

Дроботов Кирилл 460

Местные гемостатики

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

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



- Гемостатик должен: остановить кровотечение (тромбообразование) в течение 2 минут или менее; действовать в широком диапазоне температур; не повреждать окружающие ткани, не вызывать болевых ощущений от сдавления или термического повреждения; быть готовым к использованию и легко наносится, в т.ч. в экстремальных условиях, для сложных ран, а также дегradировать или легко удаляться из раны; иметь длительный срок хранения; быть бактерицидным; применимым при нарушениях функции свертывания крови, быть экономически эффективным



- Аппликационные МГС представлены различными формами выпуска: гели, клеи, порошки, тканые и нетканые материалы, гемостатические губки, растворы и пудры. Цель всех известных на сегодня МГС состоит в имитации специфических процессов естественного гемостаза, их ускорении или в быстром формировании фибринового сгустка с использованием иного механизма. При этом, гемостатик, не способный предотвратить диффузное кровотечение в течение двух минут, следует считать не эффективным

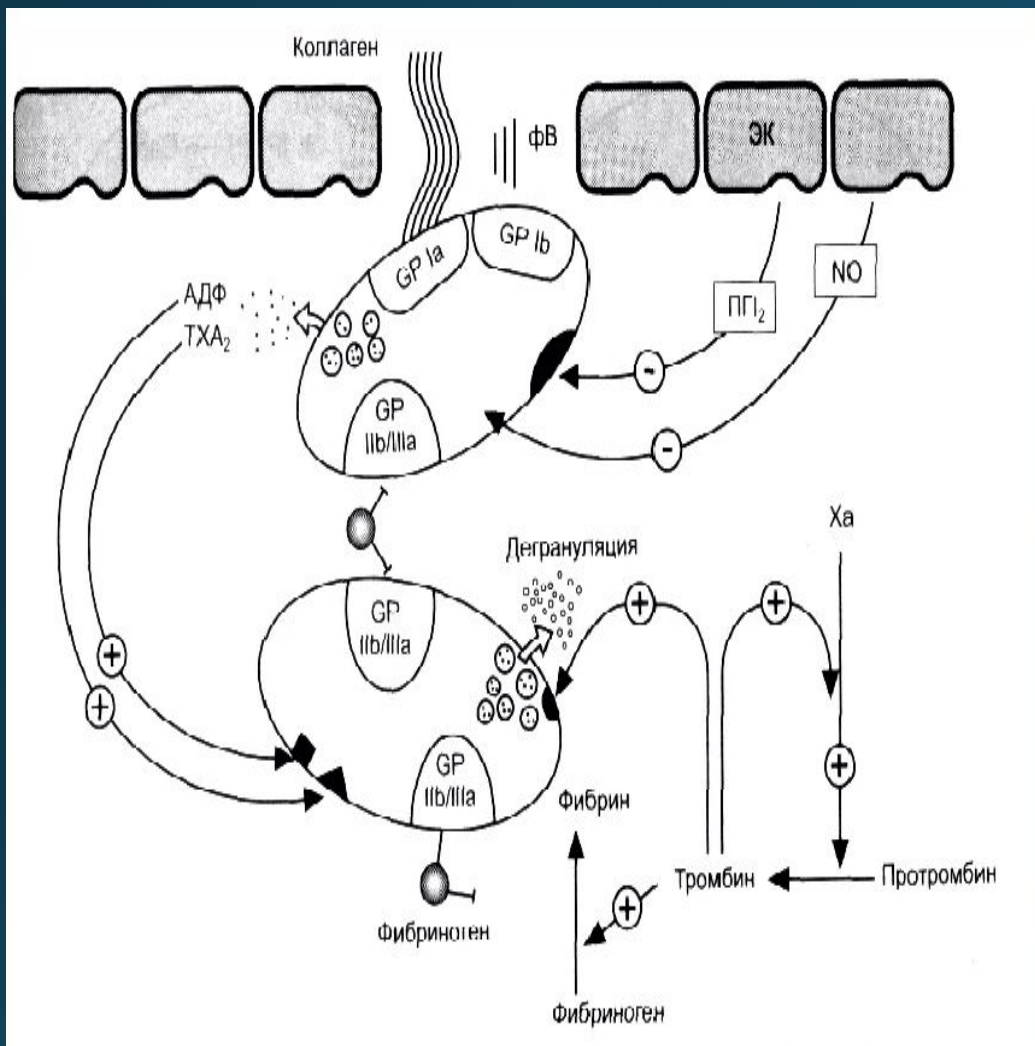


По механизму активности местные гемостатики принято делить на:

- сосудосуживающие и проагрегационные;
- плазменные факторы свертывания;
- ингибиторы фибринолиза;
- стимуляторы агрегации и адгезии;
- способствующие денатурации белков;
- комбинированные

МГС, внесенные в Регистр лекарственных средств в России на 2018 г

Основной материал	Добавочные компоненты	Торговое название (фирма, страна)
Коллаген	+ тромбоциты	Тромбокол (ОАО Лужский завод Белкозин, Россия) Коллап Апан (ООО Интермедапатит, Россия)
	+фурацилин +борная кислота	Губка коллагеновая (ОАО Лужский завод Белкозин, Россия)
	+метилурацил	Метуракол (ОАО Лужский завод Белкозин, Россия)
	+тромбоциты + раст. антисептик сангвиритрин + +гентамицин	Тромбокол-АС Тромбокол-АГ (ОАО Лужский завод Белкозин, Россия)
	+тромбин +фибриноген +альбумин +натрия хлорид +натр.цитрат +рибофлавин	Тахокомб (Такеда Австрия, Норвегия)
	+фермент дегестаза (коллагеназа)	Повязка «Дигестол» (ЗАО «Зелёная дубрава», Россия)
	+коллодное серебро или линкомицин / гентамицин/ метронидазол/ клафоран, диоксидин / рифампицин/ изониазид	Коллап Апан-С, Коллап Апан-Л, Коллап Апан-Г, Коллап Апан-М, Коллап Апан-К, Коллап Апан-Р, Коллап Апан-Д, Коллап Апан-И (ООО «Интермедапатит», Россия)
Желатин		Спонгостан (Johnson & Johnson, США), Серджифло (Johnson & Johnson, США)
	+ канамицин	Желпластан (ООО НПО Танаис, Россия)
Хитозан		HemCon (Hemorrhage control technologies inc., США) Celox (Med Trade, Великобритания) Гемофлекс Комбат (ООО Инмед, Россия)
Окисленное целлюлозное волокно		Серджисел (Johnson & Johnson, США)
Амилопектин Альгиновые кислоты	альгинат натрия + фурагин	Салфетки кровоостанавливающие Колетекс-САФГ-Гем (ООО Колетекс, Россия)
	альгинат кальция + экстракты коры дуба, крапивы, зверобоя, хвоща	Полигемостат (ООО Технопарк-Центр, Россия)
Цеолит		QuikClot (Z-Medica, США) Гемостоп (НПЦ Фармзащита, Россия)



- Коллаген ускоряет естественный путь коагуляции и запускает процесс свертывания крови в момент первого контакта фибрилл материала с тромбоцитами. Агрегированные тромбоциты подвергаются нормальным морфологическим изменениям – дегранулируются, высвобождая АДФ, серотонин, тромбоксан А₂, помогающий сформировать сгусток. Таким образом, основной гемостатический механизм действия коллагена – агрегация и активация тромбоцитов

- Большинство современных МГС на основе коллагена содержат вещества, влияющие на отдельные стадии свертывания крови : тромбоциты («Тромбокол»), тромбин, фибриноген («ТахоКомб»), эпсилон-аминокапроновую кислоту, гидроксиапатит и др. При взаимодействии коллагена с растворами, содержащими кальций, катионы прочно связываются, входя внутрь тройной спирали. В результате, ее конформация изменяется таким образом, что молекулы воды перестают удерживаться данным участком тройной спирали, это приводит к локальной потере воды и «сшивке» структуры – образуется более жесткий губчатый материал. Органические катионы – алкалоиды, так же как и ионы тяжелых металлов стереохимически связываются коллагеном, а мало- и неионизированные вещества не образуют прочных связей. Это свойство позволяет регулировать активность лекарственных средств в составе коллаген-содержащих форм.



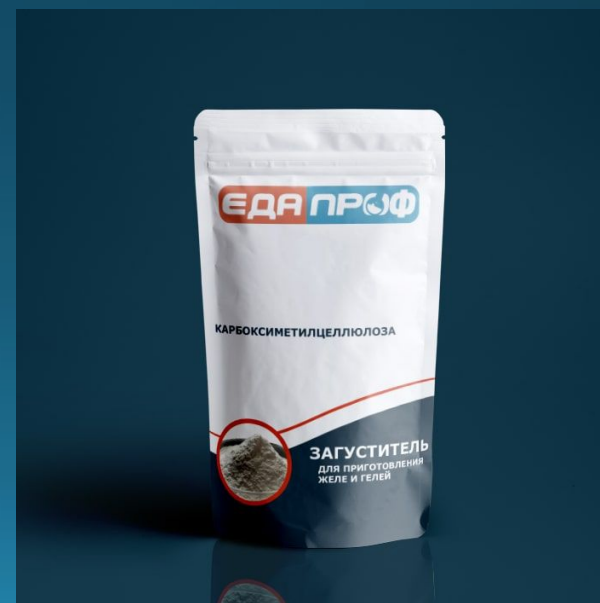
• **Желатин** – продукт частичной деструкции коллагена. Так же как коллаген, он обеспечивает физическую матрицу для инициирования свертывания крови. Желатин эффективно контролирует кровотечения малых сосудов, рекомендуется к использованию в качестве гемостатической пробки, обернутой в окисленную целлюлозу. рН желатиновых пенопластов близок к 7 и поэтому они могут использоваться в сочетании с тромбином или другими веществами для усиления гемостатического действия. Гранулы желатина позволяют сконцентрированному тромбину быстро реагировать с фибриногеном пациента и формировать механически устойчивый фибриновый сгусток. По мере того, как кровь просачивается через желатиновый матрикс, гранулы гемостатика разбухают примерно на 20% за 10 минут, ограничивая течение крови и обеспечивая мягкую тампонаду, конформно подходящую по форме раны.



- Эффективность данных МГС достигается благодаря сорбционным (поглощение жидкости и концентрирование факторов тромбообразования) и адгезионным (инициирование свертывания) свойствам
- Главный недостаток желатина в его бактериоёмкости, то есть, он может стать очагом инфекции.

- **Полисахариды** Высокомолекулярные углеводы представляют собой длинные линейные или разветвлённые цепочки моносахаридных остатков, соединённых гликозидной связью. В качестве гемостатиков применяются целлюлоза, хитин (в природе выполняют структурные функции), а также крахмал (резервные функции) и др.
- Преимуществом целлюлозных волокнистых материалов является наличие различных форм: тканей (марли), нетканых и трикотажных полотен, ваты и т.п. Марля обладает высокой адгезией к ране, в то же время нельзя отрицать высокие гигиенические, сорбционные и физикомеханические свойства повязок на основе целлюлозных волокон. Тканые и нетканые материалы являются наиболее распространённым носителем гемостатических средств, относящихся к группам: плазменные факторы свертывания, сосудосуживающие и проагрегационные, ингибиторы фибринолиза и т.д.

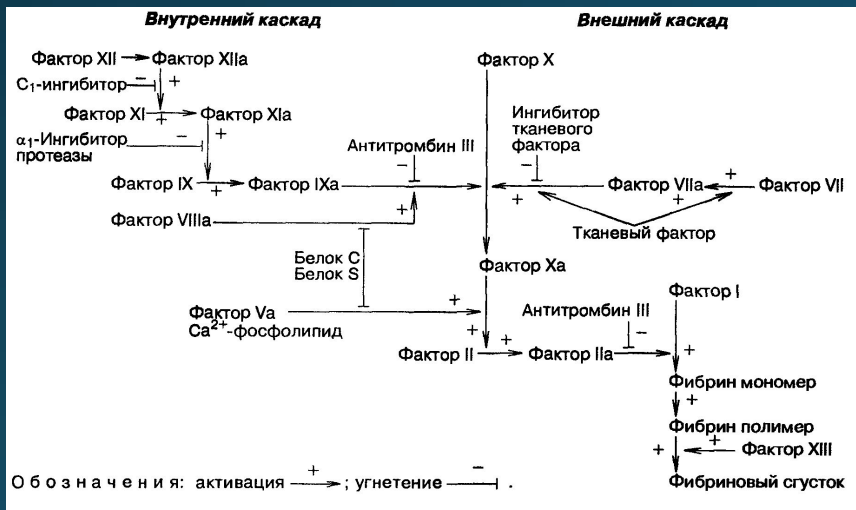
- После химической модификации целлюлоза приобретает собственную физиологическую активность, что позволяет ее использовать в качестве лечебной формы без присоединения лекарственных веществ. Так, карбоксиметилцеллюлоза, содержащая функциональные группы кислотного типа, способна связывать в раневой среде пептиды, в частности эластазу, и таким образом подавлять ее активность. Хорошо известно применение монокарбоксилцеллюлозы в качестве кровоостанавливающей марли. Высокая биоинертность карбоксиметилцеллюлозы позволяет использовать ее в качестве барьерного средства, например, в форме гидрогеля («Мезогель») для профилактики спаечного процесса брюшной полости. Na-карбоксиметилцеллюлоза обладает выраженным стимулирующим действием на репаративные процессы, ускоряет образование и созревание грануляционной ткани, активно влияет на процессы фибриллогенеза



- МГС из окисленной регенерированной целлюлозы «Surgicel Fibrillar» представляет собой нетканый 7-слойный материал, он не крошится при нарезании, обладает хорошей адгезией к ткани, волокнистая структура позволяет легко моделировать размер и форму фрагмента накладывается целиком, слоями, пучками и турундами и поэтому удобен для применения в труднодоступных местах. Среднее время остановки кровотечения 2–4 минуты



- Алюмосиликатные минералы – цеолиты (каолин).** Структурная пористость неорганического полимера $AlSiO_4$ определяет применение алюмосиликатов в качестве адсорбентов. Открытая каркаснополостная структура имеет отрицательный заряд, что позволяет им задерживать большое количество катионов, например кальция – кофактора в коагуляционном каскаде. На основе синтетического цеолита разработано несколько эффективных МГС. Препараты не растворимы, но биосовместимы. В армии США для остановки наружных массивных кровотечений был принят «QuikClot». Механизм гемостаза «QuikClot» включает адсорбирование порошком воды из крови, концентрирование факторов свертывания крови, активацию тромбоцитов и последующее продвижение ступеней в коагуляционном каскаде.



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