

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА БОЛЕЗНЕЙ УХА, ГОРЛА, НОСА

Ю. Е. Еременко

**ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ,
ПРИМЕНЯЕМЫЕ
В ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИИ**

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2009

Рекомендовано Научно-методическим советом университета
в качестве учебно-методического пособия 20.05.2009 г., протокол № 9

Рецензенты: зав. каф. болезней уха, горла, носа Белорусского государственного медицинского университета, канд. мед. наук, доц. А. Ч. Буцель; зав. каф. оториноларингологии Белорусской медицинской академии последиplomного образования, д-р мед. наук, проф. Л. Г. Петрова

Еременко, Ю. Е.

Е 70 Гемостатические препараты, применяемые в оториноларингологии : учеб.-метод. пособие / Ю. Е. Еременко. – Минск : БГМУ, 2009. – 19 с.

ISBN 978-985-528-077-5.

Приведены сведения об основных гемостатических препаратах общего и местного действия, применяемые в оториноларингологии. Изложена классификация препаратов, их основные свойства, положительные и отрицательные стороны, показания к применению.

Предназначено для студентов 4-6-го курсов и преподавателей.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Кровотечения различной степени выраженности возникают на ЛОР-органах при хирургических вмешательствах и осложняют их проведение и течение послеоперационного периода. Также кровотечения из ЛОР-органов могут быть проявлением общесоматической патологии (артериальной гипертензии, тромбоцитопатий и др.).

Качественный гемостаз до сих пор остается актуальной проблемой оториноларингологии. Очевидно, что в настоящее время необходимо применение гемостатических средств, основными свойствами которых являются быстрое развитие и длительная сохранность коагуляционного и антифибринолитического действия, токсикологическая безвредность, способность подавлять бактериальный рост, отсутствие стойкого повреждающего действия на здоровые ткани.

Несмотря на довольно широкий выбор локальных гемостатических средств, поиск и разработка новых препаратов данной группы до сих пор остаются актуальными. Это обусловлено частой гистонесовместимостью компонентов лекарственного средства с окружающими тканями, повреждающим действием препаратов на слизистую оболочку глотки, целесообразностью применения гемостатиков с антимикробной активностью.

Остановка кровотечений является актуальной проблемой в хирургии полости носа и глотки, она имеет свою специфику, связанную с анатомическими особенностями строения ЛОР-органов. Глубокое

расположение операционного поля в глотке, богатство ее слизистой оболочки рефлексогенными зонами, необходимость сохранения глотательной и дыхательной функции предъявляют особые требования к способам остановки кровотечений.

Лучшей профилактической мерой развития послеоперационных кровотечений является надежный первичный гемостаз, однако иногда при его достижении возникают значительные трудности. Данное учебно-методическое пособие посвящено обзору основных гемостатических препаратов, применяемых в современной оториноларингологии.

ГЕМОСТАЗ, ЕГО ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ И КОМПОНЕНТЫ

Гемостаз — сложный динамический процесс, эволюционно возникшая 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 достаточно быстрого тромбирования последних. Значение этой системы для сохранения жизнеспособности организма определяется тем, что она препятствует убыли крови из циркуляторного русла и тем самым способствует нормальному кровоснабжению органов, сохранению необходимого объема циркулирующей крови.

Выделяют 4 фазы гемостаза: местной вазоконстрикции (спазм кровеносного сосуда), первичного, или сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (образование тромбоцитарной пробки), гемокоагуляции (плазменно-тромбоцитарный гемостаз), фаза фибринолиза (частичное или полное растворение сгустка).

Система гемостаза подчинена сложной нейрогуморальной регуляции, в ней четко функционируют механизмы положительной и отрицательной обратной связи, вследствие чего вначале клеточный гемостаз и свертывание крови подвергаются самоактивации, а затем нарастает антитромботический потенциал крови. Эти механизмы создают условия для самоограничения процесса свертывания, в силу чего локальная активация системы гемостаза в местах тромбообразования не трансформируется при правильном функционировании во всеобщее свертывание крови.

Гемостаз имеет свои особенности при повреждении мелких и крупных сосудов.

В случае ранения мелких сосудов (капиллярное кровотечение) обнажившийся коллаген активирует специфические рецепторы, локализованные на мембране тромбоцита. При их возбуждении сигнал поступает вглубь тромбоцита. Итогом цепи химических реакций является активный выброс содержащегося в гранулах тромбоцитов серотонина и других факторов, способствующих адгезии и агрегации других тромбоцитов. Серотонин и АДФ, выделившиеся из тромбоцитов, также воздействуют на их мембраны, приводя к образованию тромбоцитарного тромба. В поврежденных сосудах образуется особый простагландин, названный простаглицлином. Он

действует противоположно: расширяет сосуды и снижает адгезию и агрегацию тромбоцитов. Данный процесс свертывания очень быстрый, развивающийся в течение нескольких минут.

Таким образом, остановка кровотечения из мелких сосудов происходит в основном за счет образования тромбоцитарной пробки — осуществляется сосудисто-тромбоцитарный, или первичный, гемостаз. Фибрин при этом не играет большой роли в формировании гемостатического тромба, но, тем не менее, он необходим для последующей организации тромбоцитарной пробки и консолидации раны. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз осуществляется за счет взаимодействия тромбоцитов с поврежденной сосудистой стенкой. Их активация наступает сразу же после травмы сосуда, происходит их адгезия и агрегация, приводящая, в конечном итоге, к образованию тромбоцитарной пробки. Вслед за этим наступает ее ретракция: тромбоциты сближаются друг с другом, гемостатическая пробка уплотняется и становится непроницаемой для плазмы и сыворотки.

При повреждении крупного сосуда возрастает роль коагуляционного (фибринового) тромба, для образования которого необходимы плазменные факторы свертывания крови. Ранение стенки сосуда ведет к его сужению, агрегации и адгезии тромбоцитов и к образованию фибринового тромба. В нормальных условиях это ограничивается местом повреждения сосуда, и активность всех компонентов свертывающей и противосвертывающей систем в остальной крови не нарушается. При повреждении крупных сосудов остановка происходит за счет образования фибринового сгустка — осуществляется свертывание крови, или вторичный гемостаз, но всегда образуется каркас из тромбоцитов, на котором происходят ферментативные реакции свертывания крови.

В процессе свертывания крови принимают участие такие соединения, как факторы. Они содержатся в плазме (фибриноген, протромбин, тромбопластин, ионы кальция, акцелератор-глобулин или лабильный фактор, проконвертин или стабильный фактор, антигемофильный глобулин, фактор Виллебранда и др.), форменных элементах крови: тромбоцитах (эндогенные (собственные) и экзогенные (адсорбированные из плазмы) факторы свертывания крови), эритроцитах (тромбопластический, антигепариновый факторы и др.), лейкоцитах (тромбопластиноподобный и антигепариновый факторы). Моноциты и макрофаги, при воздействии на них эндотоксинов, способны вырабатывать чрезвычайно активный прокоагулянт, напоминающий тканевый тромбопластин. Факторы, способствующие и препятствующие свертыванию крови, содержатся во всех тканях организма.

Многие соединения, находящиеся в плазме, форменных элементах и тканях, обладают однотипными свойствами, поэтому способны заменять друг друга в процессе формирования сгустка. Это обеспечивает надежность гемостаза.

Процесс свертывания крови условно делится на 3 стадии.

Первая стадия состоит из комплекса последовательных реакций, приводящих к образованию протромбиназы, вторая завершается

преобразованием протромбина в тромбин, третья — фибриногена в фибрин.

Далее фибриновый сгусток подвергается ретракции, т. е. сокращается и уплотняется, причем сокращается не весь, а его фибринтромбоцитарная структура с развитием сильного напряжения — до 500–600 мг/мм.

Завершающим этапом гемостаза является фибринолиз. Он всегда сопутствует свертыванию крови и активируется теми же факторами. Основным ферментом, разрушающим фибрин, является плазмин, который в процессе активации образуется из плазминогена. Активаторы плазминогена содержатся в плазме, тромбоцитах, эритроцитах, лейкоцитах и различных тканях. Кроме того, расщепление фибрина может происходить под влиянием других протеаз, в частности, трипсина, вырабатываемого клетками поджелудочной железы. Фибринолиз активируется одновременно с образованием протромбиназы как защитная реакция, препятствующая развитию тромбогеморрагического синдрома. Кроме того, фибринолиз может осуществляться с помощью комплексных соединений гепарина с гормонами и прокоагулянтами. В данном случае расщепляется нестабилизированный фибрин, и циркуляторное русло очищается от промежуточных продуктов образования фибрина.

ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ СОВРЕМЕННЫХ ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Для остановки кровотечения применяется несколько групп препаратов, представленных в данной классификации (Л. А. Смирнова, Г. Г. Максименя):

1. Коагулянты, увеличивающие образование фибриновых тромбов:

– прямые: тромбин, фибриноген, пленка фибриновая изогенная, губка фибриновая изогенная, тампон биологический антисептический, берлипласт (тахокомб), карбамазохром, желатин.

Препараты факторов свертывания крови — антигемофильный криопреципитат, фактор IX человеческий, концентрат фактора VIII.

Стимулятор активности VIII фактора плазмы крови — вазопрессин (десмопрессин).

Прямые коагулянты могут быть биологическими и синтетическими;

– непрямые: препараты витамина К — фитоменадион, менадион (викасол).

Стимулятор выработки VIII фактора свертывания крови, фактора Виллебранда — десмопрессин.

2. Ингибиторы протеаз, тормозящие:

– их активность: пантрипин, ингитрил, апротинин, овомин;

– переход плазминогена в плазмин: эпсилон-аминокапроновая, парааминобензойная, транексамовая кислоты.

3. Антагонисты гепарина: протамина сульфат, толуидиновый синий.

4. Стимуляторы адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов: препараты кальция и магния.

5. Средства, уменьшающие проницаемость сосудистой стенки:

– витаминные препараты: рутин, аскорбиновая кислота, галаскорбин, троксерутин (троксевазин);

– синтетические средства: этамзилат, добезилат-кальций, доксиум, пармидин.

б. Средства растительного происхождения: лист крапивы, трава тысячелистника, кора калины обыкновенной, корень девясила, лист подорожника, плоды аронии.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА МЕСТНОГО ГЕМОСТАЗА

Эффективными являются распространенные биологические средства местного гемостаза с использованием различных органов и тканей, богатых тромбокиназой, а также препаратов, изготавливаемых из крови и ее фракций. Гемостатическими свойствами обладает сальник, который и в настоящее время используется в брюшной хирургии как гемостатический тампон.

Гетерогенная брюшина используется в хирургии полости носа как биологический тампон: имеются сообщения об ее хороших гемостатических и бактерицидных свойствах, отсутствии при использовании тампона из гетерогенной брюшины нарушения функции мерцательного эпителия, меньшей выраженности воспалительных реакций в полости носа.

Применяются также средства, полученные из различных органов и тканей: легких, печени, головного мозга. Из легких крупного рогатого скота изготавливают такие препараты, как гемостазин, пульмин. Их активное вещество — тромбокиназа — активно ускоряет процессы гемостаза, позволяя применять данные препараты при ранениях печени и мышц.

Созданы препараты из крови и сыворотки животных: коагулен (взвесь тромбоцитов крови животных), коагулеза (высушенная лошадиная сыворотка), вивакол (консервированная плазма крови животных), гемостол (готовый сгусток, полученный путем свертывания хлористым кальцием плазмы крови лошади), аутоцитовивакол (кровяной сгусток, создаваемый непосредственно в ране воздействием на вытекающую из нее кровь раствором хлористого кальция и соляной кислоты), сангос (костно-кровяная масса). Данные средства не получили широкого распространения из-за трудностей их приготовления, антигенных свойств гетерогенных препаратов, быстрой потери активности.

В настоящее время разработаны более совершенные, эффективные гемостатические препараты с большим сроком хранения, получаемые высушиванием и разделением крови на фракции. К ним относится тромбин, гемостатические губки и пленки.

Впервые в СНГ тромбин был внедрен в практику в 1944 г. Б. А. Кудряшовым, который разработал промышленный метод получения жидкого тромбина из крови крупного рогатого скота. Сухой тромбин был изготовлен И. А. Андриановой в 1974 г. из гомо- и гетерокрови. Тромбин способствует превращению фибриногена в фибрин-мономер и активизирует фибринстабилизирующий XIII фактор, который активизирует агрегацию тромбоцитов. Он обладает гемостатическими свойствами и сохраняет свою активность в течение многих лет. Тромбин — гемостатик, активный только в сочетании с фибриногеном, поэтому в условиях гипо- и афибриногенемии он не действует. Препараты на основе тромбина — «Топинал», «Тромбинар», «Тромбостат», «Топостазин» — обладают некоторыми нежелательными свойствами: быстро вымываются с раневой поверхности током крови при интенсивном кровотечении, не создают герметичный контакт между сгустком и раневой поверхностью. Данные препараты нельзя использовать в случае

инфицированной раны. Для более длительного контакта с раневой поверхностью тромбин применяется в композиции с фибрином. Получены такие препараты, как: фибринные пена, пленки, вата, губка. Фибринная пленка не нашла широкого применения из-за длительного изготовления препарата, низкой гемостатической активности, большой вероятности отслаивания и, как следствие, высокого риска послеоперационного кровотечения.

Для остановки кровотечений различной локализации предложено несколько вариантов гемостатических губок.

Л. Г. Богомоловой в Ленинградском институте переливания крови гемостатическая губка получена из плазмы крови с добавлением сыворотки, тромбопластина и соли кальция. Это сухая масса светло-желтого цвета, она гидрофильна, хорошо впитывает кровь.

Губка, состоящая из плазмы крови, тромбина, хлористого кальция и аминокaproновой кислоты, создана в Киевском НИИ переливания крови. Гемостатическая губка хорошо рассасывается в течение 20–40 дней, оказывает выраженный кровоостанавливающий эффект — полный гемостаз наступает в течение 25–31 секунды.

Применяются гомогенные и гетерогенные гемостатические губки. На изготовление гомогенной необходимо большое количество дорогостоящей человеческой плазмы, тогда как получение аналогичного препарата из гетерогенной крови позволяет удешевить его более чем в 20 раз. Гетерогенная губка не обладает антигенными свойствами, эффективна при использовании и применима в клинической практике.

Экстрагированием богатых тромбопластином тканей (легкие, печень, головной мозг) получены тромбопластинсодержащие гемостатики (гемостазин, пульмин, клауден). К ним относится также гемофобин. Он эффективен при геморрагических состояниях различного генеза (аллергических и лекарственных, при маточных кровотечениях и др.). Технология производства тромбопластинсодержащих гемостатиков очень сложна, они нестабильны при хранении, легко вымываются из раны, а также имеется высокая вероятность рецидива кровотечения при удалении обработанного данными средствами тампона.

Вышесказанное свидетельствует о высокой гемостатической эффективности препаратов, полученных из крови и ее фракций, они длительно сохраняют свою активность и хорошо стерилизуются.

Существенным недостатком препаратов данной группы является их дороговизна: для изготовления требуется большое количество донорской крови. Что касается гетерогенных средств гемостаза, то нельзя полностью исключить их антигенные свойства. Препараты также не обладают адгезивными свойствами, что затрудняет их фиксацию к кровоточащей поверхности.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ И КОМБИНИРОВАННЫЕ СРЕДСТВА МЕСТНОГО ГЕМОСТАЗА

Процесс тромбообразования начинается с адгезии тромбоцитов на участках сосудов с нарушенным эндотелием. Субэндотелиальные структуры поврежденной сосудистой стенки — коллагеновые волокна — оказываются функционально активным полем, на котором осуществляется адгезия и агрегация клеток. При повреждении сосудов коллаген субэндотелия взаимодействует со своим основным рецептором на тромбоците, и происходит активация тромбоцитов, их распластывание по субэндотелию. Высвобождаются аденозиндифосфат, серотонин и другие тромбоцитарные факторы, способствующие дальнейшей агрегации тромбоцитов, которые приклеиваются новым слоем к ранее фиксированным клеткам, образуя рыхлые агрегаты, закрывающие места повреждений. Происходит мгновенное склеивание кровяных пластинок с коллагеновыми волокнами, коллаген увеличивает миграцию и прикрепление стромальных и эпителиальных клеток из эпителиальной ткани, тем самым ускоряя заживление раны.

Примером микрокристаллического порошка коллагена служит препарат Авитен. Он применяется при спленэктомии, травмах печени, в оториноларингологии и др. Однако некоторые исследования говорят о способности коллагенового порошка вызывать гиперрубцевание, что в дальнейшем провоцирует дисфункцию органов и тканей. Со временем у него появляется электрический заряд, обуславливающий прилипание порошка к сухим предметам. Кроме того, коллагеновый порошок обладает антигенной активностью, и в связи с медленной биодеградацией его препараты могут служить переносчиками гепатита В, ВИЧ. Поэтому коллагену придали другие лекарственные формы: губка, нетканое волокно — войлок, коллагеновые пластины.

Таким образом, были получены «Колластат», «Колластипт», «Тахотоп», «Коллал», «Пентафарм», «ТиссуФлайс» и др. Их кровоостанавливающий эффект заключается в агрегации тромбоцитов на разветвленной сети коллагеновых волокон пластины. Возможна комбинация данных препаратов с антисептическими средствами и антибиотиками. Препараты не обладают замедленной биотрансформацией, в них не появляется электрический заряд, но они также имеют ряд существенных недостатков: невозможность фиксации шовным материалом к ране, высокая стоимость, неэкономичность при использовании, невозможность применения при инфицированных ранах. Кроме того, гемостатическая активность коллагена прямо пропорциональна возрасту животного, из которого он был получен.

Продукт деградации коллагена — желатина. Препаратами, полученными на ее основе, являются гемостатические губки: «Спонгостан», «Стериспан», «Спонстан», «Спонжель», «Гельфоам», «Спонгиопост», «Жельфоум» и др. Они имеют однородную пористую структуру, изготавливаются из высушенной очищенной желатиновой пены. Местный гемостатический эффект основан на активации тромбоцитов, попадающих в поры губки, формировании тромбоцитарного агрегата на ее поверхности и образовании фибринового сгустка через 2–10 минут. В отличие от коллагена, желатинсодержащие субстанции не обладают антигенными свойствами, не

вызывают гиперрубцевания, не содержат электростатического заряда и подвергаются быстрой биодegradации в тканях — в течение 5–14 дней. Данные средства представляют собой гигроскопичную мелкопористую массу, которая хорошо впитывает жидкость и обладает хорошими адгезивными свойствами. Однако желатин является благоприятной средой для размножения микроорганизмов, что делает невозможным использование его препаратов для гемостаза в инфицированных ранах. Для усиления гемостатического эффекта желатиновых губок и для вытеснения из них пузырьков воздуха необходимо пропитывать губки раствором тромбина, что ведет к дополнительным материальным и временным затратам. Кроме того, эти средства теряют сорбционные свойства при контакте с некоторыми веществами, например, хлоридом натрия.

Из поливинилгликоля, поролонa, лeтинала созданы синтетические средства — цианакрилатный клей, различные губки. Данные средства успешно останавливают кровотечение, однако клеевая пленка, образующаяся на ране, недостаточно эластична, плохо к ней фиксируется, может вызвать воспалительную реакцию тканей с последующим образованием грубого рубца.

В настоящее время широкое распространение получили препараты из оксицеллюлозы. Их изготавливают из дешевого и доступного сырья — хлопчатобумажной ваты и марли — путем их физико-химической обработки. Препараты применяются в виде рассасывающейся ваты, марли и бумаги. Из окисленной целлюлозы, полиглюкина и воды изготавливаются порошки «Гемостаз», «Оксицеллодекс», «Серджисел». Их кровоостанавливающее действие обусловлено способностью оксицеллюлозы вступать в химическую реакцию с гемоглобином крови с образованием соли. Марля или вата, пропитанная кровью, темнеет, превращается в желеобразный клейкий сгусток, который, прилегая к раневой поверхности, играет роль первичного тромба.

Препараты из оксицеллюлозы обладают более выраженными гемостатическими свойствами, чем обычная марля. Марля в сочетании с тромбином пластична, она рассасывается через 40 дней после введения в организм. Комбинация ее с тромбином усиливает гемостатический эффект. В сочетании с антибактериальными препаратами и антисептиками марля из нейтрализованной оксицеллюлозы может применяться при инфицированных ранах.

В настоящее время получена гемостатическая марля, представляющая собой сополимер целлюлозы и кальциевой соли полиакриловой кислоты. От обычной медицинской марли она отличается желтым оттенком, а также тем, что грубее и жестче. Гемостатический эффект связан с содержанием в ней ионов кальция, однако препарат не рассасывается в организме и требует обязательного удаления. Высокая кислотность препаратов оксицеллюлозы при обработке инфицированных ран губительна для большинства аэробных и анаэробных микроорганизмов, однако она инактивирует многие факторы свертывающей системы.

Препараты из коллагена, желатины, оксицеллюлозы стимулируют

адгезию и агрегацию тромбоцитов (индукторы адгезии и агрегации, включая вещества типа серотонина, АДФ, активаторов фосфодиэстеразы), выполняют роль первичного тромба вследствие способности впитывать большое количество крови.

При поиске новых источников гемостатических субстанций обнаружили гемостатическую активность в производных бурых водорослей — солях альгиновых кислот, в хитозане и растительных пектинах (получаемых из яблок, свеклы, цитрусовых и др.). Недостатком этой группы лекарственных средств является умеренная выраженность гемостатического эффекта, ее зависимость от вида, возраста растений, времени сбора, их подверженность разложению микроорганизмами.

Альгинаты натрия и кальция — препараты «Калтостат», «Сорбосан», «Сорбалон», «Колгитекс», «Хамальган», «Альгипора» и др. Они действуют аналогично коллагену: образуют вязкую ячеистую структуру, на которой оседают форменные элементы крови. Эти средства имеют неволокнустую структуру, которая препятствует гиперрубцеванию.

Производным хитина является хитозан. Он не обладает самостоятельной специфической гемостатической активностью, механизм его коагуляционного действия заключается в способности связывать форменные элементы крови. Положительным в использовании данных средств является подавление синтеза коллагена и, тем самым, предотвращение рубцевания.

Широкое распространение получили комбинированные гемостатические средства, сочетающие в себе несколько гемостатических агентов.

Одним из самых надежных и применяемых в практике таких средств является Тахокомб. Препарат состоит из коллагеновой пластины, покрытой сухим фибриногеном, тромбином и апротинином (ингибитор фибринолиза). После контакта с раневой кровоточащей поверхностью факторы свертывания растворяются и создают прочные связи между коллагеном и раневой поверхностью, одновременно тромбин катализирует превращение фибриногена в фибрин, а апротинин тормозит фибринолиз. Образуется липкий фибриновый сгусток, склеивающий раневую поверхность и эластичную коллагеновую пластину. Тахокомб после растворения и фиксации на раневой поверхности образует эластичный каркас, который легко сжимается и растягивается. Полная биodeградация пластины в организме происходит в течение 3–6 недель. Недостатками препарата являются его дороговизна, неэкономичность в использовании, затруднения при фиксации на раневой поверхности.

Путем комбинации матрицы из коллагеновой губки и добавления в нее тромбоцитарной массы создан гемостатический материал Тромбокол. Его гемостатическое действие основано на ускорении тромбообразования на кровоточащей поверхности. Первичная реакция взаимодействия коллагена с тромбоцитом, сопровождающаяся выделением тромбоцитарных факторов и изменением конфигурации тромбоцитарных мембран, уже пройдена при изготовлении препарата. Преимуществом Тромбокола является возможность

добавить к нему антибиотики широкого спектра действия и остановить кровотечение на инфицированных поверхностях.

Созданы различные торговые варианты тканевого фибринового клея-силанта: «Тиссель», «Берипласт», «Тиссукол». Клей состоит из двух порошкообразных смесей, из которых непосредственно перед использованием готовятся водные растворы. Их основные компоненты — тромбин, хлорид кальция, аprotинин, фибриноген и фибринстабилизирующий XIII фактор — выделяются из донорской плазмы. При нанесении клея происходит его полимеризация с образованием эластичной фибриновой пленки, которая плотно фиксируется к краям раневой поверхности и предотвращает кровотечение. В ходе заживления раны образовавшийся фибрин полностью рассасывается. Недостатками препаратов являются потенциальная опасность вирусносительства, невозможность быстрого приготовления, неэкономичность и невозможность использования при контаминированных ранах. Применение фибринового клея сопряжено с риском развития ряда послеоперационных осложнений, в частности, внутрисосудистых тромбозов, тромбоэмболии, а также усиленного образования рубцов.

Частое применение гемостатиков при инфицированных ранах обусловило необходимость включения в комплексные кровоостанавливающие составы антибактериальных добавок: бензилпенициллина — в биологический асептический тампон, 5-НОК — в тромбокол, тромбогель и гемостатическую вату, фурациллина — в биопластик и желатиновую губку, фурациллина и борной кислоты — в коллагеновую пленку и коллагеновую гемостатическую губку. Комбинацией желатины, сухой плазмы и антибактериального препарата аминокликозидного ряда является местный гемостатик Желпластан. Его недостаток — высокая стоимость.

Препаратом, обладающим выраженным гемостатическим эффектом, является Капрофер (амифер), предложенный для местной остановки кровотечений из лунки зуба на кафедре стоматологии Ереванского института усовершенствования врачей Э. А. Гулуняном и К. В. Лалаевым. Препарат представляет собой карбонильный комплекс треххлористого железа с эпсилон-аминокапроновой кислотой (ЭАКК) на физиологическом растворе. Гемостатические свойства Капрофера обусловлены связью ионов железа с группой $-(\text{CH COO})$ ЭАКК и образованием карбонильного комплекса. Это взаимодействие приводит к повышению тромбопластической активности тканей, вызывает химическую коагуляцию гема, а также объясняет хорошие адгезивные свойства образующегося тромба. Препарат оказывает противомикробное и противовоспалительное действие.

Неполную железную соль полиакриловой кислоты с содержанием железа от 0,05 до 0,5 % представляет собой гемостатический препарат Феракрил. Его готовая лекарственная форма — 1%-ный водный раствор. Феракрил является кислым полиэлектролитом, в кислой среде ($\text{pH} = 2,9-4,0$) он образует нерастворимые в воде поликомплексы с белками различного происхождения, в том числе и белками плазмы крови, что приводит к гемостазу. Гемостатический эффект Феракрила проявляется и в условиях

гипокоагуляции. Кроме того, препарат обладает выраженным противомикробным действием.

Коагулянты для парентерального введения — препараты, представляющие отдельные плазменные факторы свертывающей системы: криопреципитат, фактор свертывания IX человеческий, концентрат фактора свертывания VIII.

Криопреципитат — это концентрат высокомолекулярных криоглобулинов, получаемых в специальном режиме из свежзамороженной плазмы. Он содержит: факторы VIII, XIII, фактор Виллебрандта, фибриноген, фибронектин. Производится в двух формах: свежзамороженной, лиофилизированной. Используется, прежде всего, в качестве заместительной терапии при гемофилии А, болезни Виллебрандта.

Непрямые коагулянты: десмопрессин — синтетический гормон задней доли гипофиза, стимулирует активность VIII фактора плазмы, увеличивает его уровень одинаково при легкой форме гемофилии А, болезни Виллебрандта, у здоровых добровольцев; синтетические и натуральные препараты витамина К — викасол и фитоменадион.

Механизм действия непрямых коагулянтов связан с их участием в синтезе протромбина, проконвертина (II фактора свертывания крови), фактора Кристмаса (IX), Стюарта (X) в печени, активации коагуляционного звена гемостаза, повышении свертываемости крови, особенно при гипопротромбинемии.

Максимальная концентрация викасола в крови отмечается через 2–8 часов, но эффект возникает не от самого викасола, а от образующихся из него в печени филлохинона (витамин К₁) и менахинона (витамин К₂), поэтому гемостатический эффект развивается медленно.

Ингибиторы протеаз: апротинин (трасилол, контрикал, гордокс), ингитрил — полипептиды, получаемые из легких крупного рогатого скота, пантрипин — из их поджелудочных желез, овомин — гликопротеид-овомукоид. Механизм их действия заключается в торможении активности человеческого трипсина, плазмина, калликреина плазмы и тканей. Они соединяются не только со свободными, но и со связанными молекулами ферментов. Препараты данной группы применяются при посттравматических и послеоперационных гиперфибринолитических кровотечениях. Непрямые ингибиторы фибринолиза — аминокaproновая, парааминобензойная, транексамовая кислоты — тормозят переход пламиногена в плазмин, блокируя эффект активаторов пламиногена, угнетают действие плазмина, частично ингибируют кинины. Препараты обладают противоаллергическими свойствами и повышают антитоксическую функцию печени. Применяются при хирургических вмешательствах и в ситуациях, связанных с повышением фибринолитической активности крови и тканей.

Для остановки кровотечений при тонзиллэктомии оправдано применение epsilon-аминокaproновой кислоты, которая в сравнительно небольших дозах значительно снижает кровоточивость при многих дезагрегационных тромбопатиях, усиливает высвобождение

внутрипластиночных факторов, уменьшает время капиллярного кровотечения. Гемостатический эффект препарата объясняется не только его стимулирующим воздействием на функцию тромбоцитов и угнетающим влиянием на фибринолиз, но и другими эффектами — нормализующим влиянием на проницаемость и резистентность капилляров, угнетением фактора Хагемана и калликреинового моста между факторами XII и VII.

Именно этим объясняется уменьшение кровоточивости с применением ЭАКК не только при тромбоцитопатиях, но и при выраженных тромбоцитопениях. Эпсилон-аминокапроновая кислота применяется внутривенно в виде 5%-ного раствора непосредственно перед хирургическим вмешательством, а также местно: для смачивания марлевых шариков 5- и 40%-ным раствором препарата. Предложено вводить эпсилон-аминокапроновую кислоту в околоминдаликовое пространство в сочетании с новокаином, считая, что она, не снижая действия новокаина, способствует гемостазу и лучшему заживлению послеоперационных ран. Предложено также принимать пациентам перед вмешательством ЭАКК внутрь в таблетированной форме, а после операции производить аппликацию ниши 5%-ным раствором этого препарата. Использованием при тонзиллэктомиях ЭАКК авторы добились снижения частоты появления послеоперационных кровотечений в 6 раз, а кровопотери при операции — в 7 раз. Установлено, что ЭАКК ингибируя фибринолиз, приводит к быстрому образованию компактных сгустков, obtурирует просвет кровеносных сосудов, обеспечивая, тем самым, надежный гемостаз.

Антагонисты гепарина — протамина сульфат, толуидиновый синий — применяются при передозировке гепарина.

Механизм действия стимуляторов адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов комплексный: они суживают сосуды, нормализуют проницаемость сосудистой стенки, улучшают микроциркуляцию, активно влияют на формирование тромбопластина. Такие препараты, как адреналин, АТФ, ионы кальция и магния, плазменные факторы, усиливают склеивание тромбоцитов, а серотонин, адреналин, норадреналин, АТФ оказывают сосудосуживающий эффект, способствуют формированию первичного тромба и остановке кровотечения. Препараты данной группы применяются для профилактики кровотечений, купирования капиллярных, кишечных, легочных кровотечений, а также используются при геморрагических диатезах.

К средствам, уменьшающим проницаемость сосудистой стенки, относятся:

1. Витаминные препараты: витамин С (аскорбиновая кислота), Р (рутин). Их представителями являются аскорутин, галаскорбин, троксерутин (троксевазин). Данные средства уменьшают проницаемость и ломкость капилляров, оказывают противоотечное действие. Применяются они при варикозном расширении вен, поверхностных тромбофлебитах, трофических язвах.

2. Синтетические средства: этамзилат, доксиум, пармидин. Эти препараты снижают агрегацию тромбоцитов, проницаемость и ломкость

капилляров. Показаниями к их применению являются ангиопатии, ретинопатии, застойные отеки, кровотечения при хирургических вмешательствах.

Этамзилат (дицинон) — синтетический препарат, повышающий адгезивность тромбоцитов и резистентность капилляров. Он обладает антигиалуронидазной активностью, что способствует стабилизации основного вещества капиллярной стенки. Гемостатический эффект этамзилата также частично связан с активированием тромбопластинообразования. При этом протромбиновое время не изменяется, и тромбообразование не провоцируется. Этамзилат используют при капиллярных кровотечениях разного генеза, в частности, при диабетических микроангиопатиях, метроррагиях, не подлежащих хирургическому лечению. При передозировке антикоагулянтов, а также при массивных гиперфибринолитических кровотечениях этамзилат неэффективен.

Антидиуретический гормон эффективен в случае умеренной кровоточивости при гемофилии и болезни Виллебранда, т. к. он повышает уровень фактора VIII, стимулируя его высвобождение из эндотелия сосудов.

В качестве неспецифических гемостатических средств иногда используют многочисленные лекарственные растения. Из сотен известных лекарственных растений в народной медицине лишь некоторые вошли в научную: горец перечный (водяной перец), кошачья лапка, душица, базилик обыкновенный, лагохилус опьяняющий, крапива, тысячелистник. Растительные препараты показаны при всех формах тромбоцитопатий. Однако сведения о гемостатических свойствах этих препаратов основываются, как правило, на недостаточной и не контролируемой современными методами оценке их эффективности.

В настоящее время испытано много химических и биологических гемостатических препаратов, однако ни один из них в полной мере не отвечает всем предъявляемым к ним требованиям (быстро останавливать кровотечение, легко рассасываться в организме, не оказывать побочных эффектов, не требовать для своего изготовления дефицитного дорогостоящего сырья и оборудования), поэтому поиск и разработка новых препаратов общего и местного гемостаза до сих пор остаются актуальной проблемой современной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Смирнова, Л. А.* Средства, влияющие на гемостаз : часть 1. Фармакологические методы остановки кровотечения / Л. А. Смирнова, Г. Г. Максименя // *Рецепт.* 2002. № 3. С. 97–104.
2. *Воробьев, А. И.* Руководство по гематологии : в 2 т. / под ред. А. И. Воробьева. М. : Медицина, 1985. Т. 1. 447 с. ; Т. 2. 367 с.
3. *Гемостатическое средство местного действия* / Г. Г. Белозерская [и др.] // *Химико-фармацевтич. журн.* 2006. Т. 40. № 7. С. 9–15.
4. *Al-Belasy, F. A.* Hemostatic effect of n-butyl-2-cyanoacrylate

(histoacryl) glue in warfarin-treated patients undergoing oral surgery / F. A. Al-Belasy, M. Z. Amer // J. Oral. Maxillofac. Surg. 2003. № 12. P. 1405–1409.

5. *Bick, R. L.* Physiology of hemostasi / R. L. Bick, G. Murano // Clin. Lab. Med. 1994. Vol. 14. № 4. P. 677–707.