Гемостатические средства

Автор: Андреев Кирилл
Оформление: Cornu Ammonis
Теги: гематология кровь фармакология гемостаз кровотечения

Апрель 29, 2018

Гемостатические средства — лекарственные средства, способствующие остановке кровотечений. Все гемостатики, в зависимости от механизма действия, подразделяются на три большие группы:

- ингибиторы фибринолиза (антифибринолитики);
- средства, усиливающие свертывание крови (коагулянты);
- средства, понижающие сосудистую проницаемость.

Рисунок 1 | Классификация гемостатиков.

1. Ингибиторы фибринолиза.

В клинической практике широкое распространение получили две группы препаратов ингибиторов фибринолиза: естественные ингибиторы фибринолиза (апротинин и его аналоги) и синтетические ингибиторы фибринолиза (аминокапроновая кислота, аминометилбензойная кислота, транексамовая кислота).

Апротинин — полипептид, получаемый из легких, поджелудочной и околоушной желез крупного рогатого скота, действующий аналогично α2-антиплазмину. Апротинин разрушает свободный плазмин, практически не взаимодействует со связанным плазмином, а также угнетает активацию тромбоцитов. Являясь сериновой протеазой, апротинин блокирует калликреин-кининовую систему путем разрушения калликреина, снижает активность отдельных протеолитических ферментов, таких как: трипсин, химотрипсин, кининогеназа. Изначально препарат был включен в рекомендации по лечению острого панкреатита и панкреонекроза, однако не подтвердил свою эффективность, и показания к его применению были пересмотрены.[1]

Аминокапроновая кислота – 6-аминогексановая кислота — синтетическое производное лизина. Присоединяясь к лизин-связывающему участку плазминогена, аминокапроновая кислота обратимо блокирует процесс фибринолиза, снижает активность стрептокиназы, урокиназы, тканевых киназ, калликреина, трипсина и гиалуронидазы. Аналогичным фармакологическим эффектом обладает производное аминокапроновой кислоты — аминометилбензойная кислота, отличающаяся улучшенной фармакокинетикой. Аминокапроновая кислота снижает активность тромболитических препаратов и может быть использована для нейтрализации их эффекта.

Транексамовая кислота — транс-4-(аминометил)-циклогексанкарбоновая кислота — обратимо блокирует эффект плазминогена, адгезию лейкоцитов и тромбоцитов на поверхность тромба за счет конкурентного ингибирования активатора плазминогена. Оказывает противоаллергическое и противовоспалительное действие посредством подавления образования кининов и других активных пептидов, участвующих в аллергических и воспалительных реакциях. По мощности антифибринолитического действия транексамовая кислота значительно превосходит аминокапроновую кислоту. Активность препарата в плазме сохраняется на протяжении 7-8 часов, в тканях — до 17 часов.[2]

У больных с высоким риском массивной кровопотери в плановой хирургии (сердечно-сосудистая хирургия, травматология и ортопедия, трансплантология) применение ингибиторов фибринолиза уменьшает интраоперационную кровопотерю и снижает потребность в трансфузии донорской крови. На протяжении 20 лет проводилось множество исследований, результаты которых были неоднозначны: мнения склонялись то в пользу апротинина, то в пользу синтетических производных лизина.

В 2007 году компания Bayer завершила исследование BART (Blood conservation using antifibrinolytics in a randomized trial), в котором было изучено действие апротинина у кардиохирургических больных высокого риска. Исследователи выявили большой риск летальных исходов и осложнений при использовании апротинина. В группе апротинина количество больных с массивной кровопотерей было несколько меньше, но 30-дневная летальность на 50% превышала аналогичный показатель в других группах.[3]

После публикации результатов BART компания Bayer уведомила Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) о намерении изъять апротинин с рынка. Показания к назначению были пересмотрены, и препарат был исключен из списка безопасных лекарственных средств.

Огромный мета-анализ позволил сделать вывод, что транексамовая кислота обеспечивает такое же снижение периоперационной трансфузии, какое наблюдается при использовании апротинина, но более безопасна. Согласно рекомендациям Европейского общества анестезиологов по ведению пациентов с массивной периоперационной кровопотерей (2013 г.), при массивном кровотечении рекомендуется применение транексамовой кислоты (20-25 мг/кг); она может быть введена повторно или применяться в виде пролонгированной инфузии (1-2 мг/кг/ч).[4]

2. Препараты, усиливающие свертывание крови

Среди средств, повышающих скорость свертывания крови, выделяют: средства системного действия и для местного применения. К препаратам системного действия относят непрямые коагулянты (фитоменадион, менадиона натрия бисульфит) и коагулянты прямого действия (факторы свертывания: концентрат протромбинового комплекса, эптаког альфа).

Менадиона натрия бисульфит — синтетический водорастворимый аналог витамина К3. Субстратно стимулирует витамин К-редуктазу, активирующую витамин К и обеспечивающую его участие в печеночном синтезе витамин К-зависимых плазменных факторов гемостаза (II, VII, IX, X). Фитоменадион является синтетическим структурным аналогом витамина К1, обладает большей активностью и более ранним началом реализации эффектов (через 6-10 часов после перорального применения, против 18-24 часов у менадиона натрия бисульфита). Данная группа препаратов показана для коррекции нарушений системы гемостаза, вызванных дефицитом витамина К1, передозировкой антикоагулянтов непрямого действия (варфарина), а также для предоперационной профилактики кровотечений.

Концентрат протромбинового комплекса (КПК) — лекарственный препарат, содержащий факторы II, VII, IX, X, а также следовые концентрации антитромбина III, гепарина, протеинов С и S. Основным показанием к применению КПК служит коррекция приобретенного дефицита витамин К1-зависимых факторов в экстренных ситуациях (кровотечение, экстренная операция). Помимо этого, КПК широко используется как средство для лечения и профилактики кровотечений у пациентов с врожденным дефицитом одного из К1 зависимых факторов свертывания (врожденная гипопротромбинемия, врожденный дефицит фактора Стюарта – Прауэра).[5]

Эптаког альфа — рекомбинантный активированный VII фактор свертывания. Механизм действия препарата заключается в прямой активации фактора X на поверхности активированных тромбоцитов. Это вызывает «тромбиновый взрыв» независимо от имеющейся концентрации факторов VIIIa и IXa. В результате образуется стабильный фибриновый сгусток. Считается, что эптаког альфа инициирует гемостаз только в месте повреждения ткани и не вызывает системной активации механизмов свертывания. Препарат был разработан для лечения кровотечений и проведения хирургических вмешательств у пациентов с наследственной или приобретенной гемофилией и высоким титром ингибитора факторов свертывания VIIIa или IXa. Его применение у пациентов с массивным кровотечением можно сформулировать согласно рекомендациям ESA (2013): «Применение рекомбинантного фактора VII возможно только при кровотечениях, которые не могут быть устранены хирургическими методами или путем комплексной гемостаз-корригирующей терапии». Необходимо серьезное обоснование для применения данного препарата [6].

3. Местные гемостатики

Местные гемостатики используются для остановки капиллярных и паренхиматозных кровотечений преимущественно в неотложной хирургии и стоматологии. Данная группа включает в себя широкий спектр препаратов с различным механизмом действия.

Препараты на основе желатина, получаемого из свиной кожи, существуют в трех формах: пленка, губка и порошок. Желатин чрезвычайно гигроскопичен, и за счет этого свойства он абсорбирует влагу, увеличиваясь в размерах и заполняя тканевой дефект. Существуют комбинации желатина с тромбином, которые помимо пассивного гемостатического эффекта напрямую запускают коагуляционный каскад и активируют тромбоциты в месте нанесения. Желатин разрушается протеиназами в течение 4-6 недель. Несмотря на абсолютную индифферентность, желатин может служить в качестве хронического очага инфекции. Помимо этого, одним из существенных недостатков данных препаратов является отсутствие прочных связей с окружающими тканями [7].

Тромбин является естественным компонентом свертывающей системы крови. Раствор тромбина используют только местно при капиллярных или паренхиматозных кровотечениях в ходе нейрохирургических вмешательств, операций на печени и почках, в стоматологической практике. Попадание тромбина в крупные кровеносные сосуды может вызвать распространенный тромбоз [7].

Окисленная целлюлоза выпускается в виде пленок, сеток, пучков и губок. Данный биологический агент играет роль субстрата для агрегации тромбоцитов и активации механизмов гемостаза. Целлюлоза значительно снижает pH среды, что приводит к лизису эритроцитов с образованием кислого гематина, который формирует дополнительный искусственный сгусток. Помимо этого окисленная целлюлоза обладает антибактериальным эффектом, в том числе в отношении антибиотикорезистентных микроорганизмов [7].

Микрофибриллярный коллаген, производимый из кожи крупного рогатого скота, имеет ряд преимуществ перед остальными топическими биологическими кровоостанавливающими агентами, среди которых: быстрый гемостатический эффект, минимальная реактивность тканей и высокая способность к реабсорбции. Аналогично целлюлозе, микрофибриллярный коллаген является матрицей для активации тромбоцитов, агрегации и образования тромбов [7].

Подвидом местных кровоостанавливающих средств являются **гемостопы**, получившие большое распространение в военной медицине. Это препараты внешнего воздействия, которые почти не влияют на свертывающую и противосвертывающую системы крови. Многообразие форм выпуска обеспечивает удобство применения в полевых условиях и полностью удовлетворяет потребностям оказания неотложной помощи при любых кровотечениях. На сегодняшний день наиболее эффективным средством считается хитозан.

Хитозан – это полисахаридный биополимер, получаемый из хитиновых панцирей ракообразных. Кровоостанавливающий эффект данного вещества достигается путем связывания хлопьев хитозана с отрицательно-заряженными эритроцитами и образования гелеобразного сгустка в месте контакта с кровью. Среди преимуществ препаратов на основе хитозана выделяют его антимикробные свойства, длительный срок хранения, стабильность при перепадах температур и безопасность при наружном использовании [8].

Наиболее известным представителем группы средств, понижающих сосудистую проницаемость, является **этамзилат.** Гемостатический эффект данного препарата обусловлен активацией тромбопластина в месте повреждения сосудов микроциркуляторного русла и снижением синтеза простациклина PGI-2 в эндотелии сосудов, что в конечном итоге приводит к усилению адгезии и агрегации тромбоцитов, остановке или уменьшению кровоточивости. За счет антигиалуронидазного действия этамзилат обладает ангиопротективным эффектом, улучшает микроциркуляцию и нормализует проницаемость сосудистой стенки при патологических процессах [9].

Вещество	Механизм действия	Преимущества	Недостатки
Желатин	Является основанием для формирования тромба	Нейтральная pH позволяет действовать совместно с физиологическими агентами. Набухание желатина способствует тампонаде раны	В замкнутых пространствах может причиной повреждения окружающих тканей из-за чрезмерной компрессии. Неплотно связывается с окружающими тканями
Окисленная целлюлоза	Является платформой для агрегации и активации тромбоцитов	Прост в использовании, может быть вырезан по необходимому размеру. Обладает антибактериальными свойствами за счет кислой среды	Возможно развитие реакции отторжения. Низкая pH снижает активность других гемостатичеких агентов
Микрофибриллярный коллаген	Образует сетчатую структуру для адгезии и активации тромбоцитов	Отлично подходит для использования на больших поверхностях, в особенности при паренхиматозных кровотечениях. Устойчив к воздействию противосвертывающей системы организма. Может использоваться в комбинации с препаратами желатина и целлюлозы	Сложен в использовании. Не может применяться с системами очистки крови
Тромбин	Формирует стабильный тромб путем превращения фибриногена в фибрин	Прост в использовании. Отлично подходит для остановки кровотечения из сосудов малого калибра. Может быть использован совместно с другими гемостатическими агентами	Обладает иммуногенными свойствами. При попадании в системный кровоток может запустить диссеминированное внутрисосудистое свертывание
Фибриновый клей (Фибриноген + Тромбин)	Комбинация фибриногена и тромбина формирует стабильный тромб	Прекрасный гемостатический препарат. Может быть использован в качестве клея для кожных трансплантатов. Может применяться у пациентов, принимающих антикоагулянты	Требует время для подготовки к использованию. Высокая стоимость
Тромбин + Желатин	Тромбин превращает фибриноген в фибрин, а желатин является каркасом для формирования тромба. Помимо этого, за счет набухания желатин производит тампонирующий эффект	Наилучшим образом подходит для остановки артериального кровотечения за счет тампонирующего эффекта	Значительная компрессия окружающих тканей. Необходим контакт с кровью, как источником фибриногена
Полиэтиленгликоль	Полимеры на основе полиэтиленгликоля образуют прочные связи с окружающими тканями	Хороший герметик для сосудистых графтов. Препятствует образованию перикардиальных спаек	Компрессия окружающих тканей
Глютаральдегид+ Альбумин	Альбумин посредством глютаральдегида прочно связывается с клеточными белками в ране	Быстро отвердевает. Идеально подходит для герметизации швов	Может ограничить рост развивающихся структур

Таблица 1 | Характеристика местных гемостатиков.

Источники

1. Fergusson D. A. et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery //New England Journal of Medicine. – 2008. – Т. 358. – №. 22. – С. 2319-2331.
2. Williams-Johnson J. A. et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial //West Indian Medical Journal. – 2010. – Т. 59. – №. 6. – С. 612-624.
3. Ferraris V. A. et al. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline //The Annals of thoracic surgery. – 2007. – Т. 83. – №. 5. – С. S27-S86.
4. Sedrakyan A., Treasure T., Elefteriades J. A. Effect of aprotinin on clinical outcomes in coronary artery bypass graft surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials //The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. – 2004. – Т. 128. – №. 3. – С. 442-448.
5. Song H. K. et al. Safety and efficacy of prothrombin complex concentrates for the treatment of coagulopathy after cardiac surgery //The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. – 2014. – Т. 147. – №. 3. – С. 1036-1040.
6. Shapiro A. D. et al. Prospective, randomised trial of two doses of rFVIIa (NovoSeven) in haemophilia patients with inhibitors undergoing surgery //Thrombosis and haemostasis. – 1998. – Т. 79. – №. 05. – С. 773-778.
7. Achneck H. E. et al. A comprehensive review of topical hemostatic agents: efficacy and recommendations for use //Annals of surgery. – 2010. – Т. 251. – №. 2. – С. 217-228.
8. McManus J. G., Wedmore I. Modern Hemostatic Agents for Hemorrhage Control â A Review and Discussion of Use in Current Combat Operations. – 2005.
9. Okuma M. et al. Effects of etamsylate on platelet functions and arachidonic acid metabolism //Thrombosis and haemostasis. – 1982. – Т. 48. – №. 3. – С. 330-333.

© 2018 Medach