ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в хирургической практике широко используются локальные гемостатические средства, обладающие адгезивными свойствами, закрывающие раневую поверхность, местно стимулирующие коагуляцию, вызывающие вазоконстрикцию. Эти средства должны удовлетворять определенным требованиям:

· вызывать в минимальный срок (до 120 сек) полное прекращение капиллярно-паренхиматозного кровотечения

· обладать высокой адгезивностью, плотно прилегать к раневой поверхности и предотвращать возобновление кровотечения

· не оказывать раздражающего действия на окружающие ткани, нежелательного действия на организм продуктов его биотрасформации

· не влиять на функцию гемостаза в общем кровотоке

· быть удобным в применении, равномерно и одномоментно закрывать раневую поверхность, легко сниматься с раневой поверхности при отсутствии его резорбции.

Актуальность данной курсовой работы обуславливается тем, что профилактика и остановка кровотечений имеют важнейшее значение в различных областях клинической медицины, прежде всего в гематологии, хирургии, травматологии, онкологии, акушерстве и др. в связи с увеличением числа больных с геморрагическими проявлениями, широким использованием антикоагулянтов (гепаринов и препаратов курантилового ряда) внедрением в медицинскую практику лекарств, обладающих наряду с необходимыми терапевтическими эффектами гепатотоксическим действием.

Целью данной работы является определить эффективность современных гемостатических средств и материалов общего и местного действия.

Для достижения вышеуказанной цели нами был поставлен ряд задач:

Рассмотреть основные принципы гемостатической терапии

Изучить современные гемостатические препараты общего и местного действия, их применение и действие

Произвести сравнительную оценку эффективности современных гемостатических препаратов

ГЛАВА 1.

.1 Гемостатическая терапия

Гемостатическая терапия - лечение, направленное на ликвидацию и прекращение кровотечений. Во всех случаях кровотечение представляет собой угрожающее и опасное сопровождение многих ранений, повреждений и заболеваний. Для того чтобы кровотечение не стало причиной летального исхода больного, врачу необходимо применять быстрые и точные действия по его ликвидации.

Все кровотечения делятся:

По источнику геморрагии - то есть артериальные, венозные, капиллярные и смешанные кровотечения,

По направленности - а именно внутренние и наружные

По времени возникновения - первичные и вторичные. При этом первичные кровотечения появляются непосредственно в момент травмы вследствие ранения. Вторичные кровотечения являются следствием ранения, которые по каким либо причинам появляются несколько позже.

По механизму возникновения встречаются механические кровотечения, появляющиеся вследствие ранений и повреждений, и нейротрофические, которые возникают при заболеваниях внутренних органов.

Гемостаз является сложным процессом, который направлен на предотвращение кровопотери. Данный процесс происходит в организме человека без вмешательства медикаментов и представляет собой остановку истечения крови из просвета сосудов, обеспечение возникновения свертка фибрина, необходимого для репарации, и наконец, удаление фибрина, после того как нужда в нем пропадает. Тяжелые кровотечения подразумевают парентеральное введение препаратов, а легкие кровопотери следует ликвидировать при помощи применения местных гемостатических средств.

В случае если кровотечение самостоятельно не останавливается необходимо прибегнуть к срочным мерам, которые подразумевают как хирургический, так и лекарственный гемостаз. В настоящее время фармацевтическая промышленность предлагает хирургам огромное количество средств локального гемостатического действия, полученных из компонентов крови человека.

Следует напомнить, что естественный гемостаз происходит исключительно при незначительных кровопотерях и ранениях.

Для того чтобы остановить более серьезные кровотечения, необходимо применение системных гемостатических средств, под которыми подразумевают группу препаратов ускоряющих коагуляцию.

Помимо этого существуют местные гемостатические средства, - под которыми подразумевают прием локального гемостаза, подразделяющегося на механический, термический и химический.

Гемостатическая терапия назначается также при гриппозной пневмонии, а также при осложнении вследствие пневмонии, выраженную острым желудочным кровотечением.

В своей деятельности средним медицинским работникам нередко приходится сталкиваться с кровотечениями различной локализации - носовыми (у детей и взрослых), десневыми (после экстракции зубов), маточными, геморроидальными, легочными, кишечными и др. При некоторых заболеваниях развертывается генерализованная кровоточивость (например, при капилляротоксикозе, болезни Верльгофа, апластической анемии и др.).

Грамотная кровоостанавливающая терапия предполагает воздействие на первично нарушенное звено гемостаза, т. е. использование одного (редко двух) гемостатических препаратов в достаточных дозах. Определить пораженное звено системы гемостаза обычно можно уже на основании анамнестических данных и симптомов, выявленных при осмотре больного.

Следовательно, перед началом гемостатической терапии следует уточнить генез кровотечения. Однако местные кровоостанавливающие средства можно применять при любом наружном кровотечении из слизистых оболочек.

.2 Гемостатические препараты общего действия

Викасол - синтетический водорастворимый аналог витамина К. Способствует прекращению только такого кровотечения, которое обусловлено низким содержанием протромбина в крови вследствие дефицита витамина К. Викасол стимулирует синтез протромбина клетками печени, он показан при кровоточивости, обусловленной низким содержанием протромбина, например при гепатите, циррозе, обтурационной желтухе, почечно-печеночном синдроме, а также при передозировке «непрямых» антикоагулянтов (неодикумарина, пелентана и др.). Обладает некоторым эффектом при язвенном, кровотечении, ювенильных и климактерических маточных кровотечениях. Неэффективен при гемофилии и болезни Верльгофа.

Действие препарата наступает не ранее чем через 12-18 ч после введения в организм. Выпускается викасол в таблетках по 0,015 г и в ампулах по 1 мл 1% раствора. Назначают викасол per os по 0,015 г 2-3 раза в день, внутримышечно по 1 мл 1% раствора 1-2 раза в день не более 4 дней подряд (из-за опасности тромбозов). Викасол противопоказан при повышенной свертываемости крови, тромбофлебитах, остром инфаркте миокарда.

Витамин Р - комплекс катехинов чая - тормозит действие гиалуронидазы, растворяющей соединительнотканную основу капиллярной стенки, тем самым несколько уменьшает проницаемость и ломкость капилляров. Кроме того, витамин Р предохраняет аскорбиновую кислоту от окисления в организме, что также укрепляет капиллярную стенку. Наиболее распространенным препаратом витамина Р является рутин - зеленовато-желтого цвета, нерастворимый в воде порошок. Рутин в определенной степени уменьшает выраженность кожной геморрагической сыпи при капилляротоксикозах и болезни Верльгофа. Препарат применяют и при кровоизлияниях в сетчатку глаза, септическом эндокардите, кори, скарлатине,. Витамин Р практически не вызывает тромбозов, противопоказаний к его применению нет. Препарат выпускается в таблетках по 0,02. г и в комплексе с аскорбиновой кислотой (аскорутин): 0,05 г рутина и 0,05 г аскорбиновой кислоты. Назначают рутин взрослым в дозах по 0,02-0,05 г 3-4 раза в день.

Эпсилон-аминокапроновая кислота - белый кристаллический порошок без запаха и вкуса, хорошо растворимый в воде. Оказывает мощное гемостатическое действие (общее и местное), тормозя активность фибринолитической системы крови. Кроме того, препарат снижает триптическую активность пищеварительных соков. Эпсилон-аминокапроновая кислота показана при носовых, десневых, желудочных, кишечных, почечных, маточных кровотечениях различной этиологии, в том числе при болезни Верльгофа, апластической анемии, гемофилии, после выскабливания матки. В стационаре ее назначают после операций на легких, предстательной железе, при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты. Препарат применяют внутрь по 3,0-5,0 г 3-4 раза в день, порошок запивают сладкой водой. Эпсилон-аминокапроновую кислоту вводят также внутривенно (капельно и струйно) по 100 мл и более 5% раствора (суточная доза 10-20 г). Препарат с успехом используют и для местного гемостаза, обильно присыпая порошком кровоточащий участок слизистой оболочки носа, лунку зуба после его экстракций и т. д. При пероральном приеме эпсилон-аминокапроновая кислота не раздражает пищеварительный тракт, в редких случаях больные отмечают тошноту. Максимальный гемостатический эффект наблюдается через 1 - 4 ч после внутривенного введения препарата.

Противопоказания к применению эпсилон-аминокапроновой кислоты - тромбозы, острая почечная недостаточность.

Выпускается в порошке и флаконах по 100 мл 5% раствора.

Желатин медицинский - гидролизат коллагена, представляющий собой желтоватые листочки или студенистую бесцветную массу. При внутривенном введении желатин повышает вязкость крови и клейкость тромбоцитов, обеспечивая очень хороший и быстрый гемостатический эффект при внутренних кровотечениях (в том числе желудочно-кишечных, внутри-плевральных и др.), менее эффективен при кровоточивости слизистых оболочек. Побочный эффект - аллергические явления. Препарат применяют главным образом внутривенно капельно по 50-100 мл и более раствора, подогретого до 37°С. Форма выпуска: ампулы по 10 мл 10% раствора желатина в 0,5% растворе хлорида натрия.

Фибриноген - (типа М2 или К3) - препарат крови человека, I фактор свертывания крови. Фибриноген используют при «афибриногенемических» кровотечениях внутривенно капельно (до 1,8-2,0 г сухого вещества в сутки). Практически в большинстве случаев необходимо параллельно с фибриногеном вводить эпсилон-аминокапроновую кислоту, чтобы не спровоцировать распространенное микросвертывание крови (например, в послеродовом периоде и при шоке).

Непосредственно перед употреблением порошок фибриногена растворяют в 200-:300 мл теплого (25 - 30°С) стерильного физиологического раствора, инфузию выполняют обязательно с фильтром в системе, так как в растворе препарата могут оказаться частицы нерастворимого белка.

Противопоказания к применению фибриногена - тромбофлебит, острый инфаркт миокарда.

Иногда при внутренних кровотечениях хороший эффект дает прямое переливание крови или инфузия свежецитратной крови (т. е. хранившейся менее 1 суток). Сухая плазма или специально приготовленный, (на холоду) ее концентрат - криопреципитат - обеспечивают остановку гемофилического кровотечения.

Лучшим способом купирования кровотечения, обусловленного нехваткой тромбоцитов (при болезни Верльгофа, апластической анемии, лучевой болезни и др.), является, переливание свежей тромбоцитарной массы, заготовленной в пластиковых мешках на сепараторе клеток крови в условиях гематологических центров. Кровотечение в этом случае останавливается «на игле», т. е. во время инфузии массы. Заготовка тромбоцитарной массы в стеклянных сосудах путем «снятия пленки» не обеспечивает сохранность тромбоцитов и, следовательно, исключает гемостатический эффект.

Трасилол (синонимы: цалол, контрикал) - препарат околоушных желез крупного рогатого скота, тормозящий процесс внутрисосудистого микросвертывания и расщепляющий трипсин. Применяют при кровотечениях, наблюдающихся при обширных травмах тканей, после септического аборта, при острых лейкозах (например, промиелоцитарном) и других состояниях по 10 000- 20 000 ЕД внутривенно капельно 1 - 2 раза в сутки на 5% растворе глюкозы или физиологическом растворе. Как правило, трасилол вводят в стационаре. Кроме того, препарат широко используют при остром и хроническом панкреатите, паротите. Побочные явления - аллергия (вплоть до анафилактического шока), флебит в месте введения препарата.

Форма выпуска: ампула по 5 мл ( 25 000 ЕД) раствора препарата.

Протамина сульфат - белковое производное, способное образовывать нерастворимые комплексы с гепарином и тромбопластином. Применяют при геморрагиях, обусловленных гипергепаринемией (вследствие передозировки гепарина или гиперпродукции эндогенного гепарина). Препарат обеспечивает быструю (в течение 1-2 ч) остановку кровотечения. Обычно вводят 5 мл 1 % раствора протамина сульфата внутривенно или внутримышечно, при необходимости введение повторяют через 15 мин.

В процессе лечения протамина сульфатом необходимо контролировать время свертывания крови. Препарат выпускается в ампулах по 5 мл 1% раствора.

Гемофобин - раствор пектинов, оказывающий слабое кровоостанавливающее действие при геморроидальных, маточных и других кровотечениях. Применяют внутримышечно по 5 мл 1,5% раствора и местно (например, в лунку после экстракции зуба). Внутрь препарат назначают по 1 столовой ложке 2-3 раза в день.

Формы выпуска: в ампулах по 5 мл, во флаконах по 150 мл для внутреннего применения и для смачивания тампонов.

Адроксон - оранжевый порошок без запаха и вкуса. Эффективен при капиллярных кровотечениях в результате мелких травм, после тонзиллэктомии, экстракции зубов и др. Используют 0,025% раствор адроксона для смачивания тампонов, а также для внутримышечных инъекций (по 1 мл 0,025% раствора) многократно до операции, во время ее и в послеоперационном периоде. Адроксон эффективен и при желудочно-кишечных кровотечениях.

Выпускается в ампулах по 1мл 0,025% раствора.

Этамзилат (дицинон) улучшает функцию тромбоцитов, понижает проницаемость капилляров. Эффективен для профилактики и лечения капиллярных кровотечений при тонзиллэктомии, экстракции зубов, легочных и кишечных кровотечениях. Максимальный эффект продолжается 1-2 ч при внутривенном введении и 3 ч при пероральном применении.

Профилактически этамзилат применяется по 2-4 мл внутримышечно или 2-3 таблетки per os. При кровотечениях вводят внутривенно или внутримышечно 2-4 мл препарата и затем по 2 мл каждые 4-б ч.

Выпускается этамзилат в ампулах по 2 мл 12,5% раствора ив таблетках по 0,25 г.

Умеренным кровоостанавливающим свойством обладают и некоторые вещества, содержащиеся, в растениях. История их применения насчитывает не одно столетие.

Настойка лагохилуса (зайцегуба) опьяняющего (Tinctura Lagochilli inebrians) содержит латохилин и дубильные вещества, оказывает умеренное стимулирующее действие на свертывающую систему крови и дает легкий седативный эффект. Рекомендуется как симптоматическое средство при необильных рецидивирующих носовых, геморроидальных и маточных (гиперменорея) кровотечениях внутрь по 1 чайной ложке 10% настойки на 0.25 стакана воды 3-4 раза в день. Побочное действие - умеренный послабляющий эффект. Тампоны, смоченные настойкой лагохилуса, могут быть использованы и для местной остановки носового или геморроидального кровотечения.

Форма выпуска: 10% спиртовая настойка.

Экстракт листьев крапивы жидкий (Extr. Urticae fluidum) содержит аскорбиновую кислоту, витамин К и дубильные вещества, оказывает умеренное кровоостанавливающее действие при маточных, почечных, кишечных кровотечениях вследствие местных причин и при болезни Верльгофа. Назначают внутрь по 25- 30 капель экстракта 3 раза в день за 30 мин до еды.

Экстракт травы тысячелистника жидкий (Extr. Millefolii fluidum) содержит алкалоиды, аскорбиновую кислоту, дубильные вещества и смолы; дает слабый гемостатический эффект при маточных кровотечениях. Назначают по 40-50 капель экстракта 3 раза в день обычно в сочетании с экстрактом листьев крапивы (для усиления кровоостанавливающего действия).

1.3 Биологические методы гемостаза

Использование биологических факторов является наиболее щадящим методом достижения гемостаза, т.к. они не только не приводят к дополнительной травматизации тканей и органов (в отличие от методов физического гемостаза), но и стимулируют репаративные процессы, способствуя более быстрому заживлению раны. Исторически скелетная мышца была одним из первых биологических материалов предложена Кушингом с гемостатической целью в 1911 г. Однако до сих пор в хирургии применяются ткани, богатые тромбопластином, для остановки кровотечения: прядь сальника на сосудистой ножке фиксируют к печени при паренхиматозном кровотечении, при трепанации рубчатой кости полость выполняют перемещенной близлежащей мышцей и пр.

. Препараты коллагена. Особое место среди природных полимеров, обладающих кровоостанавливающими свойствами, занимает коллаген - один из основных структурных белков организма. Являясь главным белком соединительной ткани, коллаген играет ведущую роль в осуществлении ее функций, а в особенности важнейшей из них - репаративной. Заживление любой раны, закрытие любого дефекта - это прежде всего восстановление соединительной ткани. Основным пластическим материалом, участвующим в этом процессе, является коллаген. Поэтому коллаген, поступающий в рану извне (экзогенный коллаген), - это лучшее средство для ее заживления. Замечательная особенность коллагена состоит в том, что он не просто «пассивный строительный материал», а активный участник процессов тканевой репарации. Коллаген и продукты его распада (пептиды) усиливают синтез собственного коллагена, стимулируют остеогенез, останавливают кровотечение. Другое их качество - направленность действия - также обусловлено уникальными свойствами коллагена: во-первых, коллаген стимулирует спонтанную агрегацию тромбоцитов и является эффективным гемостатиком; во-вторых, коллаген легко образует комплексы со многими лекарственными средствами и биологически активными веществами, пролонгируя их действие по месту применения; в-третьих, экзогенный коллаген, являющийся основой препаратов, в организме полностью рассасывается, причем сроки его биодеградации можно регулировать, а продукты лизиса активно включаются в процессы раневой репарации, стимулируя регенерацию собственных тканей организма.

Известно, что коллагеновые волокна вызывают активную адгезию и агрегацию тромбоцитов. In vivo после локального повреждения сосудов тромбоциты начинают приклеиваться к выступающим в месте повреждения коллагеновым волокнам. При их контакте с коллагеном высвобождается АДФ, серотонин и другие тромбоцитарные факторы свертывания крови, происходит активация коагуляционного гемостаза по внутреннему пути (с участием XII, XI факторов, прекаллекреина, высокомолекулярного кининогена) с образованием тромбина и нитей фибрина, дальнейшая необратимая агрегации тромбоцитов, что приводит к образованию фибринового сгустка и закрытию места повреждения. Предполагается, что экзогенный коллаген, помещенный на рану, будет действовать аналогичным способом. Для применения коллагена в составе кровоостанавливающих средств, его получают из дермы и сухожилий различных животных и используют в форме раствора, порошка, волокнистой массы (войлок), коллаген-фибриновой пасты, губки. Наиболее эффективными оказались коллагеновые губки, способные поглощать до 3000-4000% жидкости. Гемостатическая активность коллагеновой губки объясняется ее высокой пористостью, способствующей поглощению крови с одновременной агрегацией тромбоцитов и последующим процессом ее свертывания

Губка гемостатическая коллагеновая содержит раствор коллагена, получаемый из гольевого спилка крупного рогатого скота, борную кислоту и фурацилин. Представляет собой сухую пористую массу желтого цвета со слабым запахом уксусной кислоты, хорошо впитывает жидкость, при этом слегка набухает. Губка гемостатическая коллагеновая оказывает гемостатическое и антисептическое действие, стимулирует регенерацию тканей. Оставленная в ране или полости, она полностью рассасывается. Применяется путем прикладывания и придавливания к кровоточащей поверхности на 1-2 минуты или путем тампонады полости. Гемостатическое действие губки усиливается, если ее дополнительно смочить раствором тромбина. После остановки кровотечения губку не удаляют, так как впоследствии она полностью рассасывается.

Однако собственной гемостатической активности коллагена обычно оказывается недостаточно для остановки кровотечения, поэтому для повышения адгезии и ускорения тромбообразования в его препараты вводят вещества, влияющие на отдельные этапы свертывания крови. Для повышения местной гемостатической активности было предложено включать в состав коллагеновой губки тромбоциты, которые в организме инициируют и резко ускоряют практически все реакции каскада тромбообразования, в результате чего была получена пластина «Тромбокол».

«Тромбокол» - резорбирующееся гемостатическое покрытие немедленного действия - представляет собой биокомпозицию коллагена с высококонцентрированной тромбоцитарной массой и антибактериальными средствами. В зависимости от последних разработаны два варианта тромбокола:«тромбокол -АС», содержащий растительный антисептик сангвиритрин, и «тромбокол-АГ», содержащий антибиотик гентамицин. Тромбокол оказывает местное гемостатическое, антибактериальное и противовоспалительное действие. Местная гемостатическая активность препарата обусловлена специфическим свойством коллагена индуцировать спонтанную агрегацию тромбоцитов, сопровождающуюся изменением конформации тромбоцитарных мембран и выделением тромбоцитарных факторов свертывания. Введение в состав композиции тромбоцитарной массы значительно активизирует эту реакцию, что приводит к ускоренному тромбообразованию в зоне контакта материала с кровоточащей поверхностью. Наличие развитой системы пор во много раз увеличивает поверхность контакта и впитывание истекающей крови. Благодаря мягкости и эластичности пористых пластин материала, он легко моделируется на раневой поверхности, а наличие активированных тромбоцитов значительно повышает его адгезию (прилипание). Совокупность этих механизмов приводит к лавинообразному нарастанию агрегации тромбоцитов, а следовательно - практически к мгновенному свертыванию крови и остановки кровотечения. Способность коллагеновой основы лизироваться под действием тканевых ферментов позволяет оставлять тромбокол в месте применения после остановки кровотечения даже после полостных операций. Продукты коллагенолизиса и освобождаемый в процессе биодеградации антисептик (антибиотик) обеспечивают антибактериальное и противовоспалительное действие.

Пластины Тромбокол оказываются эффективными при остановке венозных капиллярных кровотечений как из мягких, так и костных тканей, при остановке кровотечений из костно-зубодесневых карманов, при пластических операциях на слизистой оболочке полости рта, в качестве постэкстракционного тампона, для профилактики кровотечения и тампонады после экстракции зубов, у больных с повышенной кровоточивостью и сопутствующей гипертонической болезнью, а также предотвращения кровоточивости сосудисто-нервого пучка после удаления больших одонтогенных кист на нижней челюсти и слизистой оболочке верхнечелюстного синуса при нарушении его целостности. Пластины Тромбокол были использованы в хирургии для профилактики желудочно-кишечных кровотечений, тампонаде ран печени после внутрипочечной холицестоктомии, остановке эрозивного кровотечения из устья тонкокишечного свища, в онкохирургии при операциях рака молочной железы и тела матки, рака прямой кишки и гинекологии для закрытия раневой поверхности при органосохраняющих операциях, выполняемых путем чревосечения или лапароскопии, для остановки кровотечений после лазерной вапоризации шейки матки. Клинические исследования показали, что Тромбокол значительно сокращает время остановки кровотечения, и объем кровопотери, стимулируя заживление ран, не оказывает влияния на свертывающую систему крови в общем кровотоке. Результаты клинического изучения свидетельствуют о перспективности использования Тромбокола в качестве местного гемостатического, антисептического и ранозаживляющего средства.

Главным достоинством коллагеновых пластин и губок является простота применения (требуется простое наложение пластины на раневую поверхность), но при этом недостатком является низкая гемостатическая активность (значительно уступающая фибриновому клею), недостаточная фиксация, что приводит к быстрому отторжению.

.Препараты фибрина. Среди различных биополимеров наибольший интерес представляет фибрин, который является составной частью плазмы крови и необходимым компонентом, обеспечивающим конечный гемостаз с последующим заживлением ран. Хотя интерес к фибрину возник давно, еще в начале 20 века, научное обоснование его применения началось только с 70-х годов, когда биохимиками были разработаны доступные методы получения высокоочищенных препаратов фибриногена и изучены его биологические свойства . Фибриноген представляет собой плазменный глобулин с высокой молекулярной массой, синтезируемый печенью, относящийся к белкам ответа острой фазы, определяющий вязкость крови и интенсивность агрегации тромбоцитов. Под влиянием тромбина (активного фактора II) фибриноген превращается в фибрин - основной компонент сгустка крови. Этот процесс проходит в три этапа:этап (энзиматический) характеризуется протеолитическим дроблением молекулы фибриногена под влиянием тромбина, при этом образуются два фибринопептида А и два фибринопептида В и формируются фибрин-мономеры с четырьмя свободными связями.этап (полимеризации) - это этап полимеризации фибрин-мономеров. Этот процесс происходит при обязательном участии ионов Са. Вначале фибрин-мономер превращается в димер, далее - в тетрамер, более крупные олигомеры и, наконец, в растворимый фибринполимер (фибрин S) без перекрестных сшивок.этап (стабилизации) характеризуется превращением растворимого фибрин-полимера под влиянием XIII активного фактора (ХШа) в стабильный нерастворимый фибрин (фибрин I). Образуются прочные фибриновые нити, удерживающие тромбоцитарную массу на месте травмы сосуда. Активация фактора XIII происходит под влиянием тромбина и ионов Са.

Помимо протеолиза фибриногена, активный тромбин выполняет следующие функции: активация агрегации тромбоцитов, стимуляция фибринолиза, высвобождение тромбоксана из тромбоцитов и фибробластов, высвобождение из эндотелиальных клеток фактора фон Виллебранда и фактора V, высвобождение из эндотелиальных клеток эндотелина, эндотелиального расслабляющего фактора, простациклина, стимуляция роста клеток и репарации тканей, активация фV, фVII, фXI и фXIII, регуляция тонуса сосудов, стимуляция высвобождения лейкотриенов из базофилов, стимуляция лейкоцитов, активация тромбомодулина.

Таким образом, введение извне препаратов, содержащих фибриноген, тромбин и ионы кальция позволяет воспроизводить финальный этап каскада коагуляции с образованием фибринового сгустка, его рассасыванием и стимуляцией репаративных процессов в ране. Эти препараты получили название «фибриновые клеи». Причем действие этих клеевых адгезивов не связано с эндогенными факторами свертывания крови, и гемостаз достигается не зависимо от статуса коагуляции, что было доказано в экспериментальных работах О. В. Абжуевой, В. М. Русанова, И. Л. Жидкова (отсутствие снижения эффективности фибринового клея для герметизации швов в условиях искусственной гипофибриногенемии у крыс).

Основными компонентами любого фибринового клея являются: фибриноген, тромбин и ионы кальция. Экспериментально было доказано, что этих веществ вполне достаточно для достижения адекватного гемостатического эффекта (О.В. Абужев, В.М. Русанов, И.Л. Жидков). Однако для обеспечения более надежного результата в препараты биологических клеев обычно добавляют фибринстабилизирующий фактор (XIII), ингибиторы фибринолиза (апротинин - тиссукол), фибронектин (для стимуляции регенерации и улучшения адгезионных свойств).

Берипласт ХС 1 мл. Сухое вещество для местного применения: во флаконе (голубая маркировка N1).

фл. фибриноген 65-115 мг фактор свертывания XIII 40-80 ЕД Раствор для местного применения: 1 мл во флаконе (голубая маркировка N2).

фл. апротинин 1000 ЕИК Сухое вещество для местного применения: во флаконе (красная маркировка N3).

фл. тромбин 400-600 МЕ Раствор для местного применения: во флаконе (красная маркировка N4).

фл. раствор кальция хлорида 2.5 мл (40 ммоль/л)

Фармакологическое действие: Комбинированный препарат, представляющий собой фибриновый клей - биологически активный материал, создающий при наложении на раневую поверхность благоприятные условия для регенерации тканей и, тем самым, способствующий быстрому заживлению ран. Оказывает обезболивающее и кровоостанавливающее действие, предохраняет рану от механического повреждения и проникновения инфекции. Показания: склеивание тканей, укрепление швов, остановка кровотечений, обработка ран при оперативных вмешательствах в различных областях хирургии. Режим дозирования: дозировка зависит от размера обрабатываемой поверхности, либо от объема дефекта. Обычно достаточно 1 мл препарата для покрытия площади в 8 см 2 . Концентрат фибриногена растворяют в апротениновом растворе, а тромбин - в растворе хлорида кальция. Раствор фибриногена наносят на склеиваемую поверхность, а затем на него сразу же наслаивается тромбинсодержащий раствор. Склеиваемые части надо фиксировать до тех пор, пока через несколько минут не наступит достаточное затвердение. Побочное действие: при введении препаратов на основе плазмы всегда существует опасность заражения инфекционными заболеваниями за счет переноса возбудителей. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Тиссукол-Кит. Двухкомпонентный фибриновый клей <http://click.begun.ru/kick.jsp?url=4vrJyF4\_uHZ3jZjKf9VVvX-Xpce0IYxXVLPyIFthNtUcfDgjWhf-6SKhX-phF8V3JHm2CbPsFetrdytNNo5H03QAnqqFV\_qhYlLq\_l13OcWrxOCwiQEVEj6lM4cgyzSEbDvLkwAaLfUhd0Ezj8PylxL0kdBy\_By\_ur9EPww3WNGY-Lyn3pN6bajN25l3gc3Vh-CxtbE-Cjx7toldrcfxMhPPRgCUrEHhBKhFe9gfAbJKMU0bjfmTTC1dKv17YIl7pueHErlLF7AKRRbRwHzFVDZf73XrUBhYe6PtoCB1WFMwdb2YbN0LdTMnB\_YZvpfduJmIF3qyKft8c7D878-FA8HSPvurJCd2\_qVi9ZMvuTZ-eIRvmENADx5nP6KZrWwDZsxbw\_5RSAM9yiWx2FnPeKeLUrWbakBE>, состоит из лиофилизированного концентрата клеящего белка для приготовления раствора Тиссукола в комплекте с раствором апротинина (бычьего) активностью 3000 единиц инактивации кининогенинов (ЕИК) и лиофилизированного тромбина 4 или тромбина 500 (человеческого) в комплекте с раствором хлорида кальция 40 ммоль/л. 1 мл готового раствора Тиссукола содержит коагулирующих белков 75-115 мг (в т.ч. фибриногена 70-110 мг и фибронектина плазмы 2-9 мг), фактора XIII 10-50 ЕД и плазминогена 40-120 мкг.1 мл готового раствора тромбина содержит 4 или 500 МЕ тромбина согласно Первому международному стандарту. Выпускается в наборах для приготовления по 0,5; 1; 2 и 5 мл растворов Тиссукола и тромбина для нанесения с применением системы дуплоджект; в коробке 5 шт. Фармакологическое действие: Гемостатическое. Образует тромб и способствует его стабилизации. Фармакодинамика: Раствор, образующийся в результате смешивания двух компонентов набора, превращается в белую эластичную массу, плотно прилипающую к тканям (имитируются основные этапы свертывания крови). Скорость формирования пленки зависит от концентрации тромбина. При концентрации тромбина 4 МЕ/мл этот процесс происходит за 30-60 с, при более высокой концентрации (500 МЕ/мл) - завершается за несколько секунд. Высокую концентрацию тромбина используют для остановки кровотечений, а низкую - для склеивания тканей. В ходе заживления раны фибриновый слой полностью рассасывается. Показания: Диффузные кровотечения (после операций на костях и суставах, аденомэктомии, тонзиллэктомии, стоматологических операций, простатэктомии - тампонирование ложа предстательной железы), для фиксации, изоляции (создание оболочек и прикрепление протезов сосудов; тимпанопластика; обработка фистул ликворопроводящих путей и повреждений твердой мозговой оболочки; лечение преждевременного разрыва плодного пузыря; изоляция швов на паренхиме легких, плевре, трахее, бронхах, пищеводе; лечение плеврального выпада при злокачественных поражениях; восстановление хрусталика после травм с перфорацией; герметизация швов интестинальных и микроваскулярных анастомозов) и склеивания тканей (паренхима почек, печени, селезенки, поджелудочной железы - при операциях; трансплантация губчатой ткани при заполнении костных дефектов; фиксация кожных трансплантатов и костно-хрящевых фрагментов; склеивание периферических нервов; пластическая хирургия после вскрытия верхнечелюстной пазухи), ускорение заживления ран (пересадка кожи на деваскуляризированные и инфицированные участки, некроз кожи, вживление гомологичных костных имплантатов). Противопоказания: Гиперчувствительность (в т.ч. к препаратам, содержащим белки крупного рогатого скота). Побочное действие: Аллергические реакции (после повторного местного использования); при инъекции в ткань или сосуд - анафилактические реакции; при интраваскулярном введении - тромбоэмболия. екарственное взаимодействие: Совместим с гепарином (можно использовать у пациентов, подключенных к аппарату искусственного кровообращения). еры предосторожности: Не следует применять в виде инъекций (только в исключительных случаях). Перед нанесением клея необходимо исключить контакт с растворами, содержащими спирт, йод, тяжелые металлы, и по возможности прикрыть все ткани, примыкающие к заклеиваемому участку. Готовые растворы Тиссукола и тромбина пригодны к использованию в течение 4 ч. пособ применения и дозы: Местно, наносится тонким слоем Тиссукол-тромбиновый раствор или его компоненты. Доза зависит от размеров поверхности и метода нанесения (1 мл раствора Тиссукола и 1 мл раствора тромбина достаточно для заклеивания не менее 10 см^2 площади поверхности, при распылении этого количества клея хватит для обработки от 25 до 100 см^2 ). Двухкомпонентный клей готовят путем смешивания лиофилизированного Тиссукола с апротинином и добавления тромбина, смешанного с хлоридом кальция (для фиксации нервов используют апротинин с концентрацией 100 ЕИК/мл). Предварительно смешанные компоненты клея могут быть нанесены с использованием системы дуплоджект (с распылительной головкой, аппликационной иглой, аппликационным катетером), необходимо фиксировать склеенные части в течение 3-5 мин.

В нашей стране отсутствует производство клея на основе фибрина, хотя в хирургической практике существует опыт использования зарубежных препаратов. Проблема отсутствия массового производства биологических адгезивов решается путем создания простых методов получения концентрата фибриногена из малых доз плазмы самого больного или карантинизированной плазмы одного донора. Используют методы криопрецепитации, осаждения нейтральными солями, этанолом, полиэтиленгликолем. Затем к полученному концентрату добавляют необходимые компоненты (тромбин, соли кальция, апротинин) и получают полноценный фибриновый клей, лишенный недостатков своих коммерческих аналогов. Таким образом значительно снижается стоимость препарата, а также возникает возможность заготовки клея из аутоплазмы больного или карантинизированной плазмы одного донора, которые не несут риска инфицирования гематогенными инфекциями.

На сегодняшний день сформулированы основные показания к применению фибринового клея:

· диффузно-капиллярные и паренхиматозные кровотечения

· герметизация операционных швов

· склеивание тканей при травматическом повреждении и операционных вмешательствах

Уже накоплен достаточный экспериментальный и клинический опыт применения фибринового клея для следующих целей:

· герметизация анастомозов пищеварительного тракта (позволяет сократить число швов без увеличения риска несостоятельности анастомоза, обеспечивают максимальный биологический герметизм уже через минуты после нанесения адгезива, имеются экспериментальные данные о надежности бесшовных клеевых анастомозов); особенно рекомендуется у больных с коагулопатией, при формировании анастомозов после гастрэктомии, резекции пищевода, передней резекции прямой кишки, резекции тонкой кишки на фоне перитонита (применение фибриновго клея позволяет значительно снизить риск несостоятельности анастомоза на фоне перитонита, особенно в сочетании с применением расфокусированного лазхерного луча, согласно данным В.В. Грубника)

· гемо- и холестаз при ранениях и операциях на печени и селезенке (в том числе после резекции доли печени), остановка кровотечения из ложа желчного пузыря после холецистэктомии

· герметизация билиобилиарных анастомозов (позволяет значительно сократить число швов и снизить риск развития стриктур)

· герметизация ран легкого (как самостоятельный метод (в эксперименте), так и в сочетании со швами) и культи бронха

· герметизация пористых сосудистых протезов

· герметизация сосудистого шва

· формирование микрососудистых анастомозов

· реконструктивные операции на маточных трубах (соединение тканей сохранением проходимости маточных труб)

· закрытие наружных свищей (пломбировка)

· фиксация кожных лоскутов

Фибриновый клей является многокомпонентным препаратом, который необходимо смешать перед применением. При этом скорость образования фибриновый пленки будет зависеть от концентрации тромбина: при концентрации 500 МЕ/мл полимеризация занимает несколько секунд, а при концентрации 5 МЕ/мл - около минуты и дольше. Поэтому высокие концентрации тромбина рекомендуются для остановки кровотечения, в то время как низкие - для склеивания тканей, когда быстрая полимеризация нежелательна. При этом смешивание компонентов может осуществляется как до нанесения адгезива на ткани, так и непосредственно в тканях. При смешивании на тканях рекомендуется следующая последовательность аппликации: для склеивания поверхностей: фибриноген-тромбин-фибриноген, для герметизации швов: фибриноген-тромбин-фибриноген-тромбин. Фибриновый клей можно наносить с помощью инъекционных игл, распылителей (в виде аэрозоля при открытых операциях) или катетеров (при эндоскопических манипуляциях). Используют одно- и двушприцевые аппликаторы. В двушприцевом аппликаторе в одном шприце содержится фибриноген и ингибитор фибринолиза, в другом - тромбин и ионы кальция. При этом используется специальный шприц ‘Duploject’ с двумя раздельными выходами или комбинация ‘Duploject’ с длинной двухпросветной иглой, что позволяет осуществлять инъекции клея в ткани.

Инъекция клея обычно используется во время лечебной эндоскопии при ЖКК (метод фибриновой пломбировки), а также в виде интрапаренхиматозного введения препарата, при этом имеется ряд особенностей:

· оно предпочтительнее при глубоких объемных повреждениях, особенно повреждениях печени с кровотечением из сосудов крупнее синусоидальных (при кровотечениях синусоидального характера эффективным оказывается аппликация клея или распыление под давлением).

· при выполнении этой процедуры необходимо исключить любую (даже теоретическую) опасность эмболии легких;

· фибрин укрепляется в ране за счет расширения полимера в прилежащих тканях;

· за счет "просачивания" фибринового клея через паренхиму происходят "запечатывания" паренхиматозных участков, которые потенциально могут персистирующе кровоточить уже после остановки кровотечения из основных участков;

· считается, что введение фибринового клея непосредственно в паренхиму вызывает "эффект массы", за счет которого происходит тампонада кровотечения из окружающих тканей.

Расход клея составляет порядка 2 мл на 8-10 см2 при аппликации или 2 мл на 25-100 см2 при орошении.

Морфологические особенности процесса заживления раны в присутствии фибринового клея изучены. Показано, что вначале наблюдается клеточная инфильтрация фибринного сгустка макрофагами, полиморфноядсрными нейтрофильными гранулоцитами. При этом видны околоклеточные участки фибринного распада и внутриклеточные фрагменты фибрина, подвергшиеся фагоцитозу. Фибринные волокна образуют матрицу для врастания грануляционной ткани с большим числом фибробластов и сосудов. Через 3-4 сут прослеживается множество фибробластов с образованием волокон, которые образуют соединительную ткань фибринного свертка с последующим формированием рубца.Активность и стабильность нахождения клея в области раны определяется количеством используемого адгезива; фибринолитической активностью свертывающей системы "хозяина" в области раны; типом и количеством фибринолизного ингибитора, добавленного к клею или наложенному в область раны; фагоцитозом макрофагов и гранулоцитов.

Достоинства фибринового клея:

· быстрый и надежный гемостаз

· отсутствие повреждающего действия на ткани

· стимуляция репаративных процессов и ускорение заживления ран

· сокращение продолжительности операции

· максимальная физиологичность и сохранение функциональных возможностей тканей

· снижение риска стенозирования анастомозов (билиобилиарных, сосудистых)

Основными описываемыми в литературе недостатками применения препаратов фибринового клея являются:

· необходимость предварительного осушения тканей для достижения максимального гемостатического эффекта,

· невысокая адгезионная способность (необходимость повторного нанесения, ненадежная фиксация пленки),

· сложность применения (многокомпонентность, необходимость соблюдения времени полимеризации в зависимости от концентрации тромбина, возможность спонтанной полимеризации во флаконе с фибриногеном),

· сложность изготовления (высокая стоимость: 1мл клея стоит порядка 100-150 евро),

· возможность передачи гематогенных инфекций (прежде всего гепатита В, С и ВИЧ-инфекции),

· возможность развития аллергических реакций на чужеродные белки, вплоть до анафилактического шока, появление в крови антитромбиновых антител, что нарушает собственные коагуляционный статус больных.

Учитывая, что в состав клея входят продукты, получаемые из донорской крови, в ряде стран (например, США) имеются значительные ограничения по использованию его в клинической практике из-за опасности передачи ряда вирусных заболеваний. Поэтому на сегодняшний день перспективным является применение фибриновых клеев полученных из аутоплазмы больного или карантинизированной плазмы одного донора.

. Тахокомб. Одним из самых надежных современных мультифункциональных средств для остановки кровотечения во время хирургической операции является препарат «Тахокомб», который представляет собой готовую к применению стерильную коллагеновую пластину, покрытую с одной стороны фибриногеном, тромбином, апротинином и рибофлавином, окрашивающим клеящую поверхность в желтый цвет. Эксклюзивность Тахокомба заключается в одновременном содержании на пластине фибриногена и тромбина (крайне активных веществ), что исключает многокомпонентность гемостатика, которая доставляет большие неудобства при работе с фибриновым клеем.

см2 пластины ТАХОКОМБ толщиной 0,5 см содержит: Коллаген (из сухожилий лошади) 1,3 - 2,0 мг, покрытый: лиофилизированным фибриногеном человека 4,3 - 6,7 мг, тромбином (из крови быка) 1,5 - 2,5 МЕ, апротинином ( из легких быка) 0,0055 - 0,087 Ph.Eur.U. рибофлавином (для маркировки покрытой 7 - 26 мкг стороны). Пластина беловатого цвета, с желтым покрытием на одной стороне, который обозначает клейкую поверхность.

При контакте с кровоточащей поверхностью или жидкостями организма факторы свертывания, содержащиеся в покрывающем слое, освобождаются, и тромбин превращает фибриноген в фибрин, что приводит к формированию фибринового сгустка, апротинин препятствует преждевременному фибринолизу сгустка плазмином, а коллаген стимулирует агрегацию тромбоцитов, усиливая гемостатический эффект. Происходит полимеризация фибрина, коллаген образует водо- и воздухонепроницаемый слой, а пластина склеивается с раневой поверхностью (в это время в течение 3-5 минут она должна быть прочно прижата к ране сухим марлевым тупфером). Помимо физиологического эффекта гемостаза пластина обладает высокой адгезионной способностью, хорошо адаптируется как к ровным, так и бугристым раневым поверхностям, а механическая стабильность коллагена обеспечивает дополнительную защиту раневой поверхности. В организме компоненты пластины ТАХОКОМБ подвергаются ферментативному расщеплению в течение 3 - 6 недель.

Показания к применению: Тахокомб обычно показан в тех случаях, когда кровотечения, а также желчные, лимфатические, жидкостные и воздушные фистулы не могут контролироваться традиционными методами или когда ожидаемые результаты этих методов недостаточны. Тахокомб применяется для достижения гемостаза и склеивания тканей, особенно при хирургических вмешательствах на паренхиматозных органах (например, печени, селезенке, поджелудочной железе, почках, легких, надпочечниках и щитовидной железе, лимфатических узлах). Препарат также можно применять для остановки кровотечения при хирургических вмешательствах в области ЛОР-орагнов (уха, горла, носа), в гинекологии, урологии, в сосудистой и костной хирургии (например, при заборе костного мозга), в травматологии и т.д. Тахокомб также может быть использован в профилактических целях в случае лимфатических, желчных и жидкостных фистул. Тахокомб может использоваться для создания герметичности при хирургических вмешательствах на легких.

Способ применения: Тахокомб следует наносить на хирургические раневые поверхности в стерильных условиях. Перед наложением пластины Тахокомба раневая поверхность должна быть максимально вычищена (например, от крови, дезинфицирующих и других жидкостей). Кроме того, рекомендуется очистить хирургические перчатки и инструменты от крови и жидкости для того, чтобы избежать их склеивания с пластиной Тахокомба. Сторону, покрытую факторами свертывания и помеченную желтым цветом, наложить на раневую поверхность и прижимать в течение 3-5 минут. При нанесении пластины на достаточно влажные раневые поверхности дополнительного увлажнения пластины не требуется. В случае применения на сухие раневые поверхности, пластину следует увлажнить физиологическим раствором для достижения полного соединения с сухими участками раневой поверхности. Увлажненную пластину следует использовать немедленно! Размер и количество пластин зависят от величины раневой поверхности. Края раны должны быть перекрыты пластиной на 1-2 см. Если для закрытия раневой поверхности требуется более одной пластины, то при наложении на рану их края должны перекрывать друг друга. Стерильными ножницами можно вырезать пластины требуемого размера как до, так и после наложения на раневую поверхность. Неиспользованные фрагменты пластины подлежат уничтожению.

Тахокомб успешно используется для достижения гемостаза при хирургических вмешательствах на паренхиматозных органах: печени (резекция и трансплантация, травмы, кровотечение из ложе печени после холецистэктомии, в т.ч. лапароскопической), селезенке (разрывы, при которых удается избежать спленэктомии), поджелудочной железе (ПДР, травмы). Также есть опыт применения Тахокомба для герметизации швов анастомозов пищеварительного тракта, закрытия перфоративного отверстия при язве (без дальнейшей деформации выходного отдела желудка, в отличие от ушивания), остановки гастродуоденальных кровотечений.

ГЛАВА 2.

гемостатический купирование кровотечение коллагеновый

2.1 Исследование № 1: Сравнительная оценка эффективности современных гемостатических препаратов

Дорожно-транспортные происшествия ежегодно становятся причиной смерти более чем 30 млн. жителей земли. В России за прошедший год произошло больше 200 тыс. ДТП, при которых погибли около 26 тыс. человек, получили травмы почти четверть миллиона. Травма занимает II место среди причин смертности в России после сердечнососудистых заболеваний. Первой инстанцией куда обращаются пациенты с травматическими повреждениями является скорая медицинская помощь (СМП). Так, число вызовов скорой помощи по поводу травмы составляет в России 4.3-4.8 млн. в год

Среди разнообразных травматических повреждений высокий удельный вес составляют кровотечения. Непредсказуемый характер их возникновения, высокий риск развития жизнеугрожающих состояний, прежде всего геморрагического шока, требует оказания быстрой и эффективной помощи.

По определению кровотечением называется выхождение крови из кровеносного сосуда. В зависимости от типа поврежденного сосуда: кровотечения бывают артериальные, венозные и паренхиматозно-капиллярные.

При артериальном кровотечении выделяется кровь алого цвета, бьет пульсирующей струей, причем, чем крупнее сосуд, тем сильнее струя. Венозное кровотечение характеризуется темным цветом крови, которая, как правило, течет равномерно и медленно. Лишь при расположении поврежденной вены рядом с крупной артерией возможна передаточная пульсация и струя крови будет прерывистой. Капиллярное кровотечение, как правило, небольшое, кровь изливается со всей поверхности раны и обычно останавливается самостоятельно.

Традиционно принято классифицировать кровотечения по тяжести кровопотери на три группы (таблица 1):

Табл. 1. Классификация кровотечений по тяжести кровопотери

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Степень кровопотери | Состояние больного | ЧСС, в 1 мин. | САД, мм рт ст | Диурез, л/сут. |
| Легкая | удовлетворительное | 80 - 100 | >90 | >2 |
| Среднетяжелая | Среднетяжелое | <110 | >90 | <2 |
| Тяжелая | Тяжелое | >110 | <90 | Олигурия, метаболический ацидоз. |

Особенности гемостатической терапии на догоспитальном этапе требуют упрощения приведенной классификацию с выделением двух видов кровотечений - легкие и тяжелые. Поскольку при тяжелых кровотечениях необходимо парентеральное введение препаратов, а при легкой кровопотере можно ограничиться применением местных гемостатических средств.

Критериями тяжести кровопотери на догоспитальном этапе являются частота сердечных сокращений (ЧСС), уровень систолического артериального давления (САД), степень нарушения сознания, приблизительная визуальная оценка объема кровопотери (табл.2).

Таблица 2. Классификация тяжести кровотечения на догоспитальном этапе.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Степень кровопотери | Объем кровопотери, мл. | Уровень сознания | ЧСС, в 1 мин. | Систолическое АД, мм рт ст |
| Легкая | <500 | Ясное | <110 | >80 |
| Тяжелая | >500 | Может быть нарушено | >110 | <80 |

Требованиями к гемостатическим средствам на СМП помимо удобства при транспортировке и хранения, являются высокая эффективность и безопасность. Только соблюдение этих принципов позволит уменьшить риск осложнений и количество повторных вызовов бригад СМП, сократить время госпитализации пострадавшего и приблизить начало оказания специализированной медицинской помощи.

Какие же препараты могут использоваться врачом СМП при легком наружном кровотечении? Методом выбора в данной клинической ситуации является применение местных гемостатиков (табл.3).

Табл. 3. Классификация местных гемостатиков

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № | Группа препаратов | Наименование препаратов |
| 1. | Вазоконстрикторы | Адреналин, питуитрин, вазопрессин |
| 2. | Препараты, влияющие на тромбоцитарное звено гемостаза (индукторы адгезии и агрегации тромбоцитов) | Колластат, Колластипт, Колетекс-гем, Пентафарм, Коллапол, Гельфоам, Колгитекс, Хамальган, Спонгиопост, Спонжель, Геласпон, Гемотекс |
| 3. | Препараты, влияющие на плазменное звено гемостаза (на основе естественных факторов свертывающей системы) | Тромбостат, Гипстазин, Топинал, Тромбинар, Тиссукол, фибриновый клей |
| 4. | Ингибиторы фибринолиза | Поликапран, Активтекс АКФ |
| 5. | Комбинированные препараты | Тахокомб, Тромбокол |

Препарат первой группы - адреналин - находит весьма ограниченное применение в качестве гемостатика и используется преимущественно в стоматологической практике. Его кровоостанавливающие свойства связаны с воздействием на а1 адренорецепторы, расположенные в стенке сосудов, активация их вызывает вазоконстрикцию, следствием чего является уменьшение кровопотери. Недостатками всех препаратов этой группы являются кратковременность действия и невысокая специфическая активность.

Гораздо более многочисленная и разнообразная следующая группа гемостатических препаратов, базовым средством которых является коллаген. Коллаген и продукты его распада (пептиды) усиливают синтез собственного коллагена, стимулируют остеогенез способствуют остановке кровотечения. Коллаген стимулирует спонтанную агрегацию тромбоцитов и является эффективным гемостатиком; он образует комплексы со многими лекарственными средствами и биологически активными веществами, пролонгируя их действие по месту применения.

К сожалению, препараты коллагена не лишены ряда недостатков: из-за своей легкости частицы вымываются из раны. При соприкосновении с влажными предметами специфические свойства в значительной степени ослабляются. Образовавшиеся сгустки плохо фиксируются к краям раны, препараты могут вызвать гиперрубцевание, обладают антигенной активностью, могут быть переносчиком вирусов гепатита и ВИЧ инфекции, имеют высокую стоимость

С 1883 года в медицине в качестве кровоостанавливающих средств используются растительные вещества, и в частности, бурые водоросли с активным компонентом - альгиновой кислотой, выделенной Стенфордом. Альгинат адсорбирует примерно в 20 раз больше воды, чем его собственная масса. Благодаря способности альгинатов образовывать гель на поверхности раны повязка с ней не склеивается, поэтому каждая замена повязки безболезненна и образовавшиеся новые ткани не травмируются. Альгинаты содержат такие препараты как «Сорбосан», «Сорбалгон», «Колгитекс», «Колетексгем».

Большая группа препаратов на базе естественных факторов свертывающей системы включает гемостатики на основе тромбина (Тромбостат, Топинал, Тромбинар) и фибрина (фибриновый клей, Тиссель, Тиссукол). Еще в 1916 г. Harvey применил заплату из фибрина для остановки кровотечения из паренхиматозных органов. В настоящее время используются преимущественно клеевые композиции на основе фибрина. К несомненным преимуществам препаратов на основе тромбина относятся отличные гемостатические свойства, они хорошо стерилизуются, полностью рассасываются в тканях организма, а к недостаткам - дорогое их производство, нередкое развитие анафилактических реакций, относительно небольшой срок хранения, что ограничивает более широкое их применение. Фибриновые клеи состоят из двух частей, которые необходимо смешивать перед употреблением, что не совсем удобно и существенно ограничивает их использование на скорой медицинской помощи.

Для остановки кровотечения широкое применение нашли не только препараты, стимулирующие фибринообразование, но и ингибиторы фибринолиза. К ним, в частности относят средства, содержащие эпсилон-аминокапроновую кислоту, транексамовую кислоту, апротинин. Так, например, салфетка Актив-текс АКФ, содержащая эпсилон-аминокапроновую кислоту и фурагин, представляет собой пропитанную специальным биосовместимым полимером и лекарственным веществом текстильную основу Аналогична по строению и по свойствам перевязочным средствам Активтекс АКФ салфетка Активтекс ФГем, однако, она в качестве лекарственных агентов содержит феракрил и фурагин. Гемостатическое действие этих салфеток обусловлено входящим в их состав феракрилом

Большая группа гемостатиков представлена комбинированными препаратами. Комбинированные препараты могут содержать гемостатические препараты из первых четырех групп, либо используется комбинация из гемостатика и препарата другой группы, чаще всего антибиотика. Примером комбинированного препарата является отечественный гемостатик Тромбокол, состоящий из коллагеновой пластины с адсорбированными на ней высушенными тромбоцитами.

При тяжелых кровотечениях помимо местной терапии необходимо парентеральное введение препаратов

Целью настоящей работы явилась сравнительная оценка эффективности местных гемостатических препаратов - гемотекс, активтекс АКФ и активтекс Фгем производства отечественного предприятия «Альтекс плюс» в рамках первого многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования на станциях СМП 6 городов России - Ставрополь, Пятигорск, Ивантеевка, Железнодорожный, Тула и Буденновск.

Салфетка гемотекс содержит в качестве кровоостанавливающего агента биосовместимые органические соли железа, такие как глюконат и лактат железа. В основе гемостатического действия ионов двухвалентного железа лежат его вяжущие свойства, обеспечивающие частичную коагуляцию белков, экссудата, а также местное сужение сосудов. Это приводит к сокращению объема крови на пораженном участке и тем самым дает возможность находящимся в кровообращении тромбоцитам направиться к пораженным коллагеновым зонам. Это способствует усилению агрегационной способности тромбоцитов и образованию рыхлого первичного тромба. Гемотекс состоит из двух слоев - первого - гемостатического слоя (перфорированное трикотажное кругловязаное полотно с иммобилизованными на нем солями двухвалентного железа) и второго - адсорбирующего слоя - нетканого холстопрошивного хлопковискозного

В исследовании приняли участие 258 человек, в том числе 189 мужчин и 69 женщин в возрасте от 14 до 96 лет. Средний возраст пациентов составил 39.9+18.2 лет.

Критериями включения в исследование были наличие наружных кровотечений и возраст более 14 лет.

Критериями исключения явились необходимость множественного введения лекарственных средств, применение самим пациентом препаратов, влияющих на функцию гемостаза, непереносимость компонентов перевязочных средств.

Всех пациентов мы разделили на 2 группы.

В I группу вошли 18 пострадавших с тяжелыми наружными кровотечениями с кровопотерей более 500 мл и нарушением гемодинамики (ЧСС более 110 в 1 минуту, САД менее 80 мм.рт.ст.). В соответствии с используемой терапией мы выделили 3 подгруппы - А, Б, В.

Пациенты IА подгруппы получали гемотекс, IБ - активтекс АКФ, IВ - активтекс Фгем.

Кроме того, все пострадавшие I группы получали внутривенно капельно физиологический раствор хлорида натрия, и трем пациентам дополнительно вводился внутримышечно дицинон.

Пациенты всех трех подгрупп не различались по полу, возрасту и объему кровопотери (табл. 5).

Табл. 5. Характеристика пациентов I группы.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Подгруппа | Ср. возраст, лет н | Пол н | Средний объем кровопотери, мл н |
|  |  | мужчины | Женщины |  |
| IА | 33.3+14.6 | 12 (92%) | 1 (8%) | 1053.8+442.7 |
| IБ | 35.7+16.0 | 2 (67%) | 1 (33%) | 900.0+173.2 |
| IВ | 34.5+3.5 | 2 (100%) | 0 (0%) | 1750.0+353.6 |

Н -различия между группами статистически незначимы (р>0.05)

Среди причин развития кровотечения преобладали бытовые травмы (5 человек, 28%), и ножевые ранения (6, 33%). Кроме того, были пациенты после автотравмы (3, 17%), производственной травмы (3, 17%) и у 1 пострадавшего было тяжелое носовое кровотечение на фоне гипертонического криза.

Гемостатические свойства препаратов мы оценивали по времени кровотечения после применения кровоостанавливающих салфеток и по количеству пострадавших, у которых удалось остановить кровотечение на догоспитальном этапе (табл.6). В результате проведенного анализа оказалось, что при тяжелых наружных кровотечениях наиболее выраженными кровоостанавливающими свойствами обладал новый препарат гемотекс. При его использовании среднее время кровотечения составило 2.2+1.1 мин., кровотечение удалось остановить у всех пациентов. При применении салфеток активтекс АКФ среднее время кровотечения - 5.5+0.7 мин., кровотечение было остановлено у 2 из 3 пострадавших (33%). Гемостатическую терапию препаратом активтекс Фгем при тяжелых наружных кровотечениях следует признать нерациональной, поскольку у всех пациентов IВ группы кровотечение продолжалось до момента госпитализации в стационар.

Кроме того, следует отметить, что добавление к проводимой терапии дицинона не приводило ни к сокращению времени кровотечения, ни к увеличению доли пострадавших с остановленным на догоспитальном этапе кровотечением.

Табл. 6. Эффективность гемостатической терапии тяжелых кровотечений.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Группа пациентов | Время кровотечения, мин, н | Кровотечение остановлено | Кровотечение продолжается |
|  |  | Количество больных | Доля % | Количество больных | Доля % |
| I А | 2.2+1.1 | 13 | 100 | 0 | 0 |
| I Б | 5.5+0.7 | 2 | 66 | 1 | 33 |
| I В |   | 0 | 0 | 2 | 100 |
|  |  |  |  |  |  |

Н -различия между группами статистически незначимы (р>0.05)

группу составили 240 пациентов с легкими наружными кровотечениями без нарушения гемодинамики (ЧСС менее 110 в 1 минуту, САД более 80 мм.рт.ст.) и кровопотерей, не превышающей 500 мл при визуальной оценке. Это были пациенты в возрасте от 14 до 96 лет, разделенные на 6 подгрупп:А - применялся только гемотекс;Б - применялся гемотекс и дополнительная терапия (раствор хлорида кальция, и(или) викасол, и(или) дицинон)В - применялся только активтекс АКФГ - применялся активтекс и дополнительная терапия (раствор хлорида кальция, и(или) викасол, и(или) дицинон)Д - применялся только активтекс ФгемЕ - применялся активтекс Фгем и дополнительная терапия (раствор хлорида кальция, и(или) викасол, и(или) дицинон)

Подгруппы не отличались между собой по полу, возрасту, объему кровопотери (табл. 7).

Табл. 7. Характеристика пациентов II группы.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Подгруппа | Средний возраст, лет н | Пол н | Средний объем кровопотери, мл н |
|  |  | Мужчины | Женщины |  |
| II А | 38.0+15.2 | 88 (78%) | 25 (22%) | 200.3+142.7 |
| II Б | 48.7+17.8 | 8 (62%) | 3 (38%) | 150.0+117.8 |
| II В | 39.6+20.8 | 36 (66%) | 19 (34%) | 150.9+134.4 |
| II Г | 50.8+19.5 | 8 (73%) | 3 (72%) | 133.6+97.2 |
| II Д | 36.6+18.2 | 28 (80%) | 7 (20%) | 103.2+119.2 |
| II Е | 58.7+20.4 | 5 (36%)  | 9 (64%) | 225.7+254.9 |

Н -различия между группами статистически незначимы (р>0.05)

Среди пострадавших были пациенты после автотравмы (22 человека, 9.3%), ножевых ранений (17, 7.1%), производственных травм (23, 9.7%), бытовых повреждений (135, 56.4%), ранений (31, 12.9%), а также пациенты с носовыми кровотечениями (11, 4.6%).

При анализе эффективности проводимой гемостатической терапии наружных кровотечений оказалось, что по времени кровотечения наиболее эффективной оказалась монотерапия препаратом гемотекс.

Причем добавление к терапии дицинона, викасола, раствора хлорида кальция не только не способствовало ускорению остановке кровотечения, но и статистически высоко достоверно приводило к увеличению времени кровотечения (табл. 8).

Табл. 8. Эффективость гемостатической терапии легких кровотечений (время кровотечения).

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Подгруппа | Время кровотечения, мин. | Р1 А - Б | Р2 А - В | Р3 В - Г | Р4 В - Д | Р5 Д - Е |
| II А | 2.5+2.6 | <0.0001 |  <0.0001 |  >0.05 |  <0.01 (p=0.007) |  >0.05 |
| II Б | 6.0+2.5 |  |  |  |  |  |
| II В | 7.7+6.5 |  |  |  |  |  |
| II Г | 10.1+5.5 |  |  |  |  |  |
| II Д | 11.3+6.9 |  |  |  |  |  |
| II Е | 14.6+6.0 |  |  |  |  |  |

Р1-статистические различия между IIА и IIБ группами

Р2-статистические различия между IIА и IIВ группами

Р3 -статистические различия между IIВ и IIГ группами

Р4 -статистические различия между IIВ и IIД группами

Р5-статистические различия между IIД и IIЕ группами

Этот, на первый взгляд, парадоксальный результат может быть связан с тем, что применение дополнительной парентеральной терапии требовало определенного времени, что приводило к отсроченному использованию гемотекса и, как следствие - увеличению времени кровотечения.

Салфетки гемотекс намного быстрее останавливали кровотечение по сравнению с препаратами активтекс АКФ и активтекс Фгем, комбинация препаратов активтекс с викасолом, дициноном, раствором хлорида кальция не была эффективнее монотерапии салфетками активтекс. При анализе доли пострадавших, у которых кровотечение было остановлено на догоспитальном этапе, не было выявлено статистически значимых отличий между подгруппами (табл. 9).

Табл. 9. Эффективость гемостатической терапии легких кровотечений (доля пациентов с остановленным кровотечением).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| подгруппа | Кровотечение остановлено | Кровотечение продолжается |
|   | Количество больных | Доля, % | Количество больных | Доля, % |
| II Ан | 111 | 98.2 | 2 | 1.8 |
| II Бн | 10 | 90.9 | 1 | 9.1 |
| II Вн | 54 | 98.2 | 1 | 1.8 |
| II Гн | 10 | 90.2 | 1 | 9.1 |
| II Дн | 33 | 91.2 | 3 | 8.8 |
| II Ен | 10 | 71.4 | 4 | 28.6 |

Н - различия между группами статистически незначимы (р>0.05).

Таким образом, проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

. Из трех изученных препаратов на догоспитальном этапе салфетка гемотекс обладает наиболее выраженными гемостатическими свойствами и может применяться при легких и тяжелых капиллярных, паренхиматозных и смешанных наружных кровотечениях.

. Салфетки активтекс Фгем проявляют менее выраженные кровоостанавливающие свойства, малоэффективны при тяжелых наружных кровотечениях, а при легких - достаточно надежно останавливают кровотечение. Однако, время кровотечения при их применении значимо выше, по сравнению с терапией препаратом гемотекс.

. Включение в схемы гемостатической терапии наружных кровотечений викасола, дицинона, раствора хлорида кальция следует признать нерациональным, так, как такая комбинированная терапия лишь приводит к увеличению времени кровотечения и отсрочке госпитализации.

. Местное использование препаратов гемотекса и активтекса при легких наружных кровотечений и комбинация их с парентеральным введением физиологического раствора хлорида натрия при тяжелой кровопотере являются безопасными способами гемостатической терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целью данной курсовой работы являлось: определить эффективность современных гемостатических средств и материалов общего и местного действия

В ходе написания данной курсовой работы были сделаны следующие выводы:

В своей деятельности медработнику нередко приходится встречаться в кровотечениями. Грамотно подобранная гемостатическая терапия предполагает воздействие на первично нарушенное звено гемостаза, что приводит к скорейшей остановке кровотечения.

В настоящий момент существует достаточно большое количество гемостатических препаратов, что является благоприятным фактором для медработника, так как существует право выбора в пользу того или иного средства, в зависимости от его характеристик

Применение комбинированных препаратов или совмещения гемостатических препаратов местного и общего действия, в отличие от монотерапии, приводит к повышению эффективности гемостатической терапии.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Коваленко Р.А. Прогнозирование генерализованных инфекционных осложнений у пострадавших с тяжелыми травмами / А.А. Рудь, М.В. Резванцев, Р.А. Коваленко // «Инфекции в хирургии», 2008.

. Коваленко Р.А. Доклиническая оценка эффективности местных гемостатических препаратов (экспериментальное исследование) / В.В.Бояринцев, В.Б.Назаров, Э.В.Фрончек, А.С.Самойлов, А.Б.Юдин, Р.А.Коваленко // «Медицина катастроф», 2010.

. http://hematologiya.ru/terminologiya/terapiya-gemostaticheskaya.htm