

© Коллектив авторов, 2006

*Г. Г. Белозерская, В. А. Макаров, Е. А. Жидков, Л. С. Малихина,
О. А. Сергеева, А. А. Тер-Арутюнянц, Л. В. Макарова*

ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА МЕСТНОГО ДЕЙСТВИЯ (ОБЗОР)

Гематологический научный центр РАМН, Москва

Данная работа представляет собой обзор, обобщающий сведения о наиболее распространенных в передовых странах мира гемостатических средствах местного действия. Рассмотрены механизмы кровоостанавливающего действия различных веществ. Описаны различные варианты их комбинирования в конкретных лекарственных формах.

Целью настоящего обзора является обобщение основных данных отечественных и зарубежных исследований о возможности использования лекарственных средств различного химического строения и механизма действия, а также комбинаций для местной остановки кровотечений.

Местные кровоостанавливающие средства можно весьма условно разделить следующим образом:

1. Средства, обладающие сосудосуживающим и проагрегационным действием.
2. Средства, вызывающие переход белков крови и тканей в твердое состояние и снижающие сосудистую проницаемость вследствие денатурации белков.
3. Средства, стимулирующие агрегацию и адгезию форменных элементов крови и ускорение отдельных этапов фибринообразования.
4. Плазменные факторы свертывания крови.
5. Ингибиторы фибринолиза.
6. Комбинированные препараты (содержащие вещества из разных пунктов данной классификации).

Близкая классификация была приведена в работе Ю. Ф. Крылова [1]. Средства первой группы уменьшают кровоток по коллатералям (обходным ветвям кровеносных сосудов, обеспечивающим приток или отток крови в обход основного сосуда при его тромбозе). К этим препаратам относятся адреналин, вазопрессин, десмопрессин, терлипрессин и питуитрин.

Адреналин находит весьма ограниченное применение в качестве гемостатика и используется преимущественно в стоматологической практике. Его кровоостанавливающие свойства связаны с воздействием на α_1 -адренорецепторы, расположенные в стенке сосудов, активация их вызывает вазоконстрикцию, а также стимулирует агрегацию тромбоцитов, следствием чего является уменьшение кровопотери [2]. В качестве одного из компонентов входит в состав различных растворов, паст, гелей, как самостоятельный препарат применяется редко. К недостаткам препарата относятся: кратковременность действия (5 – 10 мин), ограниченность областей использования (немногие стоматологические манипуляции, пересадки кожи, эндоскопическое лечение кровотечений из вен желудочно-кишеч-

ного тракта в комбинации с цианоакрилатами) [3], невысокая специфическая активность.

Вазопрессин применяется в качестве вазоконстриктора для лечения портальной гипертензии и ее осложнений с середины 70-х годов XX века. У половины больных сразу были отмечены побочные эффекты (серьезные нарушения сердечного ритма, инфаркт миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения) [4]. Повышение интереса к препаратам данной группы связано с внедрением в клиническую практику терлипрессина, который является синтетическим аналогом вазопрессина, имеет более продолжительный период полувыведения, что делает ненужным его постоянную внутривенную инфузию. Крайне важным с точки зрения фармакокинетики препарата является то, что медленная трансформация терлипрессина в вазопрессин в тканях позволяет создать его высокую местную тканевую концентрацию при сохранении низкой концентрации в общем кровотоке. Последнее существенно снижает его системные эффекты [5].

Десмопрессин — производное вазопрессина, стимулирует высвобождение эндогенного фактора VII, фактора Виллебранда и тканевого активатора плазминогена, а также повышает адгезию тромбоцитов и укорачивает время кровотечения [6]. Он эффективен у больных с гемофилией А и болезнью Виллебранда, при врожденной или приобретенной дисфункции тромбоцитов, при передозировке ацетилсалициловой кислотой и других антиагрегантов [7]. В виде назального спрея используется при носовых кровотечениях.

Питуитрин, состоящий из окситоцина и вазопрессина, используют при кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода [8, 9]. Как гемостатическое средство используется также серотонин [10 – 12]. Помимо вазопрессорного действия адреналин, вазопрессин и серотонин стимулируют также агрегацию тромбоцитов. Недостатками всех препаратов этой группы являются кратковременность действия и невысокая специфическая активность.

Среди местных гемостатических средств, вызывающих снижение сосудистой проницаемости и денатурацию белков, сопровождающуюся их переходом в твердое состояние, выделяют большую группу неоргани-

ческих соединений металлов. Наибольший интерес представляют препараты свинца — свинца ацетат; висмута — висмута нитрат основной и висмута субгаллат; алюминия — квасцы; цинка — цинка окись и цинка сульфат; меди — меди сульфат; серебра — серебра нитрат; железа — ферракрил.

Препарат каталюгем, содержащий алюминия хлорид гексагидрат и катамин АБ (алкилдиметилбензиламмония хлорид) и обладающий гемостатическим и антибактериальным действием, используется в стоматологической практике [13].

На зарубежном фармацевтическом рынке представлен ряд минеральных препаратов, широко применяемых в стоматологии для остановки кровотечений: расестиптин (септодонт), содержащий алюминия хлорид и оксихинолина сульфат, имодент, содержащий 21,3 % алюминия хлорида, растригент — 25 % раствор алюминия сульфата, стазис — раствор железа сульфата на водной основе. Однако эти препараты весьма дороги и поэтому не нашли широкого применения. Пасты хлорида цинка и 5 – 10 % раствор сульфата меди авторы применяют при трофических гингивитах для остановки кровотечений [14]. Одним из довольно часто используемых гемостатических препаратов является раствор Монселя (20 % раствор железа сульфата). Низкий рН раствора и субсульфатные группы денатурируют белок и окклюзируют сосуды [15].

В качестве гемостатического препарата местного действия используется ферракрил — неполная железная соль полиакриловой кислоты с содержанием железа от 0,05 до 0,5 %. Являясь кислым полиэлектролитом, ферракрил образует в интервале рН 2,9 – 4,0 нерастворимые в воде поликомплексы с белками различного происхождения, в том числе с белками плазмы крови. В настоящее время разработан и успешно применяется метод эндоскопического введения ферракрила при острых эзофагогастродуоденальных кровотечениях различного генеза. Ферракрил применяется в водных и спиртовых растворах в концентрациях от 1 до 10 %, а также в виде пластыря (кровоостанавливающего). Последний проявляет стабильную активность и не оказывает местнораздражающего и аутоаллергического действия на ткани. Ферракрил обладает также антибактериальным действием [16].

На основе железосодержащей полиакриловой кислоты создан гемостатический клей гемо-компакт, который находит широкое применение в клинической практике [17].

Среди белковых кровоостанавливающих средств особое место занимает коллаген — один из основных структурных белков организма. При повреждении сосуда коллаген субэндотелия взаимодействует со своим основным рецептором на тромбоцитах. Происходит активация тромбоцитов, распластывание их по субэндотелию. За адгезией следует стадия агрегации активированных тромбоцитов и создание активной поверхности для осуществления активации плазменного гемостаза, завершающегося фибринообразованием [18 – 21].

В качестве гемостатического средства коллаген используется в виде порошка (авитен), раствора (коллост), волокнистой массы (колластипт), фибрин-коллагеновой пасты и губки (колластат, тахотоп, комбуктек-2, дигиспон, супер-4, андроксон, берипласт, гемостатическая коллагеновая губка, стимул-осс, гента-кол, коллаг-ресорб) [22 – 29]. В практической медицине препараты коллагена являются незаменимым средством при разного рода операциях, для лечения послеоперационных и травматических ран и остановки кровотечений.

Для стимулирования процессов свертывания крови, зависимой от фосфолипидов, и повышения адгезивности форменных элементов крови предложен гемостатик тромбокол, состоящий из коллагеновой пластины, в которую импрегнированы тромбоциты. Тромбокол показал высокую гемостатическую активность и нашел применение для остановки кровотечений в хирургической и стоматологической практике [30].

Для остановки кровотечений и для заживления ран различной этиологии, особенно в костных тканях, предложен препарат, состоящий из коллагена и гидроксиапатита (последний представляет собой смесь порошка, гранул и керамических фрагментов различных размеров и форм) [31].

Большое количество исследований было направлено на изучение возможности использования как гемостатика желатина (продукта частичного гидролиза коллагена, содержащегося в хрящах и костях животных). В качестве гемостатических средств были предложены такие лекарственные формы желатина, как порошок, пасты, гели, тампоны, губки.

Значительный интерес вызывают гемостатические препараты, для получения которых в качестве исходного сырья используют полисахариды и, в первую очередь, целлюлозу. Получена высокоокисленная целлюлоза, которую можно использовать в качестве нетоксичного кровоостанавливающего, антимикробного и ранозаживляющего средства [32].

В медицинской практике давно используются губки на основе целлюлозы и ее производных “стериспан”, “спонгостан”, “гельфоам”, “спонгиопост”, “спонжель”, “сургицель” [33 – 35]. Последнюю используют при умеренном маточном кровотечении во время операции кесарева сечения, а также в стоматологии при экстракции зубов [36].

Оксицеллодекс — гемостатик, применяемый для остановки кровотечений из мелких сосудов и капилляров. Состоит из порошка окисленной целлюлозы и 20 % полиглюкина. Пленка из оксицеллодекса на поверхности органа полностью рассасывается в течение 1 – 2 недель, не изменяя сроков заживления раны. Механизм действия оксицеллодекса связан со стимуляцией агрегации эритроцитов и последующим образованием эритроцитарно-оксицеллолозного тромба, обладающего адгезивными свойствами [37].

Методом смешивания вискозы и кристаллического мирабилита получена адсорбирующая целлюлозная губка. Губка обладает высокими впитывающими и влагопоглощающими свойствами. Она обладает проч-

ностью и способностью удерживать форму [38 – 40]. Препараты из целлюлозы имеют ряд противопоказаний. Их нельзя использовать в качестве осушающих и тампонирующих средств уже после остановки кровотечения. При ее достижении внутри, вокруг или вблизи дефектов костей или участков, расположенных рядом со спинным мозгом, зрительным нервом или хиазмой, препарат должен удаляться, так как его набухание может вызвать сдавливание этих структур. Данные препараты не предназначены для остановки кровотечений из крупных сосудов [41, 42].

Широкомасштабные исследования гемостатических свойств хитина и хитозана были начаты более 30 лет назад [43]. Механизм гемостатического действия хитозана связан со способностью его положительно заряженных молекул соединяться с отрицательно заряженными мембранами клеток крови, вызывая их адгезию, а также активацию плазменного гемостаза. При исследовании гемостатического действия хитозана из креветок отмечено, что хитозан хорошо прилипает к ране, быстро свертывает кровь даже у людей, страдающих гемофилией. Разработана серия раневых покрытий на основе коллаген-хитозановых комплексов с различными антисептическими препаратами — коллахит, коллахит ФА, коллахит Ш и др., которые широко применяются для остановки кровотечений и лечения ран [44].

Одним из перспективных направлений является создание полимерных материалов на основе альгиновой кислоты. Так, показано наличие выраженных гемостатических свойств у цинковых солей альгиновых кислот [45]. Кровоостанавливающие свойства альгинатов обусловлены сокращением времени полимеризации фибрин-мономера — заключительного этапа свертывания крови, благодаря наличию в полимерной молекуле альгиновой кислоты карбоксильных групп [46]. Механизм гемостатического действия альгинатов, помимо образования при их контакте с кровью геля, включает способность к агрегации форменных элементов крови, в частности, эритроцитов. Наиболее известны такие препараты альгината, как сорбсан, калтостат, сорбалгон, салжитекс, ксамалган [47]. Есть данные об успешном применении альгинатов в оториноларингологии [48], стоматологии [49], проктологии [50], при пересадке кожи [51].

В качестве гемостатиков могут также применяться препараты, содержащие гидроксипатит, цианоакрилат, синтетические полимеры. К настоящему времени разработаны различные композиции на основе синтетических полимеров. Ярким представителем этой группы является гелевин. Это порошкообразный сорбент на основе поливинилового спирта [52].

Гель с гидроксипатитом может применяться в качестве вспомогательного средства при кровотечениях из костной ткани [53].

Полисахаридный полимер — N-ацетилглюкозамин — продемонстрировал хорошие гемостатические свойства при минимальном количестве побочных реакций и рекомендован к более широкому использованию в различных отраслях хирургии [54]. Синтетический полиэтиленовый гидрогель может применяться в

качестве эффективного местного гемостатика при лапароскопической нефрэктомии, что было подтверждено в эксперименте на свиньях [55].

Известны кровоостанавливающие средства из группы цианакрилатных клеев — ситман (США), гистакрил (ФРГ), арональфа (Япония), М-1, М-2, М-3, МК-2, М-6 и др. (СССР) [56, 57]. Основой цианакрилатных клеев являются мономерные эфиры цианакриловой кислоты. Полимеризация цианакрилатов происходит без изменения объема, поэтому их можно применять для заполнения тканевых дефектов. Механизм их действия заключается в создании механического барьера для кровотечения при наличии высоких адгезивных свойств. Эти вещества неабсорбируемы, остаются в организме. Препараты на основе цианакрилата рекомендуют использовать в сосудистой и торакальной хирургии [58]. Гидроксиакриловый клей, содержащий цианоакрилат, обладает хорошими гемостатическими свойствами и рекомендован к применению в стоматологической практике, в том числе у пациентов, постоянно получающих варфарин [59].

Создана клеевая композиция с использованием акрилатных латексов и показана эффективность их использования при внутриполостных операциях [60].

Политетрафторэтилены при попытках применения для остановки кровотечений во время операций на мелких сосудах показали наименьшее время остановки кровотечения при сравнении с желатиновым порошком, оксидированной целлюлозой, микрокристаллическим коллагеном [61].

Исторически концепция применения кровяного сгустка для остановки кровотечения из ран паренхиматозных органов возникла в начале XX века. Препараты крови обладают выраженными гемостатическими свойствами, хорошо стерилизуются, длительно сохраняют гемостатическую активность, полностью рассасываются в тканях организма.

Попытки осуществлять локальную остановку кровотечения, вводя различные факторы свертывания крови в рану, включают большое количество препаратов с тромбином [62]. Кроме превращения фибриногена в фибрин, он является также мощным активатором агрегации и адгезии тромбоцитов [63]. Вследствие мощного протромбогенного действия тромбин применяется только местно. Раствор тромбина используют для остановки кровотечений из мелких капилляров и паренхиматозных органов (при черепно-мозговых травмах, операциях на печени, почках и других паренхиматозных органах, кровотечениях из костной полости, из десен). Раствор тромбина, полученный из крови доноров, используется в офтальмологии, в частности, во время операции витрэктомии для профилактики и лечения интраоперационных кровотечений [64]. Для лечения псевдоаневризм может использоваться местное введение раствора тромбина, как альтернатива хирургическому лечению [65]. Порошок тромбина применяется в стоматологической практике у пациентов с врожденными и приобретенными дефектами системы свертывания крови [66].

Тромбин эффективен при различных нарушениях гемостаза, исключая острую гипо- и афибриногению (в случае дисфункции свертывания крови растворы менее эффективны, чем порошкообразные формы). Для остановки кровотечений предложен гидрогель с тромбином [67]. Для предупреждения быстрого вымывания препарата током крови предложено введение тромбина в коллагеновые и желатиновые пасты и губки [68 – 72], а также нанесение тромбина на текстильный носитель [73]. В последнее время зарубежными авторами разработана оригинальная конструкция, в которой слой тромбина зажат между слоями фибриногена [74 – 76]. Имеются данные о применении тромбина и фибриногена, зафиксированных на биоадсорбируемом синтетическом нетканом материале для быстрой остановки смешанных кровотечений [75].

Гемостатическую активность, сходную по механизму действия с тромбином, проявляют яды некоторых змей (*Botrops atrox*, *Notechis csutaius*, *Oxuranus scutellatus*) и фильтраты культуры *S. aureus*. — препараты ботропаза, рептилаза, гемокоагулаза, стипвен, кротозаза, батроксобин, стафилокоагулаза [77]. Это нефизиологические активаторы тромбина. Ботропаза отщепляет от фибриногена только фибринопептид А, что приводит к образованию фибрина мономера и обеспечивает слабую тромбопластинную активность, а рептилаза превращает фибриноген в фибрин, активирует также факторы II, VII, X, XIII.

Добавление к фибриновой субстанции тромбина позволило получить разнообразные эффективные местные гемостатики, такие как фибринная вага, фибринные губки, фибринная бумага, фибринные пены и пленки [78]. Широкое применение в медицине находят фибриновые клеи (биокол, бесипластII, босил, гемасил, АПР, квиксил, тиссел, тиссукол) [79 – 81]. Фибриновый клей обычно состоит из двух компонентов, помещенных в разные флаконы. В первом содержится тромбин и ионы кальция, во втором фибриноген, ингибитор фибринолиза и фактор XIII [82]. Содержимое флаконов растворяют и смешивают на ране. Под влиянием тромбина и кальция фибриноген переходит в фибрин. Фибриновый сгусток стабилизируется фактором XIII, а ингибитор фибринолиза тормозит его разрушение плазмином.

Среди средств гемостатического действия все чаще стали применяться местно естественные факторы свертывающей системы крови [83]. Установлено, что фактор VIIA способен эффективно останавливать кровотечение [84]. Кроме того, путем поверхностной аппликации в целлюлозные волокна вводят фибриноген, тромбин и фактор XIII [85]. Существует, хотя и не получил широкого распространения, ряд местных гемостатиков, содержащих в качестве действующего начала тканевой фактор тромбопластин. Тромбопластинсодержащие гемостатики — гемостазин, пульмин, клауден — получают экстрагированием тканей, богатых тромбопластином (легкие, печень, головной мозг) [86, 87].

Учитывая роль тромбоцитов в образовании первичного тромба, ряд авторов предложили использовать в

качестве гемостатического средства высушенные тромбоциты [88].

Для остановки кровотечения широкое применение нашли не только препараты, стимулирующие фибринообразование, но и ингибиторы фибринолиза (эпсилон-аминокапроновая кислота, апротинин и др.) [21, 89]. Показана возможность успешного местного применения препаратов эпсилон-аминокапроновой кислоты у пациентов с гемофилией [90]. В стоматологической практике при удалении зубов, снятии камней, обработке зубных лунок применяется гемостатическая жидкость капрамин, основной компонент которого — эпсилон-аминокапроновая кислота. Гемостатики на основе апротинина находят применение в торакальной, сердечно-сосудистой [91] и спинальной хирургии [92]. Кроме того, местное использование апротинина способно предотвратить послеоперационные кровотечения в нейрохирургической практике [93].

Транексамовая кислота по механизмам действия близка к эпсилон-аминокапроновой. Показана более высокая гемостатическая активность транексамовой кислоты по сравнению с эпсилон-аминокапроновой при операции по трансплантации печени [94]. Полоскавание рта раствором транексамовой кислоты является эффективным средством остановки кровотечений при удалении зубов у пациентов, получающих варфарин [95]. Губка гемостатическая с амбеном содержит плазму донорской крови человека, амбен и кальция хлорид [23].

Большая группа гемостатиков представлена комбинированными препаратами, которые могут содержать гемостатические препараты из разных групп, либо используется комбинация из гемостатика и представителя другой группы лекарственных средств, чаще всего антибиотика [96].

Так, например, введение в состав фибринового клея антибиотика амикацина способствует профилактике развития местной инфекции с сохранением хороших кровоостанавливающих свойств [97]. Пропитывание коллагеновой губки адреналином улучшает гемостатические свойства препарата при отсутствии значимого увеличения побочных эффектов. Фибриновый клей, пропитанный цитостатиком тауролидином, используется при злокачественных опухолях головного мозга — глиомах — при неоперабельности последних [98]. Коллагеновые пластины, пропитанные фибриногеном и антибиотиком рифампицином, с успехом применяются при травмах селезенки [99].

Представителем комбинированных препаратов является тахокомб — коллагеновая пластина с лиофилизированными компонентами фибринового клея, состоящего из фибриногена, тромбина, апротинина, рибофлавина. Тахокомб изначально создавался для остановки паренхиматозных кровотечений [100, 101] при операциях на печени [42, 102, 103], поджелудочной железе [104], селезенке [105], в нейрохирургии [106, 107] и кардиологии [108]. В настоящее время препарат стали использовать также для пластического укрепления хирургических швов [109], а также для уменьшения спаечного процесса [110]. Сообщается о

возможности применения тахокомба при операциях по поводу опухоли легкого [111] и при пересадке почек [112]. При кровотечении из геморроидальных вен также могут быть использованы пластины тахокомб. Тахокомб обладает также уникальным свойством стимуляции ангиогенеза в подлежащих тканях, что значительно ускоряет процессы регенерации.

Соли альгиновой кислоты используют для получения материала, применяемого при местной остановке капиллярно-паренхиматозных кровотечений в виде войлока с добавлением в него ионов кальция или тромбина и фибриногена — Грам I и II [113]. Предложены пленки на основе альгината и поливинилового спирта с гемостатическими добавками ($AlCl_3$, капролин АВ и ЦДХ) [114].

Гемостатический препарат капрофер представляет собой карбонильный комплекс трёхвалентного железа с эписилон-аминокапроновой кислотой на физиологическом растворе [115, 116]. При взаимодействии препарата с кровью образуется кровяной сгусток, который плотно фиксируется к раневой поверхности [117]. Кроме того, капрофер ускоряет регенерацию и эпителизацию раневой поверхности, способствует образованию грануляционной ткани, оказывает противоотечное и противовоспалительное действие. Капрофер используют в оториноларингологии [118], стоматологии [119], при операциях на легком [120]. Показана его эффективность при остановке кровотечений из паренхиматозных органов [121, 122]. В последнее время его применяют в неотложной хирургии [123, 115]. Капрофер с успехом может применяться и в военно-полевых условиях для остановки кровотечения при огнестрельных ранениях и при полостных операциях [124].

В условиях снижения функции свертывающей системы крови эффективным препаратом для местного применения является поликапран [125]. Этот препарат представляет собой окисленную оксидом азота целлюлозу, модифицированную эписилон-аминокапроновой кислотой.

Желатин в сочетании с сухой плазмой, глюкозой и антибиотиками предложен в препарате (порошок) желпластан, обладающем прокоагулянтными и адгезивными свойствами [126]. Желатиновые губки спонгостан, жельфом, геласпон, гемосепт имеют однородную пористую структуру, изготавливаются из высушенной и очищенной желатиновой пены [127]. В эксперименте была продемонстрирована эффективность совместного применения жельфома и фибринового клея при лапароскопической нефрэктомии [128]. Показана возможность успешного использования желатиновой губки, пропитанной тромбином при той же операции [129]. Желатиновая губка может с хорошим эффектом применяться в сосудистой [130] и общей хирургии [131]. Предложен также препарат желатиновой ваты с тромбином. Препарат быстро и эффективно останавливает кровотечение, хорошо адгезирует к раневой поверхности, не вызывает аллергических реакций. Для усиления антимикробного эффекта предложено ввести в губку на основе желатина фурацилин и гентамицин [132]. Получена гемостатическая губка,

изготовленная из желатина с добавлением в нее формалина, хлорида кальция и антисептика [133].

Предложено новое растворимое целлюлозное волокно, содержащее фибриноген, тромбин, фактор XIII, которое способно быстро адсорбировать плазму крови и активировать тромбообразование в ране [134].

Перспективным представляется использование гемостатических средств на текстильных носителях [20, 135]. В качестве текстильных носителей используется трикотаж из полимерных текстурированных и хлопковых нитей, из смеси хлопко-вискозных и полиэфирных нитей. Отечественными разработчиками предложен большой выбор гемостатических средств на текстильных носителях: колетекс, активтекс, гемотекс. Салфетка гемотекс состоит из двух слоев — атравматического и гемостатического (перфорированное трикотажное кругловязаное полотно с иммобилизованными на нем солями двухвалентного железа) и адсорбирующего слоя — нетканого холстопрощивного хлопковискозного полотна [30]. Гемостатик активтекс содержит эписилон-аминокапроновую кислоту, иммобилизованную на текстильном носителе. Гемостатик активтекс АКФ, содержащий эписилон-аминокапроновую кислоту и фурагин, представляет собой пропитанную специальным биосовместимым полимером и лекарственным веществом текстильную основу. При смачивании полимер образует гель, при контакте которого с раной начинается равномерное и постепенное поступление лекарственного вещества. Данная лекарственная форма обладает гемостатическим и антимикробным действием. Аналогичным по строению и по свойствам является активтекс Фгем, содержащий феррарил и фурагин [136].

Суммируя изложенное, следует отметить, что в настоящее время известно много препаратов и их комбинаций, обладающих гемостатической активностью при местной аппликации. Однако все они имеют определенные ограничения при использовании в различных клинических ситуациях. Кроме того, их специфическая фармакологическая активность изучалась в разных условиях: у различного контингента больных, на различных экспериментальных моделях, на разных органах и тканях. На наш взгляд, наряду с поиском новых гемостатических средств и их композиций необходимо в условиях эксперимента проводить сравнительную оценку как новых, так и уже существующих гемостатиков на одной экспериментальной модели. Это позволит яснее представить силу и характер действия новых и уже имеющихся препаратов, а также указать дальнейшее направление поиска более эффективных гемостатических средств местного действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. Ф. Крылов, Е. Г. Изюмов, М. Т. Гасанов, *Международный сборник научных трудов V научно-практической конференции по созданию и апробации новых лекарственных средств "Лекарства человеку"*, Каунас (1997).
2. Д. А. Харкевич, *Фармакология*, ГЭОТАР МЕДИЦИНА, Москва (1999).
3. A. Repici, *Dig. Liver. Dis.*, **34**(5), 349 – 355 (2002).

4. D. Corley, J. Cello, W. Adkisson, et al., *Gastroenterology*, **120**, 946 – 954 (2001).
5. А. А. Щеголев, О. А. Аль-Сабунчи, В. В. Гвоздик, О. С. Матушкова, *Хирургия*, **6(2)**, 9 – 11 (2004).
6. С. Летаген, *Гемостаз и геморрагические заболевания*, пер. с англ. Аир-Арт, Москва (2004), сс. 36 – 41.
7. S. Lethagen, *Ann. Hematol.*, **69(4)**, 173 – 180 (1994).
8. Г. Е. Батрак, *Фармакология*, Вища школа, Киев (1981), сс. 68 – 72.
9. H. Blum and C. Meyenberger, *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.*, No 51 – 52, 1532 – 1533 (1995).
10. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства. Пособие для врачей*, Т. 2, Новая волна, Москва (2001), сс. 135 – 136.
11. А. Г. Муляр, *Автореф. дисс. докт. мед. наук*, Москва (1995).
12. В. А. Макаров, *Фармакол. и токсикол.*, **4**, 9 – 13 (1989).
13. О. Г. Зейтагов, Р. В. Ушаков, Т. В. Ушакова и др., *Экстремальная стоматология*, **3**, 28 – 29 (2003).
14. Д. Х. Бэйли, Д. Е. Фишер, *Клиническая стоматология*, **2**, 34 – 42 (2004).
15. J. R. Davis, K. K. Steinbronn, A. R. Graham, et al., *Am. J. Clin. Pathol.*, **82**, 332 – 335 (1984).
16. A. Bhagwat, S. Save, S. Burli, and S. Karki, *Indian J. Pathol. Microbiol.*, **44**, 431 – 433 (2001).
17. А. Ю. Парфенов, *Здравоохранение и медицинская техника*, **8**, 32 – 33 (2005).
18. Ф. Д. Шиффман, *Патофизиология крови*, Невский диалект, Москва – Санкт-Петербург (2000).
19. Ю. П. Кашперский, *Автореф. дис ... канд. мед. наук*, Москва (1993).
20. В. В. Киркин, *Автореф. дис ... канд. мед. наук*, Москва (2000).
21. З. С. Баркаган, А. П. Момот, *Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза*, Ньюдиамед, Москва (2001), сс. 73 – 89.
22. L. Morgenstern, *Surg. Gynecol. Obstet.*, **145**, 525 – 528 (1977).
23. K. J. Smith, H. G. Skelton, T. L. Barrett, et al., *J. Am. Acad. Dermatol.*, **34**, 434 – 438 (1996).
24. В. Т. Апоян, *Экспериментальная клиническая медицина*, **3**, 306 – 309 (1987).
25. D. Coin, J. Horton, and L. Vuja, *Am. J. Surg.*, **145**, 256 – 259 (1983).
26. B. C. Adelman-Grill and K. Otto, *Arzneimittelforschung*, **37**, 802 – 805 (1987).
27. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства. Пособие для врачей*, Т. 1, Новая волна, Москва (2001), сс. 135 – 136.
28. E. Solheim, E. Pinholt, G. Bang, and E. Sudmann, *J. Biomed. Mater. Res.*, **26**, 791 – 800 (1992).
29. А. А. Адамян, Р. Г. Мурадян, И. А. Чекмарева и др., *Бюлл. эксп. биологии и медицины*, 529 – 531 (1995).
30. Г. Г. Белозерская, В. А. Макаров, Л. С. Малыгина и др., *Сборник тезисов 2-го съезда Российского научного общества фармакологов “Фундаментальные проблемы фармакологии”*, Москва (2003), Т. 1, с. 65.
31. Л. П. Истранов, Е. В. Истранова, С. Е. Курдюмов и др., Патент РФ 2034572 (1995), *Бюл. изобрет.*, № 13 (1995).
32. В. А. Оридорога, Т. В. Медведева, Патент RU 2146264, (2000), *Бюл. изобрет.*, № 7 (2000).
33. J. Rysava, L. Masova, J. Dyr, et al., *Cas. Lek Cesk.*, **141**, 50 – 53 (2002).
34. R. Stiluehl, I. Uitmor, and E. Schjferstejn, Патент RU 2136319 (1999), *Бюл. изобрет.*, № 25 (1999).
35. K. Kothbauer, G. Jallo, J. Siffert, et al., *J. Neurosurg.*, **3**, 503 – 506 (2001).
36. J. Sharma, M. Malhotra, and P. Pundir, *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, **3**, 271 – 275 (2003).
37. Т. Т. Даурова, С. Д. Андреев, *Клиническая хирургия*, **1**, 5 – 7 (1981).
38. K. Taniguchi, I. Kohno, R. Tanabe, et al., Патент EP 1269951 A1 (2001).
39. S. M. Pendharkar, Патент EP 1424085 A1 (2004).
40. J. Guo, D. Looney, G. Zhang, and A. German, Патент EP 1378255 A2 (2003).
41. А. Н. Северцев, Е. И. Брехов, Н. П. Миронов и др., *Кремлёвск. мед.*, **1**, 35 – 37 (2000).
42. А. Н. Северцев, Е. И. Брехов, Н. П. Миронов и др., *Хирург. им. Пирогова*, **1**, 86 – 90 (2001).
43. К. Е. Скрябин, Е. А. Вихорева, В. П. Варламов, *Хитин и хитозан. Получение, свойства и применение*, Наука, Москва (2002).
44. А. А. Адамян, С. В. Добыш, Л. Е. Климчук и др., *Хирург. им. Пирогова*, **12**, 10 – 14 (2004).
45. H. C. Segal, B. J. Hunt, and K. Gilding, *J. Biomater. Appl.*, **3**, 249 – 257 (1998).
46. И. М. Савицкая, Ю. А. Фурманов, *Клиническая хирургия*, **1**, 17 – 19 (1989).
47. А. Адамян, П. Кашперский, В. А. Макаров, *Хирургия*, **2**, 47 – 51 (1994).
48. A. Curnier and S. Choudhary, *Ann. Plast. Surg.*, **2**, 211 – 214 (2002).
49. N. J. Henderson, P. J. Crawford, and B. C. Reeves, *Br. Dent. J.*, **4**, 187 – 190 (1998).
50. M. Ingram, T. A. Wright, and C. J. Ingoldby, *J. R. Coll Surg. Edinb.*, **5**, 308 – 309 (1998).
51. R. B. Davey, A. L. Sparnon, and W. Byard, *Burns.*, **4**, 393 – 398 (2000).
52. Ю. П. Кашперский, В. А. Вишнеvский, *Материалы II междунароной конференции “Современные подходы к разработке и клиническому применению эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантантов”*, Москва (1995), сс. 80 – 82.
53. Y. Momota, Y. Miyamoto, K. Ishikawa, et al., *J. Biomed. Mater. Res.*, **5**, 542 – 547 (2002).
54. D. J. Cole, R. J. Connolly, M. W. Chan, et al., *Surgery*, **3**, 510 – 517 (1999).
55. S. Ramakumar, W. W. Roberts, O. E. Fugita, et al., *J. Endourol.*, **7**, 489 – 494 (2002).
56. S. W. Shalaby, Патент US 2005 / 0042197 A1 (2005), USA 2005w08.
57. A. Charters, *Accid. Emerg. Nurs.*, **8**, 223 – 227 (2000).
58. M. Kaplan, S. Bozkurt, M. S. Kut, et al., *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, **2**, 167 – 172 (2004).
59. F. A. Al-Belasy and M. Z. Amer, *J. Oral. Maxillofac. Surg.*, **12**, 1405 – 1409 (2003).
60. Ю. А. Савина, Н. В. Сироткин, Н. Ф. Левечева, *Химическая промышленность*, **80(12)**, 47 – 52 (2003).
61. B. M. Achauer, K. S. Black, D. M. Grosmark, and T. F. Hayamizu, *J. Microsurg.*, **3**, 242 – 247 (1982).
62. T. Uchida, N. Shinya, H. Kaetsu, et al., Патент EP 1563856 A1 (2005).
63. А. А. Струкова, *Биохимия*, **66**, 14 – 27 (2001).
64. А. В. Данилов, А. А. Горбунов, Л. В. Кузнецова, *Вестник офтальмологии*, **4**, 36 – 39 (1990).
65. M. Vrsansky, J. Mad'aric, I. Vulev, et al., *Rozhl. Chir.*, **10**, 505 – 509 (2002).
66. M. Marjanovic, *Vojnosanit Pregl.*, **4**, 389 – 392 (2002).
67. Г. Дональд, К. Рейчл, Ш. Нариндер и др., Патент РФ RU 99106523 (2001), *Бюл. изобрет.*, № 1 (2001).
68. W. Jorgen, Патент WO 03 / 055531 A2 (2003).
69. E. C. Cohen, Патент US 2002 / 0169476 A1 (2002), USA 2002w46.
70. P. Coelho, P. Kingsley, J. Brausch, et al., Патент US 6472162 B1 (2002), USP 2002w44.
71. J. J. Prior and D. G. Wallace, Патент US 6280727 B1 (2001), Official gazette of US patent, 1249 (4), p. 3872 (2001).
72. K. Schankereli, Патент US 2004 / 0052850 A1 (2004), USA 2004w12.
73. T. Uchida, N. Shinya, H. Kaetsu, et al., Патент EP 1563856 1A1 (2005).
74. M. J. MacPhee, Патент WO 2004 / 024195 (2004).
75. U. Takanori, S. Norico, and K. Hiroshi, Патент WO 2004 / 064878 (2004).

76. M. J. MacPhee, W. H. Drohan, D. Beall, et al., Патент US 6762336 B1 (2004), USP 2004w48.
77. С. Баркаган, Л. П. Цыпкина, И. Б. Лалмыкова и др., *Диагностика нарушений гемостаза с помощью змеиных ядов*, Министерство здравоохранения СССР, Москва (1988), с. 5.
78. Л. А. Смирнов, Е. Е. Максимилия, *Реценз.*, **3(23)**, 97 – 104 (2002).
79. Г. Г. Ахаладзе, *Консилиум-Медикум*, **6**, 320 – 322 (2002).
80. T. B. Reese, T. S. Maxey, and I. L. Kron, *Am. J. Surg.*, **182**, 40 – 44 (2001).
81. K. Cochrum and S. Jemtrud, Патент US 2003|0175327 A1 (2003), USA 2003w38.
82. M. Brennan, *Blood Rev.*, **5**, 240 – 244 (1991).
83. S. M. Pendharkar and A. J. Gorman, Патент US 2005 / 0037051 A1 (2005), USA 2005w07.
84. U. E. Hedner, E. H. Ostergaard, and M. W. Edwards, Патент US 2002 / 0192271 A1 (2002), USA 2002w51.
85. Y. Jo and A. Motonori, Патент US 2002 / 0156498 (2002).
86. М. Т. Гасанов, А. Е. Муляр, С. Д. Арутюнов и др., *Фарма-тека*, **5(41)**, 14 – 17 (2000).
87. J. Voethius, Патент WO 02 / 24239 A1(2002).
88. M. S. Read, R. E. Reddick, and A. P. Bode, Патент EP 1 338 648 A1 (2003).
89. Y. Ozogul, A. Baykal, D. Onat, et al., *Am. J. Surg.*, **2**, 137 – 141 (1998).
90. K. Ghosh, S. Shetty, F. Jijina, and D. Mohanty, *Haemophilia*, **1**, 58 – 62 (2004).
91. J. H. Levy, *J. Cardiothorac. Vase. Anesth.*, **4**, 6 – 11 (1999).
92. M. K. Urban, J. Beckman, M. Gordon, et al., *Spine*, **10**, 1152 – 1156 (2001).
93. D. Giromini and T. Tzonos, *Fortschr. Med.*, **29**, 1153 – 1156 (1981).
94. A. Dalmau, A. Sabate, F. Acosta, et al. *Anesth. Analg.*, **1**, 29 – 34 (2000).
95. G. Carter, A. Goss, J. Lloyd, and R. Tocchetti, *J. Oral. Maxillo-fac. Surg.*, **12**, 1432 – 1435 (2003).
96. Р. К. Абоянц, Л. П. Истранов, В. А. Макаров и др., *Материалы III Российского национального конгресса "Человек и лекарство"*, Москва (1996), с. 5.
97. K. Nishimoto, K. Yamamura, F. Fukase, et al., *J. Infect. Chemo-ther.*, **2**, 101 – 104 (2004).
98. R. Stendel, L. Scheurer, K. Schlatterer, et al., *Anticancer. Res.*, **2**, 631 – 638 (2004).
99. S. J. Parker, D. Brown, P. F. Hill, and P. E. Watkins, *Eur. J. Surg.*, **6**, 609 – 614 (1999).
100. H. Lippert and H. Wolff, *Zentralbl. Chir.*, **115**, 1175 – 1180 (1990).
101. L. Vukouril and J. Bedrna, *Rozhl. Chir.*, **75**, 216 – 218 (1996).
102. О. Г. Скипенко, Г. А. Шатверян, А. А. Мовчун, А. К. Ерамишанцев, *Хирургия*, **1**, 11 – 14 (1998).
103. Х. А. Акилов, А. В. Девиатов, В. А. Ибадови и др., *Вестн. хир. им. И. И. Грекова*, **160**, 87 – 89 (2001).
104. D. Lorenz and J. Scheele, *Z. Exp. Chir. Transplant. Kunstliche. Organs*, **23**, 93 – 94 (1990).
105. В. А. Горский, А. М. Суходулов, *Тез. докл. 1-й Всероссийской конференции "Новые технологии в хирургии"*, Уфа (1998), сс. 53 – 54.
106. M. Reddy, A. Schoggl, B. Reddy, et al., *Acta Neurochir. (Wien)*, **144**, 265 – 269 (2002).
107. J. Y. Lee, H. Ebel, M. Friese, et al., *Minim. Invasive Neuro-surg.*, **46**, 106 – 109 (2003).
108. H. Tsukui, E. Koh, S. Yokoyama, and M. Ogawa, *Kyobu Geka.*, **55**, 887 – 890 (2002).
109. H. Osada, H. Tanaka, T. K. Fujii, et al., *J. Int. Med. Res.*, **27**, 247 – 252 (1999).
110. H. Osada, M. Minai, T. Yoshida, and K. Satoh, *J. Int. Med. Res.*, **27**, 242 – 246 (1999).
111. M. Czerny, T. Fleck, A. Salat, et al., *Ann. Thorac. Surg.*, **3**, 1028 – 1032 (2004).
112. M. Czerny, H. Baumer, J. Kilo, et al., *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, **17**, 737 – 742 (2000).
113. В. Б. Казимировская, М. Н. Левина, *Тез. докл. VI Всесоюз. съезда фармакологов*, Ташкент (1988), с. 155.
114. Ф. А. Саркисян, С. А. Карапетян, Ю. Я. Чурсина, Д. Ц. Погосян, *Применение полимеров и других веществ в медицине*, Ереван (1986), сс. 54 – 58.
115. П. Н. Зубарев, М. И. Лыткин, М. В. Елифанов (ред.), *Общая хирургия*, СпецЛит, Санкт-Петербург (2004), сс. 101 – 117.
116. В. А. Попов, *Физиологические основы военно-полевой хирургии*, Элби-СПб, Санкт-Петербург (2003), сс. 25 – 46.
117. О. Н. Скрябин, А. П. Карицкий, *Клиническая медицина*, **73**, 90 – 91 (1995).
118. В. I. Dunaivtser, E. A. Gulunian, K. V. Lalaev, and V. M. Manukian, *Vestn. Otorinolaringol.*, **5**, 71 – 73 (1987).
119. О. И. Соболева, З. Д. Федорова, А. Федоров, Т. М. Ханина, *Стоматология*, **68**, 30 – 32 (1989).
120. А. А. Алиев, Ф. Ф. Агаев, Ф. А. Меджидови и др., *Проблемы туберкулеза*, **1**, 47 – 50 (1990).
121. А. С. Девиатов, С. А. Калашников, Е. М. Прокофьев, *Вестн. хир. им. И. И. Грекова*, **150**, 51 – 53 (1993).
122. А. С. Девиатов, П. А. Понкратов, А. И. Суханов, В. И. Рыбачук, *Клиническая хирургия*, **1**, 60 – 62 (1994).
123. А. А. Курыгин, М. В. Гринев, О. Н. Скрябин и др., *Вестн. хир. им. И. И. Грекова*, **154**, 91 – 95 (1995).
124. В. А. Попов, *Физиологические основы военно-полевой хирургии*, Элби-СПб, Санкт-Петербург (2003).
125. Э. М. Мельниченко, Н. И. Петрович, *Новое в стоматологии*, **1**, 8 – 11 (2000).
126. Г. А. Асоян, В. С. Богданов, В. А. Кутимов, Патент RU 2067 447 (1996), *Бюл. изобрет.*, № 28 (1996).
127. Г. И. Воробьев, Л. А. Благодарный, *Русс. мед. журн.*, **3 – 4**, 77 – 80 (2001).
128. R. Patel, R. P. Caruso, S. Taneja, and M. Stifelman, *J. Endourol.*, **9**, 799 – 804 (2003).
129. J. B. Bak, A. Singh, and B. Shekarriz, *J. Urol.*, **2**, 780 – 782 (2004).
130. F. Castaneda, J. L. Swischuk, H. B. Smouse, and T. Brady, *J. Vasc. Interv. Radiol.*, **12**, 1517 – 1523 (2003).
131. H. W. Sung, D. M. Huang, W. H. Chang, et al., *J. Biomed. Mater. Res.*, **4**, 520 – 530 (1999).
132. М. А. Дембо, Е. А. Селиванов, Э. Я. Ламбакахар, Патент RU 2198684 (2003), *Бюл. изобрет.*, № 5 (2003).
133. Е. А. Селиванов, М. А. Дембо, Э. Я. Ламбакахар, Патент RU 2033149 (1995), *Бюл. изобрет.*, № 11 (1995).
134. J. Yoshio, A. Motonori, T. Koji, et al., Патент EP 1172115A1 (2002).
135. А. Н. Киреев, *Автореф. дисс. канд. мед. наук*, Москва (2005).
136. К. Л. Максимова, *Неотложная терапия*, **3 – 4**, 95 – 98 (2002).

Поступила 09.03.06

LOCAL HEMOSTATICS (A REVIEW)

G. G. Belozerskaya, V. A. Makarov, E. A. Zhidkov, L. S. Malikhina, O. A. Sergeeva, A. A. Ter-Arutyunants, and L. V. Makarova

Hematological Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

Information about the hemostatic agents of local action, which are most widely used in some of the world leading countries, is summarized. Mechanisms of the haemostatic action of various local hemostatics are considered and possible variants of their combinations in particular ready-to-use drugs are presented.