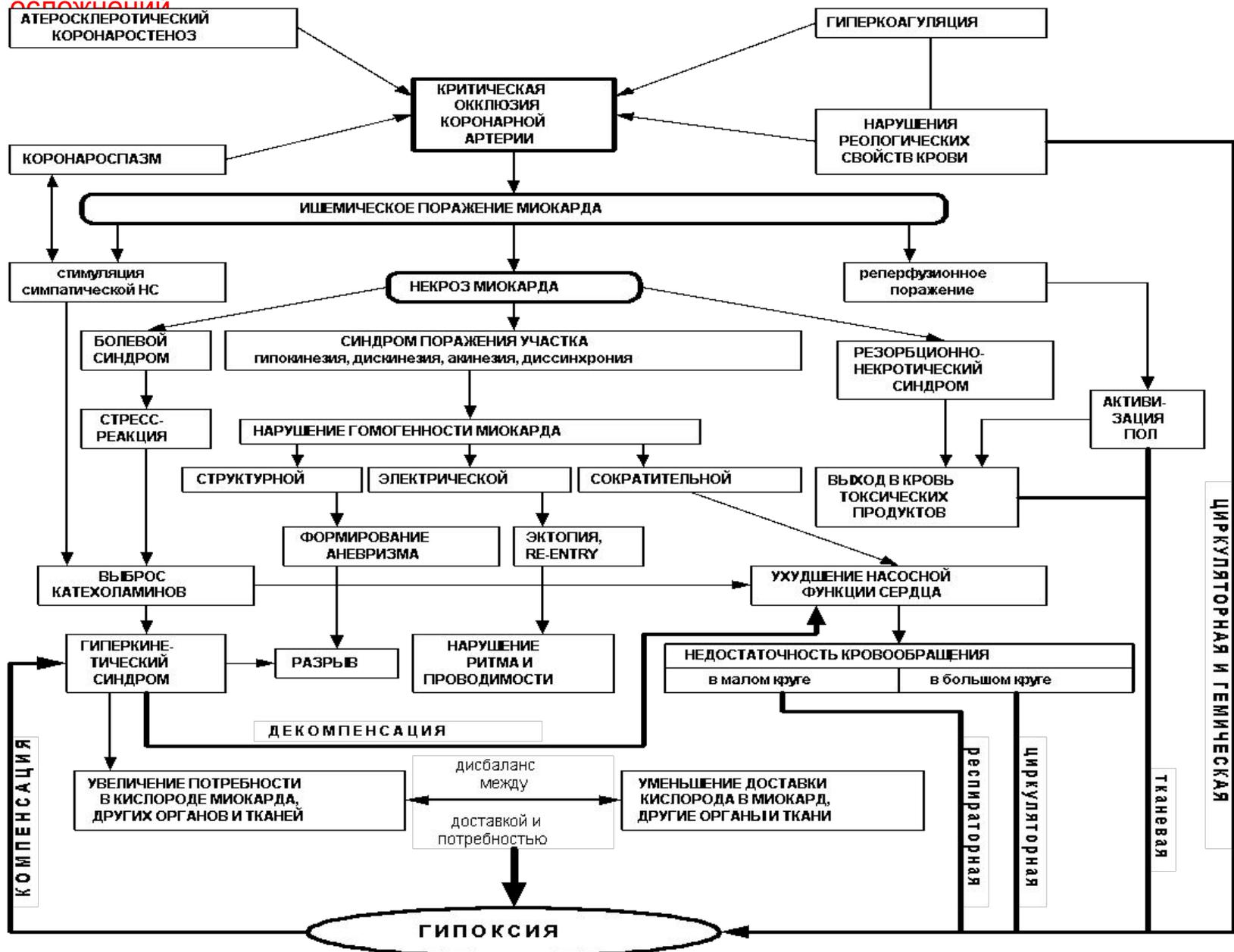
В патогенезе ОИМ главными факторами являются коронарный атеросклероз, тромбоз и спазм коронарных артерий.

Основным патофизиологическим механизмом, запускающим цепь приспособительных реакций в ответ на возникновение очага ишемии, является резкое снижение сократительной способности миокарда в зоне некроза и ишемического повреждения, приводящее к снижению насосной функции левого желудочка, что вызывает развитие гипоксии разной степени. Если нарушения сократительной функции охватывают более 10% функционирующего миокарда, снижается фракция выброса, повышается конечнодиастолическое давление и увеличивается объем левого желудочка. При поражении более 25% появляются признаки левожелудочковой недостаточности, при вовлечении в процесс более 40% массы левого желудочка возникает кардиогенный шок. Возрастающая гипоксия запускает каскад компенсаторных реакций, реализация которых и компенсация гипоксии в значительной мере обеспечиваются нейрогуморальными системами, главным образом, симпатoadреналовой.

Однако эти реакции в условиях коронарного атеросклероза могут привести в конечном итоге к увеличению зоны некроза и возрастанию потребности миокарда в кислороде, образуя «порочный круг», а первичная реакция симпатoadреналовой системы (САС), обуславливая нарушение процессов энергообразования в миокарде, из компенсаторной превращается в патогенный фактор развития ИМ, усугубляя тканевую гипоксию.

Однако при всей неоднозначности и сложности взаимозависимых процессов, приводящих к коронарной окклюзии, и тем более формирующихся в процессе ответной реакции, основной причиной развития и прогрессирования патологического процесса в организме является дефицит энергетического баланса вследствие гипоксии, обусловленной нарушением доставки O_2 клеткам. В основе механизмов ишемического повреждения миокарда лежит нарушение структурно-функционального состояния клеточных мембран и перегрузка клеток кальцием. Именно этот процесс обуславливает постишемическую дисфункцию (синдром «оглушенного» миокарда), развитие некроза в обратимо ишемизированных клетках и окончательную величину зоны некроза миокарда, которая является основной детерминантой смертности от инфаркта миокарда.

Ведущими направлениями терапии ОИМ является восстановление проходимости поврежденного сосуда, ограничение зоны некроза, оптимизация работы сердечной мышцы в условиях повреждения и развивающейся гипоксии, борьба с болевым синдромом, профилактика и лечение осложнений



Ε Ο Ι Ε Δ Ι Α Α Ι Ε Α
Α Ι Ε Α Α Ι Α Ι
Ν Ε Ι Α Δ Ι Ι Α

Α α α ε α α ο ι α υ
α ι α ε α α ρ ε υ

Ν ι ι ι ν ι α υ ο π ο δ α ι α ι ε υ
ι ε ε ε ρ ρ ε ε ε ι δ ι ι α δ ι ι ε
α δ ο α δ ε ε

Ο ε ο ρ α ι ε α ε ι ρ ι α δ ι ι α ι
ε δ ι α ι ι α δ α υ α ι ε υ

Ν ι ε α α ι ε α τ ι ο δ α α ι ι π ο ε
ι ε ι ε α δ α α α ε ε η ε ι δ ι α α

Ο α α ε ε α ι ε α ο δ α ι ν ι ι θ ο α
ε ε η ε ι δ ι α α ε π ο α π ο δ α ο ι α
ι α ο α α ι ε ε ρ ι α ε ι α ι ε α δ α ο
ε τ ι α υ ρ α ι ε α α α ι
υ ι α δ α ι δ α η ο δ η α

Ϛ α υ ε ο α ι α ι α δ α ι ε
ο α δ ι α ι ο ι α
ι ε ι ε α δ α ε ι ο ε ο ι α ε
η ι ε α α ι ε α ε ι ο α ι η ε α ι ι π ο ε
ι ι ε

Ε ι δ α ε ε ο ε υ ι α δ α ι ε ρ ι α
ο δ α ι η ι α ι α δ α ι ι α ι ε
α ι ο ο δ ε ε ε α ο ι ρ ι α ι
ι α δ α ι ι η α ε ι ι α

Ι
Α
Θ
Α
Ι
Ε
×
Α
Ι
Ε
Β
Ϛ
Ι
Ι
Ο
ι
Α
Ε
Θ
Ι
Ϛ
Α

- наркотические и ненаркотические анальгетики
- нейрорептики, атарактики, седативные и др.
- балонная дилатация, ЧТКА*
- тромболизис, (системный, интракоронарный)
- венозная реперфузия
- аорто- или маммарокоронарное шунтирование
- адреномиметики (допамин, норадреналин)
- инотропные средства (гликозидные, негликозидные)
- контрпульсация (внутриаортальная, внешняя)
- антикоагулянты, дезагреганты, тромболитики, растворы реологического действия (реополиглюкин)
- вазодилататоры (нитраты)
- бета-адреноблокаторы
- антагонисты кальция
- симпатолитики
- поляризирующая смесь
- ингаляция O₂, ГБО
- фосфокреатинин (неотон), АТФ, АДФ (фосфаден)
- гиалуронидаза, L-карнитин
- антигипоксантаы (гутимин, олифен)
- витамины групп В, С, цитохром С
- антиоксиданты, витамины групп А, Е
- блокаторы липазной активности (делагил, никотинамид и др.)
- антагонисты кальция
- мембраностабилизаторы (глюкокортикоиды, НПВП)
- антиаритмики I группы по E. Chung (новокаинамид, лидокаин)
- препараты К, Mg, поляризирующая смесь
- мانيتол, гипертонические растворы глюкозы

Ι Δ Ι Θ Ε Ε Α Ε Ο Ε Α
Ι Ν Ε Ι Α Ι Α Ι Ε Ε

Ε Α × Α Ι Ε Α
Ι Ν Ε Ι Α Ι Α Ι Ε Ε

Ι α δ ο ρ α ι ε υ δ ε ο ι α ε ι δ ι α ι α ε ι ι π ο ε	лидокаин, препараты К
Ι π ο δ α υ π α δ α α ρ ι α υ ι α α ι π ο α ο ι ρ ι ι π ο υ	диуретики, адекватный режим лечения гипертензии,
Α ι α α δ ε ρ ι α π α δ α ο α, δ α Ϛ δ υ α ι ε ι ε α δ α α	адекватный постельный режим
Ο δ ι ι α ι υ ι α ι ε ε ρ η η ε α ι η ε ι α ι ε υ	антикоагулянты, дезагреганты

Ι α δ ο ρ α ι ε υ δ ε ο ι α ε ι δ ι α ι α ε ι ι π ο ε	препараты К, Mg, лидокаин, новокаинамид, бета-блокаторы и др., электроимпульсная терапия, атропин, изадрин, ЭКС
Ι π ο δ α υ π α δ α α ρ ι α υ ι α α ι π ο α ο ι ρ ι ι π ο υ	диуретики, инотропные средства, нитраты, допамин, глюкостероиды и др., контрпульсация
Ο δ ι ι α ι υ ι α ι ε ε ρ η η ε α ι η ε ι α ι ε υ	тромболитики, антикоагулянты
Υ ι ε π ο α ι ι ε α δ α ε ρ η η ε ε ι α δ ε ε α δ α ε ο, α ο ο ι ε ι ο ι ι ε η ε ι α δ ι Α δ α η η ε α δ α	глюкостероиды, НПВП
Θ α ι γ υ ι ι π ο ε ι ο α δ ε ο ι α υ π ο α ι ι ε α δ α ε υ, δ α ο ε α ε ε δ ο ρ υ ε ε, Ϛ α ο υ α ι ι ε Ε Ι	высокие дозы нитратов, бета-блокаторы

Мероприятия, направленные на ограничения зоны некроза, уменьшают вероятность развития серьезных осложнений, улучшают исход и прогноз заболевания. Для уменьшения размеров ишемического некроза миокарда важно как можно быстрее улучшить баланс между потребностью миокарда в кислороде и доставкой его с кровью по коронарным артериям за счет увеличения миокардиального кровотока и/или за счет снижения потребности миокарда в кислороде. Как видно из таблицы, приоритетными являются тромболитическая, антикоагулянтная и антитромботические средства; используются нитраты; способность снижать потребность миокарда в кислороде, уменьшать число сердечных сокращений (ЧСС) и тем самым предотвращать расширение зоны некроза, оказывать протекторное действие на миокард обеспечили широкое применение бета-адреналоблокаторам; активно завоевывают позиции в лечении ОИМ ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, обладающие антиангинальной активностью, возможностью ограничить размеры некроза и предотвратить развитие сердечной недостаточности и аритмий. Начали использовать цитопротекторы (триметазидин) – препараты, способные оптимизировать метаболические процессы в миокарде.

Все задачи интенсивной терапии в той или иной степени способен решать полифункциональный кровезаменитель с газотранспортными, мембраностабилизирующими и кардиопротекторными свойствами – Перфторан.

Технология применения Перфторана в лечении острого инфаркта миокарда

Обоснование целесообразности введения:

- исследования показали, что введение Перфторана сопровождается заметным улучшением клинического течения заболевания:
- уменьшается выраженность болевого синдрома (частота и интенсивность болевых приступов);
- отмечается более раннее формирование электрокардиографических признаков подострой стадии инфаркта;
- в меньшей степени и реже имеет место недостаточность кровообращения.
- уже в первые сутки после введения Перфторана нормализуются показатели газового состава крови, КОС и симпатикоадреналовой системы, улучшается микроциркуляция, при одновременном усилении диффузии кислорода, обеспечивающей баланс между его потреблением и доставкой, это приводит к уменьшению ишемии в перинфарктной зоне, сохранению большего числа кардиомиоцитов, способных к эффективному сокращению, т.е. к уменьшению зоны некроза миокарда.

Влияние Перфторана на величину зоны некроза миокарда у больных с ОИМ

Группы больных	Объем первичного повреждения миокарда (1-е сутки), %	Объем фактического некроза миокарда (10-е сутки), %	Объем сохраненного миокарда, % от первичного повреждения
без Перфторана	20,19±2,88	18,86±3,39	6,60±2,31
с включением Перфторана	24,10±3,12	12,07±3,09	15,06±5,40

Показания к применению: ОИМ в первые 6-12 часов болевого приступа.

Техника введения: после размораживания при комнатной температуре оценить препарат на пригодность к использованию; вводить через отдельную систему для инфузий, исключив предварительное введение по ней коллоидных растворов; перед введением расчетной дозы обязательна биологическая проба; расчетную дозу (3-5 мл/кг) вводят под контролем артериального давления и ЦВД; первоначальная скорость инфузии 4-6 капель в минуту при хорошей переносимости препарата может быть увеличена до 35-40 капель в минуту.

Противопоказания

- ЦВД выше 180 мм водн. ст. или явления застойной сердечной недостаточности;
- сопутствующая патология (онкологические и эндокринные заболевания, заболевания крови);
- повышенная чувствительность к препарату.

Осложнения

а) резко выраженная гипотония:

- замедлить темп инфузии;
- внутривенно дофамин (5-10 мкг/кг/мин);
- внутривенно кортикостероиды (30-60 мг по преднизолону);
- при сохраняющейся гипотензии прекратить инфузию препарата;

б) анафилактикоидная реакция;

- прекратить введение;
- внутривенно дофамин (5-15 мкг/кг/мин) до достижения желаемого эффекта;
- внутривенно кортикостероиды (60-90 мг по преднизолону);
- антигистаминные препараты.

Побочные эффекты

- Грубый шум трения перикарда на 3-5 сутки от введения препарата расценивали как проявление реактивного перикардита или раннего синдрома Дресслера, которые сами по себе характерны для ОИМ. Тем не менее не исключено, что Перфторан может приводить к повышению частоты возникновения этих осложнений. Развитие шума трения перикарда не сказывается на дальнейшем течении заболевания и в течение 2-3 суток купируется применением стероидных или нестероидных гормонов, десенсибилизирующих препаратов.

Примечания

- даже при хорошей переносимости препарата следует избегать его введения с высокой скоростью в связи с нежелательностью инфузионной нагрузки у данной категории больных;
- рекомендуется сочетать введение Перфторана с инфузией нитроглицерина (под контролем ЦВД)), которая проводится в другую вену в обычных для ОИМ дозах;
- важное значение имеет комбинация инфузии Перфторана с оксигенотерапией. Для этого можно ингалировать больного увлажненным кислородом (40-60%) во время и после введения Перфторана;
- средняя продолжительность инфузии препарата (400 мл) - не менее 8 часов.

Резюме

- Использование Перфторана в комплексе интенсивной терапии ОИМ позволяет более, чем в 2 раза увеличить объем массы сохраненного миокарда, обеспечить лучшее качество жизни в постинфарктном периоде (ретроспективное исследование через 1 год); уменьшить число повторных инфарктов, снизить на 21,2% частоту развития недостаточности кровообращения.

Благодарю за внимание

