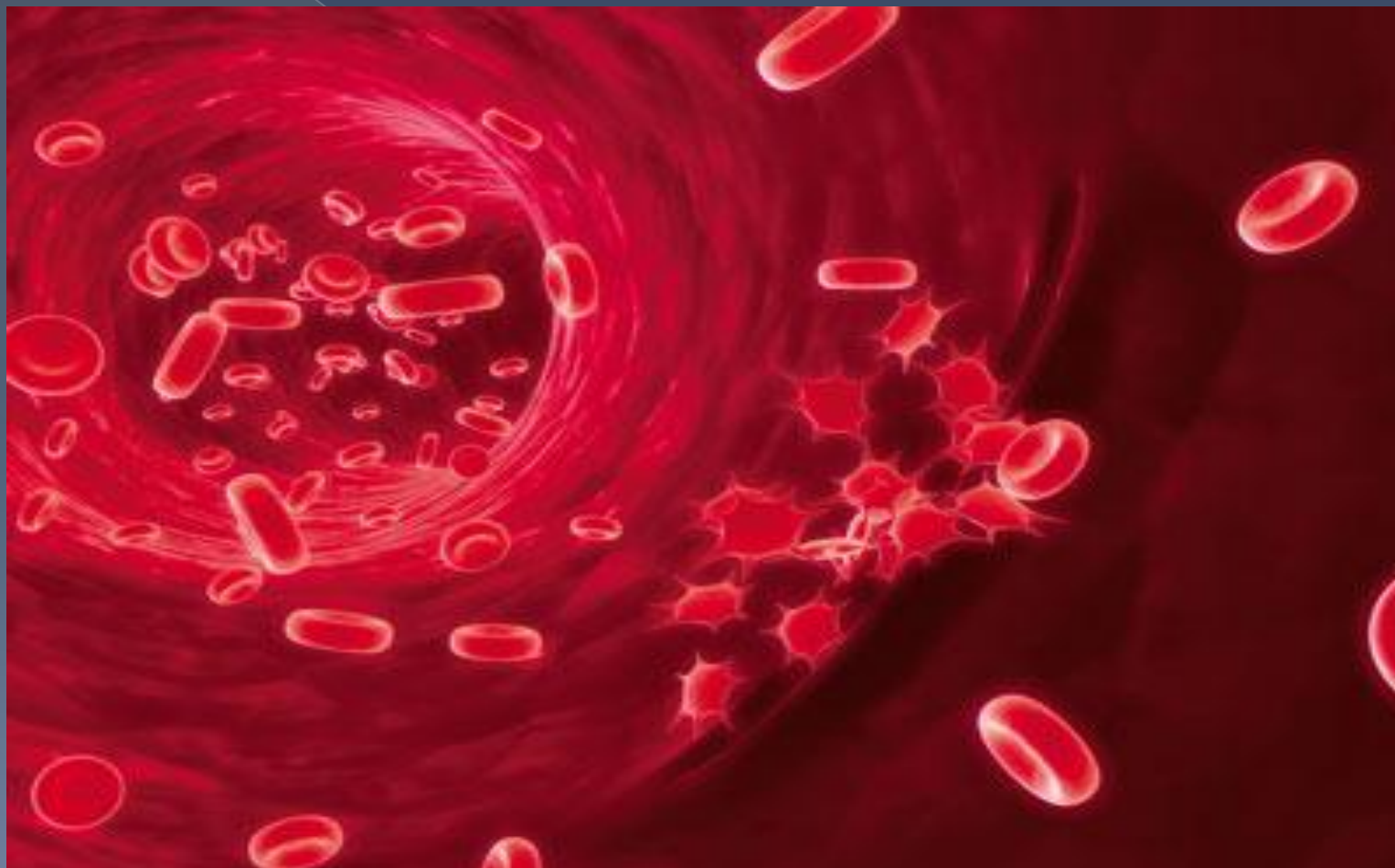


СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИИ СВЕРТЫВАЕМОСТИ КРОВИ



Система гемостаза

- **Жидкое состояние крови и целостность кровеносного русла являются необходимыми условиями жизнедеятельности организма. Эти условия создает система свертывания крови, сохраняющая циркулирующую кровь в жидком состоянии.**

Система гемостаза

- в организме имеется особая биологическая система, обеспечивающая, с одной стороны - сохранение жидкого состояния крови, а с другой - предупреждение и остановку кровотечений путем поддержания структурной целостности стенок кровеносных сосудов и быстрого тромбообразования последних при повреждениях. Эта система получила название системы гемостаза.

Виды гемостаза

- Выделяют сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, обеспечивающий прекращение кровотечений из микроциркуляторных сосудов путем образования тромбоцитарных тромбов (первичный гемостаз), а также коагуляционный ферментативный гемостаз, который обеспечивает остановку кровотечений путем образования фибринового тромба (остановка кровотечений в крупных сосудах).

Противосвертывающая система

- Жидкое состояние крови обеспечивает противосвертывающая система. Пусковым механизмом свертывания крови является повреждение кровеносных сосудов.

○ Агрегатное (жидкое) состояние крови обеспечивается динамическим равновесием потенциалов свертывающей и противосвертывающей систем. Жидкое состояние крови, прежде всего, поддерживается имеющимися в ней естественными антикоагулянтами (противосвертывающая система). Прежде всего, это группа антитромбопластинов, тормозящих действие протромбиназы (антитромбин III, альфа-2-макроглобулин, или антитромбин IV). Кроме того - гепарин, продуцируемый тучными клетками и базофилами.

Коагуляционный ферментативный гемостаз протекает в три фазы :

- ФАЗА I Формирование протромбиназы (запускается тканевым тромбопластином с последующим образованием кровяной (тромбоцитарная и эритроцитарная) протромбиназы.**
- ФАЗА II Появление протромбиназы означает начало второй фазы свертывания крови - образования тромбина (процесс идет мгновенно - 2-5 секунд).**
- ФАЗА III Под влиянием тромбина в третьей фазе происходит превращение фибриногена в фибрин. Образование фибрина и завершает образование кровяного тромба.**

Фибринолиз

Имеется и третья составляющая - система фибринолиза, которая начинает действовать одновременно с ретракцией сгустка.

Фибринолиз - процесс расщепления фибрина, составляющего основу тромба. Главная функция фибринолиза - восстановление просвета (реканализация) закупоренного сгустком сосуда.

Расщепление фибрина осуществляется протеолитическим ферментом плазмином, который находится в плазме в виде плазминогена.

ДВС-синдром

Патология свертываемости крови в клинике проявляется либо в виде геморрагий, либо в виде повышения тромбообразования, возможно также сочетание того и другого явления (при ДВС синдроме - диссеминированного внутрисосудистого свертывания).

В процессе лечения больных с этими состояниями используют две основных группы средств :

- 1. Лекарственные средства, способствующие свертыванию крови, а значит, остановке кровотечений (гемостатики).**
- 2. Средства, понижающие свертывание крови (антитромботические) или средства при тромбозах и для их профилактики.**
- Каждая из указанных групп делится на подгруппы, разнонаправленно влияющих на тромбообразование, активность фибринолитической системы, агрегацию тромбоцитов и сосудистую стенку.**

I. ГЕМОСТАТИКИ

1. Коагулянты (средства, стимулирующие образование фибринных тромбов) :
 - а) прямого действия (тромбин, фибриноген);
 - б) непрямого действия (викасол, фитоменадион).
2. Ингибиторы фибринолиза :
 - а) синтетического происхождения (аминокапроновая и транексамовая кислоты, амбен);
 - б) животного происхождения (апротинин, контрикал, пантрипин, гордокс;
3. Стимуляторы агрегации тромбоцитов (серотонина адипинат, хлористый кальций).
4. Средства, понижающие проницаемость сосудов :
 - а) синтетические (адроксон, этамзилат, ипразохром)
 - б) препараты витаминов (аскорбиновая кислота, рутин, кверцетин).
 - в) препараты растительного происхождения (крапивы, тысячелистника, калины, водяного перца, арники и др.)

СРЕДСТВА, ПОВЫШАЮЩИЕ СВЕРТЫВАЕМОСТЬ КРОВИ (ГЕМОСТАТИКИ) КОАГУЛЯНТЫ

Согласно классификации, эту группу препаратов делят на коагулянты прямого и непрямого действия, однако иногда их делят и по другому принципу :

- 1) для местного применения (тромбин, губка гемостатическая, пленка фибринная и др.)**
- 2) для системного применения (фибриноген, викасол).**

ТРОМБИН

ТРОМБИН (Trombinum; сухой порошок в амп. по 0, 1, что соответствует 125 ед. активности; во флаконах по 10 мл) - коагулянт прямого действия для местного применения. Являясь естественным компонентом свертывающей системы крови, вызывает эффект *in vitro* и *in vivo*.

Перед использованием порошок растворяют в физрастворе. Обычно порошок в ампуле представляет собой смесь тромбoplastина, кальция и протромбина.

Применяют только местно. Назначают больным с кровотечениями из мелких сосудов и паренхиматозных органов (операции на печени, почках, легких, мозге), кровотечениями из десен. Используют местно в виде пропитанной раствором тромбина гемостатической губки, губки гемастатической коллагеновой, или просто прикладывая тампон, пропитанный раствором тромбина.

Иногда, особенно в педиатрии, тромбин применяют внутрь (содержимое ампулы растворяют в 50 мл хлорида натрия или 50 мл 5% раствора амбена, назначают по 1 столовой ложке 2-3 раза в день) при желудочных кровотечениях или путем ингаляции при кровотечениях из дыхательных путей.

ФИБРИНОГЕН

ФИБРИНОГЕН (Fibrinogenum; во флаконах по 1, 0 и 2, 0 сухой пористой массы) - используется для системного воздействия. Получают также из плазмы крови доноров. По влиянием тромбина фибриноген превращается в фибрин, образующий тромбы.

Фибриноген используют как средство скорой помощи. Особенно эффективен он тогда, когда наблюдается его дефицит при массивных кровотечениях (отслойка плаценты, гипо- и афибриногенемия, в хирургической, акушерской, гинекологической и онкологической практике).

Назначают обычно в вену, иногда местно в виде пленки, наносимой на кровоточащую поверхность.

Перед применением препарат растворяют в 250 или 500 мл подогретой воды для инъекций. Внутривенно вводят капельно или медленно струйно.

ВИКАСОЛ

ВИКАСОЛ (Vicasolum; в таб, по 0, 015 и в амп. по 1 мл 1% раствора) непрямой коагулянт, синтетический водорастворимый аналог витамина К, который активизирует процесс образования фибринных тромбов. Обозначают как витамин К3. Фармакологический эффект вызывает не сам викасол, а образующиеся из него витамины К1 и К2, поэтому эффект развивается через 12-24 часа, при внутривенном введении - через 30 минут, при внутримышечном - через 2-3 часа.

Указанные витамины необходимы для синтеза в печени протромбина (II фактор), проконвертина (VII фактор), а также IX и X факторов.

ВИКАСОЛ Показания к применению :

при чрезмерном снижении протромбинового индекса, при выраженной К-витаминной недостаточности, обусловленной :

- 1) кровотечением из паренхиматозных органов;
- 2) процедурой заменного переливания крови, если переливали (ребенку) консервированную кровь;
- 3) длительном применении антагонистов витамина К - аспирина и НПВС (нарушающих агрегацию тромбоцитов);
- 4) длительном применении антибиотиков широкого спектра действия (левомицетина, ампициллина, тетрациклина, аминогликозидов, фторхинолонов);
- 5) применении сульфаниламидов;
- 6) профилактике геморрагической болезни новорожденных;
- 7) длительной диарее у детей;
- 8) муковисцидозе;
- 9) у беременных женщин, особенно у страдающих туберкулезом и эпилепсией и получающих соответствующее лечение;
- 10) передозировке антикоагулянтов непрямого действия;
- 11) желтухах, гепатитах, а также после ранений, кровотечений (геморрой, язва, лучевая болезнь);
- 12) подготовке к хирургической операции и в постоперационном периоде.

ВИКАСОЛ Взаимодействие и побочные эффекты:

Эффекты могут быть ослаблены при одновременном назначении антагонистов викасола : аспирин, НПВС, ПАСК, непрямые антикоагулянты группы неодикумарина.

Побочные эффекты : гемолиз эритроцитов при внутривенном введении.

ФИТОМЕНАДИОН

- ФИТОМЕНАДИОН (Phytomenadinum; по 1 мл для внутривенного введения, а также капсулы, содержащие 0, 1 мл 10% масляного раствора, что соответствует 0, 01 препарата). В отличие от природного витамина К1 (транс-соединения) является синтетическим препаратом. Представляет рацемическую форму (смесь транс- и цис- изомеров), а по биологической активности сохраняет все свойства витамина К1. Быстро всасывается и поддерживает пик концентрации до восьми часов.

ФИТОМЕНАДИОН

- Показания к применению :
геморрагический синдром с гипопротромбинемией, вызванной снижением функций печени (гепатиты, циррозы печени), при язвенных колитах, при передозировке антикоагулянтов, при длительном использовании высоких доз антибиотиков широкого спектра действия и сульфаниламидов; перед тяжелыми операциями для снижения кровоточивости.

ФИТОМЕНАДИОН

Побочные эффекты : явления гиперкоагуляции при несоблюдении режима дозирования.

Из средств, относящихся к коагулянтам прямого действия в клинике также используются препараты :

- 1) протромбиновый комплекс (VI, VII, IX, X факторы);
- 2) антигемофильный глобулин (VIII фактор).

ИНГИБИТОРЫ ФИБРИНОЛИЗА (АНТИФИБРИНОЛИТИКИ) КИСЛОТА АМИНОКАПРОНОВАЯ

АКК - порошкообразный синтетический препарат, тормозит превращение профибринолизина (плазминогена) в фибринолизин (плазмин) путем воздействия на активатор профибринолизина и этим способствует сохранению фибринных тромбов. Кроме того, АКК является также ингибитором кининов и некоторых факторов системы комплимента. Обладает противошоковой активностью (ингибирует протеолитические ферменты, а также стимулирует обезвреживающую функцию печени).

Препарат малотоксичен, быстро выводится из организма с мочой (через 4 часа).

ИНГИБИТОРЫ ФИБРИНОЛИЗА (АНТИФИБРИНОЛИТИКИ)

КИСЛОТА АМИНОКАПРОНОВАЯ

Применяют в клинике скорой помощи, при хирургических вмешательствах и при различных патологических состояниях, когда повышена фибринолитическая активность крови и тканей:

- 1) при и после операций на легких, простате, поджелудочной и щитовидной железах;**
- 2) при преждевременной отслойке плаценты, длительной задержке в матке мертвого плода;**
- 3) при гепатитах, циррозах печени, при портальной гипертензии, при использовании аппарата искусственного кровообращения;**
- 4) при II и III стадиях ДВС синдрома, при язвенных, носовых, легочных кровотечениях.**

АКК вводят при массивных переливаниях консервированной крови, назначают внутривенно или внутрь.

ИНГИБИТОРЫ ФИБРИНОЛИЗА (АНТИФИБРИНОЛИТИКИ)

КИСЛОТА АМИНОКАПРОНОВАЯ

Выпускается: порошок и флаконы по 100 мл стерильного 5% раствора в изотоническом растворе хлорида натрия. В связи с тем, что АКК обладает противошоковой активностью, ингибирует протеолитические ферменты и кинины, угнетает образование антител, препарат используется при шоковых реакциях и как антиаллергическое средство.

Побочные эффекты: возможно головокружение, тошнота, понос, легкий катар верхних дыхательных путей.

Кислота транексамовая

АМБЕН

АМБЕН (Ambenium, аминометилбензойная кислота)

- также синтетический препарат, по химической структуре похож на парааминобензойную кислоту. Белый порошок, плохо растворимый в воде. Это антифибринолитическое средство. Амбен ингибирует фибринолиз, по механизму действия схож с АКК.

Показания к применению те же. Назначают внутривенно, внутримышечно и внутрь. При введении в вену действует быстро, но кратковременно (3 часа). Форма выпуска : ампулы по 5 мл 1% раствора, таблетки по 0, 25.

Иногда показаны антиферментные препараты, в частности, контрикал.

Он ингибирует плазмин, коллагеназы, трипсин, химотрипсин, играющие важную роль в развитии многих патофизиологических процессов. Препараты этой группы оказывают ингибирующее действие на каталитическое взаимодействие отдельных факторов фибринолиза и процессов свертывания крови.

Показания к применению : локальный гиперфибринолиз - постоперационные и постпортальные кровотечения; гиперменорея; генерализованный первичный и вторичный гиперфибринолиз в акушерстве и хирургии; начальная стадия ДВС-синдрома и др.

Побочное действие : редко аллергии; эмбриотоксическое действие; При быстром введении - недомогание, тошнота.

СРЕДСТВА, ПОВЫШАЮЩИЕ АГРЕГАЦИЮ И АДГЕЗИЮ ТРОМБОЦИТОВ

- СЕРОТОНИН. Стимуляция агрегации тромбоцитов, набухание тканей, изменение микроциркуляции, что способствует возникновению тромбоцитарных тромбов. Серотонин в виде адипината (*Serotonini adipinatis* в ампулах по 1 мл 1% раствора) применяют внутривенно или внутримышечно при геморрагиях, связанных с патологией кровяных пластинок (тромбоцитопении, тромбоцитопатии). При этом повышается число тромбоцитов, укорачивается время кровотечения, повышается стойкость капилляров.

СРЕДСТВА, ПОВЫШАЮЩИЕ АГРЕГАЦИЮ И АДГЕЗИЮ ТРОМБОЦИТОВ

СЕРОТОНИН. Используют при болезни Виллебрандта I типа, гипо- и апластических анемиях, при болезни Верльгофа, геморрагических васкулитах.

Нельзя использовать при патологии почек, больным с бронхиальной астмой, при гиперкоагуляции крови.

Побочное действие : при быстром введении - боль по ходу вены; боль в животе, в области сердца, подъем артериального давления, тяжесть в голове, тошнота, диарея, снижение диуреза.

ПРЕПАРАТЫ КАЛЬЦИЯ

КАЛЬЦИЙ непосредственно участвует в агрегации и адгезии тромбоцитов, а также способствует образованию тромбина и фибрина. Таким образом, он стимулирует образование и тромбоцитарных, и фибриновых тромбов.

Показания к применению :

- 1) как средство, уменьшающее проницаемость сосудов, при геморрагических васкулитах;
- 2) как кровоостанавливающее средство при легочных, желудочных, носовых, маточных кровотечениях, а также перед операцией;
- 3) при кровотечениях, связанных со снижением кальция в плазме крови (после переливания больших количеств цитратной крови, плазмозаменителей).

Используют кальция хлорид (внутривенно и внутрь).

Побочные эффекты: при быстром введении возможна остановка сердца, снижение артериального давления; при внутривенном введении отмечается ощущение жара ("горячий укол"); при подкожном введении кальция хлорида - некроз тканей.

СРЕДСТВА, ПОНИЖАЮЩИЕ ПРОНИЦАЕМОСТЬ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

АДРОКСОН (Adroxonum; в амп. по 1 мл 0, 025%) - препарат адренохрома, метаболита адреналина. Он не повышает АД, не влияет на деятельность сердца и на свертывание крови.

Основной его эффект - повышение плотности сосудистой стенки и активация агрегации и адгезии тромбоцитов. Поэтому адроксон оказывает гемостатическое действие при капиллярных кровотечениях, когда особенно повышена проницаемость стенок этих сосудов. Однако при массивных кровотечениях препарат не эффективен.

Показания к применению :

- 1) при паренхиматозных и капиллярных кровотечениях;
- 2) при травмах и операциях;
- 3) при кишечных кровотечениях у новорожденных;
- 4) при мелене;
- 5) при тромбоцитарной пурпуре.

Адроксон применяют местно (тампоны, салфетки), внутримышечно или подкожно.

ЭТАМЗИЛАТ или дицинон (Ethamsylatum; в таб. по 0, 25 и в амп. по 2 мл 12, 5% раствора) - синтетик, производное диоксибензола.

Препарат снижает проницаемость сосудов, уменьшает транссудацию и экссудацию жидкой части плазмы, нормализует проницаемость сосудистой стенки и улучшает микроциркуляцию, повышает свертываемость крови так как способствует образованию тромбопластина (гемостатический эффект). Последний эффект развивается быстро-при внутривенном введении через 5-15 минут, максимально выражено - через 1-2 часа. В таблетках действие проявляется через 3 часа. Препарат вводят в вену, подкожно или внутримышечно.

Показания к применению :

- 1) тромбоцитарная пурпура;**
- 2) кишечные и легочные кровотечения (хирургия);**
- 3) геморрагический диатез;**
- 4) операции на ЛОР-органах;**
- 5) диабетические ангиопатии (офтальмология).**

Побочное действие - иногда возникает изжога, чувство тяжести в подложечной области, головная боль, головокружение, гиперемия лица, парестезия ног, снижение АД.

ПРЕПАРАТЫ ВИТАМИНОВ

Для ликвидации повышенной проницаемости сосудов, особенно при наличии геморрагий, используют препараты витамина С (аскорбиновую кислоту), а также различные флавоноиды (рутин, аскорутин, кверцетин, витамин Р), а также витаминеры, то есть полусинтетические производные - венорутон и троксевазин в различных лекарственных формах (капсулы, гель, растворы). Препараты витамина Р используют при интенсивной транссудации жидкой части плазмы, например, при отечности ног (тромбофлебит). Кроме того, эти препараты назначают при геморрагическом диатезе, кровоизлияниях в сетчатку, при лучевой болезни, арахноидитах, гипертонической болезни и при передозировке салицилатов.

Рутин и аскорутин используют в педиатрии для ликвидации интенсивной транссудации у детей, больных скарлатиной, корью, дифтерией и токсическим гриппом.

ПРЕПАРАТЫ ВИТАМИНОВ

РУТИН выпускается в таблетках по 0,02 (2-3 раза в день).

АСКОРУТИН - по 0,05.

ВЕНОРУТОН - в капсулах по 0,3; ампулах по 5 мл 10% раствора. Препараты из растений (настои, экстракты, таблетки) оказывают слабое гемостатическое действие. Поэтому их используют при легких кровотечениях (носовые, геморроидальные), при кровоточивости, кровохарканьи, геморрагических диатезах, в акушерской и гинекологической практике.

II. СРЕДСТВА, ПОНИЖАЮЩИЕ СВЕРТЫВАЕМОСТЬ КРОВИ, ИЛИ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА:

1. Антикоагулянты :

- а) прямого действия (гепарин и его препараты, гирудин, цитрат натрия, антитромбин III);**
- б) непрямого действия (неодикумарин, синкумар, фенилин, фепромарон).**

2. Фибринолитики :

- а) прямого действия (фибринолизин или плазмин);**
- б) непрямого (активаторы плазминогена) действия (стрептолиаза, стрептокиназа, урокиназа, актилизе).**

3. Антиагреганты :

- а) тромбоцитарные (ацетилсалициловая кислота, дипиридамо́л, пентоксифиллин, тиклопидин, индобуфен);**
- б) эритроцитарные (пентоксифиллин, реополиглюкин, реоглюман, рондекс).**

СРЕДСТВА, СНИЖАЮЩИЕ СВЕРТЫВАЕМОСТЬ КРОВИ (АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА) АНТИКОАГУЛЯНТЫ

1. Антикоагулянты (средства, нарушающие образование фибринных тромбов) :

- а) прямые антикоагулянты (гепарин и его препараты, гирудин, гидроцитрат натрия, концентрат антитромбина III) - вызывают эффект *in vitro* и *in vivo*;
- б) антикоагулянты непрямого действия (производные оксикумарина: неодикумарин, синкумар, пелентан и др.; производные индандиона - фенилин и др.)
- вызывают эффект только *in vivo*.

ГЕПАРИН

- ГЕПАРИН (Heparinum; во флак. по 5 мл, содержащих 5000, 10000 и 20000 ЕД в 1 мл) - естественный противосвертывающий фактор, вырабатываемый мастоцитами. Гепарин - объединенное название для группы линейных анионных полиэлектролитов, отличающихся числом остатков серной кислоты. Существуют высоко- и низкомолекулярные гепарины (средняя молекулярная масса - от 12000 до 16000 дальтон).

ГЕПАРИН

- ◎ Гепарин – новогаленовый лекарственный препарат, получаемый из легких и печени крупного рогатого скота. Он является сильнейшей органической кислотой из-за остатков входящей в его состав серной кислоты и наличия карбоксильной групп, что придает ему очень сильный отрицательный заряд. Поэтому он, собственно, и относится к анионным полиэлектролитам. Благодаря отрицательному заряду, в крови гепарин соединяется с положительно заряженными комплексами, сорбируется на поверхности мембран эндотелиальных клеток, макрофагов, ограничивая, тем самым, агрегацию и адгезию тромбоцитов. Действие гепарина во многом зависит от концентрации в плазме антитромбина III.

ГЕПАРИН

Фармакологические эффекты гепарина :

- 1) гепарин обладает антикоагуляционным эффектом, так как он активирует антитромбин III и необратимо угнетает IXa, Xa, XIa и XIIa факторы свертывающей системы;
- 2) умеренно снижает агрегацию тромбоцитов;
- 3) гепарин снижает вязкость крови, уменьшает проницаемость сосудов, чем облегчает и ускоряет ток крови, препятствует развитию стаза (одного из факторов, способствующих тромбообразованию);
- 4) снижает содержание сахара, липидов и хиломикронов в крови, обладает антисклеротическим эффектом, связывает некоторые компоненты комплемента, угнетает синтез иммуноглобулинов, АКТГ, альдостерона, а также связывает гистамин, серотонин, проявляя, тем самым, противоаллергический эффект;
- 5) гепарин обладает калийсберегающим, противовоспалительным, анальгезирующим эффектами. Кроме того, гепарин способствует повышению диуреза и снижает сосудистое сопротивление за счет расширения резистивных сосудов, устраняет спазм коронарных артерий.

ГЕПАРИН

Показания к применению :

- 1) при острых тромбозах, тромбоэмболиях (острый инфаркт миокарда, тромбоз легочной артерии, почечных вен, илеоцекальных сосудов), тромбоэмболия у беременных;
- 2) при работе с аппаратами искусственного кровообращения, искусственной почки и сердца;
- 3) в лабораторной практике;
- 4) при ожогах и обморожениях (улучшение микроциркуляции);
- 5) при лечении больных в начальных стадиях ДВС-синдрома (при молниеносной пурпуре, тяжелом гастроэнтерите);
- 6) при лечении больных бронхиальной астмой, ревматизмом, а также в комплексной терапии больных гломерулонефритом;
- 7) при проведении экстракорпорального гемодиализа, гемосорбции и форсированного диуреза;
- 8) при гиперальдостеронизме;
- 9) как противоаллергическое средство (бронхиальная астма);
- 10) в комплексе лечебных мероприятий у больных атеросклерозом.

ГЕПАРИН

Побочные эффекты:

- 1) развитие геморрагий, тромбоцитопения (30%);
- 2) головокружение, тошнота, рвота, анорексия, понос;
- 3) аллергические реакции, гипертермия.

Для ликвидации осложнений (геморрагий) в вену вводят антидоты гепарина (протамина сульфат в виде 5% раствора или ПОЛИБРЕН; 1 мг протамина сульфата нейтрализует 85 ЕД гепарина; вводить медленно).

За один раз больному при остром тромбозе, в среднем, вводится 10000 ЕД внутривенно. В сутки до 40000 - 50000 ЕД внутривенно, вводить медленно. Можно вводить внутримышечно и подкожно (в область наименьшей васкуляризации). В последние годы для профилактики тромбозов рекомендуется вводить 5000 ЕД гепарина подкожно, либо внутрикожно, каждые 6-8 часов.

Выпускается также гепариновая мазь в тубах по 25,0 (2500 ЕД).

Ингаляционно в виде аэрозоля, как противоаллергическое средство, препарат вводят с помощью ультразвукового ингалятора по 500 ЕД/кг в сутки. Ингаляции проводят 2-3 раза в неделю. Разовую дозу разводят в дистиллированной воде в соотношении 1: 4.

ОСНОВНЫЕ НЕДОСТАТКИ НЕФРАКЦИОНИРОВАННОГО ГЕПАРИНА

1. необходимость индивидуального подбора дозы под контролем АЧТВ и связанные с этим практические сложности
2. необходимость длительного (несколько суток) внутривенного введения
3. «реактивация» гиперкоагуляции после прекращения инфузии
4. возможность развития иммунной тромбоцитопении с парадоксальным повышением опасности тромбозов



НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЕПАРИНЫ

ФРАКЦИОНИРОВАННЫЕ ИЛИ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЕПАРИНЫ (НМГ)

Средняя молекулярная масса 4000-8000 дальтон.

Механизм действия отличается от действия НФГ тем, что эти препараты обладают в большей степени активностью в отношении фактора Ха, но не в отношении тромбина.

В настоящее время используется около 10 препаратов НМГ. Наиболее известные и зарегистрированные в России:

- фраксипарин (надропарин)
- клексан (эноксапарин)
- фрагмин (дальтепарин).

ФРАКСИПАРИН (НАДРОПАРИН)

Форма выпуска: водный раствор для инъекций (2500 ЕД мг в 1 мл) в готовых к использованию шприцах по 0,3, 0,6, 1,0 мл.

Фармакодинамика: После п/к введения пик действия наблюдается через 3, а длительность эффекта составляет около 24 часов.

Фармакокинетика: При подкожном введении биодоступность составляет 98%. Период полувыведения около 3,5 часов.

КЛЕКСАН (ЭНОКСАПАРИН)

Форма выпуска: водный раствор для инъекции (100 мг в 1 мл) в готовых к использованию шприцах по 0,2, 0,4, 0,6, 0,8 и 1,0 мл.

Фармакодинамика: После в/в введения действие сохраняется в течение 6, после п/к введения пик действия наблюдается через 3-3,5, а длительность эффекта составляет около 24 часов.

Фармакокинетика: При п/к введении быстро и практически полностью всасывается (биодоступность 95%). Период полувыведения около 4 часов, удлиняется при почечной недостаточности и у пожилых, но коррекции дозы в этих случаях не требуется.

ОСНОВНЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА НМГ

- более предсказуемый терапевтический эффект
- возможность расчета дозы с учетом массы тела больного
- нет необходимости контроля за АЧТВ или мониторинга других показателей свертываемости
- более высокая биодоступность при подкожном введении (примерно 90% против 30% для НФГ), что обеспечивает возможность подкожного введения и длительного применения (до нескольких месяцев)
- большая «равномерность» терапевтического эффекта
- отсутствие негативного влияния на профиль липидов крови и остеобласты, что особенно важно при длительной терапии

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ЛЮБЫХ ГЕПАРИНОВ

-  геморрагический синдром любой этиологии
-  неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия
-  язвенная болезнь или опухоль желудочно-кишечного тракта с высоким риском развития кровотечения
-  инфекционный эндокардит
-  ретиноангиопатия
-  тромбоцитопения (менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$)
-  заболевания, сопровождающиеся нарушениями процессов свертывания крови
-  гиперчувствительность к гепарину

ГИРУДИН и его препараты (гирудонт и др.) представляет собой продукт пиявок. Используются противосвертывающее и противовоспалительное действие этих средств. Назначаются местно (мази и гели) при поверхностном воспалении вен, тромбозах вен, трофических язвах голени, при фурункулезе, воспалении лимфоузлов, для улучшения заживления швов после травм и ожогов.

Побочное действие - аллергические реакции (сыпь, зуд, отек Квинке).

НАТРИЯ ГИДРОЦИТРАТ используют только для консервирования крови.

Анион лимонной кислоты соединяется с ионом кальция, что связывает активность последнего. Вещество добавляют с избытком. Больному применять нельзя, так как гидроцитрат натрия будет блокировать ионы кальция и у больного начнется аритмия, возможно развитие сердечной недостаточности и остановки сердца.

Иногда назначают внутрь для ликвидации гиперкальциемии и лечения отравления сердечными гликозидами.

Если больному переливают до 500 мл консервированной крови, то это не требует никаких дополнительных мер. Если же переливается кровь в объеме более 500 мл, то необходимо на каждые 50 мл сверх 500 мл объема переливаемой крови добавлять 5 мл 10% раствора хлорида кальция.

АНТИКОАГУЛЯНТЫ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ (ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ)

Из большого количества антикоагулянтов наиболее распространены препараты группы кумарина. Препаратов много, но чаще других используются неодикумарин, синкумар, фенилин, варфарин.

ВАРФАРИН (КУМАДИН)

Форма выпуска: в таблетках по 2,5 мг.

Фармакодинамика: Начало действия через 12-48 часв, пик эффекта на 3-5 день, продолжительность действия до 5 суток.

Фармакокинетика: Биодоступность высокая, прием пищи на нее не влияет. На 97% связывается с белками плазмы.

Метаболизм осуществляется в печени с образованием неактивных метаболитов. Период полувыведения 40 часов (от 1,5 до 2,5 суток). Элиминация метаболитов происходит через почки. Нарушения функции печени могут вызвать задержку разрушения, что требует коррекции дозы.

МЕТОДИКА ПРИМЕНЕНИЕ ВАРФАРИНА

- Суточная доза в один прием в одно и то же время суток.
- Начальные дозы обычно составляют 2,5-5 мг.
- Дальнейший режим дозирования устанавливают индивидуально, в зависимости от МНО.
- МНО определяют исходно, а затем ежедневно в первые дни лечения или не реже 1 раза в 2-3 дня при более медленном подборе дозы.
- При достижении целевого уровня МНО в двух повторных исследованиях, последующие пробы крови забирают еженедельно.
- Если в течение месяца МНО остается стабильным, контрольные исследования выполняют 1 раз в 4-8 недель

НЕОДИКУМАРИН

НЕОДИКУМАРИН (Neodicumarinum; в таб. по 0, 05 и 0, 1), синкумар, дикумарин, фепромарон, омефин, фенилин - производные фенилиндандиона, очень схожие по фармакодинамике. Механизм их действия связан с тем, что они являются антивитаминами К, то есть выступают как антагонисты витамина К.

Подавляя его активность, эти средства угнетают синтез проконвертина (VII фактор), протромбина (II фактор), а также IX и X факторов свертывания крови, необходимых для коагуляционного гомеостаза, то есть для образования фибринных тромбов. Эти препараты действуют не сразу, а через 8-24 часов, то есть это средства медленного действия, обладающие кумулятивными свойствами. При этом разные препараты этой группы имеют различную скорость и силу действия, различную степень кумуляции. Другой особенностью их действия является высокая продолжительность действия.

ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Данные препараты используются только внутрь, так как хорошо всасываются, затем с током крови вновь приносятся к кишечнику, выделяются в его просвет и снова всасываются (рециркуляция). Все препараты вступают в непрочную связь с белками плазмы и легко вытесняются из нее другими лекарствами. Действуют только *in vivo*.

Показания к применению :

- 1) для снижения свертываемости крови в целях профилактики и лечения тромбозов, тромбофлебитов и тромбоэмболий (инфаркт миокарда), эмболических инсультов;**
- 2) в хирургии для предупреждения тромбообразования в послеоперационный период.**

ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Побочные эффекты регистрируются редко в виде диспепсического синдрома (тошнота, рвота, понос, снижение аппетита). В ходе фармакотерапии препаратами типа неодикумарина бывают осложнения в виде кровотечений, вследствие передозировки, при правильно подобранной дозе, но без учета взаимодействия лекарств. Например, при одновременном назначении неодикумарина и бутадиона или салицилатов. В этом случае возможны кровотечение и через неповрежденную стенку сосудов, например, у больных с язвенной болезнью. Лечение должно проводиться под постоянным контролем за уровнем протромбина в крови. При кровотечениях вводят раствор викасола, витамин Р, рутин, хлорид кальция, а также осуществляют переливание 70-100 мл крови донора.

Лечение антикоагулянтами является сложной задачей для врача.

Необходимо следить за протромбиновым индексом, который должен быть 40-50%. Следить за МНО, который должен быть – 2-3.

Лечение строго индивидуально.

Существует ряд противопоказаний к использованию данной группы средств :

- 1) открытые раны, язва желудка;
- 2) эндокардит;
- 3) гепатиты, циррозы печени;
- 4) угрожающий аборт;
- 5) заболевания почек.

С целью стандартизации метода контроля действия пероральных антикоагулянтов-рекомендуется использовать международное нормализованное отношение (МНО), как отношение ПВ исследуемой плазмы к ПВ нормальной плазмы, возведенное в степень, равную "международному индексу чувствительности", полученному при сравнении используемого в лаборатории тромбопластина с Референтным Стандартом, зарегистрированным ВОЗ.

ФИБРИНОЛИТИКИ (ТРОМБОЛИТИКИ)

1. Прямого действия - фибринолизин (плазмин).
2. Непрямого действия (активаторы плазминогена: актилизе, стрептокиназа, стрептодеказа, урокиназа).

ФИБРИНОЛИЗИН (выпускается в виде порошка во флаконах, содержащих 10, 20, 30 и 40 тысяч ЕД) - старый препарат, являющийся фибринолитиком. Получают его из плазмы крови донора. Как протеолитический фермент он расщепляет фибрин, действуя на поверхности тромба. Он ликвидирует лишь фибринные тромбы в течение первых дней их образования, растворяет лишь свежие нити фибрина в венах, приводя к реканализации сосудов.

Продукты деградации фибрина обладают антикоагулянтными свойствами, так как ингибируют полимеризацию мономеров фибрина и образование тромбопластина.

Фибринолизин - препарат экстренной помощи, назначаемый при тромбоэмболических состояниях :

- периферическая окклюзия сосудов;
- - тромбоз сосудов мозга, глаз;
- - ИБС (инфаркт миокарда);-
- при устранении тромба из сосудистого шунта.

У этого препарата есть существенные недостатки:

- он очень дорогой (производится из донорской крови);
- не очень активен, плохо проникает внутрь тромба.

ФИБРИНОЛИЗИН

Побочные эффекты при введении фибринолизина, чужеродного белка, могут реализоваться в виде аллергических реакций, а также в виде неспецифических реакций на белок (гиперемия лица, боль по ходу вены, а также за грудиной и в животе) или же в виде лихорадки, крапивницы.

Перед употреблением препарат растворяют в изотоническом растворе из расчета 100-160 ЕД фибринолизина на 1 мл растворителя.

Приготовленный раствор вливают внутривенно капельно (по 10-15 капель в минуту).

ФИБРИНОЛИТИКИ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

СТРЕПТОКИНАЗА (стрептаза, авелизин; выпускается в амп. содержащих 250000 и 500000 ЕД препарата) более современный препарат, не прямой фибринолитик. Его получают из бета-гемолитического стрептококка. Это более активный и дешевый препарат. Он стимулирует переход проактиватора в активатор, трансформирующий профибринолизин в фибринолизин (плазмин). Препарат способен проникать внутрь тромба (активируя в нем фибринолиз), что выгодно отличает его от фибринолизина. Стрептокиназа наиболее эффективна при действии на тромб, который образовался не более семи дней назад. При этом данный фибринолитик способен восстанавливать проходимость кровеносных сосудов, распад тромбов.

СТРЕПТОКИНАЗА

Показания к применению :

- 1) при лечении больных с поверхностными и глубокими тромбофлебитами;**
- 2) при тромбоэмболиях легочных сосудов и сосудов глаза;**
- 3) при септических тромбозах;**
- 4) при свежем (остром) инфаркте миокарда.**

Побочные эффекты : 1) аллергические реакции (антитела к стрептококкам); 2) геморрагии; 3) падение уровня гемоглобина, гемолиз эритроцитов (прямое токсическое действие); 4) вазопатии (образование ЦИК).

В нашей стране на базе стрептокиназы синтезирована **СТРЕПТОДЕКАЗА**, аналогичный препарат, более продолжительно действующий. На этот препарат также возможны аллергические реакции.

УРОКИНАЗА - препарат, синтезируемый из мочи.

Считается более современным средством, в меньшей степени дает аллергические реакции, чем стрептокиназа.

Общее замечание : при применении большого количества фибринолитиков в организме компенсаторно развиваются процессы свертывания крови. Поэтому все эти препараты необходимо вводить вместе с гепарином. Кроме того, используя данную группу средств, постоянно контролируют уровень фибриногена и тромбиновое время.

В отличие от антитромбоцитарных препаратов, прямых и непрямых антикоагулянтов, действие которых направлено на предотвращение тромбообразования, механизм действия тромболитических средств заключается в растворении фибринового тромба.

Препараты I поколения, которые приблизительно в одинаковой мере активируют и связанный с фибрином, и циркулирующий в крови плазминоген (стрептокиназа, урокиназа).

Препараты II поколения,
обладающие относительной
специфичностью к связанному
с фибрином плазминогену
(проурокиназа,
рекомбинантный тканевый
активатор плазминогена- ТАП).

Препараты III поколения
тканевые активаторы
плазминогена, обладающие
более высокой
тромболитической
активностью (альтеплаза).

ДЛЯ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИМЕНЯЮТ СЛЕДУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ:

1. альтеплазу 100 мг в/в в течение двух часов
2. стрептокиназу 250 тыс. Ед в/в в течение 30 минут, затем продолжают в/в введение со скоростью 100 тыс. Ед/ч в течение 24 часов

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТРОМБОЛИЗИСА

- Реперфузионные аритмии.
- Кровотечение незначительное (из места пункции, изо рта, из носа).
- Кровотечение тяжелое (желудочно-кишечное, внутричерепное). Частота кровотечений: желудочно-кишечные - 5%, внутричерепные - 0,5-1,0%.
- Лихорадка. Возникает у 5% больных.
- Артериальная гипотония. Возникает у 10-15% больных.
- Сыпь. Возникает у 2-3% больных.

АБСОЛЮТНЫЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

- ☠ **Активное внутреннее кровотечение.**
- ☠ **Подозрение на расслоение аорты.**
- ☠ **Геморрагический инсульт любой давности.**
- ☠ **Инсульт или транзиторные ишемические атаки в течение последнего года.**

ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Тяжелая неконтролируемая гипертензия: АД > 180/110.

Тяжелая постоянная гипертензия в анамнезе.

Черепномозговая травма или другие внутримозговые заболевания.

Недавняя травма (2-4 недели) или хирургическая операция (< 3 недели).

Пункция неприжимаемых сосудов.

Недавнее (2-4 недели) внутреннее кровотечение.

Для стрептокиназы: использование препарата в прошлом или аллергические реакции

Геморрагический диатез или одновременный прием антикоагулянтов (МНО > 2-3)

Беременность

Пептическая язва

СРЕДСТВА, ПРЕПЯТСТВУЮЩИЕ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ (АНТИАГРЕГАНТЫ)

Антиагреганты - группа противосвертывающих средств :

1. Тромбоцитарные (ацетилсалициловая кислота (АСК), гепарин, дипиридамо́л, тиклопидин, индобуфен, пентоксифиллин).
2. Эритроцитарные (пентоксифиллин, реополиглюкин).

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

- АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА (Acidum acetylsalicylicum; в таб. по 0, 25) является антагонистом витамина К и способна необратимо блокировать циклооксигеназу тромбоцитов. За счет чего в них быстро снижается образование метаболитов арахидоновой кислоты, в частности, агрегирующих простагландинов и тромбоксана А, который является самым мощным эндогенным агрегантом и сосудосуживающим веществом.

Показания к применению АСК (как антиагреганта) :

- 1) профилактика возникновения артериальных тромбов;
- 2) при стенокардии;
- 3) при гипертонической болезни;
- 4) при атеросклерозе.

Как антиагрегант препарат назначают по схеме : первые сутки по 0,5 2 раза, затем по 0,25 в сутки в течение нескольких месяцев, а иногда и лет. Для снижения риска ulcerогенеза выпущен ТРОМБО - АСС - препарат АСК, заключенный в оболочку, всасывается в тонком ктишечнике.

Клопидогрель (Плавикс), представитель группы тиаенопиридинов, тормозящий агрегацию тромбоцитов путем необратимой и селективной блокады их АДФ-рецепторов. Он также эффективен, как и аспирин. Одновременное назначение клопидогреля и аспирина более эффективно при лечении ОКС без подъема ST, чем монотерапия аспирином.

- ДИПИРИДАМОЛ (Dipyridomalum; синонимы : курантил; в таб. или драже по 0, 025 и 0, 075, а также в амп. по 2 мл 0, 5% раствора). Конкурентный ингибитор фосфодиэстеразы и аденозиндезаминазы. Дипиридамол предотвращает агрегацию тромбоцитов за счет ограничения в них агрегирующих факторов (в тромбоцитах накапливается цАМФ) и потенцирования действия аденозина. Последний же способствует сосудорасширяющему и антиагрегационному эффектам, слабому снижению АД. Тем самым препарат расширяет коронарные сосуды и повышает скорость кровотока, улучшает снабжение миокарда кислородом. В целом препарат считается слабым антиагрегантом.

ДИПИРИДАМОЛ

Показания к применению :

- 1) для предотвращения тромбообразования;
- 2) при лечении больных с ДВС-синдромом (в комбинации с гепарином);
- 3) для профилактики ДВС-синдрома при инфекционных токсикозах, септицемии (шок);
- 4) при обезвоживании;
- 5) у больных с протезами клапанов сердца;
- 6) при гемодиализе;
- 7) при стенокардии и инфаркте миокарда.

Побочные эффекты : кратковременное покраснение лица, тахикардия, аллергические реакции. Современным антиагрегантом является препарат **ТИКЛОПИДИН** (Ticlopidinum; синоним - тиклид; в таб. по 0, 25) - новый избирательный антиагрегант, превосходящий по силе действия АСК.

Тиклид ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов. Препарат стимулирует образование простагландинов Pg E1, Pg D2 и Pg J2, улучшает микроциркуляцию.

Показания к применению :

- 1) ишемические и цереброваскулярные заболевания;
- 2) ИБС;
- 3) ишемия конечностей;
- 4) ретинопатии (сахарный диабет и др.);
- 5) при шунтировании сосудов.

Побочные эффекты: боль в желудке, диарея, сыпь, головокружение, желтуха, снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов.

В качестве антиагрегантов также используют плазмозамещающие препараты на основе декстрана, то есть низкомолекулярные декстраны (полимеры глюкозы). Это, прежде всего, растворы среднемoleкулярной фракции декстрана : 6% раствор полиглюкина, 10% раствор реополиглюкина (особенно этот препарат), а также реоглюман, рондекс. Эти средства "разводят" кровь, снижают ее вязкость, обволакивают тромбоциты и эритроциты, что способствует их антиагрегантному эффекту, улучшают перемещение жидкости из тканей в сосуды, повышают АД, оказывают дезинтоксикационный эффект.

Показания к применению : шок, тромбоз, тромбофлебит, эндартериит, перитонит и пр. (с целью улучшения капиллярного кровотока).

Побочные эффекты : аллергические реакции.

Тромбоцитарными антиагрегантами являются препараты из группы метилксантинов : эуфиллин, а также теоникол (ксантинола никотинат, комплавин, ксавин) и др.

ТЕОНИКОЛ (ксантинола никотинат; в драже по 0,15 и амп. по 2 и 10 мл 15% раствора) оказывает сосудорасширяющее действие, улучшает мозговое кровообращение, снижает агрегацию тромбоцитов.

Показания к применению :

- 1) спазмы сосудов конечностей (эндоартериит, болезнь Рейно);
- 2) трофические язвы конечностей.

Побочные эффекты: ощущение тепла, покраснение лица, шеи, общая слабость, головокружение, давление в голове, диспепсии.

СРЕДСТВА, ПРЕПЯТСТВУЮЩИЕ АГРЕГАЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ

ПЕНТОКСИФИЛЛИН или трентал (Pentoxuiphillinum; в драже по 0,1 и в амп. по 5 мл 2% раствора) - производное диметилксантина, похожее на теобромин. Основной эффект препарата - улучшение реологических свойств крови. Он способствует изгибаемости эритроцитов, что улучшает их прохождение через капилляры (диаметр эритроцитов 7 мкм, а капилляров - 5 мкм).

Так как трентал способствует повышению изгибаемости эритроцитов, ограничивает агрегацию клеток крови, снижает уровень фибриногена, то в итоге он уменьшает вязкость крови и делает ее более текучей, снижая резистентность току крови. Улучшение реологических свойств крови происходит медленно. Эффект наступает через 2-4 недели.

ПЕНТОКСИФИЛЛИН

Показания к применению :

1) при нарушениях периферического кровообращения:

- болезнь Рейно;
- диабетические ангиопатии;
- сосудистая патология глаза;

2) при нарушениях мозгового и коронарного кровообращения;

3) при циркуляторном шоке.

Трентал противопоказан при беременности, больным с геморрагиями и при инфаркте миокарда.

Нежелательные эффекты: тошнота, анорексия, диарея, головокружение, покраснение лица.