

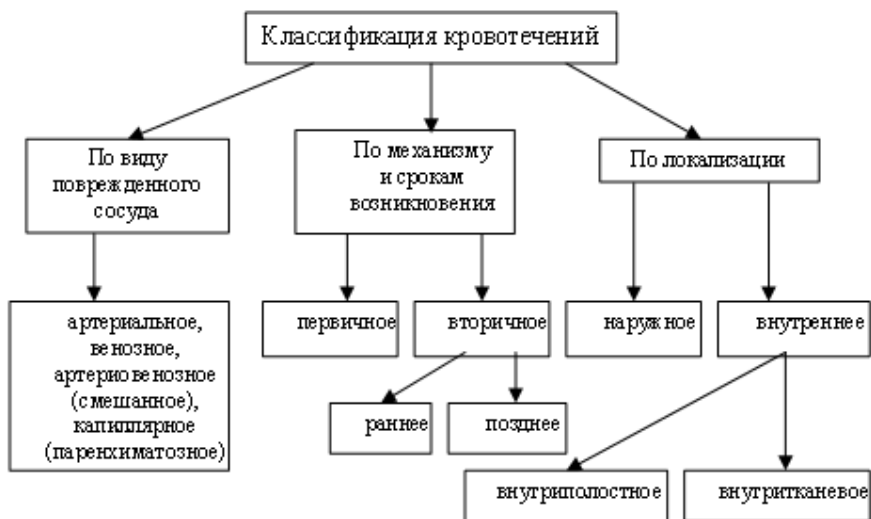
## Принципы фармакологической остановки кровотечений в хирургической практике

кафедра военно-полевой хирургии, клинической фармакологии БГМУ

В статье представлена одна из имеющихся классификаций кровотечений в хирургической практике, кратко освещены вопросы этиологических причин кровотечений, дана клинико-фармакологическая характеристика препаратов гемостатического действия, применяемых при различных нарушениях гемостаза.

**Ключевые слова:** кровотечения, гемостаз, коагулянты, ингибиторы фибринолиза.

Кровотечение – это истечение крови из кровеносного сосуда в ткани, в полости организма больного или во внешнюю среду. Кровотечение и кровопотерю следует относить к наиболее частым и опасным осложнениям боевых травм на войне. Они встречаются не только при открытых повреждениях и огнестрельных ранениях, но и при закрытой травме, характерной для мирного времени (автотравма, производственная травма и т.д.). Борьба с кровотечением – прямая обязанность хирурга. Выраженность симптомов кровопотери зависит от количества и интенсивности кровопотери. Чем интенсивнее кровопотеря, тем выраженнее симптомы острой анемии.



Наибольшую опасность для жизни представляют кровотечения из сосудов крупного и среднего калибров, преимущественно артериального типа. Венозные кровотечения представляют для жизни меньшую опасность. Капиллярные кровотечения малоинтенсивны и быстро останавливаются. Источник кровотечения бывает трудно установить, так как кровоточит вся раневая поверхность. Капиллярные кровотечения из внутренних органов называются паренхиматозными.

Первичные кровотечения наступают в момент ранения или травмы кровеносного сосуда, а также в ближайшее время после повреждения. Вторичные кровотечения возможны в различные сроки. Надежный метод предупреждения вторичных

кровотечений –своевременная полноценная хирургическая обработка ран. Вторичные кровотечения бывают ранними и поздними. Раннее вторичное кровотечение возникает обычно на 3–5-е сутки после ранения и связано с выталкиванием обтурирующего тромба из просвета сосуда. Поздние вторичные кровотечения наблюдаются в период между 10-м и 15-м днем после ранения.

Наружное кровотечение не представляет диагностических трудностей. Внутриполостные кровотечения при повреждениях внутренних органов обычно носят скрытый характер. Самопроизвольная их остановка наблюдается редко, что часто ведет к значительной кровопотере. Диагностируются внутриполостные кровотечения в основном на основании общих симптомов острой анемии: бледность кожных покровов и видимых слизистых оболочек, слабость, холодный пот, повышенная жажда, сонливость, головокружения, обмороки, частый слабый пульс, снижение артериального давления.

Первая помощь при кровотечении состоит в его остановке. Различают временную и окончательную остановку кровотечения. Способы временной остановки наружного кровотечения: наложение давящей повязки, максимальное сгибание конечности в суставе, пальцевое прижатие крупных артерий, наложение жгута, приподнятое положение конечности.

Кроме нарушения целостности сосуда, причиной кровотечения может явиться и ряд факторов нарушений гемостаза.

Основные функционально-структурные и биохимические компоненты системы гемостаза- сосудистая стенка, клетки крови (тромбоциты) и система свертывания крови.

Различают количественные и качественные изменения гемостаза (дефицит или избыток одного из плазменных факторов свертывания, нарушение их активности или структуры и пр.), приобретенные (действие токсических и лекарственных веществ, ионизирующее излучение, инфекции, онкологические заболевания, нарушения белкового или липидного обмена и пр.) и наследственно обусловленные. Результатом этих нарушений может быть замедление свертываемости крови и кровоточивость или кровотечения, ускорение свертываемости крови и локальное (тромбоз) или генерализованное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром).

1. Врожденная недостаточность одного из 12 плазменных факторов свертывания(коагулопатии). Самой известной коагулопатией является- гемофилия (классический вариант гемофилии связан с недостаточностью VIII плазменного фактора).

Препараты, применяемые при недостатке плазменных факторов свертывания (антигемофильные):

Свежезамороженная плазма, криопреципитат сухой, PPSB, коагуляционный фактор IX, VII, I I , X(октанлекс), фактор свертывания IX человеческий (октанайн Ф), рекомбинантный фактор свертывания крови VIIa (активатед, новосэвен), концентрат фактора свертывания VIII (октанат, коакт-два).

-Свежезамороженная плазма содержит все плазменные факторы. В экстренных случаях кровотечений, когда нет времени для проведения обследования пациента и выяснения причин их вызвавших, несколько упаковок данного препарата крови может сохранить пациенту жизнь и остановить кровотечение.

-Криопреципитат это концентрированный VIII фактор, препарат хранится только в холодильнике при -20С, перед применением размораживается и внутривенно капельно вводится в дозе, зависящей от массы больного и тяжести заболевания. Учитывая короткий период полужизни препарата ( 6-8 часов), капельное введение можно повторить еще раз до полной остановки кровотечения.

-PPSB-препарат, содержащий четыре фактора (IX, X, VII, II) свертывающей системы, концентрация которых в 6-10 раз большая, чем в плазме здоровых доноров.

-Фактор свертывания IX человеческий назначается с профилактической и лечебной целью при небольших спонтанных кровотечениях, обширных травмах или хирургических вмешательствах.

-Фактор свертывания VIII – у больных с гемофилией А период полувыведения препарата составляет 12 часов, вводится внутривенно медленно. Доза данного лекарственного средства зависит от величины необходимого повышения уровня активности фактора свертывания VIII (который, в свою очередь, определяется тяжестью кровотечения и массой тела пациента). Выпускается препарат в виде порошка для инъекций.

-Десмопрессин (минирин, вазопрессин, эмосинт)-синтетический гормон задней доли гипофиза, стимулирует активность VIII фактора плазмы крови у больных с гемофилией и болезнью Виллебранда и у здоровых добровольцев. И увеличивает его содержание, после инфузии 0,4 мкг\кг содержание VIII фактора составляет 300-400% от первоначального. Ответ проявляется через 30 минут и достигает максимума (3-4-кратное увеличение) в течение 1,5-2 часов.

Обязателен лабораторный контроль за степенью повышения значений данных дефицитных факторов в крови.

## 2. Дефицит поступления или синтеза витамина К в организме.

Причинами недостаточности витамина К могут явиться: кровоточивость и диатезы, связанные с гипопротромбинемией, обтурационные желтухи, гепатиты, цирроз печени, кровотечения после ранений или хирургических вмешательств, длительные диареи, повышенная ломкость сосудов, диспротеинемии, мышечная слабость, атония кишечника, кровотечения, связанные с передозировкой не прямых антикоагулянтов, антибиотикотерапия с эффектом угнетения синтеза витамина К в нижних отделах кишечника (цефалоспорины).

Применяются не прямые гемостатики (препараты витамина К):

<sup>3</sup>/<sub>4</sub> препараты витамина «К»: менадион (викасол), фитоменадиол

Различают витамин К1- филлохинон, содержащийся в зеленых растениях, овощах, витамин К2- менахинон, продуцируемый кишечными бактериями, и синтетический витамин К3- менадион, его бисульфитное производное- викасол. Витамины К1 и К2 - жирорастворимые. Синтетический витамин К3 растворим в воде. Для всасывания жирорастворимых (естественных) витаминов К необходимо поступление в кишечник жира, желчи, липазы поджелудочной железы. Витамин К1 всасывается в тонком кишечнике, К2 и К3- в толстом. После приема внутрь максимальная концентрация К3 в крови отмечается через 2-8 часов, но эффект возникает не от самого викасола, а от образующихся из него финнохинона ( вит. К1) и менахинола (вит. К2) в печени. Поэтому его эффект слабее, по сравнению с филлохиноном и развивается позднее.

Механизм действия непрямых коагулянтов связан с участием их в синтезе протромбина и проконвертина в печени, торможении синтеза II, VII, IX, X плазменных факторов, активизации коагуляционного звена гемостаза, повышении свертываемости крови, особенно при гипопротромбинемиях.

Помимо участия в синтезе факторов свертывания крови, витамин К необходим для синтеза в печени альбуминов, миоальбуминов, факторов сохраняющих и поддерживающих ломкость сосудов. Витамин К входит в состав филлохинон-редуктазы, необходимой для регулирования окислительного фосфолирования, синтеза АТФ, основного макроэрга человеческого организма.

Побочные действия при использовании данной группы препаратов: при передозировках возможна повышенная свертываемость крови, гемолиз эритроцитов и образование метгемоглобина, тромбоэмболии. При нарушении оттока желчи у больного рекомендовано парентеральное введение витамина К. Витамин К неэффективен при гемофилии и болезни Верльгофа.

Представители данной группы:

-Викасол назначается в таблетках и парантерально ( внутримышечно) не более 5 мг\сут.

-Витамин К1 фитоменадион (мефитон) назначается энтерально и парантерально ( внутривенно 1-2 мг\сут, внутримышечно 2-5 мг\сут).

### 3.Хронические капиллярные или паренхиматозные кровотечения

Кровотечения в хирургической практике (тампонирующий эффект послеоперационных ран, травмы, желудочно-кишечные кровотечения, гематомы). Показано профилактическое и лечебное назначение прямых коагулянтов.

Прямые антикоагулянты содержат в своем составе тромбин или фибриноген. Тромбин способствует превращению фибриногена в фибрин-мономер и активизирует фибрин-стабилизирующий фактор (13 фактор свертывающей системы), который в свою очередь активизирует агрегацию тромбоцитов. В некотором объеме оказывается и обратное действие- превращение протромбина в претромбин, который увеличивает освобождение из тучных клеток гепарина, ограничивающего активность тромба. Препараты выпускаются в формах для местного применения: пленки, ваты, порошки, аэрозоли, растворы, а также в ампулах для парантерального применения (фибриноген).

Побочные действия данных препаратов в основном связаны с их белковой структурой- аллергические реакции.

Противопоказаны данные лекарственные формы при инфицировании или воспалении ран, при термических ранах, при подозрении на инфицирование ложа имплантата при пересадке кожи, а также при повышенной чувствительности к данным препаратам и их компонентам (формальдегид).

Представители данной группы:

- Комплексный препарат берипласт (тахокомб) содержащий в своем составе конский коллаген, человеческий фибриноген, бычий тромбин, бычий аprotинин, представляет собой пластины, покрытые оболочкой по 1 штуке в упаковке.

-Желатиновую губку (геласпон) для местного применения получают из свиных кож. Ее действие направлено на повреждение тромбоцитов на поверхности остова желатина, таким образом осуществляется активизирование процесса свертывания

крови. Она способна распадаться и рассасываться в месте применения за 4 недели, ее можно пропитать антибиотиками. Однако возможно нарушение заживления ран.

-Натрия альгинат (альгинатол, натальцид)-природный полисахарид, получаемый из бурых морских водорослей. При местной аппликации эффективно способствует остановке кровотечений, устранению воспалительных явлений и ускорению процессов заживления.

-Алюстат раствор хлористого железа и алюминия для местного применения во флаконах 10мл может быть использован в качестве гемостатика у пациентов с кровотечениями при хирургическом лечении ЛОР патологии, при кровотечениях из ложа желчного пузыря при лапароскопических холецистэктомиях в плановой хирургии и при кровотечениях из поврежденных органов брюшной и грудной полостей в экстренной хирургии, а также при кровотечениях ЖКТ для эндоскопического гемостаза. Препарат обладает ранозаживляющим, антисептическим, бактериостатическим и фунгистатическим эффектами, малотоксичен. Препарат прошел клинические испытания, готовится к производству в Республике Беларусь.

Дополнительно к местным лекарственным формам прямых коагулянтов могут быть назначены средства, уменьшающие проницаемость сосудистой стенки:

1. Витаминные препараты: рутин, аскорбиновая кислота, троксерутин (троксевазин, троксевен).
2. Синтетические средства: этамзилат (дицинон), добезилат-кальций (доксиум).

Витаминные препараты:

Механизм действия-они способны снижать проницаемость сосудистой стенки. С этой целью применяют витамин С (аскорбиновая кислота) до 1-2г\сут и витамин Р (рутин) до 0,005-0,01г\сут, которые также уменьшают проницаемость и ломкость капилляров, оказывают противоотечное действие.

Показания для назначения: Витаминные препараты назначаются при варикозных расширениях вен, поверхностных тромбофлебитах, геморроидальных узлах, трофических язвах, дерматитах. При их применении возможны аллергические реакции.

Представители витаминных препаратов:

-Аскорутин-рутин и аскорбиновая кислота в драже по 0,05 г, назначается по 1 драже 2-3 раза в день.

-Галаскорбин (20% аскорбиновой кислоты и галловая кислота) в таблетках и порошках по 0,5 г, назначается по 0,5 г 3-4 раза в день. При тиреотоксикозе препарат противопоказан.

-Троксерутин (троксевазин)-производное рутина, обладает Р витаминной активностью. Суточная доза препарата 60-90 мг в сутки курсом 2-4 недели. Внутримышечно и внутривенно препарат назначается в дозе 500 мг\сут.

Синтетические средства:

Механизм действия: препараты снижают проницаемость и ломкость капилляров, несколько уменьшают агрегацию тромбоцитов.

Показания для применения: назначаются в таблетках при диабетических микроангиопатиях и ретинопатиях, венозной недостаточности, периферических застойных отеках, атеросклерозе, циррозе печени, геморрое, при кровотечениях

(кишечные, маточные при оперативных вмешательствах), геморрагических диатезах, трофических язвах.

Побочные действия: во время применения данных препаратов больные могут предъявлять жалобы на головные боли, диспептические и аллергические реакции. Таблетки рекомендовано принимать во время или после еды с условием, что эффект их воздействия усиливается при сочетании с витаминами, ферментами, коферментами, анти-диабетическими препаратами.

Противопоказаны синтетические препараты, уменьшающие проницаемость сосудистой стенки в 1-ом триместре беременности, при геморрагиях, вызванных антикоагулянтами.

Представители данной группы препаратов:

-Добезилат-кальций (доксиум)-назначают внутрь по 0,25 г 3-4 раза в день (во время еды), в течение 1-2 мес., затем в меньших поддерживающих дозах.

Внутривенно вводят 12,5% раствор по 2-4 мл.

-Пармидин(продектин, ангинин)-внутри назначается с дозы 0,25 г (1 табл) 3-4 раза в день, затем при необходимости увеличивают дозу до 0,75 г (3 табл.) 3-4 раза в день. Суточная доза составляет 1-2 г. Курс лечения продолжается 2-6 мес. и более.

#### 4. Гиперфибринолитические кровотечения.

Полостные оперативные вмешательства, зачастую сопровождаются повышением активности поджелудочной железы и выбросом в кровь значительного количества гормонов приводящих к возникновению гиперфибринолитических кровотечений.

Для остановки таких кровотечений должны использоваться препараты прямых ингибиторов фибринолиза.

Механизм действия: тормозят активность протеаз человеческого трипсина, плазмина, калликриина плазмы и тканей. Они связываются не только со свободными молекулами ферментов, но и с ферментами уже связанными, если активный центр фермента все еще доступен

(например связан со стрептокиназой при тромболитической терапии с ее участием).

Возможные побочные эффекты: аллергические и иммунопатологические реакции- приливы крови, крапивница, кожный зуд, тошнота, тахикардия, бронхоспазм, артериальная гипотензия, анафилактический шок. Риск их появления увеличивается при повторном применении препаратов, особенно у больных с неблагоприятным аллергологическим анамнезом. При проведении операции на грудной аорте с использованием аппарата искусственного кровообращения и применения глубокой гипотермии данные препараты следует применять крайне осторожно на фоне адекватной терапии гепарином. Перед применением ингибиторы протеаз не следует смешивать с другими препаратами. Совместимы они с растворами глюкозы, с раствором гидроксипропилированного крахмала, лактатным раствором Рингера.

Представители данной группы препаратов режимы их применения:

-Апротинин(гордокс, контрикал, трасилол)-полипептид, получаемый из легких крупного рогатого скота. Активность препарата выражается в единицах инактивации кининогенов (ЕИК). Начальная терапевтическая доза апротинина составляет 500000 ЕИК внутривенно капельно (не более 5 мл\мин), затем капельно по 50000 ЕИК в час.

При объективном улучшении состояния больного доза может быть постепенно уменьшена до 300000 ЕИК. При кровотечениях и кровоизлияниях, связанных с гиперфибринолизом внутривенно капельно назначают 100000-200000 ЕИК, а при необходимости до 500000 ЕИК в зависимости от интенсивности кровотечения.

При коагулопатиях в сочетании со вторичным гиперфибринолизом препарат назначается в дозе 1000000 ЕИК и более.

При хирургических вмешательствах с целью профилактики кровотечения до и после операции рекомендуется вводить 200000-400000 ЕИК аprotинина внутривенно струйно (медленно или капельно) затем в течение последующих 2-х дней по 100000 ЕИК.

При постоянной локальной кровоточивости можно использовать аппликации марли, пропитанной раствором препарата в количестве, соответствующем 100000 ЕИК.

Непрямые ингибиторы фибринолиза:

Механизм действия- блокируют действие активаторов плазминогена, угнетают действие плазмина, частично ингибируют кинины. Препараты обладают противоаллергической активностью и повышают антитоксическую функцию печени.

Показания для назначения: хирургические вмешательства и другие ситуации с повышением фибринолитической активности крови и тканей (после операций на легких, предстательной, поджелудочной и щитовидных железах, при переливании консервированной крови).

Возможны побочные действия: гипотензия, брадикардия, аритмия, тошнота, диарея.

Противопоказания применения данных ингибиторов протеаз: склонность к тромбообразованиям и эмболиям, нарушения функции почек, повышенная к ним чувствительности. Осторожности требует их применение при нарушениях мозгового кровообращения, при гематуриях (ОПН).

Представители данной группы препаратов и режимы их применения:

-Эпсилонаминокапроновая кислота-назначают внутривенно и внутрь. При умеренно выраженном повышении фибринолитической активности назначают внутрь из расчета 0,1 г\кг, принимают каждые 4 часа. Суточная доза 10-15г. При острой гипофибриногемии вводят внутривенно стерильный 5% раствор препарата на изотоническом растворе натрия хлорида капельно до 100 мл. При необходимости можно повторить через 4 часа. При многократном применении аминокaproновой кислоты необходимо проверить фибринолитическую активность крови и содержание фибриногена(коагулограмма).

-Парааминометилбензойная кислота(ПАМБА), амбен-применяют внутривенно, внутримышечно, внутрь. Внутривенно вводят в дозе 0,05-0,1 г (5-10 мл 1% раствора), внутримышечно-0,1г, внутрь-по 0,25г 2-4 раза в день.

-Транексамовая кислота-применяется внутрь, внутримышечно и внутривенно. Выпускается в виде капсул по 0,25г, в виде 5% раствора для инъекций. Суточная доза для приема внутрь для взрослых 1-2 капсулы 3-4 раза в день. Внутримышечно и внутривенно по 1-2 ампулы 1-2 раза в день. Во время или после операции можно вводить внутривенно капельно до 2-10 ампул.

5. Препараты для профилактики и остановки кровотечения (стимуляторы адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов).

Механизм действия: данная группа антигеморрагических средств действуют комплексно, сужая сосуды, нормализуя проницаемость сосудистой стенки, улучшая микроциркуляцию, активно влияя на формирование тромбопластины. Некоторые из препаратов (адреналин, адроксон, АТФ, ионы кальция и магния, плазменные факторы) усиливают реакцию склеивания тромбоцитов, другие вазоактивные вещества (серотонин, адреналин, норадреналин, АТФ) наряду с сосудосуживающим эффектом, способствуют так же формированию первичного тромба и остановке кровотечения.

Показания к применению-применяться они могут внутримышечно, внутривенно как для профилактики кровотечений (например, больным сахарным диабетом, а также при тромбоцитопениях), так и для лечения капиллярных кровотечений в стоматологической, офтальмологической, отоларингологической практике, также для лечения кишечных и легочных кровотечений (через рот), при геморрагических диатезах. Растворы их для инъекций можно применять и местно: стерильный тампон, пропитанный раствором адроксона, этамзилата, ЭАКК наносят на рану.

Представители данной группы препаратов и их режимы дозирования:

-Этамзилат(дицинон)-гемостатический эффект при внутривенном введении проявляется через 5-15 минут, максимальный эффект через 1-2 часа, длительность действия 4-6 часов, При внутримышечном введении эффект наступает несколько медленнее. При приеме внутрь максимальный эффект отмечается через 3 часа.

В профилактических целях вводят внутривенно или внутримышечно за час до операции в дозе 2-4 мл (1-2 ампулы) что соответствует 0,25-0,5 г дицинона, или дают внутрь 2-3 таблетки ( по 0,25 г) за 3 ч до операции. При необходимости, при угрозе кровотечения вводят 2-4 мл внутривенно во время операции, после операции равномерно в течение суток дают от 6 до 8 таблеток в сутки.

б.Растительные кровоостанавливающие средства.

Лекарственные растения, обладающие кровоостанавливающим эффектом должны содержать в своем составе флавоноиды. Источниками флавоноидов являются многие растения, богатые рутином, геспередином, кварцетином, цитрином (витамин Р), рибофлавином (витамин В2), витамином К (филлохинон). Укрепляет сосудистую стенку и аскорбиновая кислота (витамин С).

Витамин Р (цитрин) укрепляет стенки кровеносных сосудов, его назначают при геморрагическом диатезе, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ревматизме. По составу относится к флавоноидам и содержится в облепихе, рябине, пустырнике, бессмертнике, солодке, в цитрусовых.

Витамин В2 (рибофлавин) содержится в крапиве, кукурузе, шиповнике, черной смородине, его много в грибах, гречневой крупе, зеленом горохе.

Витамин К(филлохинон) содержится в кукурузе, пастушьей сумке, в коре калины, моркови, ягодах, базилике, кориандре.

Противопоказания: все перечисленные лекарственные растения и продукты питания могут достаточно активно повышать процесс свертывания крови и противопоказаны больным со склонностью к тромбообразованию, больным с гипертонической болезнью, перенесшим инфаркт миокарда или инсульт.

Наиболее распространенные кровоостанавливающие лекарственные растения: крапива двудомная (листья), калина обыкновенная (кора стеблей), пастушья сумка (стебли, цветы), плоды аронии, лист подорожника большого.



Применяя препараты, воздействующие на систему гемостаза врач должен помнить, что:

- От интенсивности и этиологии кровопотерь будет зависеть выбор препаратов кровоостанавливающего эффекта;
- Способ применения может быть местным и системным, а так же их сочетание;
- Обязателен регулярный лабораторный контроль за проводимой гемостатической терапией;
- Пациента, получающего терапию препаратами, воздействующими на гемостаз, следует предупредить о возможных побочных действиях и способах для их предупреждения;
- При наличии у больного противопоказаний следует воспользоваться препаратами других групп;
- Комплексное использование препаратов, воздействующих на гемостаз с другими препаратами может как усилить, так и ослабить их воздействие.

### **Литература**

1. Баркаган, З. С. Геморагические заболевания и синдромы / З. С. Баркаган. М.: Медицина, 1988. 526 с.
2. Василькова, Т. В. Молекулярные механизмы гемостаза / Т. В. Василькова // Методические рекомендации. МГМИ, 1999. 57 с.
3. Воробьев, А. И. Острая массивная кровопотеря и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови / А. И. Воробьев, В. М. Городецкий, С. А. Васильев // Тер. архив. 1999. Т. 71. № 7. С. 5–13.
4. Вышлов, Е. В. Влияние комбинированного лечения гепарином, фениндионом, аспирином после тромболизиса на показатели гемостаза и клиническое течение инфекционного миокардита / Е. В. Вышлов [и др.] // Кардиология. 1999. Т. 39. № 3. С. 35–41.
5. Гуманенко, Е. К. Военно-полевая хирургия / Е. К. Гуманенко. СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2004. 464 с.
6. Давидович, И. М. Состояние тромбоцитарно-сосудистого и эритроцитарного звеньев гемостаза у больных с тяжелой формой геморрагической лихорадки с почечным синдромом при лечении гемодиализом / И. М. Давидович, Т. А. Паршина // Тер. архив. 1999. Т. 71. № 11. С. 5–13.
7. Данусевич, Л. И. Фармакотерапия в хирургии / Л. И. Данусевич. Минск: Высшая школа, 1992. Гл. 7. С. 238–277.
8. Государственный реестр лекарственных средств, том 1, 2 (официальное издание по состоянию на 1 января 2006 г.), Москва 2006 г. Научный центр экспертизы средств медицинского применения. Минздравсоцразвития, Россия.
9. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / под общ. ред. А. Г. Гимана, редакторы Дж. Хардман и Л. Лимберт. Пер. с англ. М.: Практика, 2006. С. 1342–1344.
10. Лекарственные средства, справочник-путеводитель практикующего врача. М.: Издательский дом ГЭОТАР-МЕД, 2003. 794 с.
11. Antman E. for the TIMI 9B investigators. Hirudin in the acute myocardial infarction. Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction( TIMI) 9B trial. Circulation, 1996, 94, 911–921.

12. Eriksson, B., Ekman, S., Kalebo, P. et al. Prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement: direct thrombin inhibition with recombinant hirudin, CGP 39393. *Lancet*, 1996, 347, 635–639.

13. Koopman, M., Prandoni, P., Piovella, F. et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 334, 682–687.

14. Lewine, M., Gent, M. et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 334, 677–681.