

ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ ГЕМОРАГІЧНИХ ПОРУШЕНЬ

Старіков А.В.

ДУ „Інститут гематології і трансфузіології АМН України”

Резюме. В огляді представлені особливості фармакокінетики гемостатичних препаратів, котрі в наступний час застосовуються в лікуванні гемокоагуляційних порушень. Обґрунтована необхідність особистого контролю за призначенням гемостатичних та інфузійних препаратів для покращення прогнозування перебігу основного захворювання.

Ключові слова: Фармакокінетика, гемокоагуляційні порушення, гемостатичні препарати.

Вступ. Фізіологічна регуляція адекватності клітинного і плазмового гемостазу витворюється за допомогою речей різної структури. Велике значення для хірургії, медицини катастроф, лікування вроджених геморагічних захворювань та інші. має зупинка кровотечі. В зв'язку з цим кількість фармакологічних засобів що реєструються та використовуються в світі зростає з кожним роком. Проте така кількість препаратів не може радикальним чином вирішити проблему лікування гемостазіологічних порушень [4]. Тому задача селективного підбору з урахуванням впливу фармакологічних засобів набуває особливого значення [3] Замісна гемостатична терапія, яка використовується в інтенсивній терапії гемокоагуляційних порушень проводиться з урахуванням ступеня важкості захворювання та об'єму оперативного втручання. Для фармакокоагуляційного забезпечення використовують препарати специфічної та неспецифічної дії [1,2]. До препаратів специфічної дії відносять лікарські засоби, що містять дефіцитні фактори згортання крові і котрі набули широкого призначення в лікуванні як вроджених та набутих порушень згортання. В Україні на сьогодні такими є препарати, виготовлені з донорської крові. Передусім за все препарати факторів V111 і IX, які застосовують для лікування гемофілії А і В.

Препарати неспецифічної дії застосовуються у комплексі із препаратами специфічної дії. Застосовується також фактор X111 (фібрінстабілізуючий фактор) - фіброгамін. Показанням до його застосування може бути кровотечі різного походження, захворювання печінки, порушення кісткомозгового кровотворення та інші. Фактор X111, крім того, володіє можливістю прискорювати загоєння ран [2,6].

Концентрат факторів протромбінового комплексу, зокрема протромплекс фірми Baxter, застосовується для корекції дефіциту зазначених факторів при захворюваннях печінки, порушеннях, вродженого дефіциту факторів, передозуванні антикоагулянтів непрямой дії, порушеннях поступу в печінку вітаміну К (захворювання жовчних шляхів, підшлункової залози, діареї та інші).

При проведенні оперативних втручань у хворих на гемофілію оптимальними умовами для забезпечення гемостазу є підтримка рівня активності ф. VIII під час операції та у післяопераційному періоді (до 10 доби) у межах 60-100% (в

залежності від об'єму операції). Це досягається введенням препаратів специфічної гемостатичної дії за 30 хв. до операції. У подальшому при сприятливому перебігу післяопераційного періоду, коли гемостатичні механізми стабілізовані, а післяопераційна рана загоюється первинним натягінням, концентрацію ф. VIII у крові хворого можна підтримувати на рівні 20-30% до 30 доби після операції. Кратність введення препаратів ф. VIII становить 4 рази на добу (через кожні 6 год.) на протязі перших 7 діб після операції, 3 рази на добу (через кожні 8 год.) до зняття швів з рани, 2 рази на добу (через кожні 12 год.) до 30 доби після операції [7].

.При гемостатичному забезпеченні оперативних втручань у хворих на гемофілію В за допомогою концентратів ф. IX розрахунок індивідуальної дози проводиться аналогічно до розрахунку дози ф. VIII [2].

Найбільш лабільним фактором протромбінового комплексу є фактор V11, але йому належить край важлива функція в зупинці кровотечі. Механізм дії препарату пов'язаний з утворенням комплексу із тканинними факторами. Цій комплекс перетворює фактор X у фактор Xa, який може прискорювати утворення тромбіну. Як показали клінічні дослідження, фактор V11 у високих концентраціях в плазмі здатний індукувати гемостаз незалежно від походження тромбофілії. Гемостатичний ефект препарату Ново Севен застосовують не тільки для замісного лікування дефіциту фактора V11, а головним чином для лікування хворих із інгібіторними формами гемофілії. Це було доведено багаточисельними та рандомізованими дослідженнями в клініці. Для досягнення і підтримання гемостазу необхідна підтримка високої концентрації препарату у плазмі крові, в зв'язку з тим необхідно його призначати хворому в дозі 80-110 мкг/кг маси тіла, що дає можливість достатньо впливати на згортаючу активність крові. Фармакінетика після одноразового введення Ново Севен мала лінійний характер і залежала від ступеня кровотечі. Так у хворих з кровотечами елімінація відбувається дещо швидше: середній час утримання складає 2,97 годин напіввиведення-2,30 годин (значення медіани). В останні роки в літературі з'явилися повідомлення, що застосування препарату доцільно не тільки при гематологічних порушеннях, але при інших порушеннях гемостазу, зокрема, при кровотечах різного походження в тому числі політравматичних пошкодженнях, великих хірургічних втручаннях та при лікуванні кровотеч у пацієнтів з набутими інгібіторами до факторів V11, XI і XII (7). Його застосування пов'язано з мінімальним ризиком тромботичних ускладнень. В наступний час він може бути універсальним препаратом для зупинки та профілактики кровотеч різного походження. Але при виборі лікування в кожному випадку необхідно приймати до уваги терапевтичну ефективність, а також його безпечність та досить велику коштовність [8,9].

Якщо імунна толерантність не досягається високодозовою терапією фактором V11 то для профілактики кровотеч може бути показана монотерапія препаратом ФЕЙБА ТІМ 4 ІМУНО в разовій дозі від 50 до 100 Од/кг маси тіла три рази на тиждень. Препарат містить також фактори II, IX і X, в основному в неактивній формі, а також активований фактор V11 та коагуляційний антиген

ф. V111. Крім того препарат може містити слідові кількості факторів калікреїнкінінової системи. Показано призначення препарату для лікування і профілактики кровотеч у пацієнтів з інгібіторною формою гемофілії А і В та у пацієнтів з набутими інгібіторами до факторів V111, X1 і X11. Для дії ФЕЙБА необхідна наявність значної кількості функціонально активних тромбоцитів. У зв'язку з цим рекомендується регулярно проводити підрахунок кількості тромбоцитів на фоні терапії препаратом.

Розроблено виробництво та практичне впровадження препаратів, які забезпечують цілий комплекс властивостей - від загальногемодинамічної до регулюючої функціональний стан системи гемостазу та особисто при різних патологічних станах в умовах підвищення фібринолізу. В наступний час фармацевтична промисловість виробляє такі препарати, як десмопресин, транексамову кислоту, аprotинин та ін. Здатність цих препаратів впливати на стан згортаючої системи крові має особливе значення при їх застосуванні у хворих із захворюваннями системи крові, порушеннях епітеліального стану судинної стінки, а також адгезивно-агрегаційних властивостей тромбоцитів, лейкоцитів і еритроцитів [6].

Десмопресин - сприяє вивільненню із ендотелію фактора Вільбранда і V111 фактора. Визначений сприятливий ефект від застосування препарату у хворих із тяжким клінічним перебігом гемофілії, а також хвороби Вільбранда і у хворих з набутими порушеннями згортаючої системи крові. Препарат сприяє виходу тканинного активатора плазміногену і, таким чином, зниженню об'єму крововтрати. Клінічний досвід свідчить об ефективності десмопресина при наявності порушень функції тромбоцитів. Гемостатична дія препарату суттєво зростає, коли його призначають перед оперативним втручанням або при наявності великого травматичного пошкодження. Рекомендована доза десмопресина складає 0,3 мкг/кг маси, внутрішньовенно. Препарат широко застосовують при кровотечах, різних операціях у хворих з порушеннями згортаючої системи крові в тому числі при набутих порушеннях згортання. Десмопресин також можливо застосовувати в якості спрею, що суттєво зменшує місцеві геморагічні порушення (5).

В останні роки з ціллю профілактики кровотеч у хворих з високим ризиком при проведенні оперативних втручань була запропонована транексамова кислота, яка суттєво може вплинути на коагуляційний потенціал крові. Транексамова кислота-антифібролітичний засіб, який використовують при хірургічних втручаннях при наявності фібринолізу. Схожу дію чинить амінокапронова кислота, але у транексамової кислоти ця дія більш впливова та тривала. Гемостатична дія цього препарату обумовлена його антифібролітичними властивостями, за рахунок покращення функції тромбоцитів, судинного ендотелію та зростання витрат коагуляційних факторів. Крім того, препарат виявляє антиалергічну та протизапальну дію, пригнічує плазмін та активні пептиди, які викликають алергію і запалення. В наступний час транексамову кислоту застосовують як із профілактичною, так і лікувальною ціллю. З профілактичною ціллю застосовують препарат хворим із коагулопатіями перед оперативним втручанням, і хворим з

хворобою Вілебранда, ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою. Рекомендовані дози - 250-750 мг на 150 мл фізіологічного розчину внутрішньовенно під контролем показників системи гемостазу.

Фібрінолітичні інгібітори (епсилон-аминокапронова та транексамова кислота) особливо ефективні, як додаткові терапевтичні засоби для профілактики кровотеч при екстракції зубів та проведенні оперативних втручань в порожнині рота й носа. Транексамову кислоту не слід застосовувати одночасно з комплексом ф.1X чи антиінгібіторними коагуляційними комплексами, оскільки може підвищитися ризик тромбозів.

Апротинин - інгібітор серинових протеаз, поліпептид, який виготовляють із тканин легень бика має широкий спектр дії залежний від введеної дози. Препарат суттєво зменшує ризик крововтрати і, таким чином, потребу в трансфузіях донорської крові. Доведено, що апротинин запобігає кровотечі й суттєво покращує стан хворих при розвитку ДВЗ синдрому. Взагалі його дія схожа з дією інших інгібіторів протеаз яка, як відомо, супроводжується зменшенням тромбоутворення в судинному руслі. Виявлено, що пацієнти, які отримали при операціях апротинин і еритропоетин, не мали схильності до розвитку анемії.

Таким чином, антифібрінолітичні засоби в умовах проведення хірургічного втручання у хворих з гемакоагуляційною патологією, мають суттєве значення особливо коли виявляються порушення рівноваги між згортаючою системою і фібрінолізом. Цей дисбаланс може ускладнюватися кровотечею у випадку недостатності факторів згортання крові. Застосування рекомбінантних факторів згортання крові (V11, V111, 1X) дає можливість зупинити кровотечу, яка була наслідком дефіциту факторів згортання та уникнути застосування донорської крові. Стимуляція еритропоезу в післяопераційному періоді у хворих з анемією дає можливість суттєво зменшити об'єм гемотрансфузії та можливі несприятливі порушення в системі гемостазу [6].

В післяопераційному періоді принципіального значення набуває корекція коагуляційних порушень, підтримання факторів згортання у хворих на протязі 10 діб після операції на рівні не менш ніж 30-50%, а після епітелізації рани – на рівні 10-20%, а також, спрямована корекція анемії, гіповолемії, гемостазу (в залежності від коагуляційних досліджень та ступеню ексудації по дренажах) [9].

Важке значення для боротьби з кровотечами має активація клітинного й тромбоцитарного гемостазу. Застосування терапевтичних засобів при кровотечі залежить від вродженої дисфункції тромбоцитів. Порушення їх функції, тобто дефект, може привести до проблем пов'язаних із кровотечею при менорагіях. Однак в цьому випадку лікування повинно бути особистим і залежити від наявності вагітності та проведення контрацепції. Фібрінолітичні інгібітори можуть бути доцільні, коли оральна контрацепція припинена в зв'язку з бажанням завагітніти.

При цьому в механізмі гемостатичної дії тромбоцитів та інших клітин крові має значення не тільки утворення клітинних агрегатів але й фосфоліпідна активація ланки каскаду фібріноутворення. В зв'язку з цим, в якості замітника клітинних фосфоліпідів використовується фосфоліпідна фракція тромбопластина

(фібрацель). Препарат застосовують для боротьби з кровотечами внаслідок тромбоцитопенії й тромбоцитопеній різноманітного походження. Трансфузія тромбоцитів може бути призначена тільки при тяжких кровотечениях, котрі не реагують на загальні терапевтичні засоби та при наявності тяжкого дефіциту тромбоцитарних глікопротеїнів, таких як синдром Бербарда-Сулера та тромбастенія Гланцмана. Іншим способом здатним до боротьби з цим видом кровотечі може бути застосування модифікованих тромбоцитів, фіксованих у параформальдегіді. Після регідратації тромбоцити зберігають здібність до агрегації (але їх здібність уповільнюється), а також скорочується час кровотечі. Була також показана протромботична дія тромбоцитарних мікрочастин. Вони прилипають до судинного ендотелію, зміцнюють адгезію й агрегацію тромбоцитів. При цьому не було визначено зростання до розвитку ДВЗ-синдрому [5]. Досліджують також препарати липосом, які вмістять глікопротеїди тромбоцитарних мембран.

Інший напрямок досліджень - створення штучних замінників тромбоцитів. В цьому випадку застосовують мікрокапсули з альбуміну, які мають зв'язок із фібриногеном, що може привести до скорочення часу кровотечі на тлі тромбоцитопенії [5].

Препарати крові застосовують також для зупинки кровотечі в якості засобу місцевої дії. В останні роки набув широке застосування фібриновий клей. Мають місце різні модифікації цього клею, але принцип дії достатньо близький. Фібриновий клей складається із двох компонентів. Перший є складовою частиною тромбіну і хлориду кальцію, другий – фібриноген, інгібітор фібринолізу і фактор X111. На поверхні кровотечі ці два компоненти змішуються. При цьому фібриноген завдяки дії тромбіну та іонів кальцію перетворюється в фібрин, котрий стабілізує фактор X111. В цьому випадку інгібітор фібриноліза захищає от дії плазміну.

Фібриновий клей знайшов суттєве застосування за кордоном в якості засобу для зупинки кровотечі та зліплювання тканин після травмування при хірургічних втручаннях.

У зв'язку з цим при підозрі, чи наявності гіпокоагуляційних порушень пропонується проведення своєчасних лабораторних досліджень таких як - протромбіновий час (ПЧ), активований парціальний тромбопластиновий час (АПТЧ), кількість фібриногену, гематокритне число, аутокоагуляційний тест, кількість тромбоцитів, фібринолітична активність крові.

Висновки:

1. Зазначені особливості впливу гемостатичних препаратів в лікуванні гемокоагуляційних порушень у хворих з різноманітною патологією в тому числі з захворюваннями системи крові.

2. Доведена необхідність проведення своєчасних коагуляційних лабораторних досліджень у хворих до і після оперативного втручання, особливо при наявності клінічних проявів геморагічного діатезу.

Література:

1. Батушкин В.В. Современная антикоагулянтная терапия в профилактике тромбоемболических осложнений, место варфарина. // Кровообіг та гемостаз. – 2006.- № 1.- С.81-86.
2. Буланов А.Ю., Городецкий В.М., Шулутко С.А. Влияние различного типов коллоидных объемзамещающих растворов на измененную систему гемостаза. Нарушение гемостаза, инфузионно-трансфузионная терапия, осложнения // Анестезиология и реаниматология.- 2004.- №2.- С.25-30.
3. Коркушко О.В., Лишневецкая В.Ю. Современные аспекты антитромбоцитарной терапии // Кровообіг та гемостаз.- 2006.- №4.- С.5-15.
4. Мальчевская Т.И. Лабораторный мониторинг эффективности и недостаточности системного тромболизиса // Кровообіг та гемостаз.- 2007.- №3.- С.24- 29.
5. Макаров В.А., Белозерская Г.Г., Дрозд Н.Н. Препараты крови, регулирующие функцию гемостаза. Новое в трансфузиологии. - Москва. 2004.- С.101.
6. Стариков А.В. Геморрагический синдром и методы его коррекции // Гематология та трансфузиология.-2001.- №2- С.42-43.
7. Суховий М.В. Гемофилия как хирургическая проблема.- Киев: Наукове видання, 2006.- С 156.
8. American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. Practic guidelines for blood component therapy // Anesthesiology.-1998.-P. 732-747.
9. Lopez-Guillermo A. Liver dysfunction following splenectomy in idiopathic myelofibrosis a study of 10 patints // Acta Haematol.- Vol. 85 – 1997.- P.84-87.

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

Стариков А.В.

Резюме. В обзоре представлена фармакинетика основных гемостатических препаратов, которые в настоящее время используются в лечении гемокоагуляционных нарушений. Обоснована необходимость индивидуального контроля при назначении гемостатических и инфузионных препаратов для улучшения прогноза течения основного заболевания.

Ключевые слова: фармакинетика, гемокоагуляционные нарушения, гемостатические препараты.

INTENSIVE CARE GAEMORRHAGIC DISORDERS

A.Starikov

Summari. In the article the date about pharmakinetik the main gemostatics medicines for the treatmen haemorrhagic disorders are considered. On the bases of the clinical criteria determid the using of blad components and the new drags for the treatmen of the hemorrhagic disorders.

Keywords: pharmakinetik, pharmacodynamic, haemorrhagic disorders, gemostatics medicines.