

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УССР
ПОЛТАВСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
ИНСТИТУТ

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ

по самостоятельной работе для студентов
и субординаторов по теме:

«КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ,
ВЛИЯЮЩИХ НА ГЕМОСТАЗ»

Полтава — 1988 г.

Методические указания составили: доц. **В. Н. Бобырев**, доц. **Т. А. Девяткина**, к. м. н. **Л. Е. Бобырева**, к. м. н. **С. И. Сорокина**, проф. **В. П. Мищенко**.

Методические указания могут быть использованы студентами и субординаторами при изучении клинической фармакологии лекарственных средств, влияющих на гемостаз, а также практическими врачами, использующими в практике данные фармакологические средства.

Цели занятия

Знать — фармакокинетику, фармакодинамику, механизмы действия, показания и противопоказания к применению лекарственных средств, используемых в клинической практике в качестве антикоагулянтов, прокоагулянтов, фибринолитиков и ингибиторов фибринолиза; современные представления о механизмах свертывания крови; значение различных коагулологических показателей в диагностике нарушений свертывания крови.

Уметь — используя клинико-фармакологическое мышление, оценивать клинические показания к назначению антикоагулянтов, прокоагулянтов, фибринолитиков и ингибиторов фибринолиза; выбрать необходимый препарат для конкретного больного; оценить возможные побочные эффекты и меры их предупреждения, используя методы контроля эффективности и безопасности фармакотерапии.

Контрольные вопросы

1. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОЦЕССЕ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ И ФИБРИНОЛИЗЕ

1. Какие составные части крови принимают участие в процессе ее свертывания?
2. Назовите известные вам плазменные факторы свертывания крови?

3. Перечислите фазы свертывания крови.
4. Какие естественные антикоагулянты вам известны?
5. Охарактеризуйте основные свойства гепарина как антикоагулянта?
6. Какие факторы фибринолитической системы вам известны?
7. Какие условия способствуют активации ферментативного фибринолиза?
8. Какие условия способствуют активации неферментативного фибринолиза?
9. Выделите среди нижеперечисленных факторов основные патогенетические звенья, участвующие во внутрисосудистом тромбообразовании:
 - а) изменения сосудистой стенки,
 - б) замедление кровотока,
 - в) изменение баланса электролитов,
 - г) гиперкоагуляционные сдвиги в системе свертывания крови.

II. ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ В СИСТЕМЕ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

1. Перечислите основные способы выявления изменений в системе свертывания крови и фибринолиза?
2. Перечислите основные биохимические тесты, используемые для характеристики предтромботического состояния?

III. АНТИКОАГУЛЯНТЫ, ПРОКОАГУЛЯНТЫ, ФИБРИНОЛИТИКИ И ИНГИБИТОРЫ ФИБРИНОЛИЗА В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ТРОМБОЗОВ, ЭМБОЛИЙ И ГЕМОМРАГИЙ

1. Назовите две группы антикоагулянтов непрямого действия?
2. Определите принадлежность перечисленных ниже препаратов к группе производных 4-оксикумарина или индандиола:

неодикумарин (пелентан),
нафарин (фепромарсн),
синкумар (синтром),
варфарин (кумадин),
фенилин,

омефин,
нитрофарин.

3. Охарактеризуйте влияние антикоагулянтов непрямого действия на протромбинообразовательную функцию печени.

4. Охарактеризуйте особенности фармакокинетики антикоагулянтов непрямого действия.

5. К какому витамину по структуре близки антикоагулянты непрямого действия? Каков механизм действия не прямых антикоагулянтов?

6. В каком органе происходит нарушение синтеза прокоагулянтов под действием антикоагулянтов непрямого действия?

7. Под контролем какого лабораторного показателя должно проводиться лечение антикоагулянтами непрямого действия?

8. Назовите оптимальный уровень показателей, характеризующих протромбиновый синтез при применении антикоагулянтов непрямого действия.

9. Укажите два основных условия, которые необходимо соблюдать при отмене антикоагулянтов непрямого действия.

10. Перечислите основные осложнения при лечении антикоагулянтами непрямого действия.

11. Укажите основные принципы антикоагулянтной терапии.

12. Укажите, какие препараты из перечисленных усиливают или ослабляют действие не прямых антикоагулянтов:

метилтестостерон,
неробол,
ретаболил,
фуросемид,
этакриновая кислота,
ацетилсалициловая кислота,
ибупрофен,
индометацин,
препараты никотиновой кислоты,
клофибрейт,
сульфаниламиды,
глюкокортикоиды,
фенобарбитал,
антациды, адсорбенты,
тиреоидин,
реополиглюкин,
викасол,

13. По каким четырем основным признакам отличаются друг от друга антикоагулянты непрямого действия?

14. Охарактеризуйте влияние гепарина на потенциал сосудистой стенки, агрегацию тромбоцитов и фибринолиз.

15. Укажите способы введения гепарина.

16. По каким показателям коагулограммы осуществляется контроль за действием гепарина?

17. Каковы пути выделения гепарина и длительность его действия?

18. Перечислите показания к назначению гепарина.

19. Как осуществляется контроль за введением гепарина?

20. Укажите, какие препараты обладают тромболитическим действием:

стрептокиназа,
никотиновая кислота,
урокиназа,
аспирин,
фибринолизин,
тромболизин,
трупная кровь,
венорутон.

21. Охарактеризуйте механизм действия стрептазы и урокиназы.

22. Охарактеризуйте механизм действия фибринолизина.

23. Можно ли сочетать лечение стрептокиназой и гепарином?

24. Назовите наиболее распространенный ингибитор фибринолитических средств.

25. Какие из нижеперечисленных препаратов обладают антиагрегантным действием?

аспирин,
бруфен (ибупрофен),
делагил,
курантил,
никотиновая кислота,
реополиглюкин,
компламин,
индометацин.

26. Каков механизм действия антиагрегантов?

27. Укажите особенности фармакокинетики антиагрегантов.

28. Каковы методы контроля эффективности терапии антиагрегантами?

29. Перечислите препараты, обладающие прокоагулянтным действием.

30. Укажите особенности фармакокинетики прокоагулянтов непрямого действия.

31. Каков механизм действия прокоагулянтов?

32. Назовите методы контроля терапии прокоагулянтами.

33. Укажите возможные осложнения при терапии прокоагулянтами.

АННОТАЦИЯ

Актуальность проблемы гемостазиологии в современной клинической медицине обусловлена распространенностью тромбоэмболических поражений и их значительным ростом во многих странах мира. Вопросы фармакокоррекции гемостаза касаются врача практически любой специальности. Трудно найти область медицины, которая не использует антикоагулянты. Препараты, вызывающие лизис кровяного сгустка, в последние годы нашли широкое применение в клинической практике. Создание фибринолитика стрептолиазы и его пролонгированного аналога — стрептодеказы позволило оказывать эффективную помощь больным с тромбозами, осуществлять реабилитацию больных. Ингибиторы фибринолиза широко применяются не только в хирургической, но и терапевтической практике. Остановка кровотечения требует глубоких знаний фармакологии прокоагулянтов.

Процесс свертывания крови представляет сложную реакцию, протекающую в несколько фаз. В первой фазе в результате взаимодействия плазменных факторов свертывания крови, фактора 3 тромбоцитов и тромбопластина образуется протромбиназа. Во 2-й фазе свертывания крови протромбиназа превращает имеющийся в крови неактивный протромбин в тромбин. После второй быстро наступают 3-я фаза свертывания крови. Процесс превращения фибриногена в фибрин протекает в несколько этапов: в 1-м из фибриногена образуется жидкий фибрин (фибрин-мономер); во 2-м происходит полимеризация фибрина, обеспечивающего гемостаз.

Кроме факторов, участвующих в свертывании крови, в организме существует мощная система физиологических антикоагулянтов, обеспечивающая жидкое состояние крови. Сейчас известны первичные антикоагулянты (антитромбин III, гепарин и др.) и вторичные, образующиеся в процессе свертывания крови, фибринолиза и др. (фибринопептиды, продукты деградации фибриногена и др.).

Классификация лекарственных средств, влияющих на гемостаз, представлена в таблице 1.

Таблица 1

Классификация лекарственных средств, влияющих на гемостаз.

№ № и-п.	Наименование группы	Лекарственные средства	
		прямого действия	непрямого действия
1.	Средства, понижающие свертывание крови (антикоагулянты)	гепарин гирудин кальция гепаринат	несдикумарин фепромарон синкумар фенилин омефин
2.	Средства, способствующие лизису кровяного сгустка (фибринолитики)	фибринолизин профибринолизин	стрептолизиназа стрептокиназа стрептодеказа урокиназа
3.	Средства антиагрегантного действия		ацетилсалициловая кислота микристин антуран пентоксифиллин теофиллин кавинтон пармидин
4.	Ингибиторы фибринолиза	контрикал гордокс	аминокапроновая кислота амбен
5.	Средства, способствующие свертыванию крови (прокоагулянты)	тромбин фибриноген препараты кальция	витамин К викасол

I. Средства, понижающие свертывание крови (антикоагулянты)

Антикоагулянты прямого действия

К антикоагулянтам прямого действия относятся гепарин и гирудин.

Гепарин — мукополисахарид, при внутривенном введении максимальный уровень в плазме крови наблюдается через несколько минут, после внутримышечного введения через 15—30 минут. Период полураспада 56—152 минуты. В организме гепарин связывается с антитромбином, а также другими сериновыми протеазами, участвующими в процессе свертывания. Частично метаболизируется в печени, около 20% выводится в неизмененном виде. При печеночной недостаточности способен к кумуляции. Гепарин является антикоагулянтом прямого действия, тормозит все фазы свертывания крови. В высоких дозах снижает агрегационные и адгезивные свойства тромбоцитов, способен образовывать с белками комплексы, обладающие фибринолитической активностью. Активизируя липопротеидлипазу, гепарин снижает уровень липидов в крови, способен активировать окислительное фосфорилирование, оказывать противовоспалительное и антиаллергическое действие, улучшать микроциркуляцию. Доза гепарина зависит от состояния свертывания крови, толерантности к гепарину, индивидуальной чувствительности. (Табл. 2).

Таблица 2

Дозировка гепарина в зависимости от исходного времени свертывания крови (А. И. Грицюк и соавторы, 1982)

Время свертывания крови (мин.)		Доза гепарина (ед.)
по Бюркеру	по Ли-Уайту	
до 2	до 5	20000
2—5	5—10	15000
6—12	11—18	10000
13—20	19—25	5000
более 20	более 25	инъекция пропускается

При острых тромбозах первоначально внутривенно струйно вводят 15000—20000 ЕД в 250—500 мл изотонического раствора хлорида натрия. Затем препарат вводят каждые 4 часа внутримышечно или подкожно. Во 2-е сутки вводят в общей дозе 30000—80000 ЕД в зависимости от индивидуальной чувствительности; на 3—4 сутки дозу препарата постепенно снижают. Введение производят под контролем свертывания крови, следя за тем, чтобы время свертывания было в 2—2,5 раза выше нормы. Курс лечения 5—14 дней. За 1—2 дня до отмены препарата суточную дозу постепенно снижают во избежание гиперкоагуляции. С 3—4 дня присоединяют антикоагулянты непрямого действия. В кардиологической практике гепарин применяют не только для лечения тромбозов и эмболий, но и при хронической коронарной недостаточности, особенно при нестабильной стенокардии от 5000—10000 ЕД 1—2 раза в сутки до 60000—80000 ЕД в сутки каждые 4 часа с последующим снижением на 10000 ЕД в сутки каждые 3—4 дня. При атеросклерозе возможно введение гепарина по 5000—10000 ЕД 1—2 раза в сутки внутримышечно или подкожно. Курсы повторяют каждые 3—4 месяца. Для профилактики послеоперационных тромбэмболий гепарин применяют подкожно по 5000 ЕД 3 раза в сутки 4—5 дней. Оценка эффективности терапии гепарином представлена в таблице 3. Побочно могут наблюдаться гематурия, кровоизлияния, кровотечения, аллергические реакции вплоть до анафилактического шока. При передозировке препарата необходимо введение протамина сульфата 5% раствора из расчета 1 мл препарата на 1000 ЕД гепарина.

Таблица 3

**Оценка эффективности терапии антикоагулянтами
и фибринолитиками**

Препарат	Метод контроля	Терапевтический уровень
1	2	3
Гепарин	Время свертывания венозной крови. Тромбиновое время. Антитромбин III.	Увеличение в 2—3 раза от исходного. Увеличение от исходного. При активности ниже 10%, сочетание с антитромбином III.

1	2	3
Гепарин в малых дозах	Контроля не требуется.	
Гепарин с анти-тромбином III	Как и при лечении гепарином.	
Неодикумарин, синкумар, фепромарон и другие	Частично активированное тромбопластиновое время.	Увеличение в 2—4 раза от исходного показателя.
	Протромбиновый показатель	Падение до 30—40%.
Стрептокиназа	Тромбиновое время.	Увеличение в 2—4 раза от исходного.
	Частично активированное тромбопластиновое время.	То же.
	Фибриноген.	
	Продукты деградации фибриногена.	
Стрептокиназа и гепарин	То же, что и при лечении стрептокиназой.	Удлинение в 2—3 раза от исходного уровня.
Урокиназа	То же.	То же.

В последние годы получила признание пролонгированная форма гепарина — **кальция гепаринат**. Вводится препарат подкожно через каждые 8 часов по 25 мг или один раз в день по 175 мг. В острых случаях лечение начинают с внутривенного введения гепарина и лишь на 5—7 день переходят на кальция гепаринат. К группе гепариноидов принадлежит отечественный препарат синантрин-С, выделенный из целлюлозы. Находится в крови более длительное время, чем гепарин, вводится в меньших дозах. Выпускается в ампулах по 5 мл, содержащих 3200 ЕД, с содержанием в 1 мл 640 ЕД гепарина. В острых случаях препарат вводят внутривенно и внутримышечно по 2 мл через 6 часов, в тяжелых случаях дозу увеличивают до 4 мл каждые 4 часа.

Антикоагулянты непрямого действия

Антикоагулянты непрямого действия являются антагонистами витамина К, ингибируют процесс свертывания крови путем воздействия на синтез свертывающих факторов в организме. Действие не прямых антикоагулянтов связано с нарушением биосинтеза протромбина (II), проконвертина (VII) и других факторов свертывания крови (IX, X). Наиболее широко применяемые в практической медицине антикоагулянтные препараты непрямого действия могут быть разделены на три группы: 1) фепромарон, нафарин, синкумар — действие этих препаратов проявляется постепенно и достигает максимума через 24—48 и даже 72 ч. Они обладают наиболее выраженными кумулятивными свойствами; 2) неодикумарин — действие этого препарата проявляется быстрее и нередко достигает максимума уже через 16—18 час., кумулятивный эффект выражен слабее, чем у препаратов предыдущей группы; 3) фенилин и омефин — действие этих препаратов (особенно фенилина) проявляется уже через 8—10 час. Кумулятивный эффект фенилина менее выражен, чем у дикумарина, и сильнее, чем у неодикумарина. Омефин обладает более выраженными кумулятивными свойствами по сравнению с фенилином (таблицы 4, 5).

Неодикумарин (пелентан) — препарат оксикумаринового ряда, всасывается в кишечнике, способен кумулировать. При применении препарата необходим постоянный контроль за протромбиновой активностью крови: в 1-е, 2-е, 3-и сутки, затем через день и позднее не реже, чем раз в неделю (табл. 6). При передозировке возможны осложнения в виде кровотечений, иногда тошнота, головная боль, аллергические реакции. Препарат противопоказан при геморрагических диатезах, беременности, нарушении функции почек, печени, злокачественных новообразованиях, язвенной болезни, гинекологических заболеваниях. Влияние некоторых лекарственных веществ на активность не прямых антикоагулянтов представлено в таблице 6.

Фепромарон — препарат оксикумаринового ряда, по фармакокинетической характеристике близок к неодикумарину, более активен. Терапевтический эффект наступает на 3—4 день. Назначают внутрь в таблетках в первые дни по 0,03—0,05 г, затем по 0,005—0,01 г раз в день или через день, в зависимости от величины времени Квика. По остальным параметрам близок к неодикумарину. **Синкумар** — препарат оксикумари-

Таблица 4

Начальные дозы антикоагулянтов непрямого действия

Антикоагулянты	Начальная доза ¹ , мг	Максимум действия, часы после введения	Длительность действия, часы
Синкумар	10—12	3—6	24—36
Неодикумарин	600	12—16	24—36
Фенилин	100	12—15	24—30
Омефин	100	36—48	48—72

Примечание: ¹ — указанная средняя доза, вызывающая оптимальную гипокоагуляцию у большинства больных.

Таблица 5

Сроки оптимальной гипокоагуляции при лечении антикоагулянтами непрямого действия (в% от общего числа наблюдавшихся больных)

Антикоагулянт	Сутки от начала действия				
	1-е	2-е	3-и	4-е	5-е
Синкумар	73	27	—	—	—
Неодикумарин	20	70	10	—	—
Фенилин	4,3	91,4	4,3	—	—
Омефин	—	30	70	—	—

нового ряда, близок к фепромарону. После приема максимальный эффект возникает через 36—48 часов, продолжительность действия — 1,5—2 дня. Препарат применяется по тем же показаниям, что и неодикумарин, однако следует учитывать значительные колебания индивидуальной чувствительности к синкумару, что требует контроля протромбиновой активности крови ежедневно в первые 3—4 дня назначения препарата. Побочное действие и противопоказания те же, что и для неодикума-

рина. **Фенилин** — производное индандиона, по механизму близок к препаратам оксикумаринового ряда. Эффект наступает через 8—10 часов и достигает максимума через 24—30 часов после приема. Обычно назначают в первые сутки 0,12—0,2 г в 3—4 приема, во второй день в суточной дозе 0,09—1,15 г, затем по 0,03—0,6 г в зависимости от протромбиновой активности крови. **Омефин** — производное индандиона, близок к фенилину. Действует более продолжительно, чем неодикумарин и фенилин. Кумулятивный эффект омефина занимает промежуточное место между неодикумаринном и фенилином. При применении терапевтических доз достаточное снижение протромбинового показателя крови достигается на 2—3 сутки. Обычно в первые сутки назначают по 0,1—0,2 г 2—4 раза в день, во вторые сутки 0,1 г; поддерживающая доза составляет 0,05—0,1 г в сутки.

Таблица 6

**Лекарственные вещества, влияющие на активность
непрямых антикоагулянтов**

Вещества, снижающие эффект непрямых антикоагулянтов		Вещества, усиливающие эффект непрямых антикоагулянтов	
Препарат	Характер действия	Препарат	Характер действия
Витамин К	Антагонист	Бутадиол	Увеличивает их
Салуретики	Увеличивает	Индометацин	свободную фрак-
Сердечные гликозиды	поступление в	Мефенамовая	цию в крови
	плазму тканевых	кислота	
	тромбопластинов	Ацетилсалицило-	Снижают обра-
Гризеофульвин	Увеличивают	вая кислота	зование факто-
Транквилизаторы	инактивацию	Меркаптопурина	ров свертывания
Барбитураты	в печени	Хинин	крови.
Глюкокортикоиды		Хинидин	
		Вазелиновое	Снижают по-
		масло	ступление вита-
		Тетрациклин	мина К из ки-
		Левомецетин	шечника.
		Ампициллин	
		Фталазол	

При возникновении тромбоза лечение, как правило, начинают с внутривенного введения гепарина с одновременным или последующим (через 5—7 дней) назначением непрямых антикоагулянтов. При невозможности парентерального введения гепарина лечение может быть начато непрямыми антикоагулянтами; вначале предпочтительно назначить препараты более быстрого действия (фенилин, неодикумарин) с последующим переходом на препараты замедленного действия (синкумар, фепромарон). В менее острых случаях лечение начинают с назначения непрямых антикоагулянтов.

2. Средства, способствующие лизису кровяного сгустка (фибринолитики)

Наряду со свертывающей системой крови в организме существует ферментативная фибринолитическая система. В крови находится плазминоген (профибринолизин) — неактивный предшественник плазмина (фибринолизина). Для превращения плазминогена в плазмин необходимы активаторы плазминогена — тканевые и плазменные киназы. В тканях содержатся не прямые активаторы плазминогена (лизокиназы или фибринолизокиназы), которые, как и стрептокиназа (непрямой активатор), действуют на имеющийся в крови проактиватор плазминогена и переводят его в активатор, превращающий плазминоген в плазмин. Тромболитические средства могут быть разделены на две группы: препараты плазменного происхождения, обладающие прямым протеолитическим действием на фибрин (фибринолизин) и соединения, которые преимущественно являются активаторами плазминогена (активаторы бактериального происхождения — стрептолиаза, стрептокиназа, стрептодеказа) и полученные из мочи человека (урокиназа).

Фибринолизин — ферментный препарат, образующийся при активации содержащегося в крови плазминогена. Препарат способен лизировать фибрин, в больших концентрациях — фибриноген и другие протеины. Наиболее активно фибринолизин действует на свежие тромбы до их ретракции, поэтому препарат нежелательно применять в первые часы появления симптомов тромбоза. Перед употреблением растворяют в стерильном изотоническом растворе хлорида натрия из расчета 100—160 ЕД на 1 мл. В терапевтических дозах фибринолизин не влияет на процесс свертывания крови, поэтому рекомендуется одновре-

менно вводить гепарин (10000 ЕД гепарина на каждые 20000 ЕД фибринолизина). Фибринолизин-гепариновую смесь вводят внутривенно капельно (10—12 капель в 1 мин.) в течение 3—5 часов (20000—40000 ЕД фибринолизина). После окончания капельного введения смеси назначают гепарин внутривенно или внутримышечно из расчета 40000 ЕД в сутки в течение 2—3 дней, затем дозу гепарина постепенно уменьшают и переходят на прием антикоагулянтов непрямого действия. А. И. Грицюк (1984) рекомендует для повышения терапевтической активности увеличивать продолжительность введения и суточную дозу фибринолизин-гепариновой смеси до 60000—100000 ЕД фибринолизина и 30000—50000 ЕД гепарина в течение 6—8 часов. Эту дозу можно разделить на два приема в сутки. При недостаточном эффекте повторяют введение фибринолизин-гепариновой смеси в тех же дозах на 2-е, 3-и и 4-е сутки, после чего продолжают вводить гепарин до 10—15 дней, постепенно уменьшая дозу. Лечение проводят под контролем. Оценка эффективности терапии представлена в таблице 3. При передозировке возможно фибринолитическое кровотечение.

Стрептолиаза — препарат, содержащий фермент стрептокиназу, выделенную из культуры β -гемолитического стрептококка, вводят только внутривенно, концентрация стрептолиазы быстро снижается и через 30 минут определяется 50% введенного препарата. Для достижения максимального эффекта концентрация стрептолиазы в плазме крови должна быть в пределах 200—500 ЕД/мл. Препарат не проходит через плацентарный барьер и не выделяется с молоком матери. В течение суток с мочой выводится около 40% введенного препарата, остальное в виде метаболитов. Стрептолиаза является непрямым активатором фибринолиза, действует на тромб не только снаружи, но и проникает внутрь, ускоряя лизис. Дозу определяют индивидуально, т. к. в крови каждого человека, перенесшего стрептококковую инфекцию, имеются антитела, способные связывать препарат. В большинстве случаев первоначальная доза 250000 ЕД достаточна для подавления антител к стрептолиазе; эту дозу растворяют в 50 мл изотонического раствора хлорида натрия и вводят внутривенно со скоростью 30 капель в 1 минуту, затем по 10000 ЕД/час в течение 4—8—12 часов. Суммарная доза вводимого препарата 500000—1000000 ЕД в 300—400 мл изотонического раствора хлорида натрия. После окончания введения стрептолиазы в течение нескольких дней применяют ге-

парин в обычных дозах. В период лечения стрептолизинзой необходим тщательный лабораторный контроль (табл. 3). Первые 12 часов введения препарата контроль осуществляется каждые 2—3 часа, а затем каждые 6 часов, при длительном применении препарата не реже одного раза в сутки. Побочны могут наблюдаться аллергические реакции, особенно при повторном введении. Возможно возникновение кровотечений при сочетанном назначении с гепарином. Повторно лечение проводят не ранее чем через 3 месяца. Противопоказания те же, что и для фибринолизина и непрямых антикоагулянтов. В ВКНЦ АМН СССР разработан фибринолитический препарат пролонгированного действия — стрептодеказа. При однократном внутривенном введении эффективная терапевтическая концентрация сохраняется в течение 48—72 часов. Выпускают во флаконах емкостью 10 мл (1500000 ЕД). После разведения в 10 мл изотонического раствора хлорида натрия препарат вводят в два этапа: сначала вводят 2 мл (300000 ЕД) и в течение часа наблюдают за индивидуальной переносимостью, затем внутривенно струйно вводят оставшиеся 8 мл (1200000 ЕД). Фибринолитическая активность крови повышается в течение первых 3-х часов, сохраняется на этом уровне около 2-х суток и возвращается к исходному уровню в течение 5 суток. К числу новых фибринолитических средств относится **авелизин** (стрептокиназа, ГДР). При введении 1000000 ЕД препарат оказывает выраженный фибринолитический эффект в течение 3—5 суток после введения. Существенный интерес представляет фибринолитик **урокиназа**, в организме вырабатывается в эпителии почечных канальцев и в эндотелии почечных сосудов. В отличие от стрептокиназы является прямым активатором плазминогена и не обладает антигенными свойствами.

3. Средства антиагрегантного действия

К лекарственным средствам, обладающим антиагрегантным действием, относятся ингибиторы циклооксигеназы (ацетилсалициловая кислота, антуран) и фосфодиэстеразы (пентоксифиллин, теофиллин, кавинтон).

Наиболее часто в клинической практике используется **ацетилсалициловая кислота**. Она быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимальная концентрация в плазме возникает через 1—2 часа. В крови циркулирует в виде комп-

лексов с белком. Период полураспада в среднем 5 часов. С мочой выводится около 20% свободного ацетилсалицилата, остальное в виде продуктов конъюгации с глицином и глюкуроновой кислотой. Способность ацетилсалициловой кислоты оказывать антиагрегантное действие связано с ее блокирующим влиянием на циклооксигеназу, фермент синтеза из арахидоната простагландина G₂, предшественника тромбксана A₂. Антиагрегантное действие ацетилсалициловой кислоты сохраняется в среднем 3—4 дня. Наиболее целесообразно назначение препарата в суточной дозе 1 г один раз в три дня. В связи с возможностью при длительном применении салицилатов возникновения желудочных кровотечений в ГДР разработан менее опасный в этом отношении препарат **микростин**, содержащий микрокристаллы ацетилсалициловой кислоты в оболочке из поливинилацетата. **Антуран** — по химической структуре и фармакологическим свойствам близок к бутадииону. Он хорошо всасывается из пищевого канала, в крови циркулирует в виде комплексов с белками плазмы. Биотрансформируется путем гидроксирования, период полувыведения 3,5 часа. Механизм антиагрегантного действия аналогичен ацетилсалициловой кислоте. Как антиагрегант назначается по 0,2 г 3—4 раза в день.

Из ингибиторов фосфодиэстеразы клиническое применение нашли теофиллин, пентоксифиллин, кавинтон. **Теофиллин** — при приеме внутрь быстро всасывается, максимальная концентрация в крови через 2 часа, период полувыведения 6—8 часов. Препарат препятствует агрегации тромбоцитов, ингибируя фосфодиэстеразу и способствуя накоплению в них цАМФ, эндогенного антиагреганта. Назначают по 0,2 г 2—3 раза в день. **Пентоксифиллин** (трентал) — обладает аналогичным с теофиллином антиагрегантным действием. Назначается по 0,1 г два раза в день. При необходимости вводят внутривенно или внутриартериально. **Кавинтон** — вызывает расширение сосудов мозга, усиливает кровоток, улучшает снабжение кислородом. Повышая уровень цАМФ, оказывает антиагрегантное действие. Как антиагрегант назначают внутрь по 0,005 г три раза в день. В острых случаях вводят внутривенно (капельно).

4. Ингибиторы фибринолиза

При усилении фибринолиза, сопровождающемся кровотечением, показано применение веществ, ингибирующих этот процесс. К ним относятся аминокaproновая кислота, амбен, контрикал и др. **Аминокaproновая кислота** хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимальная концентрация в крови наступает через 2—3 часа. За сутки выделяется около 60% вещества. Вводят внутривенно капельно в виде 5% раствора: в первый час 4—5 г (80—100 мл 5% раствора), а затем по 1 г каждый час до остановки кровотечения. При введении возможны головокружение, тошнота, ортостатическая гипотензия. Противопоказано назначение при тромбозах и патологии почек. Аналогично действует препарат амбен (табл. 7).

Таблица 7

Дозировка и пути введения ингибиторов фибринолиза

Препарат	Форма выпуска	Путь введения	Доза
Кислота аминокaproновая	Порошок, флаконы по 100 мл 5% раствора	Через рот каждые четыре часа Внутривенно	0,1 г/кг сут. не более 15 г
Амбен	Таблетки по 0,25 г, ампулы 5% раствор по 5 мл	Через рот 2—4 раза в день Внутривенно Внутримышечно	1—4 мг/кг 7 мг/кг

Как ингибитор фибринолиза используют препарат **контрикал**, получаемый из легочной ткани убойного скота. Препарат обладает способностью ингибировать тромбиновую и кининовую системы, фибринолизин, тромбопластин, трипсин и ферменты — активаторы плазминогена. Показан при гиперфибринолитических кровотечениях, остром панкреатите, послеоперационных кровотечениях. Назначают по 10000—20000 ЕД внутривенно, медленно, в острых случаях по 40000—60000 ЕД в 300—500 мл изотонического раствора хлорида натрия. Из побочных эффектов возможны гипертермия, аллергическая реакция, флебиты. Контрикал противопоказан при тромбофлебитах и склонностях к аллергическим реакциям.

5. Средства, способствующие свертыванию крови (прокоагулянты)

Гемостатические средства (прокоагулянты) способствуют образованию фибриновых тромбов. По механизму действия их можно разделить на прокоагулянты прямого и непрямого действия. Прямые прокоагулянты — вещества, усиливающие свертывание крови *in vitro* и *in vivo*. К ним относятся тромбин, фибриноген, гемостатическая губка и др.

Тромбин в организме превращает фибриноген в фибрин-мономер и активирует фибриностабилизирующий фактор. Мономер фибрина после полимеризации образует фибриновый тромб. Используют только местно, возможно применение в виде специальной пленки, ваты, иногда аэрозоля (при кровотечениях из дыхательных путей). **Фибриноген** — естественный компонент свертывающей системы крови, обеспечивающий конечную стадию свертывания крови. Препарат вводят внутривенно, предварительно растворив в воде, при гипо- и афибриногемии, кровотечениях. Доза препарата зависит от показаний и может колебаться от 0,8 до 8,0 г и более. Применение противопоказано при предтромботических состояниях, тромбозах различной этиологии, инфаркте миокарда. Для остановки кровотечения из мелких сосудов применяют **гемостатическую губку**, приготовленную из нативной человеческой плазмы.

Естественным антигеморрагическим фактором является **витамин К**, вызывающий прокоагулянтный эффект только *in vivo*. Всасывается витамин К в кишечнике, адсорбируется на белках плазмы и элементах крови, проходит плацентарный барьер, часть препарата задерживается в печени. Водорастворимые формы витамина К (**викасол**) более длительно задерживаются в крови. Биотрансформация осуществляется путем конъюгации с серной и глюкуроновой кислотами, возможно также ферментативное алкилирование. Продукты метаболизма выделяются с мочой и желчью. Витамин К и его водорастворимый аналог — викасол, в организме человека наряду с участием в биосинтезе протромбина (II фактор) участвуют в продукции и других компонентов свертывающей системы крови: проконвертина (фактор VII), Кристмас-фактор (IX), Стюарт-Прауер-фактор (X), могут также влиять на синтез фибриногена. Действие препаратов витамина К развивается спустя 12—18 часов после введения, наиболее эффективны при гипопротромбинемии, язвенных

и геморроидальных кровотечениях, геморрагиях из паренхиматозных органов и капилляров, для профилактики кровотечений при беременности, при заболеваниях печени и длительной химиотерапии (угнетение кишечной микрофлоры, синтезирующей витамин К). Доза препарата для взрослых составляет 0,015—0,03 г для внутримышечного введения 0,01—0,015 г. Препарат назначают курсами 3—4 дня, затем делают перерыв, после чего прием повторяют. Перед оперативным вмешательством препарат назначают на 2—3 дня до начала операции. Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая 0,03 г, суточная 0,06 г, при внутримышечном введении соответственно 0,015 и 0,03 г. Викасол противопоказан при повышенной свертываемости крови и при тромбэмболиях. Как средство, активирующее свертывающую систему крови, представляют интерес **препараты кальция** (кальция хлорид, кальция глюконат и кальция лактат), физиологической активностью обладает и ионизированный кальций. Доказано ускорение в присутствии избытка ионов кальция всех трех фаз свертывания крови и повышение адгезивности тромбоцитов. Препараты кальция применяют при желудочных, кишечных, легочных, маточных кровотечениях, геморрагических диатезах. Вводят кальция хлорид по 5—10 мл внутривенно, медленно, 1—3 раза в день (при попадании под кожу или в мышцу возможен некроз). Препараты кальция противопоказаны при склонности к тромбозу, повышенном содержании кальция в крови, тяжелых формах атеросклероза.

Контрольные задачи

Задача 1.

Больной А., 25 лет. Поставлен диагноз ОРЗ. Через две недели после ангины появились отеки лица, поясницы, голеней и стоп, олигоурия, гипертония. Анализ мочи: белок 9%, эритроциты — 32 в поле зрения, единичные гиалиновые цилиндры. Анализ коагулограммы: время рекальцификации плазмы — 80 с (норма 180—240 с); фибриноген — 5,4 г/л (норма 2—4 г/л); фибриноген В — ++ (норма —); продукты деградации фибрина — 50 мкмоль/мл (норма до 7 мкмоль/мл); фибринолитическая активность — 390 мин (норма 180—240 мин); тромбоциты — $70 \times 10^9/\text{л}$ (норма 200—400 $\times 10^9/\text{л}$).

1. О чем свидетельствует укорочение времени рекальцификации плазмы и низкая фибринолитическая активность?

2. Рационально ли применение антикоагулянтов?

Задача 2.

Больной Ш., 55 лет. Поставлен диагноз трансмуральный инфаркт миокарда задней стенки левого желудочка, осложненный повторной фибрилляцией сердца. Больной был успешно реанимирован. На вторые сутки после реанимации у больного появились множественные подкожные кровоизлияния и макрогематурия. С первого дня больной получал гепарин под контролем тромбинового времени, которое составляло 26—30 с (норма 23 с). На высоте геморрагического диатеза на тромбэластограмме регистрировалась повышенная свертывающая активность крови (Р — укорочение до 6 мин., при норме 10 мин.; К — до 1 мин. при норме 4 мин.) и ранний фибринолиз — кривая напоминала луковичу.

1. Что явилось причиной геморрагического диатеза?
2. Показано ли лечение антикоагулянтами?

Задача 3.

Больной Д., 58 лет. Поставлен диагноз: ИБС, стенокардия напряжения, ф. кл. II, кардиосклероз атеросклеротический, НК-1. За последнее время приступы принимают затяжной характер и плохо уступают нитроглицерину. При исследовании коагулограммы выявлено: время рекальцификации плазмы — 120 с (норма 180—240 с); фибриноген — 5,7 г/л (норма 2—4 г/л); фибриноген В — +++ (норма —); протромбиновое время 20 с (норма 23 с); тромбиновое время — 20 с (норма 25 с); фибринолитическая активность — 320 мин (норма 180—240 мин); продукты деградации фибрина — 28 мкмоль/мл (норма 7 мкмоль/мл); антитромбин III — 30% (норма 100%,

1. Оцените показатели коагулограммы.
2. Нуждается ли больной в антикоагулянтной терапии?

Задача 4.

Больной Е., 70 лет поступил в инфарктное отделение. Поставлен диагноз: ИБС, острый инфаркт миокарда передне-перегородочной и боковой стенки левого желудочка, осложненный острой аневризмой, тромбэмболией в сосуды селезенки и почки. В анамнезе указаний на желудочное кровотечение не было. После проведенного лечения фибринолитическими средствами и антикоагулянтами прямого действия, а затем и непрямого у больного возникло профузное желудочное кровотечение с разви-

тием острой постгеморрагической анемии. По данным тромб-эластограммы выявлена гиперкоагуляция. Больной скончался. на вскрытии инфаркт миокарда подтвержден, в желудке обнаружены трофические язвы с зияющим макрососудом в одной из них.

1. Оцените правильность терапии.
2. Была ли передозировка антикоагулянтов?
3. Что является причиной желудочного кровотечения?

Задача 5.

Больная Л., 41 год. Поступила в клинику с жалобами на резкие боли в левой нижней конечности. Больная страдает сочетанным митральным пороком сердца с преобладанием стеноза, мерцательной аритмией, недостаточностью кровообращения II-B степени, кардиальным фиброзом печени. При осмотре: стопа и голень с мраморным рисунком, холодные на ощупь. Пульс на артерии не определяется. При исследовании коагулограммы выявлено следующее: время рекальцификации плазмы — 260 с (норма 180—240 с); фибриноген — 3,8 г/л (норма 2—4 г/л); продукты деградации фибрина — 28 мкмоль/мл (норма 7 мкмоль/мл); фибринолитическая активность — 180 мин (норма 180—240 мин); тромбоциты — $180 \times 10^9/\text{л}$ (норма $250—400 \times 10^9/\text{л}$).

1. Оцените показатели коагулограммы.
2. Показана ли тромболитическая и антикоагулянтная терапия?

Задача 6.

Больному Ч., 55 лет произведена радикальная операция по поводу рака желудка. При исследовании коагулограммы выявлено на четвертые сутки следующее: время рекальцификации плазмы — 60 с (норма 180—240 с); фибриноген — 9,2 г/л (норма 2—4 г/л); фибриноген В — +++ (норма —); фибринолитическая активность — 280 мин (норма 180—240 мин); продукты деградации фибрина — 30 мкмоль/мл (норма 7 мкмоль/мл); антитромбин III — 30% (норма 100%).

1. Оцените данные коагулограммы.
2. Целесообразно ли назначение антикоагулянтов?

Эталонные ответы

Задача 1.

1. Укорочение времени рекальцификации и низкая фибринолитическая активность свидетельствуют о гиперкоагуляции и депрессии фибринолиза.

2. Больному показана антикоагулянтная терапия.

Задача 2.

1. Учитывая перенесенную клиническую смерть и отсутствие признаков передозировки антикоагулянтов, следует предположить у больного развитие синдрома ДВС с вторичной активацией фибринолиза («луковица» по данным ТЭГ).

2. Больному показано лечение гепарином.

Задача 3.

1. Данные коагулограммы свидетельствуют о наличии гиперкоагуляции и депрессии протромбиназирующих механизмов крови.

2. Да, имеются прямые показания для назначения антикоагулянтов.

Задача 4.

1. Учитывая возникшие тромбоэмболические осложнения при инфаркте миокарда, лечение антикоагулянтами было обосновано.

2. Судя по коагулограмме передозировки антикоагулянтов не наблюдалось.

3. Причиной кровотечения послужили трофические язвы в желудке с эрозией крупного сосуда. Трофические язвы в желудке являются результатом нарушенной микроциркуляции гипоксического генеза.

Задача 5.

1. Заметных изменений коагулограммы не выявлено. Учитывая исходный фон и высокое содержание продуктов деградации фибрина, нельзя исключить коагулопатию потребления. Имеющийся кардиальный фиброз печени способствует ограничению выработки протромбина.

2. С лечебной целью показано назначение тромболитиков и гепарина.

Задача 6.

1. По данным коагулограммы, имеется гиперкоагуляция и депрессия фибринолиза, не исключается латентный ДВС.

2. Показано назначение антикоагулянтов для предупреждения тромболитического или тромбгеморрагического синдрома.

Приложение

Диагностика нарушений свертываемости крови и фибринолиза

Методы исследования системы гемостаза и контроля эффективности фармакотерапии антикоагулянтами и фибринолитическими средствами делят на следующие группы:

1. Ориентировочные — тромбэластограмма, время свертывания крови, время рекальцификации плазмы, протромбиновое время, коалинкефалиновое время, тромбиновое время.

2. Специфические — фибриноген, этаноловый, протамин-сульфатный тесты, проба на фибриноген В, антитромбин III, фибриназа и определение отдельных факторов свертывания крови в плазме.

3. Методы изучения фибринолиза — фибринолитическая активность, зуглобулиновой фракции плазмы, активность плазминогена, продукты деградации фибрина/фибриногена.

4. Методы, характеризующие сосудисто-тромбоцитарный гемостаз — количество тромбоцитов, длительность кровотечения, агрегация тромбоцитов, ретракция.

Настоящий перечень методов можно сочетать для полного выявления нарушений системы гемостаза в каждой конкретной клинической ситуации, при контроле эффективности и безопасности фармакотерапии. Ниже предлагается несколько программ оценки гемокоагулограммы в условиях клиники.

Экспресс-коагулограмма норма

1. Тромбэластограмма:

Р	9 — 14 мин
К	5 — 8 мин
ма	48 — 52 мм

2. Тромбоциты	180—400 x 10 ⁹ /л
3. Агрегация тромбоцитов	
спонтанная	нет
на АДФ	есть
4. Протромбиновое время	12—15 с.
5. Тромбиновое время	15—18 с
6. Фибриноген	0,2—0,4 г/л
7. Этаноловый тест	отрицательный
8. Протамин-сульфатный	отрицательный
9. Фибриноген В	отрицательный
10. Проба на ускоренный фибринолиз	10 мин

Контроль при лечении антикоагулянтами
норма

А. Непрямого действия:
Аутокоагуляционный тест

МА	100%
Т ₁	3,7±0,2 мин
Т ₂	10 мин
2. Тромбоэластограмма	
Р	9—14 мин
К	5—8 мин
ма	48—52 мм
3. Протромбиновое время	12—15 сек
Б. Прямого действия:	
1. Тромбиновое время	15—18 сек
2. Коалин-кефалиновый тест	45—55 сек
3. Титрование протамин-сульфатом	

Коагулограмма для диагностики ДВС
норма

Тромбоэластограмма:

Р	9—14 мин
К	5—8 мин
ма	48—52 мм

Тромбоциты	180—400 x 10 ⁹ /л
Агрегация тромбоцитов	
спонтанная	нет
на АДФ	есть
Тромбиновое время	15—18 сек
Фибриноген	0,2—0,4 г/л
Антитромбин III	80—120%
Этаноловый тест	отрицательный
Протамин-сульфатный тест	отрицательный
Проба на фибриноген В	отрицательная
Продукты деградации фибриногена	7,3±3,9 мг%
Фибринолиз эуглобулина	120—240 мин

ЛИТЕРАТУРА

1. Е. И. Чазов, К. М. Лакин. Антикоагулянты и фибринолитические средства. М., Медицина, 1977, 311 стр.
2. Г. В. Андреевко, Л. Р. Полянцева, Л. В. Подорольская. Антитромбин III и его роль в клинической патологии. Терапевтический архив, 1980, № 2, с. 141—145.
3. А. И. Грицюк, В. С. Терно, В. Т. Чувикина. Лекарственные средства в клинической кардиологии. Киев, Здоров'я, 1982, 237 стр.
4. В. Н. Шток. Лекарственные средства в ангионеврологии. М., Медицина, 1984, 304 стр.
5. Справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии. Под ред. И. С. Чекмана, А. П. Пелешука, О. А. Тягака, Киев, Здоров'я, 1986, 734 стр.