

### Средства, влияющие на систему свертывания крови

#### **АЛПРОСТАДИЛ**

1. Алпростадил
2. Алпростан; Вазапростан.
3. Средства, влияющие на кровь (Средства, влияющие на систему свертывания крови).
4. Улучшает кровоснабжение в ишемизированных тканях. Улучшает микроциркуляцию и периферическое кровообращение, способствует открытию коллатеральных сосудов.
5. Уровень убедительности доказательств В. Эффективность аллпростадила изучалась в множественных исследованиях различного дизайна. Показано, что применение аллпростадила приводит к полному или частичному заживлению язв, исчезновению или уменьшению болей, снижению риска ампутации при окклюзионных заболеваниях периферических артерий нижних конечностей. Препарат хорошо переносится, одинаково эффективен у пациентов без диабета и с сахарным диабетом, сохраняет своё действие спустя несколько месяцев после окончания курса лечения. Аллпростадил позволяет добиться выраженного обратного развития ишемического синдрома, что делает этот препарат альтернативой хирургическому лечению. Обобщение результатов клинических исследований в Кокрановском систематическом обзоре показало, что применение препаратов простагландина E<sub>1</sub> при перемежающейся хромоте, возможно, полезно (увеличивается дистанция безболевого ходьбы), однако для окончательного заключения необходимы рандомизированные двойные слепые исследования с достаточным числом участников. Кокрановский систематический обзор исследований препаратов простагландина E<sub>1</sub> при критической ишемии находится на стадии протокола.
6. Цена за 1 ампулу (0,2 мл, 0,5 мг/мл) – 588,16 руб.[1]; за 1 флакон (5 мкг) – 352,41 руб.[3].  
В отечественном клинико-экономическом исследовании, выполненном методом моделирования, было показано, что на этапе стационарного лечения больных критической ишемией нижних конечностей применение аллпростадила (препарат вазапростан) по сравнению с традиционным лечением без использования аллпростадила характеризуется меньшими затратами на предотвращенную ампутацию. Оценка результатов и стоимости лечения в течение года показала, что при применении аллпростадила по сравнению с типичной практикой на каждые вложенные 106 524,00 рублей можно ожидать один дополнительный случай предотвращения ампутации конечности и на каждые вложенные 79 893,00 рублей – 1 предотвращенный случай смерти.
7. Синтетический аналог естественного P<sub>g</sub> E<sub>1</sub>, обладает сосудорасширяющим (на уровне артериол, прекапиллярных сфинктеров, мышечных артерий), антиагрегантным и ангиопротективным действием. Снижает общее периферическое сопротивление сосудов, АД, рефлекторно увеличивает число сердечных сокращений, что приводит к росту сердечного выброса. Улучшает реологические свойства крови, способствуя повышению эластичности эритроцитов и уменьшая адгезию и агрегацию тромбоцитов. Обладает опосредованным фибринолитическим эффектом. Оказывает влияние на метаболизм, повышает утилизацию глюкозы и кислорода, ингибирует высвобождение свободных радикалов и лизосомальных ферментов из гранулоцитов и макрофагов, стимулирует синтез протеинов, оказывает благоприятное влияние на липидный обмен (подавляя синтез холестерина и снижая концентрацию липопротеидов низкой плотности), тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток. Стимулирует гладкую мускулатуру кишечника, мочевого пузыря и матки; подавляет секрецию желудочного сока.  
Аллпростадил - эндогенный естественный продукт с коротким T<sub>1/2</sub> (около 10 сек). При в/в введении метаболизируется в легких (при однократном пассаже до 60-90%). В результате ферментного окисления образуются три биологически активных метаболита: 15-кето-P<sub>g</sub>E<sub>1</sub>, 15-кето-13,14-дигидро-P<sub>g</sub>E<sub>1</sub> и 13,14-дигидро-P<sub>g</sub>E<sub>1</sub> (P<sub>g</sub>E<sub>0</sub>). Кето-метаболиты обладают более низким по сравнению с аллпростадилом биологическим эффектом, метаболит P<sub>g</sub>E<sub>0</sub> обладает сравнимым с P<sub>g</sub>E<sub>1</sub> действием. P<sub>g</sub>E<sub>0</sub> действует дольше, его T<sub>1/2</sub> составляет около 1 мин (α-фаза) и 30 мин (β-фаза). По всей вероятности, фармакодинамический эффект в основном вызван именно этим биологически активным стабильным метаболитом. Основные метаболиты выделяются почками - до 88% и с каловыми массами - 12%. Оригинальные препараты различаются между собой как по фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам, так и по клинической и биологической эффективности: они терапевтически не эквивалентны, хотя получаемые эффекты близки.
8. Облитерирующие заболевания артерий III и IV стадии (по классификации Фонтейна-Покровского), сопровождающиеся болями в состоянии покоя или трофическими изменениями: облитерирующий эндартериит, облитерирующий атеросклероз, диабетическая ангиопатия, облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера), синдром Рейно с трофическими нарушениями. Склеродермия. Используется в качестве средства тормозящего развития критической ишемии как в условиях подготовки к хирургической операции, так и в случае невозможности хирургической коррекции стеноза.  
Необходимость временного поддержания функционирования артериального протока до момента проведения корригирующей операции при врожденных ductus-зависимых пороках сердца у новорожденных (в т.ч. при митральной атрезии, атрезии легочной артерии, трехстворчатого клапана, тетраде Фалло).
9. Гиперчувствительность, беременность, период лактации; геморрагические диатезы, аритмии, глубокая артериальная гипотензия, острое нарушение мозгового кровообращения, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, перенесенный инфаркт миокарда (в течение ближайших 6 мес), заболевания легких, язва желудка и 12 - перстной кишки в стадии обострения, нарушение функции печени).
10. Оценивается динамика клинических проявлений критической ишемии нижних конечностей и динамика насыщения кислородом тканей нижних конечностей.
11. Четкой схемы применения препарата нет.  
При хронических облитерирующих заболеваниях артерий вводят в/а (с помощью устройства для инфузии) 10-20 мкг в течение 1-2 ч 1 раз в сутки. Если введение препарата осуществляется через установленный катетер, в/а инфузия проводится в течение 12 ч в дозе 0,1-0,6 нг/кг/мин (5-10 мкг).  
В/в - по 40 мкг в течение 2 ч 2 раза в сутки или по 50-200 мкг 1 раз в сутки (при более тяжелых состояниях - 50-100 мкг 2 раза в сутки). Продолжительность курса лечения в среднем - 14 дней, при положительном эффекте лечение препаратом можно продолжить еще в течение 7-14 дней. Курс лечения не должен превышать 4 недели. При отсутствии положительного эффекта в течение 2 недель от начала лечения дальнейшего применение препарата следует прекратить.  
При врожденных ductus-зависимых пороках новорожденных вводят непрерывно инфузионно через пупочный артериальный катетер (подведенный непосредственно к устью артериального протока) или одну из крупных вен с начальной скоростью 0,05-0,1 (до 0,4) мкг/кг/мин. После достижения терапевтического эффекта скорость инфузии снижают до минимальной поддерживающей – 0,01-0,02 мкг/кг/мин. При появлении выраженных побочных эффектов вводимую дозу необходимо снизить.  
DDD=0,5 мг (парентерально).

**12.** Снижение АД, гиперемия кожных покровов, слабость; у новорожденных, кроме того: апное, брадикардия. Лечение: замедление или прекращение инфузии, при появлении признаков угнетения дыхательного центра у новорожденных показана искусственная вентиляция легких.

**13.** В качестве растворителя используют 200-500 мл физиологического раствора, 5% или 10% раствора декстрозы, продолжительность инфузии должна составлять не менее 2 ч. Раствор следует готовить непосредственно перед введением.

Приготовленный раствор рекомендуется использовать непосредственно после приготовления, возможно временное хранение полученного раствора не более 24 ч при температуре от 2 до 8°C.

Алпростадил могут применять только врачи, имеющие опыт в ангиологии, знакомые с современными методами непрерывного контроля за сердечно-сосудистой системой и имеющие для этого соответствующее оборудование.

В период лечения необходим контроль АД, числа сердечных сокращений, биохимических показателей крови, свертывающей системы крови (при нарушениях свертывающей системы крови или при одновременной терапии препаратами, которые влияют на свертывающую систему). Пациенты с ишемической болезнью сердца, почечной недостаточностью (сывороточный креатинин более 0,12 ммоль/л) должны находиться под наблюдением в стационаре во время лечения алпростадилем и в течение 1 дня после прекращения лечения. Во избежание появления симптомов гипергидратации у таких пациентов объем введенной жидкости по возможности не должен превышать 50-100 мл в день. Необходимо динамическое наблюдение за состоянием пациента (контроль АД и числа сердечных сокращений), при необходимости - контроль массы тела, баланса жидкости, измерение центрального венозного давления или эхокардиограммы.

У новорожденных препарат следует применять под постоянным контролем АД, при наличии условий для проведения искусственной вентиляции легких.

У больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей инфузионная терапия является необходимой составной частью комплексного лечения. Клинический эффект носит долговременный характер и может проявляться с определенной задержкой по окончании курса лечения.

Флебит (проксимальнее места введения), как правило, не является причиной для прекращения терапии, признаки воспаления исчезают через несколько часов после прекращения инфузии или изменения места введения, специфического лечения в подобных случаях не требуется. Катетеризация центральной вены позволяет снизить частоту проявления данного побочного действия препарата.

**14.** С осторожностью - острый и подострый инфаркт миокарда, перенесенный в течение последних 6 мес инфаркт миокарда, тяжелая или нестабильная форма стенокардии, сердечная недостаточность (в стадии декомпенсации), отек легких, выраженные нарушения ритма сердца, бронхообструктивный синдром (тяжелой степени с признаками дыхательной недостаточности), инфилтративные изменения в легких, печеночная недостаточность (в т.ч. в анамнезе), повышенный риск возникновения кровотечения (язва желудка или двенадцатиперстной кишки, тяжелое поражение сосудов головного мозга, пролиферативная ретинопатия со склонностью к кровотечениям, обширная травма и т.п.). Сопутствующая терапия сосудорасширяющими или антикоагулянтными средствами.

У новорожденных: гиперчувствительность, угнетение функции дыхания, респираторный дистресс-синдром, состояние спонтанного стойко-открытого артериального протока.

С осторожностью - артериальная гипотензия, сердечно-сосудистая недостаточность (особое внимание следует уделять контролю нагрузки объема раствора-носителя, гемодиализ, (лечение препаратом следует проводить в постдиализном периоде), отек легких, сахарный диабет 1 типа, особенно при обширных поражениях сосудов (у пожилых больных). У новорожденных: брадикардия, артериальная гипотензия, тахикардия или гипертермия.

При нарушении функции почек (концентрация креатинина в сыворотке более 1,5 мг/л) в/в введение начинают с 20 мкг.

При необходимости через 2-3 дня разовую дозу увеличивают до 40-60 мкг. Для больных с почечной и сердечной недостаточностью максимальный объем вводимой жидкости - 50-100 мл/сут.

Не применяется при беременности и лактации, тяжелых нарушениях функции печени.

**15.** Чувство дискомфорта в эпигастральной области, возможны диарея, тошнота, рвота, повышение активности "печеночных" трансаминаз; редко - гипербилирубинемия; снижение АД, тахикардия, кардиалгия; редко - сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма, AV- блокада, острый отек легких; возможны головная боль, головокружение, повышенная усталость, чувство недомогания, судорожный синдром; отек легких; при длительном непрерывном введении (от 4 недель и более) - обратимый гиперостоз трубчатых костей; лейкоцитоз, лейкопения, редко - увеличение титра С-реактивного белка, повышение активности трансаминаз; повышенное потоотделение, гипертермия, отечность конечности, в вену которой проводится инфузия.

У новорожденных: гипертермия, снижение АД, гиперемия кожных покровов, диарея, брадикардия, тахикардия, кожные высыпания, судороги, угнетение дыхания (вплоть до апноэ).

Крайне редко: шок, острая сердечная недостаточность, гипербилирубинемия, кровотечение, сонливость, брадикардия, снижение функции дыхания, тахипноэ, анурия, нарушение функции почек, гипогликемия, фибрилляция желудочков сердца, AV-блокада II ст., наджелудочковая аритмия, напряжение мышц шеи, повышенная раздражительность, гипотермия, гиперкапния, гиперемия кожных покровов, гематурия, перитонеальные симптомы, тахифилаксия, гиперкалиемия, тромбоцитопения, анемия.

Местные реакции: флебит (проксимальнее места внутривенного введения, до 40% больных при применении алпростадана, редко - при использовании вазопростана).

Аллергические реакции (кожная сыпь, зуд).

**16.** Усиливает эффект гипотензивных средств, вазодилататоров, антикоагулянтов, антиагрегантов.

Фармацевтически несовместим с другими растворами.

**17.** Не применяется.

**18.** Пациент должен быть предупрежден о возможности возникновения побочных эффектов и о необходимости сообщить лечащему врачу об этих реакциях. Больного информируют о необходимости согласовывать прием других лекарственных средств с лечащим врачом.

**19.** Пациент должен дать согласие на лечение возможных осложнений.

**21.** Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 20 мкг (ампулы); концентрат для инфузий (ампулы), 0,1 мг/0,2 мл.

**Фирмы:** Schwarz Pharma AG, Германия; Lechiva JSC, Чешская республика.

**21.** Препарат следует хранить в обычных условиях при комнатной температуре (от 15<sup>0</sup> до 25<sup>0</sup> С).