

# ИСТОРИЯ ФАРМАКОЛОГИИ

DOI: 10.30906/0869-2092-2024-87-6-34-38

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КРОВЕЗАМЕЩАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ С ГАЗОТРАНСПОРТНОЙ ФУНКЦИЕЙ НА ОСНОВЕ ПЕРФТОРУГЛЕРОДОВ

А. Ю. Кажлаев, Н. Н. Крылов\*, И. В. Карпенко<sup>1</sup>

Статья посвящена сравнительной оценке свойств и клинических характеристик зарубежных кровозаменителей с газотранспортной функцией, созданных на основе перфторуглеродов, и отечественного препарата “Перфторан”. Для этого рассмотрены результаты предварительных исследований флукозола DA, оксигента Охугент, оксидита Охусуте, ОхуFluог и эмульсии № II. Представлены доказательства достижения мирового приоритета для отечественного препарата в этой области.

**Ключевые слова:** история медицины; препараты кровозаменители; перфторан.

### ВВЕДЕНИЕ

Потребность в переливании крови чрезвычайно велика и составляет около одной гемотрансфузии на 400 – 500 человек в год. Об этом свидетельствует и стабильно высокий уровень заготовки компонентов крови с его тенденцией к постоянному росту. Так, в 2008 г. в мире было заготовлено около 100, а в 2021 г. – 118,5 млн единиц крови (1 единица — около 350 мл) [17].

Для обеспечения безопасности гемотрансфузии (т.е. трансплантации чужеродной живой ткани) проводят: 1) скрининг потенциальных доноров крови на состояние здоровья и факторы риска; 2) тотальное тестирование доноров на трансмиссивные заболевания (ВИЧ и вирусный гепатит В и С); 3) обработку препаратов крови (универсальная лейкоредукция). Тем не менее, это не устраняет риски, связанные с переливанием крови. Например, передачу некоторых трансмиссивных заболеваний — малярии, бактерий гранулоцитарного анаплазмоза человека или прионной болезни (Крейтцфельда — Якоба). По-прежнему сложно предотвратить или “смягчить” перегрузку реципиента железом (результат многократных переливаний эритроцитов, содержащих 200 – 250 мг железа в одной дозе) и острый отек легких, который возникает в результате образования антител к донорскому человеческому лейкоцитарному антигену (HLA) у восприимчивого пациента. Актуальны иммуносупрессивные эффекты аутологичного переливания крови, ограничительный 42-дневный срок ее годности и истощение 2,3-дифосфоглицерата с течением времени хранения.

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО “Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова” Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.

\* e-mail: nnkrylov01@yandex.ru

Затраты, связанные с заготовкой, хранением и скринингом донорской крови, увеличивают стоимость ее одной дозы до 100 – 225 долларов [20]. Высокая стоимость скрининга делает его недоступным для многих стран и, как следствие, около 6 млн доз крови ежегодно не тестируют на ВИЧ, сифилис, гепатит В и С [12].

Известны большие трудности с поиском индивидуально подобранной крови для пациентов с высокой степенью иммунизации (они имеют высокий титр антител к различным антигенам эритроцитов) или для тех, у кого редкая группа крови (бомбейский тип или Oh имеет 1 % населения Земли). Кажется непреодолимой проблема лечения острой анемии у людей, которые сознательно отказываются от переливания крови по религиозным убеждениям (например, сектантов “Свидетели Иеговы”, запрещенных в РФ).

Потребность в препаратах крови особенно высока у пострадавших на поле боя в ходе военных конфликтов и у гражданского населения в местах травмирования при техногенных катастрофах. Между тем, создавать большие запасы донорской крови, учитывая ограниченный срок ее годности, обременительно для бюджета здравоохранения. В условиях неотложных состояний возникает дефицит времени для доставки пострадавшего в стационар и определения группы его крови и других индивидуальных характеристик. На это отводится не более 20 мин при кровотоке 150 мл/мин и не более 1 ч — при кровопотере 50 – 100 мл/мин. Следовательно, объективно существует необходимость создания надежного, безопасного и универсального заменителя крови — “искусственной крови”. Этот поиск был назван “святым Граалем” современных биотехнологий [11]. Заменители крови обладают одним из самых больших маркетинговых потенциалов среди лекарственных препаратов.

Таким образом, проблема создания надежного, эффективного и технологичного кровезаменителя —

одна из самых важных в современной науке. Поиск новых переносчиков кислорода в крови продолжается уже более полувека. Тем не менее, разработка такого препарата оказалась довольно труднодостижимой, несмотря на многочисленные попытки преодолеть существующие барьеры на пути к успеху. Вновь созданные кровезаменители так и не смогли стать полноценной заменой крови из-за многообразия ее функций (например, свертывания — антисвертывания, иммунной, поддержание электролитного и осмолярного гомеостаза). Поэтому проводимые ранее работы были, в конечном итоге, сосредоточены только лишь на одной терапевтической функции — газотранспортной и, таким образом, снижении потребности в препаратах крови.

### Общая характеристика препаратов на основе перфторуглеродов

В достижении этой цели лучшие результаты показали инновационные препараты из группы пэгиллированного гемоглобина и кровезаменители на основе перфторуглеродов (ПФУ). Перфторорганические соединения (ПФУС) нетоксичны, их плотность в 2 раза выше плотности воды, они обладают низкими показателями поверхностного натяжения и вязкости, нерастворимы в воде. Из-за гидрофобных свойств ПФУ необходима сложная процедура их стабилизации эмульгатором для последующего внутривенного применения. ПФУ обладают одновременно и значительной растворяющей способностью по отношению к газам, и чрезвычайно высокой химической инертностью. Растворимость газов в ПФОС в 20 раз выше, чем в воде. При нормальных условиях только 50 – 60 % кислорода, имеющегося в крови, извлекается тканями. А для эмульсии ПФОС эта величина достигает 90 %.

У ПФУ очень слабые межмолекулярные связи, позволяющие им вести себя как газообразные жидкости, которые легко растворяют другие вещества с низкой когезионной способностью (например,  $O_2$  и  $CO_2$ ). При этом температура и окружающая среда не влияют на скорость поглощения и высвобождения  $O_2$  ПФУ. В отличие от гемоглобина, который для растворения  $O_2$  использует локальные химические связи, ПФУ подчиняются закону Генри, согласно которому равновесная концентрация растворенного  $O_2$  при заданной температуре прямо пропорциональна парциальному давлению газа, что приводит к быстрому и интенсивному извлечению  $O_2$ , когда это необходимо [5].

Кровезамещающие перфторуглеродные эмульсии являются сложными гетерогенными многопараметровыми системами. Их конечные свойства определяются, прежде всего, их компонентным составом: собственно ПФОС, эмульгатором, примесями, а также средним размером частиц ПФУ. Именно последний фактор очень важен, поскольку он предопределяет частоту побочных эффектов при внутривенном введении. Частицы вещества в большинстве созданных препаратов имели очень малый размер (0,2 – 0,3 мкм и меньше) по

сравнению с эритроцитами (7,4 мкм) и тромбоцитами (1 мкм) [21]. Поскольку артериолы имеют диаметр от 10 до 15 мкм, а капилляры — 4 – 5 мкм, компактный размер частиц ПФУ обеспечивает им доступ к микроциркуляции в большей степени, чем эритроцитам. Это имеет существенное значение в условиях рефлекторного спазма микрососудов в условиях геморрагического шока. Многочисленными исследованиями установлено, что увеличение среднего размера частиц выше 0,1 мкм (100 нм) приводит к увеличению токсичности эмульсии: чем меньше диаметр частиц, тем меньше степень активации комплемента и, соответственно, меньше угроза анафилактических и аллергических реакций [2].

Наиболее значительные результаты в области применения ПФУС в трансфузиологии достигнуты в Японии, США и России, где были созданы несколько десятков препаратов, но только малая часть из них дошла до фазы клинических исследований (КИ) [10]. Цель нашей работы — дать сравнительную оценку тем из них, которые дошли до КИ.

### Наиболее известные препараты на основе ПФУ

В конце 1970-х гг. японская фирма “Green Cross Corporation” (Осака, Япония) выпустила первый коммерческий препарат “искусственной крови” на основе эмульсии ПФУ для КИ под названием “Флуозол DA”. Его выпускали в виде 20 % раствора. Средней размер частиц кровезамещающей эмульсии составлял 0,17 – 0,2 мкм. Он обладал хорошей способностью переносить кислород (растворимость — 19,3 об. % при 37 °С). Первоначально его применяли в Японии в виде инфузий в объеме 500 и 1000 мл пациентам с тяжелыми желудочно-кишечными кровотечениями и кровопотерей, связанной с хирургическим вмешательством. Флуозол был одобрен для применения в США и 8 других странах при ишемии миокарда во время коронарной ангиопластики и применялся в 1989 – 1992 гг. [13]. Его также использовали при тяжелой анемии, заболеваниях периферических сосудов, в случае обширной кровопотери из хирургической раны, а также у сектантов “Свидетели Иеговы”, декларировавших отказ от переливания компонентов крови.

Однако по мере накопления опыта стало ясно, что выведение было медленным, и некоторое количество флуозола сохранялось в организме в течение нескольких месяцев. Самыми распространенными побочными эффектами были миалгия и лихорадка, а более тревожными — случаи анафилаксии. Агрегация излишне крупных частиц эмульсии способствовала затруднению микроциркуляции. Были сложности с использованием препарата: выявилась низкая стабильность эмульсии при ее хранении, он требовал смешивания компонентов непосредственно перед введением. Его необходимо было хранить отдельными составляющими в 3 емкостях, что делало его неприменимым в условиях экстренной медицины. Кроме того, стало ясно,

что невозможно добиться его полной стерилизации без нарушения свойств раствора, существовал неустановленный уровень токсичности. При клиническом применении установили, что препарат содержал реально только 0,4 мл  $O_2$  на 100 мл [6].

Кроме того, за пределами страны-изготовителя стали выявлять высокую реактогенность флуозола (до 35 % случаев), обнаруженную при ограниченных КИ препарата в США, тогда как из результатов КИ флуозола в Японии более, чем на 600 пациентах следовало, что частота побочных эффектов относительно невелика — примерно 5 % случаев.

Японских исследователей обвинили в фальсификации данных. И лишь в 1988 г. на III Международном симпозиуме по кровезаменителям в дискуссии прозвучало мнение о нарушении условий транспортировки замороженного препарата из Японии в США и высказана гипотеза о существовании расовых различий в ответных реакциях на введение флуозола: у представителей монголоидной расы реактогенность встречалась намного реже, чем у представителей европеоидной расы. Причины расовых различий клинических особенностей ответа на переливание препарата до сих пор не изучены. Однако в 1994 г. окончательно была признана нецелесообразность применения флуозола в клинике, в виду чего препарат был снят с производства [6].

Препарат “Оксигент” — разработка компании Alliance (США) в 1980 г. Средний размер мицелл эмульсии оксигента  $t$  составлял 0,17 мкм (160–180 нм), у модифицированного оксигента АБ0104 —  $0,27 \pm 0,17$  мкм. Её разновидности: АФ0104, АФ0143, АФ0144 имели близкие характеристики. Полученную эмульсию можно было хранить в жидком виде в течение года при температуре от 2 до 8 °С, она сохраняла стабильность характеристик при комнатной температуре в течение нескольких недель. Было проведено более 250 доклинических исследований, чтобы выявить безопасность этого переносчика кислорода на различных видах животных, прежде чем перейти к исследованиям, которые продемонстрировали эффективность в клинических условиях. Оксигент оказался уникальным контрастирующим веществом для рентгенографии, компьютерной, ультразвуковой и ЯМР-томографии. КИ были проведены в странах Европы, Китае и в США. Первичные результаты показали достоверное снижение потребности в переливании препаратов крови у пациентов в тестируемой группе [22]. Однако затем КИ были прекращены из-за увеличения частоты возникновения инсульта. В итоге — препарат не прошел 2 фазы КИ, поскольку, формально, его производство прекратили по экономическим основаниям (высокие затраты оказались неоправданными) [18].

**Оксицит** (США) отличался от описанных выше препаратов повышенной кислородной ёмкостью и, значительной вязкостью, что затрудняло его внутривенное введение. Размер мицелл препарата составлял

200–300 нм. Этот продукт был первоначально протестирован в ходе 2 фазы КИ, когда его назначали пациентам, перенесшим черепно-мозговую травму. И хотя в случае его использования положительный эффект повышения парциального давления кислорода в артериальной крови был достигнут, как и в случае с оксигентом, эти исследования, без комментариев, уточняющих причины, были приостановлены [14].

Эмульсия “Оксифтор” (Nemagen Baxter, США) может храниться при комнатной температуре более 1 года. Её газотранспортные свойства, стабильность и вязкость примерно соответствуют таковым для оксигента. Средний размера частиц достигал 0,35 мкм. Некоторые характеристики препарата (например, упругость паров) вызывали опасения, так как соответствовали критическим значением для ПФУС, обуславливающим риск легочной эмболии. Компания разработчик, к сожалению, разорилась, и клиническая апробация препарата была прекращена [14].

Китайские исследователи создали перфторуглеродный препарат “Эмульсия № II” (“FCBS” с характеристиками, близкими к флуозолу). Его начинали использовать в военном медицинском колледже г. Чунцин. Результаты применения показали эффективность, но и был выявлен “определенный процент побочных реакций”, как указывают авторы [15]. После нескольких коротких сообщений публикации о нем прекратились.

В СССР реалистичные требования к новому препарату для обеспечения пациентов с острой кровопотерей и геморрагическим шоком, подготовки и проведения оперативных вмешательств и послеоперационного ведения раненых и больных впервые сформулировали военные врачи. Обязательными свойствами инновационного препарата считали: надежное обеспечение переноса  $O_2$  и  $CO_2$  при возмещении массивной кровопотери более 30 % объема циркулирующей крови; способность улучшать реологические свойства крови и микроциркуляцию; возможность быстрого внутрисосудистого введения в больших объемах; совместимость с препаратами крови и лекарственными средствами (ЛС); сохранение стабильности при хранении в течение нескольких месяцев в условиях широких колебаний температур при гравитационных и вибрационных нагрузках; отсутствие антигенности и токсичности; возможность организации массового производства и создание запасов, сохраняемых при низких температурах в течение 2–3 лет [4].

В создании нового ЛС на разных этапах принимали участие около 40 научных, научно-производственных и клинических учреждений с проведением в Институте биофизики клетки (ИБК) АН СССР (Пушино) в 1979–1983 гг. большого количества экспериментов. По результатам исследований (всего более 3000) на различных животных, созданный препарат не вызывал ни гемолиза, ни анафилактических реакций, не был пирогенен, не ингибировал гемопоэз, не имел тератогенности и эмбриотоксичности, не демонстрировал



канцерогенности и не приводил к патологическим изменениям внутренних органов. Была достигнута высокая степень дисперсности эмульсии при среднем размере частиц 0,06 мкм [5].

Препарат, который с 1984 г. носит название “Перфторан”, был полностью совместим с кровью, плазмой и солевыми растворами в любых соотношениях, а также с модифицированными крахмалами, альбумином, антибиотиками, химиопрепаратами и анестетиками, а в кровотоке — с полиглюкином и реополиглюкином. Его можно было вводить капельно и струйно. Величина ЛД<sub>50</sub> перфторана превышала объем циркулирующей крови. Патологоанатомические, гистологические, гистохимические и электронно-микроскопические исследования органов и тканей в эксперименте после замещения 60–70 % объема крови этим ЛС не выявили каких-либо патологических изменений, связанных с действием компонентов эмульсии [3].

Первая фаза КИ была разрешена 12.01.84; вторая — 15.03.85. В рамках I фазы КИ перфторана начальник лаборатории вспомогательного кровообращения и искусственной оксигенации ГВКГ им. Н. Н. Бурденко полковник В. В. Мороз 6 июня 1984 г. ввел больному внутривенно 400 мл препарата. Впервые для лечения раненых перфторан применен в октябре — ноябре 1984 г. в различных медицинских учреждениях Ограниченного контингента советских войск в Афганистане [5]. Суммарно во время первых двух фаз КИ в 8 ведущих учреждениях Минздрава и АМН СССР, выполненных более чем на 660 больных, различные побочные реакции после введения перфторана были зарегистрированы в 6,9 % случаев [7].

В 1996 г. Минздрав России разрешил перфторан к промышленному выпуску и — впервые в мире — к широкому клиническому применению. В конце 1990-х были опубликованы результаты многоцентрового КИ результатов клинической апробации перфторана у 757 пострадавших, раненых и пациентов с различными заболеваниями в возрасте от 19 до 82 лет в 6 крупнейших научно-исследовательских центрах страны. К этому времени показаниями к применению перфторана служили: острая и хроническая гиповолемия (травматический, геморрагический, ожоговый и инфекционно-токсический шок, операционная и послеоперационная гиповолемия); нарушения микроциркуляции, тканевого газообмена и метаболизма разной этиологии (гнойно-септические состояния, нарушения мозгового кровообращения, жировая эмболия, инфекции, респираторный дистресс-синдром взрослых, тромбогеморрагический синдром); защита донорских органов (подготовка донора и реципиента); использование в аппарате искусственного кровообращения; регионарная перфузия конечности, миокарда; местное применение (лаваж лёгких и ран). В качестве контрольной группы выступили 976 пострадавших, раненых и больных. Перфторан продемонстрировал достоверные преимущества при его применении [8].

В это же время выходит публикация, в которой был обобщен 5-летний успешный опыт экспериментального и клинического использования перфторана в Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова (г. Санкт-Петербург) на кафедрах военно-полевой хирургии, военной травматологии и ортопедии, неотложной хирургии, военно-полевой терапии, сердечно-сосудистой хирургии, нервных болезней, акушерства и гинекологии, военной токсикологии и медицинской защиты, офтальмологии, гематологии и клинической иммунологии, получены новые данные относительно эффективности применения перфторана при различных патологических состояниях [9].

В 2003 г. были опубликованы результаты анкетирования 263 учреждений здравоохранения из 53 республик, краев и областей России, в которых не менее года использовали перфторан. Положительный эффект от его применения зафиксировали 88,3 % респондентов; отрицательный — 3,3 %; отсутствие эффекта — 8,3 %. Побочные эффекты зарегистрированы 4 % респондентов [1]. В течение 2005 г. он был назначен более чем 4500 пациентам и к 2017 г., в общей сложности, почти у 35 000 пациентов [19].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существуют признанные требования к идеальному кровезаменителю, согласно которым он должен обладать совершенной газотранспортной функцией, не нуждаться в тестированиях на индивидуальную совместимость, редко вызывать побочные эффекты; обладать длительным сроком хранения, стойко сохранять свои свойства в кровеносном русле и иметь приемлемую стоимость [16].

Газопереносящие среды на основе ПФУ-содержащих кровезамещающих эмульсий открыли новые перспективы во многих областях клинической медицины и, прежде всего, в тех случаях, когда применение препаратов донорской крови оказывается неэффективно или вообще невозможно. В итоге, к настоящему времени в различных странах были разработаны десятки ЛС второго — третьего поколений, отличавшихся существенно большей стабильностью и кислородной емкостью по сравнению с перфтораном. Но за последние 30 лет ни один такой препарат, в отличие от перфторана, не преодолел барьер 2–3 фазы КИ [5].

Однако в мае 2015 г. изготовитель перфторана в г. Пущино Московской области ОАО НПФ “Перфторан” прекратил свое существование. Трехлетний срок годности последних партий препарата истек в 2017 г. ООО “Гротекс” в октябре 2015 г. приобрело права на товарные знаки “Перфторан” и “Голубая кровь”, а в 2016 г. — патент на препарат и технологию его выпуска, однако его обновленное производство так и не было начато. Таким образом, мировой приоритет в создании принципиально нового кровезаменителя остался лишь на страницах истории медицины.

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. В. Вечерко, Ю. И. Глущенко, А. А. Зараев и др., *Трансфузиология*, **4**(1), 54 – 56 (2003).
2. С. И. Воробьев, *Хим.-фарм. журн.*, **43**(4), 31 – 41 (2005).
3. Н. Л. Крылов, Ф. Ф. Белоярцев, Е. И. Маевский, В. В. Мороз, в сб.: “Медико-биологические аспекты применения эмульсий перфторуглеродов”, Пушкино (1983), сс. 48 – 67.
4. Н. Л. Крылов, В. В. Мороз, В. В. Ермаченков, В. В. Сафонов, в сб.: “Проблемы интенсивной терапии в клинике”, Москва (1985), сс. 12 – 13.
5. Н. Н. Крылов, А. Ю. Кажлаев, И. В. Карпенко, С. Д. Батоев, *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*, **2**, 111 – 117 (2024); doi: 10.17116 / hirurgia2024021111
6. Е. И. Маевский, *Известия Института инженерной физики*, **39**(1), 79 – 87 (2016).
7. Е. И. Маевский, в кн.: *Перфторуглеродные соединения в медицине и биологии. Сб. матер. XIII Междунар. конф.*, Г. Р. Иваницкий, Е. Б. Жибурт, Е. И. Маевский (ред.), Пушкино (2004), сс. 32 – 48.
8. В. В. Мороз, Н. Л. Крылов, Г. Р. Иваницкий и др., *Анестезиология и реаниматология. Приложение. Альтернативы переливанию крови в хирургии. Матер. симп.*, Медицина, Москва (1999), сс. 126 – 135.
9. Г. А. Софронов, М. Д. Ханевич, Т. П. Васильева, Т. Г. Крылова, в сб.: “Перфторорганические соединения в биологии и медицине”, Пушкино (1999), сс. 21 – 35.
10. А. В. Хромов, О. О. Новиков, Е. О. Новикова, *Бюл. экп. биол. и мед.*, **176**(12), 2 – 9 (2023); doi: 10.47056 / 0365-9615-2023-176-12-676-684
11. P. Bassett, Drug & Market Development, Report No. 907, Southborough, MA: International Business Communications, Inc. (1995).
12. D. Bhadra, S. Bhadra, P. Jain, et al., *Pharmazie*, **57**, 5 – 29 (2002).
13. P. Cabrales, M. Ingaglietta, *ASAIO J.*, **59**(4), 337 – 354 (2013).
14. C. I. Castro, J. C. Briceno, *Artif. Organs*, **34**(8), 622 – 634 (2010).
15. H. S. Chen, Z. H. Yang, *Biomaterials, Artif. Cells, & Artif. Organs*, **16**, 403 – 409 (1988).
16. T. C. Fabian, *J. Trauma*, **70**(5 suppl), 42 – 44 (2011); doi: 10.1097 / TA.0b013e31821a5a3f
17. Global status report on blood safety and availability (2021); <https://www.jstor.org/stable/resrep44212> (available on June 03, 2024).
18. F. Khan, K. Singh, M. T. Friedman, *Discoveries*, **8**(1), e104 (2020); doi: 10.15190 / d.2020.1
19. G. W. Latson, *Shock*, **52**(1S Suppl 1), 65 – 69 (2019); doi: 10.1097 / SHK.0000000000001063
20. A. F. Palmer, M. Intaglietta, *Ann. Rev. Biomed. Eng.*, **16**, 77 – 101 (2014).
21. D. R. Spahn, *Crit. Care*, **3**, 93 – 97 (1999).
22. D. R. Spahn, K. F. Waschke, T. Standl, et al., *Anesthesiology*, **97**(6), 1338 – 1349 (2002).

Поступила 14.06.24

## COMPARATIVE ASSESSMENT OF BLOOD SUBSTITUENTS WITH A GAS TRANSMISSION FUNCTION BASED ON PERFLUOROCARBONS

A. Yu. Kazhlaev, N. N. Krylov, and I. V. Karpenko

Sechenov University, Moscow, 119991 Russia

A comparative assessment of the properties and clinical characteristics of the domestic drug Perftoran and foreign blood substitutes based of perfluorocarbons with a gas transmission function is carried out. The results of preliminary studies of Fluosol DA, Oxygent, Oxycyte, OxyFluor and “emulsion I II” are considered. The evidence of the global priority of the domestic drug Perftoran in this area is presented.

**Keywords:** history of medicine; blood substitutes; Perftorane.