

47. Nordstoga K.//Acta path. microbiol. scand. Ser. A.— 1974.— Vol. 82.— P. 690—698.
48. Oehler G., Matthias F. R., Lasch H. G.//Behring Inst. Mitt.— 1986.— Vol. 79.— P. 142—153.
49. Poskitt K. R., Lane I. F., Irwin J. T. C. et al.//Brit. J. Surg.— 1985.— Vol. 72.— P. 400—403.
50. Saba T. M., Jaffe E.//Amer. J. Med.— 1980.— Vol. 68.— P. 577—594.
51. Saba T. M.//In.: Pathophysiology of the Reticuloendothelial system.— Raven Press.,

N.-Y.— 1983.

52. Saldeen T.//Pathol. Res. Pract.— 1979.— Vol. 165.— P. 221—252.
53. Shainoff J. R., Page I. H.//J. Exp. Med.— 1962.— Vol. 116.— P. 687—707.
54. Sejrin P.//Polytrauma und Stoffwechsel.— Berlin: Springer—Verlag.— 1981.
55. Sherman L. A., Lee J.//Blood.— 1982.— Vol. 60.— P. 558—563.
56. Stemberger A., Strassner F., Blumel G. et al.//Europ. Surg. Res.— 1981.— Vol. 13.— P. 89—94.

Поступила 13.06.88.

ЛЕКЦИЯ

УДК 616.151.5—085.273.5/55

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИЮ ГЕМОСТАЗА

В. А. Макаров

Центральный научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови
(директор — акад. АМН СССР А. И. Воробьев) МЗ СССР

В настоящее время известно большое количество лекарственных средств, способных воздействовать на различные звенья гемостаза. По характеру влияния на процесс фибринообразования препараты делятся на прокоагулянты (ускоряющие этот процесс) и антикоагулянты (тормозящие формирование фибрина). Известны и используются в клинике активаторы и ингибиторы фибринолиза. Ряд препаратов влияет на клеточный гемостаз, в первую очередь на адгезивно-агрегационную способность форменных элементов крови. Действие многих соединений на плазменный и клеточный гемостаз опосредовано их влиянием на сосудистую стенку с последующим выделением из нее регуляторов свертывания крови, фибринолиза и агрегации форменных элементов.

Среди антикоагулянтов наибольшее распространение в клинической практике получил гепарин. По своей химической структуре он представляет собой сульфированный мукополисахарид. Фармакологическая активность различных коммерческих препаратов гепарина, их физико-химические характеристики сильно различаются [4, 5].

Обладая сильным отрицательным зарядом, гепарин образует комплексы с белками, в том числе с факторами свертывания крови, что снижает активность тромбина и некоторых других факторов свертывания. Для проявления антикоагулянтного действия гепарина необходимы плазменные белковые кофакторы, среди которых наиболее важное значение имеет антитромбин III. Многие аспекты действия гепарина связаны с тем, что гепарин усиливает эффект этого естественного антикоагулянта. На фоне дефицита антитромбина III (синдром ДВС, тромбофилия) терапевтическая активность гепарина ослабевает. Поскольку мы еще не располагаем очищенным препаратом антитромбина III, для усиления действия гепарина производят трансфузии свежемороженой донорской плазмы, так как в ней содержится антитромбин III.

При внутривенном введении гепарина эффект наступает сразу и длится 4—5 часов, при внутримышечном — через 15—30 мин и продолжается 6 ч, при подкожном — через 40—60 мин и длится 8—12 ч. Наиболее постоянный по силе и продолжительности антикоагулянтный эффект отмечается

при внутривенном введении препарата. Внутривенно и внутримышечно гепарин вводят каждые 4 ч, под кожу — каждые 8—12 ч; возможны капельный внутривенный и внутриаартериальный способы введения. Дозы и способ применения гепарина различны. В частности, с профилактической целью гепарин обычно вводят подкожно по 5000 ЕД за 2 ч до операции, затем каждые 8—12 ч в течение первых 7 дней.

Принятое во многих клиниках прерывистое внутривенное введение гепарина может дать осложнение в виде кровотечений или тромбозов, так как антикоагулянтный эффект препарата максимально проявляется сразу и резко уменьшается к моменту следующего введения. В фазе гиперкоагуляции синдрома ДВС начальная доза препарата — 10000 ЕД внутривенно с последующей капельной инфузией 2000—3000 ЕД/ч до увеличения в 2 раза времени свертывания в активированном частичном тромбопластиновом времени или до исчезновения положительной реакции в паракоагуляционных тестах. В стадии гипокоагуляции и кровотечений при синдроме ДВС гепарин применяют в дозе 2500 ЕД перед трансфузией плазмы либо в сочетании с контрикалом или другими ингибиторами протеаз.

Для контроля за гепаринотерапией чаще всего используют такие тесты, как время свертывания крови, кефалиновый, каолин-кефалиновый, редуцированный аутокоагуляционный тесты, тромбиновое время плазмы, активность фактора Ха. Контроль должен проводиться не реже 3 раз в сутки [1].

К частым осложнениям гепаринотерапии следует отнести тромбоцитопению. В процессе длительного введения препарата возможно снижение концентрации антитромбина III. Гепарин может быть аллергеном, при этом возникают головные боли, рвота, падение АД, возможен шок. Лечение гепарином свыше 6 мес может привести к алопеции, остеопорозу. При постоянном подкожном введении препарата в местах инъекции появляются узелки и некрозы фасций. Иногда повышается активность трансаминаз, что затрудняет диагностику инфаркта миокарда, тромбоэмболии легочной артерии, заболеваний печени. При правильной дозировке гепарина и надлежащем контроле за ходом лечения кровотечения развиваются редко.

В отличие от гепарина, эффект которого проявляется при непосредственном контакте с кровью, ряд препаратов тормозит биосинтез факторов свертывания крови в печени. Это антикоагулянты непрямого типа действия: фенилин, синкумар, пелентан (или неодинкумарин), фепромарон и др. Механизм действия указанных веществ связан с торможением образования факторов свертывания II, VII, IX, X. Превращение предшественников этих факторов в активные белки происходит с помощью восстановленного из эпоксида в форму гидрохинона витамина K₁. Антикоагулянты непрямого действия тормозят активацию витамина K₁.

Наиболее чувствительным к данной группе антикоагулянтов является фактор VII. Следует отметить, что геморрагические осложнения иногда могут возникать в тот момент, когда снижена концентрация лишь данного фактора, а другие еще присутствуют в нормальном количестве, поэтому контроль за концентрацией данного фактора целесообразно проводить в процессе антикоагулянтной терапии.

Препараты указанной группы применяют внутрь, так как они хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте. В частности, эффект от введения фенилина развивается через 8–10 ч, достигает максимума через 24–30 ч и длится 1–4 дня. Обычно в первый день препарат назначают в суточной дозе 0,12–0,18 г (в 3–4 приема), во 2-й день — в суточной дозе 0,09–0,15 г, затем по 0,03–0,06 г в день в зависимости от показаний протромбинового индекса. Терапевтическим критерием снижения свертываемости крови является удлинение в 2–2,5 раза тромбoplastинового времени по Квику, что соответствует снижению факторов протромбинового комплекса по кривой разведения на 10–35% или по протромбиновому индексу на 40–50%. Схемы дозирования антикоагулянтов непрямого действия представлены в монографии Е. И. Чазова, К. М. Лакина [4] и в справочнике М. Д. Машковского [2].

В настоящее время длительный прием антикоагулянтов непрямого действия широко используется для профилактики тромбозомболических осложнений.

В начале лечения контрольные определения протромбинового индекса следует проводить часто, затем интервал зависит от различий в полученных результатах. Максимальный интервал при налаженном оптимальном лечении — 4–6 нед. При этом важно учесть, что многие факторы, в частности параллельно назначаемые лекарственные средства, могут повлиять на эффект антикоагулянтов непрямого действия. Так, лекарства, препятствующие синтезу витамина K кишечными бактериями (левомицетин, тетрациклин, неомицин и др.), адсорбции этого витамина в кишечнике (холестирамин, антацидные средства, минеральные масла и др.) увеличивают антикоагулянтную активность. Действие производных кумарина (синкумар, пелентан) потенцируют вещества, вытесняющие их из комплекса с транспортными белками плазмы (клофибрат, бутадиион, салицилаты и др.), анаболические стероиды, ингибиторы микросомальных ферментов (циметидин, метронидазол, эритромицин, антуран и др.). В то же время барбитураты, карбамазепин, этиловый алкоголь, рифампицин, эстрогены уменьшают чувствительность организма к антикоагулянтам кумаринового ряда [3].

Чувствительность организма к антикоагулянтам непрямого действия снижает зеленостные овощи, особенно корнеплоды и цветная капуста, содержащая большое количество витамина K.

Абсолютными противопоказаниями к назначе-

нию антикоагулянтов непрямого действия и больших доз гепарина являются предшествующие дефекты функции гемостаза, тяжелая артериальная гипертензия с неадекватной реакцией на гипотензивную терапию, геморрагическая ретинопатия, желудочные и кишечные поражения, которые могут привести к спонтанному кровотечению, варикозно расширенные вены пищевода, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, открытая пептическая язва, полипоз или дивертикулез кишечника, кровоточащие опухоли, тяжелая печеночная и почечная недостаточность, церебральный атеросклероз в пожилом возрасте, внутримозговые аневризмы, внутричерепные кровотечения, тяжелая диабетическая ретинопатия, подострый бактериальный эндокардит, I триместр беременности, период после 37 нед беременности. Эти препараты противопоказаны также новорожденным.

Относительными противопоказаниями следует считать атеросклеротическую артериальную гипертензию, плохо контролируемую гипотензивными средствами, хронический алкоголизм, тяжелый геморрой, а также весь период беременности и лактации.

Помимо антикоагулянтов торможению образования тромбов способствуют ингибиторы агрегации форменных элементов крови. В частности, агрегационную способность тромбоцитов и выброс из них активаторов плазменного гемостаза угнетают такие широко применяемые препараты, как ацетилсалициловая кислота, бутадиион, курантил, никотиновая кислота, тиклопидин, антуран, клофибрат, трентал, компламин и др. Однако ацетилсалициловая кислота и бутадиион наряду с агрегационной способностью тромбоцитов снижают антиагрегационную активность сосудистой стенки. Указанное обстоятельство связано с тем, что упомянутые вещества блокируют метаболизм арахидоновой кислоты на уровне синтеза эндопероксидов. В тромбоцитах эндопероксиды превращаются в основном в сильнейший эндогенный проагрегант тромбоксан A₂, а в сосудистой стенке — в сильнейший эндогенный антиагрегант простаглицлин. Таким образом, направленность физиологического регулирующего действия ацетилсалициловой кислоты и других блокаторов синтеза эндопероксидов на тромбоциты и сосудистую стенку различна. В связи с этим данные вещества используют в малых терапевтических дозах (в частности ацетилсалициловую кислоту по 0,5 г 1 раз в 3 дня), ибо тромбоциты более чувствительны к указанным соединениям, чем сосудистая стенка.

Никотиновая кислота и ее производные блокируют синтез тромбоксана, не влияя на образование простаглицлина, однако в терапевтических дозах эффект незначителен.

Механизм действия высших терапевтических доз курантила, трентала, компламина связан с блокадой гидролиза циклического аденозинмонофосфата (ц-АМФ). Данное вещество является внутриклеточным регулятором многих физиологических процессов. В тромбоцитах ц-АМФ способствует уменьшению концентрации кальция в цитоплазме, что тормозит дальнейшие процессы, ведущие к агрегации кровяных пластинок и к выделению из них активаторов свертывания крови. В отличие от блокаторов образования эндоперексидов ингибиторы гидролиза ц-АМФ не только не снижают, но даже активируют антиагрегационную активность сосудистой стенки. Наибольший эффект в этом аспекте нами отмечен при сочетанном введении курантила и трентала с фитином (0,25–0,5 г) 2–3 раза в день, глютаминовой кислотой (0,5–1 г)

2—3 раза в день, а также токоферолом в высших терапевтических дозах. Установлено, что данные комбинации препаратов усиливают также образование и выделение в кровотоке антитромбина III и тканевого активатора плазминогена.

Снижение агрегации тромбоцитов и эритроцитов происходит под влиянием реополиглюкина и других низкомолекулярных препаратов декстрана. Антитромботические свойства этих препаратов некоторые авторы связывают также с влиянием на ангиомофильный глобулин, фактор Виллебранда и α_2 -антиплазмин. Определенную роль здесь, видимо, играет и гемодиализ.

Следует отметить, что антикоагулянты и антиагреганты не способны разрушить уже образовавшийся тромб. Они могут лишь предотвратить его дальнейший рост. Для разрушения тромбов применяют фибринолитические средства. Наиболее известный препарат этого ряда фибринолизин представляет собой фермент, образующийся при активации содержащегося в крови плазминогена в плазмин. Отечественный фибринолизин получают из плазминогена (профибринолизина) плазмы крови путем его активации трипсином. В терапевтических дозах профибринолизин может несколько активировать процесс гемокоагуляции. В связи с этим его необходимо сочетать с гепарином. Основными показаниями к применению профибринолизина являются тромбоэмболии различной локализации, свежие инфаркты, острый тромбофлебит, обострение хронического тромбофлебита. На каждые 20000 ЕД профибринолизина добавляют 10 000 ЕД гепарина. Данную смесь вводят внутривенно со скоростью 10—20 капель в минуту. Суточная доза профибринолизина составляет 20 000—40 000 ЕД, продолжительность процедуры — 3—4 ч (5000—8000 ЕД в час). После вливания смеси продолжают вводить гепарин по 40 000—60 000 ЕД в сут в течение 2—3 сут, затем дозу препарата постепенно уменьшают и переходят на антикоагулянты непрямого действия. Механизм действия профибринолизина связан с непосредственным протеолитическим действием на фибриновые массы тромба.

Несколько иной механизм действия у других широко применяемых препаратов. В частности, стрептокиназа и созданные на ее основе препараты (стрептолизин, стрептодеказа, целлизин, авелизин и др.) не обладают самостоятельной ферментной активностью, однако, соединяясь с плазминогеном, они образуют комплекс, инициирующий превращение плазминогена в плазмин. В отличие от стрептокиназы урокиназа является ферментом, активирующим превращение плазминогена в плазмин. При изучении тромболитического действия урокиназы установлено, что в отличие от профибринолизина она способна проникать внутрь тромба и там активировать превращение плазминогена в плазмин, то есть разрушать тромб не только снаружи, но и изнутри. Следует отметить, что современные фибринолитические средства могут разрушать лишь свежие тромбы. Особенно эффективны препараты данной группы при непосредственном подведении к тромбу. В частности, многие исследователи описывают восстановление коронарного кровотока после введения фибринолитических средств в коронарную артерию, однако успех возможен лишь в том случае, если лечение начато не позднее 4 ч после появления клинических симптомов окклюзии сосуда.

Фибринолитические средства не рекомендуется вводить в следующих ситуациях: в первые 10 дней после родов, при обширных хирургических вмешательствах, биопсии внутренних органов, люмбал-

ной пункции, парацентезе грудной и брюшной полости, внутриартериальных диагностических процедурах. Кроме того, велика опасность кровотечения при язвенном колите, других повреждениях пищеварительного тракта и мочеполовых путей, при наличии тяжелых форм артериальной гипертензии, острой и хронической почечной и печеночной недостаточности, при хронических заболеваниях легких и геморрагических диатезах. Поскольку стрептокиназа является чужеродным для организма микробным белком, ее не стоит вводить повторно ранее 6 месяцев.

Кроме указанных средств, фибринолитической активностью обладают также никотиновая кислота, анаболические стероиды и некоторые другие препараты. Оценка фибринолитической активности крови традиционными методами не всегда отражает эффект фибринолитических средств. Целесообразно дополнительно определять содержание фибриногена и продуктов его деградации.

Из гемостатических средств широкое применение в клинической практике нашли ингибиторы фибринолиза. Наиболее широко в нашей стране используются эпсилон-аминокапроновая кислота (ЭАКК), амбен, трасилол, контрикал, гордокс. Механизм действия указанных веществ различен. ЭАКК и амбен блокируют активный центр активатора плазминогена и препятствуют образованию плазмина. В меньшей степени они снижают активность плазмина. Трасилол, контрикал, гордокс непосредственно угнетают активность плазмина. Многие авторы отмечают, что в условиях синдрома ДВС целесообразнее пользоваться трасилолом, контрикалом и гордоксом, так как они, в отличие от ЭАКК и амбена, кроме торможения фибринолиза в высших терапевтических дозах угнетают фибринообразование.

Ингибиторы фибринолиза назначают при кровотечениях после операций на органах, богатых активаторами фибринолиза (легкие, матка, простата, щитовидная железа), и при других видах кровотечений, связанных с гиперфибринолизом. Наиболее эффективно местное применение препаратов этой группы.

К числу гемостатических средств относятся также антагонисты антикоагулянтов. Протамин сульфат и протамин-хлорид назначают для нейтрализации гепарина после отключения аппаратов искусственного кровообращения. Для нейтрализации 100 ЕД гепарина требуется 0,1–0,12 мл 1% раствора протамин сульфата. Для предотвращения кровоточивости при патологии печени употребляют викасол, который обладает активностью витамина К. Викасол является также антагонистом антикоагулянтов непрямого действия, однако по своей прокоагулянтной активности он значительно уступает витамину К₁, природному кофактору синтеза протромбина и других факторов свертывания. Витамин К₁ широко используется за рубежом в качестве гемостатического средства. Его внедрение в практику отечественного здравоохранения представляется весьма целесообразным.

Из средств, повышающих свертываемость крови в общем кровотоке, следует отметить криопреципитат — препарат крови, обогащенный фактором VIII. Его рекомендуют главным образом для лечения кровотечений при гемофилии А, болезни Виллебранда, а также при других состояниях, когда отмечается снижение концентрации фактора VIII в крови. В состав криопреципитата входит также фактор XIII, поэтому при дефиците последнего использование криопреципитата вполне адекватно.

Помимо указанных препаратов при лечении геморрагических диатезов применяют ряд средств растительного происхождения: лист крапивы, траву тысячелистника, водяного перца и душицы, кору калины, цветы арники. Действующие начала у этих препаратов не идентифицированы. В последнее время выделен алкалоид лагосол, ответственный за гемостатическую активность лагохилуса опьяняющего. Он разрешен фармакологическим комитетом МЗ СССР для клинического применения.

Из других гемостатических препаратов для внутривенного и местного употребления следует назвать гемофобин (раствор пектинов с добавлением хлорида кальция), а также используемые местно и парентерально желатин медицинский, этамзилат (дицинон), добезилат кальция (последние два препарата принимают и внутрь). Местно для остановки капиллярно-паренхиматозных кровотечений применяют следующие виды губок: гемостатическую, состоящую из нативной плазмы крови человека и тромбопластина, гемостатическую коллагеновую — из коллагена с добавлением фурациллина и борной кислоты, желатиновую — из специально обработанного желатина и фурацилина, а также фибринную изогенную пленку, содержащую фибрин человека, пропитанный раствором глицерина. Кроме того, назначают адроксон, вискозу, свечи антисептические биологические (содержащие бычью плазму, тромбопластин, левомицетин, новокаин, экстракт красавки, масло касторовое и масло какао), феракрил, тромбин, различные гемостатические клеи, статизоль и др. Однако все указанные препараты не обладают активностью, удовлетворяющей потребности клиники. В связи с этим поиск эффективных гемостатических средств представляется весьма актуальной задачей. Хороший гемостатический эффект отмечается, согласно нашим наблюдениям, при последовательном нанесении на рану салфетки, пропитанной раствором, содержащим тромбин, хлорид кальция, эпсилон-аминокапроновую кислоту. В качестве гемостатических средств, уменьшающих сосудистую проницаемость, иногда используют глюкокортикоиды.

Некоторые препараты predisполагают к развитию тромбоза, особенно у лиц с повышенной активностью плазменного и клеточного гемостаза. Наибольшее значение в этом плане имеют гормональные контрацептивы за счет эстрогенного компонента. Такие препараты вызывают повреждение сосудистой стенки, повышение вязкости крови, концентрацию факторов VII и X, снижение активности антитромбина III.

Спазм и тромбоз сосудов может возникнуть так-

же под влиянием эрготамина тартрата. Подобное действие препарата потенцируют антибиотик тетрациклинового ряда и производные фенотиазина.

Следует отметить, что в последние годы за рубежом выпущено значительное количество препаратов, позволяющих управлять системой гемостаза более эффективно. В частности, началось клиническое применение тканевого активатора плазминогена, а также препарата дефибриотида, усиливающего выброс из сосудистой стенки простациклина и активатора плазминогена.

Внедрены в практику очищенный антитромбин III (для лечения тромбофилии и синдрома ДВС при гемодиализе, плазмаферезе, патологии печени), фибринстабилизирующий фактор (для лечения геморрагий, при лейкозах, патологии печени, костного мозга, для ускорения заживления ран). Выпускаются липидная фракция тромбопластина (для лечения и профилактики кровотечений при тромбоцитопатиях и тромбоцитопениях), концентрат факторов II, VII, IX, X (для лечения гемофилии В, при патологии печени, передозировке антикоагулянтов непрямого действия). Широко используется низкомолекулярный гепарин, не вызывающий тромбоцитопении и дающий меньший процент геморрагических осложнений. Разработаны методики биотехнологического приготовления факторов VIII, IX, антитромбина III, урокиназы, тканевого активатора плазминогена. Получены синтетические ингибиторы тромбина.

Все эти факты свидетельствуют о необходимости активизации исследований по разработке эффективных лекарственных регуляторов гемостаза, а также принятия мер, способствующих быстрому внедрению новых эффективных антикоагулянтов, антиагрегантов, тромболитических и гемостатических средств в клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балуда В. П., Баркаган З. С., Гольдберг Е. Д. и др. // Лабораторные методы исследования системы гемостаза. — Томск, 1980.
2. Машковский М. Д. // Лекарственные средства. — М. Медицина, 1985.
3. Ферстрате М., Фермилен Ж. Тромбозы. — М., Медицина, 1986.
4. Чазов Е. И., Лакин К. М. // Антикоагулянты и фибринолитические средства. — М., Медицина, 1977.
5. Ченборисова Г. Ш., Киселев А. О. // Казанский мед. ж. — 1982. — № 3. — С. 56—57.

Поступила 09.02.88.

ОБМЕН ОПЫТОМ И АННОТАЦИИ

УДК 616.24—002.155—02:612.135

Т. А. Журавлева (Саратов). Нарушения микроциркуляции и реологии крови у больных крупозной пневмонией

Для выявления особенностей нарушения микроциркуляции при крупозной пневмонии было обследовано в динамике 35 больных.

Наряду с оценкой активности и распространенности воспалительного процесса, состояния внешнего дыхания и вегетососудистого тонуса у больных были проведены специальные исследования: биомикроскопия сосудов конъюнктивы и термотопография с определением разницы между: а) темпера-

турой груди и голени — орально-каудального отношения (ОК); б) температурой кожи проксимальных и дистальных частей конечностей — проксимально-дистального отношения (ПД); в) температурой в симметричных участках кожи — термодисимметрия (ТА). Соответствующие показатели у здоровых лиц составили $3,5 \pm 0,2$, $2,2 \pm 0,19$, $0,5 \pm 0,03^\circ$. Состояние гемокоагуляции и фибринолиза изучали с помощью тромбоэластографии, этаноловой пробы, по агрегационной способности эритроцитов и тромбоцитов, гематокрита.

Специальные исследования проводили в динамике заболевания: в фазах бактериальной агрессии (1—3-й сутки), стабилизации (7—10-е сутки) и выздоровления (перед выпиской).