

## 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, влияющие 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-IIIa и анти-IIIa действием.

**2.2. Синтетические пентасахариды** (фондапаринукс или арикстра, санорг и др.), образующие комплекс с АТ III и ингибирующие целенаправленно IIIa 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 В<sub>2</sub>. 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 компонентов
4. Тиенпиридины : Тиклопедин, клопидогрель - блокаторы АДФ-рецепторов, вследствие чего предупреждают возникновение внутриклеточных сигналов, ведущих к активированию ГП тромбоцитов.
5. Дипиридамол, трентал-ингибитор фосфодиэстеразы
6. Амбиксимаб, ксемилофибан-блокаторы ГП рецепторов тромбоцитов

# Препараты, влияющие на функцию тромбоцитов

- **Неселективные ингибиторы циклооксигеназы – АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА (аспирин), КАРДИОМАГНИЛ, ТРОМБО-АСС.**
- **Селективные ингибиторы тромбоксансинтезы – 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**



# 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 А<sub>2</sub>, 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: фраксин, 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 рецидивов 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%

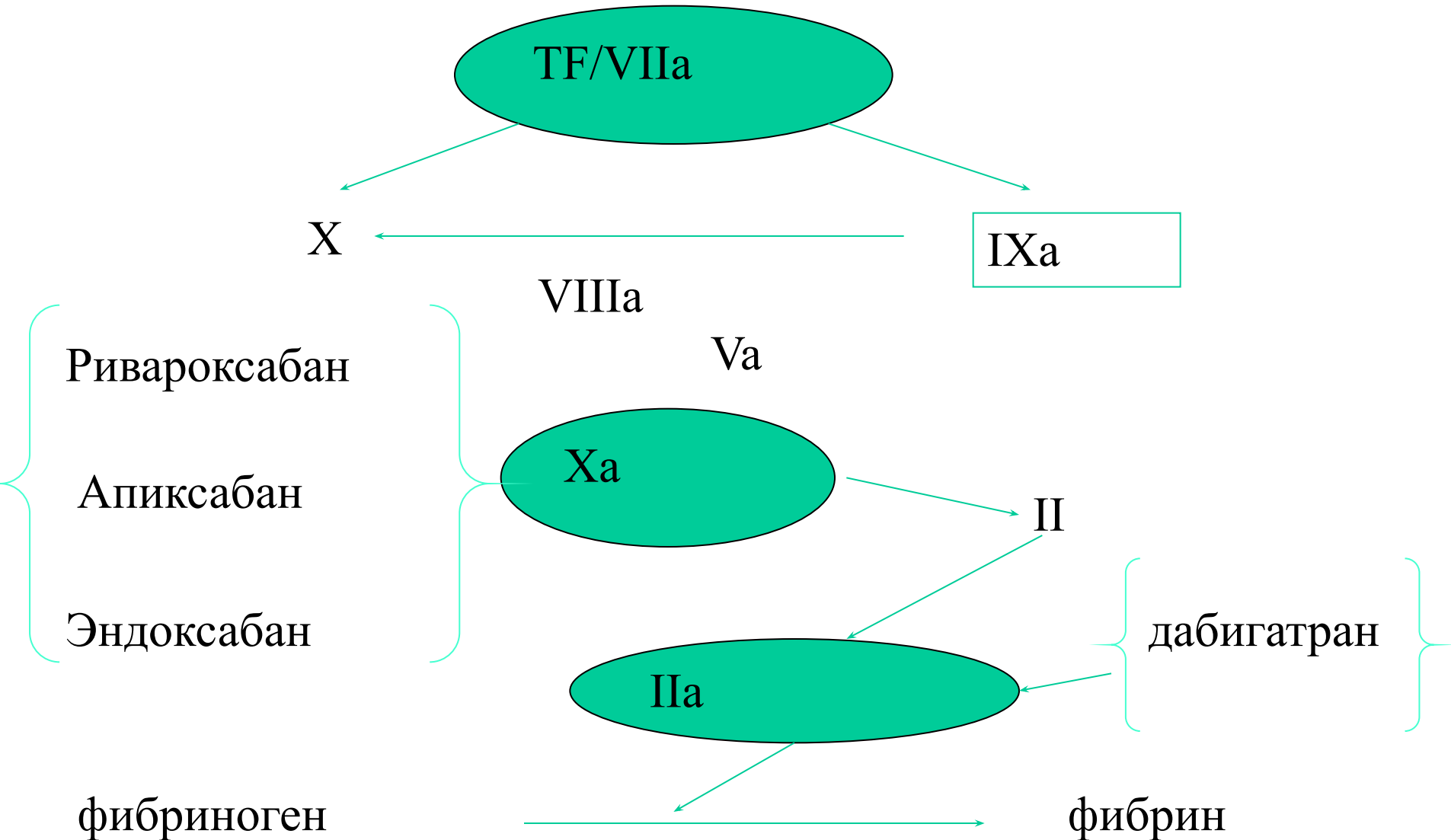
Активация фактора X с образованием фактора Ха через внешние пути играет центральную роль в коагуляционном каскаде.

Основными показаниями являются:

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

профилактика *инсульта, системной тромбоземболии* 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. Концстратами 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, антитоксы 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%)  
экстравакулярно (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 трансфузий 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) _____

# ДВС-синдром

## *Показания для трансфузий концентрата тромбоцитов*

Переливание концентрата тромбоцитов показано при снижении их уровня ниже  $100 \times 10^9/\text{л}$ , 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>

# ДВС-синдром

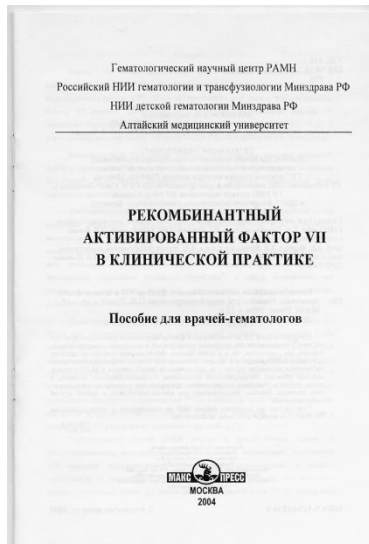
Успех борьбы с ДВС-синдромом достижим при достаточно быстрой, информативной диагностике, своевременном лечении и динамичном контроле за получаемым терапевтическим эффектом



# 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<sup>®</sup> - рекомбинантный VII активированный фактор свертывания человека



<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  
комплекса (Фейба)*

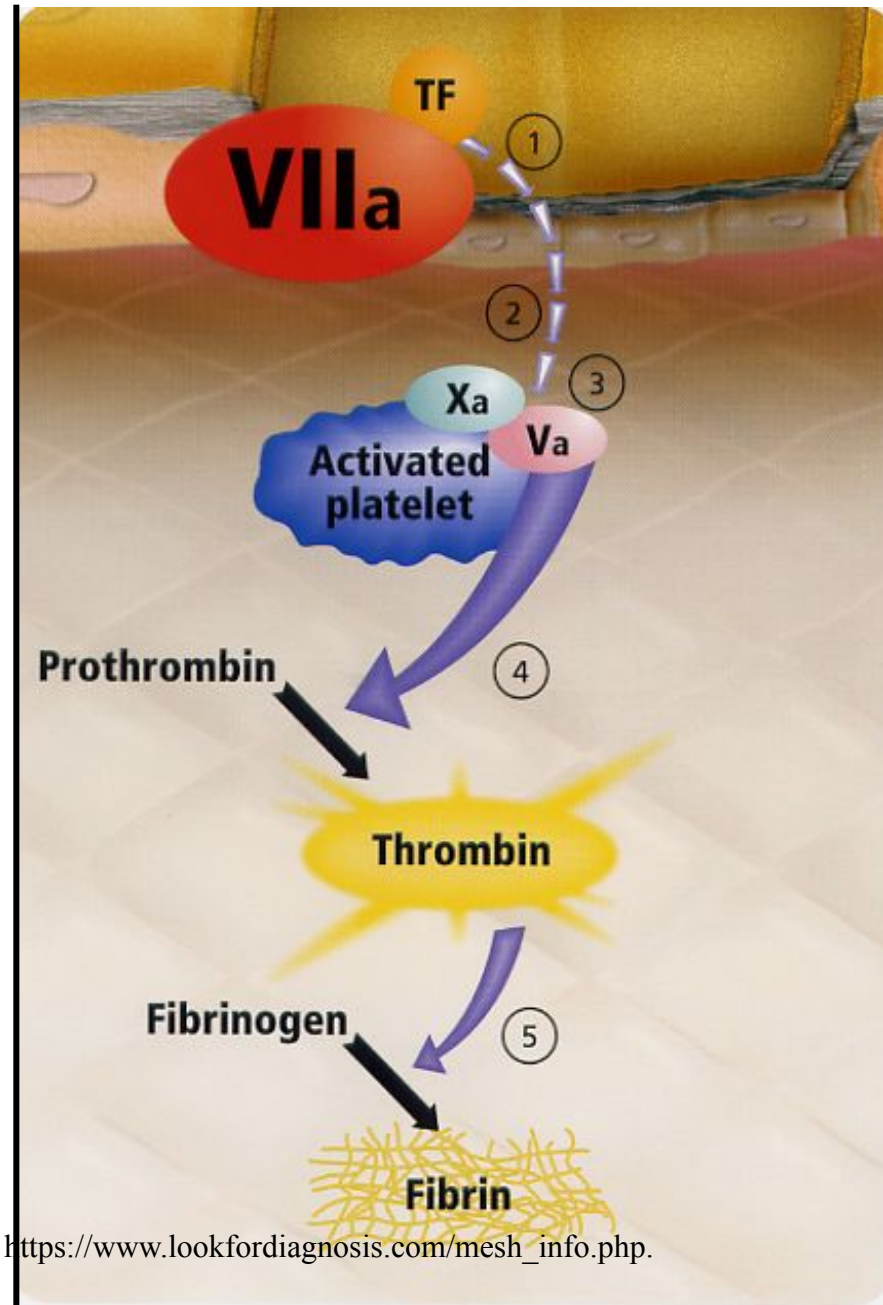
# Механизм действия НовоСэвена

*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 (гипопротромбинемия), аутосомно-рецессивный признак*



**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<sup>50</sup> 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<sup>55</sup> проведена операция лапаротомия, перевязка вн/подвздошной артерии, Простая экстирпация матки без придатков.

Больной был введен НовоСэвен в 18<sup>50</sup>. 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	Эффективность
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	Эффективность
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

# АНТИТРОМБИН III



Концентрат АТIII,  
вирусинактивированный

ВАЖНЕЙШИЙ  
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ  
ИНГИБИТОР СВЕРТЫВАНИЯ  
КРОВИ



Упаковка: 500 ME/10мл, 1000 ME/20мл

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

Хранение: 3 года при 2-8°C

# ПРОТЕИН С

**CEPROTIN**  
Human Protein C

the physiological answer  
to Protein C Deficiency

**CEPROTIN** is the first ever treatment to be licensed for replacement therapy in severe congenital protein C deficiency, a life-threatening disorder of uncontrolled coagulation.

**CEPROTIN** is monoclonal antibody-purified Human Protein C, a physiologically activatable proenzyme of the anticoagulant – Activated Protein C (APC).

**CEPROTIN** works physiologically, being converted to APC "on site" and "on demand", so as to inhibit coagulation as and when needed.

**CEPROTIN** represents a new, natural and revolutionary answer to a condition that has so far proved elusive to therapeutic medicine by providing effective resolution of acute symptoms of protein C deficiency<sup>1</sup> as well as having a role in prophylactic treatment regimens.

<sup>1</sup> Moroz B et al. (2006). The efficacy and safety of protein C concentrate (human) concentrate in the treatment of severe congenital protein C deficiency with or without protein S deficiency. Blood 108: 1715-1716.

CEPROTIN is a trademark of Baxter International Inc.

**Baxter**

[www.ceprotin.com](http://www.ceprotin.com)

## 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