Лекция 5.3. Основные группы препаратов, влияющих на систему гемостаза

План к лекции «Основные группы препаратов, влияющих на систему гемостаза»

1. Классификация препаратов, понижающих свертываемость крови
2. Препараты, влиющие на дезагрегантную функцию тромбоцитов
3. Препараты с ангиопротекторным эффектом
4. Новые оральные антикоагулянты, представители, механизм действия, преимущества перед другими антикоагулянтами
5. Общие принципы лечения при патологии гемостаза
6. Лечение ДВС-синдрома
7. Применение рекомбинантных препаратов

Препараты, понижающие свёртываемость крови

- Дезагреганты (ацетилсалициловая кислота, плавикс, тиклид, клопидогрель, и др.)
- Антикоагулянты

1. прямые (гепарин, НМГ и синтетические полисахариды, прямые ингибиторы тромбина – гирулог, ксимелагатран)
2. непрямые (кумарины – варфарин и индандионы)

- Препараты комплексного действия с ангиопротекторным эффектом и влиянием на гемореологию (сулодексид, вазопростан, пентатлон , детролекс и др.)
- Тромболитики (стрептокиназа, альтеплаза, урокиназа, препараты ТПА – актилизе, ретеплаза)

Современные антитромботические препараты

1. Ингибиторы функции тромбоцитов, из которых для пролонгированного эффекта используются ацетилсалициловая кислота и тиенопиридины – клопидогрель (плавикс).

2. Препараты антикоагулянтного действия

2.1. Антикоагулянты гепаринового ряда, к которым принадлежит нефракционированный гепарин (НГ) и его фракции – низкомолекулярные гепарины (НМГ) - фраксипарин, фрагмин, клексан. Реализуют свои свойства в комплексе с физиологическим антикоагулянтом – антитромбином III и обладают анти-IIа и анти-Ха действием.

2.2. Синтетические пентасахариды (фондапаринукс или арикстра, санорг и др.), образующие комплекс с АТ III и ингибирующие целенаправленно Ха фактор свертывания.

2.3. Ингибиторы синтеза в печени витамин-К-зависимых факторов свертывания (факторов VII, X, IX и II), к которым принадлежат кумарины (варфарин, синкумар, пелентан). Эти препараты условно обозначаются также как антикоагулянты непрямого действия (АНД).

2.4. Прямые ингибиторы тромбина, к которым относятся **гирудин и его производные (гирулог** и др.), а также препараты мелагатрановой группы (**мелагатран и ксимелагатран**).

3. Средства, ослабляющие метаболические и воспалительные повреждения сосудистого эндотелия. К этой разнородной группе относятся поливитаминные препараты, устраняющие гипергомоцистеинемию (Ангиовит и др.); нормализующие липидный обмен (статины и фибраты); средства, повышающие синтез в эндотелии оксида азота (L-аргинин) и ингибирующие образование эндотелина-1; препараты, уменьшающие действие провоспалительных агентов (белков острой фазы, интерлейкинов и др.) на эндотелий.

4. Тромболитические препараты, используемые для растворения свежих тромбов и эмболов.(стрептокиназа)

Антиагрегантные препараты

Основные группы:

1. Аспирин-ингибитор циклооксигеназы, за счет чего снижается содержание тромбоксана В2. Также аспирин блокирует реакцию высвобождения тромбоцитов, вещества которых вызывают агрегацию. Необходимо перед назначением выяснить есть ли резистентность к препаратам аспирина.
2. Индометацин-ингибитор тромбоксансинтетазы
3. Пирацетам, сулоктон-ингибитор высвобождения тромбоцитарных компонетов
4. Тиенпиридины :Тиклопедин, клопидогрель - блокаторы АДФ-рецепторов, вследствие чего предупреждают возникновение внутриклеточных сигналов, ведущих к активированию ГП тромбоцитов.
5. Дипиридамол, трентал-ингибитор фосфодиэстеразы
6. Амбициксимаб, ксемилофибан-блокаторы ГП рецепторов тромбоцитов

Препараты, влияющие на функцию тромбоцитов

- **Неселективные ингибиторы циклооксигеназы** – **АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА (аспирин), КАРДИОМАГНИЛ, ТРОМБО-АСС.**
- **Селективные ингибиторы тромбоксансинтетезы** – индометацин, напроксен, плавикс
- **Ингибиторы высвобождения тромбоцитарных компонентов** – пирацетам , сулоктон, курантил
- **Блокаторы АДФ-рецепторов** – клопидогрел, зилт тиклид
- **Ингибиторы фосфодиэстеразы** (цАМФ-модуляторы) – дипиридамол, трентал,
- **Блокаторы гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов** - абциксимаб, ксемилофибан
- **Антагонисты кальция**

ЛАБОРАТОРНЫЙ КОНТРОЛЬ ЗА ЛЕЧЕНИЕМ АНТИАГРЕГАНТАМИ

МЕТОД:	ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОВ
• **АДФ-агрегация**	● **Преимущественное подавление агрегации под действием ингибиторов рецепторов АДФ; препараты *тиклид, клопидогрел***
• **Адреналин агрегация**	● **Преимущественное ингибирование агрегации под действием *аспирина* и его аналогов (кардиомагнил, тромбоасс), механизм действия которых основывается на ингибировании циклооксигеназы (COX – 1)**

Отсутствие эффекта аспирина

Клиническая аспиринорезистентность

Развитие сосудистых осложнений у пациентов, длительно принимающих аспирин

• Частота 10-20%

Лабораторная (биохимическая) аспиринорезистентность

Неспособность подавлять агрегацию тромбоцитов за счет недостаточного ингибирования продукции тромбоксана А2, выявляемая посредством лабораторных методов

• Частота 5-45%

Препараты с ангиопротекторным эффектом

Вессел Дуэ Ф (Сулодексид) относится к системным препаратам, принадлежащих к группе «гепариноидов». Оказывает комплексное влияние на стенки сосудов, а также на различные звенья системы гемостаза- свертываемость, вязкость, адгезию и агрегацию тромбоцитов, фибринолиз.
Действие сулодексида: Вазопротекторный эффект, Гиполипидемическое, антисклеротическое

Тромболитическая терапия

Эффект от тромболитических препаратов (стрептокиназа, актилазе) основан на способности генерировать образование плазмина из плазминогена в системе кровообращения или в тромбе. При этом ингибиторы плазмина потребляются быстрее, чем он сам. Возникает литическое состояние, в ходе которого растворяется фибрин, фибриноген и факторы свертывания. Необходимо учитывать развитие геморрагических осложнений. Поэтому необходимо определение в ходе терапии это: плазминоген, Д-димер, тромбиновое время и концентрация фибриногена.

Фибринолитические средства вводят в периферическую вену или непосредственно в лёгочную артерию (Стрептокиназа по 250 000 МЕ в/в в течение 30 мин, затем — 100 000 МЕ/ч в течение 1 сут •

Урокиназа по 4 400 МЕ в течение 30 мин, затем — 4 400 МЕ/кг/ч в течение 12-24 ч)

Коррекция реологических и коагуляционных свойств крови проводится по следующим принципам:

1. Умеренная нормоволемическая гемодилюция (осуществляется в/в инфузиями реополиглюкина , раствора глюкозы, альбумина)
2. Применение антиагрегационных препаратов (аспирин, курантил, трентал, тиклид, плавикс, никотиновая кислота, которая также обладает дезагрегирующими свойствами)
3. В послеоперационном периоде и консервативно в качестве антикоагулянтной терапии применяется: фрагмин, фраксипарин, клексан
4. Непрямые антикоагулянты:фенилин, синкумар, пелентан
5. Гепариноиды : Вессел Дуэ Ф (сулодексид)
6. Витамины: витамины группы В, фолевая кислота, ангиовит

Новые *оральные* антикоагулянты Дабигатран (продакса)

I. Ингибирует тромбин.
II. Биодоступность 6%.
III. Мах время достижения -2часа.
IV. Выведение почками 80%.
V. Назначение фиксированной дозы,
VI. Не требует мониторинга

Применяют: при профилактике ВТЭ, ОКС, протезировании клапанов, профилактике инсульта, профилактике рецедивов ВТЭ.

Может удлинять ПВ, но больше удлинение **АЧТВ**

При дозе выше 600нг/мл ТВ превышает чувствительность и не определяется

Новые *оральные* антикоагулянты Ксарелто (ривароксабан)

Селективный прямой ингибитор фактора Ха для приема внутрь. Биодоступность ксарелто-80%

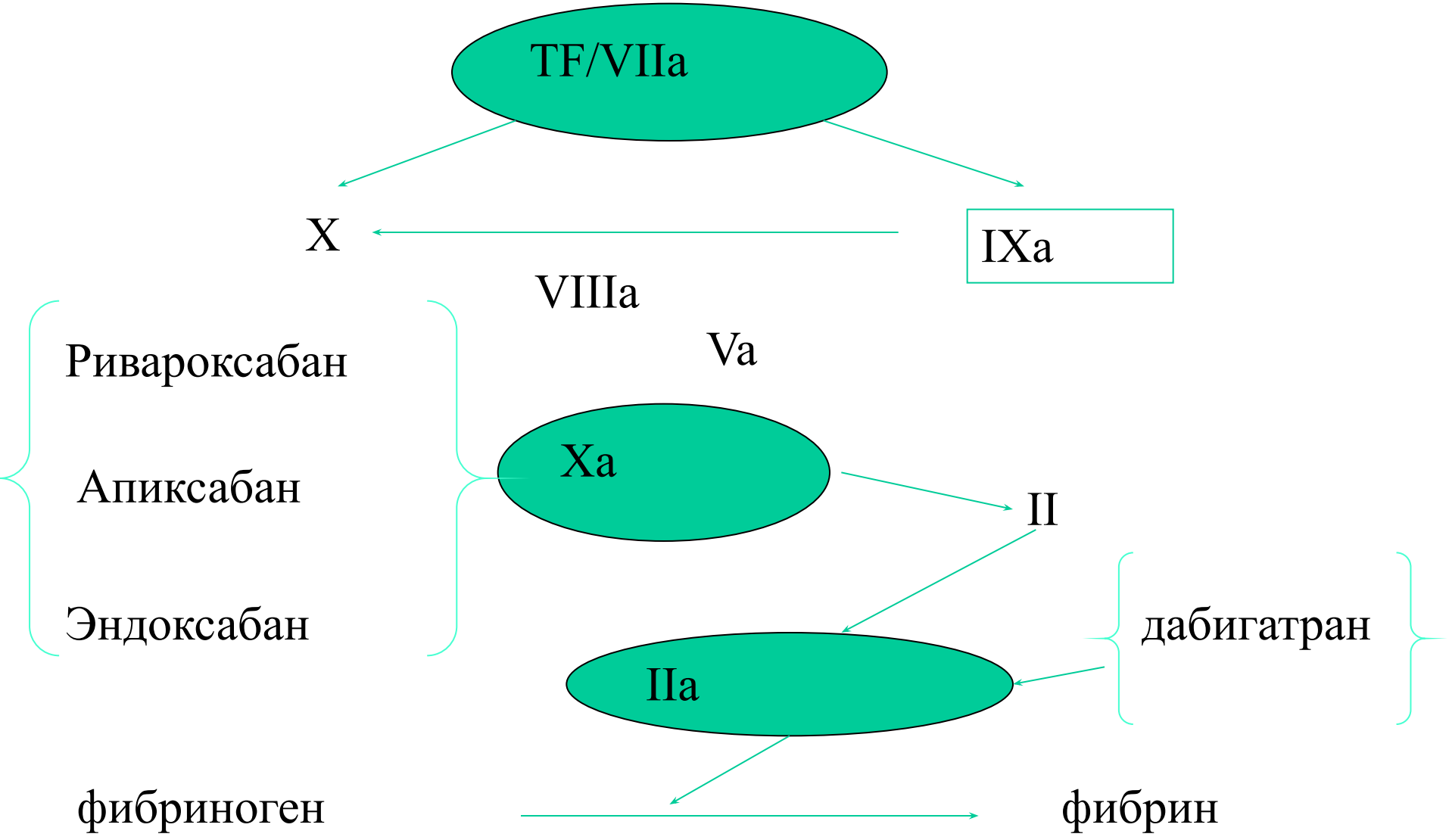
Активация фактора X с образованием фактора Ха через внешние пути играет центральную роль в коагуляционном каскаде.

Основными показаниями являются:

профилактика *венозной тромбоэмболии*, после проведения масштабных ортопедических операций в области нижних конечностей;

профилактика *инсульта, системной тромбоэмболии* при *фибрилляции предсердий неклапанного происхождения* и т.д.

Прямые оральные ингибиторы факторов свертывания



Преимущества ПОАК по сравнению с АВК/гепарином

1. Пероральный прием препаратов
2. Быстрый эффект
3. Безопасные фармакокинетические/фармакодинамические свойства препаратов
   - Широкое терапевтическое окно
   - Короткий период полувыведения
   - Незначительное влияние генетических факторов
   - Минимальное взаимодействие с другими лекарственными средствами
4. Не требует постоянного мониторинга
5. Не требуют коррекции дозы

Общие принципы лечения при патологии гемостаза

1. Заместительная терапия снижения физиологических антикоагулянтов, плазминогена, факторов свертывания с помощью СЗП или концентратов физиологических антикоагулянтов

2. Применение антиферментов при деструкции (по показаниям)

3. Трансфузии концентратов тромбоцитов (по показаниям, в т.ч. при массивных кровотечениях, прогрессировании тромбоцитопении)

4. При угрожающих жизни некупирующихся кровотечениях – применение препарата НовоСевен

Высокая эффективность заместительной терапии

1. Концентратами антитромбина III (кибернин и др.)
2. Комплексом протеин С + антитромбин III
3. Комплексом протеин С + тромбомодулин + антитромбин III
4. Свежезамороженной плазмой - СЗП

Лечение ДВС-синдрома

Этиотропная терапия (быстрое и возможно более раннее устранение причины ДВС-синдрома - хирургический гемостаз, антибиотики, антидоты и др.)

Антитромбин III – один из основных первичных физиологических антикоагулянтов

Одноцепочечный гликопротеин
Мол. масса – 58 КД (424 аминокислоты)
Место синтеза - васкулярные и периваскулярные ткани печени, почек и легких
Распределение в тканях - плазма (40%)
эндотелий сосудов (10%)
экстраваскулярно (50%)
Период полувыведения - около 65 ч.
Концентрация в плазме - 150-300 мкг/мл
Уровень активности - 80-120% (100% = 1МЕ/мл)

МИНИМАЛЬНЫЙ УРОВЕНЬ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ В ПЛАЗМЕ КРОВИ – 70%

ДВС-синдром

Состояния с потенциальным дефицитом активности антитромбина III

- 1.- острый и подострый ДВС-синдром (потребление)
  2. - длительная или массивная гепаринотерапия обычным гепарином
  3. - повышенные потери АТ III при энтеропатии, нефротическом синдроме, лечебном плазмаферезе
  4. - прием гормональных контрацептивов
  5. - лечение L-аспарагиназой
  6. - нарушение синтеза АТ III (цирроз печени)
  7. - врожденный дефицит АТ III (распространенность 1/2000-1/5000)

ДВС-синдром

Дозирование СЗП

Быстро в/венно капельно по 1-2 дозы (около 230-260 мл в дозе) 2-4 раза в сутки под контролем центрального венозного давления (общая суточная доза СЗП 800 и более мл или 15-20 мл/кг массы тела).

Скорость введения – 1 доза за 15-20 мин.

С одной дозой СЗП вносят 500-1000 ед гепарина.

Переливание СЗП должно, как правило, предшествовать переливанию эритроцитов (если для последнего имеются показания), в этом случае соотношение объемов трансузий примерно 3:1.

Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы, 1980.
Порядок действий трансфузиолога при острой массивной кровопотере – Воробьев А.И., Городецкий и др. Острая массивная кровопотеря, 2001.

ДВС-синдром

Переливания СЗП в дозах от 800 до 2000 мл/сутки жизненно необходимо, поскольку в большинстве случаев позволяет достичь положительной клинической динамики процесса и восстановления активности физиологических антикоагулянтов и плазминогена в крови. Недостаточные по объему трансфузии СЗП (менее 800 мл/сутки) в 2,4 раза увеличивают летальность при этой патологии.

Исходы	Трансфузии СЗП 300-750 мл/сутки n=62	Трансфузии СЗП 800-2000 мл/сутки n=40
	Число больных, абс. (%)	
Благоприятный исход	47 (75,8)	36 (90,0)
Летальный исход	15 (24,2)	4 (10,0)

Данные Федерального Академического центра по диагностике и лечению нарушений гемостаза, Барнаул

ДВС-синдром

Показания для трансфузий концентрата тромбоцитов

Переливание концентрата тромбоцитов показано при снижении их уровня ниже 100×10^9/л, но только при появлении петехиальной кровоточивости (терапевтическая доза – 4-6 доз концентрата тромбоцитов); допускается использование клеток от нескольких доноров.

Порядок действий трансфузиолога при острой массивной кровопотере – из кн.: А.И.Воробьева и соавт. Острая массивная кровопотеря, 2001.

В случаях неуправляемых кровотечений, угрожающих жизни больного – в/венные введения препарата НовоСевен в дозах 60-90 мкг/кг

ДВС-синдром

Злокачественная пурпура новорожденных

https://goo.gl/images/jYTT3D

Стрептококковый сепсис с остеомиелитом и септическим артритом.

Результаты обследования

Протеин С	**<5%**
Протеин S	**30%**
АТ III	**38%**

Эффект от применения концентрата протеина С – летальность снижается с 85% до 7%.

https://goo.gl/images/cpYJez

https://goo.gl/images/kRDcXv

Приведено по данным P. Bolton-Maggs [Consultant Paediatric Haematologist Royal Liverpool Children's Hospital (2003)]

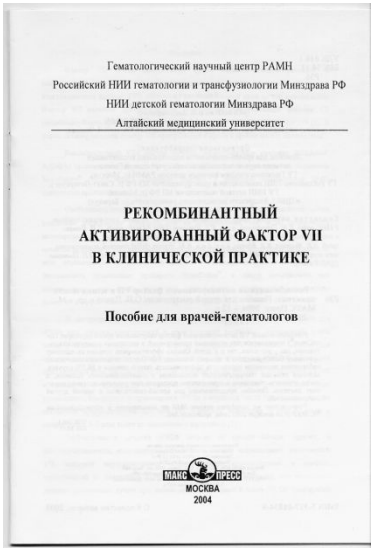
ДВС-синдром

Успех борьбы с ДВС-синдромом достижим при достаточно быстрой, информативной диагностике, своевременном лечении и динамичном контроле за получаемым терапевтическим эффектом

Лечение при различных формах кровоточивости

- Высокоочищенный препарат фактора VIII (лечение гемофилии)
- FEIBA-активированный концентрат факторов протромбинового комплекса, в его состав входят факторы VII, IX, X. Его внутривенное введение активирует образование протромбинового комплекса

Препарат НовоСэвен® - рекомбинантный VII активированный фактор свертывания человека



Гематологический научный центр РАМН
Российский НИИ гематологии и трансфузиологии Минздрава РФ
НИИ детской гематологии Минздрава РФ
Алтайский медицинский университет

РЕКОМБИНАНТНЫЙ АКТИВИРОВАННЫЙ ФАКТОР VII В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Пособие для врачей-гематологов

МАКС ПРЕСС
МОСКВА
2004

https://goo.gl/images/gFUFKz

Используется в мире с 1995 года

В США объем продаж НовоСэвен в 2000 г. превысил объем продаж инсулина

2000 г.- НовоСэвен зарегистрирован в России

Ноябрь 2001 года – НовоСэвен включен в Перечень Жизненно важных лекарственных средств

1 мг = 1080 $, дозировка 40-120 мкг/кг.

Стоимость лечения одного взрослого пациента – 5 000-10 000 $

Фасовка препарата

60 КМЕ/флакон (1,2 мг/флакон) + 2,2 мл воды для инъекций.
120 КМЕ/флакон (2,4 мг/флакон) + 4,3 мл воды для инъекций.
240 КМЕ/флакон (4,8 мг/флакон) + 8,5 мл воды для инъекций.

Период полувыведения 2,5 часа

Все побочные эффекты < 3%
Тромботические осложнения <0,5%
Гемотрансмиссивных вирусов (ВИЧ, гепатит и др.) нет

Потенцирующая комбинация НовоСэвен с другими средствами

1) Трансфузии СЗП
2) Антифибринолитики
3) Концентраты факторов VIII или IX

Нежелательная комбинация

НовоСэвен + Концентраты протромбинового комлекса ***(Фейба)***

Механизм действия НовоСэвена

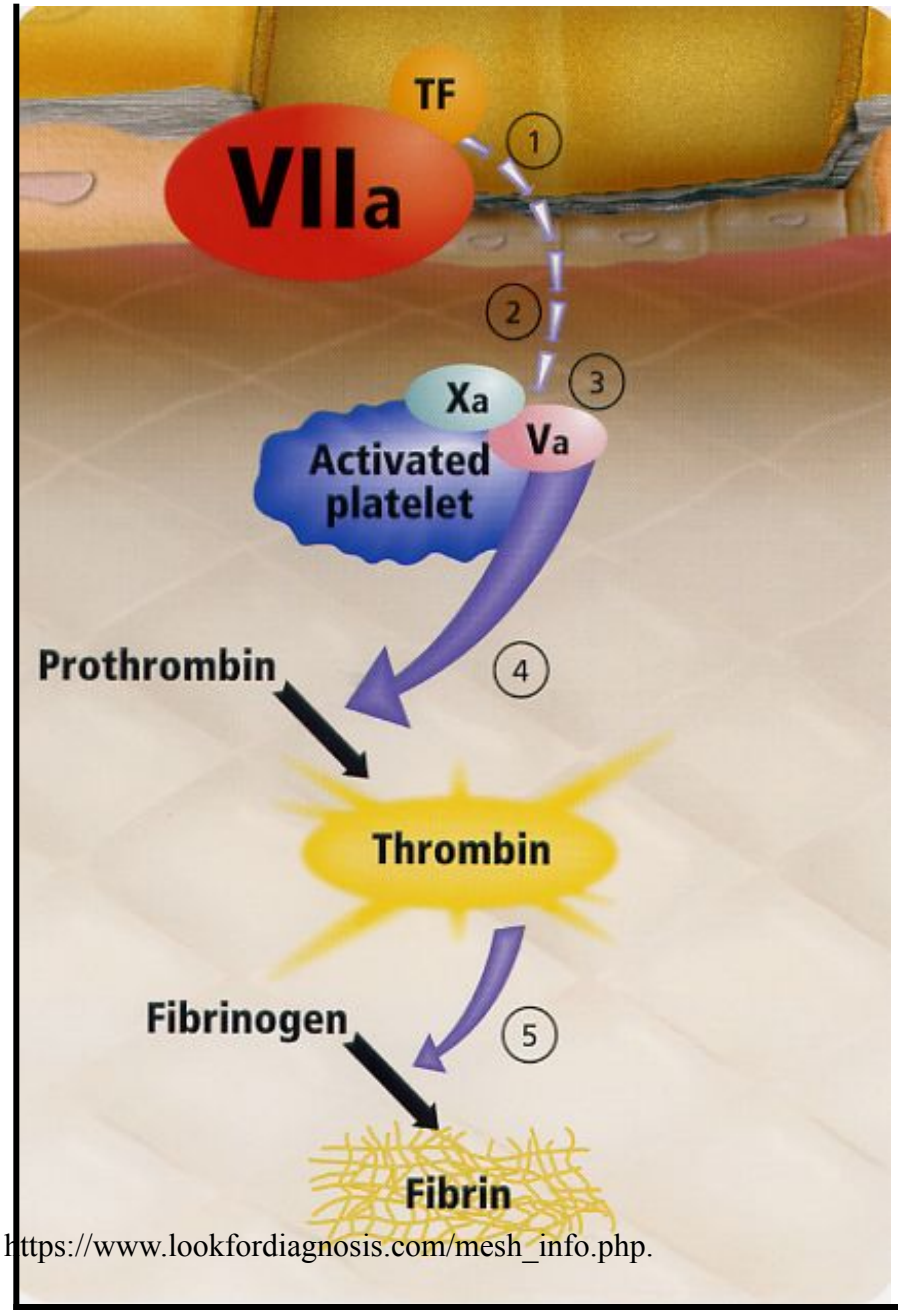
Гемостатические эффекты НовоСэвена направлены на область повреждения сосуда.

В физиологических концентрациях НовоСэвен действует как активатор свертывания только в комплексе с тканевым фактором.

В фармацевтических концентрациях НовоСэвен способен повышать свертывание посредством связи с активированными тромбоцитами

.

Применяют при врожденном дефиците *(гипопроконвертинемия), аутосомно-рецессивный признак*



https://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php.

NovoSeven концентрат рекомбинантного активированного фактора VII.

- В основе механизма гемостатического действия лежит активация 1-го этапа внешнего каскада, происходящая при контакте ТФ и факторов VII. Кроме этого, этот препарат в терапевтических концентрациях способен активировать фактор IX, X на мембране активированных тромбоцитов без участия ТФ.

Результаты применения препарата НовоСэвен при терминальных формах кровоточивости (ДВС-синдром)

Б-я: В.Л.А., *33 года, рост 166 см., вес 79 кг. Беременность 3, роды 2*

Находилась в отделении с 19.10.2004 по 5. 11.2004. Диагноз при поступлении:
Беременность 39 нед., головное предлежание, ХФПН, Гестоз легкой степени,
Варикозная болезнь нижних конечностей.

5.11. переведена в родильный зал, в связи с перенашиванием (Беременность 41-42 нед)

5.11. произошли роды крупным плодом 4119 г/56 см.
Послед отделился самостоятельно через 3 мин.

С 13 ^{50} началось профузное кровотечение тёмной кровью без сгустков
Через 50 мин. родильница переведена в операционную. Кровопотеря до перевода в операционную составила 1500 мл. Кровотечение продолжалась 50 мин.

14^{55} проведена операция лапаротомия, перевязка вн/подвздошной артерии,
Простая экстирпация матки без придатков.

Больной был введен НовоСэвен в 18^{50}. Кровотечение прекратилось.

Всего перелито СЗП 400 мл, кровезаменителей 1000 мл, контрикал 150 тыс.

Результаты применения препарата НовоСэвн при терминальных формах кровоточивости

ФИО, возраст	Диагноз (объем кровопотери)	Степень анемизации	Дозировка	Эффек-тивность
1. В.Л.А., 33	Эмболия околоплодными водами, ДВС (3,0 л.)	55 г/л	60 мкг/кг	+++
2. Г.Т.И., 55	Ампутация матки с придатками по поводу миомы, осложненная кровотечением. Геморрагический шок, ДВС-синдром. (3,5 л.)	45 г/л	75 мкг/кг	+++
3. К., 20	Бер-ть 34 нед., антенатальная гибель плода, гипотоническое кровотечение, ДВС-синдром, (2,5 л.)	53 г/л	40 мкг/кг	+++
4. С.М.И., 22	Роды в 41 нед, тромбоцитопения, Гипотоническое кровотечение, ДВС-синдром (1,5 л.)	74 г/л	34 мкг/кг	+++
5. С.М.Л.,22	Острый акушерский ДВС-синдром (1,6 л.)	70 г/л	65 мкг/кг	+++

Результаты применения препарата НовоСэвен при терминальных формах кровоточивости (лейкозы)

ФИО, возраст	Диагноз	Степень анемизации	Дозировка	Эффек-тивность
1. Б.И.В., 24	Острый промиелоцитарный лейкоз	57 г/л	60 мкг/кг	+++
2. В.Г.А., 56	Острый промиелоцитарный лейкоз, ингибитор к фактору VIII	57г/л	60 мкг/кг	+++
3. Х.А.П., 31	Острый недифференцированный лейкоз	114 г/л	34 мкг/кг	-
4.П.А.А., 20	Острый недифференцированный лейкоз	47г/л	68 мкг/кг	+++

https://goo.gl/images/4KSbQG

Б-я: С.В., 57 лет. Диагноз: Острый промиелоцитарный лейкоз

Результаты исследования больной Ш. с глубоким дефицитом фактора VII до и после применения препарата НовоСэвен во время родов

Лабораторные методы	Контроль	До введения «НовоСевэна»	После введения «НовоСевэна»			
			через 30 мин	через 60 мин	через 180 мин	через 24 часа
Протромбиновое время, с	11,3	32,0	8,0	7,6	11,3	26,0
Протромбиновое время с бычьим тромбопластином, с	66,4	213,2	24,4	24,3	29,6	175,7
АПТВ, с	35	38	35	36	36	38
Уровень фактора VII, %	100	2	120	-//-	100	3

Геморрагических и каких-либо акушерских осложнений не было. Родился здоровый мальчик без геморрагических проявлений.

Тромбате, фирмы Байер, Цепротин, фирмы Бакстер

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN FEDERATION

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ
REGISTRATION CERTIFICATE

№ П №016179/01 от 27.01.2005

Настоящее удостоверение выдано (This certificate has been issued to)

Баксстер АГ, Австрия
Baxter AG, Austria

в соответствии с Законом Российской Федерации «О лекарственных средствах»
(In accordance with the Law of the Russian Federation «On Medicines»)

Антитромбин III человеческий (Антитромбин III)

Antithrombine III human (Antithrombin III)

лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 500, 1000 МЕ (фиксаны) в комплекте с растворителем - вода для инъекций 10, 20 мл (фиксаны), с набором для разведения и введения - шприц, раздвоенная игла, игла с фильтром, игла - переходник, игла с воздуховодом, инфузионная система

ИЕ 42-13149-04

Нормативная документация (technical documentation) №

зарегистрирован в Российской Федерации до 27.01.2010
(is registered in the Russian Federation upto)

Руководитель Федеральной службы по надзору
в сфере здравоохранения и социального развития

Р.У. Хабриев

АНТИТРОМБИН III

Концентрат ATIII,
вирусинактивированный

ВАЖНЕЙШИЙ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ИНГИБИТОР СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

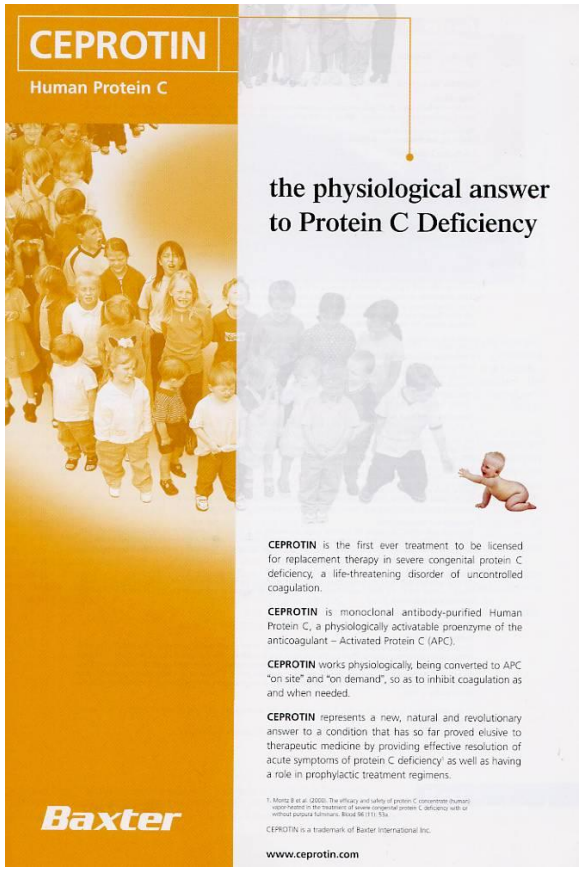
***Упаковка*: 500 МЕ/10мл, 1000 МЕ/20мл**

каждая упаковка укомплектована всем необходимым для приготовления раствора и введения (иглы, шприцы и т.д.)

***Хранение*: 3 года при 2-8°С**

Цепротин, фирмы Бакстер

ПРОТЕИН С



Концентрат протеина С вирусинактивированный

Показания к применению:

Ситуации при врожденном и приобретенном дефицитом протеина С (варфариновые некрозы и др.)

Эффект применения при злокачественной пурпуре новорожденных – летальность снижается с 85% до 8-10%.

Упаковка: 500 МЕ и 1000 МЕ

Спасибо за внимание