

616Г  
А-191

К. М. ЛАКИН

Бр. 231292



# ЛЕКАРСТВЕННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ СВЁРТЫВАНИЯ КРОВИ



616 Г

Λ-191

бр. 23123/2.

К. М. Лакин

---

ЛЕКАРСТВЕННАЯ  
РЕГУЛЯЦИЯ  
СВЕРТЫВАНИЯ  
КРОВИ

ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЗНАНИЕ»  
Москва 1971

К

Лакин Капитон Михайлович

Л19 Лекарственная регуляция свертывания крови. М., «Знание», 1971.

48 стр. (Новое в жизни, науке и технике, серия «Медицина», 10).

Проблема регуляции свертывания крови — одна из актуальных в медицинской науке. От ее решения зависит прогресс в области лечения многих заболеваний. И в особенности — поражений сердечно-сосудистой системы. Автор брошюры знакомит читателей с современным состоянием в области изучения факторов, патологически изменяющих свертывание крови, рассказывает о новых препаратах — эффективных средствах борьбы с грозными нарушениями здоровья.

Книга рассчитана на медицинских работников.

5-3-4

616Г

## Содержание

|                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------|----|
| Введение . . . . .                                                          | 3  |
| Краткие сведения о механизме свертывания крови . . . . .                    | 6  |
| Антикоагулянты . . . . .                                                    | 13 |
| Антагонисты антикоагулянтов . . . . .                                       | 24 |
| Средства, повышающие фибринолитическую активность крови . . . . .           | 28 |
| Средства, угнетающие фибринолитическую активность . . . . .                 | 34 |
| Вещества, влияющие на агрегацию и адгезивность кровяных пластинок . . . . . | 38 |
| Коагулянты различного механизма действия . . . . .                          | 46 |

Лакин Капитон Михайлович

Лекарственная регуляция свертывания крови

Редактор А. Поликарпов

Художник В. Провалов

Худож. редактор В. Конюхова

Техн. редактор Т. Самсонова

Корректор Н. Мелешкина

А 13014. Сдано в набор 6/VIII-1971 г. Подписано к печати 15/IX-1971 г. Формат бумаги 60×90/16. Бумага типографская № 2. Бум. л. 1,5. Печ. л. 3,0. Уч.-изд. л. 2,60. Тираж 78 080 экз. Издательство «Знание». Москва, Центр. Новая пл., д. 3/4. Заказ 1718. Типография Всесоюзного общ-ва «Знание». Москва, Центр, Новая пл., д. 3/4. Цена 9 коп.

Кровь, движущаяся в артериях, венах и капиллярах, является важнейшей биологической жидкостью, внутренней средой организма. Она выполняет ряд исключительно важных физиологических функций.

Большое, например, значение имеет дыхательная функция: перенос кислорода от легочных альвеол к тканям и углекислого газа — от тканей к легким. Кровь осуществляет перенос питательных веществ (таких, как глюкоза, аминокислоты, жиры и др.) от пищеварительного тракта к тканям. Одновременно происходит удаление отработанных продуктов обмена (мочевина, мочевиная кислота, креатинин и др.) от тканей к местам их выделения.

Поддержание водного баланса происходит также благодаря непрерывному обмену жидкостей через стенки кровеносных сосудов. Кровь занимает особое место в поддержании постоянной температуры тела. Этому способствует подвижность крови, быстрое ее перераспределение в организме. Очень быстро кровь может перенестись из глубинных органов к поверхности тела и заполнить густую сеть капилляров кожи. Этим усиливается отдача тепла. В тех же случаях, когда требуется сохранить тепло, кровь уходит в глубь организма, во внутренние органы, мышцы и т. д.

Кровь выполняет также большую защитную функцию. Она содержит сложные белковые тела (антитоксины, лизины и т. д.), являющиеся основной защитой организма от вредных агентов. Белые форменные элементы крови участвуют в поглощении микробов.

Особое значение имеет регуляторная функция крови. Движущаяся кровь переносит гормоны, вырабатываемые железами внутренней секреции, к местам их действия на различные клетки и ткани. Регулирующее влияние на деятельность органов и тканей оказывает химический состав крови, содержание в ней белков,

аминокислот, минеральных веществ, ферментов, витаминов и др.

В физиологических условиях кровь находится в жидком состоянии. Она состоит из жидкой части (плазмы) и форменных элементов (эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов). В крови содержатся белки, жиры, углеводы, минеральные вещества, ферменты, витамины и гормоны.

При выходе крови из сосудов (при их повреждении) кровь может свертываться. Свертываемость — это способность крови переходить из жидкого состояния в особую студенистую массу (так называемый кровяной сгусток). Она является важной биологической защитной реакцией, предохраняющей организм от потери крови при нарушении целостности кровяного русла.

Свертывание крови — сложный биологический процесс, в котором принимает участие множество факторов, находящихся в плазме, в форменных элементах крови и в тканях. Регуляция этой функции связана с изменением кровообращения и состояния стенок сосудов, с влиянием нервной системы и обмена веществ.

Нарушение процессов свертывания крови в сторону резкого повышения может приводить к образованию тромбозов и эмболий, а резкое снижение их — к появлению кровотечений.

Проблема борьбы с тромбозами, эмболиями и кровотечениями привлекает широкое внимание различных специалистов медицинской науки.

Широко известно, что заболевания сердечно-сосудистой системы в настоящее время являются главным бичом человечества. По материалам Всемирной Организации Здравоохранения среди болезней, приводящих к преждевременной старости, инвалидности и смерти, нарушения функции сердечно-сосудистой системы стоят на первом месте, опережая рак и туберкулез, вместе взятые.

Очень частые спутники этих заболеваний — тромбозы и эмболии. По данным профессора В. С. Смоленского, опубликованным в пятидесятые годы, в 80% смертельных исходов при атеросклерозе и гипертонической болезни причиной смерти оказался тромбоз. Американский профессор К. Лаки позднее сообщил, что в настоящее время в Соединенных Штатах Америки тромбоз — самая распространенная причина смертности. Нередко он развивается как послеоперационное и послеродовое осложнение. Огромный вред здоровью больного человека приносят также кровотечения.

За последние годы достигнуты большие успехи в изучении этиологии, диагностики и лечения этой патологии. Комплексное лекарственное воздействие вместе с другими лечебными мероприятиями позволило спасти жизнь и восстановить здо-

ровые сотням тысяч больных с тромбоэмболическими и геморрагическими заболеваниями. В числе эффективных средств борьбы с этими грозными нарушениями здоровья важное место занимают вещества, регулирующие состояние свертывания крови. Многие из них появились в самое последнее время и не вошли в опубликованные руководства. Между тем, на наш взгляд, назрела необходимость суммировать эти сведения и пересмотреть многие стороны механизма действия в соответствии с современными достижениями в изучении гемостаза.

В настоящей брошюре поставлена задача в краткой форме дать сравнительную оценку существующим лекарственным веществам, регулирующим свертывание крови, сделана попытка рассмотреть их разрешающую способность в профилактике и лечении названных выше заболеваний.

## Краткие сведения о механизме свертывания крови

Огромный клинический и экспериментальный материал показывает, что проблема свертывания крови — одна из крупнейших в медицинской науке. Практически с нею связаны почти все медицинские специальности, а именно, хирургия, внутренние болезни, акушерство и гинекология, гематология, неврология, урология, фтизиатрия, стоматология и многие другие. Резкие нарушения как в сторону снижения свертывания крови, так и в сторону повышения его имеют сложный механизм и могут быть опасны для жизни.

Лекарственная нормализация свертывания крови — важное средство профилактики и лечения тромбоэмболических и геморрагических заболеваний. В настоящее время значительно возросло число лекарственных веществ, избирательно влияющих на то или иное звено свертывания крови.

Мы не будем рассказывать подробно о механизме действия указанной системы. Приведем лишь очень кратко основные этапы этого процесса.

Практически все предложенные краткие и развернутые схемы свертывания крови включают образование тромбопластина (тромбокиназы), тромбина и переход фибриногена в фибрин. Далее наступает сжатие сгустка, ретракция, частичное или полное растворение — лизис. Применительно к данному субстрату его называют фибринолизом.

Основы этого представления были заложены в прошлом столетии работами профессора А. А. Шмидта, а затем дополнены и уточнены исследованиями Гаммерстена, Артюса, Пейджа, Моравица и многих других ученых. За последние годы открыты новые факторы свертывания в плазме крови, тромбоцитах, эритроцитах, лейкоцитах и тканях. Для многих из них по решению Международного комитета по номенклатуре установлены определенные наименования. Приводим некоторые,

### *Плазменные факторы свертывания крови:*

- I — фибриноген,
- II — протромбин,
- III — тромбопластин (тромбокиназа),
- IV — кальций,
- V — Ас-глобулин (проакцелерин, лабильный фактор),
- VI — активная форма фактора V,
- VII — проконвертин (стабильный фактор),
- VIII — антигемофильный глобулин (антигемофильный фактор A),
- IX — Кристмас-фактор (антигемофильный фактор B),
- X — Стюарт-Прауэр-фактор,
- XI — плазменный предшественник тромбопластина (РТА),
- XII — фактор Хагемана (фактор контакта),
- XIII — фибринстабилизирующий фактор (фибриназа).

В отличие от перечисленных плазменных пластиночные (тромбоцитарные) факторы принято обозначать не римскими, а арабскими цифрами.

### *Пластиночные факторы:*

- 1 — пластиночный ускоритель превращения протромбина в тромбин,
- 2 — фибринопластический фактор,
- 3 — тромбопластический фактор пластинок,
- 4 — ингибитор гепарина,
- 5 — фибриногеноподобный фактор,
- 6 — ретрактоэнзим,
- 7 — антифибринолитический фактор,
- 8 — серотонин (5-окситриптамиин),
- 9 — фибринстабилизирующий фактор,
- 10 — антитромбопластический фактор,
- 11 — «антипросветляющий» фактор,
- 12 — фибринолитический фактор.

Различные факторы свертывания крови установлены также в эритроцитах, лейкоцитах и тканях.

Важную роль в процессах свертывания крови играют изменения величины электрического заряда стенки сосудов, форменных элементов крови и отдельных молекул, разницы потенциала на границе двух сред. Динамику свертывания крови можно представить следующим образом.

Контакт с инородной поверхностью приводит к активации фактора XII. Его взаимодействием с фактором XI начинается

цепь реакций, впоследствии приводящих к образованию фибринового сгустка. В начале этого процесса образуется активный тромбопластин (тромбокиназа).

Согласно признанной во всем мире теории известного норвежского профессора П. Оврена образование тромбопластина в организме идет двумя путями.

При внутрисосудистом свертывании крови любого типа к накоплению тромбина приводит активация кровяного тромбопластина. Систему свертывания крови, включающую кровяной тромбопластин, автор назвал «внутренней системой коагуляции». Образование кровяного тромбопластина включает цепь последовательных реакций. Имеются указания на то, что пусковым механизмом свертывания крови является изменение названной выше разницы потенциалов. В результате контакта с поверхностью, имеющей иной электрический заряд, чем нормальная поверхность сосудов, происходит активация фактора XII. При взаимодействии последнего с фактором XI, фактором пластинок 3 и факторами VIII и IX образуется промежуточный продукт активации, эквивалентный тканевому экстракту.

При повреждении тканей с разрушением клеток и обильным тканевым тромбопластином именно последний ведет к образованию тромбина. Для своей полной активации тканевый тромбопластин взаимодействует с фактором VII, а затем с фактором V. По мнению ряда авторов, фактор VII влияет на скорость данного процесса. В целом данный путь образования тромбопластина и свертывания крови с его участием назван «внешней системой коагуляции».

Обе системы требуют участия ионов кальция и фактора V. Английский исследователь Макфарлан в результате анализа сведений о механизме свертывания крови пришел к выводу, что процесс гемостаза представляет собой каскад превращений, ведущих к образованию тромбина, а затем и фибрина.

Действие тромбина очень многогранно. Он не только превращает фибриноген в фибрин, но и является катализатором всей системы свертывания крови, активируя многие факторы, что приводит к быстрому образованию большого количества тромбопластина, тромбина и последующему ходу цепи реакции. Таким образом, процесс свертывания крови является аутокаталитической реакцией, в которой даже небольшие порции тромбина активируют последующий ход свертывания до образования фибрина.

Механизм перехода фибриногена в фибрин изучен также еще недостаточно полно. Исследования некоторых авторов показали, что этот процесс идет в несколько этапов.

На первом, ферментативном этапе под влиянием тромбина происходит превращение фибриногена в первый промежу-

точный продукт или профибрин. Действуя как фермент, тромбин разрывает две специфические аргинилгликолевые связи в молекуле фибриногена, отщепляя от нее фибринопептиды А и Б, имеющие отрицательный заряд. Фибриноген превращается в предшественника растворимого фибрина, который получил название фибрин-мономера или активированного фибриногена. Его молекула сохраняет сходство с фибриногеном по своей форме и величине. Однако в результате отщепления фибринопептидов А и Б силы электрического отталкивания уменьшаются, что создает условия для их соединения.

На втором, физико-химическом этапе имеет место полимеризация молекул данного промежуточного продукта. В этот период происходит изменение вязкости и коллоидно-осмотического состояния образовавшегося профибрина. Его молекулы в присутствии ионов кальция полимеризуются в фибрин, соединяясь концами и своими боковыми сторонами. Происходит изменение формы и величины молекул. Сначала фибрин выпадает в аморфном растворимом состоянии. Его обозначают как второй промежуточный продукт.

На третьем этапе наступает образование специфической нитчатой структуры и уплотнение фибринового сгустка. Последнему способствует фактор XIII (фибринстабилизирующий фактор), содержащийся в плазме, тромбоцитах и в тканях.

Вскоре после образования сгустка начинается его уменьшение в объеме вследствие стягивания нитей фибрина. При этом происходит отделение сыворотки. Данный процесс называют ретракцией. На полноту и скорость ее оказывают влияние количество и функция кровяных пластинок, содержание фибриногена, поверхностное натяжение и другие факторы.

В циркулирующей крови имеются естественные антикоагулянты, нейтрализующие действие тромбопластина и тромбина. Описано, в частности, шесть разных антитромбинов. Имеются указания о наличии ингибиторов и у отдельных факторов свертывания крови. Очень важны для предупреждения избыточного нарастания тромба и поддержания крови в жидком состоянии фибринолитические ферменты. Процесс фибринолиза начинается одновременно с ретракцией сгустка. В это понятие включают асептическое растворение фибрина, которое осуществляется под влиянием процессов, происходящих в нормальной крови.

Описанный впервые более 200 лет назад фибринолиз до середины нашего столетия оставался мало изученным, а его значение — недостаточно понятным. В 1936—1937 годах советские хирурги профессора С. С. Юдин и В. Н. Шаповалов использовали несвертывающуюся фибринолизную трупную

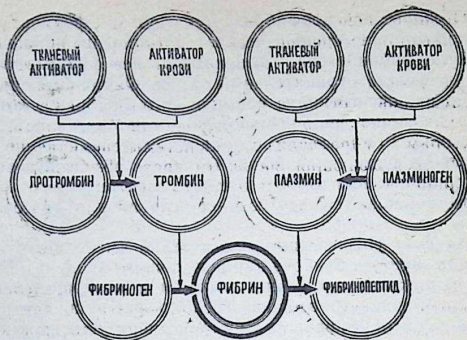


Рис. 1. Схема свертывания крови и фибринолиза.

кровь для переливания и описали наблюдаемое при этом образование тромбов. Интерес к фибринолизу резко повысился. В последующие годы были детально изучены компоненты, от которых зависит течение фибринолитического процесса, выделен активный фермент фибринолизин (плазмин), получены и изучены его активаторы и антагонисты, дана их физиологическая и клиническая оценка как лекарственных препаратов.

В циркулирующей крови фермент фибринолизин находится в неактивной форме, в виде предшественника профибринолизина (плазминогена). Его активаторы содержатся в крови, различных тканях и органах. Особенно много их в матке, околоплодной жидкости, легких и др.

Активатор в обычных условиях в крови содержится в виде проактиватора. В организме человека и животных обнаружены также антагонисты (ингибиторы) фибринолиза. В своих общих, принципиальных чертах схема фибринолиза аналогична схеме свертывающей системы крови (рис. 1).

Как показали многочисленные исследования коллектива сотрудников лаборатории, руководимой профессором Б. А. Кудряшовым, простое увеличение в крови здорового организма той или иной группы веществ или факторов, способных свернуть кровь в пробирке, не влечет за собой обязательно внутрисосудистого тромбообразования. Была разработана теория физиологической противосвертывающей системы, регулирующей жидкое состояние крови в сосудистом

русле. Принцип действия этой системы следующий. Внутривенная инъекция умеренной дозы тромбина или образование относительно избытка эндогенного тромбина создают опасность возникновения сгустков в кровяном русле. Импульсы от химиорецепторов сосудистой стенки через рефлекторную дугу, замыкающуюся на уровне продолговатого мозга, идут к эффекторам гуморальной части системы, немедленно блокирующей свертывающий механизм крови. Благодаря повышению концентрации естественных антикоагулянтов и фибринолитической активности плазмы не только исключается тромбообразование, но и быстро ликвидируются небольшие сгустки, если они успели возникнуть в каком-либо участке сосудистого русла.

Эта реакция осуществляется только при определенном уровне концентрации тромбина. Если же эта концентрация мала, то рефлекторный акт не осуществляется, а происходит медленная инаktivация тромбина антитромбинами плазмы. Кроме того, малые концентрации тромбина поглощаются из циркулирующей крови ретикулоэндотелиальной системой (первая антисвертывающая или противосвертывающая система).

При быстром и обильном образовании тромбина в кровяном русле первая антисвертывающая система не может обеспечить достаточной защитной реакции. Она возникает при участии второй противосвертывающей системы, механизм которой описан выше: химиорецепторы дают импульс через рефлекторную дугу (замыкающуюся на уровне продолговатого мозга) эффекторам гуморальной части системы, немедленно блокирующей свертывающий механизм крови.

Изучению регулирующей роли нервной системы в динамике процессов свертываемости крови было посвящено большое количество исследований. Многие из них показали, что нервная регуляция данной функции организма осуществляется как с помощью непосредственного влияния на органы, синтезирующие прокоагулянты, антикоагулянты, их ингибиторы и факторы фибринолитической системы, так и через эндокринную систему: гипоталамус—гипофиз—надпочечники.

В результате изменения функционального состояния нервной системы под влиянием различных факторов (внешних и внутренних) происходит изменение свертываемости крови. Крайние отклонения этого процесса могут приводить к появлению тромбозов и кровотечений.

Но механизм возникновения кровотечений может иметь и иной характер. При некоторых заболеваниях (по данным профессора М. С. Мачабели) они являются проявлением так называемого тромбгеморрагического синдрома. В это понятие включается многостадийное патологическое явление. Оно установлено у человека и животных.

Суть дела состоит в том, что снижение уровня фибриногена и появление кровотечения связаны с образованием сгустков внутри сосудов, предупреждение и пресечение появления которых предупреждает и останавливает развитие кровотечения.

Трактовку механизма геморрагических явлений при названном синдроме (изложенную выше) разделяют не все исследователи в нашей стране, и обсуждение этого вопроса продолжается.

Все изложенное выше свидетельствует о том, что процессы свертывания крови носят исключительно сложный характер. Не все звенья этой реакции являются полностью изученными. По многим вопросам продолжаются горячие дискуссии.

Характер веществ, способных оказывать влияние на свертываемость крови, чрезвычайно разнообразен. Рассказывая о различных препаратах для регуляции свертываемости крови, мы в некоторой степени условно выделили антикоагулянты различного механизма действия, вещества, активирующие и угнетающие фибринолитическую активность крови, средства, влияющие на агрегацию и адгезивность тромбоцитов, а также коагулянты различного механизма действия.

Антикоагулянты — это вещества, угнетающие активность свертывающей системы крови. Их наименование «Anticoagulation» произошло от сочетания греческой приставки «anti» — против и латинского слова «coagulation» — свертывание.

Эти лекарственные средства нашли основное применение в клинической и экспериментальной практике с целью профилактики тромбообразования, предупреждения тромбоэмболических осложнений, а также для быстрого прекращения дальнейшего тромбообразования и роста тромбов в тех случаях, когда они уже возникли.

По химической структуре, механизму действия, скорости наступления эффекта и его продолжительности различают следующие группы веществ, снижающих свертываемость крови.

**Антикоагулянты быстрого, прямого действия.** К этой группе относится гепарин, его синтетические аналоги — гепариноиды, гирудин, а также близкие к нему по структуре и механизму действия гирудиноиды. Данные вещества снижают свертываемость крови как в организме, так и при непосредственном прямом взаимодействии с кровью в пробирке. В числе антикоагулянтов прямого действия в клинической медицине наибольшее распространение получил гепарин.

Первые наблюдения противосвертывающего действия гепарина связаны с экспериментами, проведенными академиком И. П. Павловым. В опытах с сердечно-легочным препаратом он отметил, что кровь, прошедшая через сосуды легких, длительное время не свертывается. На основании этих фактов И. П. Павлов еще в 1884 году высказал предположение, что в легких образуется какое-то противосвертывающее вещество, которое, поступая в кровь, предотвращает или замедляет ее свертываемость.

Несколько позднее основоположники ферментативной теории свертывания крови — профессор Юрьевского универ-

ситета А. А. Шмидт смог выделить из печени противосвертывающее вещество. Однако полученные данные в тот период не нашли достаточного научного объяснения, не привели к получению очищенного препарата антикоагулянта.

Произошло это гораздо позже. В 1912 году Хауэлл при изучении тромбопластина тканевого происхождения предположил, что действующим началом его является фосфатид (который обладает свойствами, аналогичными кефалину). Он поставил задачу своему ученику студенту медицинского факультета университета Маклину уточнить этот вопрос и выяснить, не связано ли тромбопластическое действие с чистым кефалином или с загрязняющими его примесями. Ученый помимо названного исследовал тромбопластические свойства фосфатидов, выделенных из печени, мозга и сердца. В процессе химической обработки фосфатидов из печени он изолировал фракцию, обладающую выраженным тормозным влиянием на свертывание крови.

Хауэлл уделил большое внимание вновь открытому веществу, которое в течение нескольких часов предупреждало свертывание при введении его животным в минимальных количествах внутривенно или при непосредственном внесении в пробирку с кровью. Уже в 1917 году он высказал мнение о возможности лечебного использования вещества при нарушениях свертываемости крови. Позднее Хауэлл с соавторами более подробно описал свойства вещества и назвал его гепарином (так как он находится в большом количестве в печени).

Вскоре была усовершенствована методика получения антикоагулянта, уточнены его химические и физические свойства. На основании этих сведений в 1922 году был выпущен к экспериментальному изучению новый препарат антикоагулянтного действия. Методика выделения и очистки вещества неоднократно усовершенствовалась, что привело к получению кристаллического гепарина и позволило подойти к выяснению химической структуры соединения. Полученные сведения позволили ученым в различных странах провести дальнейшее углубленное изучение нового антикоагулянта, уточнить его фармакологические свойства и применить в клинической медицине.

Установлено, что гепарин является физиологическим антикоагулянтом, который вырабатывается в организме базофильными (тучными) клетками. В наибольших количествах содержится в печени, легких, меньше — в скелетных мышцах, селезенке, мышце сердца. Добывают его из легких и печени рогатого скота. Для медицинских целей гепарин выпускают в виде натриевой соли — белого порошка, растворимого в воде.

По химической структуре он является полисахаридом, построенным из глюкуроновой кислоты и глюкозамина. Вещество

во имеет молекулярный вес 16 000—17 000, содержит от 11,5 до 13,5 процентов серы и имеет отрицательный электрический заряд.

Применяют гепарин преимущественно внутривенно, реже внутримышечно, подкожно или сублингвально (под язык). При внутримышечном введении эффект наступает практически моментально и продолжается в зависимости от дозы от 2 до 6 часов. Спустя 20—40 минут после внутривенной инъекции гепарин быстро исчезает из крови. По механизму действия на свертывание крови он является практически универсальным антикоагулянтом. Важное значение имеет антитромбопластинное, антипротромбиновое и антитромбиновое влияние гепарина. Он тормозит образование фибрина, повышает величину разности потенциалов, в больших дозах тормозит агрегацию и адгезивность кровяных пластинок.

Кроме того, как установлено в работах Б. А. Кудряшова, Г. В. Андреевко, Е. И. Чазова и других исследователей, гепарин входит в состав физиологической противосвертывающей системы.

Помимо влияния на свертывание крови гепарин обладает и другими фармакологическими свойствами. Он вызывает снижение липемии, угнетает активность гиалуронидазы, рибонуклеазы, снижает выделение ионов калия, уменьшает уровень сахара в крови. Описан его антагонизм с серотонином, адренокортикотропным гормоном и кортизоном.

Работами профессора В. П. Казначеева и его сотрудников показано, что гепарин принимает непосредственное участие в тканевом обмене веществ. Он оказывает защитное действие при различных вредных внешних воздействиях (таких, как вирус, токсин, гипоксия и др.).

Активность гепарина определяют биологическим методом — по способности задерживать свертывание крови. Она выражается в единицах действия (ед.). Кроме того, в связи с получением чистого кристаллического вещества существует дозирование и в весовых единицах. 1 мг международного стандарта гепарина содержит 130 ед. Таким образом, одна единица действия соответствует 0,077 мг.

Главная цель применения гепарина — быстрое снижение свертывания крови. Кроме того, его широко используют при инструментальных вмешательствах на сосудах, в аппаратах так называемого «искусственного кровообращения», гемодиализа («искусственная почка»), а также в виде мазей при ожогах, воспалении, трофических язвах и др. Особая область применения гепарина — предупреждение кровотечений при так называемом тромбгеморрагическом синдроме, где гипофибриногемические кровотечения обусловлены образованием сгустков внутри сосудов. Для назначения гепарина в

клинике необходимо тщательное исследование свертывания крови и получение объективных критериев наличия названного синдрома, а не кровотечения другого механизма действия.

В связи с уточнением физиологической роли гепарина в организме расширяются показания к его применению и при других заболеваниях, не связанных непосредственно с изменением свертываемости крови (атеросклероз, трофические язвы кожи, тромбозы и т. д.).

Меньшее распространение в медицинской практике получили синтетические заменители гепарина — гепариноиды (сульфированный декстран, сульфированные производные различных углеводов и др.). Они оказались менее активными, но более токсичными.

Особое положение занимают гирудин и близкие к нему по структуре гирудиноиды. По химической структуре эти вещества — белки и протеины. При внутривенном введении данных антикоагулянтов снижение свертывания крови начинается практически моментально и продолжается 1—2 часа. При подкожной и внутримышечной инъекциях эффект наступает через 1—2 часа и длится 6—8 часов.

Достаточно широкого применения в медицине гирудин и гирудиноиды не получили. Основным препаратом антикоагулянтов прямого быстрого действия остается гепарин.

**Антикоагулянты непрямого длительного действия.** В понятие антикоагулянтов непрямого действия включают синтетические соединения, которые не влияют на свертывание крови при прямом взаимодействии (в пробирке), но вызывают снижение свертывания крови в организме при помощи угнетения биосинтеза некоторых факторов свертывания крови.

По химической структуре они относятся к производным 4-оксикумарина и фенилиндандиона.

Первыми были изучены гомологи кумаринового ряда. История их открытия связана с выявлением причины массового заболевания крупного рогатого скота в Канаде и на севере США. В 1922—1924 годах канадский исследователь Скофилд описал новую болезнь. Она возникла после скормливания животным испорченного сладкого клевера и сопровождалась симптомами кровоизлияний в подкожную клетчатку. У животных была снижена свертываемость крови. Такое же заболевание удалось воспроизвести и у кроликов, когда им давали испорченный клевер.

Большое внимание детальному изучению химического состава испорченного клевера уделил американский профессор Карл Пауль Линк и его сотрудники. Они смогли выделить чистое действующее начало, изучить химическую структуру и затем получить его синтетически.

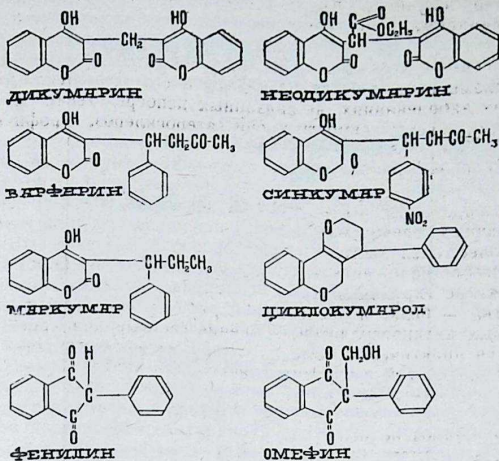


Рис. 2. Странные антикоагулянтов непрямого действия.

Оказалось, что действующим началом и его синтетическим аналогом оказался дикумарин (дикумарол). В обычном клевере содержится кумарин, который является ароматическим компонентом различных видов этого растения. Сам кумарин оказался нетоксичным, но в испорченном клевере, благодаря действию грибов, он переходит в высокоактивное вещество.

Это соединение уже в 1903 году синтезировал немецкий химик Р. Аншутц. Но фармакологическое исследование полученного соединения проведено не было. Автор в тот период даже не подозревал, что открыл очень активный антикоагулянт. Около 40 лет потребовалось для того, чтобы уже синтезированный препарат был открыт вновь.

Выделение и синтетическое изучение чистого вещества сделало возможным его более глубокое экспериментальное, а затем и клиническое изучение. К этому времени уже были известны работы с гепарином и обсуждался вопрос о роли свертывания крови в механизме образования тромбов.

В 1941—1942 гг. антикоагулянт был успешно применен в клинике с целью предупреждения тромбообразования. После

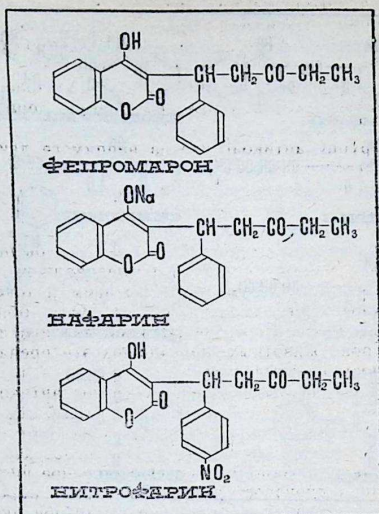


Рис. 3. Химическая структура антикоагулянтов монокумаринового ряда.

всестороннего изучения препарат получил наименование дикумарол.

Отечественный аналог дикумарола был синтезирован И. Я. Постовским и М. А. Панюковой в 1946 году, он назван дикумарином.

Успешное применение дикумарина в клинике и эксперименте послужило поводом к широкому поиску и всестороннему изучению других антикоагулянтов этого ряда. В итоге в различных странах мира нашли практическое применение следующие вещества, производные 4-оксикумарина: дикумарин (дикумарол), неодикумарин (пелентан, тромексан), варфарин (кумадин), синкумар (синтром), маркумар и реже циклокумарол (их химическая структура представлена на рис. 2).

В нашей стране в разное время получили распространение дикумарин, неодикумарин и синкумар. Из всех перечисленных антикоагулянтов самыми активными оказались варфарин, синкумар и маркумар.

В последние годы получены новые высокоактивные и мало-

токсичные антикоагулянты: фепромарон, его натриевая соль — нафарин и нитрофарин (рис. 3). После всестороннего фармакологического изучения вещества успешно прошли клинические испытания. Решением Фармакологического комитета Министерства здравоохранения СССР они разрешены к широкому клиническому применению и промышленному производству.

Вторую группу антикоагулянтов непрямого действия, полученных синтетически, составляют производные индандиона. Их синтез впервые в 1893 году осуществил Натансон. В тот период он получил некоторые производные индандиона. Но так же, как и в случае с дикумаролом, фармакологические свойства данных соединений в тот момент не были изучены.

В 1944 году Кабат и соавторы исследовали на животных зависимость между химическим строением и токсичностью различных производных индандиона-1,3. Они обнаружили, что некоторые из изученных веществ вызывали сильное кровотечение. Кровь животных, получивших эти препараты, теряла способность свертываться.

К этому времени были хорошо известны антикоагулянты кумаринового ряда. Был накоплен достаточный опыт их клинического применения. Все это способствовало тому, что интерес к производным индандиона оказался достаточно большим. Было синтезировано и изучено большое число новых соединений индандионового ряда. Выявлена определенная связь химической структуры и антикоагулянтной активности. В клинической медицине в качестве антикоагулянтов были применены 2-фенилиндандион-1,3 (фенилиндандион, фенилин) и некоторые другие препараты.

Огромную работу в этом направлении в нашей стране провел коллектив научных сотрудников под руководством академика Г. Я. Ванага в Институте органического синтеза Академии наук Латвийской ССР. В итоге практическое применение получили фенилин и омефин.

Большой объем исследований по изысканию новых антикоагулянтов в ряду производных индандиона-1,3 проводит коллектив кафедры фармакологии Воронежского медицинского института под руководством профессора В. И. Завражнова. После изучения большого числа новых соединений получен и рекомендован в медицинскую практику антикоагулянт бифедон.

Перечисленные антикоагулянты непрямого действия, производные 4-оксикумарина и индандиона, плохо растворимы в воде (исключая их натриевые соли). В связи с этим их преимущественно назначают через рот. Снижение свертывания крови при этом наступает после определенного латентного периода длительностью от 24 до 72—96 часов, и затем продолжается несколько дней.

Первые попытки к выяснению механизма действия данных антикоагулянтов были сделаны сразу же после выявления причины геморрагической болезни скота, получавшего в качестве корма испорченный сладкий клевер и особенно — после выделения чистого дикумарина. К этому времени еще не были известны многие плазменные, тромбоцитарные и другие факторы свертывания крови. Однако уже установили, что введение дикумарина в организм сопровождается снижением содержания в крови протромбина.

Дальнейшие успехи в развитии учения о процессах свертывания крови позволили резко расширить и углубить представления о механизме влияния антикоагулянтов непрямого действия. Можно заключить, что они влияют на свертывание в первую очередь путем снижения биологического синтеза, а следовательно, и уменьшения активности в крови факторов свертывания II (протромбин), VII (проконвертин), IX (Кристал-фактор) и X (Стюарт-Прауэр-фактор). Причем ранее других снижается активность факторов VII и IX и только позднее II и X. Факторы свертывания V и VIII при введении терапевтических доз веществ остаются без изменений.

Данные многочисленных исследований говорят о том, что основной орган, где образуются эти факторы, — печень. Сейчас установлено, что в синтезе названных факторов важную роль играет витамин К. В нормальных условиях необходимый организму витамин К поступает либо в виде витамина К<sub>1</sub> (с питанием), либо в виде витамина К<sub>2</sub> (который синтезируется кишечными бактериями). Предпосылкой для использования витамина К является достаточная секреция желчи и прием жиров (только в этих случаях возможно всасывание жирорастворимого витамина из кишечника). В качестве синтетического препарата получен также витамин К<sub>3</sub>.

По химической структуре препараты витамина К являются производными 1,4-нафтохинона.

Антикоагулянты непрямого действия (производные 4-оксидикумарина и индандиона) действуют как антиметаболиты витамина К. В силу своего структурного сходства с витамином К они заменяют его в ферментной системе, участвующей в образовании факторов свертывания крови II, VII, IX и X и образуют неактивный комплекс с апоэнзимом, который не способен обеспечить биологический синтез названных выше факторов.

Следует отметить, что в настоящее время описаны вещества, снижающие свертывание крови, обладающие антагонизмом с витамином К, но не имеющие структурного сходства с последним (например, сульфаксимины).

Согласно многочисленным исследованиям витамин К активно влияет на дыхание и энергетическую активность клеток организма. Он действует на окислительное фосфорилирова-

ние. Недостаток витамина К сказывается на синтезе белков, в том числе — на специфических для свертывания крови глобулинах.

Большое внимание различных исследователей было уделено уточнению причин сравнительно большого скрытого (латентного) периода в действии антикоагулянтов непрямого действия. Показано, что скорость наступления и длительность действия производных 4-оксикумарина и индандиона зависит от целого ряда свойств. В их числе важную роль играют скорость всасывания в кишечнике и поступления в печень, степень родства и взаимодействия с клетками печени, длительность пребывания в этом органе, скорость изменения и выделения.

Для снижения в крови II, VII, IX и X факторов до так называемого терапевтического уровня требуется время, в течение которого, образно выражаясь, кровь израсходует уже имеющиеся факторы и будет заторможено их дальнейшее образование. Поэтому кривая снижения протромбина и других названных факторов в крови отстает на 1—2 и более дней от кривой концентрации антикоагулянтов в крови.

При назначении через рот антикоагулянты непрямого действия сравнительно быстро всасываются из желудочно-кишечного тракта. Всасывание, как правило, бывает полным. Исключение составляет дикумарин, который часто остается в кишечном содержимом и выделяется со стулом. В плазме крови антикоагулянты кумаринового ряда связываются с белками, в основном с альбуминами.

После достижения максимума концентрация антикоагулянтов в крови начинает уменьшаться. Особенно большая концентрация данных веществ установлена в печени, ниже — в почках, легких, селезенке и самая низкая — в скелетных мышцах и мозге.

При оценке особенностей распределения антикоагулянтов в организме следует учитывать, что они могут поступать и выделяться с секретом молочных желез. Это очень важно знать при назначении препарата кормящим матерям. При приеме беременными женщинами антикоагулянты могут проникать в плаценту, что приводит к снижению свертываемости крови у плода и новорожденного. При изучении распределения антикоагулянтов в субклеточных фракциях печени они обнаружены в ядрах, митохондриях и в надосадочной жидкости.

Применение антикоагулянтов, меченных радиоактивными изотопами, подтвердило, что значительная часть вещества из крови поступает в печень. Под влиянием ферментов они превращаются в более полярные метаболиты, не связанные с белками, и далее выделяются с желчью в кишечник, откуда вновь всасываются в кровь и выделяются с мочой.

Разница в скорости изменения веществ соответствует разнице в их влиянии на свертывание крови. Если известна скорость метаболизма нового антикоагулянта, можно предсказать длительность его влияния. Эффект бывает длительным, средний и короткий. Но во всех случаях он исчисляется днями.

Медленно выделяющиеся антикоагулянты (дикумарин, варфарин, маркумар, фепромарон, нафарин, дифенацин) дают более ровную и плавную кривую снижения свертывания крови. Но они более склонны к накоплению в организме. Быстро выделяющиеся вещества (неодикумарин, фенилин, синкумар, нитрофарин), естественно, в организмах почти не задерживаются.

Рациональное использование антикоагулянтов быстрого, но короткого действия и препаратов замедленного, но длительного действия создает условия для направленного и дозированного снижения свертывания крови.

Главная цель применения антикоагулянтов непрямого действия — длительное снижение свертывания крови. Цель — предупредить тромбообразование и дальнейшее увеличение тромба, если он уже образовался. При этом создаются благоприятные условия для действия фибринолитических ферментов и растворения сгустка. Вместе с антикоагулянтами непрямого действия целесообразно в первый день лечения комбинировать их с гепарином или его заменителями. Особенно широко применяются данные антикоагулянты при стенокардии, инфаркте миокарда, тромбозах артерий конечностей, брюшной полости, мозговых сосудов и др.

При использовании антикоагулянтов непрямого действия следует учитывать, что они, в частности, увеличивают проницаемость стенок сосудов, вызывают некоторое их расширение, расслабляют гладкую мускулатуру кишечника и бронхов, увеличивают выделение из организма солей мочевой кислоты.

Во избежание нежелательных осложнений нельзя применять антикоагулянты при геморрагических состояниях (когда и без антикоагулянтов велика опасность кровотечений), при тяжелых нарушениях функции печени и почек, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, беременности, раке любой локализации. Не рекомендуется их назначать кормящим матерям, а также при беременности.

**Соли редкоземельных элементов.** Особое место среди антикоагулянтов занимают соли редкоземельных металлов. К ним относят скандий, иттрий, лантан, а также лантаниды, расположенные в 3-й группе периодической системы элементов Д. И. Менделеева. Сходство строения электронных оболочек определяет их сходные химические и биологические свойства. При внутривенном введении солей редкоземельных эле-

ментов снижение свертывания крови наступает практически моментально и продолжается в убывающей степени около суток. Такого сочетания свойств нет ни у одного из известных антикоагулянтов.

Однако соли редкоземельных элементов, как показали последующие наблюдения, обладают способностью накапливаться в организме, токсически влиять на него. По этим причинам их внутривенное введение оказалось нежелательным. Однако, подобно гепарину, эти вещества нашли применение в виде наружно назначаемых препаратов при тромбозах, дерматитах, экземах и некоторых других кожных заболеваниях.

В частности, данные о противовоспалительном и противоотечном действии соединений редкоземельных элементов явились основой для создания фармацевтической промышленностью Венгерской Народной Республики мази «Флогосам». В состав ее входит соединение сульфосалициловой кислоты и редкоземельного элемента самария. Применение этого препарата дало хорошие клинические результаты при некоторых заболеваниях кожи.

Представляет большой интерес дальнейшее всестороннее изучение этого класса лекарственных веществ.

**Соли лимонной и шавелевой кислот. Фториды. ЭДТА.** Следующую группу антикоагулянтов составляют соли лимонной, шавелевой и фтористоводородной кислот, а также этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА). Эти вещества образуют малорастворимые соединения с кальцием, тем самым выключая его из реакции свертывания крови. Они тормозят также склеиваемость тромбоцитов.

Будучи добавленными к крови в достаточных концентрациях, эти вещества оказывают сильное антикоагулянтное действие. Основное применение они нашли в лабораторной практике для предупреждения свертывания в пробах, взятых для различных исследований, а также при приготовлении отдельных препаратов из крови.

## Антагонисты антикоагулянтов

В клинической и экспериментальной практике нередко возникает необходимость снять эффект антикоагулянтов.

Приведем такой пример. Несмотря на короткий период действия гепарина (от 2 до 6 часов) очень часто бывает необходимо нейтрализовать его влияние. Такая потребность возникает по окончании использования аппаратов искусственного кровообращения, гемодиализа («искусственная почка»), в случаях повышения в крови концентрации эндогенного гепарина и в других ситуациях.

Антагонисты гепарина, или, как их иногда называют, антигепарины, — вещества, которые в силу особенностей своей химической структуры могут в организме человека и животных снимать действие гепарина. Из многочисленных соединений, обладающих этой способностью, лишь отдельные препараты получили практическое применение в клинической медицине. Среди них протамины, некоторые синтетические полимеры и основные красители.

Протамины — это белки, относящиеся к простым основным протеннам клеточного ядра. Они состоят из аминокислот и отличаются от других низкомолекулярных белков высоким содержанием аминокислоты аргинина. В природе они находятся в соединении с другими белками и нуклеиновыми кислотами. Получают их из семенной жидкости различных пород рыб.

Протамины обладают большим спектром физиологических свойств. Из них наибольшее практическое применение нашло взаимодействие этих веществ с гепарином, в результате чего физиологический антикоагулянт теряет способность снижать свертывание крови. В качестве конкретных препаратов получили распространение протаминсульфат и протаминхлорид. Их используют в виде растворов и вводят внутривенно из расчета 1,2—1,5 весовой части на 1 весовую часть гепарина.

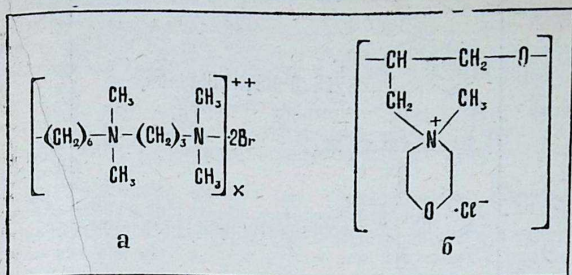


Рис. 4. Химические структуры антагонистов гепарина.

Так как у протаминов есть ряд побочных сторон действия, начались поиски синтетических антагонистов гепарина. Практическое применение, например, получил полибрен (рис. 4, а). Это вещество превосходит по своей активности протаминсульфат и протаминхлорид. Его также вводят внутривенно в количестве 0,75—1 весовая часть на 1 часть гепарина.

За последние годы появились сообщения о новом синтетическом антагонисте гепарина—убиквине (рис. 4, б). Убиквин также взаимодействует с гепарином, образуя малодиссоциирующий комплекс. Данный антагонист широкого клинического применения пока не получил.

В число антагонистов гепарина входят основные красители, такие как трипановый и толундиновый синий, азур А и др. Но их способность нейтрализовать гепарин по сравнению с названными выше препаратами значительно ниже.

Некоторые лекарственные вещества, обладающие различными фармакологическими свойствами, не связанными с влиянием на свертываемость крови, также обладают способностью нейтрализовать действие гепарина. Среди них важное место занимают некоторые антибиотики, антигистаминные препараты, адренокортикотропный гормон, кортизон, серотонин и др. Однако ни одно из них не используют в качестве специфических антагонистов гепарина. Однако влияние на эффект гепарина данных веществ надо учитывать при комбинированном их назначении с антикоагулянтами.

Специфическими антагонистами антикоагулянтов непрямого действия являются препараты витамина К, который был открыт и первоначально изучен в 20—30-х годах и затем детально изучен в лабораториях многих стран мира. Различные препараты витамина К отличаются по физико-химическим,

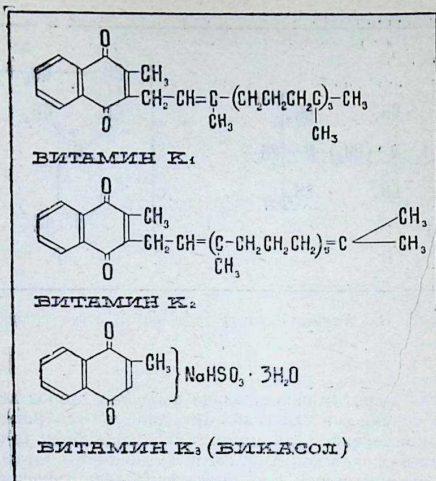


Рис. 5. Препараты витамина К.

химическим свойствам, а также по степени влияния на организм.

Витамин К<sub>1</sub> по химической структуре является 2-метил-3-фтиил-1,4-нафтохиноном (рис. 5). Играет большую роль в фотосинтезе. Поступает в организм с растительной пищей. Витамин К<sub>2</sub> является 2-метил-3-дифарнезил-1,4-нафтохиноном, первоначально был обнаружен и выделен из испорченной рыбной муки. В организме человека он синтезируется кишечными бактериями. Оба вещества эффективно восстанавливают свертываемость крови, сниженную антикоагулянтами непрямого действия, а также при некоторых нарушениях функции печени. Практическое применение из них получил препарат витамина К<sub>1</sub> — конацион (в виде растворов для инъекций).

Полученный синтетический витамин К<sub>3</sub> имеет несколько модификаций и является производным 2-метил-1,4-нафтохинона. Практическое использование получило его производное викасол, которое назначают в растворах для инъекций, а также в таблетках. Витамин К<sub>3</sub> эффективно восстанавливает свертываемость крови, сниженную при нарушениях

функции печени. Но он малоактивен в качестве антагониста антикоагулянтов непрямого действия. В этом случае назначают витамин К<sub>1</sub>, при внутривенном введении которого нормальная свертываемость крови восстанавливается через 3—6 часов.

Кроме того, витамин К тонизирует мускулатуру кишечника, а также обладает другими фармакологическими свойствами. Поэтому расширены показания к его лечебному применению.

До настоящего времени не обнаружено специфических антагонистов для антикоагулянтов из группы солей редкоземельных элементов. Вопрос этот в некоторой степени потерял свою актуальность в связи со снятием последних с применения в качестве антикоагулянтов для внутривенного введения. Все же в ряде исследований было показано, что при введении этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) усиливается выведение солей редкоземельных элементов из организма. Вместе с этим снижается и их антикоагулянтное действие.

При необходимости в исследуемых пробах крови нейтрализовать антикоагулянтное действие солей лимонной и щавелевой кислот используют адекватные количества солей кальция.

При передозировке любой группы антикоагулянтов, введенных в организм, лечебное действие оказывает отмена их назначения, переливание крови, применение аскорбиновой кислоты, препаратов витамина Р и других средств.

**Средства,  
повышающие  
фибринолитическую  
активность**

Препараты, повышающие фибринолитическую активность крови, в частности, нашли применение с целью растворения патологических отложений фибрина. К последним относят тромбы в сосудистой системе, а также отложения фибрина в полостях организма и в тканях. Если отложения фибрина подверглись организации (прорастанию соединительной тканью), фибринолитические препараты практически не эффективны. Тромбы через 3—4 дня после их возникновения не поддаются влиянию растворяющих средств.

В последние годы средства, влияющие на фибринолиз, привлекли большое внимание экспериментаторов и клиницистов. Изменение этой функции играет исключительно большую роль в механизме возникновения тромбоэмболических и геморрагических заболеваний. Показано их важное значение в возникновении воспалений, аллергических реакций, в развитии злокачественных опухолей и их метастазов, а также других патологических состояний.

По механизму действия вещества, повышающие фибринолитическую активность крови и тканей, условно разделяют на препараты прямого и непрямого типа действия. Под прямыми фибринолитиками понимают вещества, которые действуют непосредственно как в организме, так и в пробирке. Их преимущество заключается не только в том, что они вызывают фибринолиз, но и в том, что они могут поддерживать его в каких-то рамках в течение всего времени назначения препаратов. Непрямые фибринолитики при введении в кровь (в пробирке) неактивны. Они вызывают такие реакции организма, в результате которых освобождаются вещества, действующие на фибринолитическую систему.

**Фибринолитические средства прямого типа действия.** В эту группу входят активаторы фибринолитической системы, сам фибринолитический фермент и про-

теолитические ферменты. Из многочисленных активаторов к настоящему времени только два имеют определенное практическое значение (стрептокиназа и урокиназа).

В тридцатые годы были получены первые препараты стрептокиназы, способные растворять сгустки крови в пробирке. Вначале применяли малоочищенные вещества, которые вызывали тяжелые побочные реакции. Позднее были проведены многочисленные исследования с целью получения непиrogenных препаратов этого фермента.

Стрептокиназа и, в частности, ее конкретный препарат — стрептаза является высоко очищенным продуктом, полученным из фильтра гемолитического стрептококка. Для обеспечения сохранности препарата к нему добавляют индифферентный специальный стабилизатор. Активность данного средства определяют специальным стандартным методом и выражают в международных единицах.

В механизме действия стрептокиназы на фибринолиз основное значение имеет ее влияние на проактиватор плазминогена. При этом фермент присоединяется к молекуле проактиватора, в результате чего образуется активный комплекс. Он превращает плазминоген (профибринолизин) в плазмин (фибринолизин). Молекулярный вес стрептокиназы — около 50 000. Она легко проникает внутрь тромба, активируя плазминоген внутри и на поверхности сгустка. При смешанных тромбах, в структуре которых наряду с нитями фибрина имеются форменные элементы крови, растворению подвергается только фибрин. На тромбы, в которых преобладают форменные элементы крови и образовавшаяся соединительная ткань, стрептокиназа может оказывать лишь ограниченное действие.

Главной целью применения вещества является прежде всего внутрисосудистое растворение тромбов. Особенно хорошие результаты были получены при лечении тромбоза поверхностных и глубоких вен конечностей, а также вен таза и кишечника, периферических артериальных тромбозов и эмболий, легочной эмболии, в некоторой степени и инфаркта миокарда. Назначение вещества улучшает циркуляцию в сосудах пограничной зоны некроза, в итоге — уменьшается смертность при этом заболевании. Стрептокиназу успешно применяют при тромбозе вен и артерий глаза, в сосудистой хирургии — при повторном тромбозе после хирургического удаления сгустка, при тромбозе протезов сосудов.

Лечебное действие препарата используют также при тромбозе мозговых сосудов, для ликвидации фибрина при воспалительных заболеваниях и некоторых других патологических состояниях, в том числе и в области дыхательных путей. При этом можно добиться разжижения псевдомембран и мо-

кроты (уменьшаются позывы к кашлю и облегчается отхаркивание).

Растворы стрептокиназы применяют преимущественно внутривенно. При лечении воспалительных заболеваний дыхательных путей вещество используют как внутривенно, так и ингаляционно — через дыхательные пути.

Для успешного лечения при внутривенном введении рекомендуют достаточно высокую дозировку. Отмечено, что при слишком малых концентрациях в крови образуется преимущественно фибринолизин, а это может стать причиной сильного снижения уровня фибриногена. Сравнительно большие дозы стрептокиназы приводят к образованию активатора. После непродолжительной фазы повышения концентрации фибринолизина быстро наступает нормализация свертывания крови.

Естественный активатор фибринолитической системы — урокиназа — обладает рядом преимуществ по сравнению со стрептокиназой. Это вещество не вызывает повышение температуры (пирогенной реакции) и образования антител. Урокиназа — нормальная составная часть мочи. Этот фермент — белок, хорошо растворимый в воде. Концентрация урокиназы в моче зависит от функционального состояния организма в целом и особенно от функции почек.

К препарату не вырабатывается сенсибилизация. В организме человека и животных урокиназа влияет непосредственно на профибринолизин, переводя его в активный фермент фибринолизин. Введение вещества в кровяное русло не нарушает образования тромбопластина.

В экспериментах было показано, что вещество хорошо переносится животными. Оно обладает активным тромболитическим действием, которое сохраняется в течение нескольких часов.

Клинические наблюдения подтвердили высокую эффективность урокиназы как лечебного средства при тромбоэмболических заболеваниях. Однако практическое использование фермента не получило широкого распространения вследствие трудностей в получении препаратов, их высокой стоимости.

Опубликовано большое число сообщений об экспериментальном и клиническом применении в качестве лечебного средства препаратов активного фибринолизина. Их получают путем активации профибринолизина ферментами. В числе последних применяют стрептокиназу, стафилокиназу, трипсин, урокиназу и др.

В нашей стране разработан метод получения фибринолизина с использованием в качестве активатора фермента трипсина, на основании чего был приготовлен и выпущен препарат из плазмы крови.

Фибринолизин — гканевый протеолитический фермент. Он растворяет нити фибрина. Действие это особенно выражено при взаимодействии со свежими сгустками. Основная цель применения препарата — лечение заболеваний, сопровождающихся внутрисосудистым выпадением сгустков фибрина и образованием тромбов. Разрушая нити фибрина, служащие основой тромба, фибринолизин способствует их ликвидации и частично предупреждает их образование. Но его действие не ограничивается только фибрином, а распространяется на фибриноген, казеин, желатину, гормоны роста, некоторые факторы свертывания крови.

Назначают препарат в сочетании с антикоагулянтом прямого действия — гепарином. Это обусловлено тем, что фибринолизин может вызывать активацию свертывающей системы. Кроме того, после его введения возможно повышение антифибринолитических свойств крови. Гепарин предотвращает дальнейшее образование тромбов и обеспечивает большую эффективность и безопасность лечения. Комбинированное применение фибринолизина и гепарина позволяет имитировать естественную противосвертывающую систему.

Показания к применению фибринолизина были практически теми же, что и для стрептокиназы. Но наилучший эффект был получен при лечении венозных тромбозов и тромбофлебитов: уменьшались или полностью исчезали клинические симптомы, имелись объективные доказательства растворения тромбов.

За последние годы использование фибринолизина в клиниках значительно сократилось, так как препарат быстро инактивируется антифибринолизинами крови. Большой молекулярный вес вещества ограничивает проникновение его внутрь тромба, что снижает эффективность средства в борьбе с тромбозомболическими заболеваниями.

Активным фибринолитическим средством является протеолитический фермент трипсин и особенно его сочетание с гепарином. В Ленинградском институте переливания крови разработан производственный метод получения фибринолитического препарата «тромболитина», который представляет собой комплекс трипсина с гепарином. При внутривенном и внутримышечном введении этого вещества быстро наступает повышение фибринолитической активности крови, оно продолжается в течение 3—5 часов.

Клинические испытания показали лечебную эффективность препарата при различных формах тромбозов. Однако по указанным выше причинам использование трипсина для инъекций является опасным, поэтому он не получил широкого распространения.

Протеолитическим и фибринолитическим влиянием обладает млечный сок инжира. Такой эффект принадлежит се-

держашемуся в соке ферменту фибрину, который разрушает не только фибрин, но фибриноген. Даже при низкой концентрации фибрин способен растворять тромб трехдневной давности, когда уже начинает прорастать соединительная ткань и когда он не поддается действию других препаратов.

В числе средств, активирующих фибринолиз, сравнительно подробно описан аспергиллин — препарат из грибов «*Aspergillus*». При внутривенном его введении повышение фибринолитической активности наблюдалось через час. Через два часа эффект уменьшался, а через четыре — полностью исчезал.

Аспергиллин хорошо себя зарекомендовал в экспериментах и в клинике (в частности, при тромбоэмболических заболеваниях). Однако широкого распространения в практической медицине препарат пока не получил.

Также не получил широкого использования в медицинской практике для борьбы с тромбозами и эмболиями препарат активатора фибринолиза из стафилококков — стафилокиназа (хотя в экспериментах на животных и показана ее фибринолитическая активность). Действие стафилокиназы на профибринолизин оказалось значительно более медленным, чем у стрептокиназы.

К числу фибринолитических средств прямого типа действия относят также тромбин Е. При активировании тромбина образуется свертывающий тромбин С. Он способствует переходу фибриногена в фибрин. Одновременно образуется тромбин Е (эстеразный тромбин), который обладает протеолитическим действием. По химической структуре — это ацетилированный тромбин. Наряду с влиянием на другие белки он способен растворять фибрин.

**Фибринолитические средства непрямого типа действия.** В эту группу активаторов фибринолиза относят пирогенные препараты, а также вещества, расширяющие сосуды. Временный фибринолитический эффект можно наблюдать после электрошока, адреналина, ацетилхолина, а также в результате психического возбуждения и физических нагрузок.

В пятидесятые годы для лечения тромбоэмболических заболеваний были применены пирогенные препараты, полученные из различных бактерий. По химической структуре пирогены — липополисахариды. При внутривенном введении пирогены вызывают повышение температуры до 38 и даже 40° в течение нескольких часов. Температуру можно снизить различными жаропонижающими средствами без подавления фибринолиза. Назначение пирогенных препаратов сопровождается уменьшением в крови лимфоцитов, эозинофилов, повышением проницаемости сосудов, некоторым повышением свертывания крови и резким активированием фибринолиза.

Изменение фибринолитической активности крови может быть настолько сильным, что взятая для исследования кровь в течение нескольких часов сохраняет способность к полному растворению сгустка. Практическое применение в медицине получил препарат под названием пирексаль.

Действие пирогенов тесно связано с величиной вводимой дозы. Чаще фибринолиз начинается приблизительно через час после приема препарата, достигает максимума через два часа, а через три — эффект исчезает.

Сильное повышение температуры, а также другие субъективные и объективные побочные явления явились причиной ограниченного применения указанных веществ. Однако открытие их явилось толчком к поиску фибринолитических средств, сходных по химической структуре с пирогенами. В некоторых растениях (например в подсолнечнике) были найдены вещества, сходные по структуре с полисахаридами бактерий. Этот факт открывает новые возможности для изучения других высокоактивных и нетоксичных активаторов фибринолиза для лечения тромбоэмболических заболеваний.

К числу веществ, способных активировать фибринолиз в результате непрямого действия, относят также сосудорасширяющие и нейротропные вещества: никотиновую кислоту, ацетилхолин, адреналин, карбохолин, прозерин и другие.

Клиническое применение, например, получила никотиновая кислота и ее производные, действие которых на фибринолиз носит умеренный характер и наблюдается не во всех случаях. Поэтому ее чаще применяют как профилактическое средство.

Достаточно активным веществом оказалась 3-пиридин-уксусная кислота. Она вызывает увеличение в крови концентрации фибриногена.

Среди синтетических активаторов фибринолиза за последнее время описаны производные салициловой, бензойной и других ароматических кислот. Гепарин и гепариноиды в низких концентрациях также активируют фибринолиз. Большие концентрации этих веществ обладают выраженным антитромбинным влиянием и тормозят активирование фибринолитической реакционной системы.

**Средства,  
угнетающие  
фибринолитическую  
активность**

Передозировка описанных выше активаторов, повышенная реакция больных на их введение, а также различные заболевания, при которых отмечается повышение фибринолиза в тканях,— являются показанием к применению лекарственных веществ, угнетающих фибринолиз.

Специалистами проведено огромное число исследований по поиску и изучению механизма действия подобных средств. Опубликовано много сообщений. Отдельные препараты уже нашли практическое применение в медицине. Среди них — синтетические аминокислоты, а также вещества животного и растительного происхождения из группы ингибиторов протеолитических ферментов.

**Синтетические аминокислоты** — ингибиторы фибринолиза. Из них широкое клиническое применение получили эпсилонаминокапроновая, парааминометилбензойная и аминометилциклогексанкарбоновая кислоты. Несмотря на некоторое отличие в химической структуре, они имеют много общего в строении и механизме действия.

В 1947—1953 годах группа японских исследователей после изучения большого числа веществ получила эпсилонаминокапроновую кислоту и отметила ее способность угнетать фибринолитическую активность крови. Кислота оказалась способной останавливать кровотечения при тех заболеваниях, в возникновении и проявлении которых большую роль играло повышение активности фибринолитических ферментов.

По химическому строению данное вещество имеет сходство с некоторыми аминокислотами, обычно встречающимися в организме (в частности, с такими, как лизин, орнитин, аргинин и др.). Эти кислоты, также способны, хотя и в слабой степени, снижать фибринолиз.

Эпсилонаминокапроновая кислота получила быстрое распространение в различных странах в качестве лекарствен-

ного препарата для предупреждения и лечения многих заболеваний.

Затем была сделана попытка получить более активные и менее токсичные вещества. В итоге большой работы группой научных соотрудников в Японии была обнаружена высокая антифибринолитическая активность у парааминометилциклогексанкарбоновой кислоты. По своей способности угнетать фибринолитическую активность данное соединение значительно превосходило эпсилонаминокапроновую кислоту. Препарат успешно применяется в медицинской практике.

Приблизительно в то же время коллектив научных соотрудников ГДР получил новый синтетический ингибитор фибринолиза — парааминометилбензойную кислоту. Соединение значительно превосходило по своей активности эпсилонаминокапроновую, приближаясь по этому показателю к аминотилциклогексанкарбоновой кислоте. Препарат, авторы которого удостоены в ГДР Национальной премии, в настоящее время также получил широкое использование в биологии и медицине.

Все три названных соединения — кристаллические порошки, хорошо растворимые в воде. Их назначают через рот в виде порошка и таблеток а также вводят внутривенно в виде стерильного раствора.

Препараты быстро всасываются в желудочно-кишечном тракте. Через 2—3 часа после их приема через рот в крови наступает максимальная концентрация. Затем вещества поступают в различные органы и ткани и начинают выделяться из организма. Большая часть введенной дозы выделяется с мочой в течение первых суток. При приеме внутрь эффект достигает максимума через 30—60 минут и продолжается в убывающей степени (в зависимости от величины дозы) от 2 до 6 часов. При внутривенном введении действие наступает быстрее, практически моментально, но бывает короче. Поэтому однократное назначение веществ недостаточно. Постоянный уровень в плазме крови и в моче (что важно при кровотечениях из мочевыводящих путей) для названных веществ может быть достигнут повторными приемами препарата через рот или при помощи продолжительных внутривенных вливаний.

Описанные соединения имеют сходный механизм действия на фибринолиз. У них сходное строение с аминокислотой — лизином. Данные вещества блокируют активный центр фермента, который ускоряет переход профибринолизина в фибринолизин.

Происходит это так. В нормальных условиях названный выше фермент (его называют активатором) переводит профибринолизин в фибринолизин путем расщепления его молекулы в том месте, где находится аминокислота лизин. Синте-

тические аминокислоты имеют сходное строение с лизином. Поэтому они вступают в такую же реакцию с ферментом активатором. Этим самым они не допускают его взаимодействие с «ферментом-хозяином» — профибринолизином. Он так и остается в неактивной форме.

Сейчас в лабораториях различных стран мира сделаны попытки, изменяя структуру аминокислот, получать другие активные угнетающие фибринолиз вещества. Так, в 1969 году, было описано в печати еще более сильно подавляющее фибринолиз вещество — аминооктаанкарбоновая кислота. А несколько позднее была получена аминифенилпировиноградная кислота. Она также снижает фибринолиз. И, кроме того, тормозит свертывание крови.

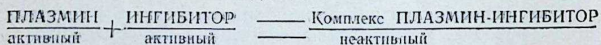
**Ингибиторы фибринолиза животного и растительного происхождения.** За последние годы все более широкое применение получают ингибиторы протеолитических ферментов животного и растительного происхождения. Это — высокомолекулярные полипептиды, которые вступают во взаимодействие с определенными протеолитическими ферментами, образуют с ними малодиссоциирующие соединения и этим лишают их активности.

В качестве лечебных средств были получены и нашли широкое использование препараты, приготовленные из тканей околушной железы убойного скота (трасилол), поджелудочной железы (инипрол, пантрипин), легких (контрикал, ингитрил) и мочи (мингин).

Данные вещества применяются преимущественно внутривенно. Они неэффективны при приеме через рот. После внутривенной инъекции наступает максимум концентрации веществ в крови, затем она снижается и через 4 часа вещества практически выводятся из организма. Таким образом, эти препараты угнетают фибринолитическую активность крови на очень короткий срок.

В настоящее время можно признать установленным механизм действия ингибиторов протеолитических ферментов на фибринолизин. Данные вещества образуют с ним неактивный комплекс.

Схематично это выглядит так:



Образовавшийся комплекс плазмин-ингибитор имеет незначительную степень диссоциации. Описаны и другие точки приложения в действии данных ингибиторов фибринолиза. Они могут оказывать угнетающее влияние на процесс свертывания крови.

Способность снижать фибринолитическую активность кро-

ви установлена также у ингибиторов протеолитических ферментов, выделенных из растений: из соевых бобов, земляного ореха, картофеля и др. Однако полученные препараты оказались достаточно токсичными и потому не нашли применения в клинической медицине. Вместе с тем описаны многочисленные случаи их успешного использования при тех или иных экспериментах на животных.

Угнетающее влияние на фибринолитическую активность крови и тканей обнаружено также у некоторых других лекарственных веществ с иным механизмом действия. Однако они не нашли применения специально с этой целью, поскольку обладают другими часто нежелательными сторонами действия на организм. Вместе с тем при комбинированном назначении их с активаторами и ингибиторами фибринолиза следует учитывать возможность химического и физиологического взаимодействия.

Какие же заболевания лечат с помощью ингибиторов фибринолиза? Это прежде всего кровотечения после операции на органах, богатых активаторами пламиногена. Считают, что тканевые активаторы в результате травмы ткани могут поступать в кровь. Описано успешное применение ингибиторов фибринолиза в качестве кровоостанавливающих средств при хирургических вмешательствах на легких, мозге, матке, надпочечниках и щитовидной железе, при кровотечениях из мочевыводящих путей, маточных кровотечениях.

Накоплен материал об успешном использовании указанных веществ при кровотечениях после экстракции зубов и тонзилэктомии, во время использования аппаратов искусственного кровообращения, при передозировке фибринолитических средств, лечении ран и других патологических состояний.

Появились сообщения о благоприятном действии препаратов, угнетающих фибринолиз, при аллергических реакциях, ревматических заболеваниях, склеродермии, так как ингибиторы фибринолиза (особенно из группы синтетических аминокислот) снижают фибринолитическую активность не только в крови, но и в тканях.

**Вещества,  
влияющие  
на агрегацию  
и адгезивность  
кровяных  
пластинок**

В проблеме профилактики и лечения тромбоэмболических и геморрагических заболеваний наименее изученными оказались пути воздействия на наиболее ранний этап свертывания крови — на агрегацию и адгезивность тромбоцитов (точнее — кровяных пластинок). Согласно современным данным, образование агрегатов кровяных пластинок может быть первоначальной причиной возникновения тромбов, а также других патологических состояний (нарушения микроциркуляции крови, возникновения микроскопических некрозов в тканях и т. д.).

Поэтому поиск, всестороннее изучение и разработка рациональных методов использования лекарственных веществ, регулирующих агрегацию и адгезивность тромбоцитов — исключительно актуальная и интересная задача.

Согласно электронномикроскопическим исследованиям нормальные тромбоциты человека являются дискообразными образованиями диаметром преимущественно 2,5—3,5 и толщиной 0,5—0,75 микрон. Кровяные пластинки ограничены клеточной мембраной. Внутри различают основное вещество — гиалуומר, краевой пучок микротрубок, а также различные включения — грануломеры. Схематически структура тромбоцитов представлена на рис. 6.

В составе грануломеров имеются факторы свертывания крови, ферменты и т. д. Они имеют определенные обозначения.

Так грануломером  $\alpha$  называют овальные тельца с электронноплотным тонкогранулированным основным веществом. Он является носителем тромбоцитарных факторов свертывания 1 и 3. В этом же тельце содержится пластиночный фактор 3, который освобождается из гранул, и лизосомальные ферменты (кислая фосфатаза,  $\beta$  — глюкоуронидаза, катепсин).

К грануломеру  $\beta$  относятся маленькие митохондрии. Им приписывают под-

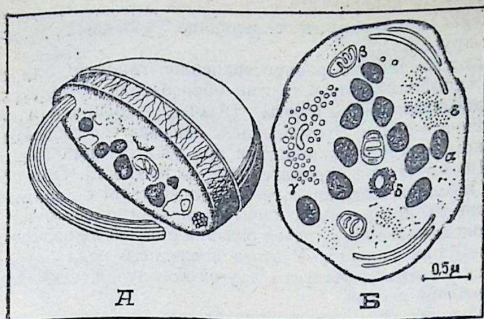


Рис. 6. Схема электронномикроскопической структуры тромбоцита.  
А — поперечный, Б — продольный разрез.

держание обмена тромбоцитов. Наряду с другими веществами они содержат аденозинтрифосфатазу.

Грануломер  $\gamma$  состоит из больших микропузырьков и трубок, расположенных рассеянно или в виде очагов. Эти образования — носители тромбоцитарных факторов 1 и 3. Кроме того, они участвуют в транспорте веществ в кровяные пластинки.

Грануломер  $\delta$  содержит контрастные ядрышки, которые участвуют в накоплении мицелл гидроокиси железа, молекулярного ферритина и протеида меди.

Грануломер  $\epsilon$ , или гликогеногранулы, лежат либо небольшими группами, либо образуют массивные агрегаты из нескольких сотен гранул. Им приписывают большую роль в обмене углеводов.

Гиаломер — носитель тромбоцитарных факторов 2 и 4. Он содержит 95% пластиночного серогонина, а также каталазу и лактатдегидрогеназу. Микротрубки краевого пучка являются, по-видимому, элементами упругости цитоскелета.

Поверхностная мембрана имеет аденозинтрифосфатазную активность. Вокруг нее лежит аморфный слой. Он включает кислые и лишенные кислых свойств мукополисахариды. Это так называемая «плазматическая атмосфера» пластинок. На поверхности пластинок адсорбированы плазматические факторы свертывания крови.

В понятие адгезивности тромбоцитов включают распластывание и приклеивание их на какой-либо чужеродной поверхности, например, на поврежденной стенке сосуда, а в экспе-

рименте — на поверхности стекла. Под агрегацией понимают сближение и обратимое склеивание кровяных пластинок друг с другом.

Согласно широко распространенной гипотезе, для склеивания тромбоцитов необходимо образование комплекса аденозиндифосфорной кислоты (АДФ), кальция и какого-то плазменного белка. Этот комплекс оказывается своеобразным мостиком между тромбоцитами при их агрегации (рис. 7).

АДФ имеет три отрицательные валентности. При образовании комплекса эта кислота взаимодействует с ионами кальция: две отрицательные валентности взаимодействуют с одним ионом кальция, а третья связана с одной из валентностей другого иона кальция. У этого последнего иона вторая валентность взаимодействует с другой молекулой АДФ, которая симметрична первой.

Таким образом, три отрицательных валентности обуславливают возникновение кальциевого мостика между двумя молекулами АДФ. Помимо АДФ, три свободных валентности имеет аденозинтетрафосфат. Он также способствует агрегации тромбоцитов. Аденозинмонофосфорная и аденозинтрифосфорная кислоты не имеют трех валентностей и поэтому не вызывают агрегацию кровяных пластинок.

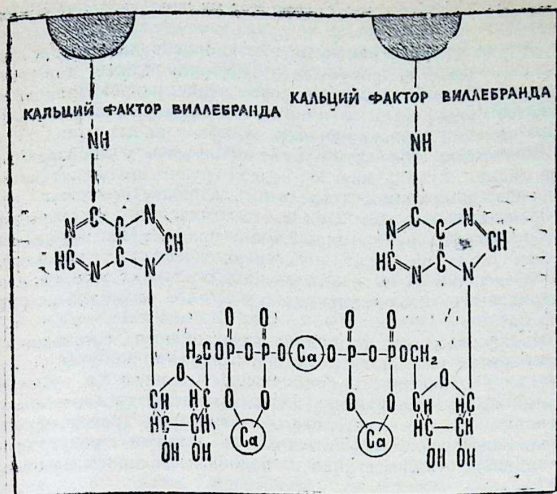
Приведенную гипотезу разделяют не все исследователи. Тем не менее она уже помогла в поиске веществ, снижающих агрегацию тромбоцитов.

Согласно другой гипотезе действие молекулы АДФ приводит к структурным изменениям в белке мембраны кровяных пластинок. Это изменение требуется для образования сульфидных связей между тромбоцитами и молекулами кофактора протенна в плазме.

Высказаны и другие трактовки механизма агрегации. В частности, некоторые ученые обращают внимание на то, что в процессе склеивания на поверхности кровяных пластинок происходит отщепление фосфатных групп АДФ. Отсюда они сделали вывод, что агрегация связана с аденозиндифосфатазной активностью мембран.

Результаты многочисленных исследований с применением электронной микроскопии показали, что в период образования тромба из кровяных пластинок происходит ряд структурных изменений. В конечном итоге все это приводит к перемещению грануломера  $\alpha$  в центр пластинки, образуется как бы ложное ядро. В дальнейшем наступает дегрануляция тромбоцита, распад его структуры.

Одной из групп препаратов, препятствующих склеиванию кровяных пластинок, являются комплексоны, связывающие ионы кальция и, таким образом, практически исключаящие его из реакции агрегации. Например в медицине применяют сейчас этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА). Ее ис-



Р и с. 7. Предполагаемая схема склеивания тромбоцитов.

пользуют в качестве антикоагулянта при определении пластинок перед переливанием крови, для морфологического, серологического изучения тромбоцитов и т. д. Менее активными в этом смысле оказались соли лимонной и щавелевой кислот. Соединения кальция, а также магния повышают агрегацию кровяных пластинок.

Как уже было сказано, агрегацию тромбоцитов усиливает аденозиндифосфорная кислота — важный компонент реакции. Вот почему одним направлением поиска антиагрегационных средств явилось изучение конкурентных антагонистов АДФ. Установлено, что аденозин, аденозинмоно- и аденозинтрифосфаты задерживают склеивание кровяных пластинок.

Были изучены и другие, близкие к АДФ по структуре соединения. В их числе высокую антиагрегационную активность проявили некоторые производные аденозина (например, 2-хлораденозин, 2-бромаденозин, 2-азаденозин, 2-фтораденозин и др.).

К сожалению, данные препараты оказались активными в достаточно высоких дозах, в которых они и их аналоги обладают сильным гипотензивным (снижающим артериальное

давление) эффектом, что затрудняет их использование в клинике.

Широко распространенные в медицине в качестве лекарственных средств, теобромин и кофеин также тормозят агрегацию тромбоцитов. Это торможение, как оказалось, не является конкурентным, оно не обусловлено связыванием ионов кальция и блокированием сульфгидридных групп.

Достаточно сильный эффект обнаружен у производных пириимидина и гуанидина. Из первой группы высокоактивным оказался дипиридамо́л (персанти́н), а также вещество с условным наименованием RA 433. По химической структуре это 2,4,6-триморфолинспиримидо-5,4-пириимидин. Названные вещества предупреждают агрегацию, которая происходила после введения АДФ и адреналина. В случаях уже образовавшихся агрегатов дипиридамо́л и RA 433 вызывали их разрушение.

Из производных гуанидина агрегацию и адгезивность тромбоцитов снижают аркани (1,4-дигуанидинобутан), 1,4-дигуанидинодифенилсульфон дигидрохлорид и др. Аналогичный эффект обнаружен у альфа-замещенных аминокислот: аргининамида, тозилметилового и некоторых других эфиров аргинина. Перечисленные соединения — также производные гуанидина, хотя сам гуанидин подобным влиянием не обладает.

Многочисленные экспериментальные и клинические наблюдения показали, что сильным физиологическим действием на агрегацию и адгезивность тромбоцитов в сторону их повышения обладают адреналин, норадреналин, некоторые их производные, а также гистамин, серотонин и близкие к нему по структуре триптамин и мексамин. Направленный поиск стимуляторов данной функции кровяных пластинок проводят в ряду антигонистов этих биогенных аминов и их производных.

Ныне установлено, что антиагрегационным и антиадгезивным влиянием обладают альфа-адреноблокатор фентоламин и бета-адреноблокатор пропранолол. Из симпатолитических средств выявлена антиадгезивная активность у феноформина. Аналогичный эффект обнаружен у резерпина, толазолина, бета-пиридилкарбинола и др.

Активными средствами, подавляющими агрегацию и адгезивность тромбоцитов, оказались некоторые вещества, которые угнетают активность фермента моноаминоксидазы. Особенно подробно изучены в этом плане ниазамид, ипразид и др.

Остается открытым вопрос о том, связан ли в данном случае эффект препаратов с накоплением биогенных аминов или же здесь имеет место иной механизм действия.

Из лекарственных веществ с так называемым антидепрессивным влиянием на организм были испытаны аминазин, ре-

вернин, амизил, пропазин, амитриптилин, норимипрамин и др. Наиболее эффективно снижали данную функцию кровяных пластинок трифтазин, аминазин, имизин и норимипрамин. Такое же влияние отмечено и у производных фенотиазинового ряда — промазина, диатезина и др. Однако к их антиагрегационному и антиадгезивному влиянию во всех случаях присоединялись другие стороны действия на организм. Это ограничивает возможности данных веществ для воздействия на тромбоциты.

Снижение агрегации тромбоцитов установлено при использовании ряда антигистаминных препаратов (дипразин, перновин, супрастин, антерган, гистидил, перебензамин, неоантерган, милтерган и др.).

Способность уменьшать агрегацию и адгезивность тромбоцитов обнаружена также у таких широко известных местно-анестезирующих средств, как кокаин, дикаин, совкаин. Причем особенно сильным оказался эффект у кокаина. Однако в силу уже отмеченных причин, а именно резко выраженного общего влияния на организм практическое применение данных веществ для воздействия на кровяные пластинки не получило широкого распространения.

Большое внимание многих исследователей привлечено к поиску антиадгезивных и антиагрегационных средств среди сосудорасширяющих препаратов различного химического строения и механизма действия. При этом учитывают тот факт, что характер ферментов тромбоцитов аналогичен или в значительной степени сходен с таковым в гладких мышечных волокнах стенки сосудов. Снижение агрегации и адгезивности кровяных пластинок обнаружено у папаверина, нитроглицерина, интенсаина, индерала, производных никотиновой кислоты и др. Подобное же действие описано у сердечных гликозидов (в частности, у строфантина К, дигоксина, лантозида С и др.).

Противоречивы литературные данные о влиянии на склеивание тромбоцитов, описанных в предыдущих главах антикоагулянтов и фибринолитических средств. Все же, суммируя их, можно заключить, что антикоагулянты прямого и непрямого действия могут снижать агрегацию и адгезивность тромбоцитов лишь в сравнительно высоких дозах и при длительном введении. В терапевтических же дозах антикоагулянты эффективно снижают свертывание крови, но слабо влияют на кровяные пластинки.

По-видимому, профилактика и лечение тромбозов могут быть более успешными при назначении (наряду с антикоагулянтами и веществами, влияющими на кровообращение и стенку сосудов) также антиагрегационных и антиадгезивных средств.

В результате изучения различных фибринолитических

средств большинство исследователей пришло к заключению, что активаторы фибринолиза и высокомолекулярные продукты расщепления фибриногена тормозят агрегацию и адгезивность тромбоцитов.

Одной из попыток изыскания веществ, уменьшающих склеиваемость кровяных пластинок, явилось исследование ингибиторов гликолиза и других видов обмена веществ кровяных пластинок. Известно, что при многих видах нарушений обмена веществ агрегационная и адгезивная функция тромбоцитов оказалась сниженной. Установлено, что такие вещества, как моноодацетат, лимонная кислота, цианид натрия, соединения ртути и другие блокаторы сульфгидрильных групп, снижают агрегацию тромбоцитов. Антиадгезивное действие отмечено у некоторых противомаларийных средств (хинин, хининдин, хлорохин, бигумаль и др.).

Большое внимание было уделено изучению в этом направлении противовоспалительных средств (при воспалительных заболеваниях стенки сосудов нередко быстро образуются пристеночные тромбы, в том числе тромбоцитарные). Назначение противовоспалительных средств оказывало положительное лечебное и предупреждающее действие на тромбообразование. Последующие исследования выявили антиадгезивное влияние аспирина, а также различных соединений, имеющих в своей структуре ядро пиразолона (например, бутадион).

Наряду с профилактикой воспалительных, аллергических, тромбоэмболических заболеваний, названные вещества применяются при пересадке органов и тканей для предупреждения отторжения трансплантата. Полученные данные говорят о том, что возникновение агрегатов тромбоцитов имеет большое значение в механизме отторжения пересаженного органа и тканей. И хотя причиной отторжения является иммунологическая несовместимость, одним из конкретных, причем начальных, проявлений процесса отторжения является возникновение агрегатов тромбоцитов в том месте сосуда, где формируется отторжение. В предупреждении этого нежелательного явления наряду с иммунодепрессивными средствами, определенное значение имеют антиагрегационные и антиадгезивные препараты.

Агрегацию и адгезивность тромбоцитов уменьшают некоторые гормональные препараты — кортизон, преднизолон, андростерон. Последний в комбинации с этилхлорфеноксиптиратом (атромид) применяют для лечения тромбоэмболических заболеваний.

Уменьшению склеивания пластинок способствуют извлечения из предстательной железы (простатина Е<sub>1</sub>), экстракт из селезенки, тканей легких и др.

Снижение агрегации кровяных пластинок вызывают также

извлечения из плесневого грибка риса и некоторых других микроорганизмов. Высказано предположение, что эти вещества, имеющие ферментную природу, угнетают влияние аденозиндифосфорной кислоты.

Большое число лекарственных веществ различной химической структуры и механизма действия повышают адгезивность и агрегацию тромбоцитов. В частности, подобное влияние обнаружено у многих антибиотиков. К сожалению, данные вещества обладают и другими сторонами влияния на организм, что ограничивает их клиническое использование с целью воздействия на тромбоциты.

Фармакологическое воздействие на агрегацию и адгезивность тромбоцитов — новая область лекарственной регуляции свертывания крови. Она еще только развивается. Накопленные факты уже являются хорошей основой для направленного поиска новых веществ, избирательно влияющих на данное звено гемостаза.

## **Коагулянты различного механизма действия**

При геморрагических заболеваниях наряду с нарушением скорости свертывания крови важную роль играют изменения кровотока, состояния стенки сосуда и других показателей. Вот почему в группу кровоостанавливающих средств включают вещества различного механизма действия. По химической структуре, механизму действия и основным аспектам клинического применения они значительно отличаются друг от друга.

При геморрагических состояниях, обусловленных уменьшением скорости свертывания крови и снижением резистентности стенки сосудов в результате применения антикоагулянтов, целесообразно назначение их антагонистов. Для гепарина ими являются препараты протаминов, полибрен, убриквин, некоторые основные красители и др. При передозировке или повышенной реакции на введение антикоагулянтов непрямого действия нормальное свертывание крови можно восстановить применением витамина К. Особенно эффективны при указанных состояниях витамины К<sub>1</sub> и К<sub>2</sub>, и практически не действует витамин К<sub>3</sub> (викасол).

Препараты витамина К могут повысить свертывание крови и в случае ее снижения в результате нарушения функции печени. При этом могут быть успешно использованы витамины К<sub>1</sub>, К<sub>2</sub> и К<sub>3</sub>.

При кровотечениях, вызванных резким повышением фибринолитической активности крови (но не в случае тромбогеморрагического синдрома!) назначают ингибиторы фибринолиза (синтетические аминокислоты, ингибиторы протеолитических ферментов и их комбинации).

Недостаточно изучены возможности лекарственного воздействия при кровотечениях, обусловленных снижением числа и функции кровяных пластинок. Есть данные, говорящие о перспективности применения препаратов тромбоцитов и их заменителей для внутривенного вве-

дения. Так в Центральном ордена Ленина Государственном институте гематологии и переливания крови разработан комплексный полифункциональный заменитель тромбоцитарной массы. Он представляет собой стерильную фосфатидную фракцию мозга, обладающую свойствами фактора 3 тромбоцитов. Из серого вещества трупного мозга уже получен нестойкий препарат — изофосфатидин.

Внутривенное его введение больным с острой функциональной недостаточностью фактора 3 кровяных пластинок и резкими проявлениями геморрагического диатеза (например, болезнь Верльгофа, гипопластическая анемия, острый лейкоз и др.) показали способность препарата ускорять время свертывания крови, оказывать нормализующее действие на сосудистую стенку, вызывать остановку кровотечений. Проведены интересные исследования с целью удлинения действия фосфатидина и получения на его основе комплексных гемостатических препаратов направленного действия.

Все большее внимание специалистов привлекает поиск и изучение веществ, повышающих агрегационную и адгезивную способность тромбоцитов. Показано, что такие вещества как адреналин, норадреналин, серотонин, мексамин, различные тканевые препараты, некоторые антибиотики и другие повышают данное свойство кровяных пластинок и этим способствуют остановке кровотечений. Однако одновременно они обладают и другими сторонами действия на организм (в частности, на нервную, сердечно-сосудистую и другие системы). Поэтому не всегда легко в каждом конкретном случае предугадать их конечный эффект.

В целом эта область лекарственной регуляции гемостаза еще только разрабатывается. Необходимы тщательные исследования для получения малоклеточных гемостатических веществ, избирательно влияющих на агрегацию и адгезивность кровяных пластинок.

Успехи биологической химии, разработка методов фракционирования крови позволили получить новые препараты плазмы и крови, содержащие в концентрированном виде один или несколько факторов свертывания. Это дает возможность более эффективно лечить даже такие грозные заболевания, как гемофилия А, гемофилия В и другие виды геморрагический состояний.

Известно, что при гемофилии в крови больных недостает того или иного фактора свертывания. В частности, при гемофилии А недостает фактор VIII (антигемофильный глобулин А), а при гемофилии В — фактора IX (Кристмас-фактор или антигемофильный глобулин В). Применение препаратов, содержащих отсутствующий в крови больного фактор, а также протромбин, проконвертин и другие, оказывает кровоостанавливающий эффект. Подобные препараты после обработки

почти не имеют токсических, пирогенных и антигенных свойств.

На прошедшем в Москве XII Международном Конгрессе по переливанию крови были сделаны многочисленные сообщения об успешном применении при лечении гемофилии концентрата плазмы с высоким содержанием антигемофильного глобулина человека (фактор VIII), криопреципитата — препарата антигемофильного глобулина, концентрата фактора IX, фактора VIII, препаратов фибриногена и др.

Широкое признание хирургов получили препараты для местной остановки кровотечения (гемостатическая фибринная губка, сухой тромбин, биологический антисептический тампон, желатиновая губка-кровостан и др.), разработанные в Ленинградском институте гематологии и переливания крови.

Способность повышать свертывание крови установлена также у многих других веществ с различным механизмом действия. Большое количество этих препаратов приготовлено из растений. Многие из них были детально изучены в Краснодарском медицинском институте на кафедре фармакологии под руководством профессора И. Э. Аكوпова.

В итоге многолетних исследований выявлены коагулянтные свойства препаратов некоторых растений. Выраженным гемостатическим влиянием обладают например препараты из лагохилуса опьяняющего. Это — многолетнее растение из семейства губоцветных, произрастающее в Средней Азии. Для приготовления препаратов используют цветы и листья, заготавливаемые во время цветения. В медицинской практике используют настой, спиртовую настойку, таблетки с сухим экстрактом и ампулированный неогаленовый препарат при различных, в том числе гемофилических кровотечениях. Лагохилен оказывает лечебное действие и при наружных кровотечениях (его применяют в этом случае местно).

Определенным гемостатическим влиянием обладают препараты, полученные из высушенных листьев многолетнего травянистого растения крапивы двудомной, тысячелистника обыкновенного, травы водяного перца, коры калины обыкновенной, цветов арники горной, барбариса обыкновенного и амурского, пастушьей сумки, чистеца буквицветного и лесного и др.

Повышение свертывания крови вызывают препараты солей кальция, гипертонические растворы, препараты желатины, а также многие другие лекарственные средства с различным механизмом действия.

Рациональный выбор коагулянтов позволяет оказывать регулирующее влияние на свертывание крови, предупредить или ликвидировать кровотечения, одновременно избегая возникновения осложнений в виде тромбозов.

