

Е. И. ЧАЗОВ, К. М. ЛАКИН

АНТИ-

6152

4-140

**КОАГУЛЯНТЫ
И ФИБРИНО-
ЛИТИЧЕСКИЕ
СРЕДСТВА**

615.2

4149

Е. И. ЧАЗОВ, К. М. ЛАКИН

**АНТИ-
КОАГУЛЯНТЫ
И ФИБРИНО-
ЛИТИЧЕСКИЕ
СРЕДСТВА**



Москва. «Медицина». 1977

УДК 615.273.53+615.273.55

Антикоагулянты и фибринолитические средства. ЧАЗОВ Е. П., ЛАКИН К. М. М., «Медицина», 1977, 312 с., илл.

В монографии дана подробная характеристика различных групп антикоагулянтов, их фармакокинетика, фармакодинамика, основные аспекты медицинского применения, побочные действия. Отдельно представлены антагонисты антикоагулянтов. Большой раздел посвящен фибринолитическим средствам, приведена их классификация, изложен механизм действия на фибринолиз и другие функции организма. Описаны ингибиторы фибринолиза. Монография рассчитана на фармакологов и клиницистов различного профиля.

В книге 33 рис., 8 табл., библиография 503 названия.

Anticoagulants and fibrinolytics. CHAZOV E. I. and LAKIN K. M. Medicine, 1977, p. ill.

This book gives detailed characteristics of different groups of anticoagulants, their pharmacokinetics, pharmacodynamics, main aspects of medical use, side effects. Anticoagulant antagonists are presented separately. A large part of the book is devoted to fibrinolytics, their classification, mechanism of their effect on fibrinolysis and some other functions of the body. Fibrinolysis inhibitors are described. The book is intended for pharmacologists and clinicians working in different fields of medicine. There are 33 illustrations and bibliography of 503 articles.

Ч $\frac{50900-226}{039(01)-77}$ 94-77

© Издательство «Медицина». Москва. 1977

ВВЕДЕНИЕ

История клинической медицины хранит различного рода сведения о создании и внедрении новых лекарств. Одни из них быстро и прочно входили в повседневную практику врачей, так как их эффективность была весьма наглядна и доказательна (антибиотики, многие нейролептики и др.). Другие средства постигала горькая участь.

За стремительным взлетом и кажущимся блестящим результатом лечения больных приходило разочарование и сомнение в эффективности многих препаратов. Эти, если можно так выразиться, «препараты года» капусти в Лету, и только опубликованные статьи напоминают нам о поспешности выводов некоторых авторов. Список таких препаратов велик. Сюда можно отнести целый ряд «коронаро-расширяющих» препаратов (ампливикс, келлин и др.), препаратов для лечения язвенной болезни, онкологических заболеваний и т. д.

Забвение этих препаратов и методов лечения ими, связанное с отсутствием лечебного эффекта, в значительной степени было обусловлено недостаточным патогенетическим обоснованием подобной терапии.

Сегодня трудно говорить о радикальном лечении атеросклероза линетолом, диоспином и др., так как еще не известны основные механизмы этого заболевания. Трудности лечения «спазма» сосудов сердца также обусловлены в значительной степени тем, что ясного представления об этом патологическом состоянии пока еще нет.

Воздействие антикоагулянтов и фибринолитических веществ на механизм образования тромбов не вызывает сомнений. Если уменьшить содержание в крови факторов, способствующих свертыванию крови, с помощью антикоа-

гулянтов, то возможность выпадения нитей фибрина, а вместе с тем и возможность образования тромба значительно уменьшается. Так же патогенетически обосновано и применение фибринолитических лекарственных веществ.

Способствуя разрушению нитей фибрина с помощью подобных препаратов, можно воздействовать на основное звено образования тромба — фибрин и в итоге предупредить тромбообразование или даже вызвать рассасывание тромба. Последнее возможно лишь в ранние сроки образования сгустка.

Несмотря на кажущуюся простоту, и сегодня на многочисленных конференциях, симпозиумах, конгрессах продолжают обсуждать эффективность и целесообразность использования этих препаратов. Несмотря на длительное применение указанных методов профилактики и лечения, мнение практического врача о них еще не сформировалось полностью. Пока нет достаточно четких границ показаний к терапии антикоагулянтными и фибринолитическими средствами, отсутствуют точные рекомендации в отношении их доз и длительности лечения.

По-видимому, это можно объяснить двумя положениями. Первое вытекает из мультифакторности образования тромба. В его возникновении могут играть важную роль многие факторы, а именно состояние стенки сосуда, скорость кровотока, содержание коагулирующих факторов, состояние противосвертывающих механизмов, клеточного звена гемостаза и др. Пока трудно сказать, какой из этих компонентов имеет основное значение в возникновении тромба в каждом отдельном случае.

Судить об общей тенденции изменений факторов свертывания крови и противосвертывающих механизмов можно лишь косвенно. Однако, как показывают наблюдения, общие тенденции в состоянии биохимических показателей тромбообразующих свойств крови не всегда отражают характер местных изменений в той или иной области сосудов. Изменения стенки сосуда, состояния местного кровообращения и даже нарушение коагулирующих и фибринолитических свойств крови в области образования тромба могут происходить при вполне удовлетворительных показателях общего гомеостаза.

При воздействии на один из факторов возникновения тромбоза нельзя быть уверенными в том, что лечение будет направлено на основной механизм, определяющий в

местных условиях образование тромба. Кроме того, нельзя сводить всю проблему тромбозов только к биохимическим изменениям. Важную роль могут играть местные изменения сосуда, его поверхности, электрического потенциала, местные нарушения кровообращения и др.

В этих условиях терапия антикоагулянтами и фибринолитическими средствами резко уменьшает потенциальную возможность образования тромбоза, выключая ряд звеньев патогенеза его возникновения. В большинстве случаев уменьшение содержания факторов свертывания или разрушение фибрина создает условия для предупреждения или лизиса тромба.

Второе положение, которое следует учитывать в оценке действия антикоагулянтных и фибринолитических препаратов, заключается в сложности доказательства их эффективности. Кроме того, много различных моментов ограничивают действие антикоагулянтных и фибринолитических веществ и тем самым уменьшают их эффект. Одним из таких моментов можно считать время существования тромба. Организация тромба, необратимые изменения фибрина приводят к тому, что ни антикоагулянты, ни фибринолитические препараты не оказывают влияния на тромб.

Существуют и другие теоретически обоснованные ограничения действия этих веществ.

В последние годы произошли большие изменения в представлениях о регуляции гемостаза. Получены новые антикоагулянты и фибринолитические средства, изменились схемы лечения. Практическому врачу нелегко разобраться в массе рекомендаций, предложений и правильно оценить результаты дискуссий. Нередко трудно определить критерии, по которым назначают тот или иной препарат, показатели эффективности этого препарата, дозы и длительность его назначения и, наконец, разобраться в сложных изменениях свертывающих и фибринолитических свойств крови в процессе лечения.

Терапия антикоагулянтами и фибринолитическими препаратами требует от врача вдумчивого и внимательного подхода к каждому больному. Многие неудачи связаны с шаблонным подходом к назначению этих лекарственных средств. Индивидуальные назначения с учетом всех особенностей организма больного и в первую очередь состояния свертывающих и фибринолитических свойств его крови в значительной степени определяют успех лечения этими средствами. Основу диагностического мышления и вра-

чевания должны составлять научная методология, точное знание механизмов развития патологического процесса и механизмов действия лекарственных веществ.

По этому вопросу в последнее время опубликована особенно большая литература. Появились новые сведения о лекарственных средствах для регуляции гемостаза, профилактики и лечения тромбоэмболических заболеваний. Значительная часть этой информации не вошла в ранее опубликованные руководства, а зарубежные монографии по отдельным группам веществ не всегда доступны широкому кругу врачей нашей страны. В связи с этим назрела необходимость обобщить сведения об антикоагулянтах и фибринолитических средствах в соответствии с современными достижениями в изучении гемостаза.

В настоящей монографии сделана попытка кратко сопоставить современные представления по фармакологии антикоагулянтов, фибринолитических веществ и их антагонистов с возможностью клинического применения, эффективности в профилактике и лечении тромбоэмболических заболеваний. Наряду с препаратами, прочно вошедшими в практическую медицину, целесообразно оценить и те группы веществ, которые еще только разрабатываются, но перспективны для дальнейшего развития фармакологической регуляции гемостаза. Данные разделы монографии могут представить особый интерес для исследователей, ведущих направленный поиск новых средств в этой области экспериментальной и клинической фармакологии.

Мы не ставили задачей изложить сведения о механизме свертывания крови. Они хорошо освещены в ранее опубликованных руководствах отечественных и зарубежных исследователей.

Основное внимание авторы настоящей монографии уделили свойствам и методам применения фармакологических веществ, регулирующих названную функцию. Огромное число публикаций (несколько тысяч) и ограниченный объем книги заставили сделать выборочные ссылки на работы, опубликованные в разное время, и исследования определенных препаратов антикоагулянтного и фибринолитического действия.

АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Понятие «антикоагулянты» в прикладном смысле включает лекарственные вещества, снижающие свертывание крови. Название этой группы лекарственных средств произошло от термина «Anticoagulantia» (anti — по-гречески «против», coagulans, coagulantis — латинский корень, означающий «способствующий или вызывающий свертывание»).

Антикоагулянты применяются в основном в экспериментальной и клинической медицине для профилактики тромбов, тромбоэмболических осложнений, а также для быстрого прекращения развития и роста тромбов, когда они уже возникли. В последнем случае создаются условия для растворения фибринового сгустка за счет эндогенных или вводимых извне фибринолитических ферментов, а также, как показал Б. А. Кудряшов (1975), и за счет неферментативного лизиса.

Антикоагулянты разделяют на группы по химической структуре, механизму действия, скорости наступления эффекта и его продолжительности. Деление это не общепринятое, отчасти условное. Для упрощения изложения материала мы также будем придерживаться определенной схемы.

І. АНТИКОАГУЛЯНТЫ ПРЯМОГО БЫСТРОГО ДЕЙСТВИЯ

В данную группу входят гепарин, близкие к нему по структуре и действию гепариноподы, гирудин и близкие к нему по строению и эффекту гирудиноиды. Эти вещества снижают свертываемость крови как в организме, так и при непосредственном взаимодействии их с кровью в пробирке.

В медицинской практике из антикоагулянтов прямого действия наибольшее применение получил гепарин. Мы уделим ему основное внимание и более кратко рассмотрим другие группы антикоагулянтов прямого действия.

Гепарин

Открытие и получение. Наименование «гепарин» произошло от слова «hepar» — печень, из которой сначала он был выделен. Гепарин является физиологическим антикоагулянтом, который вырабатывается в организме человека и животных. Для медицинских целей его получают из тканей убойного скота и затем очищают.

Первые наблюдения противосвертывающего действия гепарина связаны с опытами, проведенными акад. И. П. Павловым. Он отметил, что кровь, прошедшая через сердечно-легочный препарат, долго не свертывается. При выключении легочного круга кровообращения свертывание крови наступало быстрее. На основании этих наблюдений И. П. Павлов еще в 1884 г. высказал предположение, что в легких образуется какое-то противосвертывающее вещество, которое, поступая в кровь, предотвращает или заметно задерживает ее свертывание.

Несколько позднее основоположник ферментативной теории свертывания крови проф. Юрьевского (ныне Тартуский) университета А. А. Шмидт выделил из печени противосвертывающее вещество. Однако открытия И. П. Павлова и А. А. Шмидта не получили дальнейшего развития и не привели к получению очищенного препарата антикоагулянта. Howell (1912) при изучении тромбопластина тканевого происхождения высказал предположение о том, что действующим началом тромбопластина является фосфатид, обладающий свойствами, аналогичными кефалину. Howell предложил своему ученику, студенту медицинского факультета университета Джона Гопкинса, McLean выяснить, связано ли тромбопластическое действие с чистым кефалином или с загрязняющими примесями.

McLean (1916), помимо этого, исследовал тромбопластические свойства фосфатидов, выделенных из печени, мозга, сердца (лецитин, сфингомиелин, куорин). В процессе химической обработки фосфатидов из печени он изолировал фракцию, обладающую выраженным угнетающим действием на свертывание крови. Названные исследовате-

ли уделили большое внимание вновь открытому веществу и вместе со своими сотрудниками приступили к подробному изучению свойств нового антикоагулянта. Изучаемое вещество предупреждало свертывание крови *in vivo* и *in vitro* в минимальных концентрациях в течение нескольких часов. Инъекция антикоагулянта животным не вызывала повышения артериального давления, не изменяла частоты сердечных сокращений или дыхательных движений.

При использованных первоначально методах получения вещество легче всего выделялось из печени, но можно было его получить также из тканей сердца, скелетных мышц, лимфатических узлов и даже из слизистой оболочки матки. Howell и Holt (1918) описали свойства вещества более подробно. Вследствие скопления вещества в печени его называли гепарином.

Howell (1928) усовершенствовал методику получения гепарина и сообщил о его химических свойствах и физиологическом действии. Автор рассматривает гепарин как физиологический антикоагулянт, который можно использовать как лекарственное средство. На основе этих данных был допущен к экспериментальному изучению первый коммерческий препарат. Это позволило ближе подойти к выяснению химической структуры вещества и его физико-химических свойств.

Исключительно успешные исследования в этом направлении были проведены начиная с 30-х годов Jorgens (1946, 1962) в Стокгольме. Полученные сведения позволили ученым в различных странах провести в дальнейшем углубленное изучение нового антикоагулянта и применить его в клинической практике. Обобщенная история открытия и получения гепарина опубликована McLean (1959).

В настоящее время гепарин получают в различных странах в чистом виде из тканей животных и частично дополнительной полусинтетической обработкой. Это заставило еще раз вернуться к уточнению химической структуры вещества, его физиологических и фармакологических свойств. До настоящего времени этот вопрос требует дальнейших специальных исследований и уточнений.

Биологический синтез и физиологическое значение гепарина в организме. Гепарин образуется в базофильных гранулах тучных клеток различных органов и тканей, где и накапливается вместе с гистамином. Гепарин найден у низших животных, у которых не обнаружено тучных клеток.

Определению и количественной оценке гепарина в биологических субстратах способствовало выявление цветных реакций на его структуру. В тканях, содержащих эфиры с высокой относительной молекулярной массой¹, метиленовый синий дает красную метахроматическую окраску. Jorges (1946) повторил эти исследования с гепарином и установил, что гепарин с толуидиновым синим дает фиолетовую окраску.

С помощью гистохимических методов было показано, что гранулы в тучных клетках типа Эриха содержат гепарин, который отсюда переходит в межтканевое пространство и в кровь. Названные клетки получили наименование гепариноцитов. Гранулы этих клеток при взаимодействии с толуидиновым синим дают красную метахроматическую окраску. Эту цветную реакцию широко не используют для химического и гистохимического определения гепарина в тканях и других субстратах.

Многочисленные последующие наблюдения подтвердили роль тучных клеток в биологическом синтезе и депонировании в них гепарина. Это положение подтверждено множеством косвенных и прямых доказательств. Отмечен параллелизм в содержании гепарина в стенках сосудов и числе тучных клеток в них. Из тучных клеток опухолей собак был выделен гепарин, которого там оказалось в 10 раз больше, чем в целой печени этих животных. Многие авторы показали, что гепарин в тучных клетках расположен внутри гранул. Наряду с гепарином в тучных клетках содержится и гистамин.

Ряд исследователей уделили большое внимание характеру связывания основного, легко диффундирующего гистамина и кислого гепарина в тучных клетках. Установлено, что гистамин биологически инактивируется гепарином. В связи с этим можно предположить о наличии связи в тучных клетках между гепарином и гистамином по типу соли. Гепарин и гистамин связываются *in vitro* в соотношениях, близких к тому количественному соотношению, которое отмечено при их экстрагировании из тканей, богатых тучными клетками.

Опыты показали, что связывание значительных количеств гистамина и гепарина происходит лишь при кислой реакции среды, которая не наблюдается в тканях в норме.

¹ Согласно Международной системе единиц (СИ) вместо понятия «молекулярный (атомный) вес» употребляется понятие «относительная молекулярная (атомная) масса».

В тучных клетках, однако, много попов цинка и меди, способных ускорять реакцию. Соединение гистамина с гепарином *in vitro* можно резко повысить с помощью АТФ. Участие этого механизма связи может быть значимо и *in vivo*. В частности, в тучных клетках обнаружена также высокая активность АТФ-азы.

Механизм освобождения гепарина и гистамина из тучных клеток еще недостаточно ясен. Освобождение этих веществ и поступление их в кровь сами по себе имеют важное значение в гемостазе. Гистамин может быть вытеснен из связи с гепарином различными полиаминами, а также основными красителями. Протаминаы, гистоны и полипептиды проникают в клетки и приводят к сдвигу электролитов в них.

Дегранулирование тучных клеток, по мнению ряда авторов, является нормальным физиологическим процессом секреции клеток. Этот процесс могут усиливать гормоны АКТГ, кортизон и тироксин, а также экспериментальная лишемия.

Процесс дегранулирования включает выделение отдельных гранул или агломератов гранул из цитоплазмы. Вне тучных клеток гранулы могут поглощаться макрофагами и фибробластами и в результате лизироваться. Этот лизис, по-видимому, представляет собой протеолиз, который вызывает отрыв протенина гранул от гепарина. В конце концов освобождается аморфное метакроматическое вещество, которое диффундирует через клеточную мембрану в окружающее пространство.

Указанный процесс транспорта расщепленного материала из одной клетки в другую представляет собой клеточную фазу в тканевом обмене гепарина, гистамина и других веществ, содержащихся в гранулах тучных клеток.

Вещества, связывающие тканевый гепарин (гистамин, серотонин и др.), могут быть вытеснены из этого соединения различными другими вводимыми *in vivo* средствами, в том числе антибиотиками (либератор гистамина 48/80, полимиксин Б, дигидрострептомицин и др.). В организме человека и животных тучные клетки являются своеобразными одноклеточными железами соединительной ткани. Они могут синтезировать гепарин, а также откладывать в гранулах парентерально введенный гепарин и гистамин.

Гранулы тучных клеток являются органеллами с активным обменом веществ, которые реагируют на изменение окружающей среды, как внутриклеточные осмометры.

освобождением содержащихся в них веществ. Количество гепарина, степень его полимеризации и сульфирования, а также процесс дегранулирования тучных клеток и секреция содержащихся в них веществ в ответ на различные раздражения подчинены определенным закономерностям, они зависят от возраста, функционального состояния тучных клеток и метаболизма организма в целом. При действии на организм стрессоров система тучные клетки — гепарин отвечает согласованной реакцией, назначением которой является участие в защитных неспецифических реакциях и поддержание равновесия в противоборствующей системе (С. В. Мелешин и др., 1975).

Среди тканевых тучных клеток особое место занимают периваскулярные тучные клетки. Они могут находиться непосредственно под эпителием. Если тучные клетки печени способны выделять свое содержимое не непосредственно в кровотоки, а через лимфатические сосуды, то периваскулярные тучные клетки в состоянии отдавать их гранулярное содержимое непосредственно в кровь. Гепарин является физиологической составной частью крови.

В зависимости от времени проведения исследований, особенностей индивидуума или вида экспериментальных животных и разрешающей способности примененного метода определения различные авторы получили неодинаковые данные о его содержании. Значительные расхождения в опубликованных данных в немалой степени обусловлены различием использованных методов. Химические методы, в частности, не всегда позволяют дифференцировать гепарин от других мукополисахаридов. Физиологические методы определения свободного гепарина с использованием теста свертывания крови не учитывают связанный с белком эндогенный гепарин.

Химическое строение. Физико-химические свойства. Выделив новое вещество с антикоагулянтными свойствами, названное гепарином, исследователи пытались изучить его химическое строение. Еще Howell установил, что гепарин не является фосфатидом, как раньше считали, а представляет собой лишенный фосфора азотсодержащий углеводород, в который входит уроновая кислота (Howell, 1928). Позднее другие исследователи приготовили очищенный гепарин в виде соли брucia и квалифицировали его как кислый полисахарид.

Химическое строение гепарина исследовал Jorgens (1946). Он показал присутствие уроновой кислоты, тексо-

замина и эфира серной кислоты. Гепарин был определен как полиэфир серной кислоты и мукополисахарида с содержанием серы в пределах 11,5—13,5%. Jorges (1946) установил, что аминсахар гепарина является α -глюкозаминном. Другие исследователи установили, что в сложной структуре мукополисахарида серной кислоты часть, приходящаяся на гексуроновую кислоту, является α -глюкуроновой кислотой. Последующее изучение уроновой кислоты в молекуле гепарина показало возможность присутствия других аналогов уроновой кислоты. Методом бумажной хроматографии продуктов дезаминирования и гидролиза природного гепарина показано наличие двух различных уроновых кислот в гепарине, одна из которых может быть кетуроновой кислотой.

Азот глюкозамина в молекуле гепарина не ацетируется, а сульфатируется. Благодаря этому гепарин отличается не только от мукоитипсерной кислоты, но и от всех других мукополисахаридов. В этом классе веществ гепарин занимает особое место. Как показали количественные исследования Wolfson и соавт. (1943), в очищенном гепарине глюкуроновая кислота, глюкозамин и эфир серной кислоты имеют молярное соотношение 2 : 2 : 5.

Первоначально Jorges (1946) полагал, что на каждую единицу дисахарида приходится 2,5 сульфатной группы. В более высокоочищенных образцах гепарина в форме соли брүцина автор обнаружил три сульфатные группы на единицу дисахарида. На основании этого автор полагает, что ранее приготовленные негомогенные образцы состояли из смеси гепарин-ди- и три-сернокислых эфиров. Одна сульфатная группа на единицу дисахарида у азота глюкозамина связана как свободная сульфаматная группа (N-сульфоновая кислота). Положение других сульфатных групп еще не выяснено. По-видимому, они связаны через кислородный мостик гидроксильной группы (O-сульфоновая кислота) глюкозамина и глюкуроновой кислоты. Ацетильные группы глюкуроновой кислоты не эстерифицированы. Считают, что в молекуле гепарина имеется небольшое число внутримолекулярных сульфатных мостиков ($=\text{CH} - \text{NH} - \text{SO}_2 - \text{O} - \text{CH} =$). Имеет ли гепарин неразветвленные или разветвленные цепи молекулы, еще не выяснено. Сообщения в печати по данному вопросу крайне противоречивы.

Jorges (1946) представил полную эмпирическую формулу гепарина. На основе исследования продуктов распада

очищенной натриевой соли гепарина Wolfrom и соавт. (1950) предложили структурную формулу гепарина (рис. 1), которая соответствовала следующему составу: $(C_{24}, H_{31}, O_{35}N_2S_5Na_7)_x$. По данным Jensen и соавт. (1948), число мономеров x должно быть около 13. Это означает, что полимерная молекула гепарина построена приблизительно из 52 единиц моносахарида, а молекулярная масса приблизительно равна 16 000.

В статьях и даже фундаментальных руководствах встречаются некоторые отличия в написании структурной формулы гепарина. Физиологическая активность различных коммерческих препаратов антикоагулянта, их некоторые физико-химические свойства также имеют отклонения. Установлено, что в природе нет гепарина строго определен-

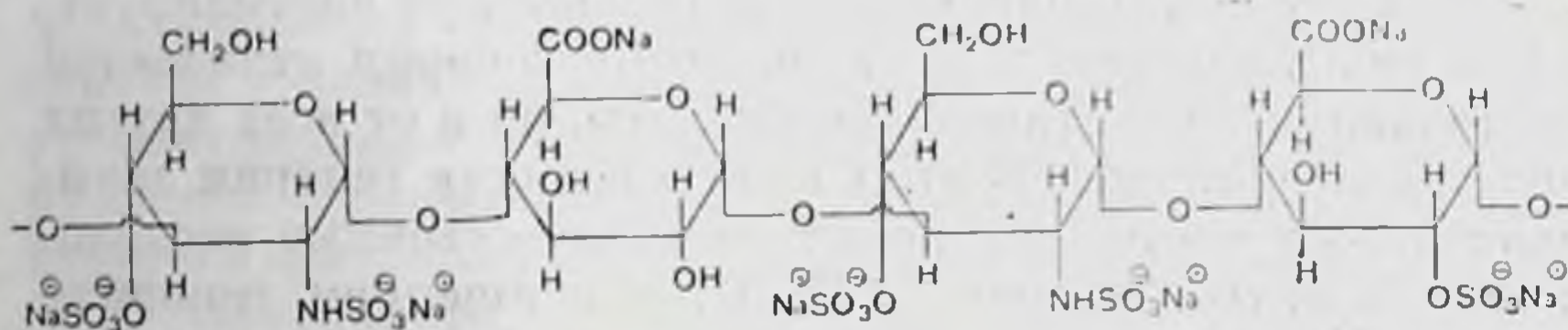


Рис. 1. Химическая структура гепарина (по Wolfrom e. a., 1950).

ного состава, а существует смесь из гепарин-моно-ди- и три-сернистых эфиров. Гепарин, полученный от различных животных, имеет большие различия в биологической активности. Даже в организме одного и того же животного активность гепарина меняется в зависимости от ткани, из которой он изолирован. Не только содержание серы, но и степень полимеризации вносят большие различия в его состав. Для полного выяснения этого вопроса нужны специальные исследования.

По многочисленным данным литературы, гепарин является термостабильным веществом, устойчивым к действию большинства ферментов (мальтаза, эмульсин, диастаза, протеаза) и многих химических агентов (Gastpar, 1965). Как и другие полисахариды, в водных растворах он не образует с солями металлов никаких осадков, за исключением основного ацетата. Он осаждается хлоридом и гидроксидом бария. Щелочные и аммонийные соли гепарина могут осаждаться алкоголем и ацетоном в присутствии электролитов (хлорид натрия и магния), легко растворимы в воде. Плохо растворимы бродин гепарина, бензидингепаринат, кислый гепаринат бария и свинцовые соли гепа-

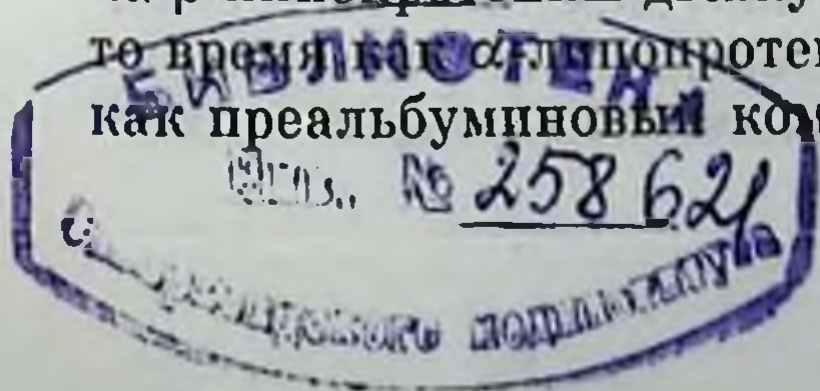
рина. Растворимость бариевой соли гепарина снижается с увеличением степени сульфирования.

С увеличением гидролиза у гепарина возрастает устойчивость к кислому гидролизу. Сульфатные группы затрудняют кислотное расщепление цепочек мукополисахаридов. Самыми чувствительными к гидролизу являются сульфаматные группы гепарина. Они могут, по-видимому, отщепляться без заметной деполимеризации. Эфирные сульфатные группы гидролизуются несколько медленнее. Сульфаматные группы, напротив, стабильны к щелочам. Полное отщепление сульфатных групп не может происходить без укорочения цепи. В молекуле гепарина α -конфигурация гликозидного соединения может дополнительно способствовать стабилизации. Его гликозидные соединения в отличие от щелочных относительно устойчивы.

Высокое содержание серы придает гепарину очень сильный электрический заряд. При содержании серной кислоты до 45% возникает соединение с наибольшей способностью к ионизации в организме. Несмотря на сильную диссоциацию реактивных групп, водные растворы гепарина имеют низкое осмотическое давление в противоположность цитратным и оксалатным растворам.

Гепарин образует с основаниями (толуидиновый синий, азур А, трипановый синий, протамин, гистоны и др.) малодиссоциирующие соединения и теряет свою антикоагулянтную активность, что позволяет использовать некоторые из названных веществ в качестве антагонистов гепарина (см. «Антагонисты антикоагулянтов»).

Гепарин имеет сильное сродство к определенным белкам крови. В кислой среде 1 М гепарина образует с 2 М бычьего альбумина стабильный комплекс. Гепарин может стабилизироваться в результате гидратации молекулы белка. Установлено, что гепарин имеет выраженное сродство к глобулинам. Электрофоретическая подвижность α - и β -глобулинов повышается, оставаясь неизменной у альбумина. Описанные сдвиги в меньшей степени были обусловлены изменениями глобулинов, а большей частью действием гепарина на находящиеся идвигающиеся с глобулинами липопротеины. Они показывают повышенную электрофоретическую подвижность. Под влиянием гепарина β -липопротеины движутся со скоростью α -глобулинов, в то время как α -липопротеины движутся перед альбумином как преальбуминовый компонент. Гепарин при определен-



ных условиях образует комплексное соединение с β -липопротеинами.

При электрофорезе коммерческих препаратов гепарина многие авторы отмечали несколько чаще две фракции. Основная часть вещества двигалась с большей скоростью и соответствовала высокой фармакологической активности. Меньшая часть при электрофорезе двигалась медленнее и менее активно влияла на свертывание крови. Вторая фракция нередко была неомогенной и включала несколько компонентов.

Химическим путем также было выделено несколько фракций коммерческих препаратов гепарина с различными физико-химическими свойствами, в частности оптической активностью. Большей оптической активностью соответствовала большая антикоагулянтная активность (Gastpar, 1965).

Особенности химического состава препаратов гепарина, полученных из различных органов и от разных животных, были связаны с различной величиной полимеризации и сульфирования. Антикоагулянтная активность соответствовала способности к метакромазии толуидинового синего. У фракций с высокой антикоагулянтной активностью достаточно сильно была выражена и метакроматическая способность.

Молекулярная масса различных очищенных препаратов гепарина колеблется от 12 000 до 20 000 (в среднем 16 000—17 000).

Гликозидные соединения гепарина имеют α -конфигурацию (Margbet, Winterstein, 1951; Foster e. a., 1955; Walton, 1955). Они являются правовращающими. Высокоочищенная натриевая соль гепарина, полученная из легких быка, показывает оптическую активность, равную $+65^\circ$, содержание серы 13,8% и активность 130 ед/мг. Коммерческие препараты с меньшим содержанием серы и более низкой антикоагулянтной активностью обладают более слабой правовращающей оптической способностью ($+50^\circ$).

Изменение гепарина в организме. Выделение. Сведения о распределении гепарина в органах и тканях крайне разнообразны, что, по-видимому, также обусловлено неоднотипностью использованных методов, индивидуальными и видовыми отличиями экспериментальных животных и др.

Eiber и соавт. (1958) после внутривенной инъекции антикоагулянта обнаружили наибольшую его концентрацию в печени и легких. По данным, полученным ранее

другими авторами, наибольшие концентрации гепарина встречались в печени и мышцах, хотя тимус, селезенка и легкие животных также содержали сравнительно много вещества. Меньшие количества гепарина найдены в сердце.

В организме человека и животных гепарин подвержен более быстрым изменениям, чем другие мукополисахариды. Антикоагулянт частично разрушается в печени и почках, а частично выделяется неизменным через почки. Его не обнаружили в содержимом кишечника, что говорит против выделения через кишечник (Engelberg, 1959; Engelberg, Brown, 1963).

При изучении судьбы введенного в организм гепарина наряду с выделением через почки отмечены следующие причины, ведущие к снижению его концентрации в крови: отложение в организме, нейтрализация факторами свертывания крови и другими протеинами, инактивирование ферментами.

Разрушение гепарина происходит выделенным из печени и почек ферментом гепариной. Фермент является глобулином и неоднороден. Гепарин в печени могут связывать белки печени, но этот процесс обратим. Одновременно присутствующая в печени гепариная действует необратимо, в результате чего снижается влияние на свертывание крови при неизменной метахроматической активности. Это может говорить о том, что гепариная действует на такие важные для противосвертывающих свойств элементы молекулы, как сульфатные группы. При связывании гепарина белками печени исчезают противосвертывающее влияние на кровь и метахроматическая активность.

По сообщениям различных авторов, почки выделяют неодинаковое количество антикоагулянта. Очевидно, эти результаты связаны с методами определения гепарина. Большинство исследователей определяли гепарин по тесту его действия на свертывание крови. В организме человека и животных значительный процент введенного гепарина претерпевает молекулярные изменения и возникают существенные различия между данными, полученными по тесту физиологического метода и в результате химического определения вещества в моче. Практически невозможно сопоставить введенное количество гепарина с массой данного вещества, определенного химическим путем.

Значительная часть антикоагулянта выделяется в измененном виде (около трети от исходного уровня). Этот менее активный продукт изменения гепарина назван уро-

гепарином (Horn, 1964). Из мочи была выделена также другая фракция мукополисахарида, которая влияла на свертывание крови, но давала положительную метахроматическую реакцию.

Предполагают, что низкомолекулярные составные части гепарина проходят через организм быстро и в неизменном виде. Высокомолекулярные части (например, гепарин-три-сернистый эфир) задерживаются и полностью разрушаются.

Нередко коммерческие препараты гепарина оказываются гетерогенными по своему составу. При анализе коммерческих препаратов гепарина выделили высокоактивную главную фракцию (130 ЕД/мг с содержанием серы, равным 13%) и исследовали выделение ее через почки. Соответствующая фракция урогепарина показала активность, равную 69 ЕД/мг. Молекулярная масса была снижена приблизительно на треть, а содержание серы и азота и оптическая активность остались неизменными (Gastpar, 1965).

Результаты этих исследований позволили сделать вывод, что снижение активности введенного гепарина после выведения из организма обусловлено деполимеризацией высокомолекулярной составной части смеси полисернистого эфира мукополисахарида, а не его десульфированием. Jaques (1954) показал, что под влиянием фермента гепариназы снижение активности антикоагулянта происходит без потери серы и не сопровождается утратой метахроматических свойств.

После внутривенной инъекции гепарина не выделившийся сразу антикоагулянт откладывается большей частью в ретикулоэндотелиальной системе печени, в меньших количествах — в легких, селезенке, паренхиме почек и разрушается ферментами. Неактивные продукты расщепления выделяются с мочой. Через 24 ч после инъекции меченого по ^{35}S гепарина 28% радиоактивности отмечается в печени, 2% — в легких. По данным Eiber и Danishefsky (1958), через 48 ч в этих органах радиоактивность не определяется. При малых и средних дозах инъецированного гепарина в течение первого получаса через почки выделяется 2% радиоактивности меченого антикоагулянта, через 24 ч — 40%, через 48 ч — 60%, через 72 ч — 75—85%, а через 96 ч — 95%. При высоких дозах вещества уже в первые полчаса выделяется более значительная часть радиоактивности. Близкие результаты получили и другие исследователи.

Исследования гепарина у человека позволили заключить, что способность организма к обмену и инактивации гепарина ограничена. Значительная часть очень больших доз гепарина выделяется быстро и в неизменном виде. В дальнейшем выделяются почти исключительно обломки молекулы гепарина, не обладающие антикоагулянтными свойствами.

Влияние гепарина на свертывание крови. В клинической практике гепарин применяют преимущественно внутривенно, реже и менее эффективно — внутримышечно, подкожно (Н. К. Валеико, 1975) или сублингвально. При внутривенном введении действие наступает практически моментально и продолжается в зависимости от дозы от 1 до 6 ч. Незамедлительное действие является большим достоинством антикоагулянта, но кратковременность эффекта требует частых инъекций для длительного лечения. В связи с этим в первые сутки лечения гепарин сочетают с антикоагулянтами длительного непрямого действия. По достижении эффекта гепарин отменяют.

Действие гепарина на свертывание крови можно назвать поливалентным, а сам гепарин — практически универсальным антикоагулянтом. Он оказывает антитромбопластиновое, антипротромбиновое и антитромбиновое влияние, тормозит переход фибриногена в фибрин, снижает ретракцию сгустка, повышает фибринолиз, величину так называемого z-потенциала тромбоцитов, в больших дозах тормозит агрегацию и адгезивность кровяных пластинок, а также эритроцитов. Кроме того, как установлено в работах Б. А. Кудряшова (1960, 1975), Г. В. Андреевко (1967), Е. И. Чазова (1966) и др., гепарин входит в состав физиологической противосвертывающей системы.

Комплексный механизм антикоагулянтного действия выяснен еще не полностью, хотя данному вопросу посвящено очень большое число публикаций. Установлено, что антикоагулянт гепарин может тормозить превращение протромбина в тромбин. Многие авторы объясняют это его антитромбопластинным или антитромбокиназным влиянием. Один и тот же образец гепарина действует на различные тромбокиназы неодинаково. Действие различных препаратов гепарина на одну и ту же тромбокиназу также очень вариабельно. Антитромбопластиновое действие гепарина не параллельно антимикробному. Гепарин образует с тромбокиназой комплекс, который распадается в липидах. Образование тромбoplastина по тесту генерации под

влиянием антикоагулянта замедляется, и при его высоких концентрациях снижается.

O'Brien (1958) показал торможение гепарином IX фактора свертывания крови (кримас-фактор). Douglas (1962) наблюдал снижение под влиянием гепарина потребления фактора VIII (антигемофильный глобулин А) у больных с природным недостатком фактора IX. Другие авторы установили, что гепарин инактивирует фактор V (проакцелерин) и тормозит фактор XII (фактор Хагемана).

Эти исследования подтверждают влияние гепарина на первые фазы свертывания крови и дают повод для новой трактовки этого действия. Превращение протромбина в тромбин и потребление протромбина тесно связаны с активностью тромбопластина и фактора V. При нарушении гепарином образования тромбопластина и снижении активности фактора V следствием является замедление превращения протромбина в тромбин. Протромбин сам по себе, а также комплекс факторов VII (проконвертин) и X (стюарт-прауэр-фактор) *in vivo* и *in vitro* гепарином не изменяется (Niewiarowski и Wegzynwicz, 1960). Активная тромбокиназа, напротив, инактивируется гепарином.

Ранние исследования гепарина показали антитромбинное действие антикоагулянта. Это действие сильнее в присутствии плазмы. Вероятно, оно обусловлено специальным плазматическим фактором, который был обозначен как кофактор, гепаринкомплемент или коингибитор. Гепарин в очищенной системе образует с тромбином легко диссоциирующее, обратимое сложное соединение. Некоторые авторы объясняют это действие сильным отрицательным зарядом антикоагулянта: происходит блокирование в тромбине реагирующих белковых компонентов.

Электрофоретическая подвижность тромбина в присутствии гепарина меняется, что также позволяет заключить об образовании комплекса гепарин — тромбин. Последнее ведет к снижению активности тромбина. Протеолитический фермент тромбин отщепляет от фибриногена, содержащего глютаминовую кислоту, пептид, обозначенный как «фибринопептид». Благодаря этому меняется электрический заряд молекулы фибриногена и возникает возможность полимеризации. Гепарин не только взаимодействует с тромбином, но также действует и на межмолекулярную реакцию полимеризации фибрина, которая ведет к образованию дисульфидных мостиков. Тормозящее влияние на

полимеризацию фибрина отметили многие авторы. Они объясняют это явление электростатическим обменным действием, так как гепарин повышает z-потенциал в растворе фибриногена с низкой ионной силой. Образующийся под влиянием гепарина комплекс гепарин — тромбин имеет более сильный отрицательный заряд, чем чистый тромбин. Благодаря этому его отложение на субстрате фибриногена уменьшается, затрудняется и свертывание замедляется. Комплекс гепарин — тромбин — фибриноген менее подвержен полимеризации.

При добавлении небольшого количества плазмы действие гепарина усиливается во много раз. В плазме предполагают наличие гепаринактивирующего белка. Этот гепарин-кофактор был назван антитромбином II. Гепарин, его кофактор и их комплекс считают сильнодействующими соединениями. Иногда взаимодействие гепарина с тромбином в плазме можно представить следующим образом:

$$\begin{array}{l} \text{Гепарин} + \text{кофактор} \rightleftharpoons \text{комплекс гепарин} - \text{кофактор}; \\ \text{Комплекс гепарин} - \text{кофактор} + \text{тромбин} \rightleftharpoons \text{инактивированный тромбин}. \end{array}$$

Инактивирование тромбина происходит с участием так называемого антитромбина III. Гепарин усиливает сродство антитромбина III к тромбину и за счет этого также ускоряет нейтрализацию тромбина, т. е. каталитически ускоряет реакцию тромбин — антитромбин III. При этом различают два эффекта: ускорение инактивирования тромбина антитромбином III и повышение его потребления гепарином.

В процессе свертывания крови названные свойства гепарина могут изменяться под действием различных причин. В их числе следует назвать появление ингибитора гепарина из тромбоцитов при разрушении последних. Гепарин влияет и на дальнейшие фазы или стадии свертывания крови. В частности, он тормозит ретракцию кровяного сгустка (Г. А. Якуниц, 1966, 1973, 1975). Это действие объясняют стабилизирующим влиянием антикоагулянта на тромбоциты.

Сообщения о действии гепарина на фибринолитическую активность крови противоречивы. Большинство авторов указывают на повышение фибринолиза гепарином, хотя некоторые исследователи оспаривают или даже опровергают данное свойство антикоагулянта. Сопоставить эти данные и вывести какой-то средний показатель невозможно.

но в силу крайнего различия примененных методов. Так, Astrup (1952) в очищенной системе установил торможение фибринолиза гепарином. Halse (1962) нашел, что добавление даже небольших количеств плазмы снижает тормозящее влияние гепарина на фибринолиз и содействует активированию фибринолиза.

Другие авторы привели гистологическое доказательство фибринолитического действия гепарина при экспериментальном тромбозе. Фибринолитическое действие гепарина потенцировалось никотиновой кислотой. Такое действие гепарина оказывает лишь в определенном диапазоне доз. Дальнейшее их увеличение приводит к снижению фибринолитического действия.

Предполагают, что фибринолитическое действие гепарина обусловлено активированием профермента плазминогена в плазмин. Возможно, именно с этим связана повышенная фибринолитическая активность крови при анафилактическом шоке в опытах и на животных, поскольку в этих случаях гепарин поступает из тучных клеток. Под влиянием гепарина может возникать сгусток пной структуры — размягчение тромба. Такой сгусток менее стоек к фибринолитическому действию ферментов и может легче разрушаться. Фибринолиз, вызванный пирогенными препаратами и урокиназой, был усилен гепарином.

Несмотря на кажущуюся противоречивость сообщений о влиянии гепарина на фибринолиз, критический анализ полученных фактов с учетом различий примененных методов и особенностей биологического субстрата все же позволяет склониться к мнению, что данный антикоагулянт, не являясь фибринолитическим препаратом, в определенных условиях и дозах может повышать эту функцию организма, усиливать эффект фибринолитических средств, что крайне важно учитывать в комплексной терапии больного.

Новые данные о судьбе гепарина в кровотоке и механизме его действия на свертывание крови получены Б. А. Кудряшовым с сотр. при разработке гипотезы о противосвертывающей системе организма. Гепарин вступает в комплексные соединения с тромбином, фибриногеном, антиплазмином. Большинство этих комплексов обладает сходными физиологическими свойствами: литическим действием и антикоагулянтной активностью (Б. А. Кудряшов, 1975).

Комплексное соединение фибриногена с гепарином, полученное *in vitro* и *in vivo*, не превращалось в фибрин

в присутствии тромбина. Оно проявляло антикоагулянтную активность и лизировало сгустки фибрина. Изучение природы литического действия комплекса фибриноген — гепарин показало, что этот вид фибринолиза не носит ферментативного характера и проявляется в присутствии ϵ -аминокапроновой кислоты и антиплазмина.

Б. А. Кудряшов (1975) показал, что гепарин может образовывать комплекс и с фактором XIII. Этот комплекс обладает свойствами, аналогичными комплексу фибриноген — гепарин. По мнению автора, комплекс фибриноген — гепарин и другие комплексы гепарина можно охарактеризовать как «физиологические растворители» нестабилизированного фибрина. Они являются естественными гуморальными агентами противосвертывающей системы.

Сказанное в первую очередь относится к эндогенному гепарину, рефлекторно выбрасываемому в циркулирующую кровь в ответ на появление в ней тромбина. Эти сведения представляют несомненный интерес для объяснения возможного дополнительного механизма антикоагулянтного действия гепарина, вводимого в качестве лекарственного средства.

В крови гепарин может образовывать комплексы и с небелковыми веществами. Комплекс тироксин — гепарин также обладает антикоагулянтной и литической активностью. После возбуждения противосвертывающей системы инъекцией тромбина из крови животных выделен комплекс адреналин — гепарин. Этот препарат впоследствии был синтезирован. Он лизирует не стабилизированные фактором XIII сгустки фибрина и не оказывает растворяющего влияния на стабилизированный фибрин. Этот комплекс, по данным Б. А. Кудряшова (1975), проявляет хорошо выраженную антиполимеризационную активность, т. е. блокирует превращение растворимого фибрин-мономера в сгустки агрегата и препятствует фактору XIII стабилизировать агрегат фибрина. В свою очередь адреналин, вступая в комплексное соединение с гепарином, теряет свои специфические свойства. Комплекс адреналин — гепарин защищает от массивного тромбообразования животных, получивших внутривенно летальные дозы тромбина.

Аналогичный комплекс со сходными свойствами гепарин образует с серотонином. Этот комплекс также обладает антикоагулянтной активностью и оказывает литическое действие на нестабилизированный фибрин. Возможно образование и других комплексов гепарина в крови.

Таким образом, в настоящее время механизм действия гепарина на плазменное звено гемостаза представляется еще более сложным и требует дальнейших исследований. При оценке состояния гемостаза, механизма возникновения тромбоэмболических и геморрагических заболеваний, в исследованиях действия лекарственных веществ на эту функцию организма все большее внимание уделяют форменным элементам крови. В механизме антикоагулянтного действия гепарина действие на эти элементы также играет важную роль.

В действии гепарина на форменные элементы крови очень важен его достаточно сильный электрический заряд, что влияет на величину z-потенциала. Здоровый неповрежденный сосуд имеет электрический потенциал, равный нулю. Интима сосудов в отличие от адвентиции заряжена отрицательно. Как правило, началу свертывания крови в сосуде предшествует изменение дзета-потенциала (А. К. Чепуров, 1969; И. Ф. Воронков, 1971, и др.). При повреждении стенки сосуда (травма или другой патологический процесс) заряд интимы может меняться на положительный, благодаря чему наступает клеточная адгезия, агглютинация, а также отложение фибрина на измененной стенке сосуда. Последнее может приводить к образованию пристеночного тромба. В опытах показано, что если на поврежденную интиму нанести отрицательный электрический заряд, то возможность образования пристеночного тромба будет снижена или предотвращена. При нанесении электрического раздражения на кровеносный сосуд тромб возникает у положительного электрода (Г. А. Якунин, 1968, 1975, и др.). Гепарин снижает вероятность возникновения такого тромба.

Адгезия и агглютинация тромбоцитов в значительной степени обусловлены электростатическими силами, действующими между стенкой сосуда, плазмой крови и клеточными элементами. Гепарин повышает дзета-потенциал молекул плазменных белков, особенно фибриногена, тромбина и тромбопластина, благодаря увеличению отрицательного заряда отдельных комплексов молекул. Готовность клеток к адгезии и выпадению фибрина снижается. Недостаток эндогенного гепарина в крови способствует уменьшению дзета-потенциала. Введение антикоагулянта гепарина, по данным ряда авторов, вызывает снижение адгезии и агглютикации кровяных пластинок. По данным В. А. Асоскова (1976), продолжительность жизни тромбо-

цитов под влиянием антикоагулянта не менялась. Эти сведения в литературе довольно разноречивы. В. Д. Рохмистрова (1975) после введения гепарина отметила тромбоцитопенический эффект и повышение их агрегации от доз 1—10 ЕД/мл при исследовании этой функции без применения индукторов.

В наших опытах исследовано влияние гепарина на агрегационную способность тромбоцитов. У здоровых животных снижение агрегации кровяных пластинок наступает лишь при сравнительно высоких дозах антикоагулянта. Менее изучено влияние гепарина на лейкоциты, хотя подобные исследования проводились. Установлено, что фермент пероксидаза лейкоцитов в гепаринизированной крови остается активной дольше, чем в нормальной крови. В опытах на собаках и крысах содержание эозинофилов в крови увеличивалось после инъекции гепарина. Отмечена даже определенная зависимость между вводимой дозой гепарина и числом эозинофилов в крови. Механизм этого действия еще не выяснен. Одни авторы объясняют его мобилизацией эозинофилов из депо, другие тем, что гепарин вызывает блокаду ретикулоэндотелиальной системы с последующим замедлением элиминации эозинофилов из кровотока. Есть сведения, что высокие дозы гепарина снижают содержание базофилов в крови.

При взаимодействии с эритроцитами гепарин при определенных обстоятельствах может адсорбироваться на поверхности этих клеток, что отмечено как *in vitro*, так *in vivo*. Механизм связывания гепарина на поверхности эритроцитов выяснен недостаточно, хотя показано, что здесь не участвуют осмотические процессы. При адсорбции и инактивации гепарина на поверхности эритроцитов происходит не его ферментативное разрушение, а связывание его реактивных групп. Через некоторое время адсорбированный гепарин вновь можно обнаружить в растворе (Gastpar, 1965). В связи с тем что при адсорбировании на поверхности эритроцитов гепарин временно теряет свою антикоагулянтную активность, высказано мнение о связывании его сульфогрупп.

В крови гепарин в малых дозах замедляет скорость оседания эритроцитов, тормозит гемолиз в ответ на введение пчелиного яда. Антигемолитическое действие антикоагулянта дало основание некоторым исследователям использовать этот тест как индикатор его связывания на эритроцитах. Гепарин снижает склонность эритроцитов к склеив-

ванию, агрегации (К. М. Лакин и др., 1975, 1976) и этим может предупреждать тромбообразование и нарушение микроциркуляции. В. С. Савельев и соавт. (1974), Н. П. Александрова (1974) отметили особенно выраженное снижение агрегации эритроцитов при сочетании гепарина с реополиглокином. Если устойчивая агрегация эритроцитов уже наступила, то под влиянием гепарина не происходит немедленного распада агрегатов, хотя они не приклеиваются к стенкам сосуда и не ведут к тромбообразованию. Другие авторы отмечают, что введение гепарина в первые 30 мин после образования эритроцитарных агрегатов может сопровождаться их распадом. Многие авторы связывают это влияние с электрическим зарядом гепарина. Вероятно, гепарин приводит к переносу электрического заряда на поверхность эритроцитов, чем увеличивает стабильность суспензии эритроцитов в крови.

Другие стороны действия гепарина на организм. Токсичность. Влияние гепарина на процесс свертывания крови получило наибольшее практическое применение, но это не единственное фармакологическое свойство гепарина. Большое число исследований посвящено другим проявлениям его действия на организм. Особое место занимает влияние на кровеносные сосуды и артериальное давление. Гепарин обладает сосудорасширяющим действием, в частности действием на венечные сосуды сердца и сосуды почек (В. П. Ряженков, 1961; П. В. Казьмина и др., 1965; Gilbert, Nalefsky, 1949; Perlick, 1964; Gastpar, 1965; и др.). Сосудорасширяющее действие антикоагулянта наблюдали в исследованиях *in vivo* и *in vitro*.

Полагают, что данный эффект основан на антагонизме с адреналином. Инактивирование прессорных аминов может наступать в результате изменения липопротеинов, поскольку сосудистоактивные вещества сыворотки представляют собой комплекс адреналина с липоидами. Наряду с периферическим влиянием на сосуды гепарин имеет и вторую, центральную, точку приложения — действие на сосудодвигательный центр (Perlick, 1964). Гепарин инактивирует сосудистоактивное вещество серотонин. Периферическое и центральное сосудорасширяющее действие может быть одной из причин быстрого улучшения состояния больных инфарктом миокарда, легочной эмболией, страдающих головными болями после сотрясения мозга (Naegeli, Matis, 1953; Matis, 1955).

Сообщения о гипотензивном действии гепарина были опубликованы еще в 30-е годы. Позднее гепарин был успешно применен при артериосклеротическом повышении артериального давления. Исследовано действие гепарина при гипертонии, установлен его гипотензивный эффект. При стационарном лечении (постельный режим и бессолевая диета) нормализация артериального давления наступала в 80% случаев, а в амбулаторных условиях отчетливое снижение артериального давления отмечалось у 65—75% больных. Эффект наступал медленно, через 2—3 нед от начала лечения. Наряду со снижением артериального давления улучшались данные ЭКГ, сосудистого давления сетчатки, функции почек.

Механизм действия гепарина на артериальное давление недостаточно ясен. В опытах на животных показано, что гепарин отчетливо снижал артериальное давление при гипертонии, вызванной введением ДОКСА. У животных с нефрогенной гипертонией не было столь ясной реакции на антикоагулянт. По мнению Gastpar (1965), это могло зависеть от постановки опыта. Во всяком случае считают, что гепарин вмешивается в образование прессорных веществ (ренин — гипертензин) и далее блокирует действие прессорных веществ на периферические рецепторы. При гипертонии чувствительность периферических сосудистых рецепторов к прессорнодействующим веществам повышается. Действие гепарина проявляется только при повышенном артериальном давлении.

Известны и другие объяснения механизма действия гепарина на артериальное давление. После инъекции гепарина наступает освобождение снижающих артериальное давление веществ гистаминоподобного действия, которые можно определить в моче. Согласно другим точкам зрения, изменение артериального давления может быть обусловлено влиянием гепарина на систему гипофиз — кора надпочечников. При этом наступает проходящее снижение функции коры надпочечников и повышение гистаминоподобных, снижающих артериальное давление веществ в крови. Ряд авторов трактует сосудистое действие гепарина как снижение артериального давления, индуцированное через гистаминоподобное действие.

Введение гепарина, особенно в больших дозах, сопровождается временным повышением проницаемости сосудов, которое соответствует степени снижения свертываемости крови. При введении больших доз вещества (1000

ЕД/кг и более) повышается проницаемость сосудов головного мозга, особенно области бугра и аммониева рога, а также сосудов в области глаза. Под влиянием гепарина, в частности, увеличивается выделение флюоресценца в камеру глаза. При местном применении гепарина (офтальмология) отмечено отчетливое снижение внутриглазного давления.

После внутривенного введения гепарина повышается диурез, увеличивается выделение мочевой кислоты, производных пиримидина и ионов натрия, а также уменьшается содержание ионов калия, особенно при длительном применении антикоагулянта. По мнению Perlick (1964), натрийдиуретическое свойство гепарина и гепариноидов основано на торможении образования и активности альдостерона.

Гепарин стимулирует угнетенное дыхание, увеличивая легочную вентиляцию. Это сопровождается улучшением оксигенации артериальной крови. При отеке легких, сопровождающемся резкой одышкой, антикоагулянт, наоборот, урежает дыхание, увеличивая в то же время его глубину (А. И. Бекетов, Д. И. Сапегин, 1968). В опытах показано, что гепарин активно участвует в тканевом обмене веществ. Он является фактором стимуляции адаптационных механизмов организма, оказывает защитное действие при различных вредных внешних воздействиях, таких, как вирусы, токсины, гипоксия и др. (В. П. Казначеев, А. А. Дзинский, 1965, 1968; Ф. Т. Красноперов, 1975). Гепарин выступает как защитный фактор при остром внутрисосудистом гемолизе (Я. И. Выговская, А. В. Воробель, 1975).

Уже на ранних этапах применения гепарина было установлено, что после инъекции антикоагулянта животным с алиментарной липемией наступает полное просветление плазмы и сыворотки. Этот факт подтвердили многие исследователи. Предполагали, что под влиянием гепарина из каких-то предшественников образуется просветляющий фактор. Данный процесс проходит только *in vivo* (*in vitro* он тормозит просветление плазмы) и в нем участвует дополнительный фактор, освобождающийся из тканей. Последний растворим в воде и локализуется в стенке сосудов или капилляров. Этот фактор был выделен, химически идентифицирован и оказался недиализируемым белком, разрушаемым химотрипсином и при нагревании до 65°С в течение 5 мин. Методом электрофореза установлено, что

он относится к α -глобулинам. Просветляющее действие гепарина на липемическую плазму могут снизить антагонисты гепарина протамин-сульфат и полибрин.

Крайне разноречивы взгляды на механизм просветляющего действия. Gastrap (1965) подробно изучил различные точки зрения по данному вопросу. Ряд исследователей считают, что реакция просветления не является химическим превращением трудно эмульгируемых жиров в склонные к эмульгированию фосфатиды, а представляет изменение физического состояния. Некоторые авторы сообщают о дисперсионном эффекте гепарина. Есть указания, что реакция просветления — физико-химический процесс.

Опубликованы сообщения об образовании комплекса гепарин — липопротейн, который в силу низкого поверхностного натяжения растворим в воде. Под влиянием гепарина увеличивается электрофоретическая скорость движения макролипопротейнов. У больных с гипертонией после инъекции гепарина происходил сдвиг в спектре липоидов. Наступало значительное увеличение α -липопротейнов с соответствующим уменьшением β - и γ -фракций.

По данным других исследователей, гепарин вмешивается непосредственно в обмен липоидных веществ. Гепарин способен потенцировать действие освобождающегося из тканей просветляющего фактора. В итоге возникает так называемая активированная гепарином липопротейнлипаза, а гепарин рассматривается как кофактор этого фермента. Липопротейнлипаза катализирует гидролиз нейтральных жиров.

Согласно данной точке зрения гидролиз липопротейнов с помощью липопротейназы является двухстадийным процессом. Сначала происходит образование комплекса фермент-субстрат и только затем — гидролиз. Исчезновение видимой липемии может быть основано на превращении β -липопротейнов с высоким показателем S_f в также же соединения с более низким S_f , при этом наступает снижение триглицеридов и увеличение свободных жирных кислот.

При реакции просветления образуются β -липопротейны низкой молекулярной массы, которые способны проходить через стенку капилляров и диффундировать в тканевые клетки. По этой причине вскоре после инъекции гепарина происходит снижение общей концентрации липоидов в крови. В частности, уменьшается содержание нейтральных жиров.

В опытах на крысах с парентеральным введением жировой эмульсии, меченой радиоактивными изотопами, показано, что под влиянием гепарина наступает повышенное выделение радиоактивной CO_2 с выдыхаемым воздухом, а также значительное снижение радиоактивности в плазме по сравнению с контролем. Увеличивалось содержание меченых жиров в печени, мышечной ткани и коже. Увеличение общего содержания жиров в печени не подтвердили работы других исследователей, хотя и отмечено усиленное включение меченых жирных кислот в фосфолипиды и липиды. Повышенное выделение меченой CO_2 с выдыхаемым воздухом свидетельствует об усилении под влиянием гепарина метаболизма. Последнее отмечено и в наблюдениях на людях.

Подводя итог, Gastpar (1965) заключает, что гепарин ускоряет физиологический процесс просветления плазмы. Сначала содержание липидов в плазме не меняется, наступает только изменение поверхностного натяжения (увеличение вязкости). Речь идет о первичных физических процессах. Просветление плазмы при липемии является следствием тончайшей дисперсии капелек жира в плазме.

Образование просветляющего фактора зависит от количества инъекционного гепарина. Просветление пропорционально концентрации просветляющего фактора в плазме, даже небольших доз гепарина достаточно для полного просветления. Частично разрушенный гепарин сохраняет просветляющую активность при липемии.

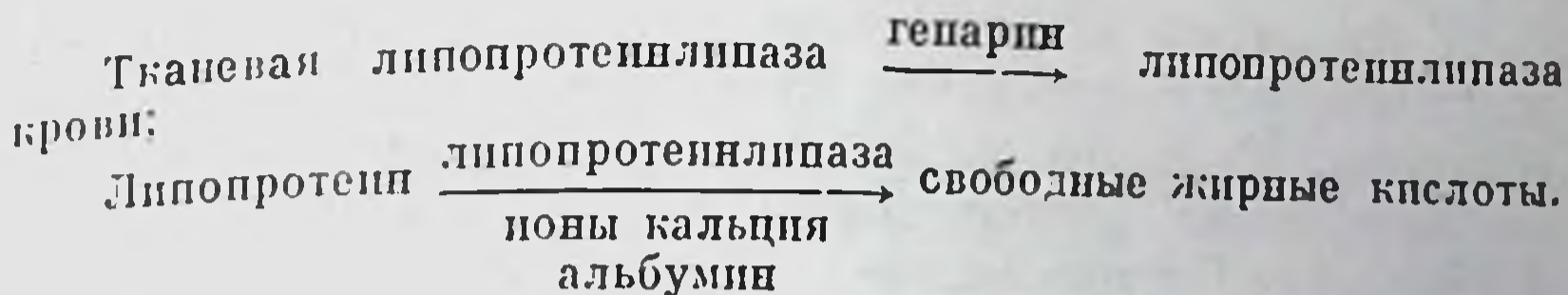
Дополнительно к просветляющему действию гепарина присоединяется влияние липопротеинлипазы, что ведет к образованию свободных жирных кислот. В итоге под влиянием гепарина увеличивается освобождение липопротеинлипазы из тканей. Это действие гепарина может быть причиной более быстрого превращения жиров плазмы.

Влияние гепарина на липидный обмен реализуется через образование просветляющего фактора и действие на мобилизацию протеинлипазы. Тем самым гепарин занимает центральное место в катаболизме и метаболизме жиров.

Gastpar (1965) представляет это схематически следующим образом.

«Плазменный предшественник протеина» + тканевый фактор + гепарин → просветляющий фактор [фракция III (1, 2, 3)];

Хиломикроны + просветляющий фактор + копротеин → липопротеин просветленной плазмы;



Без экзогенного поступления гепарина просветление липемической плазмы идет медленно. Экспериментальная липемия вызывает выделение гепарина из тучных клеток и базофильных гранулоцитов. Это ускоряет процесс просветления. Есть определенное соответствие между количеством выделяющегося эндогенного гепарина и концентрацией липопротеинов в крови.

Все изложенное позволило попытаться применить гепарин для лечения атеросклероза, поскольку под влиянием антикоагулянта в крови снижается содержание атерогенных белков. Однако, оценивая результаты многочисленных опубликованных работ, следует учитывать сложную и недостаточно ясную этиологию атеросклероза. При выраженном атеросклерозе у людей активность просветляющего фактора с возрастом снижается, что объясняют увеличением тормозящих веществ. Подобные тормозящие факторы были изолированы из крови лишь с атеросклерозом у пациентов с эссенциальной липемией. Четкой связи между уровнем липидов в крови и степенью развития атеросклероза не обнаружено.

Гиперлипемия ведет к нарушению кровотока, а гипоксемия в свою очередь — к снижению образованию и активности просветляющего фактора. С этих позиций гепарин может оказать благоприятное действие при возрастных нарушениях кровотока и гипертонии, обусловленной изменениями жирового обмена. Липемическая плазма ускоряет процессы свертывания крови, вязкий метаморфоз тромбоцитов, а в результате последнего ведет к цепной реакции между тромбоцитами и фактором IX. В итоге увеличивается образование тромбопластина крови и потребление фактора VIII. Вследствие увеличения активности протромбина и фактора VII снижается концентрация антитромбинов в сыворотке. При алиментарной липемии увеличивается агрегация эритроцитов, что может способствовать частичному временному закрытию *vasa vasorum* и мелких сосудов. При алиментарном повышении жиров в крови *in vitro* и *in vivo* снижается фибринолитическая активность.

У больных с высоким содержанием липоидов в крови для снижения свертывания крови требуются большие дозы гепарина. Из числа жиров больше всех повышают свертывание крови фосфолипиды и особенно этаноламинофосфатиды. Одновременно они усиливают адгезивность тромбоцитов и эритроцитов. α_2 -Липопротеиды обладают выраженным антигенаринным действием, а α_1 - и β -липопротеиды в этом отношении неэффективны.

Взаимоотношения между липемией, свертыванием крови, кровотоком и возникновением атеросклероза до конца не ясны. Пока еще нельзя окончательно определить действие гепарина на развитие атеросклероза. Необходимы дальнейшие исследования при непрерывном совершенствовании применяемых методик.

По данным Б. М. Липовецкого и В. М. Рыкова (1976), внутривенное введение гепарина человеку вызывает резкое повышение уровня неэстерифицированных жирных кислот в крови и снижение триглицеридов и липопротеидов очень малой плотности. Указанные сдвиги были обусловлены постгепариновой активацией липопротеидной липазы крови.

Как показали многочисленные биохимические исследования, гепарин оказывает влияние и на многие другие ферменты и показатели обмена. В частности, гепарин и другие кислые мукополисахариды в качестве макроанпонов способны образовывать комплексы с белками; при этом происходит сдвиг изоэлектрической точки. Он может быть причиной или торможения, или активирования кислыми мукополисахаридами большого числа ферментных систем. Гепарин из действующих соединений этого ряда оказался наиболее активным. Методом искусственного сульфирования можно усилить действие и других полисахаридов на ферменты.

В печати опубликованы сведения о способности гепарина тормозить активность: адепил-дезаминазы, β -амилазы, дезоксирибонуклеазы, эластазы, фумаразы, β -глюкуронидазы, гепариназы, гиалуронидазы, катепсина, лецитазы А, яда пчел и яда кобры, лизоцима, пепсина, щелочной и кислой фосфатазы, фосфомоноэстеразы эритроцитов, протеазы, щелочной и кислой РНК-азы, стафилокоагулазы, трипсина и химотрипсина, многих свертывающих факторов.

Особое внимание было уделено способности гепарина тормозить активность гиалуронидазы. Этот фермент имеет

важное значение для организма. При острых и хронических формах ревматических артритов, а также при других экссудативных процессах и атеросклерозе активность гиалуронидазы повышена. Под влиянием фермента наступает повышение тканевой и капиллярной проницаемости. В этих условиях гепарин влияет на проницаемость противоположно гиалуронидазе. Он может оказать благоприятное влияние при ревматических процессах (Horn, 1964). Существует мнение, что действие ацетилсалициловой кислоты при ревматизме частично основано на индуцировании освобождения гепарина из тучных клеток.

При полиартритах действие гепарина не ограничивается торможением активности гиалуронидазы, а связано также с тем, что антикоагулянт способствует растворению отложенной фибрина в полости сустава и нормализации патологически измененной рН. По данным Т. В. Фетисовой и соавт. (1975), в действии гепарина на азотистый обмен нормального и поврежденного миокарда преобладают стимулирующие эффекты.

Р. А. Фролькис и соавт. (1975) исследовали действие гепарина на энергетические процессы в миокарде. Установлено, что гепарин тормозит распад гликогена гликолитическим путем при усилении его ресинтеза. Отмечено повышение липолитической активности миокарда под влиянием гепарина, что способствует накоплению в миокарде важнейшего энергетического субстрата — свободных жирных кислот.

В последнее время все большее внимание уделяют взаимодействию гепарина с АКТГ. Гепарин снижает уровень сахара и пировиноградной кислоты в крови, действует противоположно АКТГ. Некоторые авторы сделали заключение о прямом механизме нейтрализации при взаимодействии гепарина с АКТГ. Инактивирующее действие АКТГ на антикоагулянтный эффект гепарина *in vitro* происходит при стехиометрических взаимоотношениях веществ.

Однако существует мнение, что в антагонизме с гепарином состоит не сам АКТГ, а имеющиеся в нем примеси других биохимических составных частей гипофиза. Независимо от этого гепарин уменьшает эозино- и лимфопению, вызванную АКТГ и кортизоном. Но, видимо, это не прямое влияние, а результат или мобилизации эозинофилов из депо, или блокирования ретикулоэндотелиальной системы, через которую происходит элиминация эозинофилов из кровотока.

Гепарин не тормозил действие АКТГ на лимфатические органы, но приводил к значительному уменьшению тимуса в исследованиях с применением теста инволюции тимуса. Одновременно гепарин стимулировал функцию коры надпочечников. Именно этим влиянием некоторые авторы объясняют благоприятное действие гепарина при ревматическом полиартрите. Гепарин уменьшает возможность атрофии надпочечников при лечебном назначении АКТГ.

Наряду с антагонизмом по описанным выше свойствам гепарин и кортизон обладают синергизмом по другим качествам. Кортизон принадлежит к веществам, способным тормозить активность фермента гиалуронидазы. По этому критерию они действуют в одном направлении. Механизм действия гепарина и кортизона на данный фермент сложен и недостаточно изучен. Особое внимание экспериментаторы и клиницисты уделяли влиянию гепарина на реакцию воспаления различного генеза. Антикоагулянт тормозит воспаление и вместе с другими лекарственными средствами может способствовать излечению больных с различными патологическими состояниями. Важную роль при этом играет его способность тормозить тканевый протеолиз и оказывать антитрипсиновое, антикоагулянтное, антиэкссудативное, антиаллергическое действие. Он тормозит ферменты, вызывающие некроз и тромбоз.

Гепарин снижает резистентность некоторых микроорганизмов к антибиотикам, в частности, устойчивость микобактерий туберкулеза к стрептомицину. Быстрое улучшение отмечено при локальном применении гепарина в области ожоговых ран, воспалительных заболеваний кожи. Быстро уменьшались воспалительные явления, исчезали отек и боли.

В 30-х годах появились сообщения о способности гепарина тормозить рост нормальных и опухолевых клеток тканевых культур. Гепарин снижал митозы в культуре фибробластов эмбрионального сердца цыпленка и других животных. β -Гепарин и низкомолекулярные сернокислые эфиры пентозы действовали сильнее, чем α -гепарин.

Гепарин даже при однократном введении вызывает значительное снижение митозного индекса и способствует обратному развитию опухолей. Увеличивается срок выживания животных. У животных иноперабельными злокачественными опухолями под влиянием гепарина снижается число циркулирующих опухолевых клеток. Тормозящее

действие на развитие опухолей и их метастазов отмечено и у синтетических гепариноподобных веществ. Механизм действия гепарина на деление клеток еще недостаточно выяснен. Этому вопросу посвящено большое число нередко противоречивых сообщений, представленных в монографиях Б. А. Кудряшова (1975), Gastpar (1965). Человек и животные хорошо переносят гепарин в терапевтических дозах. Его токсичность незначительна. У кроликов однократное введение антикоагулянта в остром опыте в дозах до 1000 мг/кг не вызывает никаких патологических реакций. При длительном введении по 20 мг/кг собакам (40 инъекций) и по 40 мг/кг кроликам (30 инъекций) последующее патогистологическое исследование не выявило каких-либо изменений во внутренних органах.

При продолжительном лечении гепарином как одно из редких осложнений описаны случаи временного выпадения волос, механизм возникновения которого еще неизвестен. Волосы вырастали вновь без каких-либо дополнительных воздействий.

Опасность кровоточивости возникает лишь при передозировке антикоагулянта или при повышенной реакции на его введение. В опытах на кроликах наблюдались субплевральные геморрагии и отек. Гепарин, особенно в больших дозах, повышает проницаемость капилляров, степень этого повышения в общем соответствует снижению свертывания крови.

При введении гепарина в больших дозах (1000 и более ЕД/кг) у кроликов наблюдались увеличение проницаемости сосудов головного мозга, в частности в области бугра, и изменения в области аммонова рога. Это свидетельствует о том, что гепарин, подобно антикоагулянтам непрямого действия и фибринолитическим средствам, преодолевает гемато-энцефалический барьер. Микрогематурия после введения больших доз гепарина наблюдалась даже при совершенно здоровых капиллярах. Фильтрат капилляров содержал увеличенное количество белка.

Опубликованы сообщения различных авторов об аллергических реакциях на введение гепарина. Большинство этих сообщений относятся к раннему периоду применения антикоагулянта, когда технология получения и очистки еще не была достаточно отработана, и в препаратах могла быть примесь белка. Но и после того, как стали выпускаться очищенные препараты гепарина, встречаются единичные наблюдения идиосинкразии к веществу.

Описаны случаи повышения температуры после инъекции антикоагулянта. Это объясняют примесью пирогенных веществ. Описан случай почечной недостаточности, который развился в процессе лечения гепарином. Это осложнение исчезло при отмене антикоагулянта. Воспалительные заболевания почек могут быть причиной более длительного пребывания гепарина в крови. С другой стороны, при заболеваниях почек гепарин повышает диурез и способствует уменьшению отеков.

Гепарин препятствует локальному и генерализованному развитию феномена Шварцмана — Санарелли. Вероятно, это обусловлено в основном торможением тканевой и сосудистой реакцией антикомплементарным действием гепарина, поскольку интенсивность цитолиза и гистолиза параллельна концентрации комплемента. При феномене Шварцмана — Санарелли и других аллергических реакциях гепарин снижает образование гиалиновых тромбов. В больших дозах гепарин тормозит и развитие феномена Артюса.

Описано торможение гепарином анафилактического шока. Этот факт подтвержден в работах многих исследователей.

Роль гепарина при процессах сенсибилизации и иммунизации еще недостаточно ясна. Введение антикоагулянта повышает фагоцитоз, а также титр лизина и агглютина у кроликов, морских свинок и мышей. Суждения о роли гепарина в развитии иммунитета противоречивы. Многие авторы считают, что благоприятное действие антикоагулянта при анафилактическом шоке является общим и неспецифичным, т. е. гепарин тормозит реакцию антител не прямо, а опосредованно.

Гепарин обладает сильным антикомплементарным действием, вызывая обратимое, временное ограничительное блокирование комплементарных компонентов. В итоге антикоагулянт снижает содержание комплемента вплоть до полного исчезновения. Введение данного вещества приводит к уменьшению образования агглютина-анти-Н и снижению активности пропердина.

Антикомплементарное действие гепарина может быть причиной торможения гемолиза, вызванного антиэритроцитарной сывороткой. Гепарин тормозит развитие приобретенных, идиопатических гемолитических анемий и не влияет на динамику симптоматических гемолитических анемий. Наступает снижение циркулирующих в крови

аутоантител, плазменного гемоглобина и сывороточного билирубина.

Антикоагулянт снижает *in vivo* и *in vitro* серологические групповые реакции крови. Гепарин тормозит гемолиз, обусловленный пчелиным ядом и ядом кобр. Это антигемолитическое действие объясняют блокированием имеющегося в яде гемолитического фермента лецитазы А.

Применение гепарина в медицинской практике. В последние десятилетия гепарин получил широкое применение в случаях острого развития тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Терапевтическое применение гепарина определяется быстротой антикоагулирующего эффекта, значительным антикоагулирующим действием и отсутствием выраженных побочных реакций. Быстрота лечебного эффекта гепарина и выраженность его действия определяются тем, что противосвертывающий эффект обусловлен воздействием гепарина на ряд звеньев в цепи свертывания крови.

Важно подчеркнуть, что гепарин уменьшает агрегацию эритроцитов. Помимо антикоагулирующего действия, гепарин обладает рядом других свойств, играющих важную роль в его лечебном эффекте, прежде всего, сосудорасширяющим действием, включая спазмолитический эффект в отношении коронарных сосудов, описанный рядом экспериментаторов и клиницистов.

В начале 60-х годов, когда гепарин стали широко применять в клинической практике, в частности, при лечении инфаркта миокарда, развернулась дискуссия о возможности возникновения гипотензивной реакции при его применении. Возник вопрос, не вызовет ли гепарин ухудшения некоторых патологических процессов, в частности, инфаркта миокарда, особенно осложненного кардиогенным шоком. Некоторые авторы, сообщая о выраженном снижении артериального давления при введении гепарина, призывали к особой осторожности. Большинство исследователей и сотрудники нашей клиники указывали на то, что введение даже значительных доз гепарина (40 000—60 000 ЕД/сут) не оказывает существенного влияния на артериальное давление и не ухудшает течение шока. Более того гепарин является антагонистом серотонина, роль которого в некоторых механизмах шока известна давно. При обсуждении влияния гепарина на течение шока следует помнить и о том, что в патогенезе шока важное значение придают нарушениям микроциркуляции, которые в свою очередь

зависят от изменения реологических и, в частности, коагулирующих свойств крови. Гепарин может оказывать благоприятное влияние на состояние микроциркуляции, тем самым положительно влияя на течение шока.

По данным нашей клиники, среди наблюдавшихся около 150 больных с кардиогенным шоком и падением артериального давления ни у одного терапия гепарином не усугубляла тяжести патологического процесса. Гепарин обладает выраженными антилипемическими свойствами, способствуя расщеплению нейтрального жира на жирные кислоты и глицерин. После введения гепарина наступает просветление плазмы. По многочисленным данным различных авторов, гепарин способствует выделению липопротеинлипазы в плазму крови. Ряд авторов, рекомендуя гепарин как средство профилактики коронарной недостаточности, указывают как на один из механизмов действия на его противосклеротическое влияние. Более спорными, как отмечает А. И. Грицюк (1973), являются возможности применения гепарина при ревматизме. В некоторых сообщениях указывалось на то, что гепарин положительно влияет на течение ревматических пороков сердца, ревматических коронаритов и является патогенетическим терапевтическим средством. Однако этот вопрос остается еще недостаточно изученным и требует дальнейших исследований.

Характерные свойства гепарина (быстрота действия, отсутствие побочных реакций) определяют возможности и условия его применения как с лечебной, так и с профилактической целью. Терапия гепарином, так же как и применение антикоагулянтов непрямого действия, прошла большой путь. Можно вспомнить, с какой осторожностью, страхом и скептицизмом, особенно в терапевтических клиниках, подходили к его назначению при тромбоэмболических осложнениях и инфаркте миокарда. Даже наиболее прогрессивные хирурги опасались использовать гепарин при тромбоэмболических осложнениях в послеоперационном периоде из-за угрозы возникновения геморрагий.

Прежде всего следует указать на эффективность применения гепарина в ранние сроки возникновения тромбозов и эмболий различных сосудистых областей. Большой опыт, накопленный практической медициной, не оставляет сомнений, что положительные результаты лечения гепарином могут быть достигнуты только при введении его в ранние сроки развития тромбоэмболий и в оптимальных дозах. Терапию следует начинать с внутривенного введения пре-

парата — 15 000—30 000—60 000 ЕД в зависимости от характера и распространенности тромбоэмболического процесса и показателей коагулограммы. После введения ударной дозы терапию продолжают внутримышечно в поддерживающих дозах — 40 000 ЕД/сут (по 10 000 ЕД через 6 ч), учитывая, что к этому времени происходит снижение гепариновой активности крови. Подобную терапию продолжают в течение 4—7 дней под контролем свертываемости крови. Некоторые авторы ограничивают сроки введения гепарина 2—3 днями. Наш опыт показывает, что этот срок недостаточен, так как чаще всего изменения тромбообразующих свойств крови сохраняются дольше, что создает угрозу возникновения ретромбоза.

Когда в 1956—1958 гг. мы начали использовать гепарин для лечения инфаркта миокарда, в том числе и путем его внутривенного введения, мы встретили возражения ряда ведущих терапевтов нашей страны. Терапия гепарином медленно эволюционировала от минимальных доз до современных, теоретически обоснованных, оптимальных методов введения и доз препарата.

То же самое можно сказать и в отношении длительности терапии. Тромбоз чаще всего развивается на фоне сниженных антикоагулирующих свойств крови и абсолютно или относительно повышенных ее коагулирующих свойств. Эти изменения могут сохраняться в течение достаточно длительного срока. Наши сотрудники (Л. Ф. Николаева, 1966, 1967; Н. А. Мазур и др., 1967, и др.) показали, что повышение склонности к тромбообразованию, например при инфаркте миокарда, не ограничивается 1—2 днями и нередко сохраняется в течение 8—12 дней. Возникает вопрос о необходимости более длительной терапии гепарином и перехода на терапию антикоагулянтными препаратами непрямого действия еще на фоне его введения. Следует согласиться с Б. Е. Вотчалом (1965), что резкая отмена гепарина может способствовать возникновению тромбоэмболических осложнений.

В настоящее время гепарин используют для профилактики и лечения тромбоэмболий и тромбозов различных сосудистых областей — легочных, коронарных и мозговых сосудов, при флеботромбозах, при операциях на сердце и кровеносных сосудов, при тромбозах центральной вены сетчатки и т. п. Его широко применяют в аппаратах искусственного кровообращения, при гемодиализе.

Гепарин нашел широкое применение в лечении инфаркта миокарда. Большой опыт его использования не только в клинике, но и в условиях скорой помощи показал более благоприятное течение инфаркта миокарда при введении гепарина в ранние сроки заболевания. Частота тромбоэмболических осложнений снижается почти в $2\frac{1}{2}$ раза, гепарин оказывает обезболивающее действие, уменьшает частоту сердечной недостаточности. Более благоприятное течение инфаркта миокарда можно объяснить не столько действием гепарина на сформировавшийся тромб, сколько ограничением процесса тромбообразования в сосудистых областях, прилегающих к первичному очагу, и улучшением микроциркуляции в перинфарктной зоне. Решающую роль в эффективности гепарина при инфаркте миокарда играет время его назначения от момента возникновения инфаркта. Целесообразно начинать уже в условиях скорой помощи при отсутствии противопоказаний с введения 15 000—20 000 ЕД гепарина внутривенно и продолжать в больничных условиях минимум 5—6 дней внутримышечное введение гепарина по 40 000 ЕД/сут.

Терапия гепарином играет решающую роль в лечении тромбозов и эмболий легочной артерии и ее ветвей. В этих случаях следует подчеркнуть необходимость введения достаточных доз гепарина. При массивном тромбозе легочной артерии мы обычно вводим 40 000—60 000 ЕД гепарина внутривенно капельно в течение 4—6 ч. Лечение продолжают внутримышечным введением препарата по 40 000 ЕД/сут. В клиническом течении тромбоэмболии легочной артерии и сопровождающей ее «инфарктной» пневмонии можно выделить один симптом, из-за которого врачи нередко боятся использовать антикоагулянты, — кровохарканье. Оно служит проявлением основного заболевания и не может выступать противопоказанием к назначению антикоагулянтов. Следует лишь тщательно контролировать состояние коагулирующих свойств крови.

По данным некоторых авторов, раннее назначение гепарина в достаточных дозах предотвращает смерть в семи из каждых десяти случаев. Гепарин оказывает хороший эффект и при периферических артериальных и особенно венозных тромбозах. Применение гепарина в суточной дозе 60 000—80 000 ЕД (начальная доза 20 000—30 000 ЕД внутривенно) под контролем состояния коагулирующих свойств крови обеспечивает улучшение состояния не только за счет действия непосредственно на тромб, но и за

счет развития коллатеральных связей, ограничения дальнейшего распространения тромба и антиспастического действия гепарина. Как показывает опыт, лечение гепарином малоэффективно при тромбозах мезентериальных и почечных сосудов.

Очень трудно оценить возможности терапии гепарином при тромбозе мозговых сосудов. Прежде всего трудно провести дифференциальную диагностику между ишемическим и геморрагическим исходом и установить опасность усугубления мозговых нарушений в связи с возможными геморрагическими осложнениями. В последние годы в связи с улучшением диагностики все чаще и чаще появляются сообщения об успешном лечении гепарином тромбоза мозговых сосудов. Принципиально возможна регионарная перфузия периферических сосудов раствором, включающим гепарин, в частности, при острых флеботромбозах (В. С. Савельев и др., 1973; Horn, 1964).

Обсуждая клинические аспекты использования гепарина, следует подчеркнуть, что работы последних лет показали значительно большую эффективность комплексной терапии гепарином и фибринолитическими ферментами, что мы рассмотрим в дальнейшем при изложении материалов, касающихся фибринолитических ферментов.

Следует остановиться еще на одной стороне клинического использования гепарина — его профилактическом применении в так называемом предынфарктном состоянии. Опыт ряда клиник указывает на эффективность курсового применения гепарина у больных с частыми тяжелыми приступами стенокардии и изменениями коагулирующих свойств крови (по некоторым наиболее распространенным схемам по 5000 ЕД 2 раза в день внутримышечно в течение 20—25 дней, по схеме Л. И. Алейниковой по 5000 ЕД/сут внутривенно три раза в неделю в течение 40 дней). В этих случаях не только исчезали приступы стенокардии у большинства больных, но и уменьшалась частота возникновения инфаркта миокарда.

Обсуждая вопросы дальнейшего совершенствования терапии гепарином, можно указать следующие два момента повышения ее эффективности. Во-первых, следует исходить из данных, указывающих на наличие в крови антигепариновой активности. Эта активность, в частности, повышается при атеросклерозе. Чем ближе к месту тромбоза или тромбэмболии введен гепарин, тем большей будет его активность в пораженном участке сосуда. Все чаще выска-

зываются в пользу введения гепарина через катетер непосредственно в область тромбоза или тромбоэмболии: при тромбоэмболии ветвей легочной артерии — в легочную артерию, при тромбоэмболии почечной артерии — в почечную артерию методом Сельдингера и т. д. Опыт ряда клиник указывает на большую эффективность этого метода и возможность восстановления нарушенного кровообращения.

Во-вторых, следует помнить, что активность гепарина в крови падает с каждым часом после его введения. При внутривенном введении его активность в крови снижается до исходных цифр через 4 ч. В настоящее время все шире и шире практикуется внутривенное капельное введение гепарина в первые часы возникновения тромбоза или тромбоэмболических осложнений. С этой целью первоначальную дозу гепарина 15 000—20 000—40 000 ЕД разводят в 250—300 мл изотонического раствора и вводят внутривенно медленно (под контролем свертываемости крови или, при возможности, тромбоэластограммы и коагулограммы) в течение 4—6 ч. Наши сотрудники предложили метод, основанный на включении некоторых лекарственных средств в специально разработанные химические комплексы в виде мельчайших гранул. Этот метод позволяет сохранять активность биологически активных веществ, в частности ферментов, введенных в сосудистое русло человека, в течение 7—10 дней. Несомненно, в этом способе будущее терапии гепарином и фибринолитическими ферментами.

Благоприятное лечебное действие оказывает гепарин в сочетании с антиагрегационными средствами и при лечении отморожений (З. С. Баркаган, Г. А. Плотников, 1976), при которых одним из признаков вазоциркуляторных нарушений являются фибринация и множественное тромбообразование в сосудах пораженной части тела.

Г. П. Шульцев и соавт. (1976) сообщили интересные данные об эффективном действии гепарина в комплексном лечении ряда иммунных заболеваний почек. Наиболее показано его использование при остром затянувшемся гломерулонефрите, волчаночном гломерулонефрите (нефротическая форма), в патогенезе которых предполагается участие не только иммунного звена, но и внутрисосудистой коагуляции с нарушением микроциркуляции в клубочках. Сходные данные при экспериментальном аутоиммунном гломерулонефрите получили Л. И. Амбарова и соавт. (1975),

а Б. М. Ковалев (1975) сообщил о сходных результатах в клинике у 117 больных различными нефропатиями. Е. М. Тареев и соавт. (1975), В. И. Карташова и соавт. (1975) отметили определенный терапевтический эффект от применения гепарина при комплексном лечении нефротического синдрома, А. В. Иванова и соавт. (1975) — при лечении больных системной склеродермией.

Е. А. Лужников и соавт. (1975), А. С. Сметнев и соавт. (1975) описали хорошее лечебное действие гепарина в комплексной терапии при острых отравлениях уксусной кислотой, барбитуратами, фосфорорганическими соединениями. А. Л. Дехтярь (1975) успешно применил гепарин и антикоагулянты непрямого действия в комплексном лечении больных панкреатитами.

В связи с уточнением физиологической роли гепарина в организме расширяются показания к его применению и при других заболеваниях, не связанных непосредственно с изменением свертывания крови. Разрабатываются новые формы препарата для практического использования. Благоприятное противовоспалительное и трофическое влияние гепарина при местном применении, помимо антикоагулирующего эффекта, явилось основанием для выпуска гепариновой мази (Horn, 1964). Одна из прописей такого препарата на 25 г мази включает 2500 ЕД гепарина, 62,5 мг гидрохлорида бензилового эфира пикотиновой кислоты и мазевую основу. Этот препарат гепарина оказывает благоприятное действие при наружном применении у больных поверхностным тромбофлебитом, флебитом после повторных внутривенных инъекций, язвами голени, травматической гематомой.

У указанных больных применение мази сопровождается освобождением гепарина, который уменьшает воспалительный процесс и оказывает антитромботическое действие. Присутствующий в составе мази бензиловый эфир пикотиновой кислоты расширяет поверхностные сосуды и способствует всасыванию гепарина. В. Г. Патеюк (1975) получил подобные результаты при комплексном применении гепарина с глюкокортикоидами у больных с тяжелыми формами вирусного гепатита.

Описано применение гепарина с помощью электрофореза. Электрофорез антикоагулянта можно проводить с обоих полюсов, а при использовании в среде диметилсульфоксида — с анода. Добавление диметилсульфоксида увеличивает количество проникающего через кожу гепарина в

2 раза. При введении методом электрофореза гепарин сохраняет свои фармакологические свойства (А. С. Барыбин, Л. А. Медведева, 1975; Р. Н. Биктимиров и др., 1975, и др.).

Оценивая возможности терапии гепарином, следует учитывать и противопоказания к его применению. Прежде всего эти заболевания, протекающие с геморрагическим синдромом, поражения печени, нефриты и т. д. Здесь следует выделить особую область патологии, где в последние годы находит применение гепарин — так называемый тромбогеморрагический синдром, когда возникновение тромба сопровождается кровоточивостью. В этих случаях показано введение гепарина под постоянным контролем тромбоэластограммы и коагулограммы. В клинике мы обычно воздерживаемся от использования гепарина у больных с язвенной болезнью в анамнезе, в случаях острых аневризм сердца при обширных трансмуральных инфарктах миокарда, при появлении перикардита у больных инфарктом миокарда.

Гепариноиды

Под «гепариноидами» понимают природные, синтетические и полусинтетические вещества, действующие подобно гепарину, но отличающиеся от него по химической структуре, молекулярной массе и некоторым фармакологическим свойствам.

В числе гепариноидов есть вещества, содержащие азот и являющиеся сложными эфирами серной кислоты и мукополисахаридов. Как правило, эти вещества получены из тканей животных, но некоторые из них преобразованы полусинтетически путем сульфирования, гидроксильирования, метилирования, N-ацетилирования и т. д. Гепариноиды в узком смысле слова не содержат азота и получены синтетически.

Вещества гепариноподобного действия были получены уже в 30-е годы. В 1935 г. исследовано влияние на свертывание крови эфира серной кислоты и целлюлозы. У этого соединения отмечена способность снижать свертывание крови на фоне небольшой токсичности.

В последующие годы внимание к веществам гепариноподобного действия возросло, было испытано большое число новых соединений. У некоторых из них установлена высокая антикоагулянтная активность. В частности, та-

ким веществом оказался сложный эфир серной кислоты и хондроитина. В опытах на животных он активно снижал свертываемость крови и не давал побочных эффектов в дозах до 200—250 мг/кг. Антикоагулянтный эффект отмечен рядом авторов у сернокислого эфира хитина, соединения серной кислоты с половинилалкоголем, других сульфированных полисахаридов, таких, как сульфированный крахмал, амилаза, гликоген, пектин и др.

В числе подобных гепариноидов практическое применение в медицине получил препарат т р о м б о ц и д. По химической структуре он является сложным эфиром серной кислоты и полисахаридов и получен из встречающихся в природе исходных продуктов, в частности из сульфированных пентоз и гексоз. Молекулярная масса его составляет менее 5000, содержание серы — 16—18% (Matis, 1960). Perlick (1964), рассматривая структуру тромбоцита, считает его сернокислым эфиром ксилана с молекулярной массой, равной 3000, и содержанием серы 14%.

Тромбоцид хорошо выделяется из организма и имеет большую терапевтическую широту. Для мышей ЛД₅₀ колебалась в пределах от 800 до 1000 мг/кг. В дозах до 380 мг/кг антикоагулянт не влияет на кровообращение и не действует на обмен веществ.

Снижение свертываемости крови обусловлено прежде всего антитромбиновым влиянием тромбоцида, а также связыванием тромбоскиназы и протромбина. Антикоагулянт снижает ретракцию кровяного сгустка, в некоторой степени повышает фибринолиз, уменьшает склеиваемость кровяных пластинок. В опытах на животных повторное применение гепариноида способствует ускоренному рассасыванию экспериментальных тромбов.

Внутривенное введение тромбоцида в терапевтических дозах приводит к снижению свертываемости крови в течение 4—5 ч. Динамика изменения свертываемости под влиянием вещества была близкой к таковой у гепарина.

Другим активным гепариноидом оказался э л е п а р о н. Это сульфированный мукополисахарид, полученный на основе глюкуроновой кислоты и глюкозамина животного происхождения. Perlick (1964), рассматривая его структуру, показывает сульфированную хондроитинсерную кислоту и гепаринмоносернокислый эфир мукоитина. Молекулярная масса элепарона составляет около 16 000, а содержание серы — 13%. Антикоагулянт выделяется из организма подобно гепарину, обладает незначительной токсичностью.

Для крыс и мышей ЛД₅₀ оказалась равной 1,75 г/кг. Токсичность была низкой и при повторном введении вещества.

По действию на свертывание крови элеспарон сходен с гепарином. В механизме антикоагулянтного влияния основную роль играет антитромбиновый эффект. Динамика изменений свертывания крови после внутривенного введения элеспарона сходна с таковой у гепарина.

В числе других гепариноидов испытали сернокислый эфир альгинатов (перитол). В опытах на животных он проявил себя активным антикоагулянтом. Переносимость его была близка к гепарину и тромбоциду. Однако в клинических условиях выявлено токсическое действие на почки, в ряде случаев наблюдались шоковые состояния. Дальнейшие испытания антикоагулянта были прекращены.

Антикоагулянтные свойства в экспериментальных исследованиях выявлены и у сульфированного полигалактуронового эфира (требурон — гепариноид Гейги) с молекулярной массой 40 000, содержанием серы 13%. Снижение свертывания крови в клинике и эксперименте вызывал другой гепариноид, близкий к требурону по структуре, — тромбостоп.

Большое число сообщений посвящено изучению антикоагулянтных свойств сульфированных декстранов. В частности, Peglick (1964) описал препарат дексулат-декстрансульфат с молекулярной массой 7500 и содержанием серы 17%. В литературе представлен гепариноид карбоксиметил-декстрансульфат с молекулярной массой 13 000 и содержанием серы 11%. Его противосвертывающее действие тесно связано с размерами молекулы. Для этого гепариноида характерно сравнительно длительное действие и склонность к кумуляции при повторных введениях.

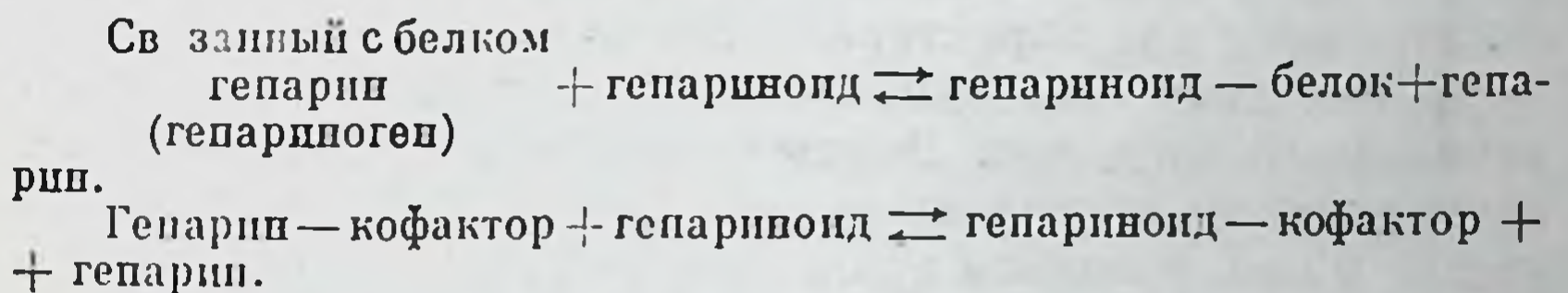
Описано множество других гепариноидов. В нашей стране был выпущен препарат синантрин. Но все же из антикоагулянтов прямого быстрого действия основное применение в медицинской практике нашел гепарин. В связи с этим исследователи уделяют большое внимание экспериментальному и клиническому сравнению гепарина и гепариноидов.

Важным достоинством синтетических гепариноидов является постоянство состава и отсутствие примесей в виде протеинов. По влиянию на свертывание крови у гепарина и гепариноидов много общего, однако гепариноиды могут проявить антикоагулянтный эффект в меньших дозах. При

увеличении вводимой дозы побочные эффекты от гепариноидов сильнее (Perlick, 1964). Активность гепариноидов при подборе доз для равного эффекта ниже и составляет $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{7}$ от действия гепарина, т. е. гепариноиды по сравнению с гепарином менее активны. Есть и качественные отличия в их действии.

По данным Pulver (1962), гепариноиды для влияния на свертывание крови нуждаются в кофакторе, без которого они неактивны. По мнению Pulver (1962), важную роль в механизме действия гепариноидов играет эндогенный гепарин как «партнер» кофактора. Гепарин в органах и тканях находится в связанном с белком состоянии. Гепариноиды вызывают его освобождение и способствуют появлению активного антикоагулянта, стимулируют его просветляющее действие, влияние на фибринолиз и гиалуронидазу, способствуют антитромбопластиновому эффекту.

В основе активирующего действия гепариноидов на освобождение связанного гепарина, по данным Pulver (1962), лежит следующий механизм.



Подобно значительной части гепарина, гепариноиды выделяются с мочой в неактивной форме. Этому предшествует частичная деполимеризация молекулы и отделение групп серной кислоты.

Опыты на животных показали, что гепариноиды более токсичны, чем природный гепарин, поэтому их повторные инъекции не рекомендуются. Токсическое действие гепариноидов проявлялось особенно четко через 20—30 инъекций в виде повреждения капилляров, в частности, стенок кишечника, печени, почек. Гепариноиды в дозах 500 ед/кг и более увеличивают выделение ионов калия с мочой, а по данным ряда авторов — и выделение ионов натрия. Передозировка гепариноидов сопровождается геморрагическими явлениями. Токсичность многих гепариноидов зависит от величины их молекулярной массы. Увеличение молекулярной массы декстрансульфата до 70 000 с содержанием серы 16,5% приводит к тяжелым гистологическим и гистохимическим изменениям в структуре органов и тканей при введении этого препарата. Тот же гепариноид, но с мень-

шей молекулярной массой, подобных изменений не вызвал.

Из перечисленных антикоагулянтов прямого действия в условиях клиники предпочтительным остается природный гепарин, хотя это не означает, что биологическое изучение гепариноидов снято с повестки дня. Дальнейшее изучение различных гепариноидов, полусинтетическое моделирование структуры гепарина могут не только выявить важные факты связи химической структуры с действием, но и подвести нас к направленному получению антикоагулянтов прямого быстрого действия с заданными свойствами.

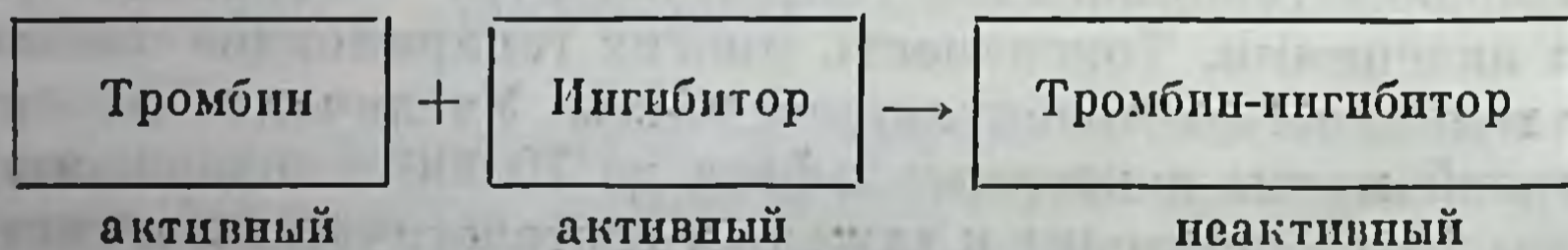
Гирудин и гирудиноиды

К числу антикоагулянтов быстрого прямого действия относятся также гирудин и гирудиноиды — вещества, выделенные из тканей сосущих животных. В настоящее время они получены в чистом виде и их стерильные растворы пригодны для парентерального введения.

В исходном состоянии гирудин представляет собой устойчивый порошок. Водные растворы при добавлении антисептиков сохраняются при комнатной температуре свыше 6 мес. В водном растворе гирудин остается стабильным при нагревании до 80° С в течение 15 мин.

По химической структуре гирудин и гирудиноиды являются белками. При кислотном гидролизе в составе гирудина установлено следующее содержание аминокислот (табл. 1).

Наряду с гирудином выделены близкие к нему по строению и действию гирудиноиды: редувин, табанин и др. В механизме антикоагулянтного действия гирудина и гирудиноидов основное место занимает специфическое угнетающее действие на тромбин. Этот процесс происходит стехиометрически — определенное количество антикоагулянта блокирует эквивалентное количество тромбина по следующей схеме:



Активность гирудина и гирудиноидов обозначают в антитромбиновых единицах. Максимально очищенный гиру-

Таблица 1

Аминокислотный состав гирудина (Markwardt, 1963)

Аминокислота	Аминокислота в г/100 г гирудина	% азота от общего его количества
Аспарагиновая	13,5	10,6
Глютаминовая	21,2	15,0
Цистин	9,0	7,8
Серин	6,8	6,7
Глицин	7,0	9,7
Треонин	7,6	6,6
Аланин	0,6	0,7
Валин	6,0	5,3
Лейцин	6,7	5,3
Изолейцин	4,3	3,4
Пролин	5,8	5,3
Фенилаланин	2,5	1,6
Тирозин	4,5	2,6
Гистидин	2,0	4,0
Лизин	5,9	8,4

дин имеет активность в пределах 8500 антитромбиновых единиц на 1 мг.

В результате приведенной реакции тромбин теряет свои ферментативные протеолитические свойства и больше не способствует переходу фибриногена в фибрин. Реакция тромбин — ингибитор происходит стехиометрически с большой скоростью.

Специфическое угнетающее действие гирудина и гирудиноидов на тромбин имеет следствием снижение свертывания крови. Удлиняется время рекальцификации плазмы, снижается вызванная тромбином агрегация тромбоцитов, снижается скорость образования тромбокиназы и тромбина. В физиологических условиях образование тромбина является автокаталитической реакцией, т. е. первые же количества образовавшегося тромбина ускоряют реакцию последующего собственного активирования. Гирудин и гирудиноиды, связывая тромбин, тормозят и последующую цепную реакцию.

Эти факты, полученные в экспериментах *in vitro*, явились поводом для применения гирудина и гирудиноидов в качестве фармакологических средств антикоагулянтного действия *in vivo*. Это интересно и потому, что к моменту

выделения гирудина не существовало веществ, избирательно блокирующих тромбин.

При энтеральном введении гирудин, представляющий собой белок, расщепляется протеолитическими ферментами, поэтому его применяют парентерально. В опытах на животных установлено, что внутривенное и подкожное введение гирудина в дозах до 10 мг/кг не вызывает никаких токсических реакций. Артериальное давление не меняется. Повторные инъекции не вызывают сенсибилизации. Для изучения резорбции и выделения гирудина из организма были проведены специальные эксперименты на животных (Markwardt, 1963). После внутривенного введения гирудина быстро исчезает из крови. Антикоагулянт переходит в ткани, откуда позднее вновь может поступить в кровь. При подкожном введении вследствие более медленного всасывания вещество дольше остается в крови, хотя и в меньших концентрациях. В течение суток после внутривенной или подкожной инъекции антикоагулянта 70—80% его выделяется с мочой в неизменном виде. Выделение происходит в основном путем фильтрации.

Сведения о динамике изменения свертывания крови под влиянием гирудина и гирудиноидов, опубликованные в печати, противоречивы. Это в значительной степени можно объяснить большим различием использованных препаратов. Первоначально применяли мало очищенные экстракты из сосущих животных. Позднее при использовании очищенных образцов гирудина и гирудиноидов получены более стабильные результаты. Появились возможности применения гирудина в клинике. Исследования динамики всасывания и выделения гирудина у людей подтвердили закономерности, выявленные ранее в экспериментах на животных. Установлено, что после внутривенного введения 20 000 антитромбиновых единиц гирудина через 2 ч он исчезает из крови. При внутримышечных и подкожных инъекциях вследствие более медленного всасывания концентрация в крови поддерживается на более низком уровне, но дольше. После внутримышечной инъекции гирудина находится в крови около 5 ч, а после подкожного введения — до 8 ч.

После применения названных количеств антикоагулянта не наблюдали никаких побочных действий. Повторные инъекции очищенного гирудина не оказывали токсического влияния. Только при использовании менее очищенных препаратов в некоторых случаях при повторных инъек-

циях наблюдались аллергические реакции, обусловленные примесью белковых балластных веществ.

Подкожное введение гирудина даже в минимальных дозах (0,15 мг) наряду с антитромбиновым эффектом вызывало снижение образования тромбокиназы по тесту генерации тромбопластина. Скорость наступления и длительность действия гирудина зависят от дозы и метода введения. При внутривенном введении терапевтических доз гирудина и гирудиноидов антикоагулянтный эффект проявляется практически моментально и продолжается 1—2 ч. При подкожной и внутримышечных инъекциях эффект наступает через 1—2 ч и длится 6—8 ч (Markwardt, 1963; Markwardt, Landmann, 1971).

Гирудин и гирудиноиды применяют прежде всего для быстрого снижения свертываемости крови с целью профилактики и лечения тромбоэмболических заболеваний. Эти вещества можно использовать для исследования свертываемости крови по тесту определения тромбина методом титрации гирудином, определения протромбина в тесте толерантности к гирудину и др. Подобно гепарину, гирудин был успешно применен наружно в виде мази при воспалительных заболеваниях, трофических нарушениях кожи, тромбофлебитах поверхностных сосудов. По сравнению с гепарином гирудин в нашей стране широкого применения не получил.

Наряду с гирудином и гирудиноидами, в механизме антикоагулянтного действия которых основное место занимает антитромбиновое влияние, описаны вещества, выделенные из сосущих животных, с ведущим антитромбопластиновым (антитромбокиназное) действием. Среди них следует назвать иксодин, аргазин и др. Фармакологически они исследованы еще меньше.

II. АНТИКОАГУЛЯНТЫ НЕПРЯМОГО ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ

К числу антикоагулянтов непрямого действия относят преимущественно синтетические соединения, не влияющие на свертывание крови при прямом контакте с ней, а вызывающие снижение гемокоагуляции в организме путем угнетения биологического синтеза отдельных факторов свертывания крови. По химической структуре эти антикоагулянты относятся к производным 4-оксикумарина и фенилиндандиона.

Историю их открытия, получения и исследования мы излагаем раздельно, а механизм действия и аспекты медицинского использования будут рассмотрены совместно.

Производные 4-оксикумарина и индандиола как антикоагулянты

Производные 4-оксикумарина. Открытие антикоагулянтных свойств кумариновых производных связано с болезнью крупного рогатого скота, наблюдавшейся в 20-е годы XX столетия в Канаде и на севере США и названной «болезнью сладкого клевера». В 1922—1924 гг. канадский ветеринар-патолог Schofield описал новую болезнь животных, которая распространялась зимой 1921—1922 гг. в виде эпидемии и характеризовалась кровоизлияниями в подкожную клетчатку, сухожилия или подслизистые ткани. Эти явления развивались после скармливания животным загнившего корма из сладкого клевера. В качестве причины заболевания Schofield отметил сильное удлинение времени свертывания крови животных. Далее ему удалось воспроизвести такой же синдром у кроликов, которым давали загнивший клевер.

Несколько позже Roderick (1929, 1931) провел дальнейшее изучение этиологии и патологии заболевания. Он нашел кровоизлияния во всех тканях, особенно под кожей и реже во внутренних органах. Дегенеративных изменений в печени и почках, ранее отмеченных Schofield (1922, 1924), Roderick (1929, 1931), не обнаружил.

К этому времени было уже установлено, что торможение свертывания крови может быть связано с недостатком протромбина. Для установления механизма действия загнившего клевера необходимо было выделить из него токсическое действующее начало. В 1938 г. установлено, что кумарин встречается в различных видах клевера. Сам кумарин оказался нетоксичным, однако после нагревания и брожения он приобретал токсические свойства. Так были сделаны первые шаги к выделению действующего начала загнившего клевера.

На основе проведенных исследований были получены продукты, в 20 000 раз более концентрированные по содержанию токсического начала, чем загнивший клевер. Активный компонент выделили в чистом кристаллическом виде. В опытах на животных при его введении наблюдали такое же действие, что и у сладкого загнившего клевера.

Введение животным чистого вещества сопровождалось гипопротромбинемией. После выделения чистого продукта стали возможными изучение его химического строения и последующий синтез.

Действующее начало загнившего корма из сладкого клевера и его синтетический аналог оказались дикумаролом. Два кумариновых кольца соединены между собой метиленовой группой. Подобный синтез в природе происходит в загнившем клевере под действием грибов. Простой кумарин переходит в высокоактивное по влиянию на свертывание крови вещество 3,3-метилен-бис(4-оксикумарин).

Когда стала известна химическая структура вещества, выяснилось, что это соединение было синтезировано в 1903 г. немецким химиком Anschütz, который при работе с производными бензотетраоновой кислоты получил кумарин, а затем и 3,3-метилен-бис-(4-оксикумарин). Anschütz и его сотрудники установили, что вещество можно получить при взаимодействии двух молекул оксикумарина с одной молекулой формальдегида в присутствии воды, но биологическое исследование полученного соединения не провели. Автор в тот период даже не подозревал, что открыл очень сильное в фармакологическом смысле вещество — очень активный антикоагулянт. Около 40 лет потребовалось, чтобы синтезированный препарат был открыт вновь.

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

В апреле 1941 г. было проведено систематическое исследование 3,3-метилен-бис-(4-оксикумарина) на животных. В мае этого же года наблюдали за действием препарата на людях. Первая публикация появилась в июле 1941 г. после того, как новое средство было применено у 6 пациентов (Butt e. a., 1941).

Вскоре Wright, Prandoni (1942) сообщили об успешном применении вещества у 31 больного с целью предупреждения тромбообразования. Кроме отдельных кровоизлияний, авторы не наблюдали каких-либо побочных явлений.

В апреле 1942 г. Lehman в Швеции представил подробное сообщение о 81 случае лечения больных тромбозами этим антикоагулянтом, что позволило автору предложить показания и противопоказания. Клиническому использо-

ванию вещества и в данном случае предшествовали экспериментальные исследования на животных (Lehman, 1942, 1943).

К этому же времени относятся дальнейшие исследования Jansen и соавт. (1942, 1949), направленные на уточнение действия вещества и особенностей его индивидуального дозирования. Ваушанц и соавт. (1942), Оверман и соавт. (1942), Sullivan и соавт. (1943) указали на возможность уменьшения гипопротромбинемии, вызванной данным веществом, путем введения витаминов К и С, хотя от имевшихся в тот период препаратов и нельзя было ожидать полной нейтрализации эффекта.

Препарат получил наименование дикумарол, хотя в некоторых европейских странах первоначально применялось наименование дикумарин.

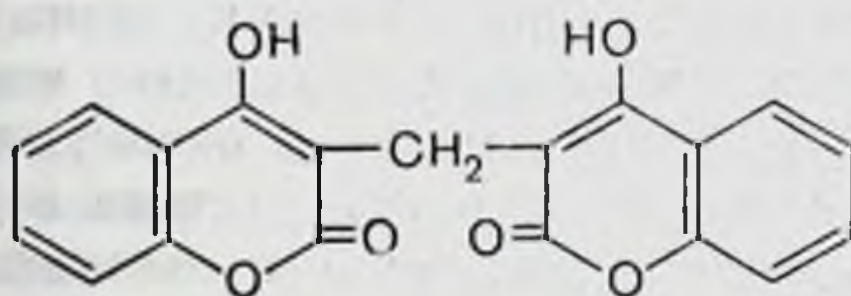


Рис. 2. Химическая структура дикумарина.

Отечественный аналог дикумарола был синтезирован И. Я. Постовским и М. А. Панюковой в 1946 г. в Уральском филиале ВНИХФИ и назван дикумарином. В опытах на животных он был подробно изучен Г. В. Андреевко (1948, 1951). Препарат применен в клинике проф. Б. П. Кушелевским и соавт. (1950, 1958, 1963) и др. Позднее дикумарин нашел широкое применение в клинике и в экспериментальных исследованиях.

Дикумарин в настоящее время имеет различные синонимы. Это белый или слегка кремовый мелкокристаллический порошок без запаха. Он почти нерастворим в воде, спирте, эфире. Растворим в едких щелочах. Его структурная формула представлена на рис. 2. Эмпирическая формула: ди-(4-оксикумарин-3)-метан или 3,3-метилен-бис-(4-оксикумарин).

В клинической практике основными показаниями к применению явились профилактика и лечение тромбозов, тромбофлебитов, флеботромбозов, тромбоэмболических осложнений при инфаркте миокарда и др. Назначают дикумарин внутрь. Лечение обычно проводят в условиях стационара при тщательном контроле свертывания крови

и функции почек. Терапевтическим критерием снижения свертывания крови принято такое снижение, при котором тромбопластиновое время по Квику удлиняется в 2—2½ раза против нормы, что свидетельствует об активности факторов протромбинового комплекса при расчете по кривым разведения 10—35% или по индексу протромбинового комплекса, равному 40—50%. Принятые схемы дозирования представлены в разделе о лечебном применении антикоагулянтов. После однократного введения терапевтических доз дикумарина максимальное действие наступает через 48—72, реже 96 ч, эффект длится от 2 до 7 дней.

Вслед за получением и всесторонним исследованием дикумарина в лаборатории, руководимой Link (1943, 1944), было синтезировано свыше 150 различных производных 4-оксикумарина. Но как антикоагулянту для клинического применения первоначально предпочтение было отдано дикумаролу.

Lehman (1943) исследовал антикоагулянтные свойства натриевой соли карбоксиметилен-бис-(4-оксикумарина) — соединения, близкого по химической структуре дикумаролу. В отличие от последнего это вещество хорошо растворимо в воде. Препарат оказался слабее дикумарола, и его исследования были прекращены.

Jansen, Jensen (1942), Lehman (1943) описали препарат 3,3-этилиден-бис-(4-оксикумарин), позднее названный тромбатон. Вещество оказалось активным антикоагулянтом. Fantl, Nance (1947) ввели этот антикоагулянт в клиническую практику. Исследования показали, что он, подобно дикумаролу, имеет склонность к кумуляции, хотя и в меньшей степени. Лечебные дозы вещества оказались выше, чем у дикумарола. Широкого применения в клинической практике данный антикоагулянт не получил. Одной из причин этого явилось открытие новых более активных веществ аналогичного механизма действия.

Важным событием явилось получение чешскими химиками нового антикоагулянта, близкого по структуре к описанным выше веществам: этилового эфира карбоксиметилен-бис-(4-оксикумарина), получившего позднее наименование пелентан, или тромексан. Вещество вызывало гипопротромбинемию в больших дозах, чем дикумарин (дикумарол), но эффект наступал быстрее. Соответственно скорее восстанавливалась нормальная свертываемость крови. Это показали его экспериментальные и клинические исследования.

В 1952 г. во Всесоюзном научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте им. С. Орджоникидзе был получен отечественный аналог пелентана (троексан), названный неодикумарином (М. А. Воробьев, 1955). Препарат был исследован в эксперименте (А. И. Полежаева, 1954) и нашел практическое применение наряду с импортным аналогом пелентаном, известным в настоящее время под различными синонимами. Это белый мелкокристаллический порошок без запаха, почти нерастворимый в воде, трудно растворимый в спирте. Его структурная формула представлена на рис. 3. Эмпирическая формула: этиловый эфир ди-(4-оксикумаринил-3)-уксусной кислоты или 3,3'-карбоэтоксиметилен-бис-(4-оксикумарин). Показания и противопоказания к применению у неодикумарина

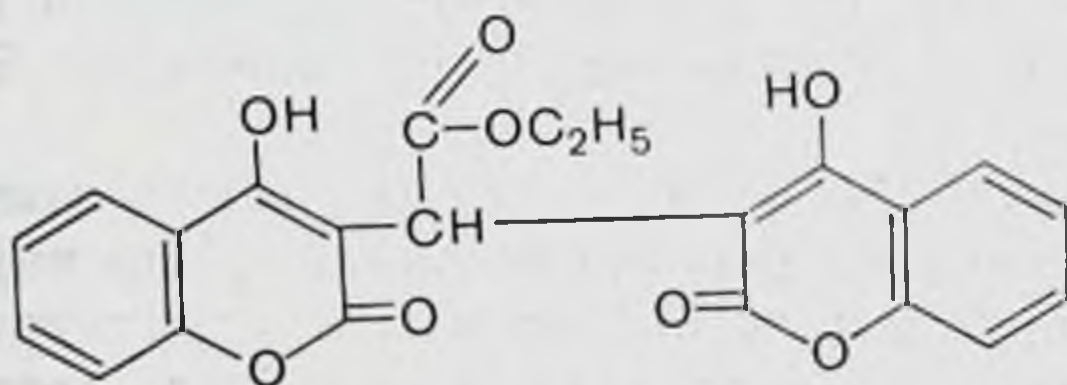


Рис. 3. Химическая структура неодикумарина.

на те же, что и у дикумарина. В отличие от последнего неодикумарин действует быстрее, но действие его короче. При однократном назначении терапевтической дозы вещества максимум влияния развивается через 24—36 ч и обычно длится $1\frac{1}{2}$ — $2\frac{1}{2}$ дня.

В ряду производных 4-оксикумарина в последние годы большое внимание привлекают вещества, которые в отличие от названных выше содержат в своей структуре не два, а одно ядро 4-оксикумарина. Из них наибольшее распространение получили варфарин (кумадин), синтром (синкумар) и маркумар.

Вслед за выделением и синтезом дикумарола Link и сотр. в числе других производных кумаринового ряда получили варфарин. Это вещество сначала было названо антикоагулянт-42, позднее warf-42 и просто warfarin. Препарат применяли как родентицид и лишь позднее стали использовать в медицинской практике. Экспериментальные исследования на животных в лаборатории Link показали, что вещество обладает высокими антикоагулянтными свойствами. Многие авторы изучали соединение в клинике и эксперименте.

В настоящее время варфарин и его натриевая соль известны под различными названиями. Варфарин нерастворим в воде, но его натриевая или калиевая соль хорошо растворима, в связи с чем может применяться не только внутрь, но и парентерально. Его структурная формула представлена на рис. 4. Эмпирическая формула: 3-(α -фенил- β -ацетилэтил)-4-оксикумарин или 3-(α -ацетонилбензил)-4-оксикумарин.

Применение варфарина совпадает с применением названных антикоагулянтов. В отличие от последних он гораздо более активен, в связи с чем его назначают в меньших дозах. При однократном введении терапевтической дозы вещества максимальный эффект наступает через 48—72 ч и продолжается, постепенно убывая, еще 3—5

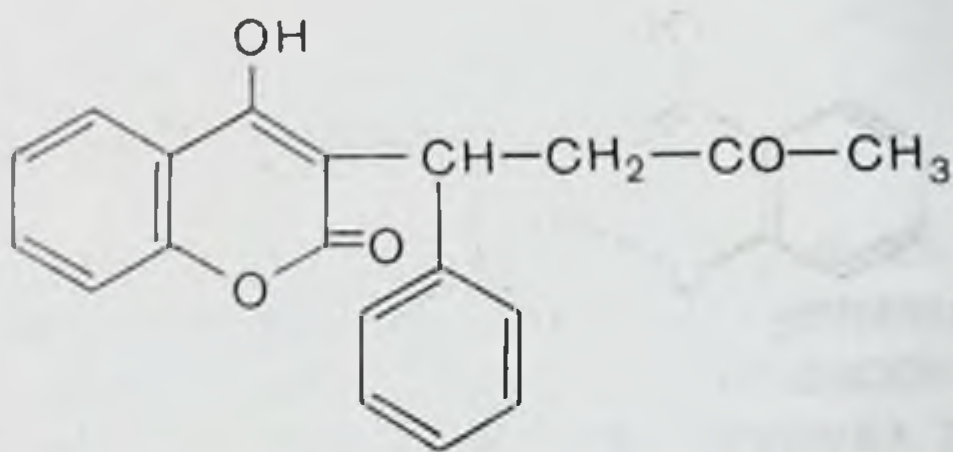


Рис. 4. Химическая структура варфарина.

дней. В виде стерильного раствора препарат применяют внутривенно. Эффект почти такой же, как и при приеме внутрь, разница составляет 2—3 ч. Внутримышечно антикоагулянт применяют в виде водного раствора или в виде раствора в поливинилпирролидоне. Действие такое же, как и при внутривенном введении. Описано применение варфарина в полиэтиленгликоле в свечах. Влияние на свертывание крови было такое же, как при приеме внутрь или внутривенном введении. Есть сообщения о возможности одновременного комбинированного применения варфарина с антикоагулянтом прямого действия гепарином в одном шприце. Все авторы, применившие препарат, расценивают варфарин как сильный антикоагулянт медленного, но длительного действия. Аналогичные данные получены нами в эксперименте и клинике (К. М. Лаквин, 1964; П. Е. Лукомский и др., 1965).

Сходным по влиянию на свертывание крови является антикоагулянт маркумар. Это вещество было синтезировано в исследовательской лаборатории фирмы Roche, фармакологически изучено R. Jürgens (1953) и впервые

применено в клинике Koller, Jakob (1953). В дальнейшем данный антикоагулянт вошел в широкую медицинскую практику, о чем свидетельствуют многочисленные сообщения.

Это бесцветное кристаллическое вещество, нерастворимое в воде, но растворимое в щелочах и органических растворителях. Оно стабильно на свету или воздухе, может долго храниться без изменений. По химической структуре является 3-(α -фенилпропил)-4-оксикумарином (рис. 5).

В клинической практике маркумар в основном применяется в виде таблеток внутрь. Кроме того, его выпускают в чистом виде в ампулах, к которым прилагаются ампулы с растворителем. Раствор готовят непосредственно перед инъекцией. При однократном введении терапевти-

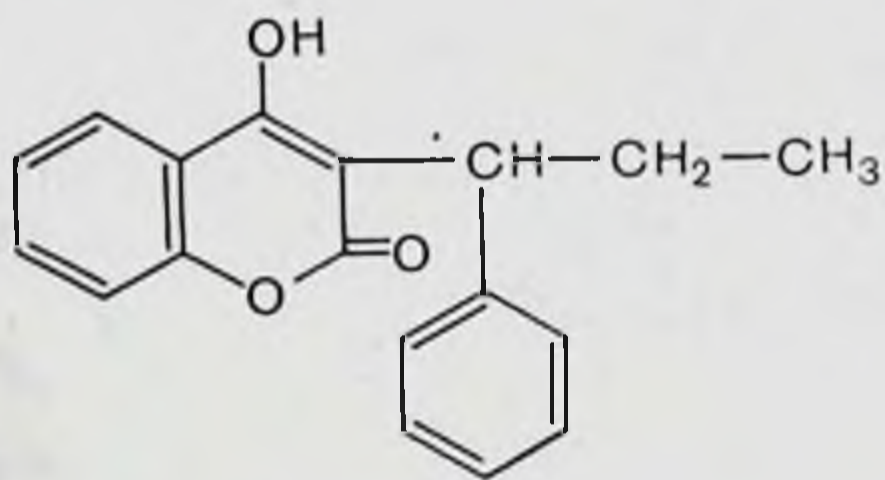


Рис. 5. Химическая структура маркумара.

ческой дозы маркумара максимальный эффект наступает через 48—72 ч, далее антикоагулянтное действие, постоянно убывая, сохраняется 3—6 дней. В нашей стране данный антикоагулянт не нашел применения.

Широкое распространение в различных странах получил антикоагулянт синкумар (синтром). В литературе он также известен под различными названиями.

Stoll, Litvan (1954) в лаборатории фирмы Geigy получили различные производные варфарина путем включения дополнительных радикалов в фенильное кольцо боковой цепи. Они установили, что при введении в пара-положение фенильного кольца варфарина нитрогруппы антикоагулянтные свойства становятся сильнее. Действие на свертывание крови при этом наступает быстрее, но продолжается короче и уменьшается тенденция его к кумуляции. Из числа изученных веществ в медицинскую практику был рекомендован данный препарат под названием синтром. Это почти безвкусный кристаллический порошок, трудно растворимый в воде и органических растворителях. Его щелочные соли растворяются хорошо (Montigel, Pul-

ver, 1955). По химической структуре он является 3-(α -пара-нитрофенил- β -ацетил-этил)-4-оксикумарином или, как его обозначают иначе, 3-(α -ацетил-пара-нитробензил)-4-оксикумарином (рис. 6).

При однократном приеме терапевтической дозы вещества внутрь максимальный эффект проявляется через

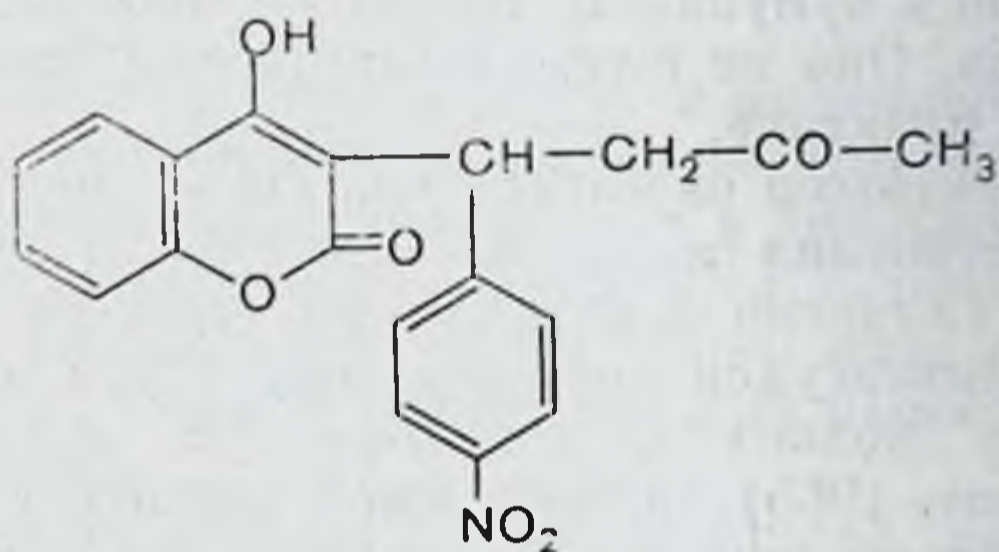


Рис. 6. Химическая структура синкумара.

24—36 ч, у некоторых пациентов — через 48 ч. Нормализация свертывания крови отмечена в среднем через 48 ч.

Препарат широко применяется в медицинской практике. В нашей стране данный антикоагулянт известен под названием синкумар (производится в Венгерской Народной Республике). Он признан антикоагулянтом сравнительно быстрого, но короткого действия.

Не получили широкого распространения производные 4-оксикумарина, у которых боковая цепь замкнута в до-

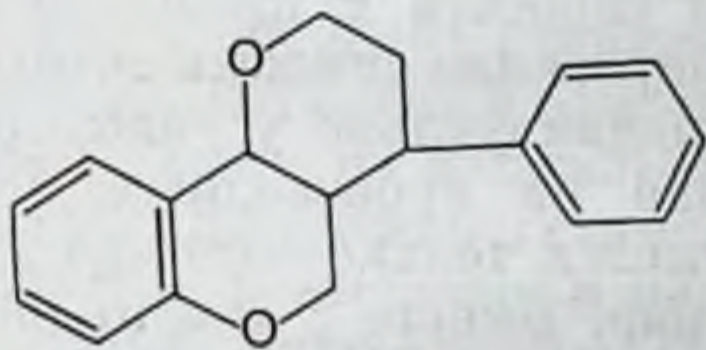


Рис. 7. Схема структуры циклокумарола.

полнительный цикл. Из них в литературе подробно описан циклокумарол (Cyclocumarolum). Это белый кристаллический порошок с легким ароматическим запахом, нерастворим в воде, но растворим в горячем этиловом и метиловом спирте, в бензоле, при хранении стабилен. По химической структуре является 3,4-(2-метил-2-метоксип-4-фенил)-дигидропиранокумарином (рис. 7).

Соединение было получено в лаборатории Link (1943). Результаты клинического применения описаны многими

авторами. При однократном введении терапевтической дозы эффект наступал через 36—60 ч. Длительность действия составляла 4—14, чаще 6—8 дней. Описано комбинированное применение циклокумарола с антикоагулянтами более быстрого, но короткого действия. В целом опубликованные данные показывают, что данное вещество очень склонно к кумуляции, токсичнее многих других антикоагулянтов. Оно не получило широкого применения в медицинской практике.

Менее активными оказались некоторые другие вещества близкого строения синтетического и растительного происхождения. Согласно данным литературы, не произошло усиления антикоагулянтного действия и при соединении кумаринового кольца с глюкозой (Н. И. Николаева, В. Н. Румбешт, 1965), пеллтановой кислоты с полимерами (Н. В. Петрявская, А. В. Вальдман, 1964) или 4-оксикумарина с радикалами, содержащими аминогруппу (Markwardt, Hausteин, 1966).

Таким образом, наибольшее применение в клинике получили дикумарин, неодикумарин, варфарин, маркумар и синкумар. Из них в последнее время предпочтительны три последних антикоагулянта, характеризующиеся наличием в химической структуре только одного ядра 4-оксикумарина и дополнительной боковой цепи. Варфарин, его натриевая соль и маркумар действуют медленно, но сравнительно длительно. Синкумар (синтром) проявляет антикоагулянтное влияние быстрее, но оно короче. В руках врача препараты разной скорости и продолжительности действия позволяют дозированно снижать свертывание крови до заданных цифр индивидуально у каждого больного.

В нашей стране из производных монокумаринового ряда в продаже имелся только один, да и тот импортный препарат — синкумар. Вместе с тем индивидуальная чувствительность больных к тому или иному антикоагулянту требует одновременного выпуска и применения различных по химической структуре и механизму действия веществ.

Сотрудники Московского химико-технологического института им. Д. И. Менделеева Т. В. Смирнова и М. Г. Карасева получили свыше 50 соединений, производных монокумаринового ряда, т. е. веществ, включающих в структуру одно ядро 4-оксикумарина с различными боковыми радикалами (Т. В. Смирнова и др., 1966; М. Г. Карасева и др., 1967; М. Г. Карасева, 1968). Все они были изуче-

ны нами по влиянию на свертывание крови и сравнены с описанными в литературе антикоагулянтами. Наиболее активные из них подвергнуты углубленному фармакологическому исследованию в соответствии с требованиями, предъявляемыми Фармакологическим Комитетом Министерства здравоохранения СССР к новым препаратам (К. М. Лакин, 1965—1971; К. М. Лакин и др., 1968—1974).

Особенно подробно мы изучили производные варфарина со следующими изменениями его структуры: удлинение и разветвление боковой цепи в ацильном остатке и β -положении; введение нитрогруппы в различные положения молекулы; замена фенильного ядра на некоторые другие радикалы; введение различных заместителей в фенильное кольцо.

Включение в боковую цепь варфарина дополнительной метильной группы, присоединенной к ацетильному радикалу, сохраняет высокие антикоагулянтные свойства, а также прежнюю скорость и длительность влияния. Так, 3-(α -фенил- β -пропионил-этил)-4-оксикумарин и его натриевая соль, подобно варфарину, снижали активность протромбинового комплекса до 10—35% в дозах 3—5 мг/кг.

Дальнейшее удлинение боковой цепи варфарина снижает антикоагулянтную активность. Введение дополнительного пропильного радикала в β -положение боковой цепи варфарина, а также разветвление ее сопровождается появлением коагулянтных свойств.

Замена фенильного кольца в боковой цепи на алкильные радикалы резко уменьшает влияние этих веществ на свертываемость крови. Изучаемый эффект сохраняется при замене фенильного кольца на нафтильный, дифенильный и фуриловый радикалы. Антикоагулянтные свойства варфарина повышаются при введении в пара- и метаположение фенильного кольца нитрогруппы. При этом снижение свертывания крови наступало быстрее, но эффект был короче.

Введение нитрогруппы в боковую цепь, а также в бензеноидное кольцо 4-оксикумарина снижает антикоагулянтные свойства. С учетом этих фактов было синтезировано новое вещество на основе 3-(α -фенил- β -пропионил-этил)-4-оксикумарина, который, по нашим наблюдениям, по влиянию на свертываемость крови был равен варфарину. В пара-положение фенильного кольца этого соединения была введена нитрогруппа. Вновь полученное веществ-

во 3-(α -пара-нитро-фенил-пропионил-этил)-4-оксикумарин оказалось высокоактивным антикоагулянтом. Оно снижает активность протромбинового комплекса до 10—35% в дозах 1—3 мг/кг. Максимальный эффект отмечается при введении внутрь животным через 24—48 ч. Нормализация свертывания крови после однократного введения наступает к 96—120 ч.

Включение в фенильное кольцо варфарина метокси- и этокси-группы уменьшает влияние на свертывание крови. Оно вновь повышается в случае введения в этокси-группу дополнительного атома фтора. Вместе с этим возрастает и токсичность. Активным, но одновременно токсичным антикоагулянтом оказался 3-(α -пара-хлор-фенил- β -ацетил-этил)-4-оксикумарин.

Все перечисленные соединения обязательно имеют в боковой цепи кетогруппу. Из числа веществ без кетогруппы в боковой цепи наибольшей активностью обладает маркумар. Укорочение его боковой цепи или замена в ней метильной группы дополнительным фенильным кольцом сопровождается снижением влияния на свертывание крови. Изолированно примененные «составные части молекул» изученных веществ (кумарин, 4-оксикумарин, основная часть боковой цепи) оказывают слабое влияние на свертывание крови и то лишь в больших дозах.

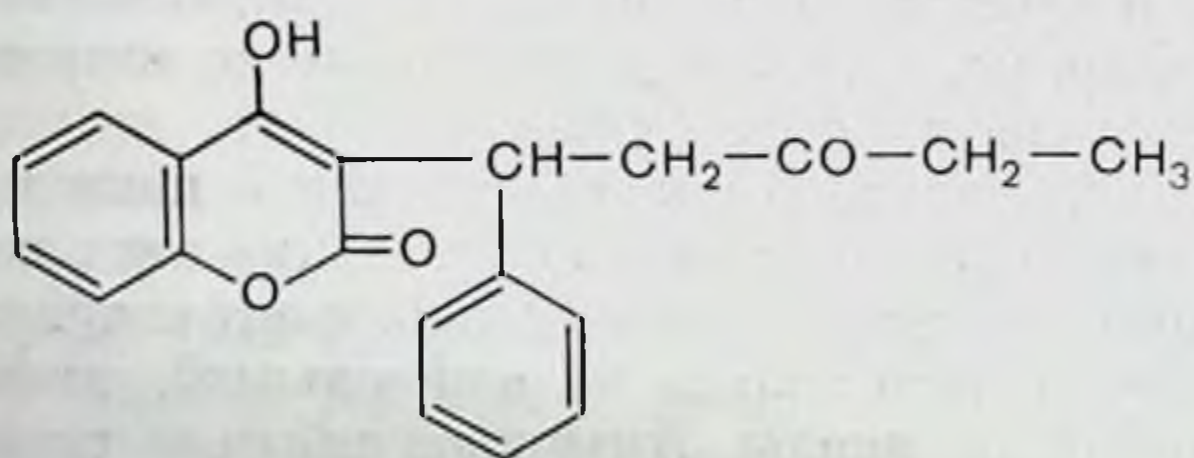


Рис. 8. Химическая структура фепромарона.

В итоге этих исследований получены новые антикоагулянты монокумаринового ряда: 3-(α -фенил- β -пропионил-этил)-4-оксикумарин (рис. 8), получивший название фепромарон (натриевая соль этого соединения названа нафарином) и 3-(α -пара-нитрофенил-пропионил-этил)-4-оксикумарин, названный нитрофарином (рис. 9).

По физико-химическим свойствам и механизму действия данные препараты оказались близкими к другим антикоагулянтам монокумаринового ряда. Помимо влияния на свертывание крови, мы установили и другие фармакологи-

ческие свойства антикоагулянтов, данные о которых представлены в последующих разделах монографии.

Исследование токсичности названных антикоагулянтов с применением различных методов анализа показывает, что однократное и длительное введение животным фепромарона, нафарина и нитрофарина в дозах, удлиняющих тромбопластиновое время по Квику в 2—2½ раза, т. е. до так называемого терапевтического уровня, не сопровождается какими-либо токсическими явлениями. Об этом же свидетельствуют данные функционального и морфологического исследования печени, почек и других органов.

Сочетание высокой антикоагулянтной активности у фепромарона, нафарина и нитрофарина с отсутствием по-

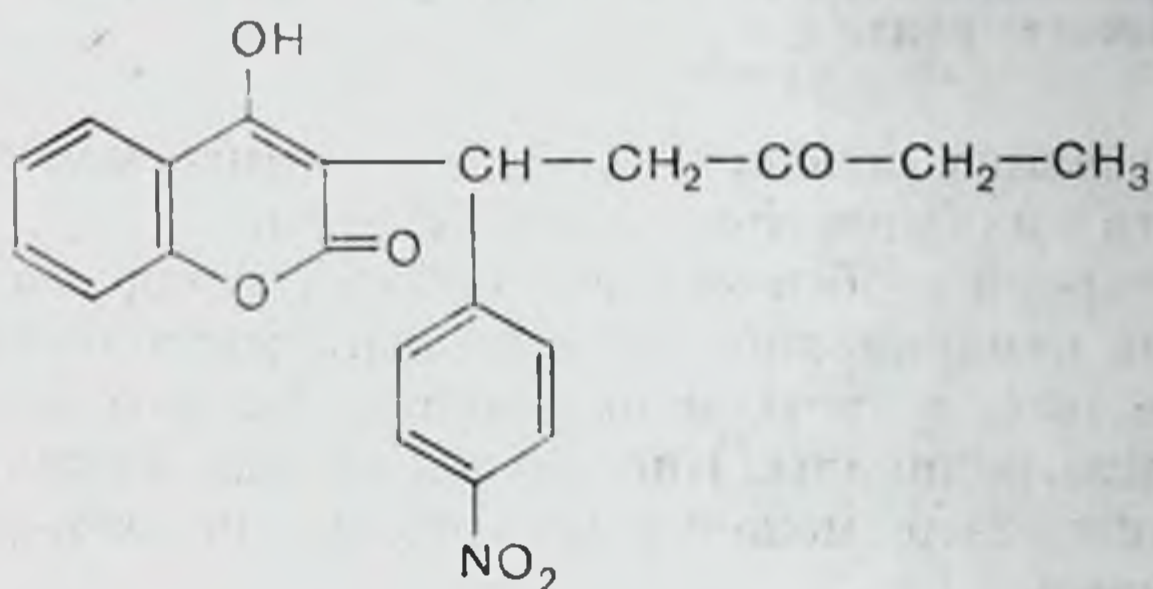


Рис. 9. Химическая структура нитрофарина.

бочных токсических влияний при назначении их в так называемых терапевтических дозах позволило рекомендовать эти антикоагулянты для клинических испытаний.

В клиниках и поликлиниках, где проводили испытание, названные вещества показали себя высокоэффективными и малотоксичными антикоагулянтами непрямого действия. Фепромарон и нафарин влияют медленнее, но эффект их был более длительным. Нитрофарин снижает свертывание крови быстрее, но его влияние было менее продолжительным. Названные вещества позволяют при длительном их введении поддерживать стабильное снижение свертывания крови на заданных цифрах. Сообщения об этих антикоагулянтах опубликованы в печати (Е. И. Чазов и др., 1965; В. М. Живодеров, Н. М. Пинькевич, 1965, 1966; Н. С. Чикина, 1965, 1967; П. Е. Лукомский и др. 1965, 1966, 1967, 1968; Н. М. Пинькевич, 1966; И. Б. Шулутко, 1966; М. Д. Машковский, 1967, 1972; И. С. Петрухин, 1967, 1969,

1970; А. В. Семейюк, 1968, 1975; З. А. Дмитриева, 1971; Е. Г. Курасова, 1971; Н. Н. Малиновский, В. А. Козлов, 1976, и др.). В настоящее время антикоагулянты фепрома-рон и нитрофарин разрешены к широкому клиническому применению, выпускаются нашей промышленностью.

Большой опыт по изучению антикоагулянтной активности производных кумаринового ряда позволяет высказать

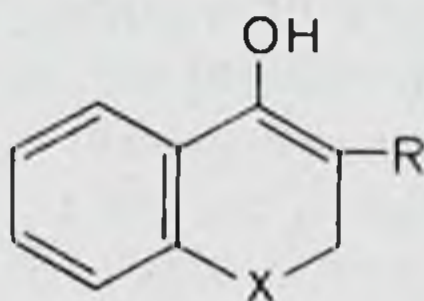


Рис. 10. Принципиальная схема структуры антикоагулянтов кумаринового ряда.

несколько общих положений о связи химической структуры веществ с их биологическим действием.

Характерной особенностью изучаемых веществ является наличие кумаринового, точнее оксикумаринового, кольца. Кроме того, в третьем положении должны быть соответствующие радикалы. Кислород в кольце 4-оксикумарина принципиально может быть заменен некоторыми другими атомами.

На рис. 10 представлена основная схема антикоагулянтов этого ряда.

X=O или COO, или CO—H, или CO, или S · R может соответствовать CH₃, удвоению молекулы, ароматильному замещению с наличием или отсутствием метильного мостика, алифатической углеводородной цепи как минимум с шестью атомами углерода, галогену и др. Замещение бензеноидного кольца 4-оксикумарина снижает активность соединений по влиянию на свертывание крови, поскольку устраняет возможность кето-энольной таутомерии гидроксильной группы.

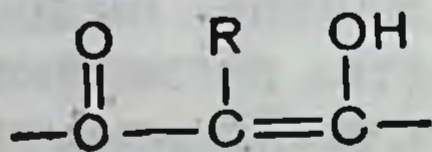


Рис. 11. Фрагмент молекулы антикоагулянтов кумаринового ряда.

Mentzer (1948) установил, что для антикоагулянтной активности в структуре вещества необходимо наличие конфигурации, показанной на рис. 11.

Она действительно имеется в структурах производных оксикумарина и индандиола, активных по влиянию на свертывание крови. При наличии отмеченных свойств ядра многие другие авторы делают особое ударение на свойствах радикала, присоединенного в третьем положении.

Сопоставление активности различных дикумариновых и монокумариновых производных показало явное преимущество последних.

Производные индандиола. Синтез производных индандиола впервые осуществил в 1893 г. Nathanson. Он получил некоторые производные индандиола, в том числе и 2-фенилиндандион-1,3. Но фармакологические свойства данного соединения тогда еще не были изучены. Потребовалось длительное время для установления его антикоагулянтного действия.

В 1944 г. Kabat и соавт. сообщили о зависимости между химическим строением и токсичностью производных индандиола-1,3. В экспериментах на животных авторы обнаружили, что некоторые соединения этой группы вызывают смертельное кровотечение. Кровь животных, которым вводили изучаемые вещества, теряла способность свертываться.

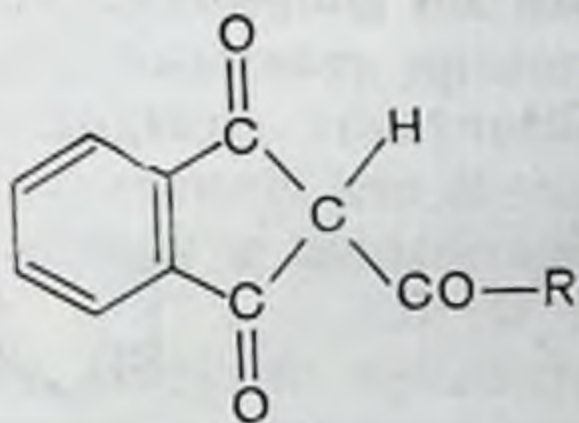


Рис. 12. Схема варианта структуры производных индандиолового ряда.

Способность производных индандиола-1,3 снижать свертываемость крови привлекла внимание исследователей. В углубленных экспериментах авторы установили, что, подобно дикумаролу, производные индандиола-1,3 снижают уровень протромбина в крови. Из числа изученных соединений наибольшую активность в отношении снижения свертываемости крови имели вещества, содержащие в своей структуре три кетогруппы (рис. 12).

Построенное по этому принципу соединение 2-инвалилиндандион-1,3, по способности влиять на свертываемость

крови не уступало дикумаролу. Вещества этого ряда, содержащие не три, а две кетогруппы, по антикоагулянтному действию были менее активными (рис. 13).

Многие исследователи считают, что третья кетогруппа в молекуле является важным фактором, придающим соединениям данного рода способность снижать свертываемость крови.

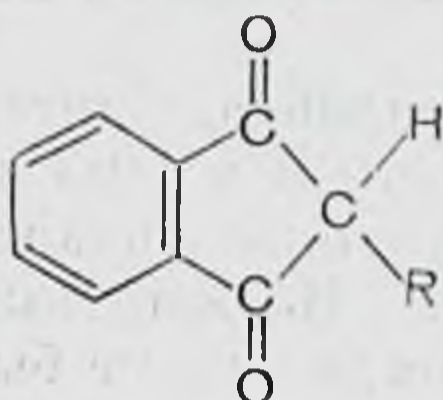


Рис. 13. Схема варианта структуры производных индандионного ряда.

Мешиер и соавт. (1947) в опытах на животных провели сравнительное исследование связи химической структуры с антикоагулянтным действием производных 4-оксикумарина и индандиона-1,3. Они установили, что фенильный радикал придает производным индандиона-1,3 антикоагулянтную активность. Одним из простых по структуре, но достаточно активным по способности снижать свертываемость

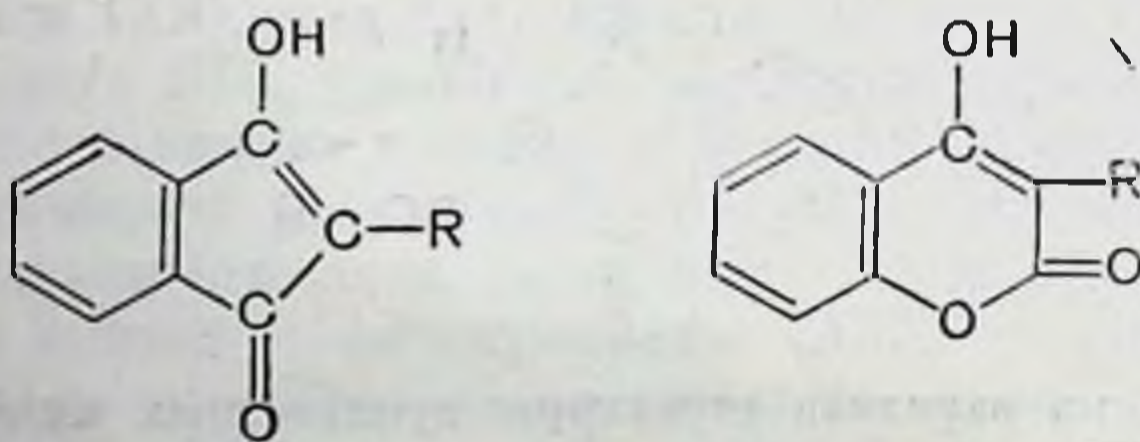


Рис. 14. Сравнительная схема структуры производных индандионного и кумаринового ряда.

кость крови был 2-фенилиндандион-1,3. Авторы отметили принципиальное сходство в структуре производных индандиона-1,3 и 4-оксикумарина. В обеих структурах присутствует энольная группировка, которой и приписывают антикоагулянтные свойства. На рис. 14 представлено строение веществ с антикоагулянтной активностью из обеих групп.

При устранении возможности энолизации молекулы 2-фенилиндандиона-1,3 и 4-окси-3-замещенных кумарина

введением метильной группы вместо активного атома водорода способность снижать свертываемость крови исчезает. Антикоагулянтные свойства утрачиваются и при введении заместителей в ароматическое ядро обеих групп соединений.

Экспериментальное исследование антикоагулянтных свойств 2-фенилиндандиона-1,3 проведено также Soulier, Gueguen (1948). Для сравнения они использовали дикумарол. В опытах на животных с применением различных доз вещества установлено, что фенилиндандион снижает свертываемость крови быстрее, чем дикумарол, но эффект его менее продолжителен по сравнению с дикумаролом.

Позднее подробное экспериментальное исследование фенилиндандиона провел Jaques (1965). Автор сделал вывод, что фенилиндандион обладает преимуществами по сравнению с дикумаролом. В частности, фенилиндандион вызывает более быстрое снижение свертываемости крови. Максимальное действие проявлялось через 24 ч после однократного введения вещества внутрь. Более быстрым по сравнению с дикумаролом было и восстановление исходного уровня гемокоагуляции после однократного введения (через 24—36 ч).

Таким образом, фенилиндандион меньше, чем дикумарол, был склонен к кумуляции и оказался менее опасным в смысле возможности вызывать кровотечения. При передозировке фенилиндандиона токсическое действие проявляется в виде кровотечений, что связывают со снижением свертываемости крови и повышением проницаемости сосудов.

В 1948 г. Soulier, Gueguen применили фенилиндандион в клинике в качестве антикоагулянта. Его назначали больным в дозах 10—20 мг/кг. Снижение концентрации протромбина наступает через 12—24 ч и достигает максимума через 36—54 ч. После отмены препарата свертываемость крови возвращается к исходной через 4 дня. Подводя итоги клинического испытания фенилиндандиона, авторы отмечают его преимущества перед дикумаролом. Однако токсические явления в виде сухости во рту, полиурии, тахикардии, аллергической сыпи снижают терапевтическую ценность этого препарата.

Фенилиндандион применили для лечения тромбоэмболических заболеваний. На основании большого клинического материала многие исследователи пришли к выводу, что фенилиндандион является активным и малотоксичным

веществом антикоагулянтного действия. Его влияние на свертываемость крови было более быстрым и вместе с тем более коротким, чем у дикумарола; фенилиндандион оказался менее токсичным по сравнению с дикумаролом. Описанные токсические явления после применения вещества оказались результатом назначения повышенных доз препарата. Были предложены меньшие, но эффективные по влиянию на свертываемость крови дозы фенилиндандиона.

После всестороннего экспериментального и первичного клинического изучения фенилиндандион нашел широкое применение в клинической медицине различных стран для профилактики и лечения тромбоэмболических заболеваний.

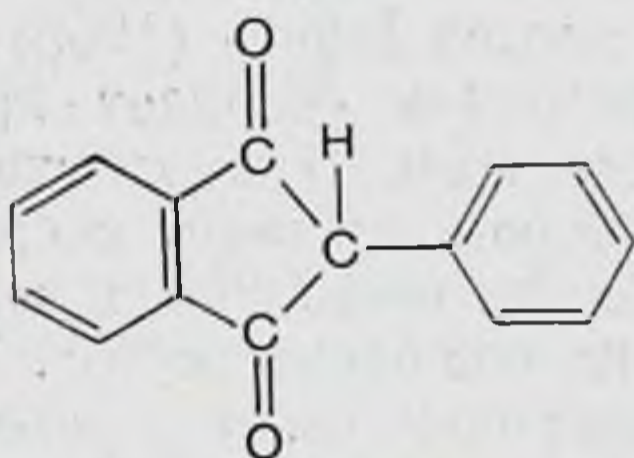


Рис. 15. Химическая структура фенилина.

В нашей стране 2-фенилиндандион-1,3 (рис. 15) впервые был синтезирован в Институте органической химии Академии наук Латвийской ССР в 1957 г. коллективом сотрудников под руководством академика Г. Я. Ванага. Препарат получил название фенилин.

В опытах на животных показана малая токсичность полученного препарата. Он быстро и непродолжительно снижает свертывание крови (Г. Я. Ванаг и др., 1956; Г. Я. Ванаг, В. Н. Зельмене, 1957; З. Д. Блексмит и др., 1958, и др.).

Препарат успешно применен в клинике в качестве антикоагулянта, о чем свидетельствуют многочисленные публикации.

Это желтоватый кристаллический порошок со слабо горьким вкусом, без запаха, очень мало растворим в воде. Снижение факторов свертывания крови начинается через 8—10 ч после приема вещества и достигает максимума через 24—30 ч. После однократного приема восстановление исходного уровня свертывания крови наступает через 1—4, в среднем через 2 дня.

Установление в эксперименте и клинике активных антикоагулянтных свойств у фенилиндандиона способствовало дальнейшему поиску и исследованию новых антикоагулянтов этого ряда.

В работе Molho (1955) показана антикоагулянтная активность 2-арилиндандионов-1,3, где в качестве радикала в боковой цепи были Н; —СН₃; —Сl; —ОСН₃, а также 2- α -нафтилиндандиона-1,3. Последнее соединение оказалось наиболее активным из всех, изученных автором веществ.

Guminska, Eckstein (1961) провели сравнительное исследование действия 2- α -нафтилиндандиона-1,3, дикумарола и фенилиндандиона на уровень протромбина в крови кроликов. Оказалось, что 2- α -нафтилиндандион по антикоагулянтной активности практически равен дикумаролу и значительно сильнее фенилиндандиона. По характеру влияния на свертывание крови он приближался к фенилиндандиону, но был более токсичен. Высокие антикоагулянтные свойства вещества при замене фенильного радикала в индандионе нафтильным отмечены и другими исследователями. При введении животным 2- α -нафтилиндандион сильнее снижал свертывание крови и был менее токсичным, чем фенилиндандион.

Среди других соединений данного ряда получены галоидо- и нитропроизводные 2- α -нафтилиндандиона-1,3. В опытах на кроликах установлено, что эти вещества активнее исходного 2- α -нафтилиндандиона. Антикоагулянтное действие хлор- и бромпроизводных было более длительным, чем у исходного соединения, а действие нафтилиндандиона было более коротким. Острая токсичность галоидо- и нитропроизводных оказалась ниже, чем у 2- α -нафтилиндандиона. Высокую активность галоидопроизводных нафтилиндандиона в опытах на кроликах отметили также Guminska, Eckstein (1961). Нитропроизводные этого вещества были менее активны.

В других работах отмечено, что в числе галоидопроизводных 2-фенилиндандиона-1,3 более активными являются бромпроизводные с включением галогена в пара-положение. Менее активными были вещества с замещением в мета-положении. Из числа галоидопроизводных 2-фенилиндандиона-1,3 некоторые нашли применение в клинической практике. В их числе описаны 2-(п-хлор)-индандион-1,3, или G-25766, и 2-(п-бромфенил)-индандион-1,3, или флуиделин.

Иную группу производных 2-фенилиндандиона-1,3 описал Sprenger (1959). В числе изученных соединений были моно-алкоксифенилиндандионы и их энольные соли щелочных металлов. Антикоагулянтное действие 2-(*p*-метоксифенил)-индандион-1,3 или 2-*p*-аппзилиндандиона показано в клинике.

Одновременно с этими авторами антикоагулянтные свойства названного соединения отметили Г. Я. Вацаг и М. Н. Коптелова (1958). Вещество обладало быстрым и непродолжительным действием и было малотоксичным. Высокую активность соединения как антикоагулянта отметили и другие авторы.

В работах Kabat и соавт. было установлено, что производные индандиона-1,3, содержащие в молекуле кетонные группы и носящие название ацилиндандионов, обладают высокой антикоагулянтной активностью.

Среди этих веществ наиболее активными были соединения, у которых в качестве радикала в боковой цепи была группа $C(CH_3)_3$, в частности 2-пивалилиндандион-1,3, и группа $-CH_2CH(CH_3)_2$, в частности 2-изовалериллиндандион-1,3.

Позднее высокая антикоагулянтная активность обнаружена у 2-дифенилацетил-индандиона-1,3. Оно получило название дипаксин. При однократном введении вещества кроликам внутрь максимальное снижение свертывания крови наступало через 48 ч. Эффект был очень длительным, и к исходному состоянию после однократного применения свертывание крови возвращалось лишь через 8 дней.

В нашей стране 2-дифенилацетилиндандион-1,3 получил наименование дифенацин. В опытах на животных М. А. Котовщикова и Э. Д. Блексмит (1958) показали высокие антикоагулянтные свойства дифенацина. Активное влияние 2-дифенилацетилиндандиона-1,3 и пивалилиндандиона-1,3 на свертывание крови в эксперименте отметили и другие исследователи.

Пивалилиндандион и изовалериллиндандион не нашли практического применения в связи с побочным влиянием на сердечно-сосудистую систему. По данным экспериментальных исследований, эти вещества вызывают быстрое снижение артериального давления, фибрилляцию желудочков и рефлекторное угнетение дыхания.

Не случил широкого применения в практической медицине и дифенилацетилиндандион в связи с очень дли-

тельным действием и кумуляцией. Малейшая передозировка грозила кровотечением. Все же данный препарат некоторое время применялся в клиниках, о чем свидетельствуют публикации различных авторов.

Дальнейшие исследования в ряду этих соединений показали, что замещение активного атома водорода в молекуле 2-дифенилацетилиндандиона-1,3 хлором и бромом дает высокоактивные соединения, не уступающие по силе действия на свертывание крови дифенилацетилиндандиону (Г. Я. Ванаг, М. Н. Коптелова, 1958). Были синтезированы хлор-бромпроизводные 2-пивалилиндандиона-1,3. При экспериментальном изучении данные вещества оказались активнее самого пивалилиндандиона. Описаны и другие производные индандиона с антикоагулянтной активностью.

Подводя итог, можно отметить, что среди производных индандиона-1,3 обнаружено большое число активных антикоагулянтов. Однако в первый период наибольшее клиническое применение получил фенилиндандион (фенилин). Дальнейший поиск новых антикоагулянтов близкой химической структуры был продолжен в различных лабораториях и институтах.

В нашей стране огромная работа в этом направлении была проведена в Рижском институте органического синтеза Академии наук Латвийской ССР. Под руководством академика Г. Я. Ванага был синтезирован ряд новых соединений. М. Н. Коптелова (1961, 1962, 1963) изучила свыше 60 из них в опытах на животных. В итоге исследований установлены определенные закономерности в связи химической структуры с действием, найдены новые антикоагулянты.

При сравнительной оценке изученных веществ наиболее активными оказались следующие: а) ацилиндандионы: 2-дифенилацетилиндандион-1,3; 2-хлор-2-дифенилацетилиндандион-1,3; 2-бром-2-дифенилацетилиндандион-1,3; 2-пивалилиндандион-1,3; 2-хлор-2-пивалилиндандион-1,3; 2-бром-2-пивалилиндандион-1,3; б) производные фенилиндандиона: 2-хлор-2-фенилиндандион-1,3; 2-п-хлор-фенилиндандион-1,3; 2-бром-2-фенилиндандион-1,3; 2-оксиметил-2-фенилиндандион-1,3; 2-нитро-2-фенилиндандион-1,3; 2-п-нитро-фенилиндандион-1,3; 2-родан-2-фенилиндандион-1,3; в) роданопроизводные индандионов: 2-родан-2-анизилиндандион-1,3; 2-родан-2-п-нитрофенилиндандион-1,3; 2-родан-2-

α -нафтилиндандион-1,3, а также 2- α -нафтилиндандион-1,3 и α -ацетонил-бензилиндандион-1,3.

М. Н. Коптелова пришла к заключению, что для проявления антикоагулянтной активности производных индандиона-1,3 необходимо, чтобы индандионовое (фталонильное) кольцо было свободным, т. е. незамещенным. Введение заместителей, а также частичное гидрирование этого кольца приводит к утрате действия. Замена феноленовой группы в индандионовом кольце нафтиленовой также ведет к потере активности.

В положении 2 для сохранения антикоагулянтных свойств должна быть незамещенная или замещенная ароматическая группа или кислотный остаток. Алифатическая группа не придает соединениям антикоагулянтных свойств. Данные свойства могут проявиться тогда, когда эта группа достаточно утяжелена. Активный водород монозамещенного индандиона без потери антикоагулянтной активности может быть замещен на галоген-, нитро-, родано-, оксиметильную и некоторые другие группы. Введение кислот или щелочной группы лишает соединение способности снижать свертывание крови. По характеру антикоагулянтного действия исследованные производные индандиона-1,3 можно разделить на антикоагулянты непродолжительного и антикоагулянты длительного действия.

К первым относятся производные фенилиндандиона и роданопроизводные индандионов, ко вторым — ацилиндандионы.

Среди изученных веществ всестороннему фармакологическому рассмотрению подвергнуты 2-оксиметил-2-фенилиндандион (омефин). Он оказался высокоактивным и малотоксичным антикоагулянтом (М. Н. Коптелова, 1962; М. Н. Коптелова, В. Н. Зелмене, 1965). В связи с этим препарат был рекомендован для клинических испытаний. После успешного завершения клинического изучения антикоагулянт омефин Фармакологическим комитетом Министерства здравоохранения СССР разрешен к широкому клиническому применению и промышленному производству.

Омефин — бледно-желтый кристаллический порошок без запаха. Вещество практически нерастворимо в воде, но растворимо в спирте, эфире и других органических растворителях. Химическая структура омефина изображена на рис. 16.

При однократном назначении терапевтической дозы максимальное действие наступает через 36—48 ч. Через 2—3 дня свертываемость крови возвращается к исходному состоянию.

Сульфо- и амидопроизводные фенилиндандиона в отличие от других производных этого ряда являются водорастворимыми соединениями. Водорастворимые соединения лишены антикоагулянтных свойств, но оказывают выраженное действие на центральную нервную систему. Отдельные представители данной группы обладают наркотическими, анальгезирующими и противосудорожными свойствами (С. К. Германе, 1961). Э. А. Шаффо и соавт. (1967) в Рижском институте органического синтеза Академии наук Латвийской ССР провели углубленное изучение производных 2-ацетиллиндандионов-1,3. В результате

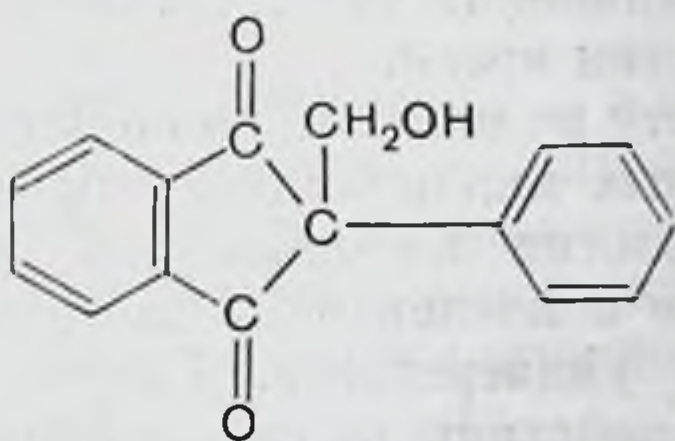


Рис. 16. Химическая структура омефина.

сравнительного исследования около 50 соединений этого ряда авторы установили следующие закономерности.

Удлинение боковой цепи радикала молекулы 2-ацетиллиндандиона-1,3 до трех углеродных атомов ведет к снижению антикоагулянтной активности соединений и сокращению времени их действия. Дальнейшее увеличение числа атомов углерода до шести вызывает повышение активности и удлинение действия полученных соединений. Увеличение числа углеродных атомов до девяти приводит к повторному снижению активности и времени действия производных 2-ацетиллиндандиона-1,3.

Разветвление ацильного радикала сопровождается увеличением активности и удлинением действия соединений по сравнению с их изомерами с неразветвленными радикалами. Замещение атомов водорода в метильном радикале различными группами резко увеличивает антикоагулянтную активность и длительность эффекта.

Введение различных заместителей взамен всего метильного радикала 2-ацетиллиндандиона-1,3 уменьшает анти-

коагулянтную активность и длительность действия его производных. Введение насыщенного радикала вместо метильной группы уменьшает антикоагулянтную активность и также сокращает длительность эффекта. Замена феноленовой группы в индандионовой группировке 2-ацетиллиндандиона-1,3 нафтиленовой, замещение одной из кетогрупп β -декарбонильной группировки оксимной, а также введение метильной группы в пара-положение 2-бензолиндандиона-1,3 ведут к полной потере антикоагулянтной активности.

Большинство изученных ацилиндандионов по длительности их антикоагулянтного эффекта оказались антикоагулянтами продолжительного действия. Токсичность их изменяется не всегда параллельно силе действия на свертываемость крови. Помимо влияния на свертываемость крови, изученные соединения увеличивают содержание мукопротеидов сыворотки крови.

Большую работу по изысканию новых антикоагулянтов в ряду производных индандиона-1,3 провели сотрудники кафедры фармакологии Воронежского медицинского института совместно с коллективом химиков Воронежского государственного университета. Полученные препараты были изучены по действию на свертывание крови, и в итоге выявлена определенная связь между химической структурой и их действием.

Результаты этих наблюдений опубликованы в работах Л. П. Залукаева и соавт. (1964, 1973, 1975) и В. И. Завражнова и соавт. (1964, 1965, 1971).

Для клинических испытаний был рекомендован антикоагулянт этого ряда б е ф е д о н, показавший высокую фармакологическую активность.

О связи химической структуры с действием опубликованы специальные сообщения и обзоры. В них указана антикоагулянтная активность и других производных 1,3-индандиона, не вошедших в широкую медицинскую практику (Г. Я. Ванаг, М. Н. Коптелова, 1958; М. Н. Коптелова, 1961, 1963; В. И. Завражнов и др., 1964, 1965, 1971; Л. П. Залукаев и др., 1964, 1973, 1975; М. Н. Коптелова, В. Н. Зелмене, 1965; Э. А. Шаффо и др., 1975; Cavallini e. a., 1955; Sperber, 1959; de Winter, 1975, и др.). В работах Л. П. Залукаева и В. И. Завражнова сделана попытка сопоставить антикоагулянтную активность производных 1,3-индандиона с показателями электронного взаимодействия внутри их молекулы. В данном разделе мы ограничи-

лись некоторыми примерами, более подробно охарактеризовав лишь те вещества, которые нашли практическое применение как антикоагулянты.

* * *

*

После открытия дикумарола в разных странах были синтезированы и исследованы по влиянию на свертывание крови самые различные производные кумарина и индандиола. При комплексной оценке их специфического влияния на свертывание крови и токсичности были выделены наиболее активные и наименее токсичные и рекомендованы в клиническую практику. Из этого очень ограниченного числа широкое применение получили лишь отдельные препараты.

Из производных 4-оксикумарина клинически применяли дикумарол, неодикумарин, этилидендикумарин, варфарин, циклокумарол, спитром (синкумар), нафарин, фепромарон, нитрофарин. В нашей стране из них используются дикумарин (дикумарол), неодикумарин (пелентав), фепромарон, синкумар, нитрофарин.

Из производных индандиола для лечения больных назначают фениндион (фенилин), дифенадион (дифенацин), анизиндион, хлорфенилиндандион, омефин, нафтилин, бефедон. В нашей стране нашли применение фенилин, омефин, а затем и бефедон.

Сравнительная оценка этих веществ приведена в разделе, посвященном основным аспектам их клинического применения.

Фармакокинетика антикоагулянтов непрямого действия

Все названные в предыдущем разделе антикоагулянты отличаются друг от друга противосвертывающей активностью, началом и длительностью действия и, наконец, токсичностью. В многочисленных исследованиях были сделаны попытки сопоставить эти свойства препаратов с особенностями их всасывания, распределения, изменения и выделения из организма. Исследования были начаты вскоре после открытия первых антикоагулянтов. В тот период методы определения производных 4-оксикумарина, индан-

диона и их метаболитов в биологическом материале еще не были достаточно отработаны. В практическом использовании находились лишь отдельные препараты.

Вскоре были получены новые антикоагулянты, разработаны и опубликованы различные методы их количественного определения в крови, тканях и других биологических субстратах. К настоящему времени накоплен достаточно большой экспериментальный и клинический материал, характеризующий судьбу антикоагулянтов в организме. К сожалению, большинство этих исследований посвящено изучению фармакодинамики отдельных препаратов различными методами и только единичные сообщения ставят цель сравнить существующие антикоагулянты.

Изучение опубликованных данных о всасывании, распределении, метаболизме и выделении этой группы лекарственных веществ связано с большими трудностями по причине крайнего разнообразия и неоднотипности использованных методик, объектов исследования, наличия у обследуемых той или иной патологии и т. д. В связи с этим пока еще невозможно составить единую сводную таблицу для всех антикоагулянтов, где были бы отражены основные этапы их прохождения и превращения в организме человека и различных животных.

В работах различных авторов все же видны какие-то общие закономерности, кратко приведенные в настоящей главе. Поскольку методы определения антикоагулянтов в биологических субстратах в условиях клиники и эксперимента имеют самостоятельное значение с позиций фармакокинетики и клинической фармакологии, они выделены нами в виде специального подраздела.

Методы определения антикоагулянтов в биологическом материале. Для определения производных 4-оксикумарина и индандиона в биологических субстратах разработаны и применены различные методы.

Количественное определение вещества первоначально осуществляли колориметрическими методами.

Haustein и Markwardt (1971) представили оценку методов изучения синтетических антикоагулянтов.

Широкое распространение получил спектрофотометрический метод в различных модификациях. Он оказался очень удобным для определения антикоагулянтов в плазме, тканевых гомогенатах, содержимом кишечника. В частности, по одной из модификаций способа определения антикоагулянтов их экстрагируют из ацидофильного мате-

риала органическими растворителями, а затем переводят в щелочной водный раствор. Абсорбцию света измеряют в ультрафиолетовом спектре. С помощью метода ультрафиолетовой спектроскопии Lin (1955) изучал распределение варфарина у крыс в плазме, тканях, экскреторных продуктах после однократной инъекции препарата в дозах 1—30 мг. При использовании этого способа для определения антикоагулянта в тканях количество варфарина в них было небольшим. Garner (1957) разработал модификацию спектроскопического метода и изучал распределение варфарина у крыс после однократного введения вещества внутрь в дозах 3,3—5 мг/100 г массы животного. Wapptorg (1960) описал чувствительный, но сложный метод количественного определения варфарина в тканях животных. По этому способу после экстракции и очистки записывали кривую абсорбции в ультрафиолетовом свете.

O'Reilly и соавт. (1964) применили относительно простой и чувствительный метод ультрафиолетовой спектрофотометрии для определения варфарина в плазме и других биологических жидкостях. Этот метод был использован для изучения фармакокинетики антикоагулянтов в ряде клинических и экспериментальных исследований (O'Reilly e. a., 1964; Ryögälä, 1965, и др.).

В некоторых исследованиях изучали судьбу антикоагулянтов у животных с применением веществ, меченных радиоактивным изотопом ^{14}C (Lee e. a., 1950; Hausner e. a., 1951; Jaques e. a., 1957; O'Reilly e. a., 1964, и др.).

Согласно данным литературы, названные методы не были строго специфичными для какого-то конкретного соединения. Они не могли провести строгую границу между антикоагулянтом и его близкими метаболитами. Некоторые исследователи попытались привлечь другие методы определения производных 4-оксикумарина и индандиола. Для оценки содержания дикумарола в плазме был предложен метод с использованием фотометрии при инфракрасном излучении. Он оказался достаточно специфичным, однако не была показана его разрешающая способность в дифференцировке антикоагулянта и близких к нему метаболитов. Для окончательной идентификации был рекомендован кристаллографический метод.

Hais и Prochazka (1955) показали, что применением бумажной хроматографии можно полностью решить проблему разделения антикоагулянта и его метаболитов. Использованием бумажной хроматографии и цветной реакции

можно точно определить антикоагулянт и его дериваты в количестве от 2 до 30 мкг.

Christensen (1964) показал возможность применения метода с использованием цветных реакций для определения различных антикоагулянтов, в частности дикумарола, тромексана, маркумара, синтрома, фениндиона, а также 4-оксикумарина, 4-7-оксикумарина, салициловой кислоты и о-кумаровой кислоты. Метод нашел широкое применение в работах других авторов.

В последние годы арсенал средств, применяемых для определения производных кумарина и индандиола в биологическом субстрате, значительно пополнился, а известные методы значительно модифицированы.

Учитывая вероятную связь названных веществ с белками крови и тканей, исследователи применяют различные методы экстракции и диализа. Появляется возможность судить о степени связывания антикоагулянтов и продуктов их метаболизма с белками крови и тканей.

В частности, Niedner и соавт. (1973) исследовали продолжительность так называемого полупериода существования маркумара (фенпрокумарол) и связывания его с лиофилизированным альбумином сыворотки крови человека.

Степень связывания определяли диализом при 27°C в течение 17 ч в фосфатном буфере рН 7,4. Количественное определение антикоагулянта проводили спектрофотометрически.

O'Reilly (1971) исследовал взаимодействие кумарина и различных его производных (4-оксикумарин, варфарин, аценокумарин, фенпрокумон, диоксикумарин, этилбискумацетат) с альбумином с применением метода равновесного диализа. Одновременно автор изучал взаимодействие метаболитов варфарина с альбумином. Концентрация альбумина во всех опытах была постоянной и составляла 0,4%. Диализ проводили при температуре 27°C в 0,067 М фосфатном буфере рН 7 и ионной силе раствора 0,17 или в 0,067 М буферном растворе Na_3PO_4 и Na_2CO_3 рН 10 и ионной силе 0,181. Концентрацию растворов определяли спектрофотометрически в ультрафиолетовой области. Взаимодействию бискумацетата с альбумином посвящена работа Cho и соавт. (1971). Эти авторы проводили отделение свободного бискумацетата методом равновесного диализа с последующим измерением концентрации спектрофотометрическим методом.

Для определения содержания варфарина в плазме крови человека и в каловых массах Lewis и Trager (1971) первоначально экстрагировали антикоагулянт смесью 1,2-дихлорэтана с 3н.НСl (2 : 1). С этой целью 2 мл крови или определенное количество кала подвергают экстракции смесью 2 мл дихлорэтана и 1 мл 3н.НСl, затем 1 мл органической фазы упаривают досуха в токе воздуха или азота, а остаток растворяют в 100 мл ацетона. Далее методом тонкослойной хроматографии на пластинках с силикагелем G проводят разделение 25 мл раствора в системе дихлорэтан — ацетон (9 : 1). Пластинку помещают в пары NH_4OH , пятно варфарина с $R_f = 0,5$ локализуют в ультрафиолетовом свете и экстрагируют 2 мл ацетона. Количество варфарина определяют по гашению флюоресценции в результате добавления к раствору одной капли 3н.НСl. Точность определения варфарина этим методом 0,25 мкг/мл плазмы крови с коэффициентом вариации 1,6%. Метаболиты варфарина и другие лекарства определению данным способом не мешают. В работах Lewis и Trager (1971) подробно освещены методика обработки плазмы крови и этапы выделения метаболитов варфарина в различные промежутки трехэтапной хроматографии в тонком слое с последующим количественным определением в экстракте спектрофотометрическим методом.

Daenens и Van Boven (1971) наблюдали за поведением некоторых производных кумарина и родственных им соединений при разделении их методом тонкослойной хроматографии. Последнюю проводят на пластинках с силикагелем, на которые наносят по 0,04 мл 0,5% раствора производных кумарина в спирте. Пластинки проявляют в системе растворителей хлороформ — метанол в соотношении 97 : 3 или же хлороформ — бензол — муравьиная кислота — этилацетон в соотношении 49 : 48 : 2 : 1. Для обнаружения производных кумарина применяют 8% водный или метанольный раствор едкого натра и облучение ультрафиолетовым светом, при котором кумарины дают бурую или синюю флюоресценцию. Бурые или оранжевые пятна давала обработка 1% раствором 2,6-дибромхинон-4-хлорпимидина в метаноле с последующим нагреванием до 100°С. В работе приведены величины R_f и окраски десяти производных кумарина.

Ciasegi и Di Maggio (1971) с целью обнаружения идентификации и количественного определения этилбискумацетата и его метаболитов в моче экспериментальных

животных применили методы экстракции, тонкослойной хроматографии и спектрофотометрии. Этилбискумацетат и его метаболиты при этом экстрагируют из мочи смесью гептанола с изоамиловым спиртом (93 : 3). Далее экстракт разделяют методом тонкослойной хроматографии в подвижной фазе метанол-бензол в соотношении 8 : 100. Пятна локализируют в ультрафиолетовом свете, а затем элюируют метанолом. Полученный раствор исследуют спектрофотометрически. Установлено относительное значение R_f для этилбискумацетата, равное 0,92, и диоксикумарол-уксусной кислоты, равное 0,60.

Lan-Cam и Chu-Fond (1972) разработали простой и быстрый метод тонкослойной хроматографии для разделения и идентификации антикоагулянтов аценокумарола, диккумарола, этилбискумацетата и варфарина. Пластинки с силикагелем GF₂₅₄ или HF₂₅₄ активируют при 110°С. Хроматографию проводят в 30 различных системах растворителей. Хроматограммы проявляют в ультрафиолетовом свете или обработкой диазотированной сульфаниловой кислотой. Установлены величины R_f изученных антикоагулянтов.

В. П. Георгиевский и Г. Ф. Федорин (1972) исследовали связь между строением 25 производных кумарина и их поведением при хроматографии в тонких слоях сорбентов. Хроматографию проводили на нейтральной и кислой окиси алюминия, силикагеле, сульфоле, силиграме. Наибольшая подвижность наблюдается на кислой окиси алюминия, наименьшая — на нейтральной. На величины R_f влияет место присоединения фуранового кольца, наличие и число гидроксильных групп. Авторы указывают на целесообразность применения метода для ориентировочной идентификации производных кумарина.

С. Г. Соломонова и соавт. (1972) изучили светопоглощение нового антикоагулянта отечественного производства фепромарона [3- α -фенил- β -пропионилэтил)-4-оксикумарина] в 0,1 N спирто-водном растворе едкого натра в ультрафиолетовой части спектра. Авторы охарактеризовали природу полос поглощения. Для количественного определения фепромарона оптимальным растворителем является 0,1 N водный раствор NaOH. С. Г. Соломонова и соавт. (1972) разработали спектрофотометрический метод количественного определения антикоагулянта в таблетках. Nesemann и Seehofer (1970) применили метод газовой и тонкослойной хроматографии для определения небольших количеств

кумарина, дигидрокумарина и др. Газовая хроматография выявляла кумарин и дигидрокумарин в количестве 0,02 мкг, а тонкослойная хроматография — 1 мкг.

Журнал «J. Chromatographii» (1972, № 64, № 1) опубликовал на своих страницах таблицы величин Rf и систем растворителей для бумажной хроматографии и хроматографии в тонком слое различных соединений, в том числе кумаринов и инданолонов.

Некоторые исследователи используют различные модификации хроматографии, применяемые для разделения производных кумарина, вместе с другими физико-химическими методами. Так, Н. П. Дзюба и соавт. (1971) для исследования различных производных кумарина применили метод бумажной хроматографии с последующим определением веществ при помощи полярографического метода анализа.

Возможности физико-химических и аналитических методов для исследования фармакокинетики лекарственных веществ в организме человека рассмотрены в работе Lave (1972) и др. В частности, изучена разрешающая способность газовой хроматографии, тонкослойной хроматографии, ультрафиолетовой и инфракрасной спектрофотометрии и спектрофлуориметрии.

Всасывание из желудочно-кишечного тракта. В подавляющем большинстве случаев антикоагулянты непрямого действия применяются внутрь, поэтому оценка полноты и скорости всасывания очень важна для понимания их фармакодинамики.

В клинических наблюдениях у людей, а также в опытах на животных скорость и полноту всасывания антикоагулянта из желудочно-кишечного тракта исследуют путем сравнения уровня вещества в плазме крови в различные сроки после введения антикоагулянта внутривенно или внутрь, а также путем контроля за выделением вещества и его метаболитов с калом.

O'Reilly и соавт. (1964) применили для изучения фармакокинетики антикоагулянтов и модифицировали методы, рекомендованные для оценки скорости всасывания из желудочно-кишечного тракта других веществ. Определение и расчет основаны на следующем принципе.

Количество антикоагулянта, поступившее из желудочно-кишечного тракта (условно обозначено как «Ab» — от английских слов «Amount in the body») во внутреннюю среду организма, равно количеству всосавшегося (условно

обозначено как «Abs» — от английского слова «Absorption») минус количество выделившегося, т. е. элиминированного вещества («Elim» — от английского слова «Elimination»). Эту зависимость математически можно выразить следующим образом:

$$Ab = Abs - Elim. \quad (1)$$

Скорость изменения вещества в организме (dAb) в какой-то отрезок времени (dt) $\frac{dAb}{dt}$ соответственно будет равна скорости всасывания $\frac{dAbs}{dt}$ минус скорость выделения — $\frac{dElim}{dt}$. Подставив эти значения в уравнение (1), получим:

$$\frac{dAb}{dt} = \frac{dAbs}{dt} - \frac{dElim}{dt}. \quad (2)$$

Для оценки скорости всасывания преобразуем это уравнение:

$$\frac{dAbs}{dt} = \frac{dAb}{dt} + \frac{dElim}{dt}. \quad (3)$$

Количество вещества в организме, за исключением желудочно-кишечного тракта, равно количеству вещества в единице объема плазмы, т. е. его концентрации в плазме (C_p), умноженной на общий объем распределения антикоагулянта (V_d):

$$Ab = C_p \cdot V_d. \quad (4)$$

Подставив это значение всосавшегося количества в уравнение (3) и условно обозначив скорость всасывания $\frac{dAb}{dt}$ как «Absr» («r» — от английского слова «rate»), а скорость выделения $\frac{dElim}{dt}$ как «Elimr», получим следующую зависимость:

$$Absr = \frac{V_d \cdot dC_p}{dt} + Elimr. \quad (5)$$

Применительно к варфарину авторы учли минимальное выделение неизмененного антикоагулянта. В пределах ошибки опыта это выделение можно принять равным 0, поэтому скорость выделения практически равна константе

элиминации из плазмы крови (K), умноженной на количество вещества в организме. Отсюда:

$$Elimr = K \cdot Ab = K \cdot V_d \cdot C_p. \quad (6)$$

$$Absr = \frac{V_d \cdot dC_p}{dt} + V_d \cdot K \cdot C_p. \quad (7)$$

Скорость всасывания антикоагулянта в какой-то промежуток времени равна первоначальному показателю концентрации плюс произведение концентрации в плазме и константы элиминации. Все это дополнительно нужно умножить на общий объем распределения вещества:

$$Absr = V_d \left(\frac{dC_p}{dt} + K \cdot C_p \right).$$

Для решения этого уравнения предварительно определяли V_d т. е. общий объем распределения антикоагулянта и его константу элиминации — K . С этой целью исследуемым лицам вводили внутривенно раствор антикоагулянта в дозах, сравнимых с таковыми при приеме внутрь. Показатели концентрации вещества в плазме суммировали в виде полулогарифмической кривой. Конечная точка наклонной части кривой и являлась показателем константы элиминации. Эту точку экстраполировали обратно к ординате для оценки концентрации в плазме на нулевой отметке времени (C_p^0). Общий объем распределения V_d определяется по формуле:

$$V_d = \frac{\text{Введенная доза антикоагулянта}}{C_p^0}.$$

Концентрацию вещества в плазме (C_p) определяли по кривой в различные сроки введения, $\frac{dC_p}{dt}$ находили путем измерения тангенса той же кривой в соответствующий момент времени.

Эти расчеты и определение невсосавшейся части антикоагулянта в кале создают определенное представление о динамике всасывания антикоагулянтов из желудочно-кишечного тракта. Наряду с исследованиями антикоагулянтов изучено всасывание и более простых соединений, как, например, кумарин, инден. Последние можно условно рассматривать как составные части молекул антикоагулянтов.

Кумарин при назначении людям внутрь и инден при введении животным через рот достаточно быстро всасыва-

ются из желудочно-кишечного тракта. Вскоре после приема они обнаружены в плазме крови. Антикоагулянты кумаринового и индандионового ряда при назначении людям и введении животным внутрь сравнительно хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта (Weiner e. a., 1950, 1955; Douglas, 1962; O'Reilly, 1964; Perlick, 1964; Partilla, 1965; Pyörälä, 1965; Haustein, Markwardt, 1971; Pyörälä e. a., 1971, и др.). Всасывание, как правило, бывает полным. Исключением составляет дикумарин, который частично остается невсосавшимся и выделяется с калом. По данным различных авторов, с кишечным содержимым выделяется от 15 до 30% принятого внутрь дикумарина. Величина дозы антикоагулянта незначительно влияла на процент невсосавшегося вещества.

При оценке скорости всасывания отмечены существенные различия между отдельными препаратами антикоагулянтов. Этилбискумацетат и фенилиндандион из желудочно-кишечного тракта всасываются полностью и быстрее, чем бисгидроксикумарин. Дикумарин (дикумарол) обнаружен в плазме крови в определяемых количествах через 30—60 мин после введения внутрь. Скорость всасывания достигает максимума через 2 ч и зависит от величины дозы. После достижения максимума скорость всасывания быстро снижается и сохраняется на более низком уровне в виде плато на кривой записи в зависимости от дозы в течение 65—210 ч.

Концентрация вещества в плазме достигает наивысших цифр через сроки, резко различные для отдельных лиц и видов животных. По данным Weiner и соавт. (1950), при дозе 4—8 мг/кг максимальный уровень вещества в плазме был достигнут через 12—36 ч. Меньшие дозы, порядка 1 мг/кг, обеспечивают наивысшее содержание в плазме через 2—6 ч. По данным O'Reilly и соавт. (1964), полученным на здоровых людях, максимум концентрации дикумарола в плазме крови при однократном приеме внутрь в дозе 7,5—8,5 мг/кг наступает чаще через 24—72 ч.

При ежедневном приеме дикумарола в дозе 50 мг соответствующая по времени концентрация в крови была равна таковой после однократного применения.

Неодикумарин (пелентан, тромексан, этилбискумацетат) также быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Значительное содержание его в крови отмечается через 1 ч после приема внутрь. Полное всасывание наступает через 2—3 ч, и вещество не определяется в кале.

Варфарин и его натриевая соль уже через 30 мин после приема внутрь обнаружены в плазме. Скорость всасывания достигает максимума через 2 ч после приема и затем быстро снижается. Независимо от дозы через 8—9 ч всасывание вещества заканчивается. Увеличение дозы антикоагулянта сопровождается более высоким и ранним достижением максимальной скорости всасывания. Длительность всасывания была приблизительно одинаковой при приеме различных доз. Концентрация варфарина в крови при приеме внутрь быстро возрастает, и через 3—9 ч наступает определенное равновесие. Через 18 ч концентрация снижается по экспоненциальной кривой. При всасывании варфарина из тонкого кишечника важное значение имеет реакция среды. Особенно хорошо варфарин всасывается при рН 8, когда он находится в ионизированной форме (Julkinen *et al.*, 1971).

Достаточно быстро и, что очень важно, полностью всасываются из желудочно-кишечного тракта другие антикоагулянты кумаринового ряда. Производное инданона фенилин (фениндион) также целиком всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в крови после однократного приема различных доз внутрь достигается через 1—3 ч. Следует отметить, что фенилин после достижения максимума концентрации быстро удаляется из плазмы крови, главным образом в печень. Частично вещество депонируется в эритроцитах.

На скорость всасывания антикоагулянтов из желудочно-кишечного тракта, а у дикумарина и на полноту всасывания может влиять лекарственная форма вещества при назначении внутрь. Weiner и соавт. (1955) установили, что часть продаваемых в аптеках антикоагулянтов, в том числе дикумарол и фениндион, в виде таблеток плохо всасываются. O'Reilly и соавт. (1964) провели специальное наблюдение за скоростью и полнотой всасывания дикумарола и варфарина из желудочно-кишечного тракта при приеме их внутрь в виде таблеток, порошков и растворов. Установлено, что дикумарол в таблетках всасывается плохо, а в порошке и растворе — хорошо. Всасывание варфарина мало зависит от лекарственной формы.

Плохое всасывание дикумарола при его приеме в таблетках авторы объясняют его малой растворимостью и, следовательно, медленным переходом из таблетки в раствор. Таблетки распадаются на небольшие частицы, содержащие антикоагулянт. В таком виде он не всасывается и

должен перейти в раствор. Неполное растворение вещества при распадении таблеток удлиняет всасывание, способствует выделению больших количеств дикумарола с калом, более низкому уровню вещества в плазме и более слабой реакции факторов протромбинового комплекса. Варфарин имеет лучшую растворимость, он всасывается лучше независимо от лекарственной формы.

На скорость и полноту всасывания антикоагулянтов влияют многие сопутствующие факторы, в том числе содержимое желудка и кишечника. Partilla (1965) установил, что всасывание антикоагулянтов ускоряется и становится более интенсивным при участии желчных кислот и их солей, особенно гликохолата и дезоксихолата натрия.

По данным Benjamin, McCormack (1971), введение препарата ионообменной смолы холестирамина значительно снижает всасывание антикоагулянта варфарина, его концентрацию в крови и воздействие на гемокоагуляцию. По данным Ambre и Fischer (1973), введение вместе с антикоагулянтами кумаринового ряда суспензии $Mg(OH)_2$ общее количество всосавшегося антикоагулянта и его концентрация в крови возрастали, что авторы объясняют образованием комплекса из производного кумарина и повов магния. Принципиально возможно всасывание антикоагулянтов и через кожу.

Полнота и скорость всасывания имеют важное значение в эффекте синтетических антикоагулянтов. Однако скорость резорбции не является фактором, определяющим снижение свертывающей активности. Гораздо большее значение имеет последующая судьба вещества в организме, скорость его обезвреживания и выделения. Эти вопросы освещены ниже.

Концентрация и длительность пребывания антикоагулянтов в крови. В плазме крови антикоагулянты кумаринового ряда связываются с белками. По данным Weiner и соавт. (1950), у больных 99% поступающих в плазму производных 4-оксикумарина находится в недиффузруемой форме. Этот показатель различен для отдельных антикоагулянтов. Так, у неодикумарина (этилбискумацетат) он равен 90% (Brodie e. a., 1952).

O'Reilly и соавт. (1964) в экспериментах с ультрацентрифугированием нашли, что 99% дикумарола и 97% варфарина связано в плазме протеинами. Weiner и соавт. (1950) при изучении фракций плазмы обнаружили, что β -

и γ -глобулины связывают 20%, а α -глобулины — около 50% дикумарола, добавленного *in vitro*, в то время как альбумины связывают свыше 99% этого вещества. Методом бумажной хроматографии установлено, что при инкубировании плазмы с ^{14}C -меченным дикумаролом и варфарином радиоактивность обоих веществ включается во фракцию альбуминов (O'Reilly e. a., 1964).

При поступлении антикоагулянтов в кровь они, по-видимому, связываются с альбуминами. Способность протепнов плазмы связывать производные кумарина очень высока. Указанные авторы установили, что процент связанного с протепнами вещества в плазме остается постоянным, даже если концентрация дикумарола в цельной крови возрастает до 100 мг/л, а концентрация варфарина — до 100 мг/л.

Считают, что в образовании соединения участвует структура ненасыщенного лактона кумаринов. Число участников реакции достигает трех. Связывание кумарина с альбумином происходит в гидрофобной области молекулы альбумина, основная энергия связывания имеет неопределенное происхождение (Cho e. a., 1971). Одновременное присутствие некоторых лекарственных веществ в плазме (например, салицилатов) приводит к расщеплению этих комплексов с выделением антикоагулянта в свободном виде. На способность салицилатов освобождать бисгидроксикумарин из связи с белками сыворотки указали также Thomas и соавт. (1973). Это проливает дополнительный свет на усиление салицилатами влияния антикоагулянтов непрямого действия на свертываемость крови.

Менее изучены в этом направлении фенилин, быстро исчезающий из плазмы, и другие производные индандио-на. Существует принципиальная возможность влиять на способность антикоагулянтов связываться с белками плазмы крови различными лекарственными веществами. Опубликованы исследования действия различных веществ на связывание варфарина, меченного по ^{14}C , с альбуминами плазмы крови. В экспериментах *in vitro* показано, что можно ускорить освобождение антикоагулянта от соединения с альбуминами. В частности, этилхлорфеноксипутират потенцирует действие кумариновых и индандионовых антикоагулянтов. Это вещество связывается с альбуминами, но с иными группами, чем антикоагулянты, и наступает неконкурентное угнетение связывания варфарина с альбуминами. В итоге несвязанная фракция варфарина увели-

чивается в 4 раза. Антикоагулянтное действие варфарина возрастает.

Таким образом, на этом этапе возможна лекарственная регуляция метаболизма. Синтетические антикоагулянты преимущественно находятся в плазме, но частично могут проникать и в форменные элементы крови. Weiner и соавт. (1950) установили, что следы дикумарола можно обнаружить химическим путем в эритроцитах собак. Christensen (1964) подробно сообщил результаты определения дикумарола в эритроцитах крыс.

Hausner и соавт. (1951) в исследованиях с применением ^{14}C -меченных производных кумарина у крыс установили, что от 1 до 3% дикумарола содержится в эритроцитах, а этот же показатель у этилбискумацетата (неодикумарин, пелентан) равен 9—18%. Jaques и соавт. (1957) нашли, что в крови кроликов около 20% ^{14}C -меченного дикумарола находится в эритроцитах. O'Reilly и соавт. (1964) изучили *in vitro* включение ^{14}C -меченного варфарина и пришли к выводу, что в эритроцитарной массе можно обнаружить ниже 1% радиоактивности. Способность депонироваться в эритроцитах отмечена и у фенилина (Jaques, 1965).

Таким образом, данные о содержании антикоагулянтов в эритроцитах неоднозначны. Возможно, что это отчасти обусловлено большим разнообразием примененных методов, имеющих неодинаковую разрешающую способность, различием животных, примененных дозировок и индивидуальными свойствами изучаемых веществ.

Многими исследователями показано, что реакция факторов протромбинового комплекса на введение антикоагулянтов непрямого действия значительно отстает от момента максимальной концентрации вещества в крови.

После приема внутрь дикумарола и варфарина-натрия максимальная концентрация дикумарола в плазме крови была отмечена между 5 и 24 ч, а варфарина — через 3—9 ч. Снижение свертываемости крови под действием этих веществ начинается через 12 ч после приема и достигает максимума через 36—96 ч. К исходному уровню активность протромбинового комплекса возвращается через 4—14 дней. Реакция на однократный прием неодикумарина (тромексан, пелентан) отстает на 1—2 дня от момента максимальной концентрации антикоагулянта в крови, реакция на сравнимую дозу дикумарина может быть гораздо более продолжительной.

При однократном приеме внутрь различных доз фенилина концентрация препарата в плазме достигает максимума через 1—3 ч после введения, что указывает на быстрое всасывание из желудочно-кишечного тракта. Затем концентрация фенилина в плазме крови очень быстро уменьшается. Снижение уровня протромбина начинается через 8—12 ч после введения вещества и достигает максимума через 24 ч. Это еще раз свидетельствует о том, что максимальная концентрация в крови и максимальное снижение свертывания крови не совпадают по времени, а именно второй показатель значительно отстает от первого. После достижения максимума концентрация антикоагулянтов начинает уменьшаться, причем снижение уровня в крови идет по экспоненциальной кривой.

Распределение по органам и тканям. Так называемый объем возможного распределения при низких дозах дикумарола равняется приблизительно 20% массы тела. При высоких дозах он составляет около 13%. Для варфарина установлены меньшие вариации общего объема распределения при применении различных доз и он составляет в среднем около 12,5% массы тела (O'Reilly e. a., 1964). Общий объем распределения варфарина ниже, чем у большинства кислых веществ, у которых этот показатель равнялся 25—30% и был идентичен таковому чистого альбумина. Совпадение с альбумином не случайно: 97% варфарина связана с протейнами плазмы.

Другое производное 4-оксикумарина — антибиотик новобиоцин, не являющийся антикоагулянтом, также имеет небольшой объем распределения. Новобиоцин на 95% связан с протейнами в плазме крови. Малый объем распределения варфарина и новобиоцина может быть обусловлен их взаимным химическим подобием и связью с протейнами. Распределение антикоагулянтов по органам и тканям изучено в многочисленных экспериментах. Lee и соавт. (1950) исследовали распределение ^{14}C -меченного дикумарола у кроликов и нашли, что большая часть радиоактивности обнаруживается в печени, в других тканях отмечены лишь следы. Hausner и соавт. (1951) изучали тем же методом распределение дикумарола и этилбискумадетата у крыс и отметили, что радиоактивность на грамм ткани была наибольшей в печени и почках.

Распределение дикумарола в тканях у собак определяли Weiner и соавт. (1950). Эти исследователи показали, что после всасывания бисгидроксикумарина его концентра-

ция в плазме долго остается выше, чем в паренхиматозных органах и мозге. Через 12 ч после введения вещества внутрь отношение концентрации в плазме и печени составляет соответственно 2:1, в почках — 3:1, легких — 4:1, скелетных мышцах, сердце и селезенке — 8:1 и мозге — 25:1. Спинномозговая жидкость содержит лишь следы вещества. Аналогичные взаимоотношения найдены для этилбискумацетата (Brodie e. a., 1952). Через 6 ч после введения вещества крысам внутрь максимальная концентрация отмечается в плазме, печени и почках. Через 12 ч после введения концентрация вещества в печени и плазме была одинаковой, а в почках составляла $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{8}$ концентрации в плазме. В сердце и легких были незначительные количества вещества.

Lin (1955) определял химическим методом распределение варфарина в тканях крыс и нашел наивысшую концентрацию в печени, сердце, легких и почках, а наименьшую — в селезенке и скелетных мышцах. При изучении распределения антикоагулянтов в организме следует учитывать и то, что они могут поступать и выделяться с секретом молочных желез, а также проникать в кровь плода. Это может приводить к изменению процессов свертывания крови у плода и новорожденного.

После однократного введения антикоагулянта снижение концентрации его в печени и плазме проходит по сходной кривой, но неодновременно. Концентрация варфарина на миллилитр плазмы была приблизительно в 2 раза выше, чем на 1 г ткани печени. Это говорит о том, что концентрация антикоагулянта в печени лишь немного ниже, чем в цельной крови.

Christensen (1964) нашел аналогичные взаимоотношения между концентрацией дикумарола в плазме и печени крыс после внутривенного введения вещества. Автор отметил, что уровень дикумарола в печени и плазме снижается однотипно. Поскольку масса печени больше массы других органов, за исключением всей скелетной мускулатуры, печень включает значительную часть введенного антикоагулянта.

Ггеен и соавт. (1956) изучили распределение дикумарола в субклеточных фракциях печени на крысах и цыплятах после введения антикоагулянта внутрь. Дикумарол найден в ядрах, митохондриях и в надосадочной жидкости.

Millar и соавт. (1958) при изучении уровня фенилиндандиона в крови и тканях животных обнаружили, что

Фенилиндандион очень быстро исчезает из крови. Подобно дикумаролу, он обнаруживается в печени сразу после внутривенного введения. Jaques (1965) опубликовал сведения о том, что фенилиндандион исчезает из плазмы крови в течение 4 ч после внутривенного введения. Значительную часть введенного препарата можно найти в печени через 1 ч после введения.

Биотрансформация и выделение антикоагулянтов из организма. Растворимые в липидах и тесно связанные с белками антикоагулянты не выделяются в значительных количествах с мочой и калом. Экспоненциальный характер снижения их уровня в крови тесно связан с биотрансформацией соединений и выделением из организма продуктов метаболизма.

Применение антикоагулянтов, меченых радиоактивными изотопами, показало, что значительная часть вещества из крови поступает в печень. Под влиянием ферментов, влияющих на соединения в микросомах печеночных клеток, вещества метаболизируются и превращаются в более полярные метаболиты, не связанные с белками. Меченые соединения далее выделяются в качестве метаболитов с желчью в кишечник, откуда они вновь всасываются в кровь и выделяются с мочой.

Метаболиты антикоагулянтов вместе с желчью обнаружены в кишечнике даже после внутривенного введения веществ. Это дополнительно доказывает секрецию метаболитов антикоагулянтов с желчью и последующее всасывание из желудочно-кишечного тракта. Отдельные производные кумарина и пндандиона могут изменяться до метаболитов путем различных биохимических превращений. Кумарин в организме животных (опыты на кроликах, морских свинках, белых крысах, мышах и хорьках) и человека подвергается изменению.

Первый путь изменения кумарина в организме — гидроксипирование по всем шести возможным положениям ядра кумарина, из которых наибольшее значение имеют 3-оксикумарины и 7-оксикумарины. Обнаружены другие оксикумарины, но в количестве не более 5%. Этот путь метаболизма можно проследить по схеме на рис. 17.

Второй путь изменения кумарина — разрыв лактонового кольца с дальнейшим окислением или восстановлением боковой цепи. Конечным продуктом в этом случае являются о-оксифенилмолочная и о-оксифенилуксусная кислоты, причем наиболее вероятным продуктом считают

О-оксибензпиксусную кислоту (рис. 18). В результате метаболизма кумаринов в организме человека всегда образуются их глюкурониды в небольших количествах.

Gibbs и соавт. (1971) для изучения путей метаболизма кумарина и его производных инкубировали микросомальную фракцию печени крыс с кумарином и 4-метил-

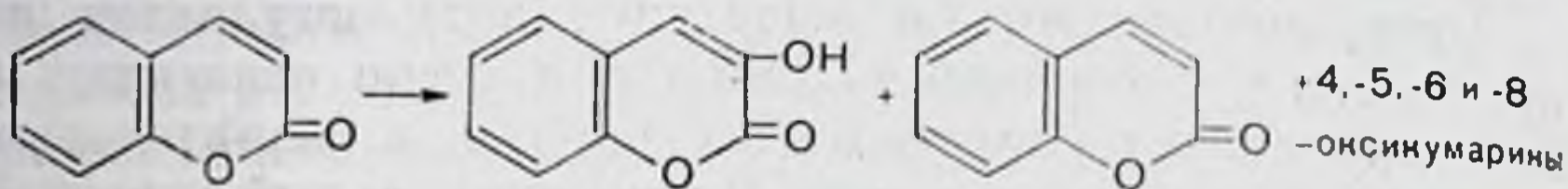


Рис. 17. Схема изменений кумарина в организме.

кумарином, а продукты реакции анализировали методом тонкослойной хроматографии. Основными продуктами метаболизма кумарина были 7-оксикумарин и 3-оксикумарин, а также в небольших количествах о-оксибензилпировиноградная кислота и о-оксибензпиксусная кислота. Добавленный к инкубируемым микросомам 3-оксикумарин не метаболизируется. При использовании в качестве субстрата 4-метилкумарина образуются продукты, не отличающиеся по хроматографическим и спектральным свойствам от продуктов метаболизма кумарина.

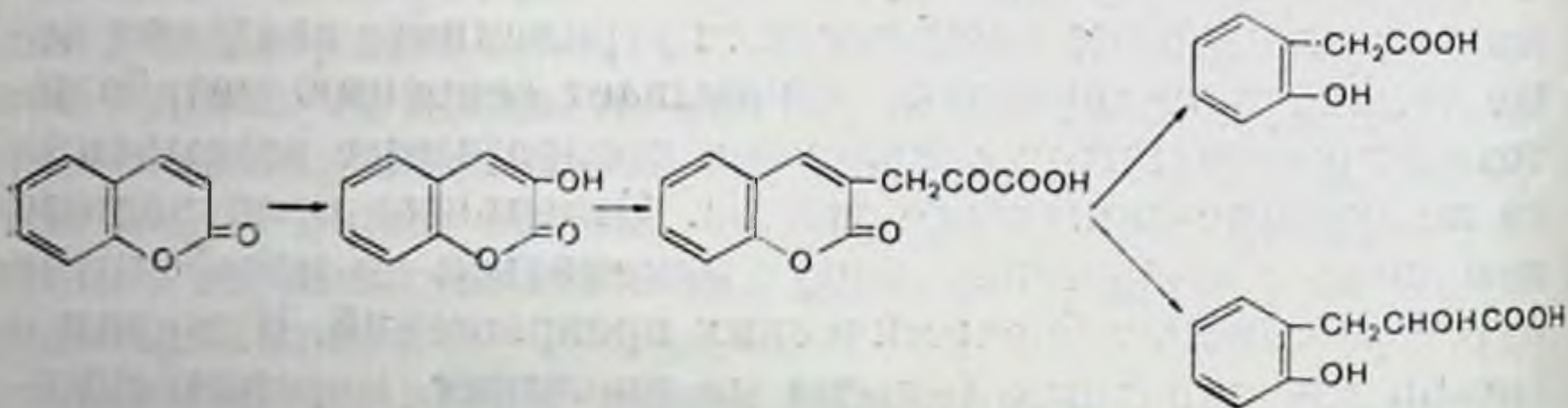


Рис. 18. Схема изменений кумарина в организме с разрывом лактонового кольца.

Инден — соединение, близкое к основному ядру антикоагулянтов индандионового ряда. У кролика $\frac{1}{3}$ выделяющегося количества после однократного введения представлена глюкуронидом. Определенная часть может восстанавливаться до индана-2,1, который, вероятно, появляется при распаде индан-1,2-диона.

Более сложен метаболизм антикоагулянтов. Еще не установлена структура конечных продуктов разрушения многих препаратов. В моче антикоагулянты, за исключе-

нием синтрома (синкумар), в неизмененном виде обнаруживаются лишь в ничтожном количестве, следовательно, они метаболизируются. Разница в скорости метаболизма веществ соответствует разнице в их влиянии на свертывание крови. Взаимосвязь в скорости метаболизма вещества с длительностью действия на активность факторов протромбинового комплекса установлена не только для одного антикоагулянта у различных субъектов, но также и для различных веществ у одного и того же субъекта.

Если известна скорость метаболизма нового гипопротромбинемического вещества у человека, можно предсказать длительность эффекта. Он может быть длительным, средним и коротким. Различия в длительности действия одного и того же вещества у различных лиц или видов животных также связаны с различием скорости метаболизма и выделения. Не только скорость метаболизма, но и конечные продукты могут быть различными у человека и различных видов животных.

Особенно подробно в этом аспекте сначала был изучен неодикумарин (пелентан, тромексан, этилбискумацетат). При введении пелентана в моче человека и различных животных идентифицированы три вещества: пелентан, 7-оксипелентан и пелентановая (тромексановая) кислота (Burns, e. a., 1953; Hais, Prochazka, 1955; Weiner e. a., 1955, и др.).

У людей около 15% принятого пелентана (тромексан) превращается в гидроксипелентан или гидрокситромексан в печени, затем они выделяются с мочой через 6—24 ч. Ни сам тромексан (пелентан), ни продукт его кислого гидролиза тромексановая кислота не обнаружены в моче человека.

По данным Ciasegi, Maggio (1971), после введения кроликам 50 мг/кг тромексана (этилбискумацетат) в течение 2 сут выделяется 18—19 мг тромексана и 28—73 мг дикумаролуксусной кислоты. Наибольшее количество выделяется через 24—48 ч после введения.

Если тромексановую кислоту вводят человеку внутривенно, она исчезает из плазмы медленно — около 4% в час, для тромексана — 25% в час. Тромексановая кислота появляется в моче неизменной. Тромексановая кислота малотоксична и неактивна по влиянию на свертывание крови. У кроликов $\frac{1}{3}$ введенного вещества выделяется с мочой неизменной, $\frac{1}{3}$ — в форме тромексановой кислоты, гидроксиформы не обнаружены.

У собак и свиней изменение пелентана происходит по тому же механизму, что и у людей (Hais, Prochazka, 1955). У крыс, которые получили ^{14}C -меченный этилбискумацетат (пелентан, тромексан), Hausner и соавт. (1951) методом хроматографии обнаружили один радиоактивный метаболит в плазме. Тот же метаболит обнаружен в моче, содержащей следы других метаболитов. Химическая природа этих продуктов метаболизма не изучена. Эти же авторы в опытах с меченым дикумаролом на крысах с использованием метода бумажной хроматографии обнаружили три радиоактивных продукта метаболизма в плазме и моче.

Christensen (1964) также нашел несколько метаболитов дикумарола в моче крыс после внутривенного введения вещества. Один из обнаруженных метаболитов преобладал по концентрации в плазме, тканях и экскрете. Метаболиты дикумарола у людей не идентифицированы.

По данным O'Reilly и соавт. (1964), у людей продукт метаболизма варфарина выделяется с мочой. Эти и другие авторы полагают, что в организме варфарин гидроксилируется в 6-м и 7-м положениях, а также подвергается восстановлению по ацетильной боковой цепи с образованием диастереоизомерных спиртов. Lin (1955) и Garner (1957) также отметили в опытах на крысах, что спектр поглощения вещества, выделявшегося с мочой, отличается от спектра поглощения чистого варфарина. Это также свидетельствует о наличии одного или нескольких продуктов метаболизма в моче.

Lewis и Trager (1971) изучали метаболизм варфарина в организме человека. С этой целью здоровым людям давали внутрь однократно варфарин-натрий. С помощью хроматографии удалось выделить 7 флуоресцирующих веществ, 4 из которых были идентифицированы. Один из путей метаболизма состоит в восстановлении ацетонильной боковой цепи антикоагулянта, что ведет к образованию второго асимметричного атома углерода. Идентифицированы два диастереоизомерных спирта, которые структурно сходны с фармакологически активными производными кумарина. Идентифицирован также 6- и 7-оксиварфарин.

Walker и соавт. (1970) для изучения изменений варфарина в организме скармливали крысам в течение нескольких недель ^{14}C -варфарин и изолировали метаболиты из мочи в течение этого и последующего отрезков времени.

Наряду с неизменным варфарином (около 6%) обнаружено 21% 4-, 15% 6-, 35% 7-, 9% 8-оксикумаринов, а также 3-дигидрокси-2-метил-4-фенил-5-оксо-γ-пирано-бензопиран. Частично 7-гидроксиварфарин был в виде глюкуроида. Способность снижать свертываемость крови имеет только 4-окси-варфарин, его антикоагулянтная активность составляет 25% от неизменного варфарина. Как показали Ryögålä и Nevanlinna (1968), в активности метаболизма варфарина важную роль играют генетические факторы.

Характер метаболизма веществ является важным фактором, определяющим реакцию организма на введение антикоагулянтов. Различие метаболизма у отдельных видов животных заставляет с особой осторожностью интерпретировать результаты одной серии опытов на другую. Степень метаболизма антикоагулянтов у человека и животных прямо коррелирует с длительностью угнетения активности факторов протромбинового комплекса. При однократном введении антикоагулянтов максимум снижения свертывания крови наступает позднее максимума концентрации вещества в плазме крови на 1—2 дня. Эта разница в снижении факторов свертывания крови особенно заметна у неодикумарина. Превращения этого вещества в организме протекают очень быстро, и в момент наступления антикоагулянтного эффекта неодикумарин практически не определяется в крови.

У некоторых производных 4-оксикумарина, обладающих антикоагулянтным действием, длительность влияния определяется в первую очередь не скоростью промежуточного разрушения, а скоростью выделения из организма. Это отчетливо показано на примере синкумара (синтром) и кумахлора (Pulver e. a., 1955). Оба вещества очень стабильны и медленно разрушаются. Несмотря на большое сходство в строении, эти антикоагулянты имеют огромные различия в длительности эффекта. Кумахлор является родентицидом, кумулирует в организме и обладает высокой токсичностью при длительном приеме, в связи с чем для терапевтических целей не применяется. Синкумар (синтром), напротив, имеет короткий период влияния при приблизительно такой же интенсивности действия. Он быстро выделяется из организма.

В итоге концентрация вещества в организме и, в частности, в крови снижается. Разрушение и выделение антикоагулянта определяют скоростью его элиминации. В ка-

честве критерия скорости элиминации введен специальный термин «полупериод жизни» вещества в организме, т. е. время, в течение которого концентрация вещества уменьшается наполовину. Величина этого показателя зависит от строения веществ, их связи с белками крови, особенностями распределения в других органах и тканях, скорости метаболизма и выделения. Этот показатель меньше зависит от пути введения и больше от свойств препарата и особенностей индивидуума.

По критерию пребывания в плазме крови антикоагулянты, применяемые в клинике, можно в возрастающем порядке распределить следующим образом: неодикумарин, фенилин, синкумар, нитрофарин, варфарин, нафарин, фепромарон, дикумарол, маркумар, дифенацин.

Средняя величина полупериода пребывания в плазме для неодикумарина (этилбискумацетат) у человека составляет около 3 ч (Brodie e. a., 1952). У неодикумарина этот показатель зависит от дозы. Полупериод жизни неодикумарина удлиняется с увеличением дозы. У маркумара полупериод жизни равен 6—7 дням, что обусловлено высокой степенью связывания с белками (Niedner e. a., 1973).

У различных индивидуумов время пребывания антикоагулянтов в плазме крови имеет большие колебания. Полупериод пребывания неодикумарина у людей колеблется от 1 до 14 ч, дикумарола — от 19 до 110 ч, варфарина — от 10 до 90 ч (Ruögälä, 1965; Wagner, 1972, и др.). Для каждого вещества этот показатель остается достаточно постоянным при повторных введениях одному и тому же индивидууму.

Weiner (1962) отметил, что у людей длительность гипопротромбинемии при введении различных антикоагулянтов хорошо коррелирует с физиологическим полупериодом элиминации.

O'Reilly и соавт. (1964) нашли хорошую корреляцию между полупериодом жизни антикоагулянтов и длительностью снижения свертывания крови, но не скоростью начала снижения. Однако среди людей и животных встречаются особи, у которых свертываемость крови не изменяется даже на фоне достаточно высокой концентрации антикоагулянта в крови. Подобная резистентность описана в отдельных случаях к варфарину и фенилиндиавдиону.

В целом все же по данным метаболизма и скорости выделения антикоагулянтов можно объяснить скорость на-

ступления эффекта и длительность влияния на процессы свертывания крови. Медленно метаболизирующиеся и медленно выделяющиеся антикоагулянты (дикумарин, варфарин, маркумар, дифенацин) дают более ровную и плавную кривую снижения свертывания крови, но более склонны к кумуляции. Быстро метаболизирующиеся или быстро выделяющиеся вещества (неодикумарин, фенилин, спиккумар) менее склонны к кумуляции, но их кривая может сильнее колебаться. Рациональное сочетание антикоагулянтов более быстрого, но короткого влияния с препаратами более замедленного, но длительного действия создает условия для направленного и дозированного снижения свертывания крови до нужного уровня.

* *
*

Антикоагулянты кумаринового и индандионового ряда достаточно быстро и полно всасываются из желудочно-кишечного тракта. При назначении дикумарола внутрь часть вещества выделяется вместе с калом.

В плазме крови производные 4-оксикумарина связываются с альбуминами и после достижения максимума концентрации переходят в органы и ткани и, что особенно важно, в печень.

За исключением спиккумара (синтром) антикоагулянты претерпевают превращения в организме, выделяются с желчью в кишечник, где подвергаются реабсорбции и выделяются с мочой. Скорость и длительность действия спиккумара определяет не быстрота метаболизма, а скорость выделения из организма. Есть определенная корреляция между концентрацией антикоагулянтов в крови и еще в большей степени между скоростью метаболизма, выделения и длительностью влияния на свертывание крови.

Влияние антикоагулянтов непрямого действия на свертывание крови

Антикоагулянты данной группы, производные 4-оксикумарина и индандиона, не влияют на свертывание крови при прямом взаимодействии, а действуют непрямым путем. Они вызывают гипокоагуляцию в организме, угнетая биологический синтез некоторых факторов свертывания крови, а именно фактора II (протромбин), VII (про-

конвертин), IX (кримас-фактор) и X (стюарт-прауэр-фактор).

Антикоагулянты непрямого действия, как правило, плохо растворимы в воде (исключая их натриевые соли). Их преимущественно назначают внутрь. Снижение свертываемости крови наступает после определенного латентного периода длительностью от 24 до 72 ч, а затем продолжается несколько дней. Динамика изменения свертывания крови под влиянием однократного введения синтетических антикоагулянтов, по данным наших опытов на кроликах, приведены на рис. 19.

Первые попытки изучения механизма действия данных антикоагулянтов на свертываемость крови были сделаны сразу же после установления причины геморрагической болезни скота, получавшего в качестве корма загнивший сладкий клевер, и особенно после выделения действующего начала — дикумарина. Тогда еще не были известны многие плазменные, тромбоцитарные и другие факторы свертывания крови, отсутствовала классификация уже известных факторов. Но сразу было установлено, что введение антикоагулянта дикумарина в организм сопровождается снижением протромбина крови.

Дальнейшие успехи учения о гемостазе позволили расширить и углубить наши представления о механизме действия антикоагулянтов непрямого действия на эту важную функцию организма. Современные биохимические методы исследования позволили уточнить ранние сведения и выявить новые фармакологические свойства данной группы лекарственных веществ.

Важным, хотя и не единственным, моментом в механизме действия антикоагулянтов непрямого действия на свертываемость крови является снижение факторов II, VII, IX и X вследствие угнетения их биологического синтеза в организме. Концентрация факторов V (проакцелерин) и VIII (антигемофильный глобулин A) при терапевтических дозах веществ остается без статистически достоверных изменений.

Согласно данным литературы, основным местом образования плазменных факторов, биологический синтез которых тормозят антикоагулянты непрямого действия, является печень. К этому заключению позволили прийти факты снижения свертывания крови у лиц с заболеваниями печени, а также у животных со специально вызванными нарушениями ее функции или тотальной гепатэкто-

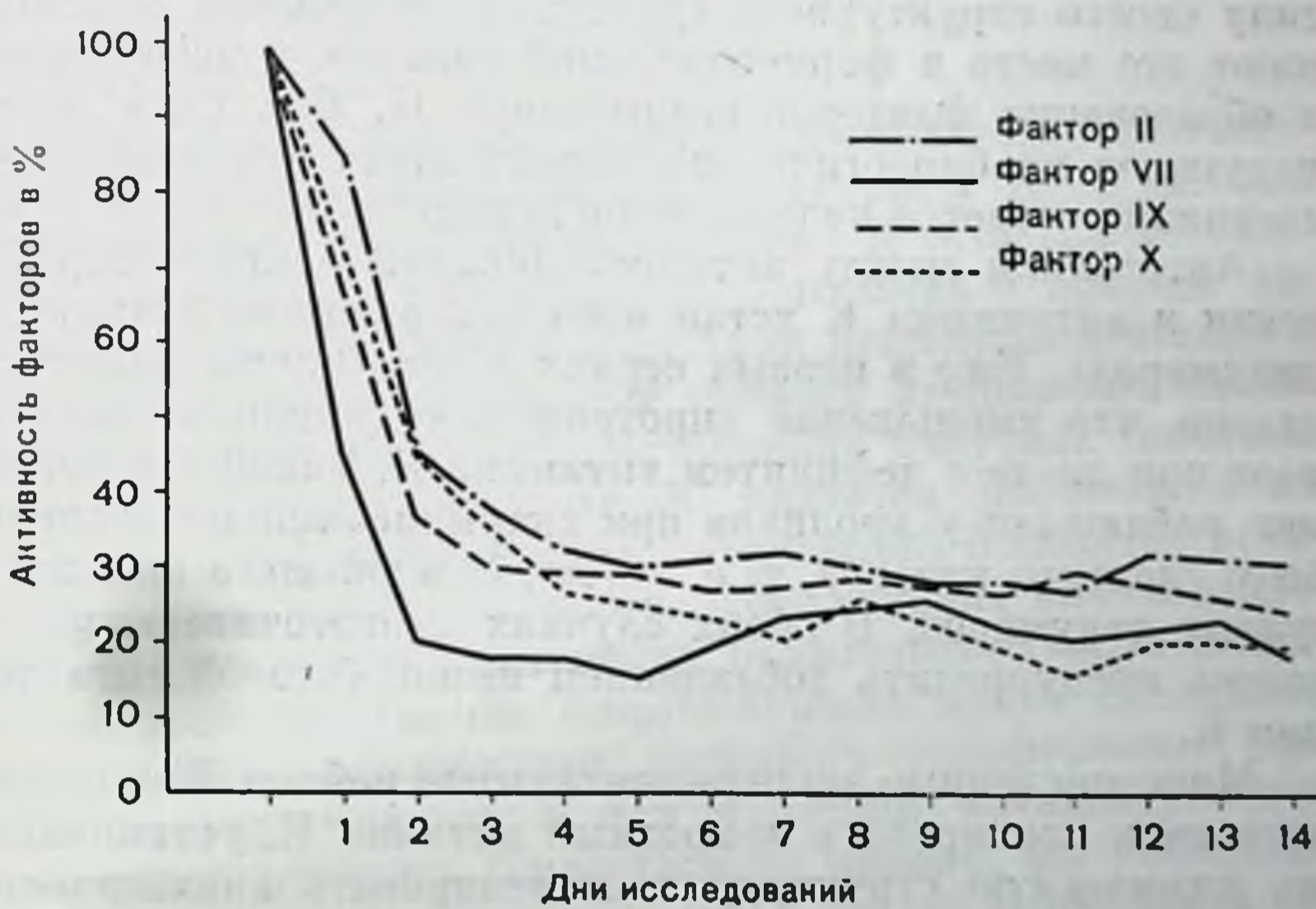
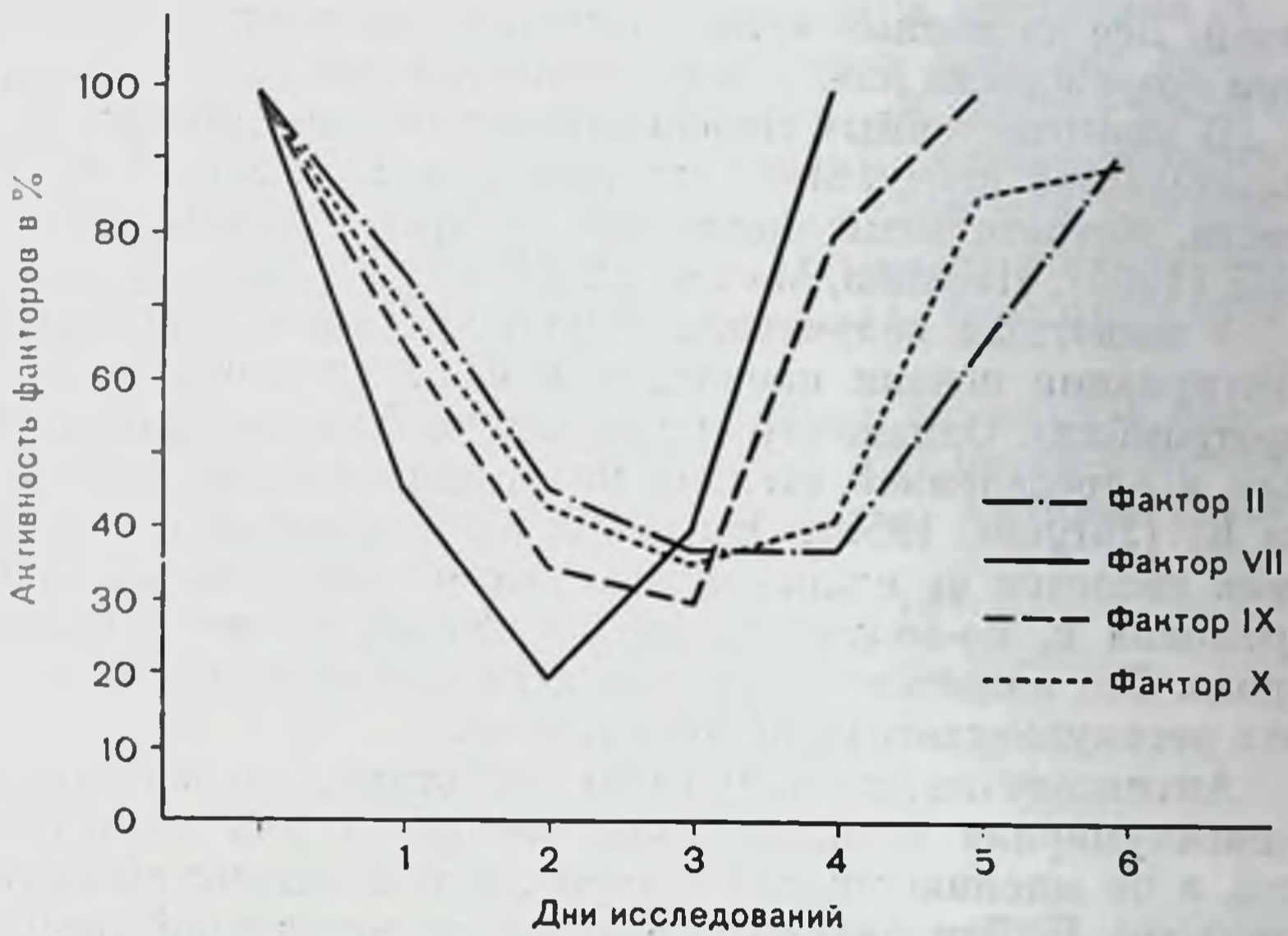


Рис. 19. Влияние однократного (вверху) и длительного (внизу) введения кроликам через рот так называемых терапевтических доз нафарина на активность факторов свертывания крови.

мией. Все названные четыре фактора снижаются в крови при повреждении клеток паренхимы печени.

В многочисленных сообщениях приведены прямые доказательства продукции этих факторов в печени. В частности, обстоятельный анализ этого вопроса проделали Ryögälä (1965), Haustein, Markwardt (1971).

У животных, получавших и не получавших дикумарол, экстирпация печени приводила к полному исчезновению протромбина. Однако его синтез можно было восстановить или в определенной степени вызвать введением витамина К₁ (Jürgens, 1952). Эти наблюдения показали, что печень является не единственным местом образования протромбина и, по-видимому, других факторов свертывания крови. Это возможно, вероятно, и во внепеченочных отделах ретикулоэндотелиальной системы.

Антикоагулянты непрямого действия, производные 4-оксикумарина и индандиола, действуют как антагонисты, а по мнению многих авторов, и как антиметаболиты витамина К. Эти антикоагулянты при достаточной дозе в силу своего структурного сходства с витамином К занимают его место в ферментативной системе, участвующей в образовании факторов свертывания II, VII, IX и X, и нарушают их биологический синтез. Механизм этого антагонизма остается недостаточно ясным.

Антагонизм между антикоагулянтами непрямого действия и витамином К установлен вскоре после открытия дикумарола. Уже в первых сериях исследований было показано, что уменьшение «протромбина» у цыплят наступает при диете с дефицитом витамина К. Такой же феномен наблюдали у кроликов при скармливании им загнившего сладкого клевера, т. е. корма, содержащего антикоагулянт дикумарол. В обоих случаях кровоточивость удавалось предупредить добавлением пищи, богатой витамином К.

Многочисленные экспериментальные работы 30-х годов позволили изолировать природный витамин К, установить его химическую структуру и синтезировать аналогичное витамину К вещество. После уточнения структуры первого антикоагулянта непрямого действия дикумарола стало понятно родство структуры 4-оксикумарина и 2-метил 1,4-нафтохинона, основы структуры витамина К (рис. 20).

Близость химической структуры витамина К и дикумарола и снижение свертываемости крови при дефиците

витамина К и при введении дикумарола навели на мысль об их антагонизме между дикумаролом и витамином К, отмеченном еще в первых исследованиях действия антикоагулянтов на животных и у человека. В течение последующих 30 лет исследователи настойчиво пытаются выяснить механизм антагонизма индандионовый или кумариновый антикоагулянт — витамин К. Главным препятствием является недостаточная изученность биологического эффекта витамина К.

Антикоагулянты непрямого действия снижают в плазме крови уровень факторов VII, IX, X и II путем влияния на их синтез в паренхиматозных клетках. Антикоагуля-

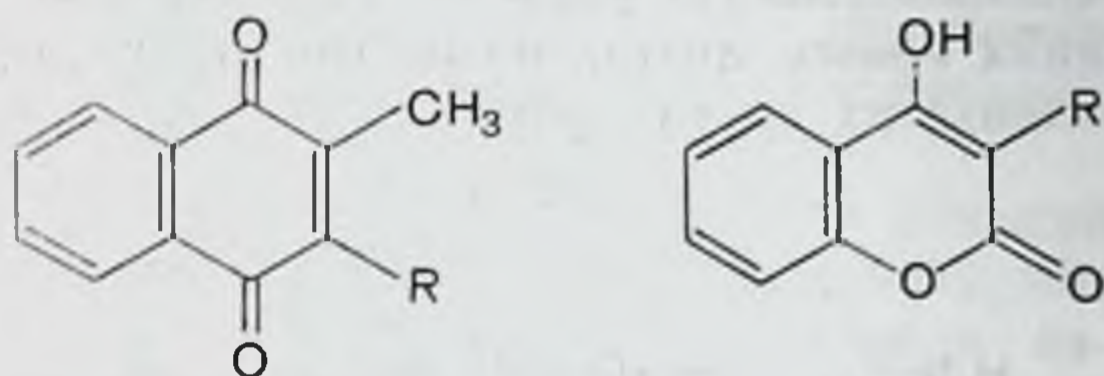
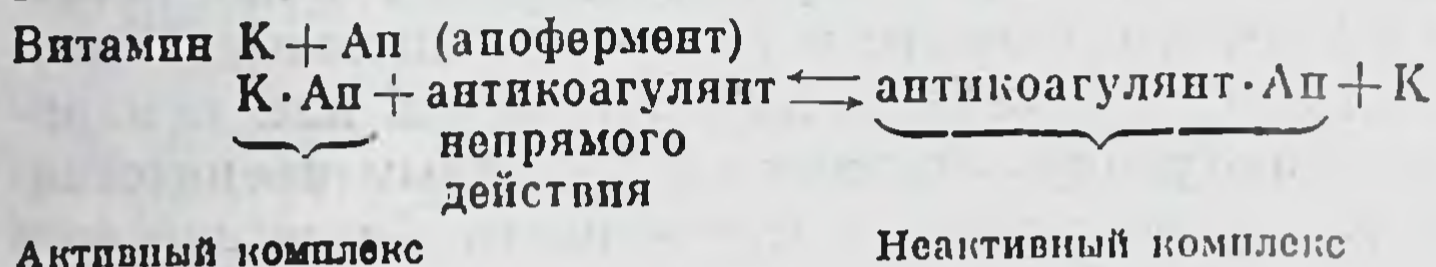


Рис. 20. Сравнительная схема структуры производных 1,4-нафтохинона и 4-оксикумарина.

ты влияют на синтез факторов протромбинового комплекса в результате антагонизма с витамином К. В связи с тем что механизм действия витамина К остается недостаточно изученным и известным, концепция о природе антагонизма между антикоагулянтами непрямого действия и витамином К в значительной степени предположительна. В 50-е годы большое распространение получила гипотеза, согласно которой витамин К является простетической группой голофермента, катализирующего биосинтез некоторых факторов свертывания. Прекращение или замедление продукции свертывающих белков-факторов, а вследствие этого понижение свертываемости крови объясняли нарушением образования активного голофермента при гипо- и авитаминозах К или введении антикоагулянтов непрямого действия. Существовало мнение, что последние конкурентно вытесняют витамин К из его ферментной системы (Quick и Collentine, 1951; Babson e. a., 1956; Douglas, 1962; Egli, 1964; Perlick, 1964; Pyögalä, 1965; Storm, 1966, и др.). В результате этого образуется неактивный комплекс, который не способен обеспечить биосинтез названных факторов. Этим данная гипотеза и объясняла сни-

жение свертываемости крови под влиянием антикоагулянтов непрямого действия.

Схематически это можно представить следующим образом:



Многие стороны действия антикоагулянтов кумаринового и индандионового ряда укладывались в эту схему. При всей своей неполноте указанная гипотеза сыграла большую положительную роль на определенном этапе в исследованиях новых антикоагулянтов непрямого действия, в трактовке их других фармакологических свойств.

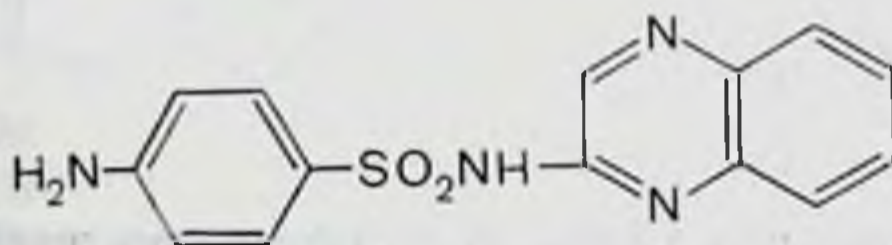


Рис. 21. Химическая структура сульфатиноксамина.

В настоящее время имеются вещества, снижающие свертываемость крови и состоящие в антагонизме с витамином К, хотя и не имеющие структурного сходства с последним. Так, способность снижать свертывание крови отмечена у 2-сульфаниламидхиноксамина (сульфатиноксамина), который проявляет антагонизм с витамином К, но не содержит в своей структуре групп и радикалов, по определению Mentzer с соавт. (1945, 1948), характерных для антикоагулянтов непрямого действия (Seeler e. a., 1944; Mushett, Seeler, 1947; Douglas, 1962, и др.). Его формула приведена на рис. 21.

Выявлены и другие свойства витамина К и антикоагулянтов, которые не находили объяснения в рамках рассмотренной гипотезы. Сложилось устойчивое мнение о возможности и других путей антагонизма с витаминами, помимо структурного сходства с ними. Обзор опубликованных данных по механизму действия синтетических антикоагулянтов и витамина К₁ на биосинтез факторов свертывания крови представлен Hausteин и Markwardt (1971). Действие витамина К и антикоагулянтов пытались объяснить с точки зрения их влияния на окислительное фосфо-

рилизацию. По мнению Martius (1963, 1966), Perlick (1964), глобулины протромбинового комплекса, обладая коротким периодом биологического полураспада, очень чувствительны к малейшим нарушениям в энергетических процессах клетки. Возможность участия витамина К в процессах окислительного фосфорилирования в настоящее время доказана. Антикоагулянты непрямого действия в силу конкурентного антагонизма с витамином К угнетают активность фермента фллохинонредуктазы, нарушают окислительное фосфорилирование. Более подробно этот вопрос освещен ниже.

В связи с возникновением и развитием новых представлений о биосинтезе белка появился ряд гипотез, пытающихся раскрыть роль витамина К на различных этапах белкового синтеза.

Olson (1970) высказал мнение, что витамин К действует путем изменения свойств белка, который контролирует передачу генетической информации от ДНК на м-РНК (Berry e. a., 1966). Антикоагулянты кумаринового и индандионового ряда вытесняют витамин К и, тормозя этот процесс, снижают синтез белка.

Распространено представление об участии витамина К непосредственно в процессах синтеза белка в печеночных клетках (Hill e. a., 1963, 1968). В опытах других авторов витамин К стимулировал включение меченых аминокислот в протромбин, а его действие на синтез факторов эффективно подавлялось блокаторами белкового синтеза пурминоцином и циклогексимидом. Точная локализация действия витамина К на рибосомальном уровне не установлена. Предполагают аллостерическое взаимодействие витамина К и кумаринов с одним регуляторным белком, контролирующим синтез факторов, а также конкурентный антагонизм между циклогексимидом (ингибитор т-РНК синтетазы) и регуляторным белком за место на рибосоме.

Однако результаты опытов других авторов поставили под сомнение эти выводы. Как предполагают эти авторы, в печени животных с К-витаминовой недостаточностью присутствует большое количество полипептидных предшественников указанных факторов свертывания крови. Витамин К, как показал ряд исследователей, осуществляет их превращение в полноценные факторы свертывания на пострибосомальном уровне.

В пользу таких предположений говорят следующие наблюдения: в крови К-авитаминозных животных замечено

увеличение количества протромбов, возможно, идентичных упомянутым предшественникам, по сравнению с незначительным их присутствием в нормальной крови. Введение таким животным витамина К вызывает резкое увеличение первоначальной скорости продукции протромбина.

По мнению Pereira и Cougi (1971), витамин К способствует подключению углеводов к белковой части молекулы протромбина, предположительно на уровне глюкозаминилтрансферазы. С этой точкой зрения не согласны Nelsestuen и Suttie (1971), Shah и Suttie (1972), которые считают, что часть молекулы не существенна для проявления специфической активности протромбина. Как показали эксперименты Josso и соавт. (1970), Stenflo (1972), Suttie (1973) и др., предшественник протромбина, сохраняя его антигенные свойства, в отличие от активного фактора, не осаждается раствором сульфата бария и обладает иной электрофоретической подвижностью в растворе хлорида кальция. У этого предшественника также отсутствует способность связывать ионы кальция. Появление способности связывать ионы кальция и осаждаться в растворе сульфата бария эти авторы объясняют влиянием витамина К. По мнению Stenflo (1972), структурные различия молекулы протромбина и его предшественника заключаются в неправильном спаривании сульфгидрильных групп у последнего.

Среди исследователей существуют большие разногласия, и нет единой обобщающей теории, которая позволила бы объяснить механизм действия витамина К. Тем не менее из всех приведенных выше гипотез последняя получает все большую поддержку.

Близость химической структуры витамина К и производных кумарина и индандиона позволяет согласиться, что эти вещества взаимодействуют по принципу конкурентного антагонизма.

Bell и Matschiner (1969), Matschiner и соавт. (1970) считают, что с витамином К за место действия конкурирует более близкий по структуре витамин К₁-оксид. Анти-витамины антикоагулянт варфарин лишь тормозит обратное превращение витамина К₁-оксида в его активную форму — витамин К₁. Существует предположение об аллостерическом взаимодействии витамина К и его антагонистов (кумарин и индандионы) с белком, участвующим в синтезе факторов свертывания крови (Lowenthal и MacFarlane, 1964; Olson и др., 1967; Olson, 1970, и др.).

Распространению такого представления сначала способствовали наблюдения наследственной резистентности к антикоагулянту непрямого действия варфарину. В дальнейшем было обнаружено, что резистентность сопровождается повышенной потребностью в витамине К, что, по видимому, обусловлено мутационным изменением связующего рецептора, общего как для антикоагулянта, так и для витамина К. Предполагают, что при отсутствии генетических дефектов витамин К и антикоагулянты кумаринового и индандионового ряда в терапевтических дозах взаимодействуют как конкурентные антагонисты, что, однако, не всегда подтверждается при дозах, превышающих терапевтические. В разделе «Антагонисты антикоагулянтов» мы более подробно изложили другие физиологические свойства витамина К и формы их взаимодействия с антикоагулянтами непрямого действия.

Антивитаминами свойствами обладают также хлорпроизводные витамина К, некоторые фосфорные эфиры витаминов К и Е, салицилаты, сульфат хинина, сульфонамиды, в том числе и гетероциклические типа сульфохиноксамин, витамина А и др. Все они в большей или меньшей степени оказывают тормозящее действие на свертывание крови.

Следует добавить, что при введении в терапевтических дозах антикоагулянтов непрямого действия, производных 4-оксикумарина и фенилиндандиона снижение активности факторов свертывания крови происходит неравномерно. В первую очередь снижается активность факторов VII и IX и только позднее — факторов X и II. Снижение активности наступает после определенного латентного периода.

Различные исследователи уделили большое внимание изучению сравнительно большого скрытого (латентного) периода в действии антикоагулянтов непрямого действия на свертывание крови в целом и на активность отдельных факторов в частности. Скорость наступления и длительность действия производных 4-оксикумарина и индандионона зависят от целого ряда причин, в том числе скорости всасывания из кишечника и поступления в печень, степени сродства и взаимодействия с клетками печени, длительности пребывания в этом органе, скорости изменения и выделения. Особенно важно то, что в крови человека и животных имеется определенный избыток факторов свертывания крови и нужно некоторое время, в течение которого, образно выражаясь, кровь израсходует имеющиеся фак-

торы и будет заторможено их дальнейшее образование. Полупериод их биологического существования исчисляется часами, он короче у факторов VII и IX, длиннее у факторов X и II. В результате кривая снижения протромбина и других факторов отстает на 1—2 дня от кривой концентрации антикоагулянтов в крови.

Согласно данным литературы о влиянии антикоагулянтов непрямого действия, помимо снижения активности выше названных факторов свертывания крови, отмечается снижение образования тромбокиназы (тромбопластин). По тесту генерации тромбопластина, в частности, найдено, что образование тромбокиназы при применении сыворотки пациентов, леченных дикумаролом, замедлено и неполноценно. Эти изменения еще остаются, когда протромбин и фактор VII нормализованы витамином K₁ (Koller, 1954, 1955), но сообщения в литературе об этом противоречивы. Так, Walker и Hunter (1954) нашли подобные изменения еще до снижения протромбина, в то время как Verstraete и Vermeulen (1958) отметили снижение тромбокиназы только после длительного лечения антикоагулянтами. Ряд авторов (Stefanini, Blanchaer, 1947; Stefanini, Dameshek, 1955, и др.) обнаружили, что тромбокиназа, приготовленная из мозга кроликов, получавших дикумарол, имела меньшую активность.

Разноречивы данные литературы о влиянии антикоагулянтов непрямого действия на клеточные элементы крови. Кровяные пластинки животных, получавших дикумарол, обладали меньшей тенденцией к агглютинации (Wright, 1946; Spohn, 1955, и др.) и их вискозный метаморфоз был снижен. По нашим данным (К. М. Лакин и др., 1975), антикоагулянты непрямого действия снижают агрегацию кровяных пластинок лишь в больших дозах. В клинических наблюдениях Ю. Б. Белоусов и В. А. Люсов (1971) также не обнаружили изменений агрегации и адгезивности тромбоцитов под влиянием антикоагулянтов кумаринового ряда, примененных в терапевтических дозах. Величину отрицательного заряда клеточных и плазменных компонентов свертывания антикоагулянты повышают в различной степени. По данным Nicola (1952), Perlick (1964), дикумарол увеличивает степень z-потенциала, величину которого измеряли по индексу смачивания.

Прочность сгустка фибрина на разрыв при введении антикоагулянтов непрямого действия, по данным И. А. Новикова (1957), может быть нормальной или даже повы-

шенной. По сообщению Jurgens и Beller (1959), данные антикоагулянты не изменяют ретракции, хотя опубликованы и противоположные результаты (В. В. Михалев, 1970; Г. А. Якунин, П. М. Киреев, В. В. Михалев, 1971; Г. А. Якунин, 1973, 1975; Fonio, 1955).

Согласно данным, опубликованным в последние годы, при введении антикоагулянтов непрямого действия параллельно с угнетением биосинтеза факторов, зависящих от витамина К, происходит ослабление эластичности фибринового сгустка, нарушаются процессы трансформирования и продукции макроэргических соединений (Л. М. Бронштейн и др., 1975). Авторы получили прямое доказательство того, что описанное нарушение заключительной фазы процесса свертывания крови под влиянием синтетических антикоагулянтов кумаринового ряда обусловлено дефицитом АТФ. Введение АТФ обеспечивало в этих условиях нормальное количество формировавшегося сгустка, не снижая эффекта антикоагулянтов на свертывание крови. На основании собственных экспериментальных данных и опубликованных в литературе сведений И. И. Матусис и Л. М. Бронштейн (1975) рассматривают общий механизм ингибируемого кумаринами анаболического действия витамина К₁, основанный на наиболее общей в живой природе и филогенетически древней функции 2-метил-1, 4-нафтохинонов и родственных им соединений, как участие в генерировании энергии в макроэргических нуклеотидах и энергетическом обеспечении биосинтетических процессов.

Противоречивы данные литературы о влиянии антикоагулянтов кумаринового ряда на фибринолитическую активность крови. Donner (1960) обнаружил уменьшение фибринолитической активности эуглобулиновой фракции плазмы у 30% пациентов, получавших пелентан. И. А. Новиков (1958) нашел, что при экспериментальном тромбозе у кроликов дикумарин не оказывает никакого тромболитического действия. В отличие от указанного выше Wright и соавт. (1954) в опытах на животных при введении дикумарола наблюдали ускорение реканализации тромбированных сосудов. Е. И. Чазов (1965), Е. Д. Рождественская (1966) и др. отметили повышение фибринолитической активности крови под влиянием антикоагулянтов непрямого действия.

В опытах на здоровых кроликах мы применили новые отечественные антикоагулянты нафарин и пифрофарин в дозах, удлиняющих тромбопластиновое время по Квику

в 2—2¹/₂ раза, и установили отсутствие статистически достоверного влияния на фибринолитическую активность крови (К. М. Лакин, 1967). Снижение агрегации тромбоцитов отмечено лишь при использовании достаточно высоких доз антикоагулянтов, превышающих так называемые терапевтические (М. Ф. Меркулов и др., 1968, 1970; К. М. Лакин и др. 1971; Д. Д. Закирджаев и соавт., 1975).

Сопоставление приведенных сведений практически невозможно в силу крайнего разнообразия методов и объектов исследования. Несомненно, что антикоагулянты непрямого действия в терапевтических дозах эффективно и на сравнительно длительный срок снижают свертываемость крови. Благодаря этому они уменьшают возможность образования тромбов, хотя и не исключают ее полностью ввиду сложной этиологии и патогенеза заболевания. В тех случаях, когда тромб уже возник, антикоагулянты задерживают его рост и развитие. Этим они помогают ферментам организма лизировать тромб. Собственная же фибринолитическая активность может оказаться либо крайне недостаточной, либо вообще отсутствовать. В подобных случаях более успешным будет комбинированное лечение, воздействующее на различные звенья этиологии и патогенеза тромбообразования, в том числе дополнительное усиление фибринолиза, снижение агрегации тромбоцитов и эритроцитов, нормализация гемодинамики, состояние стенки сосуда и т. д.

При прямых показаниях к введению антикоагулянтов все же наблюдаются большие колебания в индивидуальной чувствительности к одному и тому же антикоагулянту. Еще в опытах Link (1943, 1944), приведших к открытию дикумарола, было отмечено, что у кроликов сильно варьирует реакция свертывания крови на антикоагулянт. Большинство животных реагировали на введение вещества, но некоторая часть оказалась резистентной. Эта устойчивость не была абсолютной, поскольку преодолевалась при увеличении доз. В стандартных условиях реакция одного и того же животного оставалась постоянной. Авторы предположили, что чувствительность кроликов к антикоагулянту определяется генетическими факторами. В лаборатории Link даже была выращена специальная серия чувствительных кроликов для биологических исследований антикоагулянтов.

Для изучения индивидуальной чувствительности Millar и соавт. (1964) исследовали реакцию тромбопластинового

времени более чем у 700 кроликов на одинаковую дозу диккумарола (5 мг/кг). Животные были разделены по результатам исследований на четыре группы: не реагирующие (6,5%), мало реагирующие (42,1%), реагирующие (39,8%) и кролики с повышенной реакцией (11,6%). Широкая индивидуальная вариация по реакции свертывания крови отмечена многими авторами также у крыс. Реакция одного и того же животного при повторных введениях вещества была постоянной. Большая индивидуальная вариабельность снижения свертываемости крови в ответ на введение антикоагулянтов отмечена и у других животных (Pyygälä, 1965; Hausteин, Markwardt, 1971). Многочисленные клинические исследования показали, что у пациентов возникает различная реакция на антикоагулянты при сравнительно постоянной реакции у одного и того же индивидуума.

Большое влияние на реакцию системы свертываемости крови при лечении антикоагулянтами непрямого действия оказывает диета, содержащая в ней витамин К, липидов, белков, а также назначение одновременно с производными 4-оксиккумарина и индандиола других веществ.

В одном из предыдущих разделов монографии уже было отмечено важное значение особенностей элиминации антикоагулянтов для скорости и длительности их эффекта. В этом разделе хотелось бы подчеркнуть важность скорости метаболизма вещества как определяющей вариабельности индивидуальной реакции.

Weiner и соавт. (1950) сопоставили уровень диккумарола в плазме и протромбиновое время после введения различных доз антикоагулянта одним и тем же субъектам. Концентрация вещества в плазме колебалась от 3 до 17 мг/л, но чаще она равнялась 5—10 мг/л. Кривая концентрации диккумарола в плазме во времени и кривая протромбинового времени показали параллельные изменения. Таким образом, субъекты, у которых метаболизм антикоагулянта протекал быстро, имели также короткое время снижения протромбина. Соответственно у пациентов с медленным снижением концентрации диккумарола в плазме наблюдали значительное удлинение протромбинового времени.

Хотя длительность снижения свертываемости крови коррелирует с временем исчезновения антикоагулянта из плазмы, абсолютная величина реакции на данный уровень диккумарола имела более выраженное расхождение у раз-

личных субъектов. O'Reilly и соавт. (1964) у 14 здоровых людей нашли высокую степень корреляции между периодом пребывания варфарина в крови и реакцией свертывания крови.

Ryögälä (1965) у 7 здоровых испытуемых и 13 больных после приема внутрь антикоагулянта в дозе 0,7 мг/кг получил сходные данные и сделал заключение, что степень элиминации варфарина может быть показателем индивидуальной реакции факторов свертывания крови на эти вещества. Jaques и соавт. (1957), применяя ¹⁴C-меченный дикумарол, нашли, что у кроликов, не реагировавших на введение антикоагулянта, он быстро исчезал из крови и тканей. Выделение этого вещества у «реагировавших» кроликов шло гораздо медленнее.

Miller и соавт. (1964) сравнили реакцию свертывания крови у отдельных экспериментальных животных на дикумарол, варфарин и фенилиндандион. Авторы нашли малую корреляцию между реакциями на различные антикоагулянты. Часть животных, у которых имелась высокая чувствительность к дикумаролу, показали малую реакцию на варфарин и фенилиндандион. Животные, не показавшие реакции на дикумарол, имели отчетливое снижение свертывания крови на варфарин и фенилиндандион. К инактивации различных антикоагулянтов ведут различные биохимические механизмы. По-видимому, варианты реакции на введение препарата могут быть связаны с различными механизмами инактивации, которые развиваются неодинаково у различных индивидуумов.

Скорость метаболизма антикоагулянтов непрямого действия является важным определяющим фактором реакции свертывания крови у данного индивидуума. Интенсивность метаболизма данного антикоагулянта строго постоянна у одного и того же лица или животного, как и реакция гемокоагуляции при контролируемых условиях.

Способность метаболизировать вещества кумаринового и индандионового ряда может быть унаследована в виде особенностей спектра ферментов, влияющих на эти соединения, а также определяется спецификой цикла реакции факторов свертывания крови каждого индивидуума. Motulsky (1964) сообщил результаты исследований генетических факторов в метаболизме дикумарола у человека. Стандартные дозы дикумарола были даны исследуемым субъектам и членам их семей. Вслед за этим исследовали полупериод пребывания дикумарола в плазме крови. Ре-

зультаты наблюдений подтвердили генетическую обусловленность реакции организма на введение вещества.

O'Reilly с соавт. (1964) также показали генетическую обусловленность необычной резистентности к действию производных кумарина на свертываемость крови. Авторы описали семью, в которой исключительная резистентность к антикоагулянтам непрямого действия была найдена у трех поколений. Семь из восьми наблюдаемых имели эту особенность. Первым оказался 73-летний мужчина, которому потребовалась двадцатикратная доза варфарина для снижения свертываемости крови до терапевтического уровня. Более подробно механизм этой резистентности не изучен. Haustein и Markwardt (1971) в качестве главного механизма резистентности указывают генетическую мутацию рецептора, с которым реагируют витамин К и антикоагулянты. Данный рецептор имеет доминантный характер.

Vessel и Page (1968) исследовали особенности свертывания крови и реакции на антикоагулянты у близнецов. Был установлен одинаковый полупериод элиминации бис-гидроксикумарина у однояйцевых близнецов, в то время как у двуяйцевых близнецов скорость элиминации антикоагулянта была различной. Это также свидетельствует в пользу генетической обусловленности различных реакций на антикоагулянты. Babson и соавт. (1956) пытались объяснить различия в реакции на дикумарол колебаниями содержания витамина К в пище. Витамин К действительно накладывал отпечаток на антикоагулянтное действие дикумарола, но особенности реакции сохраняются и при одинаковом содержании витамина К в продуктах питания.

В индивидуальной реакции на введение антикоагулянтов может иметь значение изменение полупериода существования факторов свертывания, что тесно связано с синтезом белков. Например, при гипер- и гипотиреозе изменено образование альбуминов и глобулинов (Loeliger e. a., 1964). Изменение скорости метаболизма факторов свертывания крови объясняет возрастание реакции на антикоагулянты непрямого действия при экспериментальном гипертиреозе и ее уменьшение при гипотиреозе. Кроме того, описано увеличение реакции свертывающей системы крови в ответ на введение дикумарола у животных с экспериментальной лихорадкой. По-видимому, повышение температуры может сократить полупериод распада факторов. Большое влияние на чувствительность

организма к антикоагулянтам оказывают гормоны. Этому вопросу посвящено большое число публикаций. Данные литературы и собственные наблюдения рассмотрены в работах Руögälä (1965), Р. Д. Сейфулла (1971), П. В. Сергеева и соавт. (1974) и др. Несомненную роль в реакции организма на введение антикоагулянтов играет исходное состояние свертывания крови, а также функциональное состояние печени, почек и других органов и тканей. Пока изучены далеко не все факторы, определяющие реакцию организма на введение антикоагулянтов.

Подводя итог, можно заключить, что антикоагулянты непрямого действия являются эффективным средством снижения гемокоагуляции, но в клинической практике мы нередко встречаемся со случаями сниженной или повышенной реакции организма на их введение, а иногда и с полной устойчивостью к ним. Учитывая различный метаболизм отдельных препаратов в организме, целесообразно рекомендовать направленный выбор наиболее активного у данного больного антикоагулянта в составе комплексной терапии заболевания.

Другие стороны влияния антикоагулянтов непрямого действия на организм

Помимо влияния на свертываемость крови, антикоагулянты непрямого действия обладают и другими фармакологическими свойствами.

Работами многих исследователей показано, что под влиянием антикоагулянтов повышается проницаемость сосудов. Кривые изменений свертываемости крови и проницаемости сосудов идут не параллельно. Повышение проницаемости сосудов, по данным многочисленных исследований в эксперименте и клинике, наступает раньше максимального изменения гемокоагуляции.

Наряду с увеличением проницаемости сосудов снижается, особенно при передозировке антикоагулянтов, резистентность капилляров, возрастает их ломкость вплоть до возникновения геморрагий. Механизм этого влияния еще недостаточно изучен. В патогенезе данных изменений указывают на две крупные причины. Первая из них — изменение биохимического состава и функционального состояния стенки сосуда вследствие снижения в крови свертывающих факторов и как результат замедленное образование рыхлой и неплотной структуры нитей фибрина на

стенке сосудов (Г. А. Якуши, 1973, 1975). Вторая причина изменения проницаемости — нарушение обмена электролитов и воды (Stamm, 1957; Perlick, 1964, и др.). При местных или генерализованных нарушениях обмена может происходить изменение коллоидно-осмотического и гидростатического давления. Различные вне- и внутриклеточные изменения в итоге могут быть причиной изменений проницаемости сосудов.

По данным Venard и соав. (1956), антикоагулянт варфарин вызывает в тканях снижение содержания калия и повышение ионов натрия. Возможны и другие точки приложения антикоагулянтов во влиянии на такую сложную функцию, как проницаемость сосудов. Кроме того, у многих больных инфарктом миокарда до лечения антикоагулянтами отмечается повышенная проницаемость и ломкость капилляров. Антикоагулянты могут усиливать эти изменения (И. О. Омуров, 1967).

В связи с широким применением антикоагулянтов непрямого действия у больных ишемической болезнью миокарда экспериментаторы и клиницисты уделили большое внимание их влиянию на коронарное кровообращение.

В работах И. А. Богословской, А. Г. Пономаревой (1956), Е. К. Богомоловой, А. А. Суханова (1961), Gilbert и Nalefski (1949), Hockerts и Mülke (1955) и др. была показана способность антикоагулянтов непрямого действия расширять коронарные сосуды. Ряд авторов отрицают коронарорасширяющее влияние антикоагулянтов.

Мы провели сравнительное исследование влияния различных антикоагулянтов непрямого действия на объемную скорость венозного кровотока в исходном состоянии и при некоторых моделях патологии коронарного кровообращения. Наши опыты проведены на собаках и кошках. В качестве показателя коронарного кровообращения в опытах на собаках служила объемная скорость оттока крови из венозного синуса.

Установлено, что антикоагулянты диккумарин, неодикумарин, нафарин, варфарин-натрий и нитрофарин увеличивают объемную скорость коронарного кровотока. У животных в исходном состоянии уровень артериального давления и характер ЭКГ не изменяются. Увеличение объемной скорости коронарного кровотока под влиянием антикоагулянтов было более выражено на фоне питуитринового спазма сосудов. В этой серии опытов антикоагу-

лянты одновременно снижают артериальное давление, повышенное после инъекции питуитрина. Объемная скорость коронарного кровотока, сниженная питуитрином, вновь возрастает и превышает исходный уровень. По данным ЭКГ, антикоагулянты также способствуют нормализации сердечной деятельности, измененной питуитрином.

Влияние антикоагулянтов на коронарное кровообращение проявляется гораздо раньше, чем наступают изменения процессов свертывания крови. По-видимому, влияние этих веществ на венечные сосуды не связано непосредственно с их действием на свертывание крови.

Для дальнейшего уточнения этого вопроса были проведены опыты с перфузией раствором Рингера — Локка коронарных сосудов изолированно работающих сердец кошек, где участие крови было исключено. Установлено, что при включении в состав раствора Рингера — Локка антикоагулянтов нафарина и нитрофарина в концентрациях 1 : 200 000 — 1 : 50 000 наступает увеличение объемной скорости коронарного тока жидкости. Таким образом, данное свойство антикоагулянтов проявлялось и в тех экспериментах, где участие крови, а стало быть, и возможное изменение процессов свертывания или других функциональных или биохимических свойств крови было исключено. Это явление можно объяснить способностью взятых для исследования антикоагулянтов расширять венечные сосуды сердца, увеличивать ток жидкости через них.

В специальной серии опытов, проведенных на собаках (В. В. Васильева, К. М. Лакин, 1961—1964; К. М. Лакин, 1963, 1964; П. Е. Лукомский, К. М. Лакин, 1963; В. В. Васильева и др., 1964), установлено, что выключение адренорецепторов дигидроэрготамином и М-холинорецепторов атропином не меняет реакции коронарных сосудов на введение антикоагулянтов.

По-видимому, описанное действие связано с непосредственным влиянием веществ на гладкую мускулатуру венечных сосудов. В пользу этого говорит и тот факт, что антикоагулянты из группы антимагнетитов витамина К расслабляют гладкую мускулатуру и некоторых других органов, в частности кишечника и бронха (И. И. Матусис, 1963, 1970; И. И. Матусис и др., 1965; Н. Г. Богданов, 1970). Влияние антикоагулянтов на окислительные процессы в тканях совпадает с действием на этот показатель многих других сосудорасширяющих веществ (Ф. П. Три-

нус, 1965). В последние годы появляется все больше данных, свидетельствующих о способности многих других кумариновых производных расширять венечные сосуды.

Антикоагулянты кумаринового ряда, как показали многие исследователи, вызывают расслабление гладкой мускулатуры кишечника, матки и бронха (И. И. Матусис и др., 1965; Н. Г. Богданов, 1970; Hausteин и Markwardt, 1971, и др.). Обнаружено более слабое расслабляющее влияние этих веществ на скелетную мускулатуру.

Определенное влияние антикоагулянты непрямого действия оказывают и на функции почек. В 1955 г. Sougin-Mibashan и Horwitz (1955) отметили увеличение выделения мочевой кислоты у больных под влиянием этилбискумацетата. Уровень уратов в плазме крови снижался на 40—50% уже через 1—2 ч после применения антикоагулянта. Аналогичное действие установлено у других антикоагулянтов, например у бисгидроксикумарина, фенилиндандиона и других производных этого ряда (Thompson e. a., 1959; Pasero, 1960, и др.). Это влияние объясняют блокадой канальцевой реабсорбции. Указанное влияние, называемое «урикозурическим», проявлялось не параллельно действию антикоагулянтов на свертываемость крови. Его проявляют и вещества иной химической структуры, но имеющие некоторую аналогию в строении, — салицилаты, цинхофен, фенилбутазон, пробенецид. Большинство из них в терапевтических дозах не оказывают выраженного влияния на свертываемость крови.

Так называемое урикозурическое действие описано также у производного фенилиндандиона, фениндидона, но анизидиона и аценокумарол таким свойством не обладают. Хотя урикозурическое действие антикоагулянтов снимается витамином К, все же это влияние не связывают с изменением свертывания крови. Предполагают, что оно обусловливается антагонистическим влиянием на окислительные реакции обмена (Pasero, 1960).

Антикоагулянты непрямого действия влияют на холестериновый обмен и функцию щитовидной железы. Бисгидрокумарин тормозит включение ^{131}I в изолированные срезы щитовидной железы. У цыплят, находившихся на атерогенной диете, инъекция бисгидроксикумарина оказывает гипохолестеринемическое действие. Гипохолестеринемическое влияние отмечается и у других антикоагулянтов, в частности у 2-фенил-1, 3-индандиона и 2-дифенилацетил-1, 3-индандиона (de Winter, 1975).

В предыдущих разделах отмечено, что антикоагулянты непрямого действия вызывают торможение окислительного фосфорилирования. Можно провести определенную параллель между степенью торможения окислительного фосфорилирования и антикоагулянтным действием.

При введении бисгидроксикумарина и этилбискумацата здоровым добровольцам наблюдается изменение активности многих ферментов. Возрастает активность холинэстеразы, лактатдегидрогеназы, трансаминаз глутаминощавелевоуксусной, глутамино-пировиноградной кислот. Это увеличение не зависит от уровня протромбина. Через 12 ч после приема бисгидроксикумарина и этилбискумацата определяется снижение различных ферментов в тромбоцитах, а именно, АТФ-азы, нуклеотидазы, кислой и щелочной фосфатазы, а также лейцилглициназы. Снижение активности кислой и щелочной фосфатазы сыворотки крови под влиянием синкумара отметил В. А. Лидер (1975).

Как показано в опытах Н. Г. Богданова (1970), антикоагулянты непрямого действия уменьшают активность панкреатической липазы и амилазы, энтерокиназы и щелочной фосфатазы двенадцатиперстной кишки, снижают АТФ-азную активность миозина, сократимость актомиозиновых нитей в скелетной и гладкой мускулатуре.

М. И. Кужман и соавт. (1975) установили, что под влиянием антикоагулянтов фенилипа и бефедона наступает снижение уровня свободных жирных кислот, фосфолипидов и холестерина крови. Снижение фосфолипидов приблизительно соответствует снижению свертываемости крови. В крови и тканях под влиянием бефедона снижается число аминокислот, что в значительной степени связано с выделением их с мочой. Бефедон примерно одинаково угнетает переход ^{14}C -лейцина в ткань и белки сердца, скелетной мышцы и мозга. Примечательно, что под влиянием антикоагулянта снижался преимущественно уровень тех аминокислот, которые в значительных количествах входят в протромбин и фибриноген. Уменьшение протромбинового индекса в общих чертах соответствует снижению уровня АТФ различных тканей. Снижение АТФ происходит в первую очередь в тканях, причастных к биосинтезу факторов свертывания крови. Полученные данные свидетельствуют о тесной связи энергетического обмена и обмена липидов и аминокислот в тканях свертывающей функции крови.

В. А. Барсуков и соавт. (1971) провели наблюдения за влиянием антикоагулянтов индандионового ряда на клеточный метаболизм больших полушарий головного мозга и миокарда желудочков у животных при острой массивной кровопотере. Одновременно определяли количество образующихся в процессе окислительно-восстановительных реакций свободных радикалов, т. е. молекул или их частиц, на внешней орбите которых есть неспаренный электрон, несущий магнитный момент. У животных в данном состоянии под влиянием антикоагулянтов индандионового ряда увеличивается поглощение кислорода в больших полушариях головного мозга, миокарде желудочков и печени. Активация тканевого дыхания находилась в прямой зависимости от антикоагулянтного эффекта примененных препаратов. Содержание свободных радикалов у этих же животных изменяется только в печени, где их уровень снижается. Отмечена прямая зависимость между антикоагулянтной активностью препаратов и уменьшением количества свободных радикалов в печени.

Полученные данные позволили авторам прийти к заключению об избирательном, органотропном угнетении биологических свободнорадикальных процессов антикоагулянтами непрямого действия. В больших дозах антикоагулянты непрямого действия могут снижать иммунологическую реактивность организма (И. Е. Ковалев, К. М. Лаклин, 1967).

Седативные свойства описаны у 4-оксикумарина, этилбискумацетата, фенилиндандиона, бисгидроксикумарина. Кумахлор этим действием не обладает. Отмечено некоторое анальгетическое влияние производных кумарина, однако оно не было подтверждено в исследованиях других авторов.

У некоторых производных 1, 3-индандиона установлено противосудорожное действие. Это свойство выявлено у 2-этил-2-метиламино-1, 3-индандиона и 2,2-диалкил-1, 3-индандиона. Центральное действие отмечено у производных 1,3-индандиона с дополнительными замещениями в виде амно- и аминаоацетиленовых групп. Эти сведения обобщены de Winter (1975).

Описано противовоспалительное действие антикоагулянтов. При многих моделях воспаления фенилиндандион был равен или слабее по данной активности фенилбутазона и превосходил ацетилсалициловую кислоту. Действие фенилиндандиона на реакцию воспаления было слабее у

адреналэктомированных животных. Видимо, в механизме противовоспалительного действия антикоагулянта надпочечники имеют определенное значение. Противовоспалительным действием обладают и другие производные 1,3-индандиона (de Winter, 1975).

Molho и соавт. (1961) обнаружили желчегонные свойства у некоторых антикоагулянтов и других производных 4-оксикумарина и индандиона. Фенилиндандион и бисгидроксикумарин оказывали более сильное желчегонное действие, чем дегидрохолат, у этилбискумацетата это свойство отсутствовало, а у варфарина было слабее, чем у дегидрохолата.

Некоторые авторы отмечают в ряде случаев пирогенное действие синтетических антикоагулянтов. Это свойство проявляется при введении веществ внутрь, но особенно после внутривенной инъекции кроликам, кошкам, собакам и крысам. В опытах на собаках это качество было сильно выражено у бисгидроксикумарина. Механизм пирогенного действия выяснен недостаточно. Некоторые авторы склонны объяснять его повышением обмена веществ и, в частности, увеличением поглощения кислорода. Витамин К в подобных случаях не устраняет пирогенное действие антикоагулянтов.

В начале применения антикоагулянтов была показана их способность тормозить рост некоторых микроорганизмов. Бисгидроксикумарин в опытах *in vitro* тормозил рост *Micrococcus pyogenes*, *Streptococcus pyogenes*, но не влиял на рост грамотрицательных бактерий. Это действие не подавляется витамином К. Антимикробное (в том числе на микобактерии туберкулеза) влияние описано и у других антикоагулянтов, производных оксикумарина и индандиона. У некоторых антикоагулянтов витамин К подавляет данное свойство.

Бисгидроксикумарин и этилбискумацетат в сравнительно высоких концентрациях тормозят рост и деление культуры фибробластов цыплят.

В последнее время большое внимание уделяют влиянию антикоагулянтов на рост опухолевых клеток и процесс метастазирования. Clifton и Agostino (1962), Agostino и соавт. (1966) и др. описали торможение метастазов некоторых штаммов карцином в легких у экспериментальных животных при длительном лечении варфарином. В контрольной группе метастазирование наступало у 85% животных, а в группе крыс, получавших варфарин, —

только у 10%. Выживаемость животных возрастала с 4 до 43%.

Аналогичные данные в опытах на кроликах с карциносаркомой V₂ получили Lawtence и соавт. (1953), в опытах на крысах с карциномой Quegin Ta — Lascouг и соавт. (1957), а на мышах с карциномой Lewis₁₅₀ — Wood и соавт. (1961). Во всех случаях бисгидроксикумарин оказывал угнетающее действие на развитие карциномы.

Детальному изучению этого вопроса посвящена работа Gastpar (1968). В механизме тормозящего действия антикоагулянтов на развитие метастазов автор придает особое значение снижению способности опухолевых клеток приклеиваться и фиксироваться в сосудах тканей. Антикоагулянты снижают тенденцию к захватыванию этих клеток эндотелием сосудов и тормозят возникновение тромбов на базе опухолевых клеток на эндотелии сосудов. Эти интересные исследования продолжаются, результаты их противоречивы. Есть отдельные сообщения об ускорении роста опухоли и образования метастазов у крыс при лечении этилбискумацетатом и фенилиндандионом. Видимо, этот вопрос требует дальнейшего систематического рассмотрения с использованием различных штаммов опухолей и детальным изучением действия антикоагулянтов на различные стадии роста клетки, развития опухоли и метастазов.

История открытия антикоагулянтов непрямого действия связана с исследованием их токсического влияния на животных. Последующие многочисленные работы показали, что токсическое действие синтетических антикоагулянтов не может быть сведено и объяснено только избыточным снижением свертываемости крови. Важное значение имеют капилляротоксическое действие и другие реакции, которые могут вызывать патологические состояния и даже приводить к смерти. обстоятельное изучение патогенеза геморрагических и тромботических осложнений при назначении антикоагулянтов провели Н. М. Рзаев, Д. Д. Закирджаяев (1972), Д. Д. Закирджаяев и соавт. (1975), Magrel (1964) и др. При введении веществ с постоянной передозировкой летальному исходу часто предшествуют сосудистый коллапс и некрозы печени.

После внутривенного введения больших доз (до 1 г) бисгидроксикумарина животным наступает смерть от паралича дыхательного центра с последующей остановкой дыхания. Сердечная деятельность некоторое время сохраняется. При однократном введении большой дозы анти-

коагулянтов летальный исход наступает раньше значительного снижения свертываемости крови и раньше, чем начинаются кровотечения. Артериальное давление и температура тела у животных в этих опытах были близки к норме.

Картина смерти у различных животных при интоксикации синтетическими антикоагулянтами была различной. В одних случаях преобладали признаки сосудистого коллапса, в других — остановка сердца в систоле, в третьих — клонические судороги. Неодинаковы были и результаты морфологических наблюдений. При патогистологических исследованиях погибших животных и людей установлены макро- и микроскопические повреждения печени, токсические нарушения капилляров, острый отек гломерул, токсическая лимфоидная реакция сосудов, ожирение паренхимы печени вокруг центральной вены, местами некрозы.

При длительном введении меньших доз антикоагулянтов смерть наступала в более поздние сроки, через 4—12 дней от начала введения. В этот период отмечено специфическое действие на свертывание крови и резистентность капилляров в достаточно сильной степени. У животных наблюдали микро- и макрогематурию, кровотечения в просвет кишечника и полость рта. При макроскопическом исследовании забитых и погибших животных установлены массивные кровоизлияния в подкожную жировую клетчатку, мышцы, легкие, стенку желудка и кишечника, обнаружен гемоторакс и гемоперитонеум.

При введении экспериментальным животным токсических доз фенилиндандиона отмечено оранжевое окрашивание тканей. Это связано с нарушением структуры антикоагулянта в результате его расщепления в тканях.

При микроскопических исследованиях в органах и тканях найдены значительные морфологические изменения. В печени установлена резкая мелкокапельная жировая инфильтрация, некрозы в центрах долек со скоплением небольшого количества лейкоцитов, парез сосудов, расширение печеночных капилляров, мелкие очаги кровоизлияний, небольшое скопление гемосидерина, дисконфлексация печеночных балок и долек, расширение пространств Диссе (Н. Н. Пятницкий и др., 1965).

Очаги кровоизлияний обнаружены и в других органах. После длительного введения токсических доз антикоагулянтов у экспериментальных животных в почках отмеча-

ется некробиоз и некроз эпителия мочевых канальцев, в боуменово́й капсуле — немного эритроцитов. В просвете мочевых канальцев и боуменово́й капсуле, кроме того, обнаружены гомогенные белковые массы. В почечной паренхиме присутствовал гемосидерин, лежащий внеклеточно.

В миокарде, мозге, стенке кишечника отмечены парез сосудов и стазы.

Авторы проводили наблюдения за динамикой меченой бенгальской розы в организме животных при введении повышенных доз антикоагулянтов. Этот тест позволяет получать дополнительную информацию о функциональном состоянии печени. В опытах на кроликах установлено, что при длительном введении токсических доз антикоагулянтов, когда появляются геморрагии, время удаления бенгальской розы из крови резко увеличивается. Период максимального поглощения индикатора печенью и время выделения красителя из печени также удлинились. Это свидетельствует о нарушении функции печени при хронической интоксикации антикоагулянтами. Витамин К₁ эффективно предупреждает токсическое действие повышенных доз антикоагулянтов.

Исследование активности глутаминпировиноградной трансампазы показало, что однократное введение повышенных доз антикоагулянтов не оказывает заметного влияния на этот тест функции печени. Лишь длительное назначение повышенных доз антикоагулянтов сопровождалось повышением активности фермента в крови. Исследование функции почек у собак с выведенными мочеточниками показало, что падение свертываемости крови ниже так называемого оптимального терапевтического уровня сопровождается альбуминурией, микро- и макрогематурией, что также свидетельствует о нарушении функции почек.

В этом случае введение витамина К₁ предупреждает или снимает токсическое действие повышенных доз антикоагулянтов.

Производные 4-оксикумарина не обладают выраженным побочным влиянием на систему гемостаза. Производные инданона, напротив, в ряде случаев вызывают эозинопению, лейкомоидные реакции и даже агранулоцитоз. К числу редких осложнений при лечении синтетическими антикоагулянтами, в частности дикумаролом, дикумацилом и маркумаром, относятся некрозы кожи и под-

кожных тканей. Патогенез острых некрозов кожи при лечении производными кумарина и пндандиона еще недостаточно ясен. Введение антикоагулянтов одновременно с производными фенотиазина способствует возникновению этих некрозов. В большинстве случаев не отмечено никакой корреляции между снижением свертываемости крови и некрозами кожи.

Развитие изменений кожи проходит следующие более или менее выраженные стадии. Вначале возникает стадия (фаза) эритемы. Появляется отечность кожи, ощущение сдавления, болезненность, кожа приобретает цианотический оттенок. Затем пораженный участок отграничивается. Если процесс останавливается на этой стадии, он может быстро пройти.

Следующей стадией является образование кожной гематомы. При этом часто происходит внутрикожное кровоизлияние, которое может сравнительно быстро рассосаться. Дальнейшее развитие процесса переходит в третью стадию.

В третьей стадии происходит некроз кожи. Внутрикожное кровоизлияние превращается в возрастающий инфаркт кожи, в центре гематомы возникает острый некроз.

По заживлении остается рубец с дефектом кожи. Гистологические исследования показали, что в зоне поражения происходят некроз жировой ткани, некрозы соединительной ткани, тромбозы подкожных вен. Наблюдаются признаки флебита, перифлебита, адвентита, стаза и капиллярных кровотечений. Эти осложнения со стороны кожи возникают на груди, животе, дистальных отделах голени.

Повышенное гидростатическое давление и гипоксемические нарушения сосудистого эндотелия могут быть predisposing факторами.

Таким же редким осложнением при лечении антикоагулянтами непрямого действия является выпадение волос. Это объясняют антимиотическим действием препаратов на волосяную луковицу. Отмена антикоагулянтов и назначение витамина D₂ приводят к восстановлению волос.

Исследования тератогенного действия антикоагулянтов только еще начинаются. Введение этих веществ в повышенных дозах животным в период беременности нередко сопровождается гибелью плода.

Изменение эффекта антикоагулянтов под влиянием лекарственных веществ

При одновременном назначении больному антикоагулянтов и других лекарственных веществ может существенно изменяться реакция со стороны свертывающей системы. В этом случае происходит различное по результатам взаимодействие лекарственных веществ с недостаточно ясным механизмом. Результаты, полученные на животных, не всегда можно перенести на человека. Данные исследований в клинике имеют существенные отличия у отдельных пациентов.

Все же суммарный результат взаимодействия антикоагулянтов с отдельными группами лекарственных веществ можно сформулировать достаточно определенно. Обзор накопленного материала представлен в фундаментальных публикациях Perlick (1964), Haustein, Markwardt (1971), Deutsch (1973) и др. Ниже мы представили сведения о некоторых группах препаратов, а также кратко об антикоагулянтах прямого и непрямого действия.

В изменениях чувствительности организма к антикоагулянтам непрямого действия особое место отводят диете. Витамин К₁, содержащийся в продуктах питания (капуста, шпинат), тормозит действие антикоагулянтов.

Накоплен большой фактический материал об изменении действия антикоагулянтов на свертываемость крови под влиянием гормональных препаратов. Гормоны щитовидной железы усиливают эффект антикоагулянтов. Так, определенное количество тироксина, которое само по себе не изменяет свертываемости крови, приводит к отчетливому усилению действия антикоагулянтов кумаринового и инданолонового ряда. Это объясняют, во-первых, тем, что тироксин уменьшает метаболизм антикоагулянтов, во-вторых, тем, что гормон укорачивает период биологического полураспада факторов свертывания крови вследствие повышения обмена веществ.

Кроме того, по данным С. А. Георгиевой (1971, 1975), полученным в опытах на животных, сам тироксин влияет на свертывание крови. При однократном введении тироксина кроликам в дозе 50 мг/кг более выраженное уменьшение прокоагулянтной активности отмечается в печеночной ткани, нежели в почках, легких и сердце. Антикоагулянтная активность экстрактов тканей почек, легких и мышцы сердца под влиянием тироксина уменьшается.

Гормон снижает и антитромбиновую активность тканей печени, почек, сердца и легких. Фибринолитическая активность экстрактов сердечной мышцы кроликов под влиянием тироксина в дозе 10 мкг/кг увеличивается, а экстрактов печени, почек, легких не изменяется. В дозе 50 мкг/кг гормон уменьшает фибринолитическую активность паренхимы почек, легких, сердечной мышцы и не изменяет эти свойства печеночной ткани. Антикоагулянты непрямого действия при введении тироксина действуют быстрее и сильнее.

Антитиреоидные средства, такие, как тиоурацил, меркаптопимдазол, у животных (крыс и кроликов) тормозят действие антикоагулянтов. Антитиреоидные средства удлиняют период биологического полураспада факторов свертывания крови.

Много публикаций посвящено влиянию стероидных гормонов и их производных на эффект антикоагулянтов прямого и непрямого действия. Этот вопрос подробно рассмотрен П. В. Сергеевым и соавт. (1974).

АКТГ и препараты стероидных гормонов коры надпочечника, как правило, снижают эффект гепарина и антикоагулянтов кумаринового ряда, а при передозировке антикоагулянтов они уменьшают опасность геморрагических осложнений. Эта закономерность подтверждена многими авторами, но в ней есть исключения. Например, кортизон, тормозя действие большинства антикоагулянтов, усиливает действие маркумара, что заставляет уменьшить дозу последнего (Perlick, 1964).

Усиливают действие антикоагулянтов метилтестостерон, метиландростенопирозол, 17 α -метилтестостерон и другие алкилированные при C₁₇ стероиды. У больных, неоднократно получавших анаболические стероидные препараты (метандиенон, норэтандролон, этилэстренол, 19-нортестостерон), в ответ на введение антикоагулянтов отмечено более сильное снижение протромбина, что в ряде случаев привело к гематурии и кровотечениям.

Влияние веществ зависит от последовательности их назначения. Этилэстранол, спиронолактон, норболетон и оксандролон снижают действие антикоагулянтов, если их назначали до применения антикоагулянтов. В последующем они повышают эффект антикоагулянтов.

Противозачаточные средства, применяемые внутрь, тормозят действие антикоагулянтов благодаря повышению концентрации факторов II, VII и X. Глюкагон по-

вышает чувствительность к антикоагулянтам, а инсулин тормозит их действие.

Определенное влияние на эффект антикоагулянтов непрямого действия оказывают спотворные и психофармакологические средства. Клинические наблюдения показывают изменения гипокоагуляции у больных, получавших лечение антикоагулянтами после назначения барбитуратов. Отмечен антагонизм данных групп веществ. Это наблюдается чаще при лечении этилбискумацетатом и реже при лечении дикумаролом. Барбитураты снижают уровень этилбискумацетата в плазме крови. Это действие барбитуратов обнаружено у большинства, но не у всех пациентов. Чаще всего барбитураты укорачивают полупериод элиминации антикоагулянта. Л. М. Клячкин и А. Ф. Митькин (1971), С. А. Георгиева (1975) в обзорном сообщении указывают, что барбитураты (барбитал, этаминал натрия) при курсовом применении совместно с неодикумарином снижают действие антикоагулянтов. При этом увеличивается содержание протромбина, уменьшается содержание гепарина в крови и снижается фибринолитическая активность крови.

Аналогичное взаимодействие выявлено у антикоагулянтов с хлоралгидратом, глютетимидом (дорилен) и этхлорвинолом. Тнобарбитураты в больших дозах, угнетающих функцию печени, наоборот, повышали действие антикоагулянтов. Влияние антикоагулянтов на гемокоагуляцию усиливают ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) Ипаламид в дозах, не оказывающих существенного влияния на свертывание крови, в комбинации с антикоагулянтом варфарин резко усиливает действие последнего. Это влияние неодинаково на фоне действия различных антикоагулянтов. Действие фенилиндандиона повышается фенилциклопропиламидом, изокарбоксамидом, изониазидом, ипаламидом, амитриптилином, а действие хлорфенилиндандиона эти вещества не изменяют. Кумахлор и ацеинокумарол вступают в такое же взаимодействие с ингибиторами МАО, что и фенилиндандион. Фенилокумарол, варфарин, хлорфенилпропилокскумарин и дифенандион не меняют своей активности в присутствии ингибиторов МАО.

Механизм действия ингибиторов МАО на эффект антикоагулянтов недостаточно ясен. Однако возможно, что они блокируют в печени ферменты, играющие важную роль в метаболизме антикоагулянтов. Возможно и влияние инги-

биторов МАО самих по себе на различные звенья регуляции гемостаза. В литературе описано потенцирование действия аценокумарола амиазином и резерпином. Оба вещества одновременно снижают агрегационную способность тромбоцитов.

По данным Perlick (1964), после внутривенного введения производных фенотиазина в крови снижается концентрация факторов II, V и VII и повышается содержание активаторов. Выраженное торможение свертывания крови возникает, как правило, лишь при высоких дозах веществ и длительном их назначении. Это влияние затрудняет дозировку производных кумарина и индандиона как антикоагулянтов.

Психостимулятор риталин тормозит разрушение и затем элиминацию этилбискумацетата. Антидепрессант амитриптилин усиливает эффект антикоагулянтов непрямого действия. Галоперидол повышает резистентность к фенилиндандиону.

Снижение свертываемости крови в процессе лечения варфаринном и фенилиндандионом усиливается при одновременном назначении миорелаксанта фенпромидола. Во время лечения антикоагулянтами внутривенное и подкожное введение раствора новокаина может сопровождаться локальными кровотечениями.

Способность усиливать действие антикоагулянтов варфарина, аценокумарола, этилбискумацетата, дифенадиона описана у коронарного сосудорасширяющего средства бензофуранового ряда бензиодарона. Действие других антикоагулянтов (фенпрокумарол, фенилиндандион, хлорфенилиндандион, бисгидроксикумарин) в сочетании с этим веществом не изменяется. В отличие от бензиодарона другой препарат бензофуранового ряда вообще не влиял на фармакокинетику антикоагулянтов.

Производные пурина (аденозин, гипоксантин, метоксантин, метилксантин, кофеин, теобромин, теофиллин и др.), согласно данным некоторых авторов, могут повышать концентрацию в крови фактора V и за счет этого вызывать укорочение свертывания крови. Эти вещества изменяют антикоагулянтное действие диккумарола. При одновременном назначении с производными кумарина и индандиона нужно индивидуально подбирать дозу антикоагулянтов. По данным Perlick (1964), в соответствии с двухфазным изменением артериального давления после инъекции теофиллина (сначала снижение с уменьшением перифери-

ческого сопротивления, а затем повышение с увеличением периферического сопротивления) происходит двухфазное изменение свертывания крови: сначала временное снижение, а затем тенденция к повышению гемокоагуляции. Как и при действии других гипотензивных средств, в первой фазе установлено увеличение концентрации в крови гепарина и антитромбинов, а также снижение содержания фибриногена. Через 3—6 ч концентрация гепарина и антитромбинов снижается, а содержание фибриногена возрастает. Максимальное укорочение свертывания крови наступает через 3—5 ч.

Все описанные явления усложняют дозировку синтетических антикоагулянтов на фоне лечения теофиллином и его производными. Реактивная гипергепаринемия и снижение агрегации тромбоцитов при назначении теофиллина меняют реакцию организма на введение антикоагулянтов и требуют от врача особо тщательного контроля различных звеньев гемостаза.

У здоровых лиц назначение сердечных гликозидов, как правило, не приводит к существенным изменениям свертываемости крови. У больных с нарушениями кровообращения после нормализации кровотока и уменьшения застоя в печени под влиянием сердечных гликозидов свертываемость крови и действие антикоагулянтов на нее могут значительно изменяться.

Сердечные гликозиды *in vitro* не оказывают отчетливого влияния на свертывания крови. Близкие результаты получены и при их введении здоровым людям и животным. У больных с сердечно-сосудистой недостаточностью назначение сердечных гликозидов в большинстве случаев вызывает повышение свертываемости крови. Такое наблюдение Н. И. Олейник (1975) описал при назначении больным строфантинa с хронической недостаточностью кровообращения. Это объясняют не прямым влиянием на процесс свертывания крови, а компенсацией сердечной деятельности, уменьшением застоя в печени, а вследствие этого увеличением продукции факторов свертывания крови и их поступления в кровоток. Возможно, этому способствует и ваготоническое действие препаратов сердечных гликозидов. Конечным результатом названного влияния оказывается укорочение времени свертывания крови, повышение толерантности плазмы к гепарину и устойчивости к антикоагулянтам кумаринового и индандионового ряда. Последнее заставляет индивидуально подбирать до-

зы антикоагулянтов, увеличивать их. Согласно данным литературы, применение антикоагулянтов на фоне лечения препаратами сердечных гликозидов достоверно снижает вероятность возникновения тромбоэмболических осложнений.

Сведения об изменении свертываемости крови в здоровом организме под влиянием мочегонных средств противоречивы. У больных с недостаточностью сердечно-сосудистой системы, с отеками они могут повышать свертываемость крови, ослаблять действие антикоагулянтов. Повышение свертываемости крови у больных с сердечной недостаточностью вызывают ртутные мочегонные средства. Это объясняют ускорением выделения антикоагулянтов под влиянием диуретических веществ (Vinazzer, 1963; Deutsch, 1973). Кроме того, под влиянием гидрохлортиазида и хлорталидона выделяются ионы калия и увеличивается секреция альдостерона, одновременно укорачивается свертывание крови. Это требует увеличения доз антикоагулянтов кумаринового и индандионового ряда для приведения свертываемости крови к терапевтическому уровню.

В противоположность названным выше группам мочегонных веществ такие диуретические средства, как нефрамид и уродназин, усиливают действие производных кумарина и индандионона на свертываемость крови. Потенцирующее действие на эффект синтетических антикоагулянтов оказывают лекарственные вещества, содержащие магний. Это объясняют катионным антагонизмом данных веществ с ионизированным кальцием (фактор IV). Сами по себе препараты магния не способны предупреждать образование тромбов и эмболий.

Потенцирующее влияние на антикоагулянтное действие варфарина оказывает новый антилипемический препарат галофенат (2-ацетомидоэтил-р-хлор-фенил-ш-трифторметил-феноксиацетат). В опытах на собаках совместное применение варфарина и галофената сопровождалось большим снижением свертываемости крови, увеличением разрушения протромбина (Weintraub, Griner, 1975). Усилить действие антикоагулянтов удастся путем изменения их связи с белком. Именно такой эффект вызывает хлорфибрат (этил-2-р-хлор-феноксизобутират). Антабус и ампливикс повышают, а антигистаминные средства хлорцилизин и дифенилгидрамин уменьшают влияние антикоагулянтов на свертываемость крови.

В литературе большое внимание уделено влиянию на свертываемость крови антикоагулянтов совместно с противовоспалительными, противоревматическими и анальгетическими средствами. Способность снижать свертываемость крови у антикоагулянтов возрастает при введении их с фенилбутазоном, при этом увеличивается опасность кровотечений. Указанное воздействие особенно заметно при длительном лечении данными веществами. Фенилбутазон может вытеснять антикоагулянты из их соединения с белком. В результате антикоагулянты действуют сильнее, хотя их концентрация в крови не изменяется.

Как показали Л. М. Клячкин и А. Ф. Митькин (1971), З. С. Паршина и А. Ф. Митькин (1971), бутаднон потенцирует действие неодикумарина. При одновременном назначении неодикумарина и бутаднона отмечается еще более выраженное увеличение времени свертывания крови, понижение толерантности плазмы к гепарину, понижение тромбопластической активности, увеличение протромбинового времени, повышение содержания гепарина в крови и повышение фибринолиза. Гипокоагуляционное действие бутаднона больше проявляется у больных с угнетенной функцией коры надпочечников и симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Фенилбутазон и другие противовоспалительные и анальгетические средства снижают агрегацию и адгезивность тромбоцитов. Усиление эффекта антикоагулянтов кумаринового ряда отмечено также под влиянием оксифенилбутазона (тандерил). Способность усиливать действие синтетических антикоагулянтов выявлена у многих производных пиразола. При комбинированном применении с производными кумарина дозу антикоагулянтов нужно уменьшить во избежание кровотечений.

Много работ посвящено синергизму влияний на свертывание крови антикоагулянтов непрямого действия и производных салициловой кислоты. Салицилат натрия, ацетилсалициловая кислота, изопропиламид салициловой кислоты и ПАСК в высоких дозах снижают в крови уровень факторов протромбинового комплекса и этим усиливают влияние антикоагулянтов непрямого действия. По химической структуре салицилаты имеют некоторое сходство с производными 4-оксикумарина и индандиола. Показано, что они также являются конкурентными антагонистами витамина К. Снижая свертываемость крови, салицилаты усиливают эффект синтетических антикоагу-

лянтов. И, кроме того, снижают выделение производных кумарина из организма. Влияние производных салициловой кислоты на свертываемость крови сильнее при гипертермии, гипертиреонизме и ежедневном приеме алкоголя.

Оценивая влияние салицилатов на свертываемость крови, следует отметить, что их собственный антикоагулянтный эффект в терапевтических дозах сравнительно невелик, во всяком случае недостаточен для снижения гемокоагуляции до так называемого терапевтического уровня. При комбинированном применении с антикоагулянтами непрямого действия они оказывают отчетливое потенцирующее влияние. Ацетилсалициловая кислота и другие производные этого ряда снижают агрегацию кровяных пластинок и при комбинированном назначении с антикоагулянтами могут увеличивать опасность кровотечений. По данным Н. В. Ермаковой (1975), некоторые производные салициловой кислоты, например салицилат натрия, ацетилсалициловая кислота и 2,3-диацетоксибензойная кислота, могут усиливать антикоагулянтный эффект гепарина.

Цивхофен (атофан) может снижать функцию печени, что приводит к более сильному снижению уровня факторов протромбинового комплекса при лечении антикоагулянтами непрямого действия. Индометацин меньше влияет на эффект антикоагулянтов.

Снижение свертываемости крови под влиянием антикоагулянтов бывает значительным, когда больным одновременно назначают в клинике высокие дозы ацетоминофена (тиленол). Малые дозы ацетоминофена не оказывают влияния на эффект антикоагулянтов.

Многие антибиотики изменяют свертываемость крови. Действие многих антибиотиков на свертываемость крови и их взаимодействие с антикоагулянтом гепарином подробно рассмотрены С. И. Золотухиным (1971). Многочисленными исследованиями установлено, что антибиотики аминогликозидного строения (неомицин, мономицин, канамицин, стрептомицин) и антибиотики полипептидной структуры (экмолин, флоримицин, полимиксин) способны образовывать прочные комплексы с гепарином. В отличие от названных антибиотиков бензилпенициллин с гепарином не взаимодействует.

В опытах *in vitro* противосвертывающее действие гепарина снижается при наличии в крови антибиотиков

самой различной химической структуры. По данным автора, это зависит от способности некоторых антибиотиков не только прямо нейтрализовать полисахарид, но и повреждать тромбоциты.

Антибиотики с выраженными основными свойствами, такие, как экмоллин, неомидин и моноидин, подавляют антитромбиновую и антипротромбиновую активность гепарина. В присутствии многих других антибиотиков специфическое антитромбиновое действие гепарина проявляется в полной мере.

При внутривенном введении антибиотиков аминогликозидного строения и полипептидов наступает блокирование антикоагулянтного действия гепарина. В отличие от этих групп бензилпенициллин, олеандоидин, тетрациклины, ристомидин, циклосерин и оливоидин не влияют на противосвертывающее действие гепарина, а левомицетин даже повышает названное свойство антикоагулянта.

Противосвертывающее действие гепарина снижается и при подкожном введении антибиотиков аминогликозидного и полипептидного строения. Бензилпенициллин при таких условиях не оказывает влияния на эффект гепарина.

При длительном введении неомидина и левомицетина внутрь чувствительность животных к гепарину резко повышается. Энтеральное применение олеандоидина, феноксиметилпенициллина, стрептоидина и полимиксина М практически не отражается на чувствительности животных к гепарину. В зависимости от способов введения в организм антибиотиков установлены качественно различные, иногда противоположные изменения свертываемости крови.

А. Я. Ивлева (1971) в опытах на животных установила, что под влиянием антибиотиков снижается способность гепарина активировать фибринолиз. При этом антибиотики разного химического строения отличаются друг от друга по степени этого влияния: наиболее активными оказались экмоллин и неомидин. У хлортетрациклина, окситетрациклина, биоидина и моноидина антигепариновое действие в системе фибринолиза выражено, но в меньшей степени и проявляется в больших концентрациях.

Л. К. Овчинникова (1971) отметила способность многих антибиотиков ускорять элиминацию из крови введенного внутривенно антикоагулянта гепарина. Самым активным в этом отношении является неомидин. Это влия-

ние, хотя и более слабое, отмечено у мономицина и кацамицина. Пенициллин и стрептомицин не действуют на элиминацию гепарина. Из антибиотиков-полипептидов по названной способности активным оказался экмоллин. Полимиксин не вызывает достоверных изменений в элиминации гепарина. По данным автора, влияние антибиотика на элиминацию гепарина может быть весьма различным. Наряду с образованием комплексов с антикоагулянтном и ускорением его элиминации антибиотики могут воздействовать на тучные клетки и способствовать освобождению из них гепарина. Суммарный эффект может быть сложным. Антибиотик полимиксин образует соединение с гепарином, но одновременно вызывает его освобождение из тучных клеток. Такое сочетание свойств, видимо, и приводит к неизменной концентрации гепарина в крови в присутствии данного антибиотика.

По-видимому, этим не ограничивается возможное воздействие антибиотиков на элиминацию гепарина. Механизм данного влияния сложен и включает в себя еще многие звенья. Обобщая данные литературы и результаты собственных наблюдений, С. И. Золотухин (1971) представил следующую схему влияния антибиотиков на систему свертывания крови.

Специфическое влияние

Прямое влияние на процесс коагуляции крови

- взаимодействие с отдельными факторами свертывания крови, проферментами, ферментами и т. п.
- изменение специфической активности гепарина и других ингибиторов тромбина,
- изменение адгезивных свойств тромбоцитов,
- изменение фибринолитической активности крови.

Косвенные влияния на процесс коагуляции крови

— связанные с противомикробным действием антибиотиков — угнетение синтеза и утилизация витамина К в результате угнетения микрофлоры кишечника.

— связанные с особенностями фармакологического действия антимикробных веществ, а именно: влияние на центральные механизмы, обеспечивающие несвертываемость крови внутри сосуда; влияние на элементы вегетативной нервной системы (ганглии, периферическое звено); влияние на железы внутренней секреции (кора надпочечников, щитовидная железа и др.) и тучные клетки, являющиеся продуцентами и депо гепарина.

Неспецифическое влияние

Изменение свертываемости крови как следствие неспецифических реакций, а именно: реакций аллергической природы, реакций анафилактического типа, общего адаптационного синдрома.

Токсическое влияние, связанное с повреждающим действием
антибиотиков

- на клетки печени
- на органы кроветворения

Активное вмешательство ингибиторов в процессы свертывания крови может менять эффект антикоагулянтов непрямого действия. обстоятельный обзор этого вопроса представлен Perlick (1964). В частности, прием антибиотиков широкого спектра действия, например тетрациклинов, может повышать реакцию на введение антикоагулянтов кумаринового и индандионового ряда. В результате резистентность организма к антикоагулянтам снижается.

При назначении антибиотиков и других противомикробных средств существенно меняется доза антикоагулянтов. Сульфаниламиды также повышают чувствительность организма к производным 4-оксикумарина и индандиола.

Терапия антикоагулянтами непрямого действия

История применения антикоагулянтов и фибринолитических ферментов в значительной степени отражает эволюцию теоретических концепций об основных причинах возникновения тромбозов.

Выделение протромбина и тромбина в чистом виде подтвердило правильность высказанных ранее основных положений о ферментативном характере процесса образования тромба. Этот процесс осуществляется путем сложных последовательных изменений проферментов, превращающихся в ферменты, которые и обеспечивают на конечном этапе выпадение нитей фибрина — основу формирования тромба.

Открытие различных коагулирующих факторов не оставило у исследователей сомнений в том, что ведущим моментом в развитии тромбоза является накопление в крови веществ, способствующих свертыванию крови, таких, как протромбин, тромбин, факторы VII, IX и X и т. д. Уменьшение содержания этих факторов должно было привести к предотвращению или ограничению выпадения фибрина и тем самым к предупреждению образования тромба или к ограничению его размеров.

Казалось, это был патогенетически обоснованный подход к лечению и профилактике тромбозов. Начался уси-

ленный поиск препаратов, которые могли бы воздействовать на образование факторов свертывания крови. При помощи подобных препаратов можно было бы регулировать содержание в крови коагулирующих веществ и тем самым активно вмешиваться в биохимический процесс свертывания крови.

Появление лекарственных средств, уменьшающих содержание коагулирующих веществ, родило у исследователей надежду предупредить возникновение тромбоза или по крайней мере ограничить его распространение. Прежде всего внимание специалистов привлекла возможность предупреждения и лечения инфаркта миокарда. Тромбоз коронарных артерий встречается, по данным различных авторов, у 70—90% больных инфарктом миокарда. Врачи всего мира с интересом встретили первые, казалось бы, весьма обнадеживающие результаты применения антикоагулянтов непрямого действия.

Последовал поток сообщений, в которых приводились клинические данные о блестящем успехе антикоагулянтов непрямого действия — снижении летальности при инфаркте миокарда, уменьшении частоты повторных инфарктов, предупреждении тромбоэмболических осложнений, успешном лечении периферических тромбозов.

По данным Wright и соавт. (1948), в группе 800 больных инфарктом миокарда, леченных антикоагулянтами непрямого действия, общая летальность была значительно меньшей, чем в контрольной группе (15 и 24% соответственно). Gilchrist (1952) в Англии сообщил о снижении летальности при использовании дикумарина при инфаркте миокарда с 40,5 до 22,8%. Уменьшение летальности при лечении антикоагулянтом наблюдали и в других странах.

В первых сообщениях советских авторов приводятся такие же отличные результаты. По данным Б. П. Кушелевского (1958), в группе 230 больных инфарктом миокарда, леченных дикумарином, летальность составляла всего лишь 3,3% по сравнению с контрольной группой, где она достигала 19,5%. П. Е. Лукомский и Е. М. Тареев (1957) сообщают о снижении летальности в группе леченных антикоагулянтами с 20% до 7,2%. В литературе того периода приводятся данные о резком снижении частоты тромбоэмболических осложнений и даже успешном лечении тромбоза легочной артерии дикумарином (Б. П. Кушелевский, 1958), о хороших результатах лечения тромбозов артерий и магистральных вен (Б. В. Пет-

ровский, 1967; В. С. Савельев и др., 1967; Н. Н. Малиновский, В. А. Козлов, 1976, и др.).

Казалось, антикоагулянты быстро и прочно войдут в профилактику и лечение тромбозов. Однако вскоре появляются работы, которые ставят под сомнение эффективность антикоагулянтов, особенно при инфаркте миокарда. Оппоненты справедливо указывали на трудность доказательства действия антикоагулянтов. Действительно, летальность больных инфарктом миокарда может варьировать в широких пределах, все зависит от подбора больных. В случаях кардиогенного шока, нарушений ритма сердечной деятельности летальность и сегодня может достигать очень высоких цифр — 75—80%. Кроме того, наибольшая летальность при инфаркте миокарда наблюдается в первые шесть часов болезни. Когда авторы учитывают летальность в группе больных, лечение которых начиналось на вторые сутки, цифры не отражают истинной эффективности тех или иных методов лечения. Большинство больных, которым, по данным статистики, суждено умереть, к этому времени уже умирает.

Russek и Zohman (1953) высказали справедливое мнение о дифференцированном изучении действия антикоагулянтов в зависимости от тяжести болезни. По их утверждению не более 30% больных инфарктом миокарда нуждаются в антикоагулянтной терапии (тяжело протекающие случаи с тенденцией к развитию тромбоэмболических осложнений). В остальных же легких случаях трудности антикоагулянтной терапии не окупаются относительно малым эффектом.

Сомнения высказывались по поводу использования антикоагулянтов не только в случаях инфаркта миокарда, но и при периферических тромбозах. Тромбофлебит представляет собой хроническое заболевание, часто вяло текущее на протяжении всей жизни. Возник вопрос: должны ли эти больные постоянно принимать антикоагулянты? Между тем нельзя забывать о токсическом влиянии антикоагулянтов на печень. Можно было бы привести много других вопросов, которые возникли в отношении использования антикоагулянтов непрямого действия сразу же после их первого применения в клинике.

Начался период жарких дискуссий, споров, обсуждений, который продолжается до настоящего времени. Вряд ли можно судить об эффективности антикоагулянтной терапии при ишемической болезни сердца, инфаркте мио-

карда и отвергать ее целиком, например, после оценки на группах отобранных методом случайной выборки, без строгой оценки симптомов заболевания, которых насчитывается около 100, как это сделал в своем обзоре Г. Р. Каем (1975).

Эпидемиологические выкладки не помогают решению сложных вопросов терапии, ибо они не учитывают индивидуальных особенностей течения патологического процесса и механизмов возникновения тромбоза. Названный обзор является одним из примеров одностороннего подбора материала и трактовки данных (от значения тромбоза для возникновения инфаркта миокарда, влияния различных препаратов на адгезивность тромбоцитов до оценки возможностей антикоагулянтной терапии). Несомненно лишь то, что практические врачи используют антикоагулянты непрямого действия в своей повседневной деятельности. Важно лишь определить показания к применению этих препаратов, что достаточно сложно, так как трудно найти двух больных ишемической болезнью сердца, идентичных по всем клиническим, морфологическим и биохимическим показателям.

За последние годы накапливался материал клинических наблюдений, появлялись все новые и новые антикоагулянтные средства, которые в значительной степени были лишены побочных свойств первых препаратов и более удовлетворяли потребностям клиники. В конце концов сложилось строгое и определенное представление об антикоагулянтах непрямого действия, их месте в профилактике и терапии тромбозов.

В настоящее время антикоагулянты непрямого действия наиболее широко применяются при инфаркте миокарда для предупреждения тромбоэмболических осложнений и повторных инфарктов, а также в случаях острых тромбозов или обострения их хронического течения.

Опыт показал, что антикоагулянты непрямого действия, блокируя систему свертывания крови путем подавления выработки различных факторов свертывания, могут применяться лишь с профилактической целью. Они предупреждают выпадение фибрина и тем самым образование тромба или ограничивают его размеры. Описаны казуистические случаи разрушения тромбов и восстановления кровообращения при использовании антикоагулянтов непрямого действия. Эти случаи можно объяснить тем, что в сосудистом русле идет постоянный процесс вы-

падения нитей фибрина и их разрушения за счет фибринолитической активности крови. Смещение этого процесса в сторону усиленного выпадения фибрина и ограничения его разрушения в связи с ослаблением естественной фибринолитической активности крови может явиться одной из причин образования тромба. Антикоагулянты непрямого действия могут ограничивать выпадение фибрина, и в этих условиях достаточная фибринолитическая активность крови приведет к реканализации тромба и восстановлению кровообращения. Для этого, однако, необходима достаточно высокая естественная фибринолитическая активность, чтобы использование только антикоагулянтов непрямого действия вызвало разрушение тромба.

Обсуждая проблемы применения антикоагулянтов непрямого действия, следует учитывать целый ряд факторов, влияющих на их эффективность. Разногласия в отношении терапевтических возможностей антикоагулянтов часто зависят от того, что эти особенности не всегда учитывают. Чувствительность к действию не прямых антикоагулянтов весьма переменчива и во многом зависит от индивидуальных особенностей больного и его состояния. Она изменяется в пожилом возрасте, при сниженной функции печени, недостаточности кровообращения, шоке, злокачественных новообразованиях, приеме других лекарственных веществ. Подобные данные сообщили С. В. Шестаков (1956, 1962), П. Е. Лукомский, Е. М. Тареев (1957), Б. П. Кушелевский (1958), Б. Е. Вотчал (1963), П. Е. Лукомский и соавт. (1965, 1968), Е. И. Чазов и соавт. (1965), Е. И. Чазов (1966), Д. П. Павловский (1967), И. Н. Бокарев (1972), Б. С. Виленский (1972), Magple, Wright (1960), Douglas (1962), Perlick (1964) и др.

Особое внимание следует уделить состоянию печени. Наш сотрудник А. П. Зыско (1959) специально собирала данные о нарушении функции печени при применении антикоагулянтов непрямого действия и обнаружила значительные изменения этой функции у 6 больных. Тщательное изучение анамнеза позволило выяснить, что в прошлом эти больные перенесли какие-то заболевания печени, а некоторые из них страдали холециститом. Мы считаем, что любые заболевания печени служат противопоказанием к назначению антикоагулянтов непрямого действия. Следует учитывать не только возможность повреждающего действия на измененную паренхиму печени, но и опасность быстрого возникновения геморрагического

синдрома в условиях поражения печени, связанного с нарушением синтеза протромбинов. Холецистит, так же как и колит и панкреатит, может повышать чувствительность к непрямым антикоагулянтам из-за нарушения всасывания и синтеза витамина К в кишечнике.

Проводя терапию антикоагулянтами непрямого действия, следует учитывать и то, что ряд лекарственных средств может усиливать их антикоагулирующее действие. Мы наблюдали больного, у которого через два дня после назначения антикоагулянтов непрямого действия развились геморрагические явления. Оказалось, что больной долго получал салицилаты в связи с подозрением на вялотекущий миокардит. В то же время известно, что салицилаты являются антагонистами витамина К и за счет этого усиливают действие антикоагулянтов.

Такими же свойствами обладают и сульфаниламиды. Мы наблюдали больного, у которого геморрагические явления развились при приеме не прямых антикоагулянтов на фоне терапии атерондом. Атеронд, представляющий собой гепариноид и применяющийся как липотропное средство, обладает и слабыми антикоагулянтными свойствами. Его сочетание с антикоагулянтами всегда таит опасность геморрагических явлений при недостаточном контроле. Считают, что ряд коронаролитических препаратов действуют как синергисты антикоагулянтов. Персантин, сегонтин, кордарон, по некоторым данным, изоптин уменьшают коагулирующие возможности крови. Персантин и кордарон затемно уменьшают адгезивность тромбоцитов. Назначение антикоагулянтов на фоне терапии этими коронаролитиками требует известной осторожности. Иногда минимальная доза не прямых антикоагулянтов может в этих условиях привести к быстрому снижению протромбинового индекса и геморрагическим явлениям. Мы отмечали подобное снижение коагулирующих свойств крови с геморрагическими явлениями на фоне терапии кордароном. С другой стороны, определяя дозы антикоагулянтов, следует учитывать способность некоторых лекарственных средств увеличивать коагулирующие свойства крови. К антагонистам антикоагулянтов относят барбитураты, препараты пуринового ряда. Специально этот вопрос мы рассматривали выше.

Значительная индивидуальная чувствительность к антикоагулянтам непрямого действия, влияние на их эффект многочисленных факторов объясняют неудачи в построе-

нии общих схем лечения. Строгие регламентации по поводу доз и длительности применения антикоагулянтов непрямого действия не выдержали испытаний и явились во многом причиной разочарования некоторой части практических врачей в ее возможностях. На смену им пришли индивидуальные схемы лечения, учитывающие особенности организма и течения патологического процесса, а также реакцию на тот или иной препарат.

В основе лечения антикоагулянтами лежат особенности изменений, в системе свертывания крови. Их широкий спектр позволяет создавать оптимальные условия лечения с учетом индивидуальных свойств. Синкумар и омефин являются препаратами оптимального действия, так как их гипокоагуляционный эффект сохраняется в течение 48 ч.

В нашей клинике мы чаще используем фенилин. Он наименее токсичен, при его применении реже возникают кровотечения, он быстрее выводится из организма и не возникает кумуляция.

Обсуждая эффективность антикоагулянтной терапии, большинство авторов указывают на значение дозировки препаратов, интенсивности и длительности лечения. В этой связи было проведено сравнительное изучение эффективности постоянных фиксированных средних доз не прямых антикоагулянтов, заведомо не вызывающих значительного падения протромбина, и таких доз антикоагулянтов, которые удлиняют тромбопластиновое время по Квику в 2—2 1/2 раза по сравнению с нормой. Эти исследования показали, что использование неадекватных доз антикоагулянтов, снижающих уровень протромбина на 20—30%, не только не дает эффекта, но и может способствовать появлению тромбоэмболических осложнений.

Только снижение уровня протромбина до 40—55% может предупредить тромбоз и тромбоэмболические осложнения. Такое снижение протромбина почти до критического уровня угрожает геморрагическими осложнениями. Искусство врача состоит в том, чтобы кропотливо отработать эффективную в каждом конкретном случае дозу препарата, способную оказать лечебный эффект, но не приводящую к геморрагическим осложнениям. Это не легко и часто приходится встречаться со случаями, когда врач дает какую-то стандартную дозу антикоагулянта, добивается снижения протромбина до 70—80% и надеется получить хорошие результаты. Результаты лечения будут

отрицательными и приведут к разочарованию в антикоагулянтной терапии.

Опыт использования антикоагулянтов непрямого действия указывает на необходимость их длительного применения. В клинике пока отсутствуют специальные критерии, определяющие продолжительность антикоагулянтной терапии. Большинство авторов считают, что терапия антикоагулянтами непрямого действия с целью предупреждения тромбоэмболических осложнений и тромбозов должна продолжаться при наличии показаний несколько месяцев и даже лет. Многие авторы считают 2 года необходимым сроком профилактической антикоагулянтной терапии после перенесенного инфаркта миокарда. Ряд авторов указывают на более продолжительные сроки, а Б. П. Кушелевский утверждает, что лица, перенесшие два инфаркта миокарда, должны получать терапию антикоагулянтами пожизненно.

Как и в отношении доз непрямых антикоагулянтов, мы считаем неправильным шаблонный подход к вопросу о длительности антикоагулянтной терапии. В ее определении необходимо исходить из конкретных условий, данных о состоянии коагулирующих и антикоагулянтных свойств крови больного, которому назначают лечение. Мы наблюдали больных инфарктом миокарда, которые получали лечение антикоагулянтами непрямого действия всего 8 мес, и больных, у которых они применялись без перерыва в течение 5 лет. В первом случае инфаркт миокарда возник на фоне относительно слабо выраженного атеросклероза, без клинических признаков хронической коронарной недостаточности, при достаточно высокой фибринолитической и антикоагулянтной активности крови после перенесенного инфаркта миокарда. Во втором случае речь шла о больных с тяжелым стенозирующим атеросклерозом, частыми приступами стенокардии, признаками недостаточности кровообращения и угнетением фибринолитической активности крови. Мы наблюдали нескольких больных рецидивирующим тромбофлебитом, годами получающих лечение антикоагулянтами непрямого действия.

Обсуждая сложные вопросы терапии антикоагулянтами непрямого действия, следует остановиться еще на одном важном аспекте их применения. Большинство авторов указывают на то, что резкая отмена антикоагулянтной терапии приводит не только к значительному повышению коагулирующих свойств крови, но и к возникновению

тромбоэмболических осложнений. Это объясняют внезапным резким повышением коагулирующих свойств крови на фоне некоторой депрессии противосвертывающей системы, вызванной длительным применением антикоагулянтов, наблюдающимся в этих случаях нарастающим антигемофильного глобулина, нарушением проницаемости капилляров и появлением мелких кровоизлияний. Такая угроза реальна при применении не только синтетических антикоагулянтов, но и гепарина.

Обязательным условием назначения антикоагулянтов непрямого действия является тщательный контроль свертываемости крови. Это необходимо для установления рациональной дозы и предотвращения передозировки. Наиболее распространенным тестом контроля лечения антикоагулянтами непрямого действия является определение тромбoplastинового времени по Квику или, как его неточно называют, «протромбинового времени» или «индекса протромбина». Неточность старого термина, взятого в качестве, заключается в том, что данный метод контроля свертываемости крови отражает изменения не только протромбина, как думали раньше, но и некоторых других факторов плазмы. Кроме данного теста, целесообразно одновременное использование и других методов контроля гемокоагуляции, таких, как время свертывания цельной крови в одной из модификаций, регистрация тромбоэластограмм, определение толерантности крови к гепарину, содержание фибриногена, гепарина и др. Для правильного составления комплексного плана лечения нужно контролировать и другие звенья гемостаза, а именно фибринолитическую активность крови, агрегацию кровяных пластинок и др.

При правильном дозировании антикоагулянтов, как правило, удается избежать осложнений. В некоторых случаях все же возможна передозировка препаратов, приводящая к микро- и макрогематурии. При лечении желательно регулярное наблюдение за свертываемостью крови и исследование мочи на эритроциты.

Передозировка может вызывать кровотечения, обусловленные не только избыточным снижением свертываемости крови, но и снижением резистентности капилляров, повышением их проницаемости. Могут возникать кровотечения из десен и носа, кровоподтеки на коже при незначительной травме, кровотечения при небольших порезах (при бритье), в местах инъекций и др., как очень редкое

осложнение возможна непереносимость антикоагулянтов непрямого действия: диспепсические явления, рвота, аллергические реакции, лейкопения, выпадение волос, головокружение.

При первых признаках геморрагического диатеза дозу применяемого антикоагулянта следует уменьшить или даже отменить препарат. Больному назначают витамины К₁ (см. раздел «Антагонисты антикоагулянтов»), средства, повышающие резистентность капилляров (витамины Р, аскорбиновая кислота, соли кальция и др.). Если нет полного успеха, возможно применение гемотрансфузии. При выпадении волос благоприятное влияние оказывает витамин D₂.

Главная цель применения антикоагулянтов непрямого действия — длительное снижение свертываемости крови. Их назначают при стенокардии, инфаркте миокарда и легких, тромбозах, флеботромбозах, тромботических и эмболических инсультах (после исключения геморрагических), эмболических поражениях сосудов различных органов. Профилактически антикоагулянты рекомендуют при атеросклерозе коронарных артерий, мозговых сосудов, периферических артерий, при ревматических пороках сердца (но не в комбинации с салицилатами), в хирургической практике — для предупреждения образования тромбов в послеоперационном периоде, при отморожениях и др. Тактика лечения может быть различной с учетом характерных для определенного антикоагулянта свойств.

Одним из первых антикоагулянтов, использованных в практике, был дикумарин (Dicumarinum). Дикумарин в настоящее время известен под следующими синонимами: Antiprotrombin, Antithrombosin, Bishydroxycoumarin, Cumicid, Cumid, Dicoumal, Dicoumarolum, Dicuman, Dicumarol, Mellitoxin, Symparin, Synparin, Temparin, Trombosan и др.

В последние годы дикумарин не используется в клинической практике. Он обладает выраженным пролонгированным действием, способностью к кумуляции и нередко вызывает тяжелые осложнения, оказывая токсическое влияние на печеночную паренхиму.

В широкой медицинской практике в нашей стране наибольшее распространение получил неодикумарин (Neodicumarinum). Этот антикоагулянт известен под следующими синонимами: Pelentan, Aethylbiscoumacetas,

Bis-3-(4-hydroxycoumarinyl)-ethyl acetate, Dicumacyl, Ethyl biscoumacetate, Ethylidicoumarol, Trombex, Tromexan и др.

У этих антикоагулянтов есть достоинства и недостатки. Быстрое наступление эффекта обеспечивает более быстрое лечебное действие. Сравнительно короткое влияние уменьшает склонность к кумуляции, но нередко затрудняет поддержание сниженной свертываемости крови на стабильном уровне. Все перечисленное требует от врача глубокой тактики дозирования антикоагулянта.

Предложено несколько схем дозирования веществ, принципиально не отличающихся друг от друга. Как правило, в первый день лечения назначают по 0,3 г препарата 2 раза или по 0,2 г 3 раза (до 0,6 г) в сутки. Во второй день назначают по 0,15 г 3 раза в день, затем по 0,2 — 0,1 г в день в зависимости от состояния свертываемости крови. Высшая разовая доза для взрослых составляет 0,3 г, суточная — 0,9 г. В продажу этот антикоагулянт поступает в виде чистого препарата под названием пелентан (синоним неодикумарина). В инструкции к применению пелентана указаны несколько более высокие дозы. Пелентан выпускают в порошках и таблетках по 0,05 и 0,1 г. Вещество относится к списку А. Хранят в хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света и влаги, а таблетки — в защищенном от света месте.

Дикумарин и неодикумарин имеют в своей структуре два кольца 4-оксикумарина, поэтому их нередко условно называют производными дикумаринового ряда. Ряд антикоагулянтов (фепромарон, варфарин, синкумар и нитрофарин) имеет в своей структуре только одно кумариновое ядро, их очень часто называют антикоагулянтами монокумаринового ряда.

Фепромарон (Pheromaronum). Новый отечественный антикоагулянт. Из ранее известных антикоагулянтов он ближе всего к варфарину (кумадину). Имеет отличия в структуре в боковой цепи. Натриевая соль фепромарона известна под названием нафарин.

Как все антикоагулянты непрямого действия, фепромарон снижает в организме человека и животных биологический синтез II, VII, IX и X факторов. В ряду антикоагулянтов непрямого действия он относится к препаратам медленного, но длительного действия, приближаясь по этим свойствам к применяемым за рубежом варфарину и маркумару. После однократного назначения терапевти-

ческой дозы вещества эффект наступает в среднем через 48—72 ч и продолжается несколько дней. В отличие от дикумарина фепромарон обладает меньшим кумулятивным действием. Основные показания и противопоказания к применению у него те же, что и у неодикумарина, но фепромарон более активен, поэтому для достижения терапевтического эффекта его назначают в меньших дозах.

Фепромарон назначают в первые дни по 0,03—0,05 г в сутки, можно однократно, затем по 0,01—0,005 г один раз в день или через день в зависимости от состояния свертываемости крови и особенностей индивидуальной реакции больного на введение вещества. Препарат выпускают в таблетках по 0,005 и 0,01 г. Вещество относится к списку А. Его хранят в защищенном от света месте.

Нитрофарин (Nitropharinum). Новый отечественный антикоагулянт непрямого действия. По химической структуре близок к фепромарону и синкумару. От первого он отличается дополнительной нитрогруппой в фенильном кольце боковой цепи. От синкумара отличается характером боковой цепи.

По механизму действия препарат сходен с другими антикоагулянтами непрямого действия. В отличие от дикумарина и фепромарона нитрофарин действует быстрее, но короче, мало склонен к кумуляции. Максимальный эффект при однократном назначении терапевтической дозы наступает через 24—48 ч. После отмены препарата свертываемость крови возвращается к исходному уровню через 2—4 дня. Показания и противопоказания к применению те же, что и у других антикоагулянтов непрямого действия.

Препарат назначают внутрь в первый день в дозе 0,010—0,015 г, или 2—3 таблетки по 0,005 г, на второй день дозу снижают до 0,005—0,010 г (1—2 таблетки), а последующую, так называемую поддерживающую, дозу подбирают в пределах 0,0025—0,005 г (0,5—1 таблетка) ежедневно или через день.

Возможные осложнения, меры их предупреждения и лечения такие же, как и у других антикоагулянтов данной группы, нитрофарин гораздо менее токсичен.

Выпускают в таблетках по 0,005 г (5 мг). Препарат относится к списку А.

Синкумар (Synumar). Известен под следующими синонимами: Асепоситарин, Асепоситарол, Асепоситаролум,

G 23350, Nicoumalone, Neo-Sintrom, Sinthrome, Synthrom, Sintroma, Trombostop.

По строению, характеру и механизму действия на свертываемость крови близок к нитрофарину. Отличия в химической структуре заключаются только в том, что у синкумара в боковой цепи вместо группы пропонила стоит ацетил.

Обычно в первый день назначают в дозе 0,012—0,016 г (3—4 таблетки по 4 г), во второй день — 0,008—0,012 г (2—3 таблетки по 4 мг), в следующие дни — по 0,001—0,002—0,004 г ($\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ —1 таблетка) в день. Нитрофарин выпускает только отечественная промышленность. Синкумар поступает по импорту из Венгерской Народной Республики. В различных странах применяются препараты других фирм с другими наименованиями.

В клинической практике используются два антикоагулянта непрямого действия, являющиеся производными фенилиндандиона. Наибольшее распространение из них получил фенилин.

Фенилин (Phenylinum). В настоящее время 2-фенилиндан-дион-1,3, или 2-фенилиндан-1,3-дион, известен под следующими синонимами: Athrombon, Danilone, Dindevane, Diophindane, Emandione, Fenilin, Hedulin, Fenindiona, Indon, Phophindane, Phenindonum, Phenylindandionum, P. I. D., Pindione, Thromasal, Thrombotyl, Thrombopheu, Trombantin, Trombosol и др.

Антикоагулянтное действие фенилина обусловлено угнетением биологического синтеза факторов II, VII, IX и X. При приеме внутрь максимальный эффект наступает через 24—36 ч и убывающее действие продолжается несколько дней. Кумуляция выражена менее, чем у диккумарина и фепромарона, но сильнее, чем у неодикумарина, приближаясь к нитрофарину и синкумару.

Показания и противопоказания те же, что и у описанных выше антикоагулянтов. При приеме фенилина у некоторых больных ладони могут окраситься в оранжевый, а моча — в розовый цвет. Это связано с химическими превращениями фенилина, в частности, с переходом в энольную форму. Это явление не представляет опасности. Некоторые осложнения от фенилина аналогичны таковым от антикоагулянтов кумаринового ряда. При лечении фенилином чаще выявляются аллергические реакции.

При терапии фенилином в первый день обычно его назначают в дозе 0,12—0,2 г (в 3—4 приема), во второй

день — в суточной дозе 0,09—0,15 г, а затем по 0,03—0,06 г в день в зависимости от состояния свертываемости крови. Высшая разовая доза для взрослых равняется 0,05 г, а суточная — 0,2 г. Для профилактики тромбоэмболических осложнений назначают обычно по 0,03 г 1—2 раза в день. В первый день лечения фенилин подобно другим антикоагулянтам непрямого действия можно комбинировать с гепарином.

Выпускают антикоагулянт в форме порошков и таблеток по 0,02 и 0,03 г. Вещество относится к списку А. Порошок хранят в хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света, а таблетки — в защищенном от света месте.

Омефин (Omerphinum). Данный антикоагулянт также относится к производным фенилиндианола. По строению он очень близок к фенилину и отличается от него тем, что атом водорода при C_2 замещен оксиметильной группой.

По механизму действия на свертываемость крови омефин идентичен другим антикоагулянтам непрямого действия. Степень активности, скорость наступления и длительность эффекта имеют особенности. Он действует быстрее и менее продолжительно, чем диккумарин, но более продолжительно, чем неодикумарин и фенилин (М. Д. Машковский, 1972). Препарат обладает склонностью к кумуляции при повторном назначении.

Обычно омефин назначают в первые сутки в дозе 0,1—0,15—0,2 г (по 0,05 г 2—3—4 раза в день), во вторые сутки — в дозе 0,1 г (по 0,05 г 2 раза в день). Поддерживающая доза составляет 0,1—0,075—0,05 г в сутки. Выпускается в форме порошка и таблеток по 0,05 г. Препарат относится к списку А. Его хранят в сухом, прохладном, защищенном от света месте.

Методы дозирования антикоагулянтов непрямого действия представлены в публикациях З. К. Янушкевичуса, И. Н. Блужаса (1965), И. Н. Бокарева (1972), М. Д. Машковского (1972) и др.

III. АНТИКОАГУЛЯНТЫ ИЗ ГРУППЫ СОЕДИНЕНИЙ РЕДКОЗЕМЕЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ

Особое место среди антикоагулянтов занимают соединения редкоземельных элементов. Эти вещества снижают свертывание при прямом контакте с кровью *in vitro* и при внутривенном введении *in vivo*. В последнем случае эф-

фект наступает практически моментально и продолжается, постепенно убывая, около суток. Такого сочетания свойств нет ни у одного из других антикоагулянтов. Поэтому, несмотря на сравнительно ограниченное использование в медицине (медленное выведение из организма и склонность к кумуляции), соединения редкоземельных элементов заслуживают специального подробного разбора. На их основе получены петоксичные и фармакологически активные вещества гипокоагуляционного и противотромботического действия. Эти соединения давно уже привлекают внимание биологов и практических врачей.

Редкоземельными элементами называют иттрий, скандий, лантан, расположенные в III группе Периодической системы Д. И. Менделеева, а также 14 элементов побочной подгруппы III группы, имеющие порядковые номера с 58-го до 71-го. Последние известны как лантаниды или лантаноиды (К. А. Большаков, 1965). Наиболее старое их название — редкие земли. Так называли окиси этих 17 элементов в отличие от обычных земель, содержащих окись алюминия. В то время указанные соединения были относительно редки, т. е. минералы, содержащие редкие земли, были обнаружены лишь в немногих местах на Земле, но обычно в сравнительно больших количествах. Согласно данным литературы, содержание всех лантанидов в земной коре, вместе взятых, приближается к запасам свинца или цинка.

С открытием Периодической системы Д. И. Менделеева соответствующие элементы были названы редкоземельными. Минералы редких земель всегда содержат смеси многих, а иногда и всех лантанидов. Химически родственные элементы с близкими ионными радиусами присутствуют вместе. Сходством радиусов электронных оболочек редкоземельных элементов и иттрия объясняется тождество химических свойств этой группы элементов.

У лантанидов, как и у лантана, две внешние 6-s и 5-d орбиты заняты первая двумя электронами, а вторая одним электроном. При потере этих 3 внешних электронов образуются трехвалентные ионы M^{+3} . Некоторые лантаниды могут существовать в виде четырехвалентных ионов, другие — двухвалентных. В этих «аномальных» соединениях они менее устойчивы, чем в трехвалентных. С увеличением атомного номера электронами заполняется 4f-подоболочка, которая находится внутри атомов. Увеличение объема, вызываемое увеличением числа электронов

в этой оболочке, компенсируется все большим и большим притяжением электронов ядрами, заряд которых монотонно возрастает от одного элемента к другому. Хотя у лантанидов общее число электронов значительно больше, чем у иттрия и скандия, радиусы этих элементов мало отличаются от радиусов лантанидов, поскольку положительные заряды ядер намного меньше (табл. 2). Это явление известно под названием «лантанидного сжатия».

Таблица 2

Строение и размеры атомов редкоземельных элементов

Элемент	Атомный номер	Атомный радиус, нм (по Гольдшмидту)
Sc	21	0,0 83
Y	39	0,1 06
La	57	0,1 22
Ce	58	0,1 18
Pr	59	0,1 16
Nd	60	0,1 15
Sm	62	0,1 13
Eu	63	0,1 13
Gd	64	0,1 11
Tb	65	0,1 09
Dy	66	0,1 07
Ho	67	0,1 05
Er	68	0,1 04
Tm	69	0,1 04
Yb	70	0,1 00
Lu	71	0,0 99

Многие соли названных веществ (хлориды, нитраты и сульфаты) хорошо растворимы в воде, причем кристаллы большинства из них содержат кристаллизационную воду. Фториды, карбонаты и оксалаты труднорастворимы. Редкоземельные элементы могут образовывать очень прочные комплексы с комплексообразующими соединениями (комплексоны).

Основность гидроксидов лантанидов уменьшается постепенно от лантана к лютецию. Их растворимость изменяется в таком же порядке. Оксиды лантанидов M_2O_3 в воде нерастворимы, но взаимодействуют с ней (так же, как оксид кальция), образуя гидроксиды.

Первые систематические исследования биологических свойств редкоземельных элементов были предприняты уже в первом десятилетии XX века. Были выявлены различные свойства этих соединений, в том числе и способность снижать свертываемость крови. Часть фармакологических свойств соединений редкоземельных элементов мы специально приведем в разделе «Другие стороны действия антикоагулянтов». Здесь же рассмотрим влияние на гемокоагуляцию.

Антикоагулянтные свойства этого класса соединений описаны в 1913 г. Frouin и Mercier. В то время эта сторона фармакодинамики соединений редкоземельных элементов не была выделена и не получила специального применения.

С 1936 г. соли редкоземельных элементов изучают уже главным образом как антикоагулянты. При исследовании этих соединений обычные методы определения свертываемости крови с использованием оксалатной или цитратной плазмы оказались неприемлемыми, так как эти соединения образуют с цитратами и оксалатами нерастворимые комплексы. Тем не менее антикоагулянтную активность данных веществ до 1956 г. изучали именно с помощью методики рекальцификации плазмы. Это привело к трудностям и ошибкам в изучении их механизма действия и оценке антикоагулянтной активности. Однако в последние годы в отдельных работах использовали те же методы оценки антикоагулянтного эффекта (И. А. Ойвин и соавт., 1964, 1966; Е. Я. Суховеева и М. Л. Ваксман, 1969).

Когда Kürten (1936) отрабатывал методику рекальцификации и при этом исследовал неодим в ряду металлов, которыми он пытался заменить кальций в смеси с оксалатной плазмой, он вспомнил об антикоагулянтных свойствах солей редкоземельных элементов. При добавлении очень малых количеств соли неодима кровь вообще не свертывалась.

Kürten (1936) уже специально исследовал антикоагулянтные свойства неодима. Автор отметил существенную деталь: после введения хлорида неодима время кровотечения при ранении кожи часто бывало нормальным, а время свертывания было, как правило, значительно удлинено.

Dyckerhoff и Goossens (1939) исследовали влияние ацетата неодима на кровь. По их данным, для несвертываемости *in vitro* требовалось в 5 раз большее количество соли неодима, чем в пересчете на объем циркулирующей

крови *in vivo*. Ацетат неодима предотвращал искусственный тромбоз у кроликов при повреждении стенки вены. В этой работе авторы использовали различные соли неодима. Они пришли к выводу, что антикоагулянтный эффект оказывает именно ион неодима и поэтому дозу вещества рассчитывали на ион. В последующем этот принцип был забыт и дозу, как правило, рассчитывали на всю соль, не учитывая массу аниона. Это приводило к ошибкам при сравнении активности и токсичности солей с разными анионами. Хлорид неодима, например, при равных навесках и равной процентной концентрации содержит почти в два раза больше неодима, чем сульфозоникотинат.

В 1939 г. Dyckerhoff и Goossens рекомендуют ацетат неодима в клиническую практику как антикоагулянт для лечения тромбозов под названием «Ауер-144» (или паратродим). С 1937 г. появляются работы Vincke и соавт., которые внесли большой вклад в изучение солей редкоземельных элементов как антикоагулянтов. В частности, Vincke и Oelkers (1937) впервые отметили, что максимум действия солей редкоземельных элементов развивается лишь через $1/2$ —1 ч после инъекции.

Далее Vincke (1944) исследовал антикоагулянтную активность 23 соединений с различными анионами. Наиболее активными оказались ацетаты лантана, празеодима и неодима, никотинаты неодима и самария. В 1944 г. Vincke и Never пришли к выводу, что среди изученных ими 16 соединений никотинат неодима наименее токсичен, особенно по влиянию на дыхание и кровообращение.

Позже Ю. А. Зимаков (1971) показал, что токсические свойства солей редкоземельных элементов (снижение артериального давления при внутривенном введении) в значительной степени зависят от кислотного остатка соли, т. е. от аниона. Ион элемента в сочетании с разными анионами *in vitro* проявляет одинаковую противосвертывающую активность.

В 1949 г. препарат неодима 3-сульфозоникотинат, аналогичный по активности и токсичности никотинату, прошел клинические испытания и под названием тромбодим был рекомендован для лечения и профилактики тромбозов. Его выпускали в ампулах, содержащих 2,25% раствор 3-сульфозоникотината неодима в изотоническом растворе хлорида натрия. В 1951 г. появились работы о клиническом применении тромбодима. Описано успеш-

ное лечение тромбозов конечностей. Больные быстро выздоравливали, рецидивов заболевания не было.

Работы Thies (1955) занимают значительное место среди публикаций, посвященных клиническому испытанию и применению тромбодима в хирургической практике. Thies провел клинические исследования у 100 послеоперационных больных. Все больные хорошо переносили тромбодим. Препарат применяли в различных дозах, продолжительность курса до 3 нед. Наряду с успешной профилактикой тромбозов авторы получили хорошие результаты при лечении тромбодимом свежих тромбозов. По их данным, полное выздоровление наступало через 10—14 дней. Многочисленные данные о благоприятном действии этого антикоагулянта убедили авторов в возможности широкого применения тромбодима в клинике. На 5-м Международном конгрессе хирургов в Париже Thies (1955) в своем докладе привел данные об успешной профилактике и лечении тромбозов у 1016 хирургических больных. Автор отметил, что при поисках токсических побочных явлений не было найдено ни повреждения функции печени и почек, ни патологических изменений крови. Когда требовалось длительное применение антикоагулянтов, тромбодим успешно комбинировали с препаратами непрямого действия (маркумар), начиная лечение с инъекций 3-сульфоникотината неодима.

О возможности и целесообразности преодоления латентного периода кумариновых производных тромбодимом свидетельствуют и данные, опубликованные Thies (1955) после наблюдения 222 больных. Позднее Flach (1963) также указывал на возможность успешного комбинирования антикоагулянтов из группы солей редкоземельных элементов с кумариновыми производными.

По мнению Thies, предпочтение неодиому перед другими соединениями редкоземельных элементов было от дано не вполне обоснованно. Автор исследовал соединения церия и других элементов. Из них наиболее активным был тулий и наименее активным — лютеций. Возможность получения более активных препаратов, чем тромбодим, была показана затем в работах В. В. Васильевой, К. М. Лакина (1964), В. В. Васильевой с соавт. (1965), К. М. Лакина и соавт. (1970), Ю. А. Зямакова (1971), В. С. Ефимова и соавт. (1972). Из 13 изученных элементов 6 по антикоагулянтной активности превышали противосвертывающий эффект неодима — элемента, получившего наибольшее рас-

пространение в медицинской практике в числе антикоагулянтов этой группы.

Спустя почти 10 лет после внедрения тромбодима в практику появились еще два препарата, синтезированные на основе редкоземельных элементов и рекомендованные для клинического применения как антикоагулянты. Фирма Хелофарм выпустила «Хелодим-88». Препарат представлял 1% раствор β -ацетилпропионата неодима и праэодима (так называемый дидим). Пятиграммовая ампула содержала 45 мг вещества.

При клиническом испытании были получены обнадеживающие результаты. Однако имевшиеся до лечения нарушения функции печени после введения хелодима-88 становились еще более выраженными. По данным Bierstedt (1958), 150 мг препарата (три ампулы) надежно снижали свертываемость крови до терапевтического уровня в течение суток.

Jancso (1961) описал препарат под названием флогодим (комплекс пирокатехол-натрий-дисульфонат неодима). Этот препарат обладал противовоспалительными свойствами, которые впоследствии подтвердили отечественные исследователи (И. А. Ойвин и др., 1966).

Клиническое применение антикоагулянтов этой группы, как видно по данным литературы, имело определенный успех. В процессе исследования противосвертывающего действия солей редкоземельных элементов в лабораториях и клиниках отрабатывались и совершенствовались методы контроля свертываемости, примененные для этих своеобразных веществ. В частности, было предложено использовать тест образования кровяного тромбoplastина. Другие исследователи применили ионообменник «пермутит» вместо оксалата или цитрата натрия. Пермутит связывает только ионы кальция и не влияет на действие ионов редкоземельных элементов. При изучении антикоагулянтов этого ряда мы широко использовали метод тромбозластрографии, не требовавший обязательного применения цитрата и оксалата. Новые методы позволили значительно модернизировать представления о точке приложения этих веществ в системе свертывания крови и их механизме действия.

По данным, полученным независимо друг от друга различными авторами, тромбодим в первую очередь нарушал образование «внутривенозного» тромбoplastина крови. В малых дозах (около 5 мг/кг) тромбодим значительно

снижая активность циркулирующего в крови фактора X свертывания крови (стюарт-прауэр-фактор), а по данным других исследователей, — и фактора IX (плазменный компонент тромбопластина, антигемофильный глобулин В, кристмас-фактор).

Кроме факторов IX и X, снижался фактор VII (сывороточный стабильный фактор, проконвертин). Этот фактор не участвует в образовании плазменного тромбопластина. Однако именно за счет изменения активности VII фактора изменялось протромбиновое время при определении одноступенчатым методом уровня протромбина по Квику. В связи с этим долго считали, что данные антикоагулянты обладают антипротромбиновой активностью.

Отмечено небольшое снижение факторов II (протромбина) на введение тромбодима в терапевтических дозах и значительное его уменьшение при введении больших доз. Большие дозы тромбодима уменьшают также на короткое время (2—4 ч) активность фактора V (проакцелерин). Сходные данные приведены в публикациях других авторов. Некоторые исследователи считают снижение активности VII фактора основным в проявлении антикоагулянтной активности при действии солей редкоземельных элементов, а снижение IX фактора — второстепенным и незначительным.

Одним из возможных механизмов антикоагулянтного эффекта соединений редкоземельных элементов, как показал Ю. А. Зимаков (1971), можно считать воздействие на тучные клетки и повышение уровня свободного гепарина в крови.

По-видимому, в противосвертывающем действии данных соединений определенную роль играют их белокосаждающие свойства. Предложена гипотеза, согласно которой соединения редкоземельных элементов после взаимодействия с белком крови (возможно, также более или менее прочного связывания с ними) настолько изменяются, что поступают в печень и фиксируются там наподобие чужеродных белков. Гипотеза основывалась на визуальном гистологическом сходстве.

Возможен и второй вариант влияния данных веществ на свертывающую систему крови (по крайней мере для действия относительно больших доз), а именно влияние на синтез факторов свертывания в печени. Скорее всего, оба эти воздействия происходят одновременно.

Антикоагулянты непрямого действия, в том числе и производные кумарина, блокируют в печени биосинтез как раз тех факторов коагуляции, на синтез которых влияют соединения редкоземельных элементов. Антикоагулянты воздействуют на ферментативные процессы, вступая в конкурентные отношения с витамином К. Возможно, что соединения редкоземельных элементов имитируют подобные состояния. По-видимому, наиболее вероятны два вида такого влияния — конкурентные взаимоотношения с кальцием и фосфатно-каталитическое воздействие.

Антагонизм кальция и ионов редкоземельных элементов предполагался уже давно. Причина этого антагонизма, по-видимому, заключена в сходстве ионных радиусов. Лантан в чрезвычайно малых концентрациях способен блокировать «место фиксации» кальция в митохондриях печени. Редкоземельные элементы реагируют с фосфатами.

Вашап и соавт. (1954) считали проявлением биологического действия солей редкоземельных элементов их «каталитическую» способность разрушать фосфорные соединения или препятствовать их образованию. Впоследствии Вашап и соавт. (1961) сообщили, что в физиологических условиях фосфорные эфиры, участвующие в свертывании крови, подвергаются действию фосфатазы, так же как и действию редкоземельных элементов тория и циркония.

По мнению авторов, предположение о том, что редкоземельные элементы действуют как антикоагулянты, влияя на ту часть тромбокиназы, которая содержит фосфат, должно быть отвергнуто, так как ни цирконий, ни торий не обладают такими противосвертывающими свойствами, как антикоагулянты рассматриваемой группы.

Возможно, что соли разных элементов и в различных дозах могут оказывать своеобразное действие на те или иные ферменты. Например, сукцинатдегидрогеназа активируется хлоридом лантана и угнетается хлоридом иттрия. Установлено, что эти соли в малых дозах усиливают ферментативные процессы, а в больших — угнетают их.

При исследовании митохондрий печени после введения токсических доз четыреххлористого углерода и празеодима получено отчетливое разобщение окислительного фосфорилирования. Позже установлено, что токсические свойства лантана, празеодима, неодима и самария для печени, по-видимому, не связаны с синтезом или разрушением

АТФ в митохондриях, хотя эти соединения редкоземельных элементов активно реагируют с фосфатами.

Данные о токсическом действии на печень больших доз солей редкоземельных элементов и, в частности, о способности их вызывать в таких дозах ожирение печени и даже дегенерацию паренхимы с желтой атрофией и центрально-лобулярным некрозом, приводилась и прежде, но требуют уточнения. Подобные явления бывают и при назначении многих других лекарственных препаратов.

Критерии токсичности для солей редкоземельных элементов пока разработаны недостаточно. Они должны быть прежде всего адекватными для того или иного случая применения этих соединений. Данные по токсичности этих веществ, полученные разными авторами при подкожных, внутримышечных инъекциях или при введении внутрь, неприемлемы для сравнительной оценки повреждающего действия солей того или иного элемента при изучении, например, антикоагулянтной активности. Они неприемлемы потому, что соли редкоземельных элементов проявляют противосвертывающие свойства только при внутривенном введении, а токсичность при введении внутрь может быть в 100 раз меньше, чем при введении в вену.

Применение тромбодима и хелодима-88 стало постепенно сокращаться, несмотря на определенный клинический успех при лечении тромбозов, так как до сих пор не изучено выведение их из организма, особенно из печени. Соединения редкоземельных элементов имеют тенденцию к накоплению в печени, селезенке и костной ткани. Более легкие и щелочные с большим ионным радиусом элементы больше откладываются в печени — «печеночные» элементы, а более тяжелые элементы, менее щелочные и с меньшим ионным радиусом больше откладываются в костях — «скелетные» элементы. Как правило, «скелетные» элементы в значительных количествах выделяются с мочой.

Распределение элементов по органам зависит от величины вводимой дозы. По данным Д. И. Семенова и И. П. Трегубенко (1958), при введении «невесомых» количеств иттрия 51,5% его откладывается в скелете, 7,1% — в печени и 0,38% — в селезенке, а «весомые» количества захватываются печенью на 65%, селезенкой — на 6,28%, а в скелете остается лишь около 13%.

Для ускорения выведения из организма данных веществ пытаются использовать комплексоны, аминокполи-

карбоновые кислоты, образующие прочные «клещевидные» соединения, так называемые хелаты, с редкоземельными и другими металлами. Введение солей редкоземельных элементов вместе с комплексом или незадолго до инъекции комплекса способствует более полному выделению их из организма. В сочетании с комплексом трилоном Б значительно снижается острая токсичность ацетата скандия, увеличивается выделение его с мочой, по в то же время уменьшается его антикоагулянтная активность.

После того как Jancso и Jancso-Gabor (1960), Jancso (1961) описали противовоспалительный эффект солей редкоземельных элементов, в Венгрии была выпущена мазь «флогосам» с комплексом сульфосалицилата самария для лечения кожных заболеваний. В 1968 г. Е. Вице и М. Валер опубликовали очень обнадеживающие клинические данные. В ряду поливалентных ионов лантана обладает наибольшим сродством с фосфолипидами. Связываясь с фосфолипидами, ионы лантана «стабилизируют» мембраны клеток, блокируют ионные каналы. Специфическим сродством к фосфолипидам мембраны клеток в настоящее время объясняют действие стероидов и, возможно, в этом состоит сходство влияния на очаг воспаления кортикостероидов и лантанидов.

Флогосам всасывается в кровь через неповрежденную и еще больше через скарифицированную кожу. Механизм лечебного действия мази флогосам остается еще недостаточно ясным и требует дополнительного уточнения, однако уже сейчас представляется заманчивой параллель между местным и резорбтивным действием антикоагулянтов прямого действия (гепарин, гирудин) и соединений редкоземельных элементов. Обе группы при внутривенном введении эффективно снижают свертываемость крови, а при местной аппликации благоприятно действуют при некоторых кожных заболеваниях.

За последнее время интерес к соединениям редкоземельных элементов как антикоагулянтов получил новое направление. Совместно с коллективом химиков мы установили, что введение различных соединений редкоземельных элементов в полимерные материалы придает последним противотромботические свойства при контакте с кровью. Это открывает новые возможности для изготовления зондов, катетеров, трубок и других деталей аппаратов так называемого экстракорпорального кровообраще-

ния. Применение материалов, содержащих соединения редкоземельных элементов, может освободить организм от введения больших доз гепарина. Раньше пытались приготовить материалы с противотромботическими свойствами путем сочетания различных полимеров с гепарином. Однако этот антикоагулянт оказался мало устойчивым при технологической переработке, стерилизации и последующем хранении. Соединения редкоземельных элементов в этом отношении имеют несомненные преимущества.

Наряду с возможностью использования соединений редкоземельных элементов для получения «противотромботических» материалов, на наш взгляд, еще не изучена возможность использования их как антикоагулянтов резорбтивного действия. В дальнейшем исследовании нуждаются и другие стороны действия соединений редкоземельных элементов на организм, не связанные с влиянием на свертываемость крови.

IV. АНТИКОАГУЛЯНТЫ ИЗ ГРУППЫ СИНТЕТИЧЕСКИХ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ИНГИБИТОРОВ ТРОМБИНА

Большое внимание специалистов в области свертывания крови в последние годы привлекла новая группа антикоагулянтов — синтетические низкомолекулярные ингибиторы тромбина.

Этот фермент занимает исключительно важное место в системе свертывания крови. Особую специфичность тромбин имеет по отношению к фибриногену. В результате протеолитического процесса от фибриногена под влиянием тромбина происходит отщепление фибринопептида, благодаря чему остаток молекулы фибриногена приобретает способность к ассоциации и полимеризации в нерастворимый фибрин. Тромбин не только вызывает образование фибрина из фибриногена, но и активирует факторы свертывания V и VIII. Последнее необходимо для превращения протромбина в тромбин. Фибриностабилизирующий фактор (фактор XIII) также активируется тромбином. Фактор XIII как трансминаза катализирует реакцию между ϵ -аминогруппой нескольких остатков глютаминной кислоты в фибриномономере, в результате чего сгусток уплотняется, стабилизируется. Тромбин сильно влияет на функцию кровяных пластинок. Он так меняет проницаемость тромбоцитарных мембран, что наступают

биохимические и структурные изменения в кровяных пластинках, повышается их склонность к агрегации и адгезии. Этим включается начальная фаза тромбообразования.

Принципиально антикоагулянты из группы ингибиторов тромбина могут не только тормозить его действие на переход фибриногена в фибрин, но и угнетающе влиять на другие реакции свертывающей системы, катализируемые тромбином. Рассматривая антикоагулянтное действие потенциальных ингибиторов тромбина, Markwardt (1972, 1974) обращает внимание на особый вид реакции фермента. Он находится в крови в виде неактивного предшественника протромбина. Последний при определенных физиологических условиях переходит в активное состояние. Природный субстрат фибриноген, напротив, присутствует в крови всегда. В данном случае реакция фермент — субстрат регулируется не как у других гидролаз, а в результате освобождения активного фермента. В связи с этим вмешаться в свертывающий процесс могут только те ингибиторы тромбина, которые реагируют с ферментом немедленно или имеют скорость реакции, хотя бы достигающую таковой в реакции фермент — субстрат.

Связанное обуславливает требования к ингибиторам тромбина, пригодным для применения в качестве антикоагулянтов в клинике. Они должны реагировать в немедленной реакции специфически со свертывающим ферментом, в результате чего последний будет терять свои свойства по отношению к фибриногену и другим субстратам. Вместе с этим они должны быть достаточно устойчивы в организме, в том числе при приеме внутрь, и быть безвредными. Этим требованиям большинство известных ингибиторов тромбина не отвечают.

Физиологическое инактивирование тромбина с участием неспецифического α_2 -макрोगлобулина, антитромбина III и других веществ протекает очень медленно. Свертывающее действие тромбина проявляется до того, как наступит его инактивирование, поэтому в качестве специально выделенных белковоподобных лекарственных препаратов физиологические антитромбины, видимо, применить не удастся. Вместе с тем их выделение и изучение остаются актуальными в исследовании состояний повышенной свертываемости крови и, возможно, в терапии подобных состояний.

Ингибиторами тромбина являются также гепарин, гирудин и близкие к ним соединения. Они имеют несомнен-

вые преимущества в действии перед другими физиологическими антитромбинами. К числу этих преимуществ относятся быстрая и специфическая реакция с тромбином, что ведет к торможению свертывания крови, в результате быстрого выключения первых же количеств тромбина, возникающих к началу свертывания. Подавляется цепная реакция, которая обычно ведет к образованию дальнейших количеств тромбина и, следовательно, к ускорению свертывания. Гепарин и в меньшей степени гирудин уже нашли применение в качестве лекарственных препаратов. Их недостатками остается сложность получения, сравнительно высокая стоимость, парентеральное введение и невозможность приема внутрь в силу их полипептидной и полисахаридной структуры, а также быстрая элиминация этих веществ из организма.

Низкомолекулярные ингибиторы тромбина привлекают к себе повышенное внимание, так как подобные вещества могут быть быстродействующими, принимаемыми внутрь антикоагулянтами.

Обычно фермент тромбина относят к группе так называемых серин-гистидин-протеолитических ферментов класса трипсина (Geratz, 1972; Markwardt, 1972, 1974, и др.). Такое наименование обусловлено тем, что эти ферменты проявляют каталитическую активность с помощью специального реактивного остатка серина, β -гидроксильная группа которого образует ковалентную связь с молекулой субстрата. Эта реакция происходит при взаимодействии с имидазольным основанием гистидина. Специфичность ферментов обусловлена структурой их центра, которая образуется в протейназах.

Тромбин и трипсин имеют особое сродство с аминокислотами. Оба фермента гидролизуют α -замещенные эфиры аргинина и лизина, так же как и амиды. Изменение α -метиларгининметилового эфира положило начало поиску новых синтетических веществ подобного класса, который продолжается до сих пор. Много раз пытались получить путем модификации синтетического субстрата низкомолекулярные ингибиторы фермента. По химической структуре они относятся к различным классам веществ.

Geratz (1972), Walsmann (1972), Markwardt (1972, 1974), исходя из классических представлений о расщеплении субстрата, упрощенно представляют возможности ингибирования фермента следующим образом. Ингибитор образует с ферментом благодаря электростатическому вза-

имодействию адсорбционный комплекс. Сила этого тормозящего действия определяется стабильностью адсорбционного комплекса.

Представители большого класса ингибиторов реагируют, как субстрат с ферментом, в котором после образования адсорбционного комплекса сначала ацилируется, а затем деацилируется активный центр. У комплекса фермент — субстрат активный центр ацилируется, а затем быстро деацилируется. При образовании комплекса фермент — ингибитор активный центр должен ацилироваться возможно быстрее и проявлять лишь незначительную скорость деацилирования. Соединения такого рода называются обратимо действующими ингибиторами. Если скорость деацилирования настолько мала, что ей можно пренебречь, то мы имеем дело с ингибиторами практически необратимого действия.

К числу ингибиторов тромбина можно отнести множество различных по структуре и механизму действия веществ. Для удобства их разделяют на группы, по-разному определенные в различных публикациях. Четкая, простая и, на наш взгляд, особенно удачная классификация ингибиторов тромбина представлена в обзорных работах Markwardt (1974). Следуя этой классификации, кратко рассмотрим свойства веществ, угнетающих активность названного фермента.

Синтетические субстраты как ингибиторы тромбина

Из числа синтетических субстратов тромбина практически каждый может действовать как ингибитор фермента, если его активность определяется на каком-то одном субстрате. Свертывающее действие тромбина на фибриноген угнетал уже первый примененный синтетический субстрат — метиловый эфир тозил-L-аргинина. Специфичность и сродство тромбина к фибрин-пептиду А заставили искать субстрат фермента в качестве его ингибитора среди аналогов фибрин-пептида и аргинил-пептидов. Ингибиторный эффект пептидов оказался низким.

Сам фибрин-пептид имеет слабую антитромбиновую активность, но она возрастает при эстерифицировании С-пограничного фибрин-пептида. В результате изучения гидролиза серии синтетических соединений, включающих аргинин и лизин, эфиров и анилидных замещенных бензойной

кислоты и амидинофениловых эфиров ароматических кислот было установлено, что они реагируют с тромбином подобно субстрату. Часть этих веществ в силу высокого сродства и способности образовывать неактивный ацильный фермент являются временными ингибиторами тромбина. Исследовали их влияние на свертывание крови. Оказалось, что эфиры и амиды субстратов тромбина угнетают свертывание крови *in vitro*. Применение их с этой целью *in vivo* было неэффективным, поскольку в организме они гидролизуются и инактивируются другими ферментами крови.

Необратимо действующие ингибиторы

В эту группу входят вещества с необратимым действием на активный центр тромбина, образующие связь с одной из аминокислот активного центра фермента, чаще с гистидином или серином.

Сначала образуется обратимый комплекс ингибитора с ферментом, который переходит в необратимый. Необрати-

Таблица 3

Низкомолекулярные необратимо действующие ингибиторы тромбина

Вещество	Действие
<p>Фосфорорганические соединения: дипропилфторфосфат (ДФФ) метил-пропилфосфо-фторид (зарин) этил-N, N-диметилфосфорамидо- цианид (табун)</p>	<p>Ацилирование серина активного центра</p>
<p>Галогеносодержащие метилкетоны: L-хлор-3-тозиламидо-амино-2-геп- танон (ТСК) бромацетамид-N-пропилгуанидин</p>	<p>Алкилирование гисти- дида активного центра</p>
<p>Фторсульфатные бензены: фенилметансульфонил-фторид (PMSF) аминометилбензен сульфонилфто- рид бензамидин сульфонил-фторид 4 [m (m-фторсульфанил-фенилуреп- до)-феноксиптоксип] бензамидин (FPPB)</p>	<p>Связывание серина ак- тивного центра или се- рина около активного центра</p>

мо действующие ингибиторы могут приводить к химическим изменениям в конфигурации и реактивности активного центра молекулы тромбина. Сравнительная активность различных необратимо действующих ингибиторов тромбина на основании данных литературы и собственных исследований представлена Markwardt (1974) (табл. 3).

При добавлении к крови указанные в табл. 3 вещества показали малое торможение действия тромбина на фибриноген, а использование их *in vivo* было невозможным в связи с высокой токсичностью. В отличие от фосфорорганических соединений сульфторидные вещества оказались менее токсичными.

Таблица 4

Низкомолекулярные ингибиторы тромбина обратимого действия

Вещество	Структура	K _i (mM)
Тозилагматин	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N} \\ \diagdown \\ \text{C} - \text{NH} - (\text{CH}_2)_4 - \text{NH} - \\ \diagup \\ \text{HN} \end{array} - \text{SO}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_3$	13
Бензил <i>E</i> -аминокапроат	$\text{H}_2\text{N} - (\text{CH}_2)_5 - \text{COO} - \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5$	2,5
Бензил транс-4-аминометилциклогексан-карбоксилат	$\text{H}_2\text{N} - \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_{10} - \text{COO} - \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5$	0,56
Бензил-4-аминометилбензоат	$\text{H}_2\text{N} - \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{COO} - \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5$	1,4
Бензиламин	$\text{H}_2\text{N} - \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5$	12,4
Фенилгуанид	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N} \\ \diagdown \\ \text{C} - \text{NH} - \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{HN} \end{array}$	9,0
Бензамидин	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N} \\ \diagdown \\ \text{C} - \text{C}_6\text{H}_5 \\ \diagup \\ \text{HN} \end{array}$	0,22
4-Амидинфенилпировиноградная кислота	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N} \\ \diagdown \\ \text{C} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_2 - \text{CO} - \text{COOH} \\ \diagup \\ \text{HN} \end{array}$	0,0065

Обратимо действующие ингибиторы

На основании опубликованных данных и собственных наблюдений Markwardt (1974) дал сравнительную оценку активности различных соединений — ингибиторов тромбина, у которых взаимодействие с центром основано на структурном родстве с субстратом. В качестве эффективности ингибитора дана величина K_i в мМ. Чем меньше эта величина, тем выше активность вещества. Часть этих веществ представлена в табл. 4. Наиболее активной является 4-амидинфенилпропионовая кислота (АРРА).

Особое внимание было уделено изучению производных бензиламида. Активность некоторых из них представлена в табл. 5.

Фармакологические свойства. Применение в эксперименте и клинике

После выявления активных ингибиторов фибринолиза были проведены специальные исследования возможного антикоагулянтного эффекта этих веществ. Установлено, что конкурентно действующие ингибиторы, особенно ароматические амносоединения, способны снижать свертываемость крови.

Антикоагулянтный эффект ингибиторов тромбина, в частности, был наглядно показан на тромбоэластограммах крови человека. Это влияние основано не только на угнетении реакции тромбина — фибриноген, но и на торможении других реакций, индуцируемых тромбином. К ним относятся агрегация кровяных пластинок, индуцированная тромбином, звено активации протромбина и некоторых других факторов гемокоагуляции. Markwardt (1974) показал, например, что дериваты бензамидина, являющиеся эффективными ингибиторами тромбина, одновременно угнетают активность фактора X. Это действие проявлялось в концентрациях, сходных с теми, которые оказывали ингибиторное влияние и по отношению к тромбину.

Часть описанных веществ снижает свертываемость крови и после их внутривенного введения животным. Однако большинство соединений оказывали при этом нежелательный побочный эффект. Синтетические пептиды обладали сосудорасширяющей активностью, а ароматические диамины вызывали снижение артериального давления. Определенное значение в этом действии придают освобождению

Антитромбиновая активность производных бензиламида

Группа веществ	Структура наиболее активных веществ	K ₁ (mM)
Алкилбензамидины		0,019
Алкоксибензамидины		0,012
Арилоксибензамидины		0,035
Оксипалкисвязанные диамидины		0,026
Дпоксипалкисвязанные диамидины		0,004
Галогензамещенные диамидины		0,001

гистамина и адренергической блокаде, вызываемым данными веществами. После длительного назначения парааминобензамидина внутрь отмечено повышение секреции поджелудочной железы.

В итоге исследований фармакодинамики и фармакокинетики наиболее активных синтетических ингибиторов тромбина установлено, что 4-амидинофенилпировиноградная кислота (АРРА) сохраняет свои свойства и в условиях *in vivo*. Markwardt (1974) считает, что названное вещество может служить фармакологической моделью соединений

этой природы и представлять новый класс препаратов с потенциальным терапевтическим действием.

Klöcking (1972) в лаборатории Markwardt изучил анти-тромботический эффект названного вещества. Сначала изучали предупреждающее действие АРРА по отношению к экспериментальному тромбу, вызванному у мышей внутривенным введением тромбина. Введение мышам внутривенно 980 ед. тромбина на кг массы тела через 30 с вызывает гибель всех животных (LD_{100}). На вскрытии установлены массивные тромбы в правом желудочке, предсердии и легочных сосудах. Все животные, которым до инъекции тромбина внутрибрюшинно вводили АРРА в дозе 10 мг/кг, выживали. При контрольном вскрытии сгустков крови в сосудах не обнаружено.

Анти-тромботическое действие этого же ингибитора тромбина автор наблюдал и у кроликов с экспериментальной моделью тромбоза. В сегмент яремной вены кролика под анестезией в условиях локального стаза вводили активированную контактом сыворотку. Однократное внутривенное введение 10 мг/кг АРРА за 5 мин до инъекции сыворотки предупреждало возникновение тромба.

В следующей серии опытов на крысах под анестезией экспериментальный тромб вызывали электрическим раздражением (5 мА в течение 60 с) сонной артерии. С помощью термистора регистрировали изменения температуры сосуда дистальнее окклюзии. Однократного внутривенного введения АРРА в дозе 10 мг/кг было достаточно для предупреждения образования тромба в сегменте сонной артерии.

Klöcking (1972) провел специальные опыты по выяснению эффекта этого же ингибитора тромбина при диссеминированном внутрисосудистом свертывании, обусловленном генерализованной реакцией Шварцмана. В опытах на кроликах генерализованную реакцию Шварцмана вызывали инфузией 75 мг/кг эндотоксина в час. Во время инфузии эндотоксина число кровяных пластинок резко падало, значительно снижался уровень фибриногена в плазме. При патогистологическом исследовании установлены микротромбы в капиллярах клубочков почек. Инфузия эндотоксина и АРРА одновременно не вызывала снижения числа тромбоцитов в крови и фибриногена. Введение АРРА сокращало число микротромбов в исследованных органах. В опытах установлено, что после инфузии эндотоксина и АРРА только 19% гломерул содержали фибрин, а у живот-

ных, которым вводили один эндотоксин, фибрин присутствовал в 64% клубочков.

Опыты показали способность данного ингибитора тромбина предупреждать образование экспериментальных тромбов.

Эффективность синтетических ингибиторов тромбина в организме зависит от уровня и изменений их концентрации в крови. В лаборатории Markwardt (1974) исследовали всасывание, распределение и элиминацию (АРРА). После введения АРРА распределяется между интра- и экстраклеточными пространствами. Равновесие в распределении устанавливалось через 60 мин, затем в процессе элиминации уровень вещества в плазме медленно снижается. Так называемый полупериод жизни составляет 100 мин. Всасывание данного ингибитора тромбина после приема внутрь было неполным и составляло 30%. После внутривенного введения 40% ингибитора выделялось с мочой в неизменном виде за 24 ч.

Антикоагулянтные свойства АРРА у человека проявляются при приеме внутрь и после внутривенных инъекций. Дипампа изменений свертывания крови коррелирует с уровнем вещества в крови. Указанные результаты экспериментальных и клинико-фармакологических исследований позволили применить вещество больным в клинике. Благоприятные результаты получены при повышении свертываемости крови, когда назначение АРРА сопровождалось нормализацией уровня фибриногена и числа тромбоцитов. Исчезали комплекс фибрин-мономера и продукты деградации этого свертывающего глобулина.

* *
*

Обобщая рассмотренные данные, можно заключить, что в ряду синтетических ингибиторов тромбина выявлены эффективные антикоагулянты, способные в эксперименте и клинике регулировать свертываемость крови и предупреждать тромбообразование. Клинические наблюдения при использовании этих веществ пока немногочисленны. Но уже ясно, что среди синтетических ингибиторов тромбина открываются новые возможности поиска и изучения эффективных средств для направленной регуляции свертываемости крови.

Действие этих веществ касается не только тромбина, но и некоторых других протеолитических ферментов, таких,

как плазмин, трипсин и сывороточный калликреин. Дальнейшие исследования покажут, возможно ли получение веществ, избирательно действующих на какой-то один из этих ферментов.

V. АНТИКОАГУЛЯНТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ КОНСЕРВИРОВАНИЯ КРОВИ В ЛАБОРАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

В настоящем разделе представлены антикоагулянты, которые практически не вводят в организм для предупреждения и лечения тромбоэмболических заболеваний, но достаточно широко применяют при консервировании крови и в лабораторных условиях для предупреждения образования сгустков. В эту группу входят соли лимонной, щавелевой, фтористоводородной кислот, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) и другие соединения. Они имеют различную химическую структуру и некоторые общие черты по влиянию на свертываемость крови. Обладая поверхностной активностью, многие из них образуют с ионами кальция (фактор IV свертывания крови) малодиссоциирующие соединения и этим выключают его из реакции гемокоагуляции. Другие вещества имеют иной механизм действия.

Для долгосрочного хранения крови широко используют цитрат натрия. Это соединение было предложено для предотвращения свертывания крови *in vitro* в 1914 г. Сначала его применяли в приготовлении крови для кратковременного хранения. В настоящее время цитрат натрия является важной составной частью многих растворов для консервирования крови. С этой целью используют трехзамещенную ($2\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$; $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) и двухзамещенную ($\text{Na}_2\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$) соли лимонной кислоты. Это бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, солоноватого вкуса. Вещество, растворимое в воде (1 : 1,5), практически нерастворимо в спирте. Цитрат натрия диссоциирует в водных растворах и в крови. Образующиеся в последнем случае анионы взаимодействуют с катионами кальция, создавая малодиссоциирующие комплексы.

Физиологическое содержание лимонной кислоты в плазме человека составляет 2—3 мг%. При введении цитрата натрия в течение 5—10 мин разрушается около 90% вещества. В опытах на животных установлено, что даже малые количества цитрата натрия отрицательно действуют

на мышцу сердца. В связи с этим некоторые исследователи предлагают при массивных переливаниях крови вводить раствор кальция. Другие авторы не разделяют этого мнения, отрицая токсическое действие цитрата натрия у больных. Лимонная кислота и ее соли нашли применение в лабораторной практике при различных исследованиях крови, при заготовке крови для консервирования с целью длительного хранения, а также при использовании аппаратов искусственного кровообращения. В нашей стране наиболее широко применяют следующие гемоконсерванты: ЦОЛИПК 7а, 7б, 12, Л-6, 12, 15, АСД и т. д. Кроме цитрата натрия, в эти растворы входят углеводы, чаще глюкоза, антисептики и антибиотики (фурацилин, левомицетин), а также некоторые другие ингредиенты.

В 1959 г. для консервирования крови применили раствор, в который входила натриевая соль ЭДТА. Химическая формула этого вещества следующая: $C_{10}H_{14}N_2O_8Na_2 \cdot 2H_2O$. Это белый мелкокристаллический порошок, легко растворим в воде, термостабилен, не гидролизуется. $Na_2ЭДТА$ относится к комплексонам, или хелатам, и образует стойкие, малодиссоциирующие комплексы со многими двух- и трехвалентными металлами, в том числе с кальцием. 1 М $Na_2ЭДТА$ связывает 1 М кальция, а 30 мл 1,36% раствора ЭДТА препятствует свертыванию 500 мл крови. Реакция комплексообразования зависит от рН и температуры среды.

$Na_2ЭДТА$ (трилон Б, секвестрен, версен) препятствует склеиванию и травматизации тромбоцитов. Противосвертывающие свойства ЭДТА значительно выражены как *in vivo*, так и *in vitro*.

При внутривенном введении $Na_2ЭДТА$ 96% ее выводится через 24 ч.

Применение $Na_2ЭДТА$ в составе гемоконсерванта для длительного хранения крови сопряжено с гипопротромбинемией, инактивацией антигемофильного глобулина, снижением рН и т. д. Некоторые авторы полагают, что следует использовать $Na_2ЭДТА$ в малых концентрациях в составе охраняющих жидкостей при замораживании эритроцитов. $Na_2ЭДТА$ применяется также при различных патологических состояниях, связанных с избыточным отложением солей кальция в различных органах и тканях. Введение $Na_2ЭДТА$ должно быть медленным, так как происходит связывание кальция крови, запасы которого восполняются из тканей. При быстром введении может наступить

тетания. Натрий-кальциевые соли ЭДТА применяют в качестве антидота при острых и хронических отравлениях разными металлами.

В числе соединений, пригодных для консервирования крови, следует отметить ряд высокомолекулярных веществ — ионообменных смол. В ионообменнике они адсорбируют кальций из контактирующей с ними крови. Такую кровь без антикоагулянта можно хранить 5 дней, при добавлении сахарозо-глюкозных или глюкозо-фосфатных соединений срок хранения удлиняется до 20—25 дней. Ряд заболеваний и состояний (апластическая анемия, геморрагические диатезы, обменные переливания крови и др.) требует переливания крови без стабилизатора. Для таких комплексообразователей характерна высокая степень сорбции, отсутствие реакции с белками и форменными элементами крови, низкое гидродинамическое сопротивление, устойчивость при стерилизации.

Примером такого сорбента может служить эфир целлюлозы и фосфорной кислоты $[(C_6H_{10}O_5)_3 (C_6H_9O_4 \cdot OPO_3Na)]_n$. Сорбент уменьшает в протекающей крови количество кальция (до $0,5 \pm 0,1$ мг%), магния (до $0,67 \pm 0,09$ мг%), калия (до $6,0 \pm 0,5$ мг%), падает также число тромбоцитов (на 5—15%) и лейкоцитов (до 10%). Кровь, заготовленная таким образом, по биохимическим и морфологическим показателям близка к нативной. Переливание такой крови может заменить трудно выполнимую прямую трансфузию. Дополнительное введение кальция здесь не нужно.

К числу соединений, часто используемых в лабораторной практике, относятся оксалаты калия и натрия. 0,1% раствор оксалата применяется в диагностических исследованиях в качестве консерванта. Для консервирования крови оксалаты непригодны в связи с высокой токсичностью. Для стабилизации крови можно использовать также нитрооксусную кислоту в виде натриевой соли. Препарат известен под названием синтроп А или комплексов I.

Для предотвращения свертывания крови *in vitro* в отдельных случаях применяют соли фтористоводородной кислоты. Механизм действия данных соединений связан с образованием малорастворимого фторида кальция. Фториды имеют выраженную токсичность и не могут использоваться как гемоконсерванты. Для лабораторных исследований данные соединения также не всегда удобны, так как они обладают выраженным пугибрирующим действием на некоторые ферменты клеток крови.

Для консервирования крови в лабораторной практике можно применять гепарин. По механизму действия он отличается от веществ данной группы. По механизму действия близки к гепарину некоторые красители, в частности натриевая соль 3, 5-дисульфодифенилмочевина-4, 4-дпазо-бис-2-амино-8-нафтол-6-сульфоновой кислоты. Данное соединение можно использовать для опытов *in vivo*, так как оно нетоксично. Препарат в 10 раз слабее гепарина, но действует более продолжительно. Антикоагулянтное действие проявляется в концентрации 2 мг/мл.

В лабораторных исследованиях находят применение ликвонд (полнэтанолсульфоновая кислота). Механизм действия данного вещества сводится к денатурации фибриногена. Это соединение вызывает нарушение структуры и других белков, и его не используют для антикоагулянтной терапии. Кроме этого, в лаборатории можно применять сульфоновые сложные эфиры полисахаридов. К этой группе относится сульфонирующий лигнин, а также некоторые полисахариды бактериального происхождения. В качестве антикоагулянтов, обладающих активностью *in vitro*, следует также отметить гирудин и соли редкоземельных элементов.

VI. АНТАГОНИСТЫ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

В настоящем разделе представлены сведения о веществах, снижающих действие антикоагулянтов на свертываемость крови. Антагонисты антикоагулянтов обладают и другими фармакологическими свойствами, что явилось основанием для их разнообразного применения. Термин «антагонисты антикоагулянтов» является условным и не полностью отражает действие рассмотренных ниже средств, но именно эти вещества в большей степени, чем любые другие, уменьшают эффект антикоагулянтов. Наряду с ними в качестве гемостатических средств при геморрагических явлениях используют препараты витамина Р, соли кальция, аскорбиновую кислоту, гемотрансфузию и др.

Антагонисты гепарина

Несмотря на краткое действие гепарина, иногда возникает необходимость нейтрализовать его влияние (повышенная реакция больного на введение антикоагулянта, окончание использования аппаратов экстракорпорального кровообращения, гемодиализа, гемабсорбции, при повыше-

нии содержания в крови эндогенного гепарина и др.). В указанных ситуациях показано применение антагонистов гепарина, или, как их иногда называют, антигепаринов.

Среди соединений, обладающих способностью снимать антикоагулянтное действие гепарина, лишь отдельные препараты получили практическое применение в клинической медицине. Среди них основными являются протамины, некоторые синтетические полимеры, основные красители. В этом разделе дана сравнительная характеристика основных групп антагонистов гепарина, их фармакологических свойств и особенностей клинического применения.

Протамины. Протамины — белки, относящиеся к простым основным протеинам клеточного ядра. Они состоят из аминокислот, построенных в линейные агрегаты. Протамины отличаются от других низкомолекулярных белков высоким содержанием аргинина. В некоторых случаях на долю последнего приходится более 80% общего содержания аминокислотных остатков в пептидной цепи молекулы. Протамины имеют основную реакцию и вследствие этого в природе находятся в соединении с другими белками и нуклеиновыми кислотами.

Получают протамины из семенной жидкости и зрелых семенников различных пород рыб, от латинского названия которых протамины получили соответствующие обозначения. Протамин, полученный из молоки лосося (*salmo salar*), называется сальмин, препарат, полученный из семенной жидкости сельди (*clupea harengus*), — клупеин, из семенников макрели (*scomber scomberus*) — скомбрин, форели (*salmo trutta*) — труттин и т. д.

Протамины делятся на монопротамины, дипротамины и трипротамины. Монопротамины состоят в основном из аргинина. К ним относятся клупеин, скомбрин, сальмин и др. В состав дипротаминов входят или аргинин и гистидин (перцин), или аргинин и лизин (дипринин, крепилабрин). К трипротаминам, состоящим из аргинина, лизина и гистидина, относятся стурпин и экмолин.

Молекулярная масса протаминов варьирует, по данным ряда авторов, в пределах 2000—12 000. Основной причиной такого колебания, по-видимому, является химическая гетерогенность различных протаминов, молекулы которых имеют одни и те же размеры и неодинаковый аминокислотный состав. Протамины обладают множеством физиологических свойств, но наибольшее практическое применение в меди-

дине нашло взаимодействие этих веществ с гепарином, в результате чего физиологический антикоагулянт теряет способность снижать свертывание крови.

Нейтрализующее действие протаминов на гепарин установлено Chargaff (1938), позднее в клинических и лабораторных исследованиях изучено другими авторами. Гепарин можно нейтрализовать веществами белковой природы и полиаминами (например, макромином). Предполагают, что данный комплекс является результатом взаимодействия кислого гепарина и основного протаминна (М. С. Маргулис и У. Я. Берзин, 1964; Douglas, 1962, и др.). Поскольку протамины являются носителями свободных аминных групп, а гепарин активно взаимодействует с основными веществами, можно предположить электростатическое взаимодействие сульфогрупп гепарина и свободных аминных групп протаминов. Нейтрализующее действие протаминна идет параллельно влиянию на метахроматическую активность гепарина, т. е. на его способность менять цвет основных красителей. Ряд авторов, оценивая способность протаминов взаимодействовать с гепарином, подчеркивают образование прочного комплекса путем взаимодействия отрицательного заряда гепарина с положительным зарядом протаминна. Возможны и другие виды взаимодействия этих соединений. Введенный внутривенно протамин удаляется из крови в основном в первые минуты после инъекции, поскольку большинство клеток для протаминна хорошо проницаемы.

По данным Perkins и соавт. (1960), протамин, введенный животным внутривенно в дозе 5 мг/кг, обнаруживался в кровотоке в течение 10 мин после инъекции, а в дозе 3 мг/кг — менее 5 мин. Тем не менее изменения свертывания крови наблюдались дольше, чем присутствовал в крови сам препарат. В исследованиях с меченым протаминсульфатом показано, что основная масса протаминна накапливается в печени, почках и легких. По данным Grimmer (1963), выведение значительного количества протаминна из кровотока происходит в течение 2 минут (период быстрого выведения), в последующие 2 ч концентрация препарата снижается на 30%. Близкие данные получили и другие авторы.

Описаны различные соли и эфиры протаминов. В частности, помимо соли клупейна, применяют его метиловый эфир. Наибольшее распространение получили сульфаты и хлориды. Препараты протаминов растворимы в воде и стерилизуются фильтрованием и даже кипячением.

Практическое применение нашел протаминсульфат, который выпускают в виде 1% водного раствора в ампулах по 5 мл для внутривенного введения и 5% водного раствора, содержащего 250 мг препарата в ампуле, для внутримышечного введения. Протамин используют в лабораторной практике для титрования гепарина и нейтрализации его антикоагулянтного действия при изучении активности отдельных факторов свертывания крови.

Другой препарат этой группы протаминхлорид — представляет собой хлористоводородную соль метилового эфира клупенна. В медицине он применяется в виде 1% водного раствора. Протаминхлорид также является высокоэффективным антагонистом гепарина, близким по активности к протаминсульфату (В. С. Ефимов, 1969; К. М. Лакин, В. С. Ефимов, 1970).

Полибрен. Побочное действие протаминов, присущее белкам, заставило искать синтетические антагонисты гепарина. Практическое применение получил полибрен — полимер на основе четвертичных аммониевых оснований с эмпирической формулой $(C_{13}H_{30}Br_2N_2)$. Это соединение, вероятно, имеет линейную структуру и представляет собой N,N,N,N-тетраметилгексаметилендиамин и триметиленбромид (рис. 22). Его химическое название 1,5-диметил-1,5-

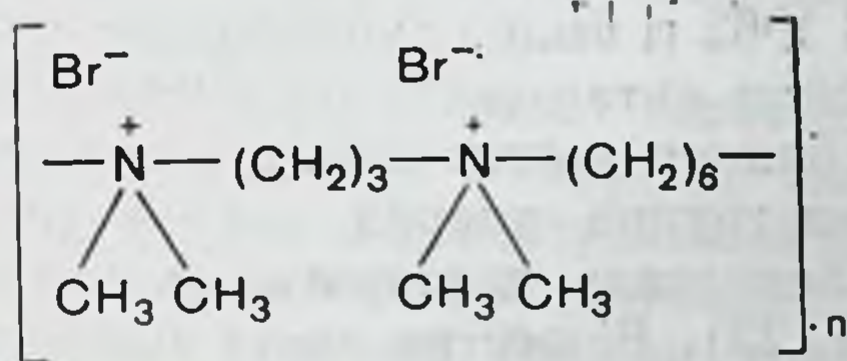


Рис. 22. Химическая структура полибреана.

диазундекаметилен полиментабромид, сокращенное название гексадиметринбромид. В зависимости от числа функциональных групп в цепи молекулярная масса полибреана может колебаться (Preston, 1952; Preston и Parker, 1953, и др.).

Полибрен растворим в воде до концентрации 10%. Он образует устойчивый раствор, стабильный при хранении и стерилизации в автоклаве. Опыты и клинические наблюдения показали, что препарат является активным антагонистом гепарина, превосходящим другие антигепарины. Установлено, что 0,75 мг полибреана снимают антикоагу-

лянтный эффект 1 мг гепарина. Высокую активность полибрена отметили многие исследователи. Возможно, это обусловлено тем, что полибрен в отличие от протамина не вступает в соединение с белками плазмы и не теряет части своей активности. По данным ряда авторов, полибрен при наличии высокой активности обладает меньшим побочным действием, чем протамин. Однако при быстром введении полибрен может вызывать снижение артериального давления. Возможно антигенное влияние полибрена, что требует осторожности при введении лицам с проявлениями аллергии. Отмечены случаи токсического влияния полибрена на почки после операции на сердце, при этом обнаружено повреждение канальцевого аппарата.

Большинство исследователей, изучавших полибрен, отмечают его преимущества: устойчивость, более быстрое действие, безопасность введения, меньшее гипотензивное действие, большую стабильность эффекта. Однако при назначении полибрена, как и протамина, нужен надежный контроль за его эффектом. Полибрен можно применять и для нейтрализации активности эндогенного гепарина.

Для клинического применения полибрен выпускают в виде 1% водного раствора в ампулах по 10 мл, который вводят внутривенно. Кроме того, его применяют для титрования гепарина в лабораторных исследованиях.

Убиквин. В 1962 г. было опубликовано сообщение о новом синтетическом антагонисте гепарина убиквине (Vuddecke, 1962). Убиквин — синтетический полимер, основная функциональная группа хлорид олиго-3-(N-метилморфолин)-1,2-пропиленоксида, повторяющийся в цепи молекулы 10 раз (рис. 23). Вещество имеет молекулярную массу 1650. Убиквин растворим в воде до концентрации 50%,

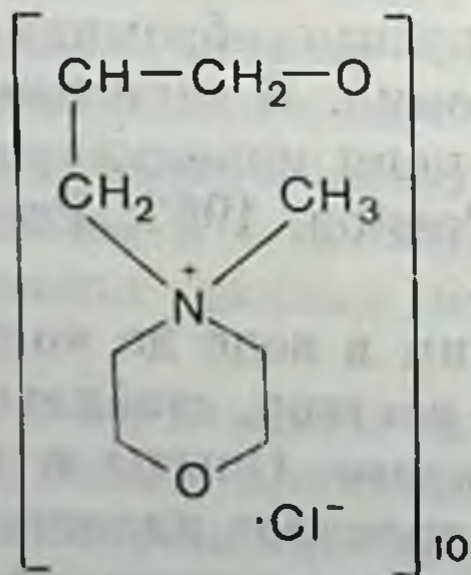


Рис. 23. Химическая структура убиквина.

стабилен в водном растворе и переносит стерилизацию при 120°.

Убиквин взаимодействует с гепарином, хондроитинсульфатом и кератосульфатом с образованием недиссоциирующего комплекса. *In vitro* реакция комплексообразования идет непосредственно после введения убиквина. При добавлении его к раствору, содержащему гепарин в соотношении 1:1, наблюдается полная нейтрализация антикоагулянта. Внесение убиквина в раствор толундинового синего вызывает потерю способности к метахромазии у этого основного красителя. Убиквин не взаимодействует с очищенной гиалуроновой кислотой.

Goodsell и соавт. (1968) подтвердили взаимодействие этого препарата с гепарином в целом организме с образованием малодиссоциирующего комплекса. Сам по себе убиквин не влияет на свертываемость крови. При нейтрализации гепарина данным антагонистом не отмечено каких-либо побочных действий.

Убиквин оказался менее токсичным, чем ранее известные антагонисты гепарина (протаминсульфат, полибрин, толундиновый синий). Данный антагонист гепарина является сравнительно новым препаратом и широкого клинического применения еще не получил. Есть сообщения о способности к взаимодействию с гепарином и других аммониевых оснований.

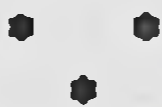
Основные красители. В число антагонистов гепарина входят основные красители — азур А, толундиновый синий, нейтральный красный, нейтральный фиолетовый, обладающий сильным действием, а также тионин, сафронин Т, трипановый красный, фуксин, трипафлавин, органические комплексы некоторых металлов и др.

Наряду с указанными катионными красителями гемостатическое действие установлено у анионных красителей — конго красного, нафталина и др. Механизм их взаимодействия менее изучен. Доказано, что, подобно протейнам, взаимодействие краски с гепарином дает стабильное соединение в виде недиссоциирующего комплекса. Основные красители дают метахроматическую реакцию как с гепарином, так и с другими кислыми полисахаридами.

Из указанных красителей наибольшее распространение в медицинской практике получил толундиновый синий. Толундиновый синий в виде 1% раствора на изотоническом растворе хлорида натрия после стерилизации фильтрованием хорошо переносят больные при внутривенных

инъекциях в дозах 1—4 мг/кг. Опубликованы сообщения о клиническом применении толудинового синего в качестве гемостатического средства при маточных кровотечениях различной этиологии, а также в условиях искусственного кровообращения для нейтрализации действия гепарина. Основные красители оказались неактивными при приеме внутрь.

С появлением значительно более сильных антагонистов гепарина (протаминсульфат, позднее протаминхлорид и полибрен) толудиновый синий занял незначительное место в практической медицине. Его способность нейтрализовать гепарин гораздо ниже по сравнению с протаминами.



В. С. Ефимов и соавт. (1974) обнаружили активные антагонисты гепарина в ряду новых синтетических соединений из группы поненов. Способность к антагонизму с гепарином по влиянию на свертываемость крови описана у поликатионов. Активные антигепарины выявлены в ряду амидоалкильных эфиров поликислот, производных полиэтиленамина, циклических сополимеров димиламмония, полимеров изотурония, пиридиния, сульфония, фосфония (Г. Н. Сушкевич, Б. В. Дубовик, 1975).

Лекарственные вещества с другим механизмом действия. Некоторые лекарственные вещества, обладающие различными фармакологическими свойствами, не связанными с влиянием на свертываемость крови, могут взаимодействовать с гепарином и нейтрализовать его. В их числе важное место занимают некоторые антибиотики.

В ряде работ указано на способность некоторых антибиотиков образовывать малодиссоциирующие комплексы с гепарином, в результате чего может уменьшиться специфическое действие антикоагулянта. Гепарин реагирует не со всеми антибиотиками, а те антибиотики, которые вступают с ним во взаимодействие, отличаются между собой по реакционной способности. Бензилпенициллин, будучи гетероциклической кислотой, не реагирует с кислым полисахаридом ни в водной (буферная) среде, ни в крови, а антибиотики аминогликозидного строения и полипептидной природы являются антагонистами гепарина. Указанные антибиотики блокируют гепарин только при одновре-

меньшей циркуляции их в кровяном русле. Специфическое действие гепарина при лечении антибиотиками в зависимости от способов их применения может меняться по-разному.

Способность нейтрализовать антикоагулянтное действие гепарина отмечена у серотонина и триптамина, гистамина и антигистаминных препаратов в малых дозах. Кроме веществ, связывающих гепарин, есть соединения, тормозящие или разрушающие кофактор гепарина в плазме, они приводят к снижению активности гепарина. К таким веществам относятся феполы. Обнаружено специфическое осаждающее гепарин действие у диметиламинотетил-дибензофурана. Аналогичное влияние отмечено у инкотиновой кислоты.

Способность снижать антикоагулянтное действие гепарина установлена и у некоторых других лекарственных средств. Ни одно из названных веществ практически не используют в качестве специфических антагонистов гепарина. Но влияние этих веществ на фармакологические свойства гепарина следует учитывать при комбинированном назначении с данным антикоагулянтом.

Основные аспекты медицинского применения. Антагонисты гепарина в основном применяют для нейтрализации его действия. Назначение антагонистов гепарина сопровождается гемостатическим эффектом и в тех случаях, когда не вводили препарат гепарина, а произошло повышение концентрации эндогенного антикоагулянта в крови. Подобное действие веществ данной группы используют в гинекологической практике при некоторых формах мено- и метrorрагий, в клинике внутренних болезней, оториноларингологии, хирургии, при лучевых поражениях и др.

Препараты протамина часто вводят внутривенно по 5 мл 1% водного раствора. При необходимости через 15 мин вводят дополнительно 5 мл этого раствора (М. Д. Машковский, 1972). При введении новых доз гепарина инъекцию протамина можно повторить.

Jürgens и Beller (1959) рекомендуют при ряде геморрагических состояний, не обусловленных введением гепарина, назначать протаминсульфат внутримышечно 3 раза в день по 5 мл 5% водного раствора или внутривенно 3 раза в день по 5 мл 1% водного раствора. Предложены и другие схемы введения протамина при подобных состояниях.

А. Г. Караванов и М. А. Уманский (1969) обращают внимание на тот факт, что протамин-сульфат удаляется из

крови значительно быстрее гепарина. Это может привести к тому, что гепарин останется в крови несвязанным и вызовет геморрагический синдром. Такие сообщения опубликованы различными авторами. Отмечено возобновление действия гепарина спустя 2 ч после введения протамина. Рекомендуется вводить протамин двукратно, чтобы вторая доза действовала на вновь появившийся гепарин. Следует отметить, что не все авторы разделяют мнение о возобновлении действия гепарина.

А. Г. Караванов и М. А. Уманский (1969) на 600 операций с искусственным кровообращением только у 4 больных могли связать появление геморрагического синдрома с возобновлением активности гепарина через 3 ч после его эффективной нейтрализации. Введение дополнительной дозы протамина во всех этих случаях привело к восстановлению нормальной свертываемости крови и прекращению кровотечения.

Авторы придают большое значение контролю за антигепариновым действием антагонистов, для чего очень часто используют различные варианты метода титрования крови протамином. Однако эта проба оказалась чрезвычайно неточной при определении количества гепарина, поскольку на нее влияет ряд побочных факторов. Вместо метода титрования предложено определение тромбинового времени. Последнее дает возможность обнаружить даже очень малые концентрации гепарина, например 5—10 мкг в 1 мл плазмы. Можно определять гепарин с помощью одноэтапного теста протромбинового времени, при этом удается выявить гепарин в концентрации 20—40 мкг на 1 мл плазмы.

Для полибрена в клинической практике рекомендуемая доза чаще составляет 1 мг на каждые 100 ед. гепарина.

Необходимое количество вещества растворяют в изотоническом растворе хлорида натрия или в 5% растворе глюкозы до конечной концентрации антагониста, равной 1 мг/кг (0,1%). Раствор вводят медленно в течение 10—15 мин. Другие антагонисты гепарина получили меньшее распространение.

Особой областью применения антагонистов гепарина является их использование при операциях с участием экстракорпорального кровообращения, гемодиализа, а также в условиях локального (регионального) снижения свертывания крови и нейтрализации действия гепарина в общем кровотоке.

Большое применение с этой целью получили протамин-сульфат, протаминхлорид и в меньшей степени — полибрен. Дозирование в этих условиях еще более сложно, поскольку применение экстракорпорального кровообращения вносит дополнительные факты, влияющие на свертывание крови, например изменение агрегации и адгезивности тромбоцитов, фибринолитической активности крови и т. д. Применение охлажденной крови также влияет на свертываемость крови и степень нейтрализации гепарина.

Трудность точного расчета дозы протамина при операциях с искусственным кровообращением заключается и в том, что одну часть гепарина вводят в кровь больного, а другую смешивают с кровью в аппарате искусственного кровообращения. После перфузии часть крови остается в аппарате. В связи с этим для расчета дозы протамина предложен ряд математических методов. В частности, Г. А. Рябов (1966) предложил следующую формулу расчета:

$$G_k = \frac{OЦК + (ОНА) G_0}{O_0},$$

где G_k — количество гепарина, находящегося у больного в конце перфузии; $OЦК$ — объем циркулирующей крови больного, рассчитываемый по таблице Мура в зависимости от массы тела; $ОНА$ — разница объемов крови, находящейся в аппарате (объем наполнения аппарата) до и после перфузии; эта разница может быть положительной и отрицательной; G_0 — общее количество гепарина (гепарин, вводимый больному до и во время перфузии, и гепарин донорской крови); O_0 — общий объем ($OЦК + ОНА$). В соответствии с рассчитанным количеством гепарина вводят необходимую дозу протамина. Определенная специфика в дозировании и нейтрализации гепарина существует при использовании аппаратов гемодиализа «искусственная почка». Нарушение функции почек влияет на метаболизм гепарина и свертываемость крови.

Трудности дозирования заключаются и в том, что для нейтрализации гепарина в организме необходимо иное количество протамина, чем для нейтрализации его *in vitro*. С увеличением времени, прошедшего с момента введения гепарина, количество протамина для нейтрализации введенной дозы антикоагулянта уменьшается.

Действие гепарина и его антагонистов могут тормозить тромбоциты. Гепарин инактивируется пластиночным фактором 4, а полибрен, например, нейтрализуется путем ад-

сорбции на поверхности тромбоцитов. Гипоксия, гипотермия и прекращение кровотока также могут снижать нейтрализующий эффект антагонистов гепарина (Ю. М. Гальперин и др., 1969; Е. Н. Мешалкин и др., 1969). Необходимо особенно строго контролировать состояние свертываемости крови в этих условиях и тщательно дозировать антагонисты в соответствии с количеством циркулирующего гепарина.

Наиболее распространенным массовым соотношением протамина и гепарина при нейтрализации последнего является 1,2—1,5 : 1, хотя возможно применение и больших доз протамина. У полибрепа оптимальное соотношение составляет 0,75—1 : 1, а у убиквина — 1 : 1. Предложены различные схемы расчета и введения необходимых доз антагонистов гепарина с учетом содержания антикоагулянта в крови и срока, прошедшего с момента его введения, степени изменения свертываемости крови и объема циркулирующей крови, характера оперативного вмешательства и др.

Разработаны различные модели аппаратов для одновременного введения гепарина и его антагонистов с целью их адекватного дозирования. Специфику дозирования и особенности введения антагонистов гепарина в условиях локального применения антикоагулянта в организме без экстракорпорального кровообращения с целью лечения тромбозов описали многие исследователи. Авторы указывают на очень интенсивное местное действие гепарина при назначении его в сравнительно небольших дозах. В общем кровотоке концентрация антикоагулянта оставалась низкой, что требовало меньших доз антагонистов.

Сложные изменения свертываемости крови при введении гепарина, особенно с использованием аппаратов искусственного кровообращения и гемодиализа, требуют разработки других путей регуляции гемокоагуляции. В их числе очень важно использование веществ, влияющих на фибринолиз, агрегацию и адгезивность тромбоцитов, z-потенциал сосудов и форменных элементов крови и др.

Антагонисты гепарина применяются в лабораторной практике для количественного определения гепарина в биологическом субстрате, а также для нейтрализации его антикоагулянтного действия при изучении некоторых факторов свертывания крови и в других тестах контроля.

Побочное действие антагонистов гепарина на организм. Возможные осложнения. Оценить различные побочные

влияния антагонистов гепарина очень трудно, так как часть опубликованных сведений относится к тому времени, когда экспериментаторы и клиницисты не располагали достаточно очищенными препаратами и не были разработаны рациональные схемы их дозирования и введения. Однако даже отдельные сообщения об осложнениях и других сторонах действия антагонистов гепарина на организм, на наш взгляд, нужно учитывать для своевременного предупреждения и устранения таких явлений.

Помимо способности нейтрализовать действие гепарина, его антагонисты могут и сами влиять на свертываемость крови. Различные авторы установили у антагонистов гепарина антитромбопластинное, антитромбинное действие, снижение активности факторов V и VIII, угнетение образования тромбопластина, связывание фибриногена, угнетение или, наоборот, активацию фибринолиза. Вместе с тем антагонисты гепарина вызывают повышение агрегации и адгезивности тромбоцитов, величины их z-потенциала, электрофоретической подвижности форменных элементов крови, потенциала сосудистой стенки и др. В меньших дозах протамины могут способствовать активированию свертывания крови.

Наряду со снижением антикоагулянтного действия гепарина протамин, полибрен, толундиновый синий угнетают просветляющее действие антикоагулянта на липемическую плазму. В противоположность этому толундиновый синий не в состоянии снизить просветление липемической плазмы, вызванное гепарином. В числе других сторон действия протамина отмечено также снижение эффекта АКГГ (И. Е. Ковалев и др., 1968, и др.). Введение протамина способствует остановке кровотечений, по-видимому, также через сосудистый компонент. Установлено, что протамин действует как активатор гиалуронидазы. Гепарин в силу структурного сходства с гиалуроновой и хондроитинсерной кислотами выступает как конкурентный ингибитор гиалуронидазы (Perlick, 1964).

Избирательную преципитацию липопротеинов и гликопротеинов гепарином и декстрансульфатом можно уменьшить протамином. Полибрен и протамин тормозят образование плазмина, а также обладают некоторым антитрипсиновым действием. Протамин нейтрализует способность гепарина образовывать гель в гомогенатах некоторых тканей. Достаточно высокие дозы протаминов подавляют рост некоторых опухолей и усиливают действие других

противоопухолевых средств. Определенное значение при этом может иметь угнетение клеточного дыхания (З. В. Ермолова и др., 1951, 1962, Т. Г. Терентьева, 1964; И. И. Смертенко и др., 1967). Установлено также противомикробное действие протаминов (З. В. Ермолова и др., 1951, 1962).

Как возможные нежелательные побочные действия после парентерального введения протаминов описаны снижение артериального давления, брадикардия, нарушение дыхания, транзиторные лихорадки, саливация. При быстром введении полибрена в дозах, оптимальных для нейтрализации в крови гепарина, в момент инъекции отмечено кратковременное снижение артериального давления, изменение пульса, тахикардия с последующей брадикардией.

А. Г. Караванов и М. А. Уманский (1969) на основании большого опыта применения протаминсульфата (более 600 операций с искусственным кровообращением) в достаточно больших дозах (3—4 мг/кг массы больного в виде 0,2—1% раствора) отмечают, что ни в одном случае не было какой-либо выраженной реакции или изменения гемодинамики.

Авторы специально изучали влияние струйного и капельного введения протамина на гемодинамику у 40 больных. Исследователи утверждают, что как капельное, так и струйное введение протаминсульфата не вызывает заметных и хоть сколько-нибудь статистически достоверных колебаний артериального давления и пульса.

Данные о влиянии протаминсульфата на центральную нервную систему противоречивы. В литературе описаны случаи, когда введение протамина вызывало у животных значительные функциональные изменения со стороны центральной нервной системы, а именно усиление торможения на фоне вводного наркоза, брадикардию и урежение дыхания. А. Г. Караванов и М. А. Уманский (1969), напротив, показали, что у больных, подвергшихся операции с искусственным кровообращением, введение протамина не вызывает изменений биоэлектрической активности головного мозга.

Разноречивы сообщения о влиянии протаминсульфата на тромбоциты крови. В частности, под влиянием протамина может значительно снизиться число кровяных пластинок, хотя есть сообщения и об его увеличении. По данным А. Г. Караванова и М. А. Уманского, уменьшение числа тромбоцитов после введения раствора протаминсульфата

было незначительным, но на фоне тромбоцитопении и оно может быть опасным. В качестве побочного действия толудинового синего в ряде случаев была отмечена метгемоглобинемия (Douglas, 1962).

* * *

*

В настоящее время в распоряжении экспериментаторов и клиницистов имеются эффективные антагонисты гепарина. Среди них наибольшее применение нашли протаминсульфаты, протаминхлорид и полибрин. Ограниченное использование имеют основные красители. В опытах на животных активным антагонистом гепарина оказался убиквин. Рациональное применение данных веществ позволяет осуществлять направленную регуляцию свертываемости крови в условиях введения антикоагулянта.

Антагонисты антикоагулянтов непрямого действия

Специфическим антагонистом антикоагулянтов непрямого действия, производных 4-оксикумарина и фенилиндандона, является витамин К и, в частности, витамин К₁. Многие свойства этого витамина — антагониста антикоагулянтов непрямого действия подробно описаны в обзорах и монографиях (А. В. Палладин, 1947; Б. А. Кудряшов, 1948, 1960; С. М. Рысс, 1963; Link, 1943—1944; Dash, 1948, 1966, и др.). Несмотря на это, число публикаций о механизме действия и клиническом использовании различных препаратов витамина К за последние годы значительно возросло. Новые методические подходы позволили получить новые сведения о роли этого витамина в метаболизме, в частности в окислительном фосфорилировании, тканевом дыхании, деятельности других ферментных систем.

Углубленное фармакологическое изучение различных препаратов витамина К позволило расширить их клиническое применение, использовать их при лечении патологических состояний, прямо не связанных с нарушением свертываемости крови. Проведена сравнительная характеристика эффективности отдельных препаратов витамина К при различных заболеваниях. Значительная часть этой ценной информации не вошла в указанные публикации. В связи с этим в настоящем разделе монографии мы не

ограничились упоминанием об антагонизме витамина К с антикоагулянтами непрямого действия и определением их оптимальных дозировок, а попытались кратко обобщить известные сведения, пересмотреть многие стороны действия витамина К в соответствии с современными достижениями. Мы не стремились представить полный перечень и изложение всех опубликованных работ (это практически невозможно), а уделили внимание исследованиям, характеризующим действие и применение различных препаратов этого вещества с разных сторон.

Химическое строение витамина К. Витамин К — собирательное понятие, в которое включают большую группу производных 2-метил-1,4-нафтохинона, отличающихся друг от друга деталями химической структуры и особенностями влияния на организм. Их называют витаминами К₁—К₇. К числу природных витаминов К относится витамин К₁, содержащийся в растениях, и большая группа витаминов К₂, продуцируемых микроорганизмами, в том числе микроорганизмами, находящимися в кишечнике человека и животных. Природные витамины К нерастворимы в воде и хорошо растворимы в жирах.

Обязательным компонентом химической структуры природных витаминов К является углеродная цепь в 3-м положении нафтохинонового кольца. Исключение составляет фтиокол — продукт биологического синтеза микобактерий туберкулеза. По своему строению это 2-метил-3-гидроксип-1,4-нафтохинон. Витамин К₁ имеет в 3-м положении нафтохинонового ядра остаток фитола, включающий 20 углеродных атомов (рис. 24). Витамин К_{2/20} синтезируется микрофлорой кишечника. У этого витамина в 3-м положении ядра нафтохинона находится дифарнезильная группа, также состоящая из 20 углеродных атомов в виде четырех изопреновых звеньев. Эта боковая цепь менее насыщена, чем фитильная у витамина К₁. Известно несколько разновидностей витамина К₂. Они содержат в боковой цепи от 1 до 12 и более изопреновых звеньев. В настоящее время выделены аналоги этих соединений, отличающиеся степенью насыщенности углеродных связей в боковой цепи, а также производные нафтохинона, не имеющие метильной группы во 2-м положении.

Международная комиссия по биохимической номенклатуре предложила изменить наименование природных хиноновых соединений с изопреновой цепочкой. Согласно принятому положению витамины группы К₂ получили назва-

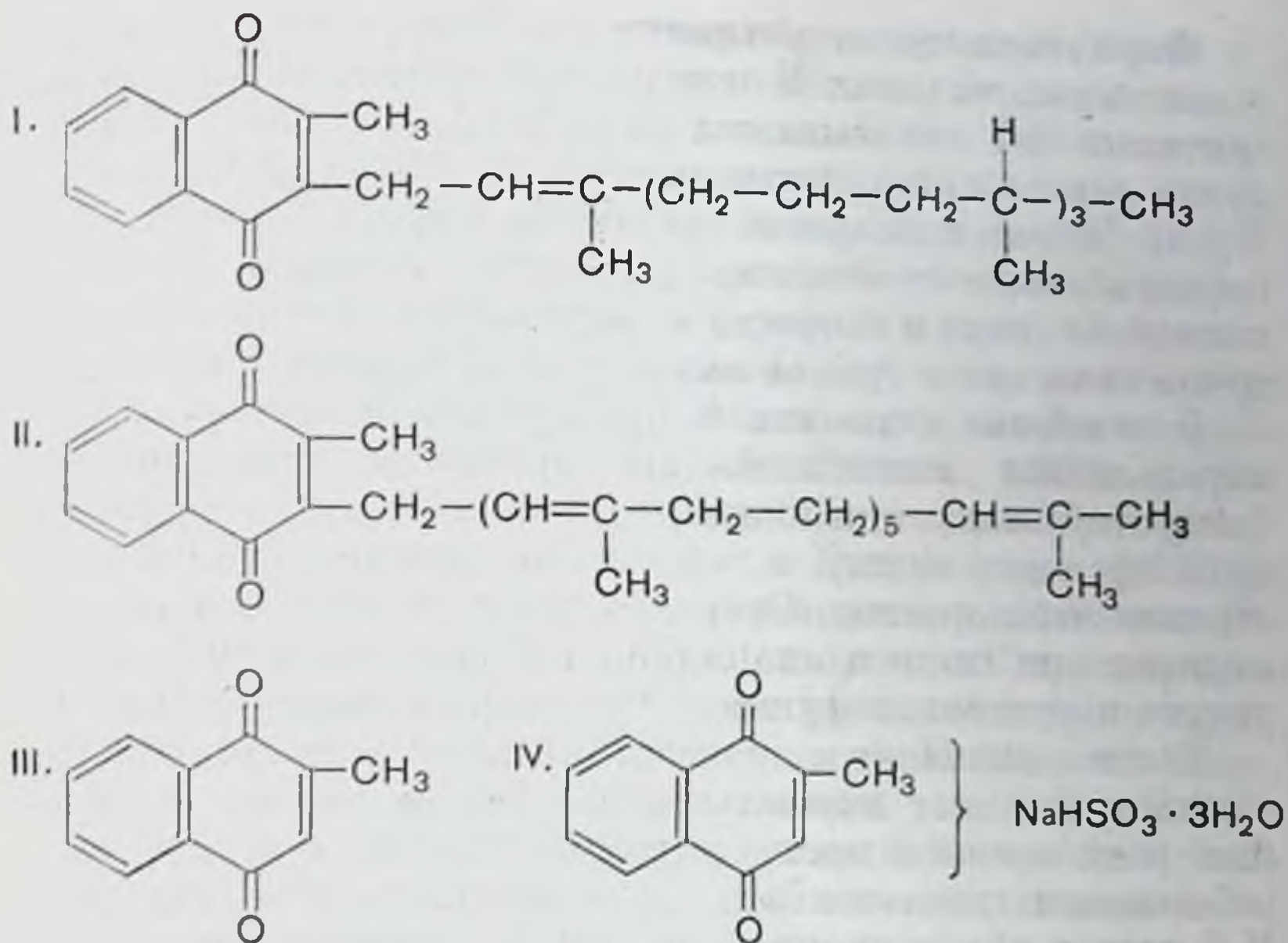


Рис. 24. Химическая структура витамина К.

I — витамин К₁; II — витамин К₂; III — 2-метил-1,4-нафтохинон;
IV — викасол.

ние менахинонов (сокращенно МК-*n*, где «*n*» — число изопреновых звеньев в боковой цепи). По этой номенклатуре витамин К_{2/20} называется менахиноном-4, или сокращенно МК-4. Витамин К_{2/40} соответственно обозначают как МК-8, а витамин К_{2/45} — МК-9 и т. д. Частично насыщенные формы этих соединений обозначают МК-(Н_{*x*}), а дисметильные формы — ДМК. Витамин К₁ получил название филлохинон, или К-4.

Синтетическим соединением, обладающим К-витаминной активностью, является 2-метил-1,4-нафтохинон (менадиол). Его называют витамином К₃. В медицинской практике используют его водорастворимые препараты, имеющие бисульфитные, ортофосфатные, ацетатные и другие группы в 1-м и 2-м положении нафтохинонового ядра.

Сопоставление химической структуры производных нафтохинона с их физиологической активностью показало, что для проявления К-витаминной активности необходимо интактное нафтохиноновое ядро, метильная группа во 2-м положении и радикал в 3-м положении, состоящий не менее чем из 20—30 атомов углерода.

Фармакокинетика витамина К. В организме человека и животных витамин К поступает с растительной пищей (витамин К₁) и всасывается из кишечника в качестве продукта жизнедеятельности кишечных бактерий (витамин К_{2/20}). Прием препаратов витамина внутрь является единственным, но очень важным путем его введения в организм. Степень и скорость всасывания витамина из желудочно-кишечного тракта имеют исключительное значение.

Всасывание витамина К при прочих равных условиях определяется интенсивностью процессов пищеварения, быстротой эвакуации пищевых масс из желудка в двенадцатиперстную кишку и зависит от функционального состояния этих органов. Очевидно, всасывание витамина замедлено при гипо- и ацидном гастрите, диарее, рвоте и других нарушениях функции пищеварительного тракта.

Важное значение в процессе всасывания природных витаминов К имеет нормальное выделение желчи. Выяснению роли желчи в процессе всасывания витамина К₁ способствовали многочисленные клинические наблюдения. У больных обтурационной желтухой отмечено понижение свертываемости крови, обусловленное недостаточным всасыванием витамина К при нарушении выделения желчи.

Помимо желчи, для нормального усвоения витамина К необходима липаза поджелудочной железы (Van der Meer e. a., 1968; Woolf и Babior, 1972, и др.). Jaques и соавт. (1954) при исследовании условий всасывания витамина К₁ и менадиона обнаружили, что отсутствие панкреатической липазы практически не сказывается на резорбции витамина К₃, но значительно снижает утилизацию витамина К₁.

Поступление витамина К₁, как и других его жирорастворимых аналогов, сильно зависит от способности желудочно-кишечного тракта усваивать жиры. Если эта функция не нарушена, заметные количества витамина К₁ появляются в крови уже через 30 минут и максимальная концентрация в крови определяется, по данным некоторых авторов, через 2—3 ч (Shearer e. a., 1970), а по сведениям других — через 2—8 ч (Blomstrand и Forsgren, 1968; Deutsch, 1973).

Считают, что всасывание витамина К₁ происходит только в верхнем отделе тонкого кишечника (Shearer e. a., 1970; Woolf и Babior, 1972, и др.), а метилнафтохинон проникает через слизистую оболочку толстой кишки. Жирорастворимые витамины К попадают в общий кровоток через систему лимфатических сосудов (Konishi e. a., 1973), а

водорастворимые — через систему воротной вены (Woolf и Babior, 1972). Это положение признают не все исследователи. Другие авторы наблюдали всасывание витамина К₃ преимущественно по лимфатическим путям.

В циркулирующей крови витамины К адсорбируются на белках плазмы и элементах крови. Витамины К могут проходить через плацентарный барьер и накапливаться в тканях плода. Известна способность менадиона и его водорастворимых аналогов проникать через мембрану эритроцитов (Mezick, 1970; Vetrella, Barthelmon, 1972).

Различные препараты витамина К неравномерно распределяются по тканям. По мнению Dam и соавт. (1955), органы ретикулоэндотелиальной системы способны поглощать витамин К. В работах этих авторов сообщается, что блокада клеток ретикулоэндотелия вызывает перераспределение фиксированного в них витамина. Многие исследователи показали, что жирорастворимые витамины К задерживаются в печени. После внутривенной инъекции раствора витамина К₁ уже через 20—25 мин значительно возрастает его концентрация в печени.

По данным Losito и Owen (1972), 78% принятой внутрь дозы достигает печени через 2 ч, 84% — через 5 ч, 97% — через 24 ч. Водорастворимые формы витамина задерживаются в крови на более длительный срок. Исчезая из печени, витамин К частично переходит в другие органы и ткани. Большие или меньшие его количества обнаруживаются в надпочечниках, селезенке, слизистой оболочке желудка, поджелудочной железе, сердце, легких, почках, мозге, скелетной мускулатуре. Распределение витаминов К вне печени, по-видимому, зависит от их липофильности и, следовательно, от длины и характера боковой изопреновой цепи.

Способность накапливаться в тканях у витаминов К ограничена. Последним объясняется быстрое развитие гипопротромбинемии, если витамин перестает поступать в организм. Более низкой способностью накапливаться в тканях обладают водорастворимые витамины К. Сообщения о внутриклеточном распределении витаминов К противоречивы. По данным Martius (1966), Thierry и Suttie (1971), они преимущественно связываются с митохондриальной фракцией клетки. Однако в работах с использованием меченого филлохинона наибольшая радиоактивность была найдена в микросомах печени. Предполагают, что

митохондрии являются местом хранения и метаболизма витамина К.

Исследования биотрансформации витаминов К показали возможность их взаимопревращений. Некоторые авторы указывают на способность незначительной части филохинона (витамина K_1) терять свою боковую изопреповую цепь при приеме внутрь. Это изменение обусловлено деятельностью кишечных бактерий. Измененная часть вещества всасывается в виде метилнафтохинона.

Метилнафтохинон и его растворимые аналоги подвергаются ферментативному алкилированию в печени с образованием менахинона-4 (МК-4) и других менахинонов с различными длиной и характером углеродной цепи в 3-м положении нафталинового ядра. По-видимому, эти соединения, как и витамин K_1 , являются истинными носителями К-витаминной активности. Скорость реакции алкилирования в организме животных невелика и зависит от активности печеночной полипиренилфосфатазы. В организме человека менадиол алкилируется медленно. Наиболее интенсивно данный процесс протекает в печени цыплят, при этом в менахинон-4 превращается лишь 0,1—1% введенной дозы.

Известна способность витаминов К к конъюгации с серной, глюкуроновой и фосфорной кислотами, а также к образованию соединений типа лактонов и оксидов. Bell и Matschiner (1960) полагают, что реакция витамина $K_1 \rightleftharpoons$ витамин K_1 -оксид находится в состоянии динамического равновесия и в присутствии антагонистов, т. е. антикоагулянтов непрямого действия, сдвигается в сторону образования оксида. При всех превращениях витаминов К нафталиновое ядро остается интактным (Woolf и Babior, 1972; Shearer и Barkhan, 1973, и др.). Продукты метаболизма витамина К выделяются с мочой, с желчью в просвет желудочно-кишечного тракта, а также с секретом потовых желез.

Продукты метаболизма витамина, поступающие с желчью в просвет кишечника, подвергаются обратному всасыванию. Значительная часть введенной дозы достигает дистального конца пищеварительного канала. При приеме внутрь 20—30% витамина K_1 не всасывается и выделяется кишечником в практически неизменном виде. Кроме того, большое количество витамина, обнаруживаемое в экскретах кишечника, является продуктом жизнедеятельности кишечной микрофлоры (Douglas, 1962). Некоторое ко-

личество невоссавшегося витамина расщепляют кишечные бактерии. По-видимому, образующийся в результате такого расщепления метилнафтохинон всасывается в толстой кишке и алкилируется в печени. Таким образом происходит образование высоколипофильных менахинонов из витамина K_1 .

Физиологическое значение витамина К. Фармакологические свойства. Особое внимание сначала уделяли роли витамина К в процессе свертывания крови, в частности в биосинтезе протромбина. История открытия витамина связана с ролью его недостатка в патогенезе некоторых геморрагических состояний. Данному вопросу посвящено большое число публикаций. Ранее нами представлен подробный сводный обзор литературы (К. М. Лакин и др., 1974). В связи со значительным прогрессом наших знаний в области механизма свертывания крови некоторые стороны действия витамина К были пересмотрены, уточнены, дополнены фактами.

Установлено, что витамин К в организме человека и животных наряду с участием в биосинтезе протромбина (фактор свертывания II) имеет важное значение в продукции и других компонентов системы свертывания крови, а именно фактора VII (проконвертин), IX (кристмас-фактор) и X (стюарт-прауэр-фактор). По данным последних лет, витамин К влияет и на синтез фибриногена, предположительно на заключительных его этапах.

По мнению большинства авторов, основным местом биосинтеза названных выше факторов является печень. Показана возможность синтеза факторов свертывания крови во внепеченочной ретикулоэндотелиальной системе. Это продемонстрировано в опытах с тотальной гепатэктомией и блокадой ретикулоэндотелия торотрастом и др. Механизм влияния витамина К на формирование, биосинтез факторов свертывания крови еще недостаточно ясен, а опубликованные сообщения противоречивы.

Важное место занимает гипотеза, согласно которой витамин К является простетической группой голофермента, катализирующего биосинтез названных выше факторов свертывания крови. Недостаток или прекращение поступления витамина К в организм приводит к нарушению биосинтеза свертывающих факторов крови вследствие воздействия на голофермент. Похожая картина наблюдается при введении в организм достаточных доз антагонистов витамина К, его антиметаболитов — антикоагулянтов

непрямого действия. Предполагаемый механизм антагонизма витамина К с антикоагулянтами непрямого действия более подробно изложен в разделе, посвященном действию последних на свертывание крови. Здесь мы коснемся фармакодинамики препаратов витамина К. Антикоагулянты непрямого действия конкурентно вытесняют витамин К из ферментной системы. Это объяснение действия витамина К и антикоагулянтов непрямого действия на свертываемость крови хорошо согласуется с широко известным в фармакологии принципом конкурентного действия лекарственных веществ, принципом взаимодействия метаболитов и антиметаболитов. Подобная трактовка антагонизма витамина К и антикоагулянтов непрямого действия уже сыграла большую положительную роль, поскольку на ее теоретической основе получены новые эффективные вещества, снижающие свертываемость крови. Некоторые из них относятся не к производным 4-оксикумарина и фенилпдадиона, а к дериватам нафтохинона и других химических групп, отдаленно сходных по структуре с витамином К.

Но не все факты взаимодействия витамина К с антикоагулянтами укладываются в описанную схему. Одним из ее принципов является структурное сходство метаболита (витамина К) и антиметаболита. Исследователи пытались подойти к пониманию механизма антагонизма между витамином К и антикоагулянтами непрямого действия с других позиций. Одной из них явилось стремление объяснить действие витамина К и его антагонистов их влиянием на окислительное фосфорилирование. Глобулины протромбинового комплекса, обладая коротким полупериодом биологического распада, очень чувствительны к малейшим нарушениям энергетических процессов клетки. Возможность участия витамина К в процессах окислительного фосфорилирования в настоящее время признана большинством исследователей. Многие авторы стремятся раскрыть роль витамина К в различных этапах белкового синтеза. Мнение Olson (1970) о локализации действия витамина К на уровне синтеза и-РНК в качестве депрессора структурных генов, высказанное на основании опытов с актиномицином D, не было подтверждено другими исследователями.

Достаточно большое распространение вслед за этим получило представление об участии витамина К в процессах синтеза полипептидной цепи на рибосомах пече-

ночных клеток. В экспериментальных исследованиях витамин К стимулировал включение меченых аминокислот в протромбин, а его влияние на синтез факторов свертывания крови эффективно подавлялось блокаторами белкового синтеза пурамицином и циклогексимидом. Побочная локализация действия витамина на рибосомальном уровне не установлена. Предполагают аллостерическое взаимодействие витамина К и антикоагулянтов непрямого действия с одним регуляторным белком, контролирующим синтез факторов (Olson, 1970), а также конкурентный антагонизм между циклогексимидом (ингибитор т-РНК-синтетазы) и регуляторным белком за место на рибосоме.

Другие авторы предполагают, что в печени животных с К-витаминной недостаточностью присутствует большое количество полипептидных предшественников названных факторов свертывания крови. Витамин К осуществляет их превращение в полноценные факторы свертывания на пострибосомальном уровне. В пользу этого свидетельствует то, что в крови больных К-авитаминозом увеличивается количество протеинов, по-видимому, идентичных упомянутым предшественникам, по сравнению с незначительным содержанием их в нормальной крови. Введение витамина К вызывало резкое увеличение первоначальной скорости продукции тромбина. Считают, что витамин К способствует подключению углеводов к белковой части молекул протромбина, предположительно на уровне глюкозаминтрансферазы.

Пока нет единой обобщающей теории, которая позволила бы четко объяснить механизм действия витамина К. Из всех приведенных выше в значительной степени взаимоисключающих гипотез последняя получает все большую поддержку. В некотором отношении она имеет связь с первоначальными предположениями Quick и Collentine (1951) о ферментативном характере действия витамина К, но получила прямое экспериментальное подтверждение на субклеточном и молекулярном уровне. Сдвиги в системе свертывания крови при К-витаминной недостаточности очень сходны с изменениями в гемокоагуляции при введении человеку или животным антикоагулянтов непрямого действия. Последнее позволяет предполагать общность точек приложения витамина К и его антагонистов в клеточном обмене и, таким образом, конкуренцию за точку приложения.

Есть мнение, что за место действия с витамином конкурирует более близкий по структуре витамин K_1 -оксид. Антикоагулянт непрямого действия варфарин лишь тормозит обратное превращение витамина K_1 -оксида в его активную форму — витамин K_1 . Существует возможность аллостерического взаимодействия витамина K и его антагонистов (антикоагулянты непрямого действия, производные 4-оксикумарина и индандиола) с белком, участвующим в синтезе факторов свертывания крови.

Обнаружены случаи наследственной резистентности к антикоагулянту непрямого действия варфарину. Позднее было найдено, что резистентность сопровождается повышенной потребностью в витамине K . По-видимому, это обусловлено мутационным изменением связующего рецептора, общего как для антикоагулянта, так и для витамина K (Zimmerman и Matschiner 1972; Greaves и Ayres, 1973; Suttie, 1973, и др.).

Предполагают, что при отсутствии генетических дефектов витамин K и антикоагулянты непрямого действия в терапевтических дозах взаимодействуют как конкурентные антагонисты. Однако при дозах, превышающих терапевтические, это подтверждается не всегда. Различные препараты витамина K проявляют неодинаковую активность антагонистов по отношению к антикоагулянтам непрямого действия. Препараты жирорастворимых природных витаминов K_1 и K_2 быстро нормализуют свертываемость крови, сниженную антикоагулянтами, производными 4-оксикумарина и индандиола. Действие водорастворимых аналогов менадиола (витамин K_3 , викасол) выражено гораздо слабее и проявляется с меньшим постоянством.

По данным Yasunaga (1970), Tajima с соавт. (1971) и др., существует определенная разница между активностью витамина K_1 и K_2 . Сильной K -витаминной активностью обладают высоколипофильные менахины МК-4, МК-5 и т. д. до МК-12, а также их частично насыщенные формы МК-5 (H_4), МК-8 (H_4), МК-9 (H_4) и т. д., обнаруженные в печени различных животных и человека. МК-9, имеющий 9 изопреновых звеньев в боковой цепи, по активности в 25 раз превосходит филлохинон.

Эти соединения образуются в печени в результате ферментативной реакции алкилирования метилнафтохинона, являющейся своеобразной ступенью его активации. Алкилированию подвергается незначительная часть вве-

денной дозы, однако такого количества витамина вполне достаточно для проявления специфического действия его в нормальных условиях.

Приведенные данные позволяют объяснить неодинаковую активность жирно- и водорастворимых форм витамина К в условиях его повышенной потребности, особенно при передозировке антикоагулянтов непрямого действия, а также при тяжелых поражениях паренхимы печени, когда превращение метилнафтохинона в активную форму резко замедляется или полностью прекращается.

Влияние витамина К на метаболизм. Участие в окислительном фосфорилировании и дыхании. Martius (1963, 1966), проводя серию опытов, предположил участие витамина К в реакциях окислительного фосфорилирования. Ранее при изучении механизма действия дикумарина и его аналогов было отмечено разобщающее влияние на процессы дыхания и фосфорилирования, которое устранялось введением витамина К, в частности филлохинона. В последующем авторы обнаружили, что низкое соотношение Р/О в митохондриях печени кур можно повышать добавлением витамина К₁ *in vitro*.

Последующее открытие и выделение специфического фермента витамина К₁ — редуктазы, активность которого угнеталась антикоагулянтом непрямого действия дикумарином, позволили предположить, что витамин К₁ является членом дыхательной цепи. Он занимает положение между флавопротеидами и цитохромом, а также вовлекается в одно из трех фосфорилирований.

Эти представления отчасти были поколеблены сообщениями об отрицательных результатах опытов по влиянию витамина К на фосфорилирующую дыхательную цепь митохондрий животных тканей. Однако дальнейшие исследования показали, что некоторые производные нафтохинона, а именно менахиноны с различной длиной боковой изопреноидной цепи [МК-8, МК-9 (H₂), ДМК-5, ДМК-7, ДМК-8, ДМК-9] являются вероятными претендентами на роль переносчиков электронов и фосфатных групп в микроорганизмах, присутствуя в их митохондриальных структурах вместе с коэнзимом. Было доказано включение витамина К в процессы транспорта электронов и протонов в животных тканях и обнаружены ферменты, катализирующие эти процессы. По-видимому, одни из них аналогичны витамину К-редуктазе, имеют флавопротеидную природу и осуществляют передачу электронов с НАД·H₂

сукцината на нафтохинон с образованием его восстановленной формы (предположительно семихинона), другие связывают витамины К с цепью терминального окисления. Первые более чувствительны к дикумарину, вторые — к актиномицину А. По мнению исследователей, эти ферменты идентичны уже известным комплексам I, II, III переносчиков электронов, включая коэнзим Q.

Однако роль производных нафтохинона в дыхательной цепи нельзя свести только к их участию в окислительно-восстановительных процессах. Химические свойства этих веществ позволяют предположить, что они служат промежуточным продуктом окислительного фосфорилирования. Основанием для таких предположений явились исследования, показавшие, что химическое окисление хинолфосфатов сопровождается переносом фосфатной группы с образованием пирофосфата.

Возможно, в реакцию с неорганическим фосфатом вступает 6-хроманоловое производное соответствующего нафтохинона, образованное путем циклизации изопреноидной боковой цепи.

По данным некоторых исследователей, препарат витамина К менадиол не восстанавливает нарушенных процессов окислительного фосфорилирования. Это объясняют отсутствием способности молекулы менадиола к циклизации с образованием соответствующего нафтохроменолола, а также меньшим его сродством к витамину К₁. В обоих случаях подчеркивают специальную функцию боковой изопреновой цепи в 3-м положении нафтохинонового кольца.

К-витаминное действие менадиола, включая и процессы окислительного фосфорилирования, наблюдаемое рядом авторов, по-видимому, обусловлено его алкилированием в микросомах и митохондриях печени с образованием различных менахинонов с боковой цепью, состоящей не менее чем из четырех изопреновых звеньев. Это соответствует современным представлениям о метаболизме витамина К.

Наиболее доказано включение нафтохинонов в процессы окислительного фосфорилирования микроорганизмов, а в животных тканях более вероятным кандидатом на роль промежуточного продукта в этих процессах является коэнзим Q. Однако химическое сходство этих соединений, существование форм хинон-хинол и хроманол-хроменол, а также возможность их взаимных превращений позволяют предположить определенную функциональную близость между витамином К и убихиноном.

В вопросе о роли кофермента Q все еще остается ряд неясностей. В некоторых условиях кофермент Q и соответствующий хинол действуют как искусственные или неспецифические акцепторы и донаторы электронов, хотя они являются природными компонентами митохондрий. Такая возможность не исключена и для витамина K. Во всяком случае, в опытах *in vitro* он оказывается активным агентом, шунтирующим участки дыхательной цепи (В. П. Скулачев, 1969; Chaufen e. a., 1973).

Основные аспекты клинического применения. В настоящей главе рассматриваются препараты витамина K прежде всего с позиций их антагонизма с антикоагулянтами непрямого действия. Передозировка антикоагулянтов, сопровождающаяся геморрагическими явлениями, служит прямым показанием к назначению витамина K в комплексе лечебных средств.

Из различных форм витамина наиболее эффективным является витамин K₂. Малоэффективен, а нередко и вообще неэффективен в подобных случаях витамин K₃, в частности викасол.

Витамин K₁ является высокоэффективным специфическим антагонистом антикоагулянтов — производных 4-оксикумарина и индандиопа. При передозировке последних введение витамина K₁ способствует нормализации свертываемости крови, предупреждению и устранению геморрагических явлений. В наших исследованиях витамин K₁ в виде раствора для внутривенных инъекций был применен при геморрагических явлениях, вызванных передозировкой антикоагулянтов непрямого действия. Во всех случаях внутривенное введение витамина K₁ через 3—9 ч вызывало повышение свертываемости крови.

На рис. 25 представлены результаты некоторых экспериментов этой серии. На оси ординат указана активность факторов протромбинового комплекса в процентах, а на оси абсцисс — время наблюдения в часах.

Введение животным антикоагулянтов непрямого действия, в данном случае новых отечественных антикоагулянтов монокумаринового ряда нафарина и нитрофарина в дозах 3—5 мг/кг, сопровождалось удлинением протромбинового времени в 2—2½ раза. Эффект отчетливо проявлялся через 1—2 сут и продолжался несколько дней. Внутривенное введение витамина K₁ в дозе 2—5 мг/кг при максимальном действии антикоагулянтов (48 ч) быстро, в течение нескольких часов способствовало нормализации

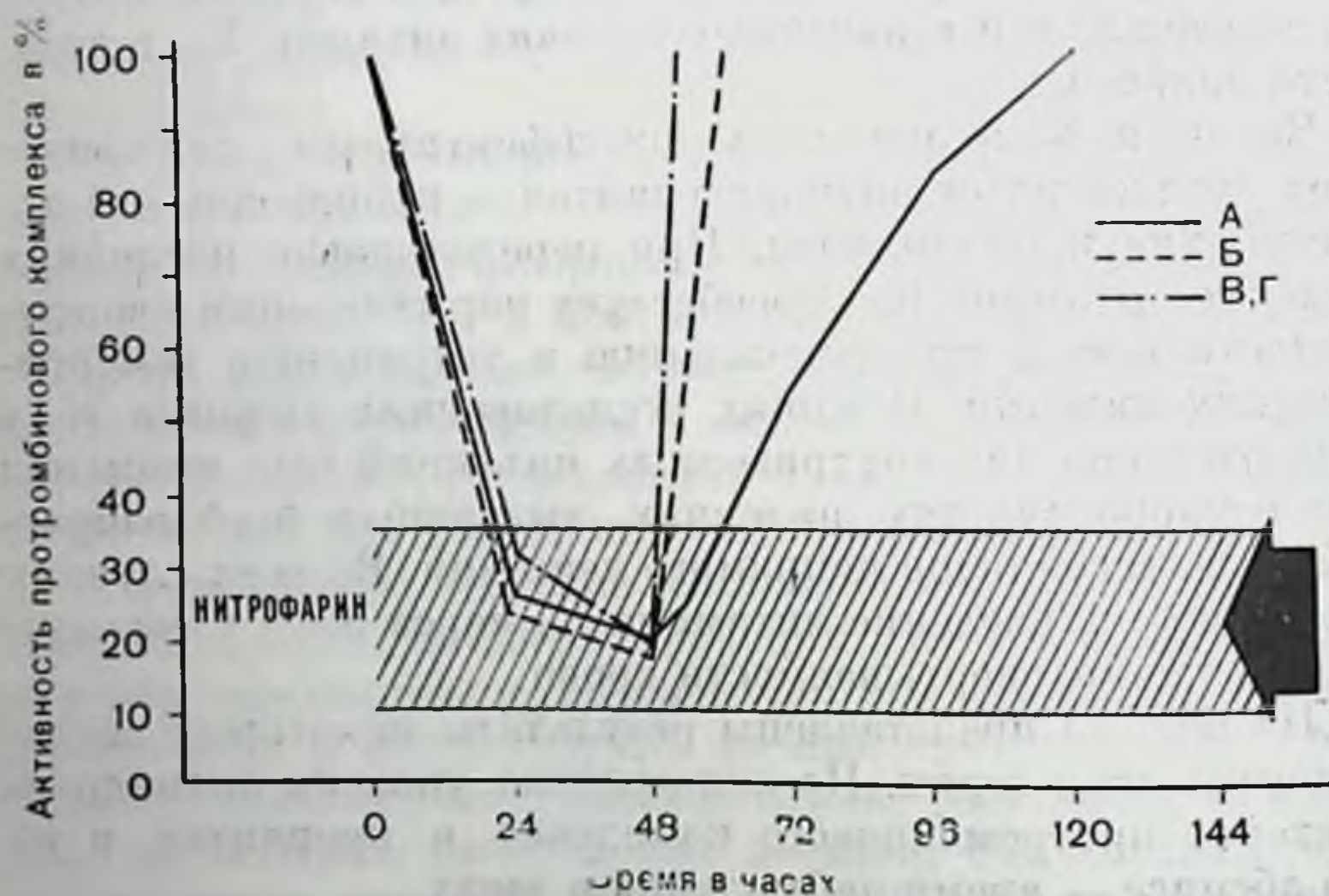
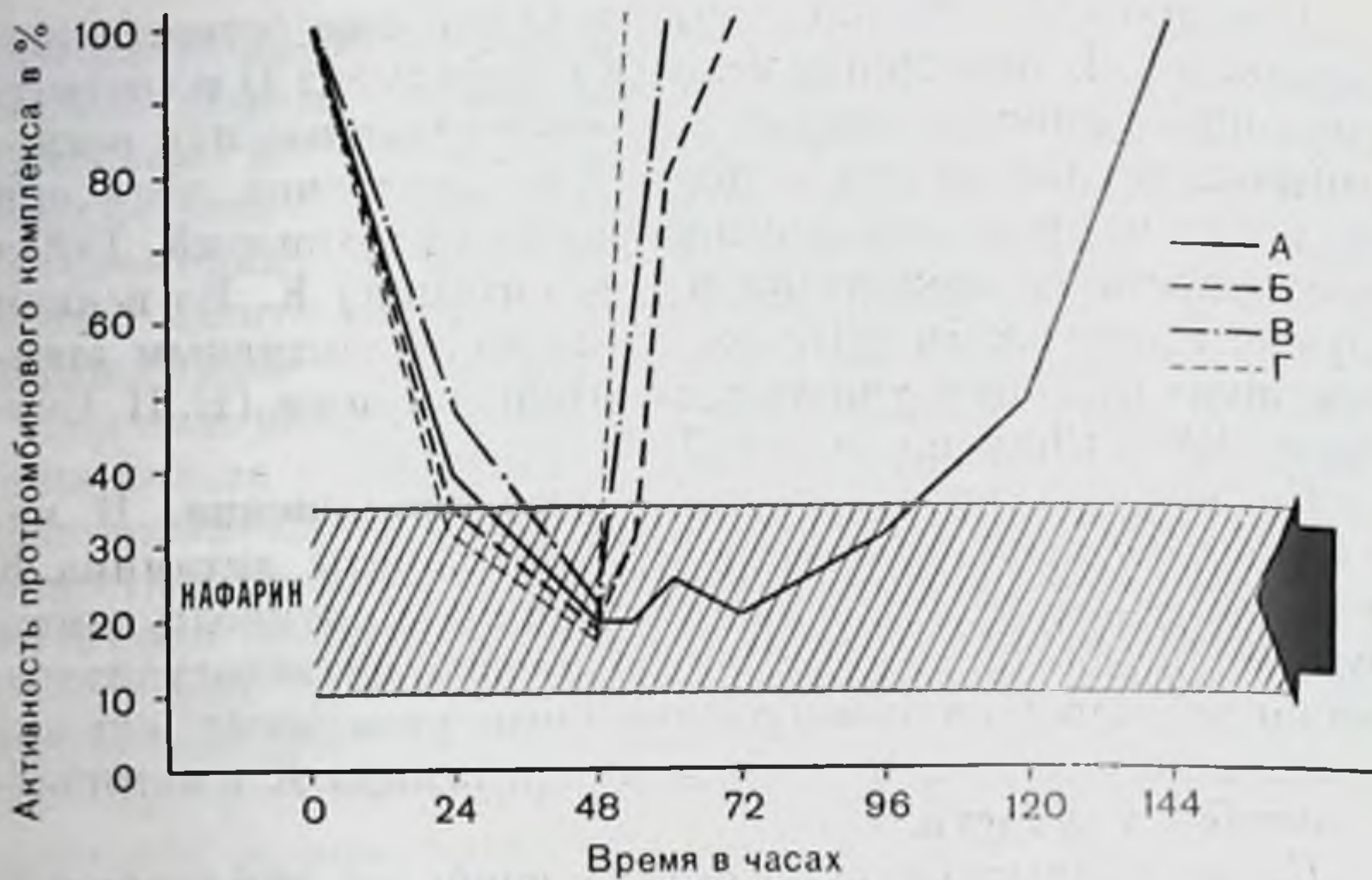


Рис. 25. Изменение активности протромбинового комплекса.

А — под влиянием антикоагулянта нафарина (вверху) и нитрофарина (внизу); Б, В, Г — под влиянием антикоагулянтов с последующим введением через 48 ч витамина K_1 .

свертываемости крови. Предварительное повторное введение витамина K_1 в дозах 2—5 и 10 мг/кг предупреждало снижение свертываемости крови от антикоагулянтов (К. М. Лакин, 1967, 1969; К. М. Лакин и др., 1972, 1974;

Д. А. Еникеева, 1975; Д. А. Еникеева и В. Л. Гришин, 1975).

Витамин К₁ оказался эффективным лечебным средством и в тех случаях, когда в опытах на животных использовали заведомо повышенные токсические дозы антикоагулянта. Витамин предупреждал дегенеративные и некротические изменения в органах и тканях, предотвращал смерть экспериментальных животных от заведомо летальных доз антикоагулянтов. Эффективным антагонистом антикоагулянтов витамин К₁ оказался и в клинике у больных с повышенной реакцией организма на вещества кумаринового и индандинонового ряда.

Обладая различными физиологическими и фармакологическими свойствами, препараты витамина К имеют и другие показания к клиническому применению. Среди них на первое место, видимо, следует поставить такие патологические состояния, при которых нарушен биосинтез факторов свертывания крови и возникает опасность геморрагических осложнений. Эти состояния могут возникнуть при всех формах дефицита витамина К.

Ранним признаком таких состояний является понижение содержания в крови факторов II, VII, IX и X. Падение свертываемости крови ниже терапевтического уровня чревато опасными кровопливаниями. Кровотечения, кровоизлияния, петехии и другие проявления дефицита витамина К могут возникать на фоне определенных предрасполагающих факторов, в связи с чем лечение в подобных случаях должно быть комплексным.

Есть сообщения о низком содержании в крови факторов протромбинового комплекса в период беременности, в старческом возрасте, у лиц, страдающих уремией, хронической сердечной недостаточностью, при туберкулезе, тиреотоксикозе, повышенной температуре тела, при портальной гипертензии и нефротической форме нефрита у детей. Введение таким больным витамина К в большинстве случаев оказывает терапевтический эффект, нормализует показатели гемокоагуляции, устраняет или предупреждает развитие кровотечений. Профилактическое назначение витамина К показано в пред- и послеоперационный период, в ряде случаев перед родами, при длительном приеме химиотерапевтических средств, препаратов группы салицилатов, транквилизаторов, барбитуратов.

Нарушение свертываемости крови у новорожденных нередко связывают с дефицитом витамина К. Низкое со-

держание в крови факторов II, VII, IX и X в первые 10—12 месяцев жизни объясняют недостаточным поступлением витамина К через плаценту в пренатальный и с пищей в постнатальный период, первоначальной стерильностью кишечника и пониженной способностью печеночных клеток синтезировать факторы свертывания. Резкое падение концентрации факторов II и VII может наблюдаться в течение первых 2—3 дней жизни, что является причиной многих постнатальных кровотечений и кровоизлияний.

Профилактическое введение витамина К в первые часы жизни способствует уменьшению числа геморрагических осложнений у новорожденных и предотвращает опасность кровотечений при оперативных вмешательствах. Комитет по питанию Американской Педиатрической Академии издал постановление, рекомендуемое назначение новорожденным витамина К. Многие авторы отмечают положительное влияние профилактического введения витамина К женщинам за 4—6 ч до родов. Однако такая профилактика сопряжена с определенными трудностями в подборе дозы и времени введения и поэтому не получила широкого распространения.

При удалении селезенки ухудшается функциональная активность печеночных клеток и их способность к синтезу факторов свертывания крови, регуляция гемокоагуляции нарушается. По данным Н. Г. Богданова и Н. И. Яловой (1975), полученным в опытах на животных, после спленэктомии наблюдаются фазные изменения свертываемости крови. Первая фаза (5—7 дней) характеризуется гипокоагуляцией, вторая фаза (15—17 дней) — гиперкоагуляцией и третья фаза (30—40 дней после операции) — гипокоагуляцией. Введение витамина К в гипокоагуляционных фазах после спленэктомии вызывало повышение свертывания крови, т. е. нормализовало гемокоагуляцию.

При экспериментальном гиповитаминозе А Кажанова Л. К. (1975) установила гипокоагуляционный сдвиг в состоянии свертывания крови, который был обусловлен снижением активности протромбинового комплекса и изолированных факторов свертывания крови. Введение витамина К показало повышение свертываемости крови.

Выявление других фармакологических свойств витамина К позволило расширить показания к его клиническому применению даже при заболеваниях, в патогенезе которых изменения свертываемости крови не имеют решающего значения. Большой интерес представляют исследования

И. И. Матусиса и соавт. (1965), Н. Г. Богданова и Н. И. Яловой (1959), и др., показавших способность витамина К тонизировать гладкую мускулатуру кишечника (особенно при ее атонии), изменять активность ряда ферментов и т. п.

Выбор соответствующего препарата витамина К, способ введения и дозы зависят от степени дефицита витамина К и вызвавших его причин. Препараты водорастворимых аналогов витамина К₃ оказывают терапевтический эффект лишь при абсолютной К-витаминной недостаточности при некоторых заболеваниях печени. Их назначение при геморрагических осложнениях, связанных с поражением паренхимы печени и передозировкой антикоагулянтов непрямого действия, не приводит к стойкой нормализации свертываемости крови. Препараты жирорастворимых природных витаминов К₁ и К₂ нормализуют показатели гемокоагуляции при всех К-гипо- и авитаминозных состояниях.

Токсичность препаратов витамина К₁ невелика. В литературе встречаются отдельные упоминания об аллергических реакциях, а также о таких побочных эффектах, как повышенная потливость, покраснение лица и ощущение сдавления в грудной клетке при быстром введении концентрированного препарата.

Водорастворимые препараты витамина К₃ оказались более токсичными как в опытах на животных, так и в клинике. Взаимодействуя с «редокс»-системой эритроцитов, они вызывают образование метгемоглобина, в ряде случаев гемолиз и гемоглобинурию. Образование метгемоглобина в крови предотвращает НАДФ-зависимая метгемоглобинредуктаза, активация которой происходит в присутствии глюкозы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Deutsch, 1966). Гемолитическое действие производных менадиона более выражено у новорожденных и у лиц с наследственной недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. В последнее время использование витамина К₃ в медицинской практике значительно ограничено.

* *

*

Приведенные данные свидетельствуют о том, что витамин К является специфическим антагонистом антикоагулянтов непрямого действия. Среди различных препаратов витамина К наибольшей активностью обладает вита-

мин К₁. Менее активными и более токсичными являются водорастворимые препараты витамина К₃.

Можно сделать вывод, что пока недостаточно использованы возможности для получения новых еще более активных производных нафтохинона с заданными свойствами путем направленного изменения химической структуры витамина К₁. Последнее требует дальнейшей комплексной работы химиков, фармакологов и специалистов в области технологии лекарственных форм по созданию новых более эффективных препаратов.

Сложный патогенез геморрагических осложнений при передозировке антикоагулянтов непрямого действия делает целесообразным комплексное использование вместе с витамином К и лекарственных веществ другого механизма действия. Некоторые из них мы рассмотрим в следующих разделах главы.

Другие антагонисты антикоагулянтов

Соли лимонной, щавелевой, фтористоводородной кислот и ЭДТА нашли основное применение в лабораторной практике для консервирования крови, т. е. предупреждения ее свертывания. В крови человека и животных они связывают свободные ионы кальция (фактор свертывания крови IV) и этим нарушают гемокоагуляцию. Антагонистом этих антикоагулянтов являются соли кальция, в частности растворы хлорида кальция.

В качестве антагонистов антикоагулянтов прямого и непрямого действия при их выраженной передозировке, наряду с антигепариновыми веществами и витамином К, можно применить и другие средства, снижающие или устраняющие геморрагические явления. Это вещества, уменьшающие проницаемость сосудов, и препараты, повышающие свертывание крови. Они повышают эффективность антигеморрагического воздействия.

Среди первых важное место занимают различные препараты витамина Р. В понятие «витамин Р» включают ряд веществ, относящихся по химической структуре к группе флавоноидов. Они способны уменьшать проницаемость и ломкость капилляров, особенно в сочетании с аскорбиновой кислотой. Витамины Р и С участвуют в окислительно-восстановительных процессах, тормозят действие гиалуронидазы. Препараты витамина Р обладают также

антикоагулянтными свойствами, предохраняют от окисления аскорбиновую кислоту и адреналин.

В природе флавоноиды находятся в виде гликозидов во многих растениях, особенно в плодах черноплодной рябины, шиповника, лимонах и других цитрусовых, незрелых грецких орехах, ягодах черной смородины, рябины, зеленых листьях чая и др. В литературе описана Р-витаминная активность различных, но близких по химической структуре соединений, в частности флавонов (гесперидин, эриодиктин), флавонолов (рутин, кверцетин и др.), халконов (гесперидин-метил-халкон), катехинов (1-эпикатехин, 1-эпигалокатехин и др.), кумаринов (эскулин), галловой кислоты и др. (М. Д. Машковский, 1972).

В медицинской практике получили распространение рутин, кверцетин, витамин Р из листьев чайного растения (чайные катехины), витамин Р из цитрусовых, витамин Р из рябины черноплодной, буплерин — витамин Р из володушки многожилчатой, препараты из плодов шиповника и др. Многие препараты наряду с витамином Р содержат витамин С и другие лекарственные вещества (аскорутин, таблетки витаминов Р и С, сироп из плодов шиповника с витаминами С и Р, чай витаминный и др.).

При передозировке или повышенной реакции организма на введение антикоагулянтов витамин Р способствует уменьшению проницаемости и ломкости капилляров, повышает их эластичность, уменьшает геморрагические явления. Помимо передозировки антикоагулянтов, витамин применяют и при других патологических состояниях, сопровождающихся повышением проницаемости сосудов (геморрагические диатезы, кровоизлияния в сетчатку глаза, капилляротоксикозы, лучевая болезнь, арахноидит, аллергические заболевания, хорея, скарлатина, сыпной тиф, тромбоцитопеническая пурпура и др.). Влияние витамина Р на проницаемость сосудов вообще и при передозировке антикоагулянтов в частности усиливается в присутствии аскорбиновой кислоты.

Сам по себе витамин С также может уменьшать геморрагические явления при передозировке антикоагулянтов. По химической структуре витамин С (аскорбиновая кислота) является γ -лактон 2,3-дегидро-L-гулоновой кислотой. Она содержится в значительных количествах в продуктах растительного происхождения (плоды шиповника, капуста, лимоны, апельсины, хрен, фрукты, ягоды, хвоя и др.). Некоторые количества аскорбиновой кислоты

имеются в животных продуктах (печень, мозг, мышцы). Для медицинских целей ее получают путем синтеза.

Аскорбиновая кислота активно участвует в метаболизме организма, а как лекарственное средство обладает богатым спектром фармакологических свойств. В частности, благодаря наличию в структуре молекулы группы $—\text{C}(\text{OH})=\text{C}(\text{OH})—$ она имеет сильные восстановительные свойства. Витамин С участвует в регулировании окислительно-восстановительных процессов, углеводного обмена, в регенерации тканей, в образовании стероидных гормонов. Аскорбиновая кислота нужна для процессов свертывания крови, синтеза коллагена и проколлагена — важных составных частей тканей организма. Коллаген одновременно является биологически активным индуктором агрегации и адгезивности тромбоцитов, что представляет особый интерес. Можно добавить, что аскорбиновая кислота участвует в нормализации проницаемости капилляров.

Назначение витамина С обосновано при передозировке антикоагулянтов, геморрагических диатезах, носовых, легочных, печеночных, маточных и других кровотечениях, при кровотечениях, вызванных лучевой болезнью. Широкий спектр физиологических и фармакологических свойств позволяет издавна применять витамин С для профилактики и лечения цинги (скорбут) и многих других заболеваний (М. Д. Машковский, 1972).

Для борьбы с геморрагическими явлениями, в том числе и при передозировке антикоагулянтов, используют хлорид кальция, реже глюконат кальция. Кальций играет важную роль в жизнедеятельности организма. Ионы кальция необходимы для передачи нервных импульсов, сокращения скелетных мышц и мышцы сердца, формирования костной ткани, для нормальной деятельности других органов и систем. Являясь фактором свертывания крови IV, ионы кальция играют важную роль на различных стадиях гемокоагуляции, повышают агрегацию тромбоцитов, уменьшают проницаемость сосудов. Кроме того, соли кальция способствуют гемостатическому эффекту и как гипертонический раствор.

Названные соли кальция применяют при передозировке антикоагулянтов, как средство, уменьшающее проницаемость сосудов при геморрагическом васкулите, лучевой болезни, как кровоостанавливающее средство при легочных, желудочно-кишечных, носовых и маточных кровотечениях. Широкий спектр действия на организм позволяет

применять соли кальция и при многих других заболеваниях, где изменения свертываемости крови не играют существенной роли.

В инструкциях по применению антикоагулянтов некоторых стран как одно из противопоказаний названо отсутствие в руках врача специфического антагониста. В этом есть определенная логика. Однако пока очень часто в руках врача нет витамина К₁, протаминсульфата и полибрена. В подобных случаях при передозировке антикоагулянтов, когда уменьшение дозы или отмена препарата не дает достаточного эффекта, целесообразно применение и других, даже более слабых, противогеморрагических веществ, в частности препаратов витаминов Р и С, солей кальция, а в ряде случаев и таких гемостатических средств, как адроксон (особенно при капиллярных кровотечениях, характеризующихся повышенной проницаемостью стенок капилляров), серотонина адипината, препаратов фибриногена, тромбина местно, различных видов гемостатических губок для местного применения, гемофобина, различных препаратов крови, препарата лагохилуса опьяняющего и других растительных веществ, длительное изучение которых проведено на кафедре фармакологии Краснодарского медицинского института под руководством проф. И. Э. Аюпова (1963). Возможно переливание гемостатических доз (75—150 мл) свежей одногруппной крови.

В зависимости от поражения того или иного компонента системы гемостаза клиническая картина геморрагических проявлений и тактика врача в борьбе с кровоточивостью различны. Исходя из патогенетической классификации кровотечений, В. П. Балуда и соавт. (1975) рекомендовали гемостатические препараты местного патогенетического действия, условно названные препаратами «Гемостаз».

В основе этих средств лежит введение гемостатического вещества, воздействующего на конкретное звено патогенеза кровоточивости, в индифферентную для организма, рассасывающуюся в разные сроки основу. В качестве активного начала препаратов в зависимости от механизма развития кровотечений используют прокоагулянты, тромбин, ингибиторы фибринолиза, антагонисты гепарина, стимуляторы функциональной активности тромбоцитов, вазоконстрикторы и др.

ФИБРИНОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Фибринолитические средства обладают способностью растворять или способствовать растворению нитей фибрина и, следовательно, рассасыванию образовавшихся тромбов. В настоящее время их используют для лечения и профилактики тромбообразования, а также некоторых других патологических состояний. По химической структуре и механизму действия они крайне разнообразны. Существуют различные классификации фибринолитических веществ, каждая имеет преимущества и недостатки. Мы не ставили задачи сравнивать различные классификации и избрали одну из применяемых в международной литературе последовательностей рассмотрения фибринолитических препаратов.

1. АКТИВАТОРЫ ФИБРИНОЛИЗА

Стрептокиназа

Химическая структура. По своему составу стрептокиназа является белковым веществом, полученным из β -гемолитического стрептококка группы А. Известно несколько методов выделения и очистки вещества от балластных веществ. По данным различных авторов, молекулярная масса вещества колеблется от 40 000 до 50 000.

Стрептокиназа состоит только из аминокислот и не содержит ни углеводов, ни фосфора. Особенно много в составе вещества остатков аспарагиновой и глутаминовой кислот.

В молекуле стрептокиназы отсутствует цистин. Молекула стрептокиназы представляет собой полипептидную цепочку.

Данный активатор фибринолиза не обладает ферментативной активностью (Markwardt e. a., 1972). Стрептокиназа не является ни протеазой, ни эстеразой, не подвержена инактивирующему действию дивизопротрифторфосфата, что характерно для так называемых серин-протеаз и эстераз. В табл. 6 представлен аминокислотный состав стрептокиназы по данным различных авторов, обобщенных Markwardt и соавт. (1972).

Таблица 6
Аминокислотный состав стрептокиназы (число аминокислотных остатков на молекулу)

Аминокислота	Schwick	de Renzo e.a.	Morgan, Henschen	Taylor, Botts	Billinski e.a.
Аланин	18	23	22	24	27
Аргинин	4	21	19	18	20
Аспарагиновая кислота	53	68	67	67	62
Глютаминовая кислота	38	46	45	52	59
Глицин	16	21	20	25	25
Гистидин	8	9	9	6	9
Изолейцин	18	22	22	23	23
Лейцин	31	40	39	33	42
Метионин	3	3	4	1	+
Фенилаланин	13	15	15	12	15
Пролин	17	20	21	19	24
Серин	21	24	26	22	27
Треонин	25	30	28	27	31
Триптофан	1	1	1	—	2
Тирозин	19	20	21	8	21
Валин	19	23	23	26	26
Лизин	27	33	34	30	33
Молекулярная масса	47 000	48 000	48 000	50 000	50 441

Влияние на фибринолиз. Стрептокиназа в итоге своего действия активрует плазминоген (профибринолизин), способствуя его переходу в плазмин (фибринолизин). Данный эффект обусловлен влиянием стрептокиназы на проактиватор. В результате стехиометрической реакции со стрептокиназой возникает киназная активность, которая и ведет к активации плазминогена.

Химическое выделение проактиватора еще не проведено. Существует несколько точек зрения на механизм обра-

зования активатора с киназой активностью. Во всех препаратах плазминогена из крови человека в различных количествах содержится плазмин, идентичный названному проактиватору. При добавлении стрептокиназы к плазмину человека может образовываться комплекс плазмина и стрептокиназы в молекулярном соотношении 1 : 1. Комплекс получает сильную киназную активность. Таким образом, плазмин в комплексе со стрептокиназой претерпевает структурные изменения и приобретает способность активировать плазминоген.

Помимо плазмина, комплекс со стрептокиназой в молекулярном соотношении 1 : 1 может образовывать и плазминоген. Однако остается недостаточно ясным, обладает ли киназной активностью именно этот комплекс или после его возникновения происходит перестройка соединения с образованием активатора в виде описанного выше вещества плазмин-стрептокиназы.

Выяснение этого вопроса встречает методические трудности, тем более что принципиально показана возможность перехода комплекса стрептокиназа — плазминоген в комплекс стрептокиназа — плазмин, в результате чего и возникает киназная активность. Возможно также, что при образовании комплекса стрептокиназа — плазминоген в нем происходят значительные перестройки, ведущие к появлению свойств активатора.

Стрептокиназа в комплексе с плазмином и плазминогеном также может претерпевать изменения в структуре, в результате которых образуется комплекс с киназными свойствами. Ряд исследований был посвящен изучению свойств киназы или активатора, возникающего при взаимодействии плазмина из крови человека со стрептокиназой. Оказалось, что вещество имеет молекулярную массу компонентов, равную 150000, однако в концентрированных растворах происходит дальнейшее преобразование с увеличением молекулярной массы до 308000. Этот комплекс стабилен при температуре до 22°С, а при 37°С имеет обратимую диссоциацию. Подобно плазмину, активатор относят к так называемым серин-протеиназам. Он способен расщеплять эфиры, содержащие аминокислоты аргинин, лизин и гистидин. Особенно хорошо изучена кинетика расщепления лизинметилового эфира. Это свойство, так же как и действие на плазминоген, объясняют расщеплением аргинил-пептидных соединений, рассматривая активатор

как протеолитический фермент с трипсиноподобной субстратной специфичностью.

Таким образом, при взаимодействии со стрептокиназой плазмина вместо неспецифических протеолитических свойств приобретает качества высокой специфичности к активированию плазминогена. В принципе активатор имеет протеолитическую активность и по отношению к казеину, фибрину и фибриногену, однако в отличие от плазмина эта активность незначительна.

Все изложенное относится к процессам активирования плазминогена крови человека. При использовании стрептокиназы в опытах с кровью экспериментальных животных очень важно учитывать видовое различие реакции на вещество. Установлено, что, кроме плазминогена человека, стрептокиназа активирует также плазминоген собак, обезьян, кроликов, кошек, морских свинок и овец. Фибринолитическая система крупного рогатого скота, крыс, мышей и кур активируется смесью стрептокиназы с плазмой человека, с эуглобулином крови человека или человеческим плазминогеном, т. е. киназой, образующейся в реакции между стрептокиназой и человеческим плазминогеном. Плазминоген лягушек, рыб и индюков не активируется ни стрептокиназой, ни ее смесью с плазминогеном крови человека. Плохая активируемость плазминогена крови названных видов животных, по мнению многих авторов, обусловлена особенностями профермента, определенную роль играет содержание ингибиторов в крови. Содержание ингибиторов плазмина очень высоко в крови аллигаторов, морских свинок, крыс, свиней, а в крови коз, напротив, очень низко.

Markwardt и соавт. (1972) провели сравнительное исследование времени лизиса сгустка плазмы крови человека и различных видов экспериментальных животных при добавлении стрептокиназы. Оказалось, что способность стрептокиназы активировать фибринолитическую систему отдельных видов животных очень различна. Активирование фибринолиза при добавлении к плазме стрептокиназы у собак и кроликов было приблизительно таким же, как и у человека. Поэтому использование собак и кроликов в качестве подопытных животных в исследованиях стрептокиназы облегчает интерполяцию полученных данных на человека и является в этом отношении наиболее адекватным. Далее по убывающей способности активировать фибринолиз стрептокиназой идут кошки, крысы, мыши и мор-

ские свинки. В плазме свиней, баранов и крупного рогатого скота, по данным Markwardt и соавт. (1972), при добавлении стрептокиназы активирования фибринолиза не отмечено. Таким образом, вид экспериментального животного имеет большое значение в оценке активирующего действия стрептокиназы на фибринолиз.

Активность стрептокиназы определяют биологическим методом и обозначают в единицах. В частности, с этой целью употребляют термин международная (интернациональная) единица (IE), или единица Кристенсена. Одна международная единица (единица Кристенсена) соответствует такому количеству стрептокиназы, которое при температуре 35°С в течение 10 мин может растворить сгусток, приготовленный из 0,4 мл 0,25% раствора бычьего фибриногена, 0,5 мл 0,25% фракции Куна III, 0,1 мл раствора тромбина. Специфическая активность очищенной стрептокиназы составляет 400—600 ЕД/мкг. В плазме человека максимальный фибринолиз достигается при поддержании концентрации стрептокиназы в пределах 200—500 ЕД/мл.

В экспериментах на кроликах, реакция фибринолитической системы которых на стрептокиназу близка к таковой у человека, показано, что длительное внутривенное введение стрептокиназы в дозе 400 ед/кг в течение 60 мин вызывает высокую степень фибринолиза. При этом время лизиса сгустка крови и время лизиса эуглобулинового сгустка укорачивается, уровень фибриногена в крови снижается, тромбиновое время удлиняется. Повышенный фибринолиз отчетливо проявлялся на тромбоэластограммах (Markwardt e. a., 1972).

В опытах на животных показано тромболитическое действие стрептокиназы при различных экспериментальных моделях тромботического состояния. Для создания экспериментальных тромбов применяли механические, электрические и химические раздражения стенок сосудов, инъекции тромбопластических веществ. Введение стрептокиназы приводит к растворению отдельных свежих тромбов в венозных и артериальных сосудистых областях и лизису диффузных микротромбов при так называемом внутрисосудистом свертывании. Опыты проводили на кроликах, кошках и собаках, реже на крысах, морских свинках и мышах. Показателем тромболиза явился видимое, определяемое изменение тромба, данные ангиографии,

осциллографические измерения и радиоактивность меченого тромба.

В опытах на животных лизиса тромба удавалось достичь в первые два дня после его возникновения. Растворение артериального тромба происходило как при внутривенном введении стрептокиназы, так и при ее местном применении. Стрептокиназа резко снижала частоту возникновения некрозов в почках при вызванном у животных феномене Санарелли — Швартцмана, если ее применяли в период внутрисосудистого свертывания.

Опубликованы сообщения об успешном лизисе тромбозов в опытах на собаках и коронарного тромба у собак и кошек. Если стрептокиназу вводили кошкам в течение двух часов после образования тромба в ветвях коронарной артерии, удавалось предупредить развитие инфаркта и тяжелые нарушения миокарда. Если лечение стрептокиназой проводили в первые 12 ч после возникновения коронаротромбоза, величина зоны инфаркта была меньшей, чем у нелеченых животных. Назначение активатора фибринолиза через 24 ч после возникновения тромбоза в опытах на животных никакого эффекта на течение инфаркта не оказывало (Niemeier, 1970). У собак и кошек с экспериментально вызванным геморрагическим шоком фибринолитическое лечение стрептокиназой в фазе шока перед переливанием крови значительно повышало выживаемость животных (Eicke 1969).

Таким образом, эти выборочно представленные примеры свидетельствуют об эффективности стрептокиназы как лечебного средства в определенные отрезки времени после возникновения тромбозов. Данное свойство позволило использовать стрептокиназу в клипической медицине.

Фармакокинетика стрептокиназы в организме. Первые исследования судьбы стрептокиназы в организме после ее парентерального введения были проведены на животных. Непосредственно после внутривенной инъекции стрептокиназы кошкам в крови отмечена ее максимальная концентрация, которая затем уменьшалась. Через 10—20 мин после инъекции в крови находилось только 50% вещества от той концентрации, которая имела место на третьей минуте после инъекции. Кривая концентрации в крови не соответствовала простому экспоненциальному снижению. В первые 4 ч после инъекции в моче обнаружено 13% введенной стрептокиназы. Через 4 ч после инъекции ни в одном из исследованных органов (щитовидная железа,

почки, печень, легкие, селезенка, сердце, аорта, мышца) стрептокиназа не обнаружена (Rasche e. a., 1969).

В опытах на кроликах и крысах с применением меченой стрептокиназы установлено, что она после инъекции проникает через плаценту в очень незначительных количествах. В зависимости от дозы и вида экспериментального животного это количество составляло 0,1—10% (Ludwig, 1969). Большое внимание уделили фармакокинетике стрептокиназы в организме при клиническом изучении вещества. Понимание этого вопроса необходимо для успешного лечебного применения препарата. Стрептокиназа имеет белковую структуру и при приеме внутрь разрушается в желудочно-кишечном тракте и всасывается в неактивном виде. При приеме внутрь очень больших доз стрептокиназы моча исследованных лиц имела повышенную протеолитическую активность. Вероятно, произошла резорбция части принятого вещества.

Лечение стрептокиназой практически проводят только путем ее парентерального введения, особенно внутривенно. После внутривенного введения меченой стрептокиназы ее концентрация в крови значительно снижается. Через 30 мин в крови отмечено около 50% измеренной после инъекции стрептокиназной активности. Падение ^{131}I активности в крови не параллельно снижению биологического действия стрептокиназы. Кривая элиминации у людей также не соответствует простому экспоненциальному снижению. По-видимому, элиминация стрептокиназы из плазмы включает процессы с различной кинетикой.

Часть введенной внутривенно стрептокиназы в первую очередь инактивируется в результате связывания с антителами. Вследствие высокого сродства и быстрой реакции между стрептокиназой и ее антителами небольшие количества вещества с полупериодом распада 18 мин элиминируются из крови. После насыщения антистрептокиназ стрептокиназа образует с пламиногеном активатор фибринолиза. Стрептокиназа, идущая на образование активатора, элиминируется с периодом полураспада 83 мин.

Поскольку величина молекулы стрептокиназы меньше, чем альбумина, она может проникать во внесосудистые пространства. При лечении стрептокиназой ее обнаруживают в интерстициальной жидкости и лимфе. После внутривенного введения меченой стрептокиназы уже через несколько минут происходит увеличение активности в области печени. Активность, измеренная в области печени,

оказалась значительно выше, чем в области сердца и селезенки. Во второй половине беременности через питающую плаценту в кровотоки плода проникают лишь следовые количества введенной стрептокиназы, которые вызывают активирование фибринолитической системы плода (Ludwig, 1969; Pfeifer e. a., 1969).

У беременной женщины лечение стрептокиназой приводит к увеличению антистрептокиназ. Это передается и плоду. Радиоактивно меченная стрептокиназа переходит в женское молоко в незначительных количествах. В моче после инъекции меченой стрептокиназы обнаружено через 2 ч 6—7% (Pfeifer e. a., 1969), а через 4 ч — около 37% введенной радиоактивности (Rasche e. a., 1969). Считают, что в организме человека стрептокиназа разрушается и выделяется через почки в виде аминокислот и пептидов (Schwick, 1964).

Побочные действия. Экспериментальные исследования показали, что стрептокиназа имеет незначительную острую токсичность (Tadokoro e. a., 1960). ЛД₅₀ при внутривенной инъекции мышам равняется 4 789 000 ЕД/кг, а при подкожных введениях — 16 450 000 ЕД/кг. Мыши выживали при введении внутрь 18 750 000 ЕД/кг. При введении более высоких доз отмечены гистологические изменения в паренхиме печени и почек.

Помимо действия на фибринолиз, стрептокиназа обладает также антианафилактическими свойствами. В соответствующих дозах она тормозила действие гистамина на изолированный кишечник морской свинки. Под влиянием 400 ЕД/мл стрептокиназы изолированный кишечник на длительное время становился нечувствительным к гистамину. На изолированном по Лангендорфу сердце морской свинки добавление стрептокиназы предупреждало положительное инотропное действие гистамина.

В связи с тем что образующийся плазмин активирует калликреиноген плазмы, при инфузии стрептокиназы наступает освобождение кинина в плазме, и у больных наблюдается снижение артериального давления. В опытах на крысах установлено коллагенолитическое действие стрептокиназы, при этом она вызывала расщепление трипоколлагена.

При клиническом применении побочное действие высокоочищенных препаратов стрептокиназы возникает редко, если учтены противопоказания. При высокой концентрации антител к стрептокиназе могут проявляться аллерги-

ческие реакции (уртикарная сыпь, одышка, чувство озноба, диарея, приступ бронхиальной астмы и коллапс).

При более длительном лечении стрептокиназой наблюдали снижение уровня фибриногена в крови и реже факторов V и VIII. Следствием гипофибриногенемии могут быть кровотечения. В этом случае лечебный эффект оказывают ингибиторы фибринолиза. Во время лечения стрептокиназой может наступать снижение кислого α -гликопротеина, гаптоглобулина, β -А-глобулина, γ -А-глобулина, а также α_2 -макроглобулина вследствие общего протеолитического действия образующегося плазмина и его соединения с α_2 -макроглобулином.

Снижение артериального давления при введении большим стрептокиназой, особенно после быстрой инъекции начальной дозы, объясняют активированием кининообразующей системы.

Лечение стрептокиназой беременных женщин (до 18 нед беременности) не рекомендуется, поскольку может нарушиться слой фибрина трофобласта в матке, что вызовет преждевременное отторжение и выкидыш (Ludwig, 1969).

В начале или в процессе лечения иногда наблюдали случаи непереносимости в виде головной боли, болей в крестцовой области, тошноты, лихорадки. Это происходит в связи с освобождением гистамина появляющимся плазмином. Тяжелые анафилактические реакции, обусловленные реакцией типа антиген — антитело между стрептокиназой и антистрептокиназой, возникают редко. При профилактическом внутривенном применении препаратов кортизона (например, 50 мг) к началу лечения реакция непереносимости устраняется. При появлении болей и лихорадки хороший эффект оказывали анальгетические средства типа новальгина. Частота возможного побочного действия, по данным Brunswig (1974), находится в пределах 3%.

Урокиназа

Химическая структура. Активатор фибринолиза урокиназа выделена из мочи по специальной методике и в настоящее время получена в чистом кристаллическом виде. В экспериментах с меченой урокиназой показано, что почки являются местом ее синтеза и хранения (Vigorito e. a., 1965). Синтез вещества происходит в эндотелиальных клетках сосудов почки (Kwaan, Fischer, 1965).

Урокиназа обнаружена в моче человека, а также в моче кошек, крыс, кроликов, собак, хомяков. Это белок, хорошо растворимый в воде. Вещество имеет молекулярную массу, равную 53 000. White и соавт. (1966), применив метод хроматографии препарата на гидроксиплапатите при рН 6,8, получили две формы урокиназы с молекулярной массой 31 700 и 54 700. Первое вещество имело специфическую активность, равную 218 000 ЕД/мг, а второе — 93 500 ЕД/мг белка. В исследованиях с применением антиурокиназной иммуносыворотки показано, что оба варианта урокиназы идентичны по составным частям. Более высокомолекулярная часть представляет собой исходный продукт, а форма с меньшей молекулярной массой — результат частичного протеолиза следами уропепсина. Более тяжелую форму урокиназы можно также фрагментировать с помощью эндопептидаз, например трипсина, без потери активности.

После протеолитического разрушения урокиназа имеет молекулярную массу 36 000 со специфической активностью, равной 175 000 ЕД/мг белка. Низкомолекулярная форма урокиназы была получена и другими авторами. По данным М. Г. Асадуллина (1975), урокиназа имеет молекулярную массу, равную $29\,950 \pm 3000$, и является гликопротеидом.

Проведен аминокислотный анализ как высокомолекулярных, так и низкомолекулярных форм урокиназы. Обе формы имеют сходный аминокислотный состав. В табл. 7 представлены данные, полученные White и соавт. (1966) при исследовании двух различных по молекулярной массе форм урокиназы.

Молекула урокиназы состоит из простой пептидной цепи с изолейцином в качестве N-пограничной аминокислоты. Очищенная урокиназа относительно стабильна в растворе при рН от 1 до 10 и при повышении температуры до 50°С. В моче при кислой реакции урокиназа подвергается протеолитической деградации уропепсином.

Влияние на фибринолиз. Способность урокиназы повышать фибринолитическую активность крови обусловлена ее активирующим действием на плазминоген (профибринолизин), в результате чего он переходит в плазмин (фибринолизин). Этот процесс основан на расщеплении связи аргинина — валина в молекуле плазминогена. Превращение плазминогена происходит в рамках колебаний рН 5,5 — 9,0, но наивысшим оно бывает при рН 9,0. Урокиназа яв-

Таблица 7
Аминокислотный состав урокиназы

Аминокислота	Число аминокислотных остатков на молекулу	
	низкомолекулярная	высокомолекулярная
Аланин	10	20
Аргинин	14	22
Аспарагиновая кислота	19	40
Глютаминовая »	28	44
Глицин	22	41
Гистидин	10	20
Изолейцин	16	20
Лейцин	21	34
Лизин	17	31
Метионин	5	8
Фенилаланин	9	14
Пролин	16	29
Серин	22	35
Треонин	19	32
Триптофан	5	10
Тирозин	13	20
Валин	11	23
Цистеин	10	19
Молекулярная масса исследованных форм	31 500	54 700

ляется протеолитическим ферментом с аналогичной трипсину субстратной специфичностью. Ее активность тормозится диизопропилфторфосфатом.

Активность урокиназы как фермента можно определять и непосредственно по способности расщеплять какой-то субстрат. С этой целью применяют и синтетические субстраты, такие, как эфиры аргинина, N-замещенные эфиры лизина, p-нитрофениловые эфиры и др. Для определения урокиназы в биологическом материале применяют иммунологические и радиологические методы.

Суммарную активность препарата обозначают в биологических единицах. Различные авторы определяют их неодинаковыми методами. Одним из обозначений единиц является предложенное Ploug и Kjeldgaard (1957) определение «единица Плауга» (P. E.). Есть и другие, например СТА-единица (от слов «Committee on Thrombolytic

Agents») Национального кардиологического института (Johnson e. a., 1969).

Одна СТА-ед соответствует тому количеству урокиназы, которое вызывает полный лизис сгустка фибрина с постоянным содержанием плазминогена в стандартных условиях в течение 10 мин. У человека установлена специфическая активность урокиназы, равная 104 000 СТА-ед на 1 мг белка. В 1 мл мочи человека содержится около 10 СТА-ед урокиназы (Ploug, Kjeldgaard, 1957).

Поскольку в различных публикациях приводятся единицы активности урокиназы, установленные собственными методами, Markwardt и соавт. (1972) приводят их количественное соотношение. Согласно пересчетам авторов, 100 СТА-ед активности урокиназы соответствуют 1200 Sterling-Winthrop ед, 200 Abbott ед, 74 Ploug ед, 7,4 ед по Guest и Selander и 0,74 ед по von Kaulla.

В опытах на животных урокиназа показывает определенную видовую специфичность. Она в большей степени влияет на плазминоген того вида животного, от которого получена. Фибринолитическое действие урокиназы, полученной из мочи человека, показано в условиях *in vivo* на собаках, кошках, крысах и кроликах.

Для хорошего активирования плазминогена требовались большие дозы.

При экспериментальном тромбозе сосудов легких применение урокиназы вызывало лизис тромба у 95% животных при «возрасте» тромба до 1 нед и у 72% животных с тромбом, «возраст» которого достигал 2 нед (Genton, Wolf, 1967). Урокиназа вызывала растворение венозных и артериальных экспериментальных тромбов (Г. В. Андреевко, Е. И. Чазов, 1964).

При изучении тромболитического действия урокиназы отмечено, что она в состоянии проникать внутрь тромба и активировать там плазминоген, адсорбированный на фибрине. Степень лизиса сгустка во многом зависит от содержания фибрина и плазминогена внутри тромба. Наряду с этим лизис идет и с наружной поверхности тромба, и он также зависит от содержания плазминогена и фибриногена. Таким образом, тромболит под влиянием урокиназы представляет собой комплексный процесс, в котором играет роль как экзогенный, так и эндогенный лизис нитей фибрина.

В определенных границах повышение концентрации урокиназы увеличивает лизис тромба, но очень высокие

концентрации урокиназы тормозят этот процесс. Механизм этого явления выяснен еще недостаточно.

Фармакокинетика урокиназы в организме. В опытах на животных установлено, что при внутривенном введении ^{125}J -меченой урокиназы крысам через 15 мин устанавливается равновесие концентраций между кровью и тканями. В этот период 50% активности введенной урокиназы найдено в печени и почках, а в течение 4 ч активность падала ниже 5%. На основании скорости снижения так называемый период биологического полураспада определен в 2 мин (Woodard *et al.*, 1970). Увеличенное выделение урокиназы с мочой наблюдали после введения гомологичных препаратов урокиназы. У собак в течение 24 ч с мочой выделялось 25% введенной меченой ^{75}Se -урокиназы.

У людей после внутривенного введения урокиназа быстро исчезает из плазмы. Полупериод биологического распада в зависимости от метода определения колеблется в интервале $11 \pm 5,8 - 15 \pm 7,5$ мин (Fletcher *et al.*, 1965). Определенное количество введенной внутривенно урокиназы адсорбируют эритроциты, 2—5% введенного количества выделяется с мочой и еще больше — с желчью.

В плазме и сыворотке крови урокиназа связывается с другими белками без потери активности. Этот комплекс урокиназа-сывороточный белок определен как α_2 -глобулин и реагирует с антисывороткой.

Побочные действия. При передозировке урокиназы или повышенной реакции на ее введение описаны случаи кровотечения в местах инъекции, из мелких ран, а также гематурия. Фармакологические свойства урокиназы изучены еще недостаточно. Введение урокиназы в кровяное русло не оказывает заметного действия на концентрацию II, V и VII факторов свертывания, не нарушает образования тромбопластина. Отмечены случаи повышения свертываемости крови под влиянием урокиназы (Г. В. Андреев, 1967). Эритроциты крови способны адсорбировать урокиназу и тем самым защищать от действия ингибиторов плазмы. Такие осложнения, как лихорадка, озноб, крапивница и боли, во время лечения урокиназой наблюдались крайне редко.

Причиной некоторых побочных действий вначале могло быть освобождение плазмакининов. Описаны и единичные случаи кровоточивости.

Синтетические фибринолитические средства

Рассмотренные выше активаторы фибринолиза имеют белковую структуру и могут применяться только парентерально, а стрептокиназа вызывает образование антител, что в определенной степени ограничивает их применение. Исследователи уделяют самое пристальное внимание поискам и изучению синтетических фибринолитических средств. Принципиально возможно найти в ряду синтетических, большей частью низкомолекулярных, веществ соединения, повышающие фибринолитическую активность крови (А. Я. Ивлева, С. И. Золотухин, 1971).

Механизм и схема фибринолиза позволяют воздействовать на данный процесс на различных этапах. В связи с этим Heimburger и Schwick (1975) в первую очередь выделяют вещества, способные растворять фибрин. Подобные вещества обнаружили von Kaulla (1970), Bruhn (1975). Heimburger и Schwick (1975), применяя иммуноэлектрофоретический метод, установили подобные свойства у 2-гидрокси-3-циклогексил-бензоата натрия.

По механизму действия синтетические активаторы фибринолиза также условно делят на две группы. Вещества первой группы действуют непосредственно на определенные белки плазмы крови, благодаря чему и активируют фибринолитическую систему. Ко второй группе относятся соединения, которые действуют в организме путем освобождения активаторов фибринолиза и поэтому считаются фибринолитическими средствами непрямого действия. Ниже представлены краткие сведения об этих двух группах синтетических фибринолитических средств.

Синтетические фибринолитические средства прямого действия. Опубликованы результаты систематических исследований синтетических веществ различной химической структуры по их влиянию на фибринолиз. Фундаментальные исследования в этом направлении принадлежат von Kaulla (1969, 1970, 1975). Этому предшествовали наблюдения о том, что такие органические соединения, как хлороформ, ацетон, этилуретан, хорошо известные по другим свойствам, при действии на плазму крови *in vitro* могут вызывать фибринолиз. В последующем выявились определенные закономерности в связи химической структуры с действием.

В экспериментальных исследованиях применяли различные методы, в большинстве которых предусмотрено

наблюдение за динамикой образования и последующего лизиса сгустка крови в контроле и под действием последующих веществ. Различные авторы исследовали следующие группы веществ: производные органических (бензойная, салициловая, резорциловая, антралиловая, пидолилуксусная, фталаминовая, нафталинкарбоновая, фенилуксусная, тиофенкарбоновая) кислот, моноидов маленовой кислоты, биарилкарбоксилатов, бигуанидов, изохиноидериватов, тетраметилпиперидина, производных бензамидина, стероидного кольца (Markwardt e. a., 1972), нестероидных противовоспалительных средств (Koubal e. a., 1975; Serelak e. a., 1975).

Из числа изученных веществ некоторые показали фибринолитическое действие при использовании их в концентрациях до 10^{-2} — 10^{-3} М. В меньших концентрациях описанным эффектом они не обладали. Наиболее активными оказались флюфенаминовая кислота, 3-(*p*-изопропилбензил)-салициловая кислота, 3-5-дидодсалициловая кислота, 3-(1, 1, 3, 3-тетраметилбутил)-салициловая кислота и метилен-ди- β -гидроксинафталинкарбоновая кислота.

Среди исследованных противовоспалительных веществ более активными оказались пидометацин и фенилбутазон. Большое число исследований было посвящено механизму действия синтетических активаторов фибринолиза. Установлено, что эти вещества действуют только в плазме и не влияют на сгусток фибрина в водном растворе.

Дополнительные исследования привели к предположению, что действие синтетических фибринолитических веществ основано на выключении плазматических ингибиторов. Удалось наблюдать инактивирование антиактиваторов, а также антиплазмина, особенно α_2 -макроглобулина. В результате этого угнетения природных тормозящих веществ может повышаться фибринолитическая активность плазмы (Kaulla, 1969).

Фибринолитическое действие синтетических веществ зависит от степени их связи с белками плазмы (Kaulla, 1975). Исследования с мечеными соединениями показали, что они преимущественно связываются с глобулинами. Действие синтетических органических веществ оказалось неспецифичным. Они могут тормозить активность других ферментов крови (Kaulla, 1975), протеолитических ферментов, например трипсина, химотрипсина, калликрейна и тромбина (Gryglewski, 1970). В результате сопоставления химической структуры изученных веществ с их фиб-

ринолитической активностью установлены некоторые закономерности.

У монозамещенного бензольного кольца для повышения фибринолитического действия имеют значение вид и положение второго замещения, степень насыщенности гидрофильной боковой цепи. У галогенопроизводных йод в пароположении обеспечивает наибольшее повышение активности. На примере пара-хлорфенилпропионовой кислоты показано, что фибринолитическое действие возрастает при введении двойной и тройной связей в остаток пропионовой кислоты. У производных салициловой кислоты активность возрастает с увеличением асимметрии замещения. Двойное замещение еще больше повышает активность. Действие вещества улучшается при введении гидроксильной группы в 6-е положение. Активность 3-бензилсалициловой кислоты удваивается при введении гидроксила в 6-е положение. Из фенолпроизводных антрапиловой кислоты самой активной оказалась флуфенаминовая кислота.

Для фибринолитического действия веществ большое значение имеет расстояние между гидрофильным и гидрофобным центрами молекулы. Хотя изучение синтетических фибринолитических веществ прямого действия находится еще в начальных стадиях, их эффект уже показан и *in vivo* (Gryglewski, 1970). В частности, *in vivo* проявляли свое фибринолитическое действие 5-(2-хлорбензол-окси)-салициловая кислота, 2-гидрокси-5-(2-метилтриазол-4-ил)-бензойная кислота и α -(*m*-метоксифенилокси)-*m*-толуоловая кислота. Эти вещества при внутривенном введении в дозе 10 мг/кг и введении внутрь в дозе 100 мг/кг крысам вызывали укорочение времени лизиса эуглобулинового сгустка.

В клинике и экспериментах установлено активизирующее действие на фибринолиз у аспирина (А. А. Айзенберг, А. И. Грицюк, 1965; А. И. Грицюк, 1967, 1969; М. А. Карабасова, 1975, и др.). В литературе опубликованы сообщения о повышении фибринолитической активности крови при введении больным и другим лекарственных веществ. Многие из них противоречивы, что не позволяет прийти к определенному заключению. Активно действующая *in vitro* флуфенаминовая кислота в организме оказалась неактивной.

Синтетические фибринолитические средства непрямого действия. В противоположность рассмотренным выше веществам, которые непосредственно активировали фибри-

политическую систему, многие синтетические вещества из различных классов лекарственных препаратов активируют фибринолиз непрямым методом путем освобождения активаторов плазминогена из стенки сосуда или лейкоцитов. Эти активаторы фибринолиза действуют только в организме, эффект их слабее, чем у стрептокиназы и урокиназы. При повторном применении веществ он увеличивается.

Непрямое активирование фибринолиза ранее было обнаружено у адреналина (В. С. Смоленский и др., 1974) и других адренергических веществ. Какие-либо параллели между влиянием адреналина на метаболизм и его действием на фибринолиз выявить не удалось. Фибринолитическое действие вещества было объяснено прямым влиянием на сосуды. Различия между действием на α - и β -адренорецепторы не принимали во внимание.

Способность активировать фибринолиз была установлена также у ацетилхолина и других холинергических веществ. Атропин подавлял это действие, но отдельно примененный атропин не вызывал понижения фибринолиза. Это навело на мысль, что действие названных веществ на сосуды и фибринолиз реализуется через вегетативную нервную систему. Активирующее влияние на фибринолиз выявлено и у некоторых других сосудорасширяющих веществ, в частности у никотиновой кислоты и ее производных (С. И. Чекалина, 1966; К. М. Лакин и др., 1966; П. Никола и др., 1967; Е. В. Шаповалова, 1967; А. И. Грицюк, 1969; В. П. Балуда и др., 1974; В. С. Смоленский и др., 1974; Е. К. Богомолова и др., 1975; Л. М. Данилова, 1975, и др.).

Вероятно, активирующее влияние на фибринолиз у сосудорасширяющих веществ обусловлено тем, что под их действием из сосудистой стенки выделяются в кровь активаторы плазминогена. Следствием этого и является повышение фибринолиза. Усиление фибринолиза происходит и под влиянием витамина Е. Позднее активирующее действие на фибринолиз было отмечено и у веществ, вызывающих освобождение гистамина. Антигистаминные средства снимали их фибринолитическое действие. В качестве либераторов гистамина были применены и изучены морфин, курарин, атропин, апоморфин, твин-20, декстран, соединение 48/50, серотонин, тирамин, фенилэтиламин, амфетамин, ацетилхолин, адреналин и левартеренол.

Активирующее действие на фибринолиз других веществ (антидиабетические средства, стероидные гормоны,

витамины А, хлорбутамид, парааминобензойная кислота и др.) остается пока неясным (В. С. Смоленский и др., 1974). Введение пирогенных бактериальных липополисахаридов может вызывать повышение фибринолиза (Deutsch, 1960). В этом случае повышение фибринолитической активности обусловлено изменением клеточной проницаемости и поступлением из клеток, особенно лейкоцитов, в кровь тканевых активаторов фибринолиза. Markwardt и соавт. (1972) представили сводные данные различных авторов о фармакологических веществах, вызывающих в организме человека не прямое активирование фибринолиза.

В качестве синтетических активаторов фибринолиза непрямого действия из всего изученного ряда соединений в клинической медицине применяются лишь отдельные препараты, а именно те, у которых нет или мало выражены нежелательные для данного больного побочные влияния. К ним относятся препараты пирогенов и производные пикотиновой кислоты.

Из препаратов пирогенов применяется пирексал, являющийся очищенным липополисахаридом, изолированным из эндотоксина *Salmonella abortus equi* (А. В. Сорокин, 1965; Westral, Lüderitz, 1954). Это вещество при внутривенном введении в дозах 1—10 мг/кг у людей вызывает резкий подъем температуры, лимфопению, эозинопению, повышение проницаемости сосудов, повышение обмена веществ, некоторое повышение свертываемости крови. После введения пирексала в дозе 0,2 мкг отмечают озноб в течение 30 мин, повышение температуры до 38,5°С в течение 4—5 ч и активирование фибринолиза в течение 4—5 ч. Фибринолитическая активность крови значительно повышается через 1 ч, достигая максимума через 2 ч, и практически нормализуется через 3—4 ч после инъекции. Повышение фибринолитической активности крови в отдельных случаях было настолько сильным, что пробы крови в течение нескольких часов лизировали *in vitro* искусственно образованный сгусток. В крови снижалась концентрация плазминогена и повышалась активность антиплазмина (Г. В. Андреевко, 1967). К препаратам пирогенов относятся также респлант, выпущенный фирмой Schwabe (Perlick, 1964).

Схемы лечебного применения пирогенных препаратов разнообразны. Stamm (1962) опубликовал результаты терапевтического применения у большого числа больных

тромбозом. Внутривенное введение в течение 2—6 дней по 0,2 мг пирексала дало эффект в 85% случаев, больший успех был у больных тромбозами поверхностных вен. По данным Deutsch (1960), пирексал в дозе 0,5 мг почти всегда обеспечивает фибринолитический эффект. Действие начиналось через 1 ч и проходило через 3 ч.

Иной метод применения и дозирования пирогенов для лечения слабых больных предложил Menenghini (1958). Доворам вводят 0,35 мг пирексала и на максимуме подъема температуры берут кровь. Цитратную кровь таких доноров 100—500 мл вводили больным коронарным тромбозом, инфарктом и эмболией легких. С помощью жаропонижающих веществ в принципе можно снизить температуру, не устраняя фибринолиза.

Сильная пирогенная реакция остается нежелательным побочным действием пирогенных аминов бактериального происхождения. В связи с этим начали изучение липополисахаридов из растений. Препараты монополисахаридов, полученные из растений, в частности из листьев подсолнечника, активируют фибринолитическую активность крови животных (Г. В. Андреевко, 1967). Опубликованы сообщения о применении соединений никотиновой кислоты при острых тромбоэмболических заболеваниях. По данным Nicola и соавт. (1966), препараты никотиновой кислоты вызывают расширение сосудов, что способствует выходу в кровь из сосудов тканевых активаторов. В отличие от стрептокиназы и урокиназы никотиновая кислота и ее производные оказывают лишь незначительный тромболитический эффект, который недостаточен для полного растворения сгустка внутри сосуда.

Опубликованы сообщения о новом синтетическом активаторе фибринолиза непрямого действия визобрина, который в отличие от соединений никотиновой кислоты не обладает вазоактивным действием (Schog e. a., 1970). По химической структуре это соединение является 1,1-тетраметил-бис-(1,2,3-тетрагидро-6,7-диметоксинахинолин) мезо-изомером. У людей после внутривенного введения 0,5 мг/кг этого вещества наступает укорочение времени лизиса эуглобулинового сгустка на 50% (Ambrus e. a., 1970). Соединение относительно медленно удаляется из крови и около 1,4—7,9% введенного вещества выделяется в неизменном виде. Первые клинические испытания показали, что у больных тромбофлебитом, легочной эмболией и закупоркой полых вен лечение визобрином было успешным.

II. ФИБРИНОЛИТИЧЕСКИ ДЕЙСТВУЮЩИЕ ФЕРМЕНТЫ

В эту группу входят вещества, способные при прямом воздействии вызывать растворение сгустка крови. По своему действию они являются протеолитическими ферментами, в большей или меньшей степени действующими фибринолитически. Одним из наиболее известных является специально приготовленный очищенный препарат плазмина (фибринолизин) для внутрисосудистого введения. В эту же группу входят препараты и других протеолитических ферментов. Их влияние наряду с фибрином распространяется и на другие белки.

Плазмин (фибринолизин)

Фибринолитический фермент плазмин (фибринолизин) по химической структуре является глобулином. Сведения о молекулярной массе плазмина различны, по данным отдельных авторов, она колеблется от 75 400 до 120 000.

Молекула плазминогена состоит из двух аминокислотных цепочек, соединенных между собой ковалентными связями с помощью дисульфидных мостиков. У плазмина обнаружены две N-пограничные аминокислоты — лизин и валин и две C-пограничные аминокислоты — аргинин и аспарагин. Каталитический центр плазмина находится полностью в одной из этих цепочек, а именно в более легкой из двух. Эта более легкая цепочка имеет такую же величину, аминокислотный состав и распределение аминокислот, как у трипсина и химотрипсина. Поэтому плазмин относят к тому же виду протеиназ, что и трипсин и химотрипсин, т. е. к так называемым серин-протеиназам (Markwardt e. a., 1972).

По физиологическим и фармакологическим свойствам плазмин, полученный из плазминогена, можно определить как протеолитический фермент, расщепляющий нерастворимый фибрин на водорастворимые продукты. Биохимический механизм растворения фибрина изучен еще недостаточно. Известно, что плазмин влияет на такие пептидные связи, гидролиз которых ведет к быстрому разделению молекулы фибрина на растворимые части. Действие плазмина не ограничивается только фибрином, плазмин разрушает пептидные связи практически всех белковых веществ (фибриноген, казеин, глюкагон, желатин, β -лакто-

глобулин, азоколл, гормоны роста, факторы свертывания крови, некоторые компоненты сывороточного комплемента) (Stamm, 1962).

До сих пор нет единого мнения, имеет ли плазмин в отличие от других протеолитических ферментов особую специфичность к фибриногену. В очищенных системах плазмин (фибринолизин) влияет с одинаковой скоростью на фибриноген и фибрин, в неочищенных системах преобладает фибринолитическое действие.

В связи с тем что активность плазмина тормозится дегидропропилфторфосфатом и другими фосфорорганическими соединениями, его относят к так называемым серин-протеиназам. Каталитическое действие подобных ферментов-протеиназ проявляется при помощи особо реактивного остатка серина. К протеолитическим ферментам этого типа относят также трипсин, химотрипсин, тромбин, калликрен и эластазу. Фермент плазмин имеет много общего с трипсином. У обоих веществ структурно аналогичны субстратсвязывающие центры. Плазмин так же, как и трипсин, вызывает гидролиз пептидных соединений аргинина и лизина, кроме того, эфиров этих кислот, а также их р-нитроангидридов, β -нафтиламидов и эфиров гистидина. Оба фермента могут тормозиться низкомолекулярными, подобными субстрату ингибиторами. Однако между ферментами есть существенная разница. Молекулярная масса трипсина равна 24 000, а у плазмина она гораздо больше. Трипсин, кроме того, расщепляет белковый субстрат в крупной массе.

Многие авторы пришли к заключению, что плазмин, будучи протеолитическим ферментом, вызывает распад молекулы фибриногена и фибрина на крупные фрагменты. Мнения о конкретной величине образующихся фрагментов разноречивы. Под влиянием плазмина молекула фибриногена и фибрина распадается на довольно крупные части с молекулярной массой до 100 000. Фибрин растворяется, а образовавшиеся фрагменты теряют способность свертываться под влиянием тромбина. Под влиянием плазмина в молекулах фибриногена и фибрина происходит разрушение аргинил-глициновых связей.

Для измерения активности плазмина часто применяют казеиновые единицы. Одной казеиновой единице соответствует то количество плазмина, которое освобождает из 4% раствора казеина в фосфатном буфере рН 7,5 и температуре 35° С в течение 1 ч 450 мкг растворимого в три-

хлоруксусной кислоте тирозина. Существуют и другие методы определения и обозначения активности плазмина. Установлено, что количество плазмина, которое может образоваться из 1 мл плазмы крови человека, соответствует суммарной активности в 3—4 казенные единицы.

Введение плазмина в медицинскую практику в качестве тромболитического средства обусловило его способность полностью растворять, лизировать экспериментальные тромбы у различных животных, а именно в ушной вене кроликов, бедренной артерии и вене кроликов, собак, кошек и обезьян. Многие исследователи, в частности Dewar и соавт. (1963), вводили плазмин собакам с экспериментальными тромбами в коронарных сосудах. Через 3—7 ч наступило полное рассасывание тромбов у половины животных и уменьшение на 60% у другой половины. У контрольных животных даже через 15 ч размеры тромбов уменьшались только на 20%. Лизис экспериментальных тромбов в сосудах мозга животных под влиянием плазмина наблюдали Meyer и соавт. (1963).

С 60-х годов плазмин широко применяют в клинике для лечения больных тромбоэмболическими заболеваниями (тромбофлебит, периферическая окклюзия сосудов, тромбоз сосудов мозга, эмболия легких, ишемическая болезнь миокарда, перемежающаяся хромота, тромбозы сосудов глаза и др.). Опубликованы сообщения о применении крайне различных препаратов плазмина (полученного путем активирования плазминогена крови стрептокиназой, урокиназой, трипсином, хлороформом и др.), различным было и обозначение активности. В последующем применение этих препаратов плазмина значительно сократилось, однако их рекомендуют при ретромбозах в тех случаях, когда кровь бедна плазминогеном после лечения стрептокиназой (Schmutzler, Koller, 1965; J. Jürgens, 1967).

Скандинавские авторы получили препарат плазмина из крови свиней (из очищенного плазминогена при активировании трипсином). У больных препарат наряду с тромбозом вызывал повышение свертываемости крови, лейкоцитоз и тромбоцитоз, поэтому было рекомендовано комбинированное применение плазмина с гепарином.

В лаборатории Б. А. Кудряшова (Московский Государственный Университет) Г. В. Андреев (1961) получила препарат фибринолизина путем активирования плазминогена (фракции III) плацентарной крови небольшими дозами трипсина. Он представляет собой белый пушистый

гигроскопический порошок, легко растворимый в изотоническом растворе хлорида натрия. Активность его определяют биологически по способности вызывать лизис свежего стандартного фибринового сгустка и выражают в единицах действия.

Препарат изучен в эксперименте (Е. И. Чазов, Г. В. Андреевко, 1961, 1962; Г. В. Андреевко, 1963, 1967) и установлено, что у подопытных животных вещество активно повышает фибринолитическую активность крови, особенно на моделях претромботических состояний. Одновременно отмечено некоторое повышение свертываемости крови, что требует назначения препарата совместно с антикоагулянтом гепарином. По мнению Б. А. Кудряшова, фибринолизин является физиологическим компонентом естественной фибринолитической системы в организме.

Фибринолизин изучали в качестве лечебного средства при экспериментальном тромбозе (Г. В. Андреевко, Е. И. Чазов, 1962; Н. А. Мазур и др., 1967). В опытах на кроликах тромбоз воспроизводили в краевой вене уха введением подогретого до 37°C раствора тромбина в изолированный специальными мягкими зажимами или палочкой лигатур участок сосуда длиной 2,5 см. Экспериментальные тромбы воспроизводили с обеих сторон, на одном ухе через некоторое время, определяющее давность существования тромба, зажимы или лигатуру снимали, а в вену второго уха вводили фибринолизин в объеме 10 мл/кг активностью 150 ЕД/кг либо дробными дозами, либо капельно. Части животных фибринолизин вводили в течение 30—45 мин через 2—2 $\frac{1}{2}$ ч после возникновения тромбоза. По окончании опыта участки исследуемых сосудов вырезали и подвергали гистологическому исследованию.

Просвет сосуда, подвергшегося лечению, оказался полностью проходимым, произошел лизис тромба. В контрольных «нелеченых» сосудах тромб сохранялся. Растворение тромба, хотя и не у всех животных, происходило при введении фибринолизина через 6—7 ч после возникновения тромба.

Фибринолизин оказал эффективное тромболизирующее действие при экспериментальном коронарном тромбозе. Эти наблюдения проведены на собаках. Для создания тромба под барбиталовым наркозом в условиях управляемого искусственного дыхания вскрывали грудную клетку и перикард. В переднюю левую нисходящую артерию

шприцем со специальной иглой вводили 0,5 мл подогретого до 37°C раствора тромбина активностью 5—6 ЕД/мл. Во время введения и ближайшие 7—10 мин сосуды выше места укола прижимали. Через различные промежутки времени проводили контроль, который подтвердил возникновение тромба. Применение фибринолизина в суммарной дозе 7500 ЕД/кг вызывало полное растворение тромба.

Благоприятное влияние фибринолизина установлено также при экспериментальном тромбозе коронарных сосудов кроликов, вызванном одновременно введением 0,25 мл питуитрина и 4 мл тромбина на фоне предварительного (2½ мес) назначения холестерина. Эффект был отчетливее при более раннем введении вещества.

В опытах на обезьянах животные в течение 6 мес получали холестерин в дозе 0,2 г/кг. Тромбоз коронарных сосудов вызывали внутривенным введением 6 мл раствора тромбина с активностью 18 с и 0,5 мл питуитрина. Проводили электрокардиографический контроль за деятельностью сердца. Внутривенное введение фибринолизина в суммарной дозе 4500 ед. способствовало нормализации сердечной деятельности.

В опытах на белых крысах и кроликах было показано хорошее профилактическое действие комбинированного введения фибринолизина с гепарином при предтромботическом состоянии, вызванном назначением экспериментальной жировой диеты по Вильграну и последующим введением различных доз тромбина. Многие экспериментальные исследования показали высокую фибринолитическую активность и низкую токсичность отечественного препарата фибринолизина. Это позволило Фармакологическому комитету Министерства здравоохранения СССР разрешить его клинические исследования.

Трипсин и другие ферментные препараты

Трипсин и некоторые другие протеолитические ферменты также могут вызывать лизис нерастворимого фибрина. Парентеральное введение подобных неспецифических протеаз может быть сопряжено с целым рядом осложнений. В малых дозах трипсин может повышать свертываемость крови, что объясняют активированием протромбина. В больших дозах трипсин делает кровь практически несвертывающейся, что обусловлено его протеолитическим разрушением фибриногена. Активирование гемокоагуляции при поступлении трипсина в кровоток и связанное с

этим внутрисосудистое свертывание являются опаснейшим побочным действием фермента (Landmann e. a., 1969).

Несмотря на эти нежелательные стороны действия, трипсин применяли для лечения тромбозов как в экспериментах, так и в клинике (Н. А. Новосад, 1967). Для устранения действия на свертываемость крови дополнительно вводили гепарин. В нашей стране в 1963—1965 гг. в Ленинградском институте переливания крови Л. Г. Богомолова и соавт. (1966) разработали производственный метод получения препарата, названного тромболитином. Он представляет собой комплекс трипсина с гепарином. Б. А. Кудряшов (1975) показал, что трипсин и гепарин образуют комплекс, обладающий более высокими антикоагулянтными свойствами, чем один гепарин. Одновременно этот комплекс обладает тромболитической активностью. Тромболитин содержит трипсин и гепарин в соотношении 6 : 1. Это белый или белый с желтоватым оттенком аморфный порошок. Он легко растворим в воде, в изотоническом растворе хлорида натрия, в растворе новокаина. При нагревании выше 50° С препарат инактивируется. Тромболитин обладает фибринолитическими и антикоагулянтными свойствами.

Его разрешено применять внутривенно и внутримышечно. Для внутривенного введения содержимое флакона (0,1 г) растворяют в 20 мл изотонического раствора хлорида натрия, а для внутримышечного введения — в 10 мл 2% раствора новокаина. Раствор тромболитина вводят внутривенно медленно, в течение 3—5 мин. Обычная доза составляет 0,1 г три раза в сутки, курс лечения продолжается 5—7 дней, при необходимости может быть продлен до 2 нед. Вещество применяется совместно с антикоагулянтами. По окончании курса лечения тромболитином рекомендуют вводить гепарин в течение 2—3 дней по 10 000—20 000 ЕД в день с постепенным переходом на применение антикоагулянтов непрямого действия. По наступлении эффекта последних гепарин отменяют (М. Д. Машковский, 1972).

После введения тромболитина возможно ощущение тепла и покраснение кожи, некоторое снижение артериального давления. При передозировке вещества в первые 2—3 часа после введения возможна кровоточивость. Лечение проводят под контролем состояния свертываемости крови, фибринолитической активности крови, концентрации фиб-

риногена. В связи с широким спектром действия фермента целесообразно определять и другие белки плазмы крови. Препарат противопоказан при кровотечениях, связанных с повышенным фибринолизом, при язвенной болезни в стадии обострения, при геморрагических диатезах. Вещество выпускают в герметически закупоренных флаконах по 0,05 и 0,1 г (50 и 100 мг), которое хранят в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 20° С.

Из данных литературы следует, что фибринолитическое действие трипсина и других подобных протеаз лучше использовать для наружного, локального и регионального применения. Для внутрисосудистого введения больше подходит химотрипсин, который в отличие от трипсина не вызывает активирования протромбина и поэтому не индуцирует внутрисосудистое свертывание. Это позволило применить его в качестве антитромботического средства в эксперименте и клинике. У химотрипсина отмечены побочные действия, присущие протеолитическим ферментам (наряду с фибриногеном разрушаются другие факторы свертывания крови). Побочное действие трипсина на кровь значительно уменьшалось при комбинированном применении с гепарином (А. А. Леонтьева-Тюкина, В. Г. Сидоркин, 1975).

Фермент тромбина наряду со специфическим свертывающим действием способен частично активировать фибринолиз. Путем ацетилирования удается получить так называемый эстеразный, или Е-тромбин (Landabaru, Seegers, 1959). Он теряет свое свертывающее действие и сохраняет эстеро- и фибринолитическое влияние. Его пытались применить в качестве фибринолитического препарата, однако прямого действия установить не удалось. По косвенным данным, вслед за внутрисосудистым свертыванием наступает вторичный фибринолиз (Markwardt e. a., 1972).

Протеазы из грибов

После первых сообщений Stefanini и Marin (1958) о способности экстрактов из 60 различных видов непатогенных грибов вызывать фибринолиз было проведено большое число исследований, направленных на поиск фибринолитически активных протеаз из грибов и бактерий. Результаты проведенных наблюдений сообщены в многочисленных публикациях (Б. А. Кудряшов и др., 1963;

Н. С. Егоров и др., 1965, 1975; А. А. Имшенецкий и др., 1965; Г. В. Андреевко и др., 1966; А. А. Имшенецкий, С. З. Бродская, 1969; Н. С. Егоров, В. И. Ушакова, 1970; Shimi, Kelada, 1965; Roschlau, Ives, 1974, и др.).

Более подробно изучены протеазы из *Aspergillus oryzae* (протеаза I, аспергиллин O, CA, брицаза), а также из *Aspergillus ochraceus* (Klöcking e. a, 1974; Markwardt, 1974; Töpfer, Pische, 1974; Roschlau, Ives, 1974, и др.). Препараты этих протеаз апробированы не только в эксперименте, но и в клинике ((Jürgens, 1967; Bieselt e. a., 1974; Frisch, 1974; Nicola e. a., 1974, Svärd, 1974; Vogel e. a., 1974, и др.).

Протеаза, выделенная из *Aspergillus oryzae*, имеет молекулярную массу, равную $22\,000 \pm 400$. Вещество содержит в себе все аминокислоты, кроме цистина и цистеина. Ivas и Tosoni (1967) установили следующее количественное соотношение аминокислот в данной протеазе, показанное в табл. 8.

Таблица 8

Аминокислотный состав протеазы из *Aspergillus oryzae*

Аминокислота	Число остатков аминокислоты на молекулу
Аланин	27
Аргинин	3
Аспарагиновая кислота	23
Глютаминовая »	13
Глицин	21
Гистидин	5
Изолейцин	11
Лейцин	11
Лизин	15
Метловин	2
Фенилаланин	5
Пролин	5
Серин	21
Треонин	13
Триптофан	2
Тирозин	6
Валин	17

Помимо фибрина, протеазы расщепляют желатин, гемоглобин, казеин, N-замещенные эфиры аргинина. Препарат протеазы, полученный из *Aspergillus ochraceus*, проявляет аналогичные свойства. Он расщепляет казеин,

желатин, фибрин. Поскольку фибринолитические и казеинолитические свойства этих протеаз теряются под воздействием диизопропилфторфосфата, их относят к так называемым серино-протеиназам.

Препарат, полученный Horace и Stefanini (1959), был назван аспергиллином. Он оказался малотоксичным при введении экспериментальным животным. При внутривенной инъекции кроликам ЛД₅₀ превышала 250 мг/кг. Вещество не обладало антигенными свойствами. Повышение фибринолитической активности крови после введения аспергиллина было максимальным через 1 ч, снижалось через 2 ч и полностью исчезало через 4 ч.

В нашей стране Г. В. Андреевко и соавт. провели углубленное изучение фибринолитической активности аспергиллина, выделенного Н. С. Егоровым и Н. М. Лавдау из грибов *Aspergillus* (Г. В. Андреевко, 1967). Полученный препарат представлял собой белый, ворсистый, очень гигроскопичный порошок, легко растворимый в воде и изотоническом растворе. При внутривенном введении вещества в дозе 10 мг белым крысам через 15 и 60 мин отмечено резкое повышение концентрации фибринолизина и умеренное снижение концентрации фибриногена в крови. Протеазы из грибов способны растворять экспериментальные внутрисосудистые тромбы, а также тромбы в аппаратах экстракорпорального кровообращения.

Влияние протеаз из грибов на фибринолиз, как правило, основано не на их способности активировать фибринолиз, а на прямом действии на фибрин (Klöcking e. a., 1974; Markwardt, 1974). Однако Т. Н. Серебрякова и соавт. (1975) выделили из культуральной жидкости несовершенного гриба *Trichothecium roseum* L. протеолитический фермент трихолизин, который, кроме прямого фибринолитического действия, способен активировать плазминоген. Протеолитическое действие названных ферментов не ограничивается только фибрином, а распространяется также на фибриноген, поэтому при внутривенном введении протеаз наступает гипофибриногенемия, разрушение других факторов свертывания и снижение числа тромбоцитов. При концентрации этих ферментов 0,2 мг/мл в крови наступает растворение фибрина и разрушение фибриногена, а активность других факторов свертывания крови и число тромбоцитов не меняются (Markwardt e. a., 1972). В высоких концентрациях протеаза, выделенная из *Aspergillus oguzae*, инактивирует протромбин.

В отличие от таких протеолитических ферментов, как трипсин, протеазы меньше способствуют свертыванию крови. В связи с этим опасность внутрисосудистого свертывания при использовании протеаз из грибов значительно меньше. Организм экспериментальных животных компенсирует внутривенное введение протеаз из грибов до определенных пределов. Изменений в свертываемости крови не отмечено. После превышения пороговых доз наступает увеличение протеолитической активности в плазме, снижение концентрации фибриногена, удлинение времени свертывания крови. Оптимальную дозу протеаз находят по тесту резистентности к протеазам. Тромболитическое действие данных веществ многократно показано в опытах на животных.

При внутривенном введении протеазы вызывали частичное или полное растворение экспериментального тромба в «возрасте» до 48 ч. У собак тромб давностью до 24 ч также подвергался полному или частичному растворению под влиянием протеаз. Артериальные тромбы лучше поддавались лечению. Во всех случаях воздействие было более эффективным, если тромболитическое средство вводили не в общий кровоток, а ближе к тромбу, в сосуд, несущий к нему кровь.

Если для лечения использованы такие дозы протеаз, которые в кровотоке связываются с ингибиторами и не вызывают видимых изменений в свертывании и протеолитической активности крови, тромболитическое действие все же проявляется. Это происходит потому, что через некоторое время вновь наступает освобождение протеаз, т. е. процесс образования комплекса протеаза-ингибитор оказывается обратимым.

Эффективное тромболитическое действие протеаз из грибов было отмечено в опытах на мышах с экспериментальными венозными тромбами, а также в опытах на кроликах и собаках с артериальными тромбами (Markwardt e. a., 1972). Внутривенное введение протеазы из *Aspergillus ochraceus* в дозе 8 мг/кг через 2—6 ч после возникновения тромба вызывало тромболитиз у 50 % экспериментальных животных. При региональном введении препарата в дозе 7,5 мг/кг тромбы давностью до 4 ч в аорте кроликов полностью растворялись в течение 20—25 мин. У собак происходили растворение тромбов давностью до 4 ч и полная реканализация бедренной артерии после региональной инфузии 2,5 мг/кг протеазы (Markwardt e. a., 1972).

Протеазы из грибов *Aspergillus oryzae* успешно применяют при тромбах внутри шунта в клапане, о чем сообщается в многочисленных работах. Вещество в дозе 10—12 мг вводили непосредственно в шунт, где обнаружен тромб. Последний растворялся в течение 20—40 мин. При локальном применении препарата может проявляться побочное действие в виде болезненности. Это побочное действие удавалось снять одновременным назначением анальгетических средств.

Реканализацию бедренной артерии наблюдали при лечении тромбоза региональным введением протеазы в дозе 50—100 мг. Тромболитическое действие протеаз некоторые авторы использовали для лечения тромбоза сосудов сетчатки. Вещество назначали в дозах 150—240 мг повторно (Jürgens, 1967; Roschlau, Ives, 1971). А. Г. Ханин и соавт. (1976) отметили благоприятное действие препарата протеаз бактериального происхождения гидролитина при лечении больных с гнойными ранами.

В настоящее время продолжается изучение лечебного эффекта протеаз из грибов. В отличие от трипсина в данном случае опасность внутрисосудистого свертывания практически исключена, однако в связи с неспецифическим протеолитическим действием распространение вещества по сосудистой системе в достаточно высоких концентрациях может сопровождаться побочными явлениями, например разрушением факторов свертывания крови, что может способствовать кровотечениям. Видимо, лечебное применение препаратов протеаз из грибов будет ограничено региональным, местным использованием, особенно для лизиса тромбов в инфузионных катетерах.

III. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Поиски новых методов борьбы с тромбозами и эмболиями заставили клиницистов обратиться к средствам, вызывающим фибринолиз. Как антикоагулянты непрямого действия, так и гепарин могут лишь предупреждать или ограничивать внутрисосудистое тромбообразование. Лишь в редких случаях введение гепарина может привести к разрушению свежего тромба, тогда как вызываемое им угнетение коагулирующих свойств крови вызывает резкое относительное повышение фибринолитической активности крови больного.

Существуют два пути повышения фибринолитической активности крови. Первый — внутривенное введение фибринолизина, получаемого посредством активации *in vitro* его неактивного предшественника профибринолизина. Как активаторы обычно используются либо стрептокиназа, либо трипсин, сам обладающий фибринолитическими свойствами. Второй путь связан с внутривенным введением некоторых активаторов профибринолизина — стрептокиназы (стрептаза), урокиназы и т. д. В его основе лежит стремление активировать неактивный предшественник — профибринолизин, содержащийся в крови больного, в активный фибринолизин, способный растворить свежий тромб. У этих методов есть достоинства и недостатки и, естественно, приверженцы и противники.

Противники фибринолизина указывают на выраженную антифибринолитическую активность ингибиторов фибринолиза в крови человека, которая значительно уменьшает эффективность лечебного действия. Они считают, что пока внутривенно введенный препарат достигает тромба, его активность уменьшается почти вдвое. С другой стороны, противники использования активаторов фибринолиза указывают на сложность количественной оценки образующегося *in vivo* фибринолизина, что затрудняет дозирование препарата и способствует большей частоте геморрагических осложнений.

По данным нашей клиники, частота геморрагических осложнений в группе больных, получивших обычные стандартные дозы стрептокиназы, были почти на 50% большей, чем в группе больных, лечившихся даже более высокими, чем принято, дозами фибринолизина. Стрептокиназа обладает антигенными свойствами, после ее применения в крови наблюдается повышение титра антител, начиная со 2—3-й недели, которое сохраняется до 6 мес. Стрептокиназу можно вводить повторно не ранее чем через 6 мес от начала первого курса.

Сравнительные наблюдения в нашей клинике (Н. А. Мазур, 1966; Н. А. Мазур и др., 1967) показали некоторые особенности лечебного действия различных фибринолитических средств. При использовании активаторов фибринолиза отмечается более медленное и постепенное повышение фибринолитической активности крови по сравнению с введением чистого фибринолизина. Для достижения эффекта необходимо быстрое введение достаточно больших доз активатора.

Стрептокиназа в дозе 250 000 ЕД вызывает нейтрализацию антистрептокиназы у 70% больных (Gross e. a., 1960, 1968). Это количество активатора сначала вводят в течение 20 мин. После этого больной получает по 100 000—150 000 ЕД активатора каждый час. Это весьма высокая доза препарата, чем и объясняется большая частота геморрагических осложнений при использовании активаторов фибринолиза. Другая особенность заключается в пролонгированном действии и медленном снижении фибринолитической активности крови после прекращения введения препарата в случаях использования активаторов фибринолиза. Третья особенность состоит в том, что если фибринолизин, как и гепарин, обладает выраженными спазмолитическими свойствами, то введение активаторов фибринолизина не сопровождается подобной реакцией.

Обсуждая общие принципы терапии фибринолитическими препаратами следует прежде всего подчеркнуть зависимость эффективности терапии фибринолитическими средствами от времени существования и локализации тромба. Тромбы, расположенные в венозной системе, разрушаются после более длительного их существования, чем тромбы в артериях. Вводя фибринолизин непосредственно в коронарные артерии, мы наблюдали разрушение в них тромба, существовавшего от 2 до 4 ч. При введении препарата в более поздние сроки тромб сохранялся (Е. И. Чазов и др., 1976).

На рис. 26 и 27 представлены две коронарограммы больного инфарктом миокарда. На первой, снятой через 3 ч после возникновения тяжелого приступа загрудинных болей, видна задержка контраста в правой коронарной артерии в связи со сформировавшимся тромбом. Через катетер непосредственно в коронарный сосуд было введено 5000 ед. фибринолизина. При последующем контрастном исследовании через 50 мин отмечается полное исчезновение тромба.

Опыт советских и зарубежных клиник показывает, что при тромбоэмболии легочной артерии или периферических артерий положительных результатов можно достигнуть и через 8—10 ч от момента возникновения тромбоза. Еще более продолжительны предельные сроки для венозного тромбоза. Одним из больших достижений отечественной коагулологии и терапии является разработка метода лечения тромбозов путем имитации естественной реакции противосвертывающей системы организма, открытой

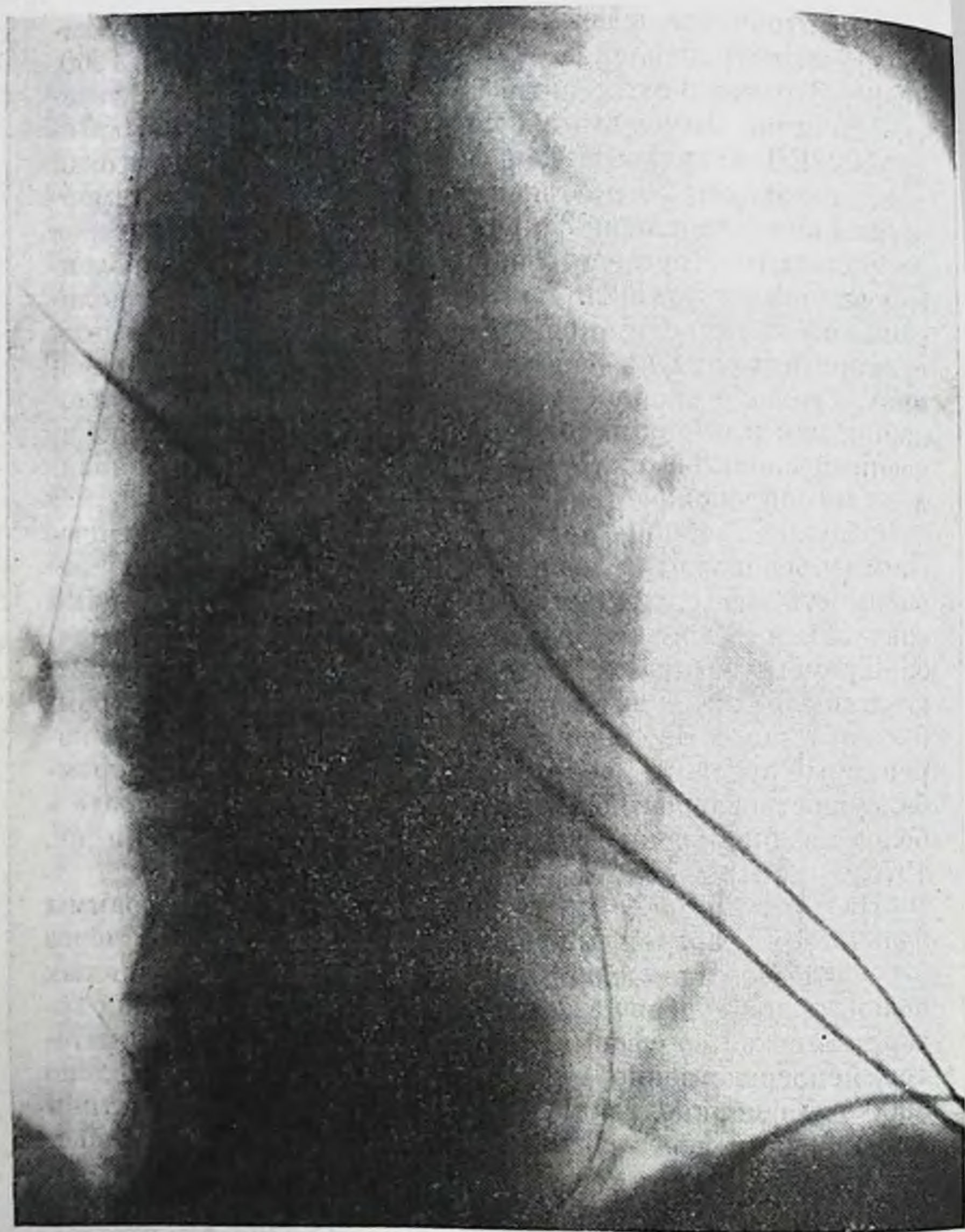


Рис. 26. Коронарограмма больного К. с инфарктом миокарда через 3 ч после приступа загрудинных болей. Правая коронарная артерия (прямая проекция) в первые часы развившегося острого инфаркта миокарда. Артерия окклюзирована в проксимальной трети (до отхождения предсердных ветвей).



Рис. 27. Коронарограмма того же больного через 50 мин после введения непосредственно в коронарный сосуд 5000 ед. фибринолизина.

Хорошо контрастируются дистальные отделы, предсердные и краевые ветви. На месте тромбоза стеноз (на 70%) протяженностью 1,5—2 см с характерным постстенотическим расширением.

Б. А. Кудряшовым (1960, 1975). Ее принцип заключается в резком увеличении фибринолитических и антикоагулирующих свойств крови при появлении угрозы образования тромба. Наши работы (Е. И. Чазов и др., 1976), а также работы наших сотрудников (Н. А. Мазур, 1966; Л. Ф. Николаева, 1967; К. Е. Саргси и др., 1975) показали, что наиболее эффективным методом лечения тромбозов является имитация естественной противосвертывающей реакции путем внутривенного введения фибринолитических средств (фибринолизин или стрептокиназа) в комплексе с гепарином. Как показали работы Б. А. Кудряшова (1975) и его сотрудников (Г. В. Андреевко, 1967; Г. В. Андреев-

ко и др., 1976), введение только фибринолитических ферментов для лечения тромбозов не только нерационально с позиций существования противосвертывающей системы организма, но таит в себе угрозу усиления тромбообразующих свойств крови в связи с возможной ответной реакцией организма на введение фибринолизина.

Большинство отечественных исследователей уже во время проведения тромболитической терапии применяют антикоагулянты прямого действия (гепарин) с дальнейшим переходом на антикоагулянты непрямого действия. Эффективность антикоагулянтной терапии в комплексе с фибринолитическими препаратами при внутрисосудистом тромбообразовании, кроме известных положительных сторон (влияние на свертывающую систему крови, тонус сосудов), объясняют также активирующим воздействием гепарина на фибринолиз (Л. И. Алейникова, 1965; Б. А. Кудряшов и др., 1967; К. Г. Урбанюк, 1968; А. И. Грицюк, 1973, и др.).

Такой же точки зрения придерживаются многие зарубежные авторы.

Одним из наиболее спорных вопросов, от которого в значительной степени зависит эффективность терапии фибринолитическими средствами, является вопрос о рациональных дозах препаратов. Взгляды на наиболее эффективные и в то же время безопасные, с точки зрения геморрагических осложнений, дозы фибринолизина претерпели большую эволюцию. Используя впервые этот препарат (1961—1962), мы применяли его в дозе 10 000—20 000 ЕД. Опыт показал необходимость увеличения дозы до 40 000—50 000 ЕД, которая до последнего времени указывалась во всех руководствах как оптимальная. Однако неудовлетворенность результатами лечения заставила нас вновь вернуться к вопросу об оптимальных дозах фибринолизина. Наш сотрудник К. Е. Саргин провел сравнительное изучение эффективности и безопасности широко используемых в настоящее время доз фибринолизина — 40 000—60 000 ЕД/сут и значительно более высоких — до 100 000 ЕД/сут и сравнил их действие с использованием стрептокиназы в стандартных дозах. Оказалось, что наилучшие результаты были получены при применении высоких доз фибринолизина в комплексе со стандартными дозами гепарина. Фибринолизин, вводимый внутривенно по 100 000 ЕД/сут с 30 000—40 000 ЕД гепарина, оказался более эффективным, чем в дозах 60 000 ЕД/сут, не увели-

чивая в то же время частоты геморрагических осложнений (К. Е. Саргин и др., 1975).

Наиболее рациональная, по нашему мнению, схема применения фибринолизина в нашей клинике такова: в 500 мл стерильного апиrogenного физиологического раствора растворяют 100 000 ЕД фибринолизина. В капельницу добавляют 10 000 ЕД гепарина. Смесь вводят внутривенно капельно в течение 6 ч. После начала введения в систему вводят 5000 ЕД гепарина. Через 6 ч после окончания введения фибринолизина внутримышечно вводят гепарин в дозе 10 000 ЕД. В дальнейшем терапию продолжают в обычных дозах. При хорошей переносимости на 2-е сутки повторно вводят внутривенно капельно 80 000 ЕД фибринолизина с 10 000 ЕД гепарина, при этом очередное внутримышечное введение гепарина отменяют.

Выбор метода фибринолитической терапии еще остается спорным. Он имеет свои особенности для каждого фибринолитического препарата. Ниже мы несколько подробнее излагаем основные аспекты применения наиболее распространенных фибринолитических препаратов, а именно фибринолизина с гепарином, стрептокиназы и урокиназы.

Основные аспекты применения фибринолизина

В отличие от западноевропейских и американских клиник в лечебных учреждениях нашей страны более широкое распространение получила терапия фибринолизинном. С 1961 г., когда отечественный фибринолизин был впервые применен у больных в Институте терапии АМН СССР (Е. И. Чазов, Г. В. Андреевко, 1961; А. Л. Мясников и др., 1964), появились многочисленные работы, подтвердившие его эффективность при тромбозах различных сосудистых областей.

Наиболее успешной комплексная терапия фибринолизинном и гепарином была у больных тромбозами и эмболиями периферических артериальных сосудов и венозной системы, тромбозами легочной артерии. У значительной части больных удалось восстановить нарушенное кровообращение (Е. И. Чазов, Г. В. Андреевко, 1962; А. Л. Мясников и др., 1964; Р. Л. Клеп, 1965; Е. И. Чазов, 1965, 1966; Х. Ю. Дадашев, 1966; А. Л. Дехтярь, 1966; П. А. Мельник, С. Г. Гудз, 1966; Г. М. Соловьев и др., 1966; А. Л. Дехтярь, А. С. Сыновец, 1967; В. М. Панченко, 1967; А. И. Грицюк, 1969, 1973; Н. Н. Малиновский,

В. А. Козлов, 1976; Е. И. Чазов и др., 1976, и др.). Успех лечения в определенной степени зависел от индивидуальных особенностей организма (Г. В. Андреевко, 1967).

Такое лечение было проведено в нашей клинике у 52 больных, у которых течение основного заболевания (инфаркт миокарда, стеноз левого атриовентрикулярного отверстия с мерцательной аритмией, аневризма левого желудочка сердца на почве обширных рубцовых изменений миокарда) осложнилось тромбоэмболией периферических артериальных стволов. У 43 больных тромб локализовался в бедренной артерии, иногда распространяясь до бифуркации аорты.

Характерное острое начало с появлением сильнейших болей в конечности, не купировавшихся повторными инъекциями наркотиков, появление в дальнейшем бледности кожных покровов с синюшными пятнами («мраморная» кожа), исчезновение пульса на артериях стоп, значительное понижение кожной температуры, данные реографии и осциллографии, отсутствие эффекта от применения спазмолитических препаратов не оставляли сомнений в возникновении тромбоэмболии периферических артериальных стволов.

Введение фибринолизина с гепарином было начато у 20 больных в первые 6 ч после возникновения осложнения, у 19 — в первые сутки и у остальных — в более отдаленные сроки (до 14 дней). Положительный эффект был получен у 41 больного, в результате применения фибринолизина удалось восстановить нарушенное кровообращение в конечности.

Это выражалось в исчезновении болей и «мраморности» кожи, появлении пульса, нормализации рео- и осциллограммы.

Результаты лечения весьма зависят от индивидуальных особенностей организма и от сохранности антикоагулирующих и лизирующих свойств крови у больных. Этим можно объяснить отсутствие эффекта у четырех больных, несмотря на то что терапия фибринолизинем и гепарином была начата в самые ранние сроки — в первые 3 ч после возникновения осложнения. У большинства больных положительный эффект получен при более длительном существовании тромба.

Эффективность лечения, несомненно, зависит и от величины тромба. Лечение было безуспешным при значительных размерах тромба.

Терапия подобных осложнений требует большого терпения, необходимы повторные введения препарата в течение 2—4 дней.

Эффективным оказалось применение фибринолизина с гепарином и у больных тромбоэмболией легочной артерии. После первого же введения препарата у больных прекращались боли в грудной клетке. На второй и третий день исчезали кровохарканье, рентгенологические признаки инфаркта легкого, изменения ЭКГ, характерные для тромбоэмболии легочной артерии (А. Л. Мясников и др., 1964; П. М. Злочевский, В. М. Панченко, 1965; В. М. Панченко, 1966, 1967, и др.). А. Г. Каравацов и А. И. Гурпи (1967) получили благоприятные результаты при лечении фибринолизинем с гепарином больных тромбозами сосудов брыжейки, а В. М. Панченко (1967) — больных тромбозами сосудов почки.

Особенно быстро выздоровление наступало при тромбоэмболии легочной артерии, возникшей в послеоперационном периоде. Большинство больных этой группы вскоре приступили к работе. Ряд авторов считают наиболее показанным применение фибринолизина при острых тромбозах. Лечебный эффект у больных тромбозами периферических сосудов зависит от сроков заболевания. Лизис сгустка наступал в тех случаях, когда срок его возникновения не превышал 7—8 дней (В. М. Панченко, 1966, 1967; Г. В. Андреев, 1967; К. Г. Урбанюк, 1968; А. И. Грицюк, 1973; Т. В. Никифорова, С. П. Либерзон, 1976; Н. Н. Малиновский, В. А. Козлов, 1976, и др.).

Использование фибринолизина с гепарином при лечении тромбозов сосудов мозга и нарушениях мозгового кровообращения осложняется трудностями диагностики. Назначение препарата возможно лишь в тех случаях, когда нет сомнений в наличии тромбоза. При точно установленных показаниях применение фибринолизина с гепарином сопровождалось хорошим клиническим эффектом с восстановлением функции конечностей и нормализацией речи. Б. А. Митропольский, А. И. Кофман (1975), Т. В. Никифорова и С. П. Либерзон (1975) отметили у больных тромбозом сосудов головного мозга при лечении фибринолизинем с гепарином значительное улучшение неврологической симптоматики: восстановление движений в парализованных конечностях и речи.

Приведем один из первых случаев успешного лечения тромбоза мозговых сосудов фибринолизинем с гепарином.

Больной 70 лет доставлен в клинику машиной скорой помощи. Страдает тяжелым атеросклерозом сосудов сердца и мозга, в прошлом дважды перенес инфаркт миокарда с острым нарушением мозгового кровообращения, включая стволовую область. Нарушены дыхание и глотание, гемипарез. В течение 3 нед беспокоила постоянная икота. Обычная терапия сосудорасширяющими препаратами, спазмолитиками, сердечными средствами и т. д. не давала эффекта. Фибринолитические ферменты и антикоагулянты не применялись из-за опасения кровоизлияния, с которым нередко сочетается тромбоз в системе мозговых артерий. Диагноз тромбоза мозговых сосудов не вызывал сомнений. Состояние больного прогрессивно ухудшалось, в процесс вовлекались центры, регулирующие деятельность жизненно важных органов.

Консилиум невропатологов, нейрохирургов, терапевтов единодушно пришел к выводу, что единственным средством спасения больного, несмотря на большой риск, является предложенное нами применение комплексной терапии фибринолитическими препаратами и гепарином. На фоне лечения фибринолитическими ферментами и гепарином произошел резкий перелом в течении болезни. Нарушенное мозговое кровообращение восстановилось быстро. Больной стал ходить, у него восстановилась речь.

Результаты применения фибринолизина с гепарином у больных инфарктом миокарда во многом зависят от тяжести и распространенности патологического процесса, индивидуальных особенностей организма, сроков лечения, достаточной и своевременной терапии сердечно-сосудистыми средствами (Е. И. Чазов, 1966). Прежде всего важно время, прошедшее от начала заболевания до введения фибринолизина с гепарином. По нашим наблюдениям, лечение может быть эффективным не позднее 5 ч от начала заболевания.

При лечении фибринолитическими ферментами больных инфарктом миокарда следует учитывать, во-первых, частоту коронарного тромбоза при инфаркте миокарда, во-вторых, то, что в сосудах, непосредственно примыкающих к зоне поражения миокарда, создаются условия (за счет местных изменений — стаза, воспалительных явлений, повышения тромбопластической активности) для возникновения «вторичных» тромбов. Эти тромбы могут увеличивать зону некроза и ишемии, вызванную «первичным» тромбом, и тем самым усугублять тяжесть патологического процесса.

Следует указать на выраженное обезболивающее действие подобной терапии, которое отметили также Т. Л. Коженикова и Г. В. Андреевко (1964). Механизм обезболивающего действия фибринолизина может зависеть как от спазмолитических свойств фибринолизина, обнаруженных

сотрудникам Института кардиологии АМН СССР Н. А. Мазуром и А. В. Трубецким, так и за счет разрушения «вторичных» тромбов и уменьшения в связи с этим ишемии вокруг некроза (Н. А. Мазур и др., 1965, 1967).

При применении фибринолизина мы наблюдали более быструю нормализацию ЭКГ в 60% случаев, менее выраженный подъем уровня трансаминаз, нормальную температуру у 40% больных. В 25% случаев не выявлено характерных для инфаркта миокарда изменений крови (либо отсутствовал лейкоцитоз, либо не было увеличенной СОЭ). Летальность среди леченных фибринолизинем с гепарином была почти в 2 раза меньше, чем в контрольной группе. Создалось впечатление, что в 10% случаев происходит восстановление или по крайней мере компенсация нарушенного коронарного кровообращения, а у остальных больных значительно ограничивается зона поражения миокарда. Впоследствии это отметили А. И. Гефтер и соавт. (1965), А. И. Гефтер, А. Г. Пономарева (1966), З. К. Янушкевичус и соавт. (1966), В. М. Панченко (1967), А. И. Грицюк (1969, 1973) и др.

Неправильно думать, что терапия фибринолизинем может быть успешной во всех случаях инфаркта миокарда. Эффективность лечения зависит не только от времени начала терапии, но и от других факторов — содержания профибринолизина в сгустке и концентрации фибриногена в плазме, антифибринолитических свойств крови, содержания липидов, места введения и т. д. Повышение фибринолитической активности в артериях было значительно меньше, чем в вене, в которую вводят фибринолизин. В последнее время мы начали вводить фибринолизин внутрискоронарно через катетер (Е. И. Чазов, и др., 1976).

О благоприятном действии комплексного лечения отечественным препаратом фибринолизинем и гепарином больных инфарктом миокарда сообщили также Г. Л. Кожевникова и Г. В. Андреевко (1964), Л. И. Алейникова (1965), А. И. Гефтер и соавт. (1965), П. М. Альперин и соавт. (1966), А. И. Гефтер, А. Г. Пономарева (1966), Н. А. Мазур (1966), В. М. Панченко (1966, 1967, 1970), З. К. Янушкевичус и соавт. (1966), И. К. Адеулова (1967), Н. Г. Крашенинникова и соавт. (1967), Н. Н. Малиновский, В. А. Козлов (1976).

Положительные результаты клинического испытания отечественного препарата фибринолизина с гепарином позволили Фармакологическому комитету Министерства

здравоохранения СССР разрешить его широкое клиническое применение и промышленное производство.

Можно прийти к заключению, что основными показаниями к применению фибринолизина являются свежие тромбоэмболии легочной и периферических артерий, тромбоэмболия сосудов мозга (в случаях, когда нет сомнений в наличии тромбоза), свежий инфаркт миокарда, острый и обострение хронического тромбофлебита (И. Н. Бокарев, 1972, 1975; М. Д. Мапковский, 1972; Н. Н. Малиновский, В. А. Козлов, 1976). А. В. Митрошина и З. В. Горбунова (1975) успешно применили фибринолизин с гепарином для профилактики и лечения тромбоэмболий у больных ревматическими пороками сердца.

Отечественный препарат фибринолизина выпускают в виде порошка во флаконе. Вещество растворяют в стерильном изотоническом растворе хлорида натрия из расчета 100—160 ЕД в 1 мл. Растворение проводят непосредственно перед употреблением, так как в условиях хранения при комнатной температуре препарат теряет активность. К раствору фибринолизина добавляют гепарин из расчета 10 000 ЕД антикоагулянта на каждые 20 000 ЕД фибринолизина. Смесь вводят внутривенно с начальной скоростью 10—12 капель в 1 мин. При хорошей переносимости скорость введения увеличивают до 15—20 капель в 1 мин. Наши наблюдения позволяют пересмотреть рекомендованные дозы фибринолизина в сторону их увеличения до 80 000—100 000 ЕД/сут. Ранее попытки вводить большие дозы приводили к побочным реакциям, в основном пирогенного характера (лихорадка, озноб, диспепсические реакции). В последние 3 года, применяя высокие дозы фибринолизина (до 100 000 ЕД), мы не встречали побочных реакций, отмечая в то же время более выраженный фибринолитический эффект терапии.

По окончании инфузии раствора фибринолизина с гепарином продолжают введение гепарина по 40 000—60 000 ЕД/сут внутримышечно или лучше внутривенно в течение 2—3 сут. Далее дозу гепарина постепенно уменьшают и одновременно назначают антикоагулянты непрямого действия. По наступлении их эффекта инъекции гепарина прекращают.

Лечение фибринолизинем проводят под контролем состояния фибринолитической активности крови, свертываемости крови, концентрации фибриногена в крови. Подобно другим препаратам плазмина, фибринолизин является бел-

ком и обладает антигенными свойствами. При его введении могут возникать неспецифические реакции на белок: гиперемия лица, боли по ходу вены, в которую вводят раствор, боли за грудиной и в животе, озноб, повышение температуры, крапивница и др. В этом случае уменьшают скорость введения раствора, а при резко выраженной реакции полностью прекращают введение. Дополнительно применяют омнопон, промедол и антигистаминные препараты (М. Д. Машковский, 1972).

Противопоказания к использованию фибринолизина те же, что и у различных препаратов плазмина. В частности, фибринолизин противопоказан при геморрагических диатезах, кровотечениях, открытых ранах, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, нефрите, фибриногенемии, туберкулезе легких в острой форме, лучевой болезни. Относительным противопоказанием является высокое артериальное давление (максимальное выше 200 мм, минимальное — 110—120 мм рт. ст.) при мозговых поражениях. Препарат выпускают в герметически закупоренных флаконах, содержащих по 10 000—20 000—30 000—40 000 ЕД фибринолизина.

Кроме подробно описанных выше препаратов фибринолизина (плазмин), полученных активацией профибринолизина (плазминоген) трипсином и стрептокиназой, с благоприятным эффектом в клинике применяли фибринолизин, полученный активированием профибринолизина урокиназой, а также урокиназу и смеси фибринолизина и урокиназы (А. И. Грицюк, 1973, и др.).

Основные аспекты применения стрептокиназы

Используют следующие препараты стрептокиназы: стрептокиназа (в различных странах), стрептаза (фирма Behring), варидаза (Lederle), кинализин (Merck, Sharp, Dohme), кабикиназа (Kabi).

С 1955 г., когда появились первые сообщения о применении стрептокиназы (Tillet e. a., 1955), собрано достаточно сведений о ее эффективности при лечении тромбозов и эмболий в артериальной и венозной системе. В числе этих патологических состояний особое место занимают острые тромбозы и эмболии периферических артерий. Предметом выбора является лечение стрептокиназой и оперативное вмешательство. Одну из этих форм лечения выбирают после оценки степени ишемии, локализации и

протяженности тромба. Значительная пшемия, дистальная локализация по отношению к разветвлению бедренной артерии, множественные эмболии являются показанием к лечению стрептокиназой. Свежие эмболические закрытия аорты, висцеральных артерий также можно лечить данным активатором фибринолиза. При периферических артериальных тромбозах эффект бывает положительным при лечении не позднее первых двух дней с момента возникновения (Schmutzler, 1968, 1970, 1974, 1975; Schulze-Bergmann, 1969; Markwardt, 1974; Wolf, Ronsberger, 1976).

Показанием к применению стрептокиназы могут быть легочные эмболии. При раннем назначении препарата возможен лизис тромба, устранение гипертонии малого круга, улучшение микроциркуляции в системе легочных сосудов, улучшение функции легких. При легочной эмболии средняя продолжительность лечения составляет 60—72 ч.

П. П. Алексеев (1976) подчеркивает исключительную важность применения стрептокиназы для дальнейшего развития методов консервативного лечения посттромбофлебитического синдрома. Благоприятные результаты получены при лечении стрептокиназой тромбов вен конечностей, таза и плечевого пояса. Успех лечения во многом зависит от возраста и протяженности тромботического образования. По данным Sandberg и соавт. (1961), Schmutzler (1968, 1974, 1975), у больных с тромботическим процессом «моложе» 5 дней процент успешного результата лечения стрептокиназой колеблется от 70 до 90. Если тромбоз «старше» этого возраста, то число случаев полной реканализации после лечения снижается до 35%, а при старых процессах — даже до 20%. Данные, полученные с применением метода ангиографии, свидетельствуют о том, что определенный успех в ряде случаев получен и при лечении стрептокиназой флеботромбозов давностью до 30 дней с момента образования (Mavor e. a., 1969).

Острый распространенный тромбоз вен, как правило, поддается лечению стрептокиназой в течение 5—6 дней. Наиболее частым осложнением флеботромбоза является легочная эмболия. По данным Sandberg и соавт. (1961), Schmutzler (1968, 1974), при применении стрептокиназы число случаев эмболий легких колеблется между 2 и 5,7% и является таким же низким, как и при антикоагулянтном лечении.

Лечение стрептокиназой тромбозов вен таза и ног показано во время и после родов, но не в первые 18 нед бе-

ременности, когда возможно отслоение плаценты. Лечение тромбозов после родов можно начинать на 4—5-й день (Ludwig, 1969; Schmutzler, 1968, 1974). В послеоперационный период из-за опасности кровотечения применяют лечение стрептокиназой только на 7-й день после хирургического вмешательства.

Исключительно большое внимание исследователи уделили оценке лечебного действия стрептокиназы при свежем инфаркте миокарда, учитывая важное значение тромбоза коронарных сосудов в патогенезе этого заболевания. Loo (1970) указывает, что коронаротромбоз возникает в $2/3$ — $3/4$ случаев инфаркта миокарда. Применение стрептокиназы у таких больных достоверно снизило общую смертность при инфаркте миокарда. Такое лечение отчетливо влияло на нормализацию или улучшение показателей ЭКГ. Эффект был лучшим при назначении вещества в первые 6—10 ч после возникновения коронаротромбоза.

Данные, полученные в нашей клинике (Н. А. Мазур, 1966; К. Е. Саргин и др., 1975), показывают, что эффект от терапии стрептокиназой при инфаркте миокарда наблюдается лишь в тех случаях, когда лечение начато не позднее 5 ч от начала заболевания. При этом у 60—65% больных при одновременном назначении гепарина отмечается быстрое улучшение ЭКГ в виде возврата сегмента *S—T* почти к изолинии. При сравнении с контрольной группой отмечен значительно меньший подъем содержания лактатдегидрогеназы и трансаминазы, резкое снижение частоты тромбоэмболических осложнений, уменьшение случаев развития сердечной недостаточности. Даже в тех случаях, когда не удается добиться лизиса тромба, наступает улучшение микроциркуляции в миокарде в зоне инфаркта или генерализованное действие при кардиогенном шоке, хотя механизм этого влияния еще недостаточно ясен (В. А. Люсов, и др., 1969; Ю. Б. Белоусов, В. А. Люсов, 1971; В. А. Люсов, Ю. Б. Белоусов, 1974, и др.).

Лечение стрептокиназой целесообразно при тромботической закупорке сосудов мозга, в особенности артерий. Лечение стрептокиназой возможно лишь при следующих условиях: подтверждение закупорки ангиографией, достаточное коллатеральное кровообращение, отсутствие гипертонии, сохранность сознания, возраст не старше 65 лет, начало лечения (желательно) в первые 2—3 часа, но не позже 6-го часа после возникновения инсульта (Schmutzler, 1968, 1974).

Поскольку при шоке различного генеза возникает тромботическое нарушение микроциркуляции, лечение стрептокиназой оказывает благоприятное влияние и в этих случаях, т. е. при всех формах шока (Enke, 1969). Показанием к применению стрептокиназы явились также тромбоз сосудов сетчатки, тромбозы мезентериальных сосудов, сосудов почек, тромбоз артерио-венозного шунта, нарушения микроциркуляции при ожогах, бронхитическом синдроме и др. Механизм лечебного действия при этих патологических состояниях еще требует уточнения.

Эффективность лечения стрептокиназой во многом зависит от времени начала лечения с момента возникновения тромбоза и правильности дозирования. Оптимальной дозой будет та, которая обуславливает достаточный тромболитический эффект и минимум опасности для больного. Различные способы установления дозы имеют свои достоинства и недостатки. Крайне важно учитывать индивидуальную реакцию пациента, а поэтому необходимо правильно определять индивидуальную дозу. Очень важно до начала лечения определить резистентность крови больного к стрептокиназе, т. е. установить ее антистрептокиназную активность. Индивидуальное дозирование призвано обеспечить при высокой тромболитической эффективности возможно меньшие дозы стрептокиназы. Правильная доза приводит лишь к легкому снижению уровня пламиногена в крови и небольшому снижению свертываемости крови.

Лечение начинают с введения ударной дозы — 200 000—250 000 ЕД в течение 20—30 мин. В дальнейшем больной получает в общем 150 000 ЕД стрептокиназы в час до достижения $\frac{2}{3}$ переносимой дозы по данным теста резистентности (Hüderohl, 1967; Polidova, 1967; Tilsner, 1967; Winckelman, 1969; Appel, 1970, и др.). Подобные схемы называют лечением средними дозами.

Описаны благоприятные результаты при использовании высоких доз. Принципиальная основа состоит в том, что образующийся в сосудах плазмин реагирует с избыточным количеством стрептокиназы и переходит в активатор. Последний активирует эндогенный плазминоген, в частности тот, который находится во внутренней структуре тромба, и тем самым вызывает его растворение, не вызывая опасных изменений в крови в целом. По этой схеме лечения вначале вводят 1 250 000 ЕД стрептокиназы в течение 30 мин в сочетании с 25 мг преднизолона. Поддерживающая доза в следующие 72 часа — 100 000 ЕД (Verstraete, 1969).

Предложены и другие схемы применения и дозирования стрептокиназы. В частности, Brunswig (1974) рекомендует при инфаркте миокарда или тяжелых шоковых состояниях в качестве начальной дозы вводить 250 000 ЕД стрептокиназы в течение 15—20 мин. Последующая, так называемая поддерживающая, доза тогда должна составлять 100 000 ЕД стрептокиназы в час. Общая длительность лечения в этом случае составляет 16—24 ч, затем переходят на лечение антикоагулянтами. Эта схема дозирования обеспечивает относительно длительное повышение активности пламина в крови. С этим связаны протеолитические изменения в свертывающей системе и накопление продуктов расщепления фибрина и фибриногена. Эти продукты действуют как антикоагулянты (антитромбин VI) и уменьшают опасность ретромбоза. Одновременно снижается вязкость крови и агрегационная способность тромбоцитов.

Bredin (1971) для лечения шока или инфаркта миокарда предлагает кратковременное лечение препаратом, когда в течение 3 ч вводят 750 000 ЕД стрептокиназы. Для лечения свежих артериальных или венозных тромбов Bredin (1971) предлагает сначала ввести 750 000 ЕД стрептокиназы в течение 30 мин, затем — поддерживающую дозу 100 000 ЕД. Лечение занимает не более 5—6 дней, так как быстро поднимается титр антистрептокиназ. Через 48 ч в связи с уменьшением антикоагулянтного потенциала рекомендуют назначить гепарин около 750—1000 ЕД/ч для предупреждения ретромбоза, затем перейти на антикоагулянты непрямого действия.

Согласно другим схемам начальная доза составляет самое меньшее 100 000 ЕД и вводится за 10—20 мин. Последующую поддерживающую дозу устанавливают по показателям объема крови (в пределах 20 ЕД/мл крови).

В нашей клинике используются два способа введения стрептокиназы. Первый применяется наиболее широко и состоит в том, что в течение 30 мин больному внутривенно капельно вводят 200 000 ЕД стрептокиназы, растворенной в 50 мл стерильного физиологического раствора. При отсутствии отрицательных реакций в дальнейшем в течение 7¹/₂ ч внутривенно капельно вводят 750 000 ЕД стрептокиназы, растворенной в 250 мл физиологического раствора. При хорошей переносимости продолжают введение стрептокиназы в той же дозе в течение 24 ч от начала лечения. Через 6 ч после окончания введения стрептокиназы начинают терапию гепарином. Второй метод заключается

в одновременном введении стрептокиназы и гепарина. В этом случае 750 000 ЕД стрептокиназы растворяют в 500 мл физиологического раствора, в капельницу добавляют 10 000 ЕД гепарина и эту смесь вводят внутривенно капельно в течение 6 ч. В начале введения в трубку капельницы вводят 5000 ЕД гепарина. При хорошей переносимости на вторые сутки повторяют введение на фоне обычной терапии гепарином. Более благоприятные результаты мы наблюдали при одновременном введении стрептокиназы и гепарина.

Тест резистентности к стрептокиназе является основой расчета ее начальной дозы только в особых случаях — у больных с относительными противопоказаниями к назначению стрептокиназы и при определенном риске лечения фибринолитическими препаратами.

Несколько иные схемы лечения стрептокиназой при различных заболеваниях были представлены в материалах международных симпозиумов по проблеме «Фибринолитическая терапия стрептокиназой», опубликованных под редакцией Schneider (1974), Heinrich (1975). В частности, Widmer (1974) привел интересные данные по сопоставлению результатов лечения антикоагулянтами и стрептокиназой больных острыми глубокими тромбозами.

Ehringer и соавт. (1974) обобщили собственные наблюдения и данные литературы по применению стрептокиназы и отметили удовлетворительный эффект у больных тромбозами артерий конечностей. Подобные наблюдения Tilsner (1974, 1975) провел у больных венозными тромбозами, эмболией сосудов легких, Rossmann (1974) — у больных тромбозами сосудов сетчатки, Neuhof и Lasch (1974) — при коагулопатии потребления и шоке, Stetler (1974) — у больных с ожогами и на экспериментальных моделях ожогов. Данные об эффективности лечения стрептокиназой инфаркта миокарда артериальных тромбозов обобщены в работах Schneider (1974), Hiemeyer и Rasche (1974), Schmutzler (1974, 1975). Benda (1974), Heinrich (1975), Martin (1975), Schulte (1975), Jester и соавт. (1975), Zeitber и соавт. (1975) представили подобные сведения о применении стрептокиназы у больных стенокардией и в предынфарктных состояниях.

Для контроля лечения стрептокиназой применяют тест тромбинового времени. Кроме того, можно использовать метод тромбоэластографии, определение концентрации плазминогена и фибриногена. Особенно ценную информа-

цию дает тест тромбинового времени: измерение времени свертывания плазмы после добавления стандартизированного раствора тромбина (Vogel, 1971). Активирование системы фибринолиза бывает успешным тогда, когда тромбиновое время возрастает в 3—4 раза по сравнению с исходной величиной. Большое удлинение тромбинового времени указывает на нарушение гемостаза. Повторить лечение стрептокиназой можно по прошествии около 6 мес (Deutsch, Fischer, 1960). Очень важно определить титр антистрептокиназ (Ludwig, 1969): как правило, через 8—14 дней после первого введения отмечается подъем титра антистрептокиназ. Через 3—4 недели подъем титра увеличивается во много раз, а через 3—6 мес он возвращается к исходному уровню (Gross e. a., 1960; Sherry, Fletcher, 1960; Donner, 1965). При повторении лечения рекомендуют уже с третьего месяца соответственно увеличивать начальную дозу и назначать кортикостероиды.

Во избежание повторного тромбоза лечение стрептокиназой сочетают с назначением антикоагулянтов (гепарин и антикоагулянты непрямого действия). Обычно гепарин вводят через 6 ч после окончания введения стрептокиназы. Как только наступит достаточное снижение активности факторов II, VII, IX и X, гепарин отменяют. Беременным женщинам предпочтительно назначать гепарин, поскольку синтетические антикоагулянты могут оказать неблагоприятное влияние на плаценту и плод (Gross, 1969; Appel, 1970; Loo, 1970).

Лечение стрептокиназой имеет и противопоказания. К абсолютным противопоказаниям Brunswig (1974) относят геморрагические диатезы, кровотечения, инсульт неясного происхождения и геморрагический инсульт, первые 4—12 дней после операционного вмешательства, 10—14 дней после аортографии, 3—8 дней после артериографии, устойчивую гипертонию (артериальное давление выше 200/100 мм рт. ст.), мерцание предсердий при митральном пороке, септический эндокардит, тяжелый сахарный диабет, первая половина беременности. К относительным противопоказаниям автор относит проводимое лечение гепарином и антикоагулянтами непрямого действия, ранее проводившееся лечение данным препаратом (не ранее 6 мес от момента окончания очередного лечения), возраст старше 70 лет, острый кавернозный туберкулез легких, тяжелые нарушения паренхимы печени, тяжелую почечную недостаточность. Markwardt (1974) в качестве проти-

вопоказаний, кроме того, указывает такие состояния, при которых титр антистрептокиназ в крови превышает 300 ед/мл плазмы из-за опасности возникновения анафилактического шока, а также заболевания желудочно-кишечного тракта с угрозой кровотечений.

Основные аспекты использования урокиназы

Очищенный препарат урокиназы в достаточных для экспериментального и клинического исследования количествах приготовлен сравнительно недавно, число клинических наблюдений за лечебным действием препарата невелико. Это пока не позволяет четко сформулировать показания и противопоказания, но все же опыт лечебного использования урокиназы представляет несомненный интерес и приводит к определенным выводам. Широким показанием к применению вещества являются тромбозы и эмболии. Благоприятные результаты от применения урокиназы получены у больных эмболией сосудов легких и тромбозом сосудов мозга (С. М. Мартынов, Н. С. Стасюк, 1975; В. Р. Шевчук, А. М. Даниленко, 1975; Johnson e. a., 1969). Урокиназу применяли у больных острыми периферическими артериальными тромбозами и эмболиями, венозными тромбозами, при инфаркте миокарда, при венозных и артериальных тромбозах сетчатки. У многих больных получены хорошие результаты. Однако ограниченное число наблюдений не позволило Markwardt и соавт. (1972), обобщившим опубликованные данные, сформулировать четкие рекомендации. В связи с большой ролью отложений фибрина при различных других патологических состояниях лечебное применение урокиназы можно значительно расширить. В частности, В. А. Монастырский, Л. И. Амбарова (1975), В. А. Монастырский, В. М. Герман в опытах на животных выявили эффективное лечебное действие вещества при экспериментальном гломерулонефрите и пиелонефрите.

При дозировании урокиназы большинство авторов придерживались двух различных схем. Согласно первой из них, примененной американскими авторами в совместной работе «Committee on Thrombolytic Agents», а также Johnson и соавт. (1969), Fletcher и соавт. (1965) и Sherry (1969), первоначально больному вводили 3200 СТА-ед/кг в течение 15—20 мин. Далее назначали такую же поддерживающую дозу в расчете на 1 кг массы в час.

Японские авторы применили новую схему дозирования: по предложению Suyama и Shibuya (1970) метод Chandler (1958) для определения эффективной дозы урокиназы. Начальной дозой были 300—400 Ploug-ед/кг и затем 100—200 Ploug-ед/кг в час как поддерживающая доза. В частности, так рассчитывали дозы для локального введения.

Сопоставляя особенности действия и применения стрептокиназы и урокиназы, следует подчеркнуть преимущества последней при повторном введении. Стрептокиназа не является собственным белком организма. При повторном введении без достаточной отсрочки стрептокиназа может быть причиной анафилактических реакций (М. Д. Заякин и др., 1972). Урокиназа имеет преимущество как вещество, родственное по происхождению данному организму, она не вызывает побочных реакций (Ю. П. Романюк, Н. С. Стасюк, 1975; Н. Н. Малиновский, В. А. Козлов, 1976).

Противопоказаниями к применению урокиназы являются геморрагические диатезы, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенный колит, кровотечения в желудочно-кишечном тракте и из мочевыводящих путей, тяжелые нефропатии и гепатопатии, септический эндокардит, кровоизлияния в мозг, послеоперационный период (14 дней), состояния после пункции печени и селезенки, после артерио- и аортографии. Относительным противопоказанием является также гипертензия, общий тяжелый артериосклероз, возраст старше 70 лет, тяжелый сахарный диабет, тяжелая сердечно-сосудистая декомпенсация, кровоизлияния в область глаза (Perlick, 1964; Fischer, 1971; Markwardt e. a., 1972).

Успехи в области фармакологической регуляции фибринолиза позволили создать большое число препаратов с тромболитическим действием. Применение в медицинской практике нашли лишь некоторые из них, но и это спасло жизнь и восстановило здоровье огромному числу больных. Продолжается разработка этой интересной проблемы.

IV. АНТАГОНИСТЫ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Ингибиторы фибринолиза

В данную группу средств входят вещества, снижающие фибринолитическую активность крови и тканей. Цель их применения можно сформулировать так: ингибиторы фибринолиза

бринолиза показаны там, где происходит нежелательный усиленный фибринолиз, особенно сопровождающийся кровотечениями. Подобные состояния могут возникать при передозировке или повышенной реакции на введение фибринолитических средств, а также могут быть важным звеном патогенеза многих геморрагических заболеваний и других патологических состояний (аллергические явления, воспаления, отторжение пересаженных органов и тканей и т. д.).

По химической структуре и механизму действия подавляющее число ингибиторов фибринолиза можно отнести к двум группам. В первую группу входят синтетические аминок- или карбоновые кислоты. Действие их в большей степени распространяется на активаторы плазмينا. Во вторую группу включают ингибиторы животного и растительного происхождения. Эти вещества главным образом тормозят действие уже активированного циркулирующего плазмина (фибринолизин). Настоящее деление в некоторой степени условно. Несомненно, в зависимости от дозы ингибиторы фибринолиза могут иметь несколько точек приложения.

Число опубликованных работ об ингибиторах фибринолиза достигает нескольких тысяч. В данной главе мы хотели дать краткую характеристику основных групп антагонистов фибринолитических веществ, средств, угнетающих фибринолиз вообще, их фармакологических свойств и главных направлений клинического применения. В связи с ограниченным объемом работы мы выборочно цитируем лишь некоторые из опубликованных работ.

Синтетические аминокислоты как ингибиторы фибринолиза

В числе синтетических антагонистов фибринолитических веществ, активных ингибиторов фибринолиза широкое применение в экспериментальной и клинической медицине нашли ϵ -аминокапроновая (ЗАКК), парааминометилбензойная (ПАМБА) и транс-4-аминометилциклогексан-1-карбоновая (АМСНА) кислоты. Несмотря на некоторые отличия, они имеют много общего в химическом строении.

В результате изучения большого количества веществ японским исследователям удалось выделить ЗАКК. Было отмечено ее антифибринолитическое действие — способ-

ность останавливать кровотечения при патологических состояниях, в генезе которых определенное значение имеет повышение фибринолитической активности крови (Abe e. a., 1962; Okamoto e. a., 1970, и др.). Она имеет структурную формулу, приведенную на рис. 28. Ее эмпирическая формула $C_6H_{13}O_2N$, молекулярная масса 131,2. Это белый кри-

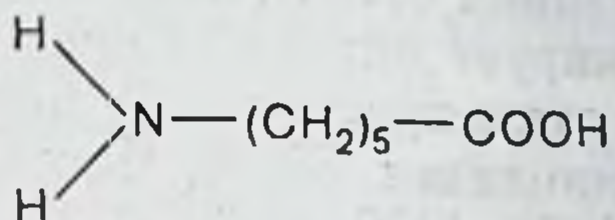


Рис. 28. Химическая структура эpsilon-аминокапроновой кислоты.

сталлический порошок без запаха и слегка горького вкуса, хорошо растворим в воде, плохо растворим в этиловом спирте, почти нерастворим в эфире и хлороформе. Строение данного вещества имеет сходство с такими незаменимыми аминокислотами, как лизин, аргинин, орнитин и др. Последние также способны оказывать угнетающее действие на фибринолиз, хотя и в меньшей степени (К. М. Лактин и др., 1966, 1972; А. П. Гаврилов и др., 1968; М. Ф. Меркулов и др., 1968; А. П. Гаврилов, 1969; Markwardt e. a., 1972, и др.).

ЭАКК является алифатической моноаминокарбоновой кислотой с амино- и карбоксильной группами в концевых положениях. Впервые вещество было синтезировано в конце прошлого столетия. Вещество не было изучено фармакологически и потребовалось еще несколько десятилетий для его нового рождения в качестве лекарственного вещества. Для проявления специфического действия ЭАКК необходимо наличие в молекуле свободных амино- и карбоксильных групп. При замещении карбоксильной группы активность препарата резко снижается, а при замещении аминогруппы исчезает полностью (З. А. Чаплыгина, В. К. Безносикова, 1965; М. Ф. Меркулов и др., 1968, и др.). Опубликованы сообщения о том, что хлористоводородная соль ЭАКК также обладает высокой активностью (З. С. Баркаган и др., 1965; З. С. Баркаган, Л. Ш. Миттельман, 1967). Она эффективно уменьшала геморрагические явления при экспериментальной афибриногенемии и у больных (В. И. Тимошенский, В. Х. Гербер, 1968; В. Д. Шеметов, 1970, и др.). ЭАКК получила большое практическое применение. Препарат является высокоак-

тивным ингибитором фибринолиза. По данным литературы, активный центр активатора взаимодействует с лизиновой группой плазминогена, вызывает гидролитическое расщепление цепи в данном участке молекулы и таким путем переводит плазминоген (профибринолизин) в плазмин (фибринолизин). В силу своего структурного сходства с аминокислотой лизином ЭАКК, подобно другим веществам этой группы, блокирует активный центр активатора профибринолизина и этим препятствует переходу последнего в активный фибринолизин (Е. И. Чазов, 1966; К. М. Лакин, и др., 1966, 1969, 1970, 1972; Г. В. Андреевко, 1967; М. Ф. Меркулов, И. Б. Малюгина, 1968; Markwardt e. a., 1972, и др.).

Помимо подавления активатора плазминогена, ЭАКК в некоторой степени угнетает активность плазмина, хотя опубликованные по этому вопросу данные противоречивы и этот эффект отмечен при введении достаточно высоких доз препарата. ЭАКК может тормозить активирующее действие на фибринолиз у стрептокиназы, урокиназы и тканевых киназ. Это свойство также проявляется в более высоких дозах, чем влияние вещества на активатор плазминогена.

Синтетические ингибиторы и, в частности, ЭАКК наряду со снижением фибринолитической активности крови могут тормозить фибринолиз в тканях. По данным З. Д. Федоровой и соавт. (1975), ингибиторы ферментативного фибринолиза, в том числе и ЭАКК, могут угнетать и неферментативный фибринолиз. Для действия ингибиторов фибринолиза большое значение имеет их концентрация в крови. В связи с этим внимание многих исследователей было привлечено к изучению всасывания, распределения и элиминации названных веществ в организме.

Установлено, что ЭАКК при приеме внутрь быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Это показано различными методами в опытах на животных и в наблюдениях у больных. Исследования с применением ЭАКК, меченой радиоактивными изотопами, подтвердили эти данные. При введении внутрь максимальная концентрация в крови наступает через 2—3 ч после приема. После всасывания ЭАКК проникает в эритроциты и распределяется во внесосудистом пространстве. Около 60% вещества выделяется из организма в течение суток. При внутривенном введении ингибитор фибринолиза довольно быстро покидает кровеносное русло. Период биологического полураспа-

да, согласно клиническим данным, в сыворотке составляет 1—2 ч.

В опытах на животных Thomas и соавт. (1959) показали, что расщепление ЭАКК в организме идет двумя путями. Путем β -окисления образуется γ -аминомасляная кислота, которая частично карбоксилируется до глутаминовой кислоты. Окислительное дезаминирование приводит к образованию адипиновой кислоты.

Спустя 12 ч после введения в моче обнаруживается 80—100% введенной кислоты. Почки выделяют вещество путем клубочковой фильтрации, а также секреции. Большое количество ЭАКК не подвергается метаболизму в организме, и около 85% введенной дозы выводится с мочой в неизмененном виде. Часть вещества метаболизируется. После внутривенного введения меченой ЭАКК найдены небольшие количества CO_2 в качестве метаболитов.

Успешные результаты клинического применения ЭАКК повысили интерес и внимание к изучению соединений этого класса. Предпринимались поиски и попытки получить более активные и менее токсичные вещества, угнетающие фибринолиз, среди циклических веществ. Группой японских исследователей антифибринолитическое действие было обнаружено у аминотетрагидропиримидинкарбоновой кислоты — АМСНА (Okamoto e. a., 1962, 1968, 1970). Она имеет структуру, показанную на рис. 29. Эмпирическая формула $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$, молекулярная масса 157,2. Это белый кристаллический порошок без запаха. Он имеет слабо горький вкус, легко растворим в воде и щелочах, нерастворим в абсолютном спирте, ацетоне и эфире.

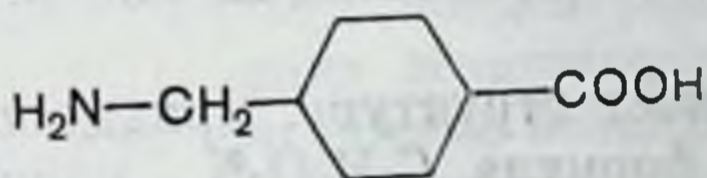


Рис. 29. Химическая структура 4-аминометилциклогексанкарбоновой кислоты.

Это вещество состоит из двух изомеров. Более активным из них оказалась транс-4-аминометилциклогексан-1-карбоновая кислота (АМСА). Полученное соединение имело расстояние между карбоксильной и аминогруппой 0,7 нм, т. е. такое же, как и у ЭАКК. Это белый кристаллический порошок без запаха, со слабо горьким вкусом, хорошо растворимый в воде.

АМСНА является соединением, родственным ЭАКК по механизму действия. Это вещество проявляет себя конкурентным ингибитором при активировании плазминогена, а в более высоких концентрациях — и непосредственно плазмина. АМСНА, подобно ЭАКК, угнетает протеолитическую активность трипсина, однако это влияние очень мало. По сравнению с ЭАКК данное вещество более активно и оказывает аналогичный эффект в меньших дозах. АМСНА всасывается после приема внутрь и через 15 мин может быть определена в крови. Максимальная концентрация обнаруживается в крови спустя 3—5 ч. После внутривенного введения почти вся АМСНА появляется в моче в неизменном виде. Период биологического полураспада составляет, по данным различных авторов, от $\frac{1}{2}$ до 2, в среднем 1 ч. За 24—48 ч вещество полностью удаляется из кровотока (Donner, Hauskova, 1967; Markwardt, Landman, 1967; Okamoto e. a., 1970). Продукты метаболизма вещества еще не выявлены. В опытах на крысах показано, что вещество может проникать через плацентарный барьер.

АМСНА применяется в виде порошка и таблеток для приема внутрь, а также раствора в ампулах для внутривенных вливаний. При приеме внутрь максимальный эффект наступает через 30—60 мин и длится от 2 до 6 ч. При внутривенном введении препарат действует практически моментально, но более короткое время.

Группой научных сотрудников ГДР получен другой синтетический ингибитор фибринолиза — парааминометилбензойная кислота (ПАМБА). По механизму действия препарат идентичен описанным выше синтетическим ингибиторам фибринолиза (Markwardt, Landman, 1967; Markwardt e. a., 1972).

Вещество имеет структуру, приведенную на рис. 30. Эмпирическая формула $C_8H_9O_2N$, молекулярная масса

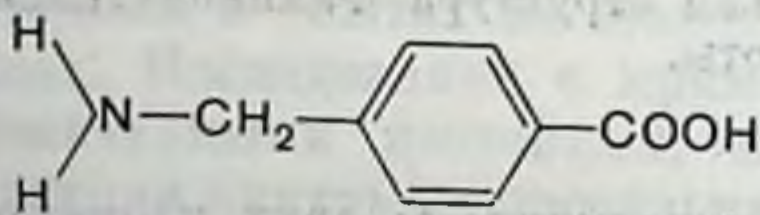


Рис. 30. Химическая структура парааминометилбензойной кислоты (ПАМБА).

151,2. Это белый кристаллический порошок без запаха, слабо горького вкуса, растворим в воде при температуре $24^{\circ}C$ до 1,5%, в кипящей воде — до 4%. При введении

вещества внутрь и внутривенно оно превосходит по своей активности ЭАКК, приближаясь к АМСНА.

Исследования фармакокинетики ПАМБА, проведенные Markwardt и соавт. (1972), показали, что после введения внутрь и внутримышечно вещество хорошо всасывается. Клинические исследования позволили установить, что ПАМБА уже через 15 мин после приема внутрь определяется в крови. При приеме вещества внутрь максимальная концентрация в крови появляется через 2—3 ч, а после внутримышечной инъекции — через 30—60 мин. Период биологического полураспада составляет около 1 ч. Через 3—4 ч после внутривенного введения препарат в крови не определяется.

Достаточно быстро вещество появляется в эритроцитах, тканях; в цереброспинальной жидкости оно не обнаружено. Соединение выделяется через почки, и его концентрация в этом органе быстро повышается. В неизменном виде выделяется 50—70% вещества, в виде метаболитов — остальная часть. Количественное определение с применением метода хроматографии и электрофореза позволило выявить метаболит и установить его количество. Им оказалась N-ацетил-ПАМБА. Суточная порция мочи содержала 10—15% введенной дозы медикамента. Выделение N-ацетил-ПАМБА протекает параллельно выделению неизменного продукта. Изменения данного ингибитора фибринолиза протекают близко к изменению сульфаниламидов. Фармакологическое исследование показало, что N-ацетил-ПАМБА по влиянию на фибринолиз является индифферентным веществом. В суточной порции мочи 50—70% вещества оказалось в неизменном виде.

Через 8 ч после введения концентрация в органах и тканях находится на границе возможности определения. В крови и тканях даже при приеме большой дозы (2 г/кг) через 24 ч вещество не определяется. Исследования на крысах показали, что введение ПАМБА в течение 6 нед в дозе 250 мг/кг не сопровождается кумуляцией. Через 8 ч после заключительного введения этого вещества у животных ПАМБА уже не определялась.

Сходное по структуре и механизму действия вещество описано А. Г. Каравановым (1969) под названием амбен. Это отечественный препарат парааминометилбензойной кислоты, он синтезирован в 1965 г. Это белый кристаллический порошок без запаха и вкуса. Амбен хорошо растворяется в холодной воде до 1,5% концентрации. Температу-

ра плавления равна 347—350°C. Реакция раствора нейтральная, относительная плотность меньше 1,1, вязкость 1,9. Раствор хорошо стерилизуется, не меняя цвета и оставаясь прозрачным. Стерилизовать раствор или порошок можно в автоклаве при 1,2—1,5 атм в течение 30 мин.

По данным А. Г. Караванова и М. А. Уманского (1969), терапевтическая доза амбена в 1000 раз меньше токсической. Введение препарата подопытным животным в дозе 100 мг/кг не оказывало токсического действия. Амбен хорошо переносится больными. Препарат выпускают в ампулах, содержащих 5 мл 1% раствора (50 мг). Начальная доза препарата при внутривенном введении составляет 50—100 мг, при внутримышечном — 100—200 мг, при назначении внутрь — до 400 мг. Возможно введение и больших доз амбена. Для поддержания достаточной концентрации вещества в крови рекомендуется вводить препарат каждые 12 ч. Амбен можно комбинировать с другими фибринолитическими средствами, в том числе с веществами тканевого происхождения. М. М. Ковалев и соавт. (1975) успешно применили амбен у больных с желудочно-двенадцатыми кровотечениями.

В 1969 г. появилось сообщение о еще более активном синтетическом ингибиторе фибринолиза (рис. 31) — 4-аминометилбисцикло-2,2,2-октан-1-карбоновой кислоте (Вауш-

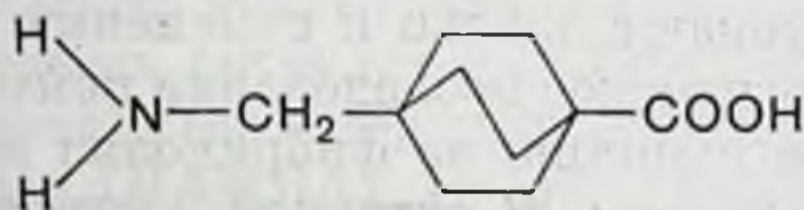


Рис. 31. Химическая структура 4-аминометилбисцикло-2,2,2-октан-1-карбоновой кислоты.

garten e. a., 1969; Loeffler e. a., 1969, и др.). По степени угнетения фибринолитической активности это вещество, по данным авторов, в 60 раз превосходит ЭАКК и оказалось сильнее ПАМБА и АМСНА.

Препарат описан сравнительно недавно и еще нет достаточного количества данных для его клинической оценки. Структура этого вещества построена по тому же принципу с практически тем же расстоянием между карбоксильной группой и аминогруппами. В соответствии с этим соединение обладает аналогичным механизмом действия на фибринолитическую активность. Высокий фармакологиче-

ский эффект этого препарата делает перспективным его дальнейшее изучение.

В последние годы были синтезированы и изучены по влиянию на фибринолиз полициклические аминокислоты. Особенно сильным среди них антифибринолитическим веществом оказалась 4-аминометил-бисцикло-2,2,2-октан-1-карбоновая кислота. Она оказалась сильнее всех ранее известных ингибиторов фибринолиза (Baumgarten e. a., 1969; Markwardt e. a., 1972). На рис. 32 представ-

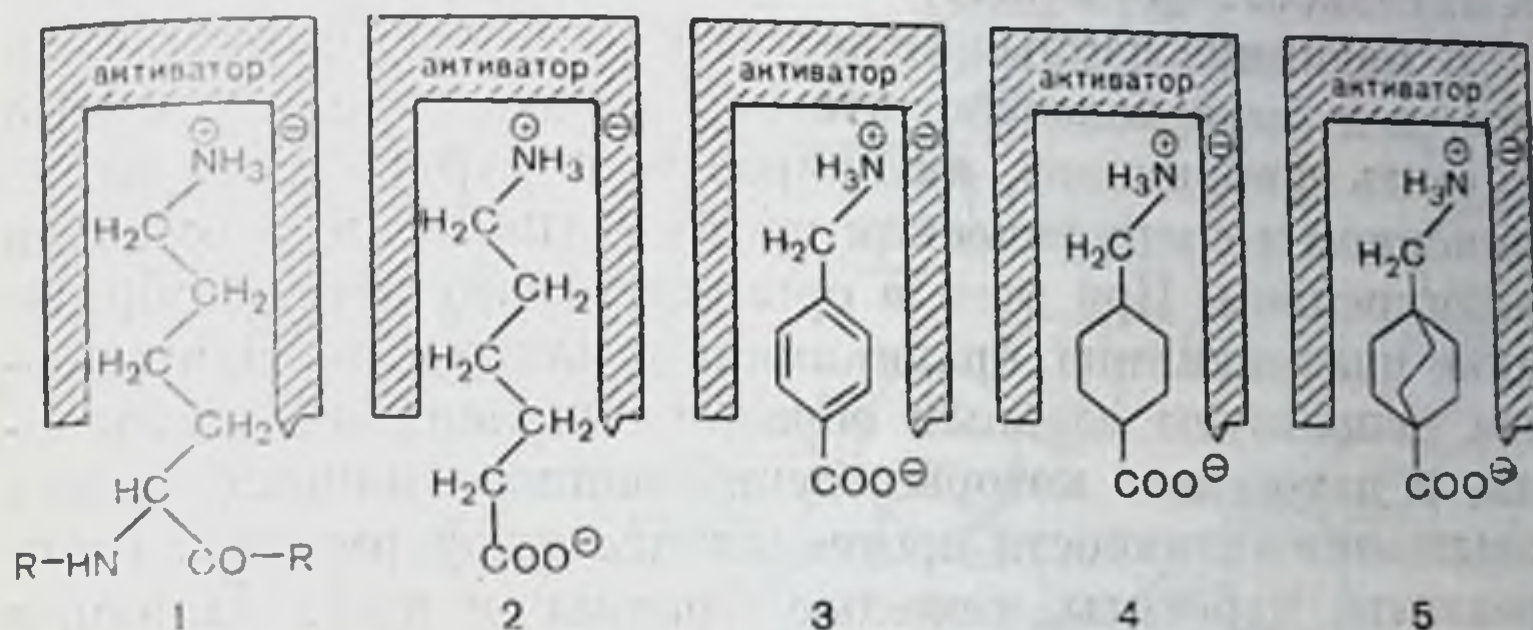


Рис. 32. Схема взаимодействия активатора с ингибиторами синтетического ряда.

1 — лизин; 2 — эпсилон-аминокапроновая кислота; 3 — парааминометилбензойная кислота; 4 — аминометилциклогексанкарбоновая кислота; 5 — 4-аминометилбисцикло-2,2,2-октан-1-карбоновая кислота.

лена схема предполагаемого механизма действия синтетических ингибиторов фибринолиза. У них одинаковое расстояние между амино- и карбоксильной группой, равное 0,7 нм.

Markwardt и соавт. (1972) сообщили о высокой активности у 4-амидинофенилпировиноградной кислоты (АРРА) по способности угнетать фибринолиз. Данное соединение после внутривенной инъекции, а также после приема внутрь оказывает антикоагулянтное и антифибринолитическое действие. Особенно выраженный эффект АРРА наблюдается при активировании фибринолиза стрептокиназой. После приема внутрь всасывается около 45% АРРА. Период биологического полураспада составляет около 100 мин. Вещество выделяется с мочой в неизмененном виде. АРРА является представителем нового класса средств, влияющих на фибринолиз и свертывание крови. Дальнейшее глубокое изучение нового соединения представляет большой интерес.

Ингибиторы фибринолиза животного и растительного происхождения

В числе веществ, угнетающих фибринолиз, получены распространение ингибиторы протеолитических ферментов животного и растительного происхождения. Они являются высокомолекулярными полипептидами, вступающими в связь с протеолитическими ферментами с образованием малодиссоциирующих соединений. Вследствие этого снижается активность фермента.

В медицине данные вещества стали применять после того, как было показано, что они обладают способностью угнетать фибринолиз, активированный трипсином, химотрипсином и специфическим протеолитическим ферментом калликреином. При этом в организме нарушается образование плазмина, брадикинина и каллидина. Эти вещества используют главным образом для лечения заболеваний, в патогенезе которых существенное значение имеет повышение активности протеолитических ферментов (панкреатиты, паротиты, тяжелые травмы и др.). Плазмин (фибринолизин) также является протеолитическим ферментом. Это позволяет применять названные вещества для снижения его активности.

Впервые белковый ингибитор протеаз был выделен из поджелудочной железы крупного рогатого скота (Kunitz, Northrop, 1936). Он оказался основным протеином с молекулярной массой 9000. Позднее ингибиторы с аналогичными свойствами молекулы были приготовлены из околоушной железы и легких животных. Эти ингибиторы привлекли внимание в связи с успехами в изучении механизма фибринолиза и уточнением патогенеза некоторых геморрагических заболеваний. В качестве лечебных препаратов применяются ингибиторы фибринолиза из тканей поджелудочной железы (ингибитор Кунитца, инипрол, пантрипин, ингибитор трипсина), околоушной железы (ингибитор Фрея, зимофрен, траслол), легких (пульмин, контрикал, ингитрил) и мочи (мингин). Они содержат 16 различных аминокислот в одной цепи, состоящей из 58 аминокислотных остатков (рис. 33). Пептидная цепь связана дисульфидными мостами. По уточненным данным, молекулярная масса оказалась равной 6500. Изоэлектрическая точка находится при рН 10—10,5.

Антифибринолитическое действие ингибиторов протеаз наступает вследствие угнетения пламина, определенное

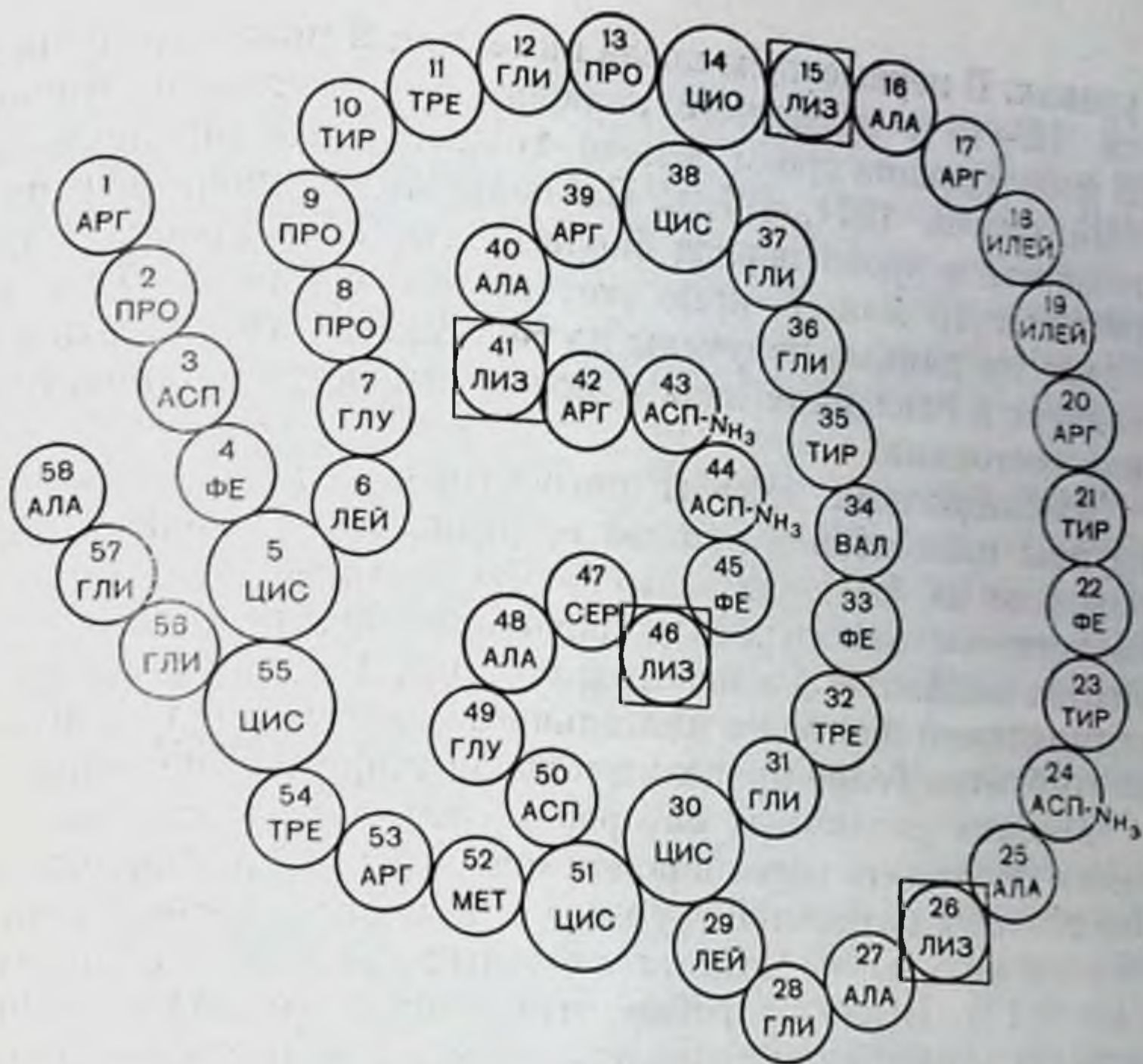
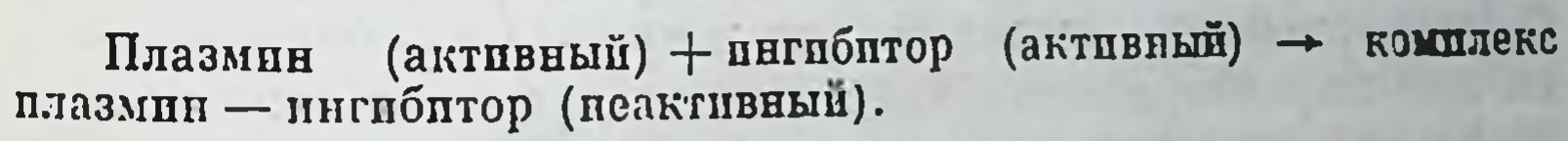


Рис. 33. Структура пнгггбиторов фибринолизга животного происхождения.

количество пнгггбитора блокирует эквивалентное количество фермента.

Реакция между плазмином и пнгггбиторами протекает стехиометрически по следующей схеме:



Комплекс плазмин — пнгггбитор подвергается незначительной диссоциации. Наряду с антифибринолизиновым действием пнгггбиторы протеаз оказывают определенное угнетающее влияние на активирование профибринолизина и проактиватора. При приеме внутрь пнгггбиторы разрушаются и не всасываются, их применяют только парентерально. После введения животным этих веществ подкожно, внутримышечно или внутривенно максимальная концентрация их в крови наблюдается через 1—2 ч. В связи с быстрой элиминацией пнгггбиторов фибринолизга концентрация в крови уже через 4 ч падает до определенного

уровня. В первые часы после инъекции в моче определяется 10—15% введенного количества в активной форме. В последующие сроки в моче вещество не определяется (Markwardt, 1971, 1972). По показателям концентрации вещества в крови период биологического полураспада составляет 75 мин. У крыс этот показатель равен 70 мин. Такие же данные получены на собаках. Часть веществ находится в связанном виде и может выделяться в неактивном состоянии.

Исследования судьбы ингибиторов фибринолиза из группы ингибиторов протеаз в организме человека также показало их быструю элиминацию из кровотока. Период биологического полураспада равнялся 140 мин. С мочой вещества выделялись в неактивном виде. В связи с быстрой элиминацией для более длительного угнетения фибринолиза требуется более продолжительная инфузия вещества.

Мнения различных авторов о способности данных веществ проникать через плацентарный барьер разноречивы. Ингибиторы названной группы сравнительно хорошо переносятся больными. Частота побочных действий не превышает 0,1%. Более подробно этот вопрос разобран нами ниже. В элиминации трасилола главную роль играют почки. Ингибитор накапливается в эпителиальных клетках проксимального отдела канальцев и выделяется в течение нескольких дней. Перевязка сосудов почек подопытных животных значительно замедляет падение концентрации трасилола в крови.

Способность снижать фибринолитическую активность крови отмечена также у ингибиторов протеолитических ферментов, выделенных из некоторых растений (соевые бобы, картофель, земляной орех и др.). Однако эти вещества при парентеральном введении оказались токсичными и не нашли применения в клинической медицине.

К естественным ингибиторам фибринолиза А. Г. Караванов и М. А. Уманский (1969) относят и спленин. Селезенка человека и животных содержит спленин А и спленин В. Спленин А обладает выраженным антифибринолитическим действием, а спленин В стимулирует процессы фибринолиза. Активность спленина А в 100 раз больше, чем спленина В.

Спленин был выделен из селезенки крупного рогатого скота в 1945 г. по методу В. П. Комиссаренко в лаборатории экспериментальной эндокринологии Института экспериментальной биологии и патологии имени акад. А. А. Бо-

гомольца. Спленин является биологически активным гормональным препаратом, не содержащим белков. В нем находится большое количество активных аминокислот. Готовый препарат представляет собой прозрачную жидкость с легким желтоватым оттенком и относительной плотностью 0,97—0,99, рН 4,5. Препарат обладает высокой термолabileностью, не токсичен и не вызывает побочных явлений даже при длительном введении.

Механизм антифибринолитического действия спленина еще недостаточно выяснен. Предполагают, что он стимулирует выработку антифибринолизина в организме и непосредственно угнетает активность фибринолизина. Ранее было показано, что спленин повышает резистентность капилляров и подавляет выделение гистамина.

С гемостатической целью спленин вводят внутривенно в дозе 5—15 мл. По данным А. Г. Караванова и М. А. Уманского (1969), под влиянием сочетанного введения спленина и фибриногена закономерно укорачивается время свертывания крови и понижается фибринолитическая активность. Авторы наблюдали случаи, когда спленин оказывал более выраженное антифибринолитическое действие, чем ЭАКК. Спленин применяется в акушерской и хирургической практике как средство борьбы с фибринолитическими кровотечениями.

Основные аспекты клинического применения веществ, угнетающих фибринолиз

Большой спектр действия перечисленных веществ явился причиной различных показаний к их применению. Среди них основное место наряду с передозировкой или повышенной реакцией на введение фибринолитических препаратов занимают кровотечения, в патогенезе которых большое значение имеет повышение фибринолиза. К ним относят кровотечения после операции на органах, богатых активаторами фибринолиза (хирургические вмешательства на легких, мозге, матке, надпочечниках, предстательной и щитовидной железах).

Показанием к применению этих веществ являются некоторые заболевания почек и кровотечения из мочевыводящих путей. В этих случаях хороший эффект оказывают синтетические ингибиторы фибринолиза, поскольку они доходят до мочевыводящих путей в сравнительно неизменном виде. Большое применение ингибиторы фибринолиза

находят в акушерстве и гинекологии при кровотечениях. Эти вещества, снижая фибринолитическую активность крови, уменьшают кровопотери.

Эти данные подтвердили в клинике многие исследователи. Однако в этом случае назначение ингибиторов фибринолиза должно быть продуманным и регламентированным, что особенно важно при возникновении так называемого тромбогеморрагического синдрома.

При лечении акушерского тромбогеморрагического синдрома М. С. Мачабели (1970) рекомендует во второй стадии (когда кровь из родовых путей не свертывается или свертывание ее задержано, а венозная кровь свертывается) вместе с гепарином назначать трасилол. В третьей стадии тромбогеморрагического синдрома, когда кровь из родовых путей и венозная кровь утратили способность свертываться, наряду с гепарином можно вводить трасилол и ЭАКК.

Автор не рекомендует профилактическое применение ЭАКК в родах, если они протекают нормально. При патологических родах, когда тканевые тромбопластические вещества наводняют кровоток, введение ЭАКК может повредить больной, так как препарат стабилизирует фибрин и ликвидирует вначале полезную приспособительную фибринолитическую реакцию.

По данным Л. Е. Титаренко (1973), воспалительные заболевания женских половых органов сопровождаются активированием кининовой системы. У таких больных в комплексе лечебных мероприятий хорошее действие оказывают ингибиторы кининообразования — они же ингибиторы фибринолиза.

Специальной областью применения данных веществ является экстракорпоральное кровообращение. В этом случае в механизме возникновения гиперфибринолиза определенную роль играет хирургическая травма, контакт с чужеродной поверхностью и др. Назначение ингибиторов фибринолиза способствует предупреждению геморрагических явлений (А. П. Колесов и др., 1965; А. Г. Караванов, М. А. Уманский, 1969; Н. В. Антелава и др., 1969; В. Н. Смылова, 1969; Н. Н. Малиновский и др., 1971; Deutschinoff, Dimitrov, 1967, и др.).

Исключительно важным показанием к назначению названных веществ в качестве антагонистов является передозировка активаторов фибринолиза (Е. И. Чазов, 1966; Г. В. Андреевко, 1967; А. И. Грицюк, 1969, 1973; Г. Шаш,

А. А. Палаш, 1971; А. И. Грицюк, 1973; Б. А. Кудряшов, 1975, и др.). Появились сообщения об успешном применении антифибринолитических средств в нейрохирургической практике, в частности при субарахноидальных кровоизлияниях, при черепно-мозговой травме. В. А. Карлов и соавт. (1967) сообщили, что трасилол способствует восстановлению способности тканей усваивать кислород и тем самым оказывает благоприятное действие как патогенетическое средство при лечении эпилептического статуса.

Успешно применены ингибиторы фибринолиза при тонзилэктомии, а также при кровотечениях после других операций в области уха, горла, носа (Л. Н. Халфев, 1967; Е. В. Элиас, 1968; С. П. Грома, 1969; Б. Н. Невский, 1971, и др.). В этих случаях наряду с назначением антифибринолитических веществ внутрь и парентерально возможно их местное применение. По данным Okamoto и соавт. (1970), активирование пламина в миндалинах служит одной из причин боли. Уровень присутствующего там обычно естественного антипламина при воспалении миндалин снижается. Ингибиторы фибринолиза способствуют восстановлению местного антипламина и тем самым утоляют боль. Хороший эффект от местного применения ЭАКК получен при струмэктомиях.

Одним из показаний к использованию ингибиторов фибринолиза являются кровотечения при тромбоцитопении, гемофилии, различных видах геморрагических диатезов. Описано благоприятное действие антифибринолитических средств при лечении ран, а также после операций на сердце и сосудах (Н. Н. Малыновский и др., 1971; Л. Ф. Коблов, 1975, и др.).

Гемостатическое действие ингибиторов фибринолиза отмечено при кровотечениях из легких у больных туберкулезом легких (Л. Б. Худзик, Т. И. Ипатова, 1973), а также при митральном стенозе и гипертонической болезни, при желудочных кровотечениях на почве язвенной болезни и эрозивного гастрита, при носовых кровотечениях различного генеза, при хирургическом лечении портальной гипертензии.

Благоприятное влияние ингибиторов фибринолиза отмечено при некоторых болезненных состояниях, обусловленных аллергией, например при бронхиальной астме, аллергических реакциях на переливание крови, аллергических дерматозах, ревматических заболеваниях. В. С. Смоленский и соавт. (1975), В. И. Ершов и соавт. (1975)

указывают на дифференцированный подход к подбору регуляторов фибринолиза у больных с ревматоидным артритом: целесообразно введение ингибиторов фибринолиза при преобладании экссудативных изменений и, наоборот, активаторов фибринолиза — при пролиферативных изменениях суставов. Одним из наиболее важных патогенетических факторов развития аллергических реакций является активация фибринолитической системы. Исследования, проведенные Л. О. Затыкин (1975), показали, что ЭАКК предупреждает возникновение заболевания и оказывает значительное терапевтическое действие при остром и подостром анафилактическом шоке путем угнетения фибринолитической активности крови.

При экспериментальной лучевой болезни ЭАКК оказала благоприятное действие. В этом случае препарат нормализовал фибринолиз и свертывание крови, стимулировал лейкопоэз и митотическую активность костного мозга. Описано успешное применение антифибринолитических препаратов в работе реанимационно-гематологических бригад, выезжающих к больным с острыми кровотечениями (А. Н. Филатов, З. Д. Федорова, 1969).

Мы привели систематизированный перечень нозологических форм заболеваний, при которых можно применять препараты обеих групп ингибиторов фибринолиза. У каждой группы есть и свои различия, особенно в показаниях.

В числе показаний к применению ингибиторов протеаз Markwardt и соавт. (1972) в первую очередь называют генерализованное повышение фибринолиза. Главной областью применения этих веществ являются кровотечения, обусловленные локальным повышением фибринолиза. Однако в связи с тем, что до мочевыводящих путей эти вещества в неизмененном виде не доходят, их нельзя применять при кровотечениях в мочевыводящих путях.

По данным указанных выше авторов основными клиническими симптомами, при которых можно применить ингибиторы фибринолиза тканевого происхождения, являются следующие: кровотечения после инфузии стрептокиназы, кровотечения при акушерских осложнениях, метроррагии и меноррагии, послеоперационные кровотечения после простатэктомии, после абдоминальных операций, после тонзиллэктомий, после операций по поводу интрамуральных миом, при кровотечениях в связи с карциномой предстательной железы и тела матки, кровотечениях в связи с циррозом печени, кровотечениях в области желудочно-ки-

шечного тракта. Быстрая элиминация веществ требует для более сильного снижения фибринолиза достаточно высоких доз.

Принципы дозирования

ЭАКК известна под названиями аминокaproновая кислота, ϵ -аминокaproновая кислота, Acidum aminocaproicum, Amicar, Aminocaproic acid, Aminocapron, Epsicapron и др.

ЭАКК выпускают в виде порошка и во флаконах, содержащих по 100 мл стерильного 5% раствора на изотоническом растворе хлорида натрия. Порошок хранят в хорошо закупоренных банках темного стекла в сухом прохладном месте, флаконы — при температуре от 0 до 20°С.

ЭАКК назначают внутрь и внутривенно. Наиболее употребительная доза при приеме внутрь составляет 0,1 г/кг массы больного, препарат применяют с промежутками в 4 ч. Суточная доза обычно составляет 10—15 г. Внутрь препарат принимают, предварительно растворив его в сладкой воде или запивая сладкой водой.

Для достижения более быстрого эффекта можно вводить внутривенно капельно стерильный 5% или 10% раствор вещества на изотоническом растворе хлорида натрия в количестве 100—500 мл. При остром фибринолизе, который сопровождается фибриногенопенией, дополнительно вводят фибриноген, раствор глюкозы, гидролизаты противошоковых растворов. Циклические аминокислоты назначают в меньших дозах. Для ПАМБА достаточны дозы 50—100 мг внутривенно или внутримышечно и 250 мг внутрь. Повторные введения в той же дозе производят через 4—8 ч до полной остановки кровотечения, АМСНА вводят в дозе 250—500 мг 1—2 раза в день медленно внутривенно и внутримышечно или 4—6 раз в день внутрь. При дозировании антифибринолитических средств из группы пептибиторов протеаз необходимо учитывать то, что они довольно быстро удаляются из крови. Для угнетения фибринолиза нужны сравнительно высокие дозы.

Активность трасилола выражают в единицах действия. Одна единица действия инактивирует 0,8 мкг кристаллического трипсина. Трасилол, выпускаемый в продажу, содержит 5000 ЕД в 1 мл. Трасилол вводят внутривенно одномоментно медленно и капельно. При остром панкреатите и панкреонекрозе вводят обычно сразу 25 000—50 000 ЕД (1—2 ампулы), затем 25 000—75 000 ЕД (1—3 ампулы) капельно. В следующие дни вводят по

25 000—50 000 ЕД в сутки. По мере улучшения состояния больного и данных лабораторных исследований дозу постепенно уменьшают. При гиперфибринолитических кровотечениях трасилол применяют до полного прекращения кровотечения. Для капельного введения препарат разводят в 5% растворе глюкозы или изотоническом растворе хлорида натрия. Форма выпуска: ампулы, содержащие 5 мл стерильного изотонического раствора препарата. Активность 5 мл составляет 25 000 ЕД.

В качестве примера приводим метод дозирования другого ингибитора фибринолиза тканевого происхождения — пантрипина. Его активность также определяют биологическим путем. В 1 г вещества содержится 650 ЕД. По характеру действия этот препарат близок к трасилолу, его вводят внутривенно. В частности, при некоторых пазологических формах вводят одномоментно 100—125 ЕД в 10—20 мл 5% раствора глюкозы с добавлением инсулина из расчета 1 ЕД на каждые 3—4 г глюкозы или в изотоническом растворе хлорида натрия. Капельно введения осуществляют со скоростью 40—60 капель в 1 мин. В первые сутки препарат можно вводить повторно до общей дозы 250—300 ЕД, в последующие сутки вводят до 120—150 ЕД в зависимости от состояния больного. Введения повторяют до выздоровления. При легких формах патологических состояний дозу уменьшают. Препарат выпускают в герметически укупоренных флаконах по 6, 12, 15, 20 и 30 ЕД (М. Д. Машковский, 1972). Хранят в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 20°C.

Ингибитор фибринолиза из легочной ткани контрикал назначают по 40 000—100 000 антитрипсиновых единиц в день в виде разовой инъекции или капельно (Markwardt e. a., 1972). Используют и комбинированное применение синтетических ингибиторов фибринолиза с препаратами животного происхождения. Этот принцип имеет под собой теоретическую основу. При комбинировании веществ, имеющих различные точки приложения, возможно усиление эффекта в виде потенцирования. Действие комбинаций синтетических ингибиторов фибринолиза, которые преимущественно действуют как ингибиторы процесса активирования пламиногена, с природными ингибиторами протеаз, непосредственно угнетающими плазмин, описано многими авторами. Описано комбинированное применение синтетических препаратов и ингибиторов тканевого происхождения с лечением преднизолоном, гемотрансфузией или

вливанием антигемофильной плазмы (Н. А. Новосад, 1975).

Особый интерес представляет комбинированный препарат с антифибринолитическим действием, полученный в Киевском институте гематологии и переливания крови (А. Г. Караванов и М. А. Уманский, 1969) и предназначенный для введения больным, страдающим повышенной фибринолитической активностью крови. В состав данного препарата входят вещества, блокирующие активность фибринолизина и профибринолизина, а также средства, влияющие на гемодинамику, кислотно-щелочное равновесие и энергетический обмен.

Данный препарат представляет собой смесь ЭАКК кислоты, лактата натрия и глюкозы, высушенных методом лиофильной сушки из замороженного состояния. Он расфасован во флаконы емкостью 500 мл, которые закрыты резиновой пробкой, завальцованы и покрыты изолирующей массой. Каждый флакон содержит от 15,5 до 16,5 г сухого вещества. Данный антифибринолитический препарат имеет белый цвет, ноздреватую структуру. Он покрывает слоем стенки флакона. После растворения его употребляют для внутривенного введения. Препарат легко растворим в дистиллированной воде, количество которой указано на этикетке. Получается прозрачный раствор, возможно, слегка желтоватого цвета. Относительная плотность препарата 1,06, вязкость — 1,35, рН 7,2—7,4.

Обычно однократно вводят содержимое одного или двух флаконов в зависимости от состояния больного. При необходимости можно ввести содержимое еще одного флакона. Антифибринолитический препарат Киевского института гематологии и переливания крови рекомендуют для остановки кровотечений у лиц с повышенной фибринолитической активностью крови и местными процессами фибринолиза. Кроме того, его применение показано больным с афибриногенемией и с гипофибриногенемией. Такие состояния могут возникать при токсикозах беременности, кровотечениях во время родов и послеродовом периоде, осложненных абортах и дисфункциональных маточных кровотечениях, в хирургической практике при тяжелых послеоперационных кровотечениях, обусловленных повышенным фибринолизом, при операциях на предстательной и поджелудочной железах и др. Противопоказаниями для применения препарата являются тромбоэмболическая болезнь и заболевания почек с нарушением их функций.

Другие стороны действия на организм. Возможные осложнения

Названные вещества обладают и другими фармакологическими свойствами, что позволяет расширить показания к их применению. Ингибиторы фибринолиза животного происхождения, являющиеся ингибиторами трипсина, химотрипсина, калликрена, нашли применение при лечении заболеваний поджелудочной железы и некоторых других нарушений, связанных с патологическим активированием этих ферментов. Работы различных авторов свидетельствуют о способности антифибринолитических веществ животного происхождения снижать свертывание крови.

Однако по поводу механизма их антикоагулянтного действия исследователи пока не пришли к единому мнению. Еще разнообразнее сообщения о влиянии на эту функцию у синтетических ингибиторов фибринолиза.

Синтетические ингибиторы фибринолиза оказывают определенное воздействие и на различные ферменты: слабо угнетают активность трипсина, слабо действуют по отношению к C_1 -эстеразам системы комплемента. Эти вещества практически не меняют активности химотрипсина, но установлено тормозящее действие АМСНА на активность пепсина. ЭАКК тормозит активность карбоксипептидазы В. В некоторых работах сообщалось, что ЭАКК, ПАМБА и АМСНА в концентрациях, которые возникают в организме при использовании терапевтических доз, незначительно тормозят активность брадикипина.

Дальнейшие фармакологические исследования названных веществ выявили и другие стороны их действия на организм. В концентрациях, которые достижимы при терапевтических дозах, ЭАКК обладает симпатомиметическим свойством. В частности, ЭАКК в дозе 120 мг/кг при внутривенном введении кошкам и собакам вызывала повышение артериального давления, расширение зрачка, сокращение третьего века, эти явления устранялись симпатолитическими средствами. Это же вещество на изолированных сердцах кошек и кроликов в дозах 10—40 мг оказывало положительное инотропное действие. Большие дозы ЭАКК (3,6—4,5 г/кг) оказывали кардиотоксический эффект с явлениями аритмии. На изолированном отрезке двенадцатиперстной кишки ЭАКК в концентрации 1 мг/мл вызывала расслабление гладкой мускулатуры. Вещество не влияло

на сокращения мускулатуры, вызванные ацетилхолином, гистамином и серотонином.

Влияние синтетических ингибиторов фибринолиза на артериальное давление было неодинаковым у различных животных. Так, ЭАКК снижала артериальное давление у кроликов и не влияла на этот показатель у крыс. У собак она оказывала диуретическое влияние, тормозила всасывание ионов натрия и хлора в проксимальных отделах канальцев. В больших дозах она может вызывать гиперкальцемию. Это же вещество тормозит повышение проницаемости, вызванное внутрикожным введением гистамина.

ПАМБА, по данным Markwardt и соавт. (1972), в фармакологическом отношении оказалась более индифферентным веществом. В концентрации 1 мг/мл она не оказывала заметного влияния на сократительную функцию кишечника, функцию матки, изолированное сердце, гладкую мускулатуру аорты. В дозах до 20 мг/кг ПАМБА не оказывала у кошек, находившихся под хлоралоза-уретановым наркозом, никакого влияния на артериальное давление. Повышение артериального давления, вызванное у экспериментальных животных инъекцией адреналина, при введении ПАМБА не усиливалось и не ослаблялось. Не изменялась и частота дыхания.

В опытах на животных у ЭАКК отмечено противомикробное, противовоспалительное, противоотечное и антиаллергическое действие. Это вещество оказывает влияние на реакцию антиген — антитело, а также тормозит аллергические реакции и реакцию развития генерализованного феномена Шварцмана. Механизм этого действия недостаточно ясен. Частично это можно объяснить торможением активности протеолитических ферментов, имеющих важное патогенетическое значение в этих процессах. Некоторые авторы наблюдали защитное действие ЭАКК на жизнедеятельность трансплантата.

Пристальное внимание обращают на влияние ингибиторов фибринолиза на рост и развитие экспериментальных опухолевых клеток и метастазов. Отмечено их более интенсивное развитие. Имеются сообщения об успешном использовании трасилола в терапии перитонитов.

Число случаев смертельной эмболии легких уменьшается после профилактического применения трасилола. Назначение этого препарата позволило предотвратить смертельные жировые эмболии при переломах костей и шоковых состояниях, благоприятный эффект получен при

лечении ожогов. Опубликовано много данных о лечебном действии ингибиторов фибринолиза при различных моделях шока. Установлено, что в патогенезе данного состояния важное значение имеет активирующее влияние клеточных протеолитических ферментов на систему биологически активных полипептидов крови, так называемых кининов. ЭАКК и трасилол, вмешиваясь в эти процессы, в комплексе с другими лекарственными веществами оказывают лечебное действие.

У больных с гипотонией наблюдали подъем артериального и снижение диастолического давления под влиянием ЭАКК. Сообщения о действии ЭАКК на развитие экспериментального атеросклероза противоречивы. В опытах острая токсичность синтетических ингибиторов фибринолиза незначительна. Например, для мышей и морских свинок при подкожном введении, для кроликов и собак при внутривенном введении ЭАКК ЛД₅₀ превышает 0,6 г/кг. Этот же показатель АМСНА составляет для кроликов при внутривенном введении 1,4 г/кг, при внутрибрюшинном введении — 3,4 г/кг, при подкожном введении — 4 г/кг и при введении внутрь — свыше 3 г/кг.

Животные эти вещества переносят и при длительном введении. Хроническое скармливание ЭАКК крысам в дозе 0,1 г/кг и собакам в дозе 0,8 г/кг в течение 30 дней не оказывало влияния на рост животных и не вызывало никаких побочных явлений, а введение внутрь крысам в дозе 0,5—5 г/кг в день свыше 3 мес не сопровождалось никаким токсическим действием. Патогистологические исследования печени, сердца, легких и почек не выявили никаких вредных эффектов.

В других исследованиях большие дозы ЭАКК вызывали признаки дегидратации и нарушения функции почек. В этих случаях в моче находили клетки плоского эпителия, лейкоциты и эритроциты. Очень большие дозы вещества при длительном введении вызывали патологические изменения в печени и системе портальной вены, чего не отмечали при меньших дозах веществ.

По данным Markwardt и соавт. (1972), введение крысам в стандартном корме в течение 9 мес ПАМБА в средней дозе 250 мг/кг не сопровождалось появлением токсических осложнений. Гистологические контрольные исследования печени, почек, сердца, легких и грудного отдела аорты не показали патологических изменений. Сходные

данные получены при таком же исследовании АМСНА. У данных веществ не выявлено и тератогенного действия.

Рациональное использование оптимальных доз ингибиторов фибринолиза в клинике, как правило, не приводит к каким-либо нежелательным осложнениям. Побочные явления наблюдаются при передозировке или повышенной реакции на их введение. В подобных случаях при введении больших доз ЭАКК описаны ортостатические нарушения, а при приеме внутрь — жалобы на неприятные ощущения в животе, боли, диарею, рвоту. Эти нарушения исчезали при отмене препарата или уменьшении дозы. Аллергические реакции при лечебном применении ЭАКК наблюдаются редко. При клиническом применении ПАМБА побочных явлений не отмечено, аллергических явлений не описано.

Важным вопросом, поднятым в последнее время в печати, является опасность возникновения тромбоза при сильном угнетении фибринолиза. На опасность тромбоэмболических осложнений при использовании ЭАКК указал ряд авторов. При применении ПАМБА этих осложнений не обнаружено. Все же во избежание случайностей некоторые исследователи рекомендуют комбинированное применение антифибринолитиков с гепарином. Описано успешное применение ингибиторов фибринолиза со стрептокиназой. Данный вопрос требует дальнейшего пристального изучения.

* *

*

Можно прийти к заключению, что в настоящее время практическая медицина располагает большим числом антагонистов фибринолитических веществ, которые при правильном применении позволяют нормализовать эту важную функцию организма. Описанные вещества — ингибиторы фибринолиза — обладают широким спектром фармакологических свойств, в соответствии с этим значительно расширились показания к их применению, но появилисьстораживающие сообщения о том, что неоправданное дозирование применяемых ингибиторов фибринолиза вместо нормализации может приводить к тромбоэмболическим осложнениям.

Все это делает необходимым применение названных веществ в рациональных дозах и при строгих показаниях по

патогенезу заболевания. Только в этом случае они будут в руках врача мощными, эффективными средствами в борьбе за здоровье человека.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценивая накопленную информацию по применению антикоагулянтов, фибринолитических средств и их антагонистов, можно сказать, что в распоряжении врача находится большое количество эффективных средств для снижения свертываемости крови и повышения фибринолитической активности. Их рациональное использование создает основу активной профилактики и лечения тромбоэмболических заболеваний.

Из этих средств наиболее распространены антикоагулянты гепарин, производные 4-оксикумарина, индандиола и фибринолитические средства фибринолизин (плазмин) и стрептокиназа. Продолжается исследование и других классов противотромботических средств, а именно, синтетических ингибиторов тромбина, уточняются возможности медицинского использования солей редкоземельных элементов. В ряду фибринолитических средств продолжают быть предметом пристального внимания пути промышленного получения урокиназы, синтетических фибринолитических средств, отрабатываются способы регионарного применения протеолитических ферментов различного происхождения. Представляют большой интерес химические соединения различных веществ с гепарином, обладающие одновременно противосвертывающими и фибринолитическими свойствами. Это несомненно расширит возможности лекарственной регуляции гемостаза.

Вместе с тем сложность патогенеза тромбозов и геморрагических состояний требует активного воздействия и на такие его звенья, как гемодинамика, состояние стенки сосуда, электрические свойства клеточных и молекулярных составных частей крови.

В настоящее время имеется ряд неразработанных, но также перспективных путей профилактики и лечения тромбозов и эмболий. Все большее внимание в этом аспекте привлекают лекарственные вещества, влияющие на агрегацию и адгезивность кровяных пластинок и эритроцитов. Этот интерес связан с возможностями воздействия и на микроциркуляцию. По данному вопросу опубликовано

много интересных сообщений, предложены методы контроля названной функции организма. Однако мы еще не располагаем лекарственным препаратом, избирательно угнетающим агрегацию тромбоцитов и эритроцитов. Накопленные факты, видимо, помогут решить эту проблему. В комплексе с антикоагулянтами, фибринолитическими средствами, а также веществами, регулирующими гемодинамику и состояние стенки сосудов, антиагрегационные средства значительно повысят возможности борьбы с такими грозными состояниями, как тромбозы и эмболии.

Литература¹

- Айзенберг А. А., Грицюк А. И.* Свертывающая и антисвертывающая системы крови при ревматизме.— «Врач. дело», 1965, № 5, с. 14.
- Акопов И. Э.* Об изыскании и применении гемостатических препаратов.— «Воен.-мед. ж.», 1963, № 7, с. 41.
- Александрова Н. П.* Влияние гепарина и декстрана на агрегацию эритроцитов при острых венозных тромбозах и эмболиях магистральных артерий. Дис. канд. М., 1974.
- Алексеев П. П.* Спорное и бесспорное в хирургическом лечении посттромбофлебического синдрома.— «Сов. мед.», 1976, № 3, с. 46.
- Амбарова Л. И., Слопская В. Т., Бешлей В. И.* Влияние гепарина на течение экспериментального гломерулонефрита.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 1. Саратов, 1975, с. 339.
- Андреевко Г. В.* Дикумарин и его применение в качестве антикоагулянта крови.— «Успехи, совр. биол.», 1951, № 1/4, с. 89.
- Андреевко Г. В.* О некоторых итогах экспериментального и клинического изучения фибринолизина.— «Тер. арх.», 1963, № 7, с. 3.
- Андреевко Г. В.* Фибринолиз. Химия и физиология процесса. Клиническое применение фибринолизина. М., «Медицина», 1967, с. 248.
- Андреевко Г. В., Чазов Е. И.* Изучение фибринолитического действия урокиназы.— В кн.: Атеросклероз и тромбоз. М., 1964, с. 167.
- Андреевко Г. В., Бессолицина Л. А., Саргин К. Е.* Состояние системы фибринолиза у больных инфарктом миокарда при тромболитической и антикоагулянтной терапии.— «Клин. мед.», 1976, № 5, с. 33.
- Андреевко Г. В., Струков А. И., Струкова С. М.* Тромболитическая активность аспергиллина при экспериментальном тромбозе.— В кн.: Материалы конференции по проблемам свертывания крови. Баку, 1966, с. 24.
- Анти-К-витаминная* активность N-алкильных производных 2-бензгидрил-индандиона — 1,3.— В кн.: Электроника и химия в кар-

¹ В настоящий список не включены источники, неоднократно цитированные ранее в монографиях и обзорах. В ряде случаев в тексте есть ссылки на авторов этих исследований, особенно если работы относятся к начальному периоду изучения того или иного вещества.

- диологии. Воронеж, 1973, с. 143.— Авт.: Л. П. Залукаев, В. И. Завражнов, Ж. В. Шмырева, Н. М. Парфенова.
- Анти-К-витаминная активность 2-диарилметиллиндадионов — 1,3.*— В кн.: Электроника и химия в кардиологии. Воронеж, 1975, с. 138.— Авт.: Л. П. Залукаев, В. И. Завражнов, С. Г. Петухов, Т. С. Рымар, А. С. Соловьев, Н. М. Парфенова.
- Антикоагулянтная активность солей редкоземельных элементов.*— «Фармакол. и токсикол.», 1970, № 2, с. 205.— Авт.: К. М. Лакля, Ю. А. Зимаков, В. Е. Плющев, Г. В. Надеждина, Г. С. Лосева.
- Антикоагулянтная и фибринолитическая терапия при мозговых тромбозах и эмболиях.*— В кн.: Материалы конференции по проблемам свертывания крови. Баку, 1966, с. 26.— Авт.: П. М. Альперин, А. И. Кофман, Ю. А. Шарова, Б. М. Шпильберг.
- Антикоагулянтная терапия в хирургии окклюзий магистральных вен.*— В кн.: Лечение антикоагулянтами и фибринолитическими средствами. Каунас, 1967, с. 179.— Авт.: В. С. Савельев, Э. П. Думпе, Е. Г. Яблоков, В. М. Хрущева.
- Асадуллин М. Г.* Некоторые новые данные об урокиназе человека.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 1. Саратов, 1975, с. 80.
- Асосков В. А.* Диссеминированная внутрисосудистая коагуляция у больных инфарктом миокарда.— «Кардиология», 1976, № 4, с. 59.
- Балуда В. П., Эристави З. А., Сушкевич Г. И.* О противотромботическом действии никотиновой кислоты.— «Кардиология», 1974, № 11, с. 105.
- Балуда В. П., Маляровский В. И., Ойвин И. А.* Лабораторные методы исследования свертывающей системы крови. М., Медгиз, 1962, с. 188.
- Баркаган З. С., Мительман Л. Ш.* Использование змеиных ядов для моделирования афибриногенемии и проверки лечебных свойств производных Е-аминокапроновой кислоты.— В кн.: Материалы конференции по проблеме фибринолиза. Л., 1967, с. 180.
- Баркаган З. С., Плотников Г. А.* О тромбогенных сдвигах тромбоцитарного гемостаза и свертываемости крови при отморожениях.— «Сов. мед.», 1976, № 3, с. 125.
- Барсуков В. А., Барсукова Л. Г., Леонов А. Н.* Влияние антикоагулянтов (производных индандиона — 1,3) на тканевое дыхание и свободнорадикальные процессы при острых постгеморрагических состояниях организма.— В кн.: Механизмы реакций свертывания крови и внутрисосудистого тромбообразования. Саратов, 1971, с. 43.
- Барыбин А. С., Медведева Л. А.* Действие диметилсульфоксида и его сочетания с гепарином на свертывающую систему крови.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 1. Саратов, 1975, с. 264.
- Бекетов А. И., Сапегин Д. И.* Изменения легочного и мозгового кровообращения под влиянием гепарина и их значение для кислородного баланса крови и ткани мозга.— В кн.: Физиология, биохимия, фармакология и клиническое применение гепарина. М., 1968, с. 16.
- Белик Я. В., Ходорова Е. Л.* Биохимия свертывания крови. Клев, Изд-во АН УССР, 1957, с. 172.
- Белоусов Ю. Б., Люсов В. А.* Влияние стрептазы (стрептокиназы) и антикоагулянтов на функциональное состояние тромбоцитов у больных инфарктом миокарда.— «Клин. мед.», 1971, № 7, с. 33.

- Блексмит З. Д., Котовщикова М. А., Мартынова Н. В.* Экспериментально-клиническое изучение нового антикоагулянта фенилиндандиона.— «Вести. хир.», 1958, т. 81, № 8, с. 64.
- Богданов Н. Г.* О внекоагулирующем действии витамина К. Автореф. дис. докт. Рязань, 1970, с. 52.
- Богданов Н. Г., Яловая Н. И.* Действие викасола и пелентана на свертываемость крови при спленэктомии.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 1. Саратов, 1975, с. 267.
- Богомолова Е. К.* О роли антикоагулянтов в предупреждении экспериментальной коронарной недостаточности.— «Кардиология», 1962, № 6, с. 54.
- Богомолова Е. К., Суханов А. А., Ямпольская Л. А.* О влиянии вазоактивных веществ и гепарина на процесс тромболиза.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 1. Саратов, 1975, с. 268.
- Бокарев И. И.* Антикоагулянтная и тромболитическая терапия в клинике внутренних болезней. М., 1972, с. 49.
- Большаков К. А.* Химия редких и рассеянных элементов. Т. 1. М., Высшая школа, 1965, с. 115.
- Бронштейн Л. М., Новиков В. В., Матусис И. И.* Влияние АТФ на вызываемые пелентаном изменения динамических свойств фибринового сгустка.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Саратов, 1975, с. 270.
- Валейко Н. К.* Антикоагулянтное действие гепарина при различных способах его введения.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 2. Саратов, 1975, с. 32.
- Ванаг Г. Я., Зелмене В. И.* Фенилин — новый антикоагулянт крови.— В кн.: Медицинская наука — практике. Рига, 1957, с. 72.
- Васильева В. В., Лакин К. М.* Сравнительное исследование действия некоторых кумариновых производных на коронарное кровообращение.— В кн.: Материалы 9-й Всесоюз. фармакологической конференции. Свердловск, 1961, с. 38.
- Васильева В. В., Лакин К. М.* Исследование действия антикоагулянтов при экспериментальном нарушении коронарного кровообращения.— В кн.: Материалы 10-й Всесоюз. конференции фармакологов. Волгоград, 1962, с. 68.
- (Васильева В. В., Лакин К. М.) Vasileva V. V., Lakin K. M.* Studies of the physiological action of anticoagulants on the cardiovascular system.— Second international pharmacological meeting, Prague, 1963, p. 852.
- Васильева В. В., Лакин К. М.* Изменение свертывающей системы крови под влиянием солей редкоземельных металлов.— В кн.: Материалы 10-го съезда Всесоюз. физиологического общества им. И. П. Павлова. Т. 2. Вып. 1. М.—Л., 1964, с. 143.
- Васильева В. В., Лакин К. М., Сергеев П. В.* Исследование коронарного кровообращения при комбинированном применении контрастных веществ и антикоагулянтов.— «Вести. рентгенол. и радиол.», 1964, № 6, с. 16.
- Виленский Б. С.* Антикоагулянты в лечении инфаркта мозга и в предупреждении церебральных ишемий. Автореф. дис. докт. Л., 1972, с. 45.
- Влияние синтетического препарата витамина К₁ на свертываемость крови.— «Фармакол. и токсикол.», 1972, № 4, с. 452.— Авт.: К. М. Лакин, Ю. Ф. Крылов, В. М. Авакумов, Д. А. Еникеева и др.*

- Влияние этилендиаминатетрауксусной кислоты (ЭДТА) на антикоагулянтные свойства и динамику выделения скандия из организма.*— «Фармакол. и токсикол.», 1970, № 1, с. 87.— Авт.: К. М. Лакин, Ю. А. Зимаков, А. А. Меньков, Р. И. Бочарова, Н. П. Цзю.
- Внутрикоронарное введение фибринолизина при остром инфаркте миокарда.*— «Тер. арх.», 1976, № 4, с. 8.— Авт.: Е. И. Чазов, Л. С. Матвеева, А. В. Мазаев, К. Е. Саргин, Г. В. Садовская, М. Я. Руда.
- Воронков И. Ф.* Биологические изменения в сосудистой стенке и в крови при действии средств, влияющих на процесс свертывания крови и фибринолиз. Автореф. дис. канд. М., 1971, с. 19.
- Вотчал Б. Е.* Очерки клинической фармакологии. М., «Медицина», 1965, с. 491.
- Выговская Я. И., Воробель А. В.* Влияние гепарина на кининовую систему при остром внутрисосудистом гемолизе.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 1. Саратов, 1975, с. 354.
- Гаврилов А. П.* Фармакологическое исследование некоторых ингибиторов фибринолиза. Автореф. дис. канд. М., 1969, с. 16.
- Гаврилов А. П., Тищенко З. В., Лакин К. М.* Экспериментальное и клиническое исследование ингибиторов фибринолиза.— В кн.: Некоторые актуальные вопросы биологии и медицины. М., 1968, с. 16.
- Георгиева С. А.* Система свертывания крови и ее регуляторные механизмы.— В кн.: Механизм реакций свертывания крови и внутрисосудистого тромбообразования. Саратов, 1971, с. 17.
- Георгиева С. А.* Экспериментальное обоснование гемокоагуляционного эффекта лекарственных препаратов различного спектра действия.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 1. Саратов, 1975, с. 273.
- Георгиевский В. П., Федорин Г. Ф.* Связь между строением кумаринов и их хроматографическим поведением в тонких слоях сорбентов.— «Растит. ресур.», 1972, № 2, с. 275.
- Германе С. К.* Влияние некоторых производных 2-амино-2-фенил-индандиона-1,3 на центральную нервную систему. Дис. канд. Рига, 1961.
- Гефтер А. И., Пономарева А. Г.* Некоторые спорные вопросы фибринолитической и антикоагулянтной терапии при инфаркте миокарда.— В кн.: Материалы конференции по проблемам свертывания крови. Баку, 1966, с. 74.
- Гефтер А. И., Пономарева А. Г., Жданов Ю. Е.* Лечение фибринолизинем и гепарином больных инфарктом миокарда и с сосудистыми тромбозами.— Тезисы докл. 8-го съезда терапевтов Украинской ССР. Киев, 1965, с. 65.
- Грицюк А. И.* Фибринолитическая система крови и внутрисосудистое тромбообразование при ревматизме.— В кн.: Тромбозная болезнь, свертываемость крови и кровотечения. Киев, 1967, с. 33.
- Грицюк А. И.* Фибринолитическая система крови человека и методы ее лабораторного исследования. Киев, Здоров'я, 1969, с. 160.
- Грицюк А. И.* Тромбозы и эмболии при ревматизме. Киев, «Здоров'я», 1973, с. 279.
- Гусейнов Ч. С.* Физиология и патология тромбоцитов. М., «Медицина», 1971, с. 176.
- Данилова Л. М.* Применение никотиновой кислоты при лечении

- острого венозного тромбоза.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 2. Саратов, 1975, с. 436.
- Действие гепарина на энергетические процессы в миокарде.*— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 1. Саратов, 1975, с. 328.— Авт.: Р. А. Фролькис, Л. Н. Гаркуша, И. Е. Лихтенштейн, Ж. А. Пятова.
- Дехтярь А. Л.* Антикоагулянтная терапия острого панкреатита.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 2. Саратов, 1975, с. 327.
- Дехтярь А. Л., Сыновец А. С.* Лечение тромбооблитерирующих заболеваний сосудов препаратом фибринолизина в сочетании с антикоагулянтами.— «Клин. мед.», 1967, т. 45, в. 1, с. 88.
- Дмитриева З. А.* Влияние тромболитических средств и антикоагулянтов на свертываемость крови у больных ишемической болезнью сердца. Автореф. дис. канд. М., 1971 с. 27.
- Егоров Н. С., Ушакова В. П., Никольский Л. М.* О способности некоторых микроорганизмов образовывать фибринолитические вещества.— «ДАН СССР», 1965, № 1, с. 217.
- Егоров Н. С., Ушакова В. П.* Образование фибринолитических ферментов *Aspergillus niger* в зависимости от источника.— «Научн. докл. Высш. школы. Биол. науки.», 1970, № 3, с. 97.
- Егоров Н. С., Ушакова В. П., Аракелова В. А.* Влияние различных источников азотного и углеродного питания на образование фибринолитических ферментов у *Aspergillus niger* и его мутантов.— «Микробиология», 1972, № 1, с. 139.
- Еникеева Д. А.* Фармакологическое исследование отечественного синтетического препарата витамина K_1 . Автореф. дис. канд. М., 1975, с. 20.
- Еникеева Д. А., Гришин В. Л.* Исследование фармакологических свойств витамина K_1 и его различных антагонистов.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 1. Саратов, 1975, с. 287.
- Ермакова Н. В.* О влиянии натрия салицилата, ацетилсалициловой, 2,3-дихлорбензойной и 2,3-дихлороксибензойной кислот на систему свертывания крови, а также элиминацию и антикоагулянтный эффект гепарина.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 1. Саратов, 1975, с. 285.
- Ершов В. П., Бокарев П. П., Дыкина И. М.* Применение фибринолизина при лечении больных ревматоидным артритом.— В кн.: Теоретические и практические аспекты клинической коагулологии. М., 1975, с. 105.
- Ефимов В. С.* Исследование действия протаминхлорида на свертывание крови и его взаимодействие с гепарином. Автореф. дис. канд. М., 1969, с. 14.
- Живодеров В. М., Пинькевич Н. М.* Изменение протромбинового показателя при лечении варфарином натрия больных с коронарной недостаточностью.— «Казанск. мед. ж.», 1965, № 6, с. 16.
- Живодеров В. М., Пинькевич Н. М.* Лечение коронарной недостаточности варфарином.— «Кардиология», 1966, № 6, вып. 1, с. 68.
- Заживление гнойных ран при лечении протромбическим ферментом бактериального происхождения (гигролитином).*— «Сов. мед.», 1976, № 3, с. 119.— Авт.: А. Г. Ханин, П. И. Толстых, Л. Ф. Муляев, А. П. Левшенко.
- Закирджаев Д. Д., Мамедбекова Л. Г., Азизова Г. С.* О механизмах развития геморрагического диатеза под действием непрямым

- антикоагулянтов.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 1. Саратов, 1975, с. 289.
- Залукаев Л. П., Соловьев А. С., Фуки В. Б.* О гипокоагуляционной активности замещенных 2-арилпидандионов-1,3 с углеводородным заместителем.— В кн.: Электроника и химия в кардиологии. Воронеж, 1964, с. 206.
- Затикян Л. О.* О сдвигах некоторых показателей свертывающей системы крови под действием эссенциаминокaproновой кислоты при лекарственной аллергии.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 2. Саратов, 1975, с. 383.
- Зимаков Ю. А.* Изменение свертывания крови под влиянием лантанидов.— В кн.: Механизмы реакций свертывания крови и внутрисосудистого тромбообразования. Саратов, 1971, с. 160.
- Золотухин С. И.* Пути влияния антибиотиков на систему крови.— В кн.: Механизмы реакций свертывания крови и внутрисосудистого тромбообразования. Саратов, 1971, с. 162.
- Зубаиров Д. М.* Свертываемость крови. Казань, изд. Казан. ун-та, с. 317.
- Зыско А. П.* Антикоагулянты в профилактике экспериментального атеросклероза. Автореф. дис. канд. М., 1959, с. 12.
- Иванова А. В., Гринберг Н. В., Якимова Н. Я.* К обоснованию применения гепарина при системной склеродермии (СС).— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 2. Саратов, 1975, с. 174.
- Ивлева А. Я.* К вопросу о способности некоторых антибиотиков блокировать участие гепарина в системе фибринолиза.— В кн.: Механизмы реакции свертывания крови и внутрисосудистого тромбообразования. Саратов, 1971, с. 166.
- Ивлева А. Я., Золотухин С. И.* Активирование фибринолитической системы организма фармакологическими средствами неэнзиматической природы. Обзор литературы.— «Фармакол. и токсикол.», 1971, № 6, с. 749.
- Изменение адгезивности тромбоцитов под влиянием антикоагулянтов.*— «Фармакол. и токсикол.», 1968, № 6, с. 706.— Авт.: М. Ф. Меркулов, К. М. Лакин, В. А. Фельдбаум, В. С. Ефимов.
- Изменение свертывания крови под влиянием некоторых производных 4-оксикумарина.*— В кн.: Материалы конференции по проблеме физиологии и биохимии свертывания крови и тромбообразования. Тарту, 1961, с. 23.— Авт.: В. В. Васильева, Г. С. Доброхотов, К. М. Лакин, Т. В. Смирнова.
- Изучение действия фибринолитических препаратов на экспериментальный тромбоз.*— «Кардиология», 1967, № 7, с. 67.— Авт. Н. А. Мазур, М. Я. Руда, И. А. Кац, Я. С. Овруцкий.
- Изучение новых антикоагулянтов из группы производных пидандиона.*— «Фармакол. и токсикол.», 1956, т. 19, вып. 6, с. 23.— Авт.: Г. Я. Ванаг, С. А. Гиллер, Л. С. Гейта, З. Д. Блексмит, В. Н. Коваленко.
- Изучение препаратов фибринолитического действия «тромболитин» и «стрептин».*— В кн.: Материалы конференции по проблемам свертывания крови. Баку, 1966, с. 54.— Авт.: Л. Г. Богомолова, Г. А. Кротова, Е. Ф. Измайлова, М. А. Дембо.
- Имшенецкий А. А., Бродская С. З.* Выделение микроорганизмов с тромболитической активностью.— «Микробиология», 1969, № 38, с. 1043.

- Имшенецкий А. А., Бродская С. З., Коршунов В. В.* О действии протеаз из плесневых грибов на тромбы.— «ДАН СССР», 1965, № 163, с. 737.
- Исследование антигепариновой активности полимерных четвертичных аммонийных солей-аналогов полибрена.*— «Фармакол. и токсикол.», 1974, № 6, с. 688.— Авт.: В. С. Ефимов, Ж. Г. Гуляева, Г. И. Меньшова, Е. Ф. Развадовский, А. Б. Зезин, К. М. Лакин.
- Исследование антикоагулянтной активности солей редкоземельных металлов.*— В кн.: Фармакология и химия. М., 1965, с. 53.— Авт.: В. В. Васильева, К. М. Лакин, В. Е. Плющев, Ю. С. Складченко.
- Касп Г. Р.* Значение длительной антикоагулянтной терапии у больных с ишемической болезнью сердца.— «Тер. арх.», 1975, № 10, с. 124.
- Кажанова Л. К.* Профилактика нарушений свертывания крови при гиповитаминозе А синтетическим препаратом витамина К₁.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 1. Саратов, 1975, с. 292.
- Казначеев В. П., Дзизинский А. А.* Гепарин и реакция восстановления.— В кн.: Гепарин. М., 1965, с. 40.
- Казначеев В. П., Дзизинский А. А.* Гепарин и трофическая функция капилляро-соединительных структур.— В кн.: Физиология, биохимия, фармакология и клиническое применение гепарина. М., 1968, с. 102.
- Карабасова М. А.* Влияние ацетилсалициловой кислоты на фибринолитическую активность крови.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 1. Саратов, 1975, с. 293.
- Караванов А. Г.* Мощный ингибитор фибринолиза — амбен.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Киев, 1969, с. 294.
- Караванов А. Г., Гурий А. И.* Клиника, диагностика и лечение эмболий и тромбозов сосудов брюшной полости. Тромбоэмболическая болезнь, свертываемость крови и кровотечения.— Тезисы докладов Республиканской научно-практической конференции. Киев. «Здоров'я», 1967, с. 50.
- Караванов А. Г., Уманский М. А.* Повышенная кровоточивость в хирургии. Киев, «Здоров'я», 1969, с. 395.
- Карасева М. Г.* Синтез некоторых производных 4-оксикумарина, обладающих антикоагулянтной активностью. Автореф. дис. канд. М., 1968.
- Карлов В. А., Бебутова Л. Ю., Горенштейн Д. Я.* Ингибитор протеолитических ферментов трасилол как средство патогенетической терапии эпилептического статуса.— В кн.: Материалы научной конференции клиник Московского медицинского стоматологического института и городской клинической больницы № 50. М., 1967, с. 128.
- Клинико-экспериментальное изучение антикоагулянта нафарина.*— «Кардиология», 1966, т. 4, вып. 4, с. 7.— Авт.: П. Е. Лукомский, К. М. Лакин, П. В. Казьмина, В. А. Люсов.
- Клинико-экспериментальное изучение нового антикоагулянта нитрофарина.*— «Кардиология», 1968, т. 8, вып. 3, с. 84.— Авт.: П. Е. Лукомский, К. М. Лакин, П. В. Казьмина, В. А. Люсов.
- Клячкин Л. М., Митькин А. Ф.* Лекарственная терапия и система свертывания крови.— В кн.: Механизмы реакций свертывания

- крови и внутрисосудистого тромбообразования. Саратов, 1971, с. 22.
- Коагулологически активные вещества в лечении больных ревматическим артритом.*— В кн.: Теоретические и практические аспекты клинической коагулологии. М., 1975, с. 90.— Авт.: В. С. Смоленский, Ф. И. Комаров, И. Н. Бокарев, В. И. Ершов, И. М. Дыкина, А. А. Крель, А. Я. Смоляницкий, Л. Ф. Шумбалина.
- Коблов Л. Ф.* Лабораторная диагностика нарушений гемокоагуляции при ангио-кардиохирургических операциях в клинике и эксперименте, их патогенетическая профилактика и лечение.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 2. Саратов, 1975, с. 467.
- Ковалев И. Е., Лакин К. М.* Влияние антикоагулянта нафарина на иммунологическую реактивность.— «Фармакол. и токсикол.», 1967, № 6, с. 696.
- Ковалев И. Е., Сергеев П. В., Сейфулла Р. Д.* Исследование функционального взаимодействия гепарина с АКГГ, гидрокортизоном и протаминсульфатом.— В кн.: Физиология, биохимия, фармакология и клиническое применение гепарина. М., 1968, с. 112.
- Ковалев М. М., Говденко П. Ф., Зарицкий Г. В.* Применение гемостатического препарата амбена у больных с гастродуоденальными кровотечениями.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 2. Саратов, 1975, с. 329.
- Ковалив Б. М.* Антикоагулянтная терапия в современной нефрологической клинике.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 2. Саратов, 1975, с. 348.
- Комплексная терапия сосудистых тромбозов фибринолизинем и гепарином.*— «Кардиология», 1964, т. 4, вып. 1, с. 3.— Авт.: А. Л. Мясников, Б. А. Кудряшов, Е. И. Чазов, Г. В. Андреевко.
- Коптелова М. И.* Экспериментальное изучение антикоагулянтной активности 2—3 замещенных индандиононов. Дис. канд. Рига, 1963.
- Коптелова М. И., Зелмене В. Н.* Антикоагулянты. Рига, «Зинатне». 1965, с. 72.
- Котовщикова М. А., Блексмит З. Д.* Новый антикоагулянт дифенации.— В кн.: Актуальные вопросы переливания крови. Л., 1958, б. с. 208.
- Красноперов Ф. Т.* Гепарин в малых дозах как фактор стимуляции адаптационных возможностей организма.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 2. Саратов, 1975, с. 72.
- Кудряшов Б. А.* Биологические основы учения о витаминах. «Советская наука». М., 1948, с. 542.
- Кудряшов Б. А.* Проблемы свертывания крови и тромбообразования. М., «Высшая школа», 1960, с. 244.
- Кудряшов Б. А.* Биологические проблемы регуляции жидкого состояния крови и ее свертывания. М., «Медицина», 1975, с. 488.
- Кудряшов Б. А., Калишевская Т. М., Ляпина Л. А.* Комплексные соединения гепарина с некоторыми белками крови и их физиологическое значение в функции противосвертывающей системы.— В кн.: Тромбоэмболическая болезнь, свертываемость крови и кровотечения. Киев, «Здоров'я», 1967, с. 63.
- Кужман М. И., Матюшин Б. Н., Винокурова В. В.* Соотношения свертывания крови с липидным аминокислотным энергетическим обменом в условиях гипокоагуляции, вызванной антикоа-

- гулянтами индандионового ряда.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 1. Саратов, 1975, с. 299.
- Кузник Б. П., Скинпетров В. П.* Форменные элементы крови, сосудистая стенка, гемостаз и тромбоз. М., «Медицина», 1974, с. 308.
- Курасова Е. Г.* Функциональное состояние миокарда при лечении больных коронарной недостаточностью нафарином. Автореф. дис. канд. Калинин, 1971, с. 19.
- Кушелевский Б. П.* Отечественный антикоагулянт дикумарин и перспективы его применения при тромбозе коронарных артерий и инфаркте миокарда.— «Клин. мед.», 1950, т. 28, вып. 10, с. 20.
- Кушелевский Б. П.* Очерки по антикоагулянтной терапии. М., «Медгиз», 1958, с. 170.
- Кушелевский Б. П.* Лечебное и профилактическое применение антикоагулянтов при сердечно-сосудистых заболеваниях.— «Клин. мед.», 1963, т. 41, вып. 10, с. 16.
- К характеристике гомостатического действия Е-аминокапроновой кислоты.*— «Пробл. гематол.», 1965, № 8, с. 20.— Авт.: З. С. Баркаган, И. Б. Бурьянов, Е. Ю. Компанец и др.
- Лакин К. М.* Действие неодикумарина на венозный кровоток.— «Фармакол. и токсикол.», 1963, № 1, с. 66.
- Лакин К. М.* Исследование действия варфарина-натрия на свертывание крови.— «Фармакол. и токсикол.», 1964, № 5, с. 575.
- (Лакин К. М.) Lakin K. M.* Experimentelle Untersuchungen der Wirkung von Antikoagulantien auf der Koronarkreislauf.— VI Hamburger Symposion über Blutgerinnung, 1964, p. 113.
- Лакин К. М.* Антикоагулянтная активность нафарина.— «Фармакол. и токсикол.», 1965, № 3, с. 329.
- Лакин К. М.* Фармакологическая оценка различных антикоагулянтов.— В кн.: Лечение антикоагулянтами и фибринолитическими средствами. Каунас, 1967, с. 106.
- Лакин К. М.* Экспериментальное исследование антикоагулянтов монокумаринового ряда.— «Кардиология», 1969, № 7, с. 80.
- Лакин К. М.* Лекарственная регуляция свертывания крови. М., «Знание», 1971.
- Лакин К. М., Ефимов В. С.* Антагонисты гепарина.— «Кардиология», 1970, № 8, с. 138.
- Лакин К. М., Овнатанова М. С.* Лекарственное воздействие на эритроцитарный компонент гемостаза (обзор литературы).— «Фармакол. и токсикол.», 1976, № 3, с. 358.
- Лакин К. М., Шемстов В. Д.* Процессы свертывания крови при трансплантации органов.— В кн.: Актуальные проблемы пересадки органов. М., 1969, с. 98.
- Лакин К. М., Ефимов В. С., Полонская Л. Б.* Ингибитор фибринолиза из поджелудочной железы пантрипина.— «Фармакол. и токсикол.», 1969, № 6, с. 712.
- Лакин К. М., Ефимов В. С., Рачицкая Н. Г.* Влияние пантрипина и трасилола на фибринолитическую активность крови.— В кн.: Некоторые актуальные вопросы биологии и медицины. Вып. 2. М., 1970, с. 70.
- Лакин К. М., Рачицкая Н. Г., Гаврилов А. П.* Вещества, угнетающие фибринолиз.— «Кардиология», 1972, № 4, с. 139.
- Лакин К. М., Смирнова Т. В., Карасева М. Г.* Антикоагулянт непрямого действия нитрофарин.— «Фармакол. и токсикол.», 1968, № 2, с. 184.

- Лакин К. М., Тищенко З. В., Гаврилов А. П.* Экспериментальное и клиническое исследование ингибиторов фибринолиза.— В кн.: Некоторые актуальные вопросы биологии и медицины. М., 1968, № 1, с. 16.
- Лакин К. М., Фельдбаум В. А., Лебедева А. А.* Вещества, снижающие агрегацию и адгезивность тромбоцитов (обзор литературы).— «Фармакол. и токсикол.», 1971, № 1, с. 104.
- Леонтьева-Тюкина А. А., Сидоркин В. Г.* Способность гепарина предотвращать повреждение ультраструктуры эритроцитов трипсином.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 1. Саратов, 1975, с. 158.
- Лечение гепарином больных инфарктом миокарда и влияние его на свертывающую систему крови.*— В кн.: Гепарин. М., 1965, с. 49.— Авт.: П. В. Казьмина, К. М. Лакин, В. А. Люсов, Ю. М. Майоров.
- Лечение гепарином волчаночного нефротического синдрома у детей.*— В кн.: Теоретические и практические аспекты клинической коагулологии. М., 1975, с. 92.— Авт.: В. Н. Карташева, Г. К. Попова, И. Н. Бокарев, Ж. Н. Торик.
- Лидер В. А.* Влияние викасола и α -токоферола на свертывающую систему крови и активность сывороточных гидролаз у К-авитаминозных крыс.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 1. Саратов, 1975, с. 301.
- Липовецкий Б. М., Рыжов В. М.* Влияние гепарина на липиды крови в условиях эндо- и экзогенной гиперлипемии.— «Кардиология», 1976, № 3, с. 123.
- Лукомский П. Е., Лакин К. М.* Влияние неодикумарина и фенилина на коронарное кровообращение.— «Cor et vasa», 1963, № 5 (1), с. 37.
- Лукомский П. Е., Тареев Е. М.* Происхождение и лечение инфаркта миокарда.— «Сов. мед.», 1957, № 1, с. 3.
- Лукомский П. Е., Лакин К. М., Казьмина П. В.* Клинико-экспериментальное исследование антикоагулянта варфарин-натрия.— «Кардиология», 1965, т. 5, вып. 1, с. 24.
- Люсов В. А., Белоусов Ю. Б.* Антитромботическая терапия ишемической болезни сердца.— «Кардиология», 1974, № 7, с. 113.
- Люсов В. А., Белоусов Ю. Б., Майоров Ю. М.* Применение стрептазы у больных инфарктом миокарда.— «Кардиология», 1969, № 7, с. 88.
- Мазур Н. А.* Применение стрептокиназы у больных инфарктом миокарда.— «Тер. арх.», 1966, т. 38, вып. 3, с. 93.
- Мазур Н. А., Сапегина Т. С., Трубецкой А. В.* О сосудорасширяющем действии фибринолизина.— «Кардиология», 1965, № 1, с. 58.
- Майоров Ю. М.* Сравнительная оценка антикоагулянтов непрямого действия фепромарона и нитрофарина.— «Кардиология», 1971, № 11, с. 100.
- Малиновский Н. Н., Козлов В. А.* Антикоагулянтная и тромболитическая терапия в хирургии. М., 1976, с. 424.
- Маркосян А. А.* Нервная регуляция свертывания крови. М., Изд-во Акад. пед. наук РСФСР, 1960, с. 376.
- Маркосян А. А.* Физиология свертывания крови. М., «Медицина», 1966, с. 464.
- Маркосян А. А.* Физиология тромбоцитов. Л., «Наука», 1970, с. 164.
- Мартынов С. М., Стасюк Н. С.* Индукция эндогенного фибринолиза

- с помощью урокиназы.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 2. Саратов, 1975, с. 181.
- Матусис И. И.* Новые аспекты применения в медицине витамина К и дикумарина, связанные с их влиянием на физико-химические свойства тканевых белков.— В кн.: 5-я научная сессия Научно-исследовательск. ин-та витаминологии, 1963, с. 67.
- Матусис И. И.* Некоторые вопросы эволюции функций витаминов группы К.— В кн.: Витамины. Т. 5, 1970, с. 154.
- Матусис И. И., Бронштейн Л. М.* Молекулярные основы действия витаминов К и кумаринов на протеосинтез.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 1. Саратов, 1975, с. 308.
- Мачабели М. С.* Теория свертывания крови (Очерки по истории вопроса и некоторые клинические методы). Тбилиси. Изд-во АН Груз. ССР, 1960, с. 144.
- Мачабели М. С.* Система свертывания крови. Тбилиси, Изд-во АН Груз. ССР., 1961, с. 275.
- Мачабели М. С.* Коагулопатические синдромы. М., «Медицина», 1970.
- Машковский М. Д.* Лекарственные средства. Ч 1—2. М., «Медицина», 1972.
- Мелешин С. В., Мелешина О. Б., Шашель Н. С.* Система тучные клетки — гепарин крови при действии на организм стрессоров.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 1. Саратов, 1975, с. 239.
- Меркулов М. Ф., Малюгина И. Б.* Влияние парааминометилбензойной кислоты на фибринолитическую активность различных тканей.— «Фармакол. и токсикол.», 1968, № 5, с. 605.
- Митропольский Б. А., Кофман А. И.* Тромболитическая терапия при церебральных тромбозах.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 2. Саратов, 1975, с. 91.
- Митрошина А. В., Горбунова З. В.* Лечебно-профилактическое применение антикоагулянтов у больных ревматическими пороками сердца и его эффективность.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 2. Саратов, 1975, с. 187.
- Митькин А. Ф.* Влияние салициловокислого натрия, пирабутола, кортизона и комплексного применения салициловокислого натрия или пирабутола с кортизоном на некоторые факторы системы свертывания крови (клинико-экспериментальное исследование). Автореф. дис. канд. Саратов, 1964, с. 13.
- Монастырский В. А., Амбарова Л. И.* Роль расстройств коагуляционной системы в патогенезе экспериментального гломерулонефрита.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 1. Саратов, 1975, с. 404.
- Невский Б. Н.* О применении эписилоаминокапроновой кислоты в оториноларингологии.— «Венгер. фармакотер.», 1971, № 2, с. 134.
- Некоторые особенности фибринолитической системы при окклюзионных и тромбоэмболических поражениях сосудов и методы применения препаратов фибринолитического действия.— Материалы конференции по проблемам свертывания крови. Баку, 1966, с. 274.— Авт.: Г. М. Соловьев, Ч. С. Гусейнов, О. С. Белорусов, А. В. Берзин.*
- Никифорова Т. В., Либерзон С. П.* Фибринолизин и антикоагулянты в лечении тромбозов.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 2. Саратов, 1975, с. 92.
- Никола П., Джибели А., Франдани Г.* Действие противотероскле-

- ротических препаратов на фибринолиз.— «Клин. мед.», 1967, т. 45, вып. 5, с. 13.
- Николаева Л. Ф.* Тактика терапии гепарином больных атеросклерозом коронарных артерий.— В кн.: Материалы конференции по проблемам свертывания крови. Баку, 1966, с. 215.
- Николаева Л. Ф.* Некоторые вопросы терапии инфаркта миокарда фибринолизинном и гепарином.— «Тер. арх.», 1967, № 7, с. 75.
- Новосад Н. А.* Клиническое применение ингибиторов протеаз (ЭАКК, трасилола, пантрипина) и их влияние на систему свертывания крови.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 2. Саратов, 1975, с. 243.
- Овчинникова Л. К.* Влияние однократного введения антибиотиков различной химической структуры на скорость элиминации гепарина из кровяного русла.— В кн.: Механизмы реакций свертывания крови и внутрисосудистого тромбообразования. Саратов, 1971, с. 171.
- Олейник Н. И.* Влияние строфантина и гепарина на гемокоагуляцию и уровень сульфгидрильных групп.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 2. Саратов, 1975, с. 393.
- Оценка коронарной перфузии как метода лечения острых флотормбозов.*— «Экспер. хир. и анестезиол», 1973, № 5, с. 26.— Авт.: В. С. Савельев, Э. П. Думпе, М. Р. Исаев, В. А. Шестаков, З. К. Жаркова.
- Панченко В. М.* Опыт клинического применения фибринолизина.— «Врач. дело», 1966, № 11, с. 8.
- Панченко В. М.* Свертывающая и противосвертывающая система в патогенезе и лечении внутрисосудистых тромбозов. М., «Медицина», 1967, с. 167.
- Панченко В. М.* Клиническая коагулология. М., 1970 (без изд-ва), с. 208.
- Паршина З. С., Митькин А. Ф.* К механизму гипокоагуляционного действия бутадиола у больных с коронарной недостаточностью.— В кн.: Механизм реакций свертывания крови и внутрисосудистого тромбообразования. Саратов, 1971, с. 175.
- Патюк В. Г.* Лечение тяжелых форм вирусного гепатита гепарином.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 2. Саратов, 1975, с. 334.
- Петровский Б. В.* Лечение и профилактика тромбозов периферических артерий.— В кн.: Лечение антикоагулянтами и фибринолитическими средствами. Каунас, 1967, с. 158.
- Петрухин И. С.* Влияние нитрофарина на некоторые показатели свертывающей и противосвертывающей систем крови у больных стенокардией и инфарктом миокарда. Автореф. дис. канд. Калинин, 1970, с. 20.
- Пинькевич Н. М.* Состояние свертывающей и противосвертывающей систем крови у больных коронарной недостаточностью и изменение его под влиянием лечения новыми антикоагулянтами.— В кн.: Материалы конференции по проблемам свертывания крови. Баку, 1966, с. 237.
- Послеоперационные кровотечения и фибринолиз у больных, перенесших вмешательства в условиях искусственного кровообращения.*— Тезисы докл. научной сессии по фибринолизу. Л., 1965, с. 42.— Авт.: А. П. Колесов, Ф. В. Балюзек, Н. А. Мещеряков, И. М. Маркелов, Э. А. Нечаев, Т. В. Сомова.
- Применение адепрамила на операциях на сердце.*— «Венгер. фар-

- макотер.», 1971, № 2, с. 115.— Авт.: Н. Н. Малиновский, С. М. Зольников, М. Д. Ушакова, Н. И. Фомина, Л. Ф. Першин.
- Применение водорастворимого аналога витамина К (викасол) и антивитаминов дикумаринового ряда для лечения больных с дискинезией кишечника.*— «Вопр. пит.», 1965, т. 24, вып. 4, с. 14.— Авт.: И. И. Матусис, З. С. Баркаган, Н. Г. Богданов, Н. А. Юсипова.
- Применение гепарина при гломерулонефрите.*— «Клин. мед.», 1976, № 1, с. 61.— Авт.: Г. П. Шульцев, Н. И. Гилунова, Б. Ж. Кожомкулова, В. М. Панченко, Я. П. Паленчук, В. Н. Беренацкий, З. Т. Самойлова.
- Применение гепарина для лечения пневмоний у больных острыми отравлениями.*— В кн.: Теоретические и практические аспекты клинической коагулологии. М., 1975, с. 98.— Авт.: Е. А. Лужников, В. Г. Ананченко, И. Н. Бокарев, Л. В. Ахтомова.
- Применение гепарина при операциях на «сухом» сердце в условиях гипотермии.*— В кн.: Гепарин. Л., 1969, с. 138.— Авт.: Е. Н. Мешалкин, В. И. Фуфин, В. А. Дмитриева, Р. Г. Алехина, В. Л. Зельман.
- Применение полярографии в сочетании с хроматографией на бумаге для анализа лекарственного сырья и препаратов, содержащих кумарины, производные хромона и алкалоиды.*— «Негбарол.», 1971, № 17, с. 1.— Авт.: Н. П. Дзюба, Е. Ю. Орлов, Л. Я. Сиренко, Р. И. Дорофеева.
- Применение стрептазы в остром периоде инфаркта миокарда.*— «Сов. мед.», 1972, № 12, с. 48.— Авт.: М. Д. Заикин, Л. Ф. Шумбалина, И. М. Дымкина, Л. П. Одноралова.
- Применение фибринолизина у больных с острой коронарной недостаточностью и тромбозомболическими осложнениями.*— «Тер. арх.», 1966, т. 38, № 12, с. 18.— Авт.: П. М. Альперин, Н. В. Демидова, Л. А. Жеребцов, Т. И. Соловьева, Ю. А. Шарова.
- Принцип создания гемостатических препаратов местного патогенетического действия; препараты «Гемостаз».*— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 1. Саратов, 1975, с. 342.— Авт.: В. П. Балуда, Д. П. Павловский, Г. И. Сушкевич, А. Н. Солодовникова, Л. Н. Войткевич.
- Профилактика тромбозомболических осложнений в хирургии и акушерстве.* Под ред. В. П. Балуды. Томск, 1976.
- Пятницкий П. Н., Лакин К. М., Бубнова Н. И.* Исследование функциональных и морфологических изменений в органах и тканях животных при введении токсических доз антикоагулянтов.— В кн.: Фармакология и химия. М., 1965, с. 259.
- Рачицкая Н. Г.* Экспериментальное исследование действия ингибиторов протеаз — пантрипина и ингитрила на фибринолиз. Автореф. дис. канд. М., 1973, с. 18.
- Рзаев Н. М., Закирджиев Д. Д.* О патогенезе тромботических осложнений антикоагулянтной терапии.— «Пробл. гематол.», 1972, № 4, с. 58.
- Романюк Ю. П., Стасюк Н. С.* К изучению сенсibiliзирующих свойств урокиназы.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 1. Саратов, 1975, с. 421.
- Рохмистрова В. Д.* Тромбоцитопенический эффект гепарина в онтогенезе.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 1. Саратов, 1975, с. 190.

- Рутберг Р. А.* Компоненты и препараты крови. Автореф. дис. докт. М., 1968, с. 53.
- Рысс С. М.* Витамины. Л., Медгиз, 1963, с. 376.
- Рябов Г. А.* Анестезия при операциях на открытом сердце. Дис. докт. М., 1966, с. 27.
- Сейфулла Р. Д.* Фармакологическое исследование действия стероидных гормонов на систему свертывания крови. Автореф. дис. докт. М., 1971, с. 26.
- Семенюк А. В.* Влияние нафарина на некоторые коагулирующие свойства крови у больных ишемической болезнью сердца. Автореф. дис. канд. Калинин, 1968, с. 18.
- Семенюк А. В.* К вопросу о клиническом значении тромбоза у больных ишемической болезнью сердца.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 2. Саратов, 1975, с. 126.
- Сергеев П. В., Сейфулла Р. Д., Майский А. И.* Физико-химические механизмы и гормональная регуляция свертывания крови. М., «Наука», 1974, с. 263.
- Серебрякова Т. И., Андреевко Г. В., Максимова Р. А.* Тромболитический препарат — трихолизин: фибринолитические и активаторные свойства.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 1. Саратов, 1975, с. 321.
- Синтез* некоторых производных 4-оксикумарина.— «Ж. Всесоюз. хим. общ. им. Д. И. Менделеева», 1967, т. 12, вып. 1, с. 115.— Авт.: М. Г. Карасева, Т. В. Смирнова, К. М. Лакин, Д. П. Широков.
- Скипетров В. П., Кузник Б. И.* Акушерский тромбгеморрагический синдром. Иркутск, 1973, с. 310.
- Скулачев В. П.* Аккумуляция энергии в клетке. М., «Наука», 1969, с. 440.
- Смирнова Т. В., Карасева М. Г., Лакин К. М.* Новое антикоагулянтное средство нафарин.— В кн.: Синтез и анализ лекарственных веществ. Львов, 1966, с. 11.
- Сорокин А. В.* Пирогены. Л., «Медицина», 1965, с. 176.
- Состояние* системы гемокоагуляции и фибринолиза при нефротическом синдроме.— В кн.: Теоретические и практические аспекты клинической коагулологии. М., 1975, с. 15.— Авт.: Е. М. Тареев, Г. В. Андреевко, Р. Д. Полянцева, Ж. Н. Торик, Л. В. Подорольская, Т. А. Смирнова.
- Сузовеева Е. Я., Ваксман М. Л.* Влияние редкоземельных элементов на систему свертывания крови.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Киев, 1969, с. 152.
- Титаренко Л. Е.* Роль кининоген-кининовой системы в патогенезе воспалительных заболеваний женских половых органов.— «Акуш. и гин.», 1973, № 3, с. 11.
- Токсическая* коагулопатия при острых экзогенных отравлениях и пути ее коррекции.— В кн.: Теоретические и практические аспекты клинической коагулологии. М., 1975, с. 119.— Авт.: А. С. Сметнев, Е. А. Лужников, В. Г. Ананченко, Л. В. Ахтомова, Л. Г. Высочина, Е. В. Кольцов.
- Тринус Ф. П.* Экспериментальные исследования механизма действия сосудистых средств. Автореф. дис. докт. Киев, 1965, с. 23.
- Тромболитическая* терапия инфаркта миокарда.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 2. Саратов, 1975, с. 122.— Авт.: К. Е. Саргин, Л. Ф. Николаева, Л. А. Бессолицина, О. С. Рябоконь.

- Урбанюк К. Г. Об эффективности тромболизирующих средств.— «Клин. мед.», 1968, т. 48, вып. 8, с. 94.
- Фармакологическая регуляция свертывания крови при пересадке органов.— В кн.: Актуальные проблемы пересадки органов. М., 1974, с. 78.— Авт.: К. М. Лакин, В. Д. Шеметов, В. С. Ефимов, А. А. Лебедева, Н. Г. Рачицкая.
- Фармакологические свойства и клиническое применение различных препаратов витамина К.— «Фармакол. и токсикол.», 1974, № 5, с. 620.— Авт.: К. М. Лакин, Ю. Ф. Крылов, Д. А. Еникеева, Н. Г. Богданов.
- Фармакологическое воздействие на свертывание крови.— В кн.: Фармакология. Химиотерапевтические средства. Токсикология. Проблемы фармакологии. ВИНТИ. Итоги науки. М., 1972, с. 93.— Авт.: В. С. Ефимов, К. М. Лакин, А. А. Лебедева, Н. Г. Рачицкая, В. А. Фельдбаум.
- Федорова З. Д., Парадеева-Слобожанкина И. К., Елизарова А. И. К механизму ингибции фибринолиза при лечении острых кровотечений.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 1. Саратов, 1975, с. 429.
- Фетисова Т. В., Смирнова И. И., Ширякова Л. И. Влияние гепарина на белки, полинуклеотиды и ферменты азотистого обмена нормального и патологически измененного миокарда.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 1. Саратов, 1975, с. 327.
- Фибринолитические ферменты, выделенные из культуры сапрофитных грибов.— «ДАН СССР», 1963, № 153, с. 929.— Авт.: Б. А. Кудряшов, Г. В. Андреевко, Н. С. Егоров, С. М. Струкова, Н. С. Ландау.
- Филатов А. И., Котовщикова М. А. Свертывающая система крови в клинической практике. Л., Медгиз, 1963, с. 160.
- Филатов А. И., Федорова З. Д. Теория и практика свертывания крови в неотложной помощи больным при острых кровотечениях.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Киев, 1969, с. 428.
- Халфен Л. Н. О патогенезе кровотечений при тонзиллэктомиях и применение ЭАКК с целью их предупреждения.— «Вести. оторинолар.», 1967, № 3, с. 76.
- Худзик Л. Б., Ипатова Т. И. Лечение и профилактика легочных кровотечений ингибиторами фибринолиза у больных туберкулезом легких.— (Труды Московск. научно-исслед. ин-та туберкулеза МЗ РСФСР) — В кн.: Вопросы профилактики и лечения туберкулеза. М., 1973, т. 69, с. 235.
- Чазов Е. И. Актуальные вопросы и перспективы терапии инфаркта миокарда и его осложнения.— «Кардиология», 1965, № 7, с. 3.
- Чазов Е. И. Дискуссионные вопросы терапии фибринолитическими препаратами.— В кн.: Лечение антикоагулянтами и фибринолитическими средствами. Каунас, 1965, с. 118.
- Чазов Е. И. Тромбозы и эмболии в клинике внутренних болезней. М., «Медицина» — Варшава, Госмедиздат ПНР, 1966, с. 263.
- Чазов Е. И. Антикоагулянтная и фибринолитическая терапия.— В кн.: Острый инфаркт миокарда. М., 1969, с. 29.
- Чазов Е. И., Андреевко Г. В. Экспериментальное обоснование терапии лизирующими препаратами.— В кн.: Совещание по применению антикоагулянтов. Л., 1961, с. 66.

- Чазов Е. И., Андреев Г. В.* Первый опыт терапии тромбоза отечественным фибринолизинем.— «Кардиология», 1962, № 4, с. 59.
- Чазов Е. И., Першакова Л. П., Илюшина Т. П.* Клиническое изучение новых отечественных антикоагулянтов варфарина и нафарина.— «Тер. арх.», 1965, № 3, с. 48.
- Чаплыгина З. А., Безносикова В. К.* ϵ -аминокапроновая кислота — ингибитор фибринолиза.— «Пробл. гематол.», 1965, № 8, с. 17.
- Чепуров А. К.* Влияние тромбина и гепарина на трансмуральный потенциал сосудистой стенки.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Киев, «Здоров'я», 1969, с. 165.
- Черниговский В. П., Ярошевский А. Я.* Вопросы нервной регуляции системы крови. М., Медгиз, 1965, с. 223.
- Чикина Н. С.* Влияние антикоагулянта нафарина на липиды крови.— В кн.: Физиология и патология кортиквисцеральных взаимоотношений и функциональных систем организма. Т. 2. Иваново, 1965, с. 467.
- Чикина Н. С.* Влияние нитрофарина на функциональную способность миокарда.— В кн.: Клиника, профилактика и лечение ангионеврозов и ранних ишемических поражений миокарда. Калинин, 1967, с. 184.
- Шафро Э. А., Зелене В. П., Арсн А. К.* Новые антикоагулянты индандионового ряда.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 1. Саратов, 1975, с. 332.
- Шаш Г., Палаш А. А.* Показание к применению противфибринолитической терапии.— «Венгер. фармакотер.», 1971, № 2, с. 93.
- Шевчук В. Р., Даниленко А. М.* Свертывающая система крови и фибринолиз при медикаментозном лечении тромбоза легочной артерии.— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 2. Саратов, 1975, с. 533.
- Шеметов В. Д.* Применение гидрохлорида ϵ -аминокапроновой кислоты при кровотечениях у урологических больных.— «Сов. здравоохран. Киргизии», 1970, № 1, с. 62.
- Шестаков С. В.* О применении дикумарина при инфаркте миокарда.— «Тер. арх.», 1956, т. 28, вып. 6, с. 27.
- Шестаков С. В.* Грудная жаба и инфаркт миокарда. М., Медгиз, 1962, с. 283.
- Шулутко И. Б.* Актуальные вопросы клиники и терапии ишемической болезни сердца. Актовая речь в ознаменование XI годовщины основания института. Калинин, 1966, с. 58.
- Шумаков В. И., Чепуров А. К.* Особенности гемокоагуляции в различные сроки образования венозного внутрисосудистого тромба.— «Пробл. гематол и перелив. крови», 1975, № 6, с. 24.
- Экспериментальное изучение новых антикоагулянтов индандионового ряда.— «Фармакол и токсикол.», 1965, № 4, с. 38.— Авт.: В. И. Завражнов, М. Н. Тумановский, Л. П. Залукаев, А. Д. Сирота, Л. В. Клыкова.*
- Экспериментальное и клиническое изучение новых антикоагулянтов — производных индандиопа-1,3.— В кн.: Электроника и химия в кардиологии. Воронеж, 1964, с. 222.— Авт.: В. И. Завражнов, М. Н. Тумановский, Л. П. Залукаев, В. Б. Фуки, А. Д. Сирота, Л. И. Тухачева, Л. В. Моисеева, И. К. Апохина, В. В. Моисеев, Е. А. Залукаева.*
- Экспериментальное и клиническое исследование ингибиторов фибринолиза.— В кн.: Теоретические и клинические вопросы про-*

- блемы свертывания крови. Саратов, 1968, с. 125.— Авт.: М. Ф. Меркулов, А. П. Гаврилов, К. М. Лакин, З. В. Тищенко.
- Экспериментальное исследование влияния дериватов никотиновой кислоты на фибринолитическую активность крови.*— В кн.: Материалы второй научной кардиологической конференции МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова. М., 1966, т. 3, с. 32.— Авт.: К. М. Лакин, А. П. Гаврилов, А. И. Майский, А. И. Машенцев.
- Экспериментально-клиническая оценка антитромботических свойств полиглюкина при лечении больных острым венозным тромбозом.*— «Пробл. гематол», 1974, № 4, с. 7.— Авт.: В. С. Савельев, Э. П. Думпе, В. А. Шестаков, Т. В. Полушина, В. Н. Ильин, И. А. Бурькина, И. П. Александрова, Л. М. Данилова, А. Н. Думпе.
- Электрофорез гепарина из среды неводных растворителей — диметилсульфоксида.*— В кн.: Система свертывания крови и фибринолиз. Т. 1. Саратов, 1975, с. 265.— Авт.: Р. Н. Биктимиров, А. С. Барыбин, Л. А. Медведева, Г. М. Новикова, И. Е. Оранский.
- Якушин Г. А. Современные методы анализа тромбодинамограммы. Метод. пособие. Ч. 1. М., 1973, с. 161.*
- Якушин Г. А. Структурно-функциональные особенности гемостаза при некоторых физиологических и патологических состояниях. Автореф. дис. докт. М., 1975, с. 43.*
- Якушин Г. А., Киреев П. М., Михалев В. В. Исследование свойств структуры сгустка для диагностики и лечения больных с постинфарктным кардиосклерозом.*— В кн.: Новое в диагностике, лечении, профилактике важнейших заболеваний и методах исследования. М., 1971, с. 96.
- Янушкевичус З. К. К вопросу о лечении тромбозомболических заболеваний антикоагулянтами и фибринолитическими средствами.*— В кн.: Лечение антикоагулянтами и фибринолитическими средствами. Каунас, 1967, с. 212.
- Янушкевичус З. К., Блужас П. Н. Основные положения клинического применения антикоагулянтов и фибринолитических средств. Каунас, «Швиеса», 1966, с. 24.*
- Янушкевичус З. К., Блужас П. Н., Виткус А. С. Лечение инфаркта миокарда поляризующей и фибринополяризующей системами.*— «Кардиология», 1966, т. 6, вып. 4, с. 48.
- Ярошевский А. Я., Жаворонкова Е. К. Почки и свертываемость крови. Л., «Наука», 1972, с. 175.*
- Abe T., Sato A., Kazamo M. The influence of ε-aminocaproic acid and some hormones on fibrinolytic activity induced by fevering.*— In: Proc. 8-th Congress Europ. soc. haematology. V. 2. Basel, 1962, p. 453.
- Absorption of warfarin from the stomach and small intestine.*— «Scand. J. Gastroent.», 1971, Suppl. 9, p. 95.— Aut.: K. Pyörälä, J. Jussila, O. Mustala, M. Siurala.
- Agostino D., Clifton E. E., Girolamo A. Effect of prolonged coumadin treatment on the production of pulmonary metastases in the rat.*— «Cancer» (Philad.), 1966, v. 19, p. 284.
- 4-Aminomethylbicyclo (2, 2, 2)-octane-1-carboxylic acid a new potent antifibrinolytic agent. Its evaluation by in vitro assay procedures.*— «Thrombos. Diathes. haemorrh.» (Stuttg.), 1969, v. 22, p. 263.— Aut.: W. Baumgarten, L. J. Priester, D. W. Stiller, A. E. W. Duncan, J. L. Ciminera, L. J. Loeffler.

- Ambre J. J., Fischer L. J.* Effect of coadministration of aluminium and magnesium hydroxides on adsorption of anticoagulants in man.— «Clin. Pharmacol. Ther.», 1973, v. 14, p. 231.
- Angiographische Kriterien bei der Indikation zur Streptokinase Behandlung chronisch arterieller Verschlüsse.*— In: Streptokinase Therapie bei chronischer arterieller Verschlusskrankheit. Die Medizinische Verlags gesellschaft. Marburg/Lahn, 1975, S. 45.— Aut.: E. Zeitler, W. Schoop, J. Bembski, F. Tambert.
- An investigation into the interrelationship between structure and fibrinolysis activating capacity of some nonsteroidal anti-inflammatory drugs in vitro.*— In: K. N. Kaulla, Davidson J. F. Synthetic fibrinolytic thrombolytic agents. Springfield Thomas, 1975, p. 133. Aut.: Z. Roubal, J. Grimova, M. Kuchar, O. Nemecek, V. Cepelak.
- Appel W.* Die Therapie thromboembolischer Erkrankungen in der Schwangerschaft und im Wochenbett.— «Gynäkologie», 1970, Bd 3, S. 189.
- Astrup T.* Fibrinolysis.— «Acta haemat.» (Basel), 1952, v. 7, S. 271.
- Banahn E., Oechsner B., Trapmann H.* Die Einwirkung von Metallionen auf den phosphathaltigen Anteil der Thrombokinase.— «Hoppe Seyler's Ztschr. physiol. Chem.», 1961, Bd 323, S. 77.
- Bang N. U.* Physiology and biochemistry of fibrinolysis.— In: Bang N. U., Beller F. K., Deutsch E., Mammen E. F. Thrombosis and bleeding disorders. Stuttgart — N. Y.— London, 1971, p. 292.
- Barker W. M., Hermodson M. A., Link K. P.* The metabolism of 4-C¹⁴-warfarin sodium by the rat.— «J. Pharmacol. exp. Ther.», 1970, v. 171, p. 307.
- Benda L.* Fibrinolyse bei angina pectoris.— In: Schneider K. W. Fibrinolytische Therapie. Marburg/Lahn, 1974, S. 175.
- Benjamin D. M., McCormack J. J.* Interaction of warfarin and nonsystemic gastrointestinal drugs.— «J. Clin. pharm. Ther.», 1971, v. 13, p. 491.
- Bierstedt P.* Über die Beeinflussung der Blutgerinnung durch ein neues Antikoagulans aus Salzen der Seltenen Erden — «Dtsch. med. J.», 1958, Bd 9, S. 39.
- Bieselt R., Sedlarik K., Stanulla H.* Thrombolyse experimentell erzeugter Shuntverschlüsse.— «Folia haemat.», 1974, Bd 101, S. 118.
- Blomstrand R., Forsgren L.* Vitamin K₁ — 3 H in man. Its intestinal absorption and transport in the thoracic duct lymph.— «Int. Z. Vitaminforsch.», 1968, v. 38, p. 45.
- Breddin K.* Die Wirkung der Fibrinolyse im kardiogenen Schock.— «Med. Welt.», 1971, Bd 22, S. 1206.
- Bruhn H. D.* Some observations on the mechanism of action of salicylic acid derivatives on the fibrinolytic system.— In: Kaulla K. N., Davidson J. T. Synthetic fibrinolytic thrombolytic agents. Springfield, Thomas, 1975, p. 110.
- Brunswig D.* Dosierung und Überwachung.— In: Schneider K. W. Fibrinolytische Therapie. Marburg/Lahn, 1974, S. 11.
- Chayen J., Loveridge N., Ubhi G. S.* The use of menadione as an intermediate hydrogen carrier for measuring cytoplasmic dehydrogenating enzyme activities.— «Histochemie», 1973, v. 35, p. 75.
- Chemical studies on crystalline barium acid heparinate.*— «J. Amer. chem. Soc.», 1943, v. 65, p. 2077.— Aut.: M. L. Wolfson, D. J. Weisblat, J. V. Karabinos, W. H. McNeely, J. McLean.
- Cho M. J., Mitchell A. G., Pernarowski M.* Interaction of bishydroxy-

- coumarin with human serum albumin.— «J. Pharm. Sci.», 1971, v. 60, p. 196.
- Christensen F.* Studies on the fate of intravenous dicoumarol in the rat.— «Acta pharmacol.» (Kbh.), 1964, v. 21, p. 507.
- Christensen F.* Paper chromatographic determination of dicoumarol in biologic materials.— «Acta pharmacol.», 1964, v. 21, p. 299.
- Ciaceri G., Di Maggio.* Riconoscimento e dosaggio delletibiscumacetato edium suo metabolita nelle urine di ioniglo.— «Boll. chim. farm.», 1971, v. 110, p. 338.
- Cliffon E. E., Agostino D.* Factors affecting the development of metastatic cancer. Effect of alterations in clotting mechanism.— «Cancer», 1962, v. 15, p. 276.
- Clinical evaluation of dicumarinyl derivatives with a metabolic study of the radioactively labeled anticoagulants in animals.*— «Circulation», 1951, v. 3, p. 171.— Aut.: E. P. Hausner, C. L. Shafer, M. Corson, O. Johnson, T. Trujillo, W. Langham.
- Clinical pharmacologic study of an isoquinoline derivative (EN 1661) and its ability to induce fibrinolytic activity in the circulation of man.*— «Curr. ther. Res.», 1970, v. 12, p. 451.— Aut.: J. L. Ambrus, C. M. Ambrus, R. H. Jacobsen, J. M. Schor, J. Jainchill.
- Comparison of plasma concentrations of warfarin measured by both simple extraction and TLC method.*— «J. Pharm. Sci.», 1970, v. 59, p. 1621.— Aut.: P. G. Welling, K. P. Lee, U. Khanna, J. G. Wagner.
- Dam H.* Vitamin K.— «Vitam. Horm.», 1948, v. 6, p. 27.
- Dam H.* International symposium on recent advances in research on vitamin K and related quinones, session 4. Summary and prospects.— «Vitam. Horm.», 1966, v. 24, p. 681.
- Dam H., Prange J., Sondergaard E.* Deposition of injected massive doses of colloidal vitamin K₁ in chicks after partial blockade of the reticuloendothelial system.— «Acta Pharmacol.», 1955, v. 11, p. 90.
- Deutsch E.* Fibrinolytische Massnahmen.— In: Naegeli T., Matis P., Gros R., Runge H., Sachs H. W. Die Thromboembolischen Erkrankungen. Stuttgart Schattauer, 1960, S. 450.
- Deutsch E.* Vitamin K in medical practice: Adults.— «Vitam. Horm.», 1966, v. 24, p. 665.
- Deutsch E.* Blutgerinnung and operation. Berlin, 1973.
- Deutsch E., Fischer M.* Die Wirkung intravenös applizierter Streptokinase auf Fibrinolyse und Blutgerinnung.— «Thrombos. Diath. haemorrh.», 1960, Bd 4, S. 482.
- Deutschinoff A., Dimitrov D.* Das Verhalten von Blutgerinnung und Fibrinolyse im Venenblut nach prophylaktischer Anwendung von Antifibrinolytika bei Herzoperationen mit Hilfe des extrakorporalen Kreislaufs.— «Folia Hematol.», 1967, Bd 88, S. 166.
- Dicoumarol labelled with ¹⁴C.*— «Proc. Soc. exp. Biol.» (N. Y.), 1950, v. 74, p. 151.— Aut.: C. C. Lee, L. W. Trevoy, J. W. T. Spinks, L. B. Jaques.
- Distribution of labelled Streptokinase in thrombi and in the whole body.*— str. XII. Congr. Int. Soc. Haemat. New York, 1968, p. 187.— Aut.: R. Gross, H. Kutzim, J. Loo, H. de Ritzl.
- Doenens P., Von Boven M.* Separation of some therapeutically important coumarins and related compounds by thinlayer chromatography.— «J. chromatografie.», 1971, v. 57, p. 319.
- Donner L.* Klinische Erfahrung mit Plasmin und Streptokinase.— Z. ges. inn. Med.», 1965, Bd 20, S. 721.

- Donner L. Houskova J.* K mechanismu ucinku nekterych inhibitory fibrinolyzy.— «Sbornik lek.», 1967, N 69, S. 343.
- Douglas A. S.* Anticoagulant therapy. Oxford, 1962.
- Dyckerhoff H., Goossens N.* Über die thromboseverhütende Wirkung des Neodyms (Neodympräparat «Auer 144»).— *Z. exp. Med.*, 1939, Bd 106, S. 181.
- Effect of some non-steroidal antiinflammatory drugs on fibrinolysis activation in vitro and on thrombolysis in vitro.*— In: K. N. Kaula, J. F. Davidson. Synthetic fibrinolytic thrombolytic agents. «Ch. Thomas USA», 1975, p. 148.— Aut.: V. Cepelak, Z. Chudacek, J. Muratova, Z. Roubal, O. Nemecek.
- Egli H.* Erfahrungsbericht über die Longzeitbehandlung mit Antikoagulantien. 6. Hamburger Symposion über Blutgerinnung. Hamburg, 1964, S. 89.
- Ehringer H.* Streptokinasetherapie bei Gliedmassenarterienverschlüssen.— In: K. W. Schneider. Fibrinolytische Therapie. Marburg/Lahn, 1974, S. 49.
- Eiber H. B., Danishefsky J.* Synthesis and metabolism of radioactive heparin.— «Arch. intern. Med.», 1958, v. 102, p. 189.
- Eiber H. B., Danishefsky J., Borelli F. J.* Physiological disposition of heparin.— «Proc. Soc. exp. Biol.», 1958, v. 98, p. 672.
- Encke A.* Untersuchungen zur fibrinolytischen Behandlung des Schocks.— «Thrombos, Diathes haemorrh.» (Stuttg.), 1969, Suppl. Bd 32, S. 361.
- Engelberg H.* Heparin vertärkt die Cholesterinausscheidung beim Menschen.— «Proc. Soc. exp. Biol. Med.» (N. Y.), 1959, Bd 102, S. 365.
- Engelberg H., Brown K. D.* Heparin. Metabolism, Physiology and clinical application. Springfield. Thomas, 1963, p. 218.
- Experimentalle und klinische Untersuchungen mit einer Protease aus Aspergillus oryzae (Brinase): Fibrinogen-Turnover, Trombozytenaggregation und Verschluss der Scribner-Shunts.*— «Folia Haematol.», 1974, Bd 101, S. 38.— Aut.: P. Nicola, G. Guiltrera, A. Gibelli, G. Manai.
- Fibrinolytic therapy of coronary thrombosis. Controlled trial of 75 cases.*— «Brit. med. J.», 1963, v. 1, p. 915.— Aut.: H. A. Dewar, P. Stephenson, A. K. Horler, A. J. Cassels-Smith, P. A. Ellis.
- Fischer M.* Klinische Erfahrungen bei der Anwendung von Urokinase.— «Folia haemat.», 1971, Bd 95, S. 145.
- Flach K.* Das Verhalten der Gefasswand bei der Behandlung von Durchblutungen — u. Gerinnungsstörungen mit Anticoagulantia von Typ der Seltenen Erden.— «Arzneimittel-Forsch.», 1963, Bd 13, S. 377.
- Frisch E. P.* Clinical Review on Brinase, a Protease from *Aspergillus oryzae*.— «Folia Haematol.», 1974, v. 101, p. 63.
- Garner R. J.* A spectroscopic study of the fate of warfarin and coumachlor in the rat.— «Nord.— Med.», 1957, v. 9, p. 464.
- Gastpar H.* Physiologische Bedeutung und pharmakologische Wirkungen des Heparins. Stuttgart, Schattauer-Verlag, 1965.
- Gastpar H.* Metastasierung und Blutgerinnung.— «Thrombos diathes. haemorrh.» (Stuttg.), Suppl., 1968, Bd 27, S. 119.
- Genth K.* Abhängigkeit der Erfolgsrate vom Streptokinase — Behandlung — Modus.— In: Streptokinase — Therapie bei chronischer arterieller Verschlusskrankheit. Marburg/Lahn, 1975, S. 31.
- Genton E., Wolf P. S.* Experimental pulmonary embolism: effect of

- urokinase therapy on organizing thrombi.— «J. Lab. clin. Med.», 1967, v. 70, p. 311.
- Geratz J. D.* Synthetic low molecular weight inhibitors of thrombin.— «Folia haematol.» (Lpz), 1972, v. 98, p. 455.
- Gibbs P. A., Yanakidevi K., Fener G.* Metabolism of coumarin and 4-methylcoumarin by rat liver microsomes.— «Canad. J. Biochem.», 1971, v. 49, p. 177.
- Goodsell E. B., Krause R. A., Kimura E. T.* Initial studies of a potent antiheparin agent (Ubiquin) oligo-3-(N-methylmorpholinum)-1,2-propylene oxide chloride.— «Thrombos. diathes. haemorrh.», 1968, v. 20, p. 588.
- Greaves J. H., Ayres P.* Warfarin resistance and vitamin K requirement in the rat.— «Lab. Anim.», 1973, v. 7, p. 141.
- Green J. P., Sondergaard E., Dam H.* Studies on distribution of dicumarol.— «Proc. Soc. exp. Biol.» (N. Y.), 1956, v. 92, p. 449.
- Gross R.* Für und wider die Antikoagulantien — für und wider die Thrombolyse.— «Internist», 1969, Bd 10, S. 1.
- Gryglewski R. J.* On the mechanism of fibrinolysis induced by anti-inflammatory drugs.— In: Schor J. M. Chemical control of fibrinolysis — thrombolysis theory and clinical applications. New York, 1970, p. 43.
- Guminska M., Eckstein M.* Anticoagulant activity of chlorobromo- and nitroderivatives of 2-phenylindandione-1, 3 and 2-naphthylindandione-1,3.— «Diss. Pharm.» (Krakow), 1961, v. 13, p. 69.
- Hais J. M., Prochazka Z.* The fate of some 4-hydroxycoumarin anticoagulants in the organism. Thrombose und Embolie. Basel, 1955, p. 238.
- Halse T.* Aktivierung der Fibrinolyse und Thrombolyse durch Polysaccharidschwefelsäureester (Heparin, Heparinoide).— «Arzneimittel-Forsch.», 1962, Bd 12, S. 574.
- Haustein K.-O., Markwardt F.* 4-Hydroxy-cumarine, Bishydroxy-cumarine und 1,3-Indandione.— In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Neue Serie. Berlin — Heidelberg — New York, Springer — Verlag, 1971, Bd 27, S. 192.
- Heimbürger N., Schwick H. G.* Possible mechanism for activating the fibrinolytic system by synthetic agents.— In: K. N. Kaulla, J. F. Davidson. Synthetic fibrinolytic thrombolytic agents. Springfield, Thomas, 1975, p. 98.
- Heinrich F.* Ziel und Aufbau der Studie.— In: Streptikinase Therapie bei chronischer arterieller Verschlusskrankheit. Marburg, 1975, S. 1.
- Hiemeyer V.* Die thrombolytische Therapie des Herzinfarktes.— «Thrombos. et Diathes haemorr.» (Stuttg.), 1970, Suppl., Bd 38, S. 249.
- Hiemeyer V., Rasche H.* Die fibrinolytische Therapie des Herzinfarktes. Klinische und Experimentelle Ergebnisse.— In: K. W. Schneider. Fibrinolytische Therapie. Marburg/Lahn, 1974, S. 161.
- Hockerts Th., Mülke G.* Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung des Antikoagulans Tromexan auf die Coronardurchblutung und den Sauerstoffverbrauch des Herzens.— «Cardiologie», 1955, Bd 26, S. 34.
- (Horn Z.) Хорн З. Оценка лечения гепарином. Будапешт, Химический завод Гедеон Рихтер, 1964, с. 47.
- Isolation and characterization of a new metabolite of phylloquinone*

- in the rat.— «Biochim. biophys. Acta.», 1970, v. 201, p. 309.—
 Aut.: J. T. Matschiner, O. Bell, L. J. M. Amelotti, T. E. Knauer.
- Iwas D. A., Tosoni A. U.* Purification of CA-7, thrombolytic fungal protease.— «Canad. J. Biochem.», 1967, v. 45, p. 1055.
- Jancso N.* Inflammation and the inflammatory mechanisms.— «J. Pharm.» (London), 1961, v. 13, p. 577.
- Jancsó N., Jancsó — Gábor A.* Wirkung von Antikoagulantien auf entzündliche Gewebsreaktionen.— «Arch. exp. Path. Pharmacol.», 1960, Bd 238, S. 83.
- Jangaard N. O.* Thin layer chromatography of some plant phenolics.— «J. Chromatogr.», 1970, v. 50, p. 146.
- Jaques J.* Anticoagulant therapy Pharmacological principles. Springfield. Thomas, 1965, p. 90.
- Jaques L. B., Millar G. J., Spinks J. W. T.* The metabolism of K-vitamins.— «Schweiz. med. Wschr.», 1954, v. 84, p. 792.
- Jester H. G., Alexander K., Poliwoda H.* Abhängigkeit der Erfolgsrate von Lokalisation und Dauer der Okklusion.— In: Streptokinase-Therapie bei chronischer arterieller Verschlusskrankheit. Marburg, 1975, S. 37.
- Johnson A. J., Kline D. L., Alkjaersig N.* Assay methods and standard preparations for plasmin, plasminogen and urokinase in purified systems 1967—1968.— «Thrombos. Diathes. haemorrh.», (Stuttg.), 1969, v. 21, p. 259.
- Jorpes J. E.* Heparin in the treatment of thrombosis. Medical Publication 2nd ed. Oxford University Press. London, 1946, p. 260.
- Jorpes J. E.* Heparin, its chemistry, pharmacology and clinical use.— «Amer. J. Med.», 1962, v. 33, p. 692.
- Josso F., Lavergne J. M., Soulier J. P.* Les dysprothrombiemies constitutionnelles et acquises.— «Nouv. Rev. franc. Hémat.», 1970, v. 10, p. 633.
- Jürgens J., Beller F. K.* Klinische Methoden der Blutgerinnungsanalyse. Stuttgart, Thieme, 1959, S. 391.
- Jürgens R.* Experimentelle Untersuchungen über das Antikoagulans Marcoumar (3- α -phenylpropyl-4-oxy-coumarin) und seinen Antagonisten Konakion (synthetisches Vitamin K₁).— «Schweiz. med. Wschr.», 1953, Bd 83, S. 471.
- Kabat H., Stohlman E. F., Smith M. J.* Hypoprothrombinemia induced by administration of indandione derivatives.— «J. Pharmacol. exp. Ther.», 1944, v. 80, p. 160.
- Kaulla K. N.* Synthetische Fibrinolytika.— «Thrombos. Diath. haemorrh.», 1969, Suppl. Bd 32, S. 63.
- Kaulla K. N.* On the in vitro mechanism of synthetic fibrinolytic agents.— In: Schor J. M. Chemical control of fibrinolysis-Thrombolysis. Theory and clinical applications. New York, London, Sydney, Toronto, 1970, p. 1.
- Kaulla K. N.* The synthetic approach to fibrinolysis thrombolysis.— In: K. N. Kaulla, J. F. Davidson. Synthetic fibrinolytic thrombolytic agents. Springfield, Thomas, 1975, p. 53.
- Klinische und gerinnungsphysiologische Untersuchungen mit einer Protease aus Aspergillus ochraceus.*— «Folia haemat.», 1974, Bd 101, S. 125.
- Klöcking H. P.* Antithrombotic Effect of Synthetic Thrombin Inhibitors.— «Folia Haemat.» (Lpz.), 1972, v. 98, p. 483.
- Klöcking H. P., Hauptmann J., Nowak G.* Tierexperimentelle Unter-

- suchungen mit einer Protease aus *Aspergillus ochraceus*.— «Folia haemat.», 1974, v. 101, p. 111.
- Koller F.* Physiology and pathology and blood coagulation.— «Acta haemat.», 1954, v. 12, p. 40.
- Koller F., Jakob H.* Über ein neues hochaktives Antikoagulans mit protrahierten Wirkung Marcoumar.— «Schweiz. med. Wschr.», 1953, Bd 83, S. 476.
- Konishi T., Baba S., Sone H.* Whole body autoradiographic study of vitamin K distribution in rat.— «Chem. Pharm. Bull.» (Tokyo), 1973, v. 21, p. 220.
- Kwaan H. C., Fischer S.* Localization of fibrinolytic activity in kidney tissues.— «Fed. Proc.», 1965, v. 24, p. 387.
- Lacour F., Oberling C., Guerin M.* Influence de l'ethyl dicumarol sur l'évolution des métastases de l'Epithélioma T8 chez le rat nouvelles recherches.— «Bull. Ass. franç. Cancer.», 1957, T. 44, p. 88.
- Lan-Cam C. A., Chu-Fond J.* TZC of coumarin anticoagulant.— «J. Pharm. Sci.», 1972, v. 61, p. 1303.
- Landaburu R. H., Seegers W. H.* The acetylation of thrombin.— «Canad. J. Biochem.», 1959, v. 37, p. 1361.
- Landmann H., Markwardt F., Perlewitz J.* Die Beeinflussung der Wirkung des Trypsins auf die Blutgerinnung durch natürliche synthetische Trypsin — und Thrombininhibitoren.— «Thrombos. Diathes. haemorrh.», 1969, Bd 22, S. 552.
- Lave N. D.* Apport de la chimie analytique à la pharmacocinétique.— «Prod. et probl. pharm.», 1972, v. 27, p. 177.
- Lewis R. J., Trager W. F.* The metabolic fate of warfarin studied on the metabolites in plasma — «Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1971, v. 179, p. 205.
- Link K. P.* The anticoagulant from spoiled sweet clover hay.— «Harvey Lect.», 1943—1944, seria, 39, p. 162.
- Loeffler L. J., Butcher S., Baumgarten W.* Bridges bicyclic and polycyclic amino acids. Potent new inhibitors of the fibrinolytic process.— In: Preliminary report presented at the American chemical society Meeting Medicinal Section. New York, 1969, p. 7.
- Loo J.* Die Thrombolysetherapie beim Herzinfarkt (Med. Aussprache).— «Med. Welt.» (Stuttg.), 1970, Bd 21, S. 752.
- Losito R. C., Owen C. A.* Metabolism and excretion of ¹⁴C-labeled vitamin K by isolated rat liver.— «Mayo clin. Proc.», 1972, v. 47, p. 731.
- Lowenthal J., MacFarlane J. A.* The nature of the antagonism between vitamin K and indirect anticoagulants.— «J. Pharmacol. exp. Ther.», 1964, v. 143, p. 273.
- Ludwig H.* Streptokinase während der Gestation.— «Thrombos. Diathes. haemorrh.», Suppl. 1969, Bd 32, S. 307.
- Marbet R., Winterstein A.* Probleme der Blutgerinnung. 4. Mitteilung. β -Heparin, ein neuer blutgerinnungshemmender Mucoitinschwefel säureester.— «Helv. chim. acta», 1951, Bd 34, S. 2311.
- Markwardt F.* Blutgerinnungshemmender Wirkstoffe aus blutsaugenden Tieren, Jena, 1963.
- Markwardt F.* Gerinnungsphysiologische Analyse der Wirkung synthetischer Trombininhibitoren.— «Thromb. Diath. haemorrh.», 1972, Bd 27, S. 99.
- Markwardt F.* Synthetic, low molecular thrombin inhibitors. A new concept of anticoagulant? — «Haemostasis», 1974, v. 3, p. 185.
- Markwardt F.* Gegenwärtiger Stand und Entwicklungstendenzen auf

- dem Gebiet der Thrombolytika.— «Folia Haematol.», 1974, Bd 101, S. 5.
- Markwardt F., Haustein K. O.* Tierexperimentelle Prüfung der Prothrombin-synthese-hemmenden Wirkung von Kumarinderivaten.— «Acta. biol. med. germ.», 1966, Bd 17, S. 318.
- Markwardt F., Landmann H.* Antifibrinolytika. Jena, Fischer, 1967, p. 143.
- Markwardt F., Landmann H.* Blutgerinnungshemmende Proteine, Peptide und Aminosäurederivate.— In: F. Markwardt Antikoagulantien. Berlin Springer-Verlag, New York, Heidelberg, 1971.
- Markwardt F., Landmann H., Klöcking H.-P.* Fibrinolytika und Antifibrinolytika. Jena, Fischer, 1972, S. 280.
- Martin M.* Antikoagulatorische und Sonstige Zusatz-Therapie.— In: Streptokinase-Therapie bei chronischer arterieller Verschlusskrankheit. Die Medizinische Verlags gesellschaft. Marburg/Lahn, 1975, S. 23.
- Martius C.* Über die Biochemie der K-Vitamine.— «Schweiz. med. Wschr.», 1963, Bd 93, S. 1264.
- Martius C.* Antagonisten der K-Vitamine.— «Nutr. et Dieta» (Basel), 1966, Bd 8, S. 64.
- Marx R.* Wirkungen und Nebenwirkungen bei langzeitiger Anwendung von Cumarin- und Indandionderivaten. 6. Hamburger Symposium über Blutgerinnung. Hamburg, 1964, S. 11.
- Matis P.* Nebenwirkungen gerinnungshemmender Massnahmen.— In: I Int. Tagg. Thrombose-Embolie. Basel, Benno Schwabe, 1955, S. 853.
- Matis P.* Gerinnungshemmende Massnahmen.— In: Th. Naegeli, P. Matis, R. Gross, H. Runge, H. W. Sachs. Die thromboembolischen Erkrankungen. Stuttgart, Schattauer-Verlag, 1960, S. 317.
- Meer J. van der, Hemker H. C., Loeliger E. A.* Pharmacological aspects of vitamin K₁. A clinical and experimental study in man. Stuttgart — New York, Schattauer, 1968.
- Mezick J. A.* Erythrocyte membrane interaction with menadione and the mechanism of menadione-induced hemolysis.— «Biochem. biophys. Acta», 1970, v. 219, p. 361.
- Miller G. J., Jaques L. B., Henriot M.* The prothrombin time response of rabbits to dicoumarol.— «Arch. int. Pharmacodyn.», 1964, v. 150, p. 197.
- Mode of action of vitamin K and coumadin in controlling hepatic prothrombin synthesis.*— «Fed. Proc.», 1967, v. 26, p. 698.— Aut.: R. E. Olson, L. F. Li, G. Philipps, E. Berry, E. Ryland.
- Molho D., Fontaine L., Belleville M.* Proprietes choleresiques de quelques anticoagulants hypoprothrombinemians.— «C. R. Acad. Sci.», 1961, v. 252, p. 336.
- Montigel C., Pulver R.* Tierexperimentelle Untersuchungen über ein neues 4-oxycumarin-derivat: Geigy 23350.— In: Thrombose und Embolie. Basel, 1955, S. 250.
- Motulsky A. G.* Pharmacogenetics.— In: Progress in medical genetics. New York, 1964, p. 49.
- Naegeli T., Matis P.* Zur Antikoagulantientherapie und prophylaxe.— «Medizinische», 1953, S. 511.
- Nelsestuen G. L., Suttie J. W.* Properties of asialo and aglycoprothrombin.— «Biochem. biophys. Res. Commun.», 1971, v. 45, p. 198.
- Nesemann E., Seehofer F.* Zur Bestimmung von Tabakaditiven.— «Beitr. Tabakforsch.», 1970, Bd 5, S. 290.

- Neuhof H., Lasch H. G.* Verbrauchskoagulopathie und Schock.— In: K. W. Schneider. Fibrinolytische Therapie. Marburg/Lahn, 1974, S. 95.
- Nicola P., Gibelli A., Turazza G.* Comparative researches on the fibrinolytic action of different nicotinic acid derivatives following their prolonged administration into rabbits.— «Thromb. Diathes. haemorrh.», 1966, v. 15, p. 231.
- Niedner R., Oettingen U., von F. Meyer.* Bindung von Phenprocoumarol (Marcumar) an Humanalbumin.— «Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. und Toxicol.», 1973, Bd 8, S. 160.
- O'Brien J. R.* Heparin and christmas factor.— «Nature» (Lond.), 1958, v. 181, p. 1801.
- Okamoto S., Hidzikata A., Moriguti T.* Antiplasmin therapy its past, present and future.— «Jap. medicam.», 1970, v. 11, p. 1.
- Okamoto S., Okamoto U.* Amino-methyl-cyclohexane-carboxylic acid: AMCHA. A new potent inhibitor of the fibrinolysis.— «Keio J. Med.», 1962, v. 11, p. 105.
- Olson R. E.* The mode of action of vitamin K.— «Nutr. Rev.», 1970, v. 28, p. 171.
- O'Reilly R. A., Aggeler P. M., Leong L. S.* Studies on the coumarin anticoagulant drugs: A comparison of the pharmacodynamics of the dicumarol and warfarin in man.— «Thrombos. Diathes. haemorrh.», 1964, v. 11, p. 1.
- O'Reilly R. A.* Interaction of several coumarin compounds with human and canine plasma albumin.— «Mol. Pharmacol.», 1971, v. 7, p. 209.
- Partilla H.* Dicumarol: Seine Eigenschaften und Wirkungsweise. V. Über den Einfluss der Gallensäuren auf die Resorption und die Wirkung des Dicumarols.— «Wien. klin. Wschr.», 1965, Bd 77, S. 580.
- Pasero G.* Über die urikosurische Wirkung antiprothrombinamischer Substanzen und einiger neuer Indandion-Derivate.— «Dtsch. med. Wschr.», 1960, Bd 85, S. 854.
- Pereira M., Couri D.* Studies on the site of action of dicumarol on prothrombin biosynthesis.— «Biochim. biophys. Acta», 1971, v. 237, p. 348.
- Perkins H. A., Acra D. J., Rolfs M. R.* Duration of coagulation abnormalities following in vivo neutralization of heparin by protamine und polybrene.— «J. clin. Invest.», 1960, v. 39, p. 1016.
- Perlick E.* Antikoagulantien. Leipzig, Thieme, 1964.
- Pfeifer G. W., Doerr F., Brod K. H.* Zur Pharmakokinetik von ¹³¹I-Streptokinase am Mensche.— «Klin. Wschr.», 1969, Bd 47, S. 482.
- Ploug J., Kjeldgaard N. O.* Urokinase an activator of plasminogen from human urine. I. Isolation and properties.— «Biochim. biophys. Acta» (Amst), 1957, v. 24, p. 278.
- Preston F. W.* The antiheparin effect of Polybrene a polymer of N, N, N, N—tetramethylendiamine and thrimethylen bromide.— «J. Lab. clin. Med.», 1952, v. 40, p. 927.
- Preston F. W., Parker R. P.* New antiheparin agent (polybrene) effect in peptone shock and in experimental radiation injury.— «Arch. Surg.», 1953, v. 66, p. 545.
- Pulver R.* Über den Wirkungsmechanismus der Heparinoide.— «Arzneimittel-Forsch.», 1962, Bd 12, S. 582.
- Pulver R., Montigel C., Exer R.* Über den Stoffwechsel von 4-Oxycoumarin-Derivaten.— «Thrombose und Embolie». Basel, 1955, S. 232.

- Pyörälä K.* Determinants of the clotting factor response to warfarin in the rat. Helsinki, 1965, p. 99.
- Pyörälä K., Nevanlinna H. R.* The effect of selective and non-selective inbreeding on the rate of warfarine metabolism in the rat.— «Ann. Med. exp. Fenn.», 1968, v. 46, p. 35.
- Quick A. J., Collentine G. E.* Role of vitamin K in the synthesis of prothrombin.— «Amer. J. Physiol.», 1951, v. 164, p. 716.
- (Raby C.) Рабу К.* Локализованная и рассеянная внутрисосудистая коагуляция. Пер. с франц. М., «Медицина», 1974, с. 216.
- Rasche H., Hiemeyer V., Heimpel H.* Verteilungsstudien mit radioaktiv markierter Streptokinase.— «Thrombos. Diathes. haemorrh.» (Stuttg.), 1969, Suppl., v. 32, p. 133.
- Relation* between duration of hypoprothrombinemia with dicumarol and the level of the drug in the liver.— «Arch. int. Pharmacodyn.», 1957, v. 111, p. 478.— Aut.: L. B. Jaques, E. L. Froese, R. O' Toole, J. W. T. Spinks.
- Roschlau W. H. E., Ives D. A. J.* Review of the biochemistry and coagulation physiology of brinolase. Fibrinolytic enzyme from *aspergillus oryzae*.— «Folia haemat.», 1974, v. 101, p. 22.
- Rossmann H.* Zur Behandlung von Gefässverschlüssen der Netzhaut durch Fibrinolyse.— In: Schneider K. W. Fibrinolytische Therapie. Marburg/Lahn, 1974, S. 89.
- Russek H. J., Zohman B. L.* Survey of special opinion in the use of anticoagulant therapy in acute myocardial infarction.— «Amer. J. med. Sci.», 1953, v. 225, p. 8.
- Samama M.* Fibrinolysis and epsilonaminocaproic acid.— «Sanguis», (Barcelona), 1964, v. 9, p. 367.
- Schmutzler R.* Die fibrinolytische Therapie des frischen Herzinfarktes— Ergebnisse der bisherigen Herzinfarktstudien.— In: K. W. Schneider. Fibrinolytische Therapie. Marburg/Lahn, 1974, S. 169.
- Schmutzler R.* Dosierung der thrombolytischen Therapie.— In: Streptokinase-Therapie bei chronischer arterieller Verschlusskrankheit. Die Medizinische Verlagsgesellschaft. Marburg/Lahn, 1975, S. 17.
- Schmutzler R., Koller F.* Die Thrombolyse-Therapie.— Erg. inn. Med. «Kinderheilk», 1965, Bd 22, S. 157.
- Schneider K. W.* Übersichtsreferat über die fibrinolytische Wirkung beim Myokardinfarkt.— In: K. W. Schneider. Fibrinolytische Therapie. Marburg/Lahn, 1974, S. 145.
- Schulte M.* Behandlungserfolg.— In: Streptokinase-Therapie bei chronischer arterieller Verschlusskrankheit. Die Medizinische Verlagsgesellschaft. Marburg/Lahn, 1975, S. 25.
- Schulze-Bergmann G.* Streptokinasetherapie in der chirurgie.— «Thrombos. Diathes haemorrh.» (Stuttg.), 1969, Bd 32, S. 289.
- Schwick G.* Biochemie der Fibrinolyse.— «Behringwerk-Mitt.», 1964, Bd 44, S. 103.
- Shah D. V., Suttle J. W.* The effect of vitamin K and warfarin on rat liver prothrombin concentration.— «Arch. Biochem.», 1972, v. 150, p. 91.
- Shearer M. J., Barkhan P.* Studies on the metabolites of phylloquinone (vitamin K₁) in the urine of man.— «Biochim. biophys. Acta», 1973, v. 297, p. 300.
- Shearer M. J., Barkhan P., Webster G. R.* Absorption and excretion of an oral dose of tritiated vitamin K₁ in man.— «Haematol.», 1970, v. 18, p. 297.

- Sherry S.* Therapeutic experiences with urokinase.— «Thrombos. Diathes. haemorrh.», 1969, Suppl., v. 32, p. 373.
- Sherry S., Fletcher A. P.* Proteolytic enzymes: a therapeutic evaluation.— «Clin. Pharmacol. Ther.», 1960, v. 1, p. 202.
- Shimi J. R., Kelada M. W.* Isolierung eines fibrinolytischen Aktivators aus den Metaboliten von *Bacillus subtilis*.— «Arch. Mikrobiol.», 1965, Bd 50, S. 326.
- Soulier J. P.* Action of heparin in the blood coagulation system.— In: J. S. Wright, F. Koller, E. Beck. Heparin and thromboplastin with a survey on von Willibrand's disease. Stuttgart, Schattauer, 1963.
- Soulier J. P., Gueguan J.* Action de la phenylindane-dione sur le taux de la prothrombine. I Etude experimentale sur le lapin. II Utilisation en clinique humaine.— «Rev. Haematol.», 1948, v. 3, p. 180.
- Stamm H.* Einführung in die Klinik der Fibrinolyse. Basel, Karger, New York, 1962.
- Stefanini M., Dameshek W.* The Hemorrhagic disorders. A clinical and therapeutic approach. New York, London, 1955.
- Stefanini M., Marin H. M.* Fibrinolysis I. Fibrinolytic activity of extracts from nonpathogenic fungi.— «Proc. Soc. exp. Biol.» (N. Y.), 1958, v. 99, p. 504.
- Stenflo J.* Vitamin K and the biosynthesis of prothrombin. II. Structural comparison of normal and dicumarol induced bovine prothrombin.— «J. Biol. Chem.», 1972, v. 246, p. 8167.
- Stetter H.* Fibrinolytische Therapie bei Verbrennungen.— In: K. W. Schneider. Fibrinolytische Therapie. Marburg/Lahn, 1974, S. 105.
- Storm O.* Vitamin K — präparate.— In: Blutstillung. Hamburger symposium über Blutgerinnung. Stuttgart, 1966, S. 187.
- Streptokinase* in ileofemoral venous thrombosis.— «Brit. J. Surg.», 1969, v. 56, p. 564.— Aut.: G. E. Mavor, B. Bennett, J. M. D. Galloway, A. M. Karmody.
- Streptokinase-Therapie* bei chronischer arterieller Verschlusskrankheit. Herausgegeben von F. Heinrich. Die Medizinische Verlagsgesellschaft, Marburg/Lahn, 1975.
- Studies* with the synthetic fibrinolytic compound E. N. 1661.— In: J. M. Schor. Chemical control of fibrinolysis thrombolysis. Theory and clinical applications Wiley, N. Y., London, Sydney, Toronto, 1970, p. 113.— Aut.: J. M. Schor, V. Steinberger, E. Tulko, S. Aboulafia, J. J. Pachter.
- Suttie J. W.* Mechanism of action of vitamin K: demonstration of liver precursor of prothrombin.— «Science», 1973, v. 179, p. 192.
- Suyama T., Shibuya Y.* Urokinase: clinico-pharmacological aspects about therapeutic does in the treatment of thromboembolic diseases.— «Medical Postgrad.», 1970, v. 8, p. 1.
- Svärd P. O.* On the pharmacology of brinases a proteolytic enzyme from *Aspergillus oryzae*.— «Folia haemat.», 1974, v. 101, p. 45.
- Synthetic* inhibitors of fibrinolysis in vitro and in vivo mode of action.— «Ann. N. Y. Acad. Sci.», 1968, v. 146, p. 414.— Aut.: S. Okamoto, S. Oshibe, H. Mihara, U. Okamoto.
- Tajima T., Ohgoh Y., Miyao K.* Hemostatic effect of menaquinone-4 (K₂) on various types of hemorrhagic diathesis in rats and comparison with other hemostatic agents.— «Folia pharmacol. Jap.», 1971, v. 67, p. 478.
- The anticoagulant* activity of 3,3-(p-alkylthiobenzylidene)-bis-4 hydroxycoumarins and their oxidation products.— «Thromb. Diathes.

- haemorrh.», 1967, v. 17, p. 277.— Aut.: M. Guminska, M. Eckstein, B. Stachurska, J. Sulko.
- The biological disappearance rate of prothrombin, Factor VII, IX and X from plasma in hypothyroidism, hyperthyroidism and during fever.*— «Thrombos. Diathes. haemorrh.», 1964, v. 10, p. 267.— Aut.: E. A. Loeliger, B. Esch, M. J. Mattern, H. C. Hemker.
- The biotransformation of ethyl biscoumacetate (Tromexan) in man, rabbit and dog.*— «J. Pharmacol. exp. Ther.», 1953, v. 108, p. 33.— Aut.: J. J. Burns, M. Weiner, G. Simson, B. B. Brodie.
- The development of urokinase as a thrombolytic agent. Maintenance of a sustained thrombolytic state in man by its intravenous infusion.*— «J. Lab. clin. Med.», 1965, v. 65, p. 713.— Aut.: A. P. Fletcher, N. Alkjaersig, S. Sherry, E. Genton, J. Hirsh, F. Bachmann.
- The effect of pH on the absorption of warfarin from rat small intestine in vitro.*— «Ann. Med. exp. Fenn.», 1971, v. 49, p. 38.— Aut.: R. J. K. Jukunen, K. Pyörälä, M. M. Airaksinen, M. Sairala.
- The effect of simultaneous administration of vitamin K₁ and dicoumarol on the prothrombin in rat plasma.*— «Clin. chem.», 1956, v. 2, p. 243.— Aut.: A. L. Babson, S. Malament, G. H. Magnum, G. E. Phillips.
- The physiological disposition of ethyl discoumacetate (Tromexan) in man and a method for its estimation in biological materials.*— «J. Pharmacol. exp. Ther.», 1952, v. 106, p. 453.— Aut.: B. B. Brodie, M. Weiner, J. J. Burns, G. Simson, E. K. Vale.
- The structure of heparin.*— «J. Amer. chem. Soc.», 1950, v. 72, p. 5796.— Aut.: M. L. Wolfrom, R. Montgomery, J. V. Karabinos, P. Rathgeb.
- Therapeutic Thrombolysis in cerebral thromboembolism*—«Neurology» (Minneap.), 1963, Bd 13, p. 927.— Aut.: J. S. Meyer, J. Gilroy, M. J. Barnhart, J. F. Johnson.
- Thierry M. J., Suttie J. W.* Effect of warfarin and the chloroanalog of vitamin K₁ on phylloquinone metabolism.— «Arch. Biochem. biophys.», 1971, v. 147, p. 430.
- Thies H. A.* Erfahrungen mit seltenen Erden.— «Rev. Hemat.», 1955, v. 10, p. 397.
- Thomas B. H., Coldwell B. B., Buttar H. S.* Effect of salicylate on the fate of bishydroxycoumarin in the rat.— «Canad. J. Physiol. and Pharmacol.», 1973, v. 51, p. 205.
- Thomas K., Stalder K. H., Stegemann H.* Stoffwechselfersuche mit ε-aminocapronsäure.— «Hoppe-Seyber's Z. physiol. Chem.», 1959, Bd 317, S. 276.
- Thrombolyse durch Infusion hochgereinigter Streptokinase-Erfahrungen und Untersuchungen an den ersten 50 Kranken.*— «Dtsch. med. Wschr.», 1960, Bd 85, S. 2129.— Aut.: R. Gross, W. Hartl, G. Kloss, B. Rahn.
- Tilsner V.* Herzinfarkt und thrombolytische Therapie.— «Münch. med. Wschr.», 1967, Bd 109, S. 2605.
- Tilsner V.* Lungenembolie und thrombolytischen. Therapie.— In: Schneider K. W. Fibrinolytische Therapie. Marburg/Lahn, 1974, S. 83.
- Tilsner V.* Nebenwirkungen.— In: Streptokinase-Therapie bei chronischer arterieller Verschlusskrankheit. Die Medizinische Verlagsgesellschaft. Marburg/Lahn, 1975, S. 55.
- Töpfer H., Pische K.* Charakterisierung einer alkalischen Protease aus *Aspergillus ochraceus*.— «Folia haemat.», 1974, Bd 101, S. 91.

- Über die biologischen Wirkungen der Salze seltener Erdmetalle, vornehmlich des Lanthan und des Cers, bei intravenöser Zufuhr.*— «Klin. Wschr.», 1954, Bd 32, S. 588.— Aut.: E. Bamann, F. Fischer, H. Trappman, K. H. Eberhardt.
- Verstraete M.* A standart dosage scheme for streptokinase administration.— «Thrombos. Diath. haemorrh.», 1969, v. 32, p. 141.
- Vetrella M., Barthelmon W.* Studies on drug-induced hemolysis: effect of menadione and its water soluble preparations on the glutathione peroxidase of human erythrocytes.— «Klin. Wschr.», 1972, Bd 50, S. 234.
- Vigorito T. F., Celender E., Celender D. R.* The origin of urokinase.— «Fed. Proc.», 1965, v. 24, p. 512.
- Vinazzer H.* Die Beeinflussung der Antikoagulantientherapie durch ein Diuretikum.— «Wien. Z. inn. Med.», 1963, Bd 44, S. 323.
- Vincke E.* Untersuchungen über Thrombose prophylaxe mit organischen Salzen seltener Erden. I. Mitt. Darstellung der Salze und Wirkung auf das Blut.— «Z. ges. exp. Med.», 1944, Bd 113, S. 522.
- Vincke E., Never H. E.* Untersuchungen über Thromboseprophylaxe mit organischen Salzen seltener Erden. II. Mitt. Toxizität und Wirkung auf Herz und Kreislauf.— «Z. ges. exp. Med.», 1944, Bd 113, S. 536.
- Вунце Е., Валер М.* Исследование эффективности мази «Флогосам» при профессиональных заболеваниях кожи, сопровождающихся воспалением.— «Венгер. мед.», 1968, № 27, с. 39.
- Vitamin K and biosynthesis of protein and prothrombin.*— «J. Biol. Chem.», 1968, v. 243, p. 3930.— Aut.: R. B. Hill, S. Gaetani, M. Paolucci, R. Rao e. a.
- Воденичаров Р., Колутева А.* Методы за количествен. анализ на природни кумарини от *Peucedanum ageratum*. I Полярографско определение на общите кумарини. «Фармация» (НРБ). 1972. т. 22, вып. 5, с. 1.
- Vogel G.* Thrombinzeit-Standardmethode DAB 7.— In: Deutsches Arzneibuch, 7. Ausg. Diagnostische laboratoriummethoden DAB 7. Berlin, Akademie Verlag, 1971.
- Wagner J. G.* Assay of warfarin: a rebuttal.— «J. Pharm. Sci.», 1971, v. 60, p. 1272.
- Walsmann P.* Beinflussung der Thrombinaktivität durch synthetische Inhibitoren der Serinproteinasen.— «Folia haemat.» (Lpz), 1972, Bd 98, S. 471.
- Wanntorp H.* Studies on chemical determination of warfarin and coumachlor and their toxicity for dog and swine.— «Acta pharmacol.», 1960, v. 16, Suppl. 2, p. 1—123.
- Weiner M.* Pharmacological considerations of antithrombotic therapy.— In: Advances in pharmacology. New York, Academic Press, 1962, v. 1, p. 277.
- Weiner M., Brodie B. B., Burns J. J.* A comparative study of hypoprothrombinemic agents. The physiologic disposition and chemical pharmacology of coumarin and indanedione compounds.— In: Thrombose und Embolie, Basel, 1955, S. 181.
- Weintraub M., Griner P. F.* Alterations in the Effect of Warfarin.— «Thrombos. Diathes. haemorrh.», 1975, v. 34, p. 445.
- White W. F., Barlow G. H., Mozen M. M.* The isolation and characterization of plasminogen activators (urokinase) from human urine.— «Biochemistry», 1966, v. 5, p. 2160.
- Widmer L. K.* Akute tiefe Thrombophlebitis: Thrombolyse oder An-

- tikoagulantien.— In: K. W. Schneider. Fibrinolytische Therapie. Marburg/Lahn, 1974, S. 39.
- Winckelmann G.* Medikamentöse Thrombolyse bei akuten peripheren Arterienverschlüssen.— «Med. Klin.», 1969, Bd 64, S. 1687.
- De Winter M. L.* 2-Diarylmethyl-1,3-indandiones synthesis conformation and anticoagulant activity. Amsterdam, 1975.
- Wood S., Holyoke E. D., Yardley J. H.* Mechanism of metastasis production by blood-borne cancer cells.— *Canad. Cancer. Conf.*, 1961, v. 4, p. 167.
- Woodard W. T., Day E. D., Silver D.* The fate of infused urokinase.— «*Surgery*», 1970, v. 68, p. 692.
- Wolf I. L., Babior B. M.* Vitamin K and warfarin. Metabolism function and interaction.— «*Am. J. Med.*», 1972, v. 53, p. 261.
- (*Wolf M., Ransberger K.*) *Вольф М., Рансбергер К.* Лечение ферментами. Пер. с англ. М., «Мир», 1976, с. 232.
- Wright J. S., Marple C. D., Beck D. F.* Report of the committee for the evaluation of anticoagulants in the treatment of coronary thrombosis with myocardial infarction.— «*Amer. Heart. J.*», 1948, v. 36, p. 801.
- Wright J. S., Marple Ch. D., Beck D. F.* Myocardial infarction. New York, Grune and Stratton, 1954, p. 656.
- Yasunaga K.* Compararive studies on the effectiveness of vitamin K₁ and vitamin K₂.— «*Jap. Arch. Intern. Med.*», 1970, v. 17, p. 279.
- Zimmerman A., Matschiner J. T.* The biochemical basis of hereditary resistance to warfarin in the rat.— «*Fed. Proc.*», 1972, v. 31, p. 403.

Дополнительная литература

- Андреевко Г. В., Суворов А. В.* Влияние внутривенного введения плазмы на состояние фибринолитической и кининовой систем крови крыс. Пробл. гематол., 1976, № 10, с. 46.
- Боголюбов В. М.* Радионуклидная диагностика заболеваний сердца и легких. М., «Медицина», 1975, с. 185.
- Давидинский А. А., Гомазков О. А.* Кинины в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы. Новосибирск, «Наука», 1976, с. 206.
- Пелева А. Я., Кремнева В. Ф., Золотухин С. И.* Влияние но-шпы, галидора, дибазола и эуфиллина на содержание фибриногена и фибринолитическую активность крови. Фармакол. и токсикол., 1976, № 3, с. 304.
- Люсов В. А., Белоусов Ю. Б., Бокарев И. Н.* Лечение тромбозов и геморрагий в клинике внутренних болезней. М., «Медицина», 1976, с. 191.
- Харлицкая Е. В., Золотухин С. И.* Исследование индукции адгезии тромбоцитов в присутствии гепарина. Фармакол. и токсикол., 1976, № 4, с. 440.
- Bell W. R.* Streptokinase and urokinase in the treatment of pulmonary thromboembole. *Thrombosis et haemostasis haemorrhagica*, 1976, v. 35, № 1, p. 57.
- Bick R. L., Fekete L. F., Wilson W. L.* Adriamycin and fibrinolysis. *Thrombosis Research.*, 1976, v. 8, p. 467.
- Biggs R., Denson K. W. E.* Natural and pathological inhibitors of blood coagulation. In: Biggs R. Human blood coagulation, hae-

- mostasis and thrombosis. Blackwell scientific publication. Oxford, London, Edinburgh, Melbourne, 1976, p. 143.
- Born G. V. R., Hardisty R. M.* Platelets. In: Biggs R. Human blood coagulation, haemostasis and thrombosis. Blackwell scientific publication. Oxford, London, Edinburgh, Melbourne, 1976, p. 168.
- Douglas A., McNicol G. P.* Anticoagulant therapy. In: Biggs R. Human blood coagulation, haemostasis and thrombosis. Blackwell scientific publication. Oxford, London, Edinburgh, Melbourne, 1976, p. 557.
- Ehrlich J., Stivala S.* Chemistry and pharmacology of heparin. Journ. of Pharmaceutical Sciences, 1973, v. 62, № 4, p. 517.
- Hampton J. R., Mitchell J. R. A.* Thrombosis. In: Biggs R. Human blood coagulation, haemostasis and thrombosis. Blackwell scientific publication. Oxford, London, Edinburgh, Melbourne, 1976, p. 536.
- Jaques L. B.* Identification of heparin in publication. Thrombosis Research, 1976, v. 8, p. 115.
- Kavanagh L. W., Jaques L. B.* A new route of heparin administration — the lung. Arzneimittell Forschung, 1976, 26, № 3, S. 389.
- Macfarlane R. G.* Haemostasis. In: Biggs R. Human blood coagulation, haemostasis and thrombosis. Blackwell scientific publication. Oxford, London, Edinburgh, Melbourne, 1976, p. 608.
- McNicol G. P., Douglas A. S.* The fibrinolytic enzyme system. Thrombolytic therapy and fibrinolytic inhibitor. Ancrod («Arvin»). A new anticoagulant. In: Biggs R. Human blood coagulation, haemostasis and thrombosis. Blackwell scientific publication. Oxford, London, Edinburgh, Melbourne, 1976, p. 399.
- Merskly C.* Defibrination syndrome. In: Biggs R. Human blood coagulation, haemostasis and thrombosis. Blackwell scientific publication. Oxford, London, Edinburgh, Melbourne, 1976, p. 492.
- Rizza C. R.* The management of patients with coagulation factor deficiencies. In: Biggs R. Human blood coagulation, haemostasis and thrombosis. Blackwell scientific publication. Oxford, London, Edinburgh, Melbourne, 1976, p. 365.
- Sedrarik K., Perlewitz J., Klöcking H.-P.* Lyse experimentell erzeugter artelieller Thromben durch Lokale Application von Ocrease beim Hund. Folia Haematol. Leipzig, 1976, 103, Bd 1, S. 117.
- Zesch A., Schaefer H.* Penetration, Permeation und Resorption von Heparin. Arzneimittell-Forsch., 1976, 26, № 7, S. 1365.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	5
Часть 1. Антикоагулянты	9
I. Антикоагулянты прямого быстрого действия	9
Гепарин	10
Гепариноиды	46
Гирудин и гирудиноиды	50
II. Антикоагулянты непрямого длительного действия	53
Производные 4-оксикумарина и индандиола как антикоагулянты	54
Фармакокинетика антикоагулянтов непрямого действия	77
Влияние антикоагулянтов непрямого действия на свертывание крови	99
Другие стороны влияния антикоагулянтов непрямого действия на организм	114
Изменение эффекта антикоагулянтов под влиянием лекарственных веществ	125
Терапия антикоагулянтами непрямого действия	135
III. Антикоагулянты из группы соединений редкоземельных элементов	148
IV. Антикоагулянты из группы синтетических низкомолекулярных ингибиторов тромбина	159
Синтетические субстраты как ингибиторы тромбина	162
Необратимо действующие ингибиторы	163
Обратимо действующие ингибиторы	165
Фармакологические свойства. Применение в эксперименте и клинике	165
V. Антикоагулянты, применяемые для консервирования крови в лабораторных условиях	169
VI. Антагонисты антикоагулянтов	172
Антагонисты гепарина	172
Антагонисты антикоагулянтов непрямого действия	185
Другие антагонисты антикоагулянтов	202
Часть 2. Фибринолитические средства	206
I. Активаторы фибринолиза	206
Стрептокиназа	206
Урокиназа	214
Синтетические фибринолитические средства	219
II. Фибринолитически действующие ферменты	225
Плазмин (фибринолизин)	225
Трипсин и другие ферментные препараты	229
Протеазы из грибов	231

III. Использование фибринолитических средств в клинической практике	235
Основные аспекты применения фибринолизина	241
Основные аспекты применения стрептокиназы	247
Основные аспекты использования урокиназы	254
IV. Антагонисты фибринолитических средств	255
Ингибиторы фибринолиза	255
Синтетические аминокислоты как ингибиторы фибринолиза	256
Ингибиторы фибринолиза животного и растительного происхождения	264
Основные аспекты клинического применения веществ, угнетающих фибринолиз	267
Принципы дозирования	271
Другие стороны действия на организм	
Возможные осложнения	274
Заключение	278
Литература	279
Дополнительная литература	308

1 р. 60 в.

МЕДИЦИНА — 1977