

Лекарственные препараты влияющие на свертывающую и противосвёртывающую системы крови

составитель:

д.м.н., доцент

С.В. Дьяченко

Хабаровск, 2016



*Все давно уже сказано, но так как
никто не слушает, приходится
постоянно возвращаться назад и
повторять все сначала...*

Андре Жид



**Медицина
одна из немногих областей
или отраслей науки,
где знания приходят
с опытом,
а последний с годами**

**ВАЙНБЕРГ
Зиновий Соломонович**

Система гемостаза

- ∅ Термином «гемостаз» обозначают все процессы, направленные на сохранение крови в сосудистом русле, предотвращение кровоточивости и восстановление кровотока в случае окклюзии (закупорки) сосуда тромбом.
- ∅ Гемостаз осуществляется путем взаимодействия между стенкой кровеносных сосудов, клетками крови (в первую очередь тромбоцитами) и плазменными ферментными системами (свертывающей, фибринолитической, калликреин-кининовой).

Свертывающая система крови

Ø Тромбоцитарный гемостаз.

Ø Коагуляционный гемостаз.

Тромбоцитарный гемостаз

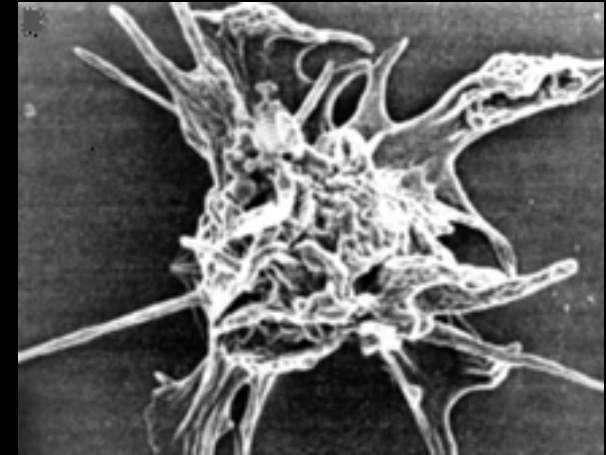
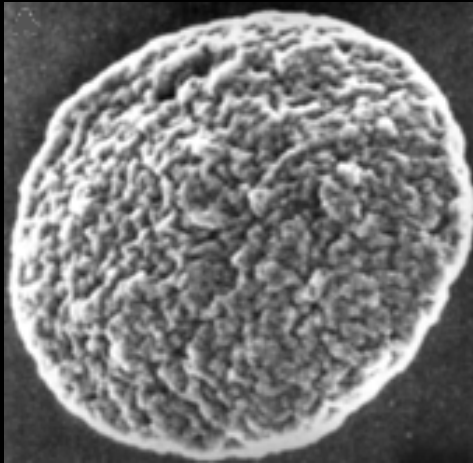
- ∅ Повреждение стенки сосуда;
- ∅ Адгезия тромбоцитов (контактная стадия - стадия распластывания);
- ∅ Агрегация тромбоцитов (обратимая и необратимая);
- ∅ Дегрануляция тромбоцитов и тромбоцитоллиз («реакция освобождения»);
- ∅ Активация тромбопластина и включение процесса гемокоагуляции.

Тромбоцитарный гемостаз

Адгезия тромбоцитов - первыми на повреждение эндотелия реагируют тромбоциты.

Ø **Непосредственное (прямое)** прилипание тромбоцитов к субэндотелиальным волокнам коллагена;

Ø **(Непрямое)** Прилипание тромбоцитов к мало дифференцируемым субэндотелиальным структурам, индуцируемое белком плазмы - фактором Виллебранда. При повреждении тромбоциты связываются с фактором Виллебранда, коллагеном, фибриногеном и др. белками субэндотелиального матрикса с помощью тромбоцитарных гликопротеиновых рецепторов (GP IIb/IIIa), что обеспечивает их адгезию (прикрепление) к субэндотелию.

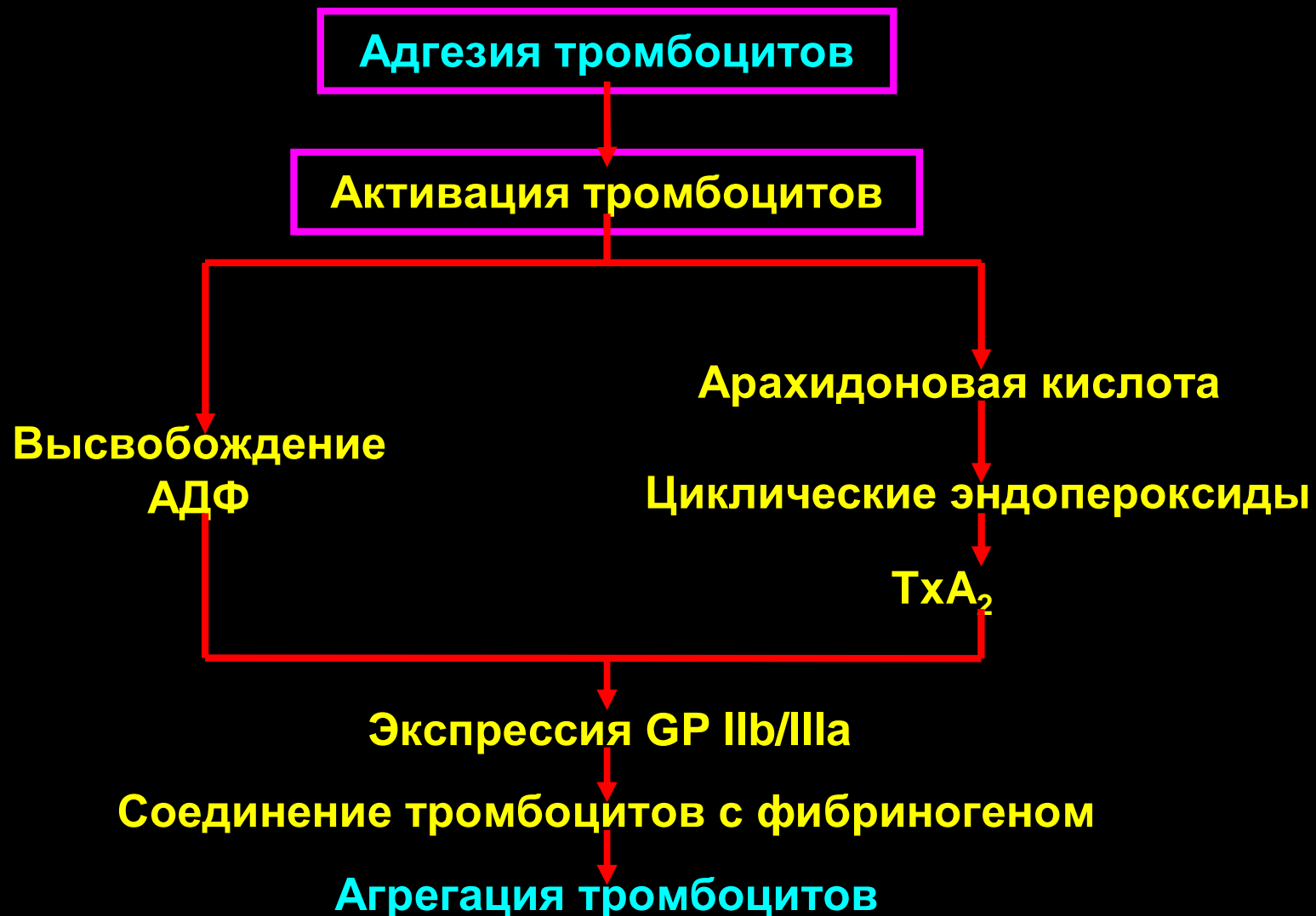


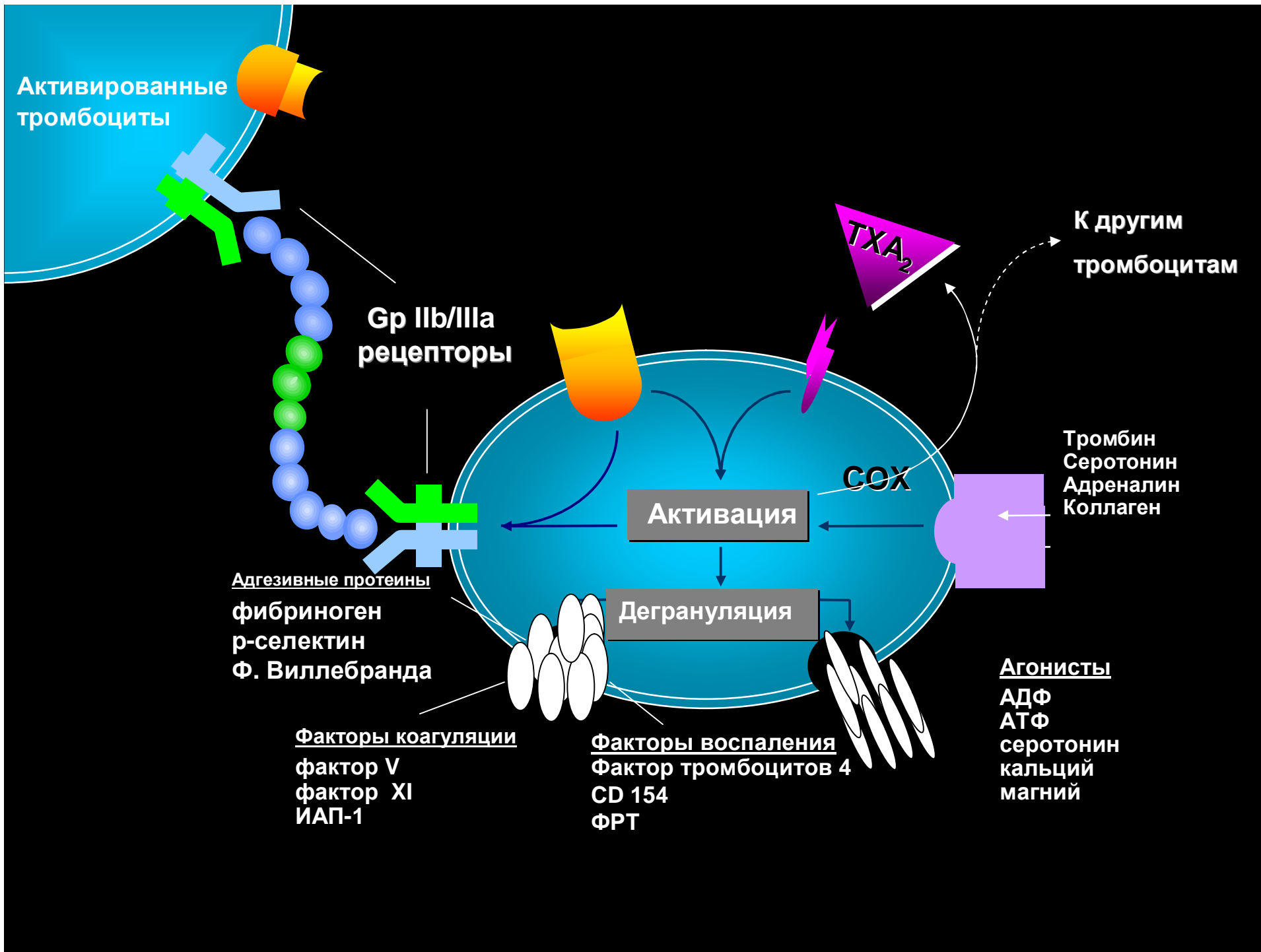
Активация
тромбоцита

Формирование тромбоцитарного агрегата (агрегация тромбоцитов)

- ∅ После фиксации тромбоцитов на субэндотелиальных структурах кровяные пластинки очень быстро теряют свою дисковидную форму и распластываются на сосудистой стенке.
- ∅ Другие тромбоциты очень быстро покидают кровоток и оседают на уже распластанных, адгезированных тромбоцитах.
- ∅ В конечном итоге формируется скопление тромбоцитов, гемостатический тромбоцитарный агрегат, который был назван «гемостатической пробкой». *Этот агрегат способен остановить кровотечение в системе капилляров и венул, где давление невелико.*

Формирование тромбоцитарного агрегата (агрегация тромбоцитов)





Коагуляционный гемостаз

- Ø Одновременно с тромбоцитами активируются плазменные факторы свертывания.
- Ø Большинство из них - циркулирующие в плазме протеазы, которые отщепляют часть молекулы от следующего фактора, приводя его в активное состояние.
- Ø Каскад реакций, заключающихся в последовательной активации факторов свертывания, в конечном счете, приводит к образованию плотных и нерастворимых нитей фибрина, которые скрепляют тромбоцитарный сгусток, превращая его в тромб.

Коагуляционный гемостаз

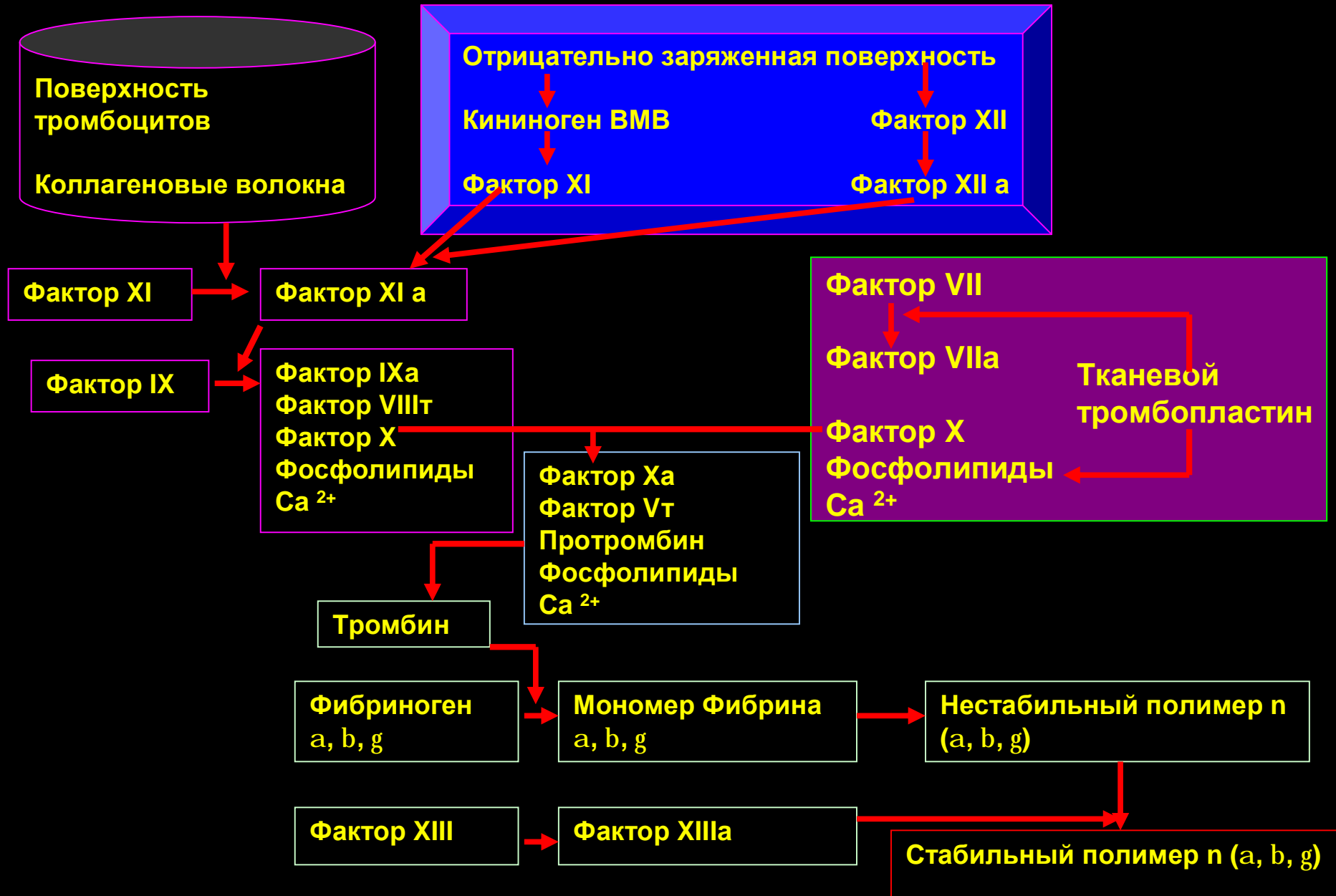
В плазменном гемостазе выделяют:

- ∅ **внутренний путь**, запускается после контакта XII фактора свертывания с любой чужеродной поверхностью, например с коллагеновыми волокнами субэндотелиального слоя сосудов. Каскад реакций внутреннего пути заключается в последовательной активации XII, XI, IX и (при участии фактора VIII и ионов кальция) X факторов свертывания.
- ∅ **внешний путь** свертывания значительно короче внутреннего (тканевый тромбопластин, факторы VII и X) и активируется при массивных травмах, когда в кровь в больших количествах поступает тканевый тромбопластин.

СХЕМАТИЧЕСКОЕ ИЗОБРАЖЕНИЕ ПРОЦЕССОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Внутренний путь свертывания крови

Внешний путь свертывания крови



Международная номенклатура факторов свертывания крови

| Название фактора | Количество в 1 мл крови (активность) | Достаточный для гемостаза минимум | Период полужизни | Избыток |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|-------------------|-----------------|
| Фактор I Фибриноген | 300 (170-450) мг | 50 мг | 100 ч. | 3-6 раз |
| Фактор II Протромбин | 200мкг /70-130% | 80 мкг / 40% | 72 - 96 ч. | 2-3 раза |
| Фактор III Ткан. тромбопластин | - | - | - | - |
| Фактор IV Ион кальция | 0,8 - 1,32 ммоль/л | - | - | - |
| Фактор V Проакцелирин | 25мкг / 80-110% | 2,5-4мкг / 10-15% | 12 - 15 ч. | 8-10раз |
| Фактор VI Акцелирин | | | | |
| Фактор VII Проконвертин | 2 мкг / 70-130% | 0,2 мкг / 10% | 2 - 6 ч. | 10 раз |
| Фактор VIII Антигемофильный глобулин А | 50мкг / 80-120% | 5-7мкг/ 10-15% | ? | 3-5 раз |
| Фактор IX Фактор Кристмаса | 3-4 мкг / 70-130% | 4-6мкг / 20-30% | 20 - 30 ч. | 4-5 раз |
| Фактор X Фактор Стюарта - Прауэра | 6-8 мкг / 70-140% | 0,15мкг/ 20% | 20 - 40 ч. | 5 раз |
| Фактор XI РТА - фактор | 7 мкг / 70-130% | 15 мкг / 15-20% | 10 - 20 ч. | 4-5 раз |
| Фактор XII Фактор Хагемана | 40 мкг | не установлено | 50 - 70 ч. | неизв. |
| Фактор XIII Фибринстабилизир. фактор | не установлено | 10% | 100 ч. | 10 раз |
| Витамин "К"-зависимые факторы: II, VII, IX, X. | | | | |
| Чувствительные к тромбину факторы: I, V, VIII, XIII. | | | | |
| Факторы контакта : XII, XI, VM-кининоген, прекалликреин. | | | | |
| Факторы - сериновые протеазы: XII,XI,X,IX, X, VII, II, Плазмин | | | | |

Краткая характеристика факторов свертывания крови

- ❌ **Фибриноген** (*фактор свертывания I*) — бесцветный белок, растворённый в плазме крови. При активации системы свёртывания крови подвергается ферментативному расщеплению ферментом тромбином, образуя фибрин-мономер под действием активного XIII фактора свёртывания крови полимеризуется и выпадает в осадок в виде белых нитей фибрина-полимера. Фибриноген — белок, вырабатываемый в печени и превращающийся в нерастворимый фибрин — основу сгустка при свёртывании крови. Фибрин впоследствии образует тромб, завершая процесс свёртывания крови.
- ❌ **Тромбин** (*фактор свертывания II*) — важнейший компонент системы свёртывания крови человека и животных. Тромбин относится к ферментам класса гидролаз (сериновая протеаза), катализирующий гидролиз пептидных связей, образованных остатками аргинина и лизина (обладает ограниченной субстратной специфичностью).
- ❌ **Фактор свёртывания крови III (тканевой тромбопластин, тканевой фактор)** — состоит из белка апопротеина III и комплекса фосфолипидов. Входит в состав мембран многих тканей и клеток, в частности его обнаруживают в лейкоцитах, тромбоцитах, клетках субэндотелиального слоя сосудов. При травматическом повреждении клеток он поступает во внеклеточную среду и участвует в каскаде реакций свёртывания крови. Тканевой тромбопластин активирует внешнюю систему свёртывания крови, которая запускается в ответ на повреждение тканей. Взаимодействие тканевого тромбопластина с активированным фактором свёртывания крови VII приводит к образованию комплекса, который активирует фактор свёртывания крови X, который в свою очередь вызывает образование тромбина из протромбина.

Краткая характеристика факторов свертывания крови

- ❌ **Ионы Ca⁺⁺** (*фактор свертывания IV*). Кальций ионизированный (Ca⁺⁺) — это та часть кальция, которая циркулирует в сыворотке крови в свободном (не связанном с белками) виде. Изменение уровня ионизированного кальция имеет наибольшее клиническое значение. Основными причинами его снижения в крови являются: - почечная недостаточность; - снижение синтеза гормона паращитовидных желез (паратгормон участвует в регуляции обмена кальция); - гиповитаминоз D; -атрофический гастрит; - нарушение обмена магния; - тяжелые повреждения скелетных мышц;
- ❌ **Фактор свёртывания крови (проацеклерин)** — растворимый белок β—глобулин. Играет важную роль в процессах свёртывания крови. Образуется в печени с участием в процессе синтеза витамина K. В отличие от других факторов свёртывания является не проферментом, а молекулой, которая необходима для того, чтобы фактор Xa перевёл протромбин в тромбин путём протеолитического расщепления.
- ❌ **Фактор свёртывания крови VII (проконвертин)** — белок γ—глобулин, профермент (протеаза). Играет важную роль в процессах свёртывания крови. Данный фактор продуцируется в печени. Для его синтеза необходим витамин K. Основной физиологической ролью проконвертина является активация фактора свёртывания крови X. Совместно с тканевым тромбопластином он образует комплекс, который переводит фактор свёртывания X из неактивной в активную форму. Активированный фактор X в свою очередь участвует в процессах активации протромбина и переходе его в тромбин.

Краткая характеристика факторов свертывания крови

- ❌ **Фактор свёртывания крови VIII (антигемофильный глобулин)** — белок β —глобулин. Образует комплекс с фактором Виллебранда, который синтезируется в клетках эндотелия и печени. Играет важную роль в процессах свёртывания крови. При отсутствии данного фактора возникает гемофилия А. В крови этот фактор циркулирует в виде комплекса из трех субъединиц, обозначаемых VIIIК(коагулирующая единица), VIII-АГ (основной антигенный маркер) и VIII-фВ (фактор Виллебранда, связанный с VIII-АГ). VIII-фВ регулирует синтез коагулянтной части антигемофильного. Активируется по внешнему пути с участием тромбина и ионов Ca^{2+} путём отщепления от фактора Виллебранда. Его специфическая деятельность направлена на протеолиз фактора X и протекает при обязательном участии фактора IX. Следует отметить, что активация фактора X получила название *теназной реакции*.
- ❌ **Фактор свёртывания крови IX (фактор Кристмаса)** — белок α —глобулин, профермент (протеаза). Играет важную роль в процессах свёртывания крови. Образуется в печени с участием в процессе синтеза витамина К. Активируется факторами XIa, VIIa и IIIa. Его специфическая деятельность направлена на протеолиз фактора X и протекает при обязательном участии фактора VIII. Следует отметить, что активация фактора X получила название *теназной реакции*. При отсутствии данного фактора возникает гемофилия В.

Краткая характеристика факторов свертывания крови

- ❌ **Фактор свёртывания крови X (фактор Стюарта—Прауэра)** — белок γ —глобулин, профермент (протеаза). Фактор X является компонентом активатора протромбина. Данный фактор продуцируется в печени. Для его синтеза необходим витамин K. Под воздействием нескольких факторов свёртывания (III, VII, VIII, IX) он переходит в активную форму, которая имеет обозначение Xa. Она в свою очередь совместно с фактором свёртывания V и ионами Ca^{2+} образует ферментный комплекс, выполняющий функцию активатора протромбина.
- ❌ **Фактор свёртывания крови XI (плазменный предшественник тромбопластина)** — белок γ —глобулин, профермент (протеаза). Играет важную роль в процессах свёртывания крови. Данный фактор продуцируется в печени. Активируется фактором Хагемана. В свою очередь вместе с ионами Ca^{2+} оказывает непосредственное влияние на фактор IX, переводя его в активное состояние. Гемофилия C является наследственной недостаточностью данного фактора свёртывания.
- ❌ **Фактор свёртывания крови XII (фактор Хагемана)** белок β —глобулин, профермент (протеаза). Играет важную роль в процессах свёртывания крови. Синтезируется в печени. Данный фактор в неактивном состоянии в норме находится в плазме крови. Его активация происходит при контакте с отрицательно заряженными поверхностями, например с коллагеном, обнажающимся при ранении, или *in vitro* со стеклом. В активации и действии фактора XII участвуют также высокомолекулярный кининоген и протеолитические ферменты, например калликреин, тромбин или трипсин. Активированный фактор Хагемана в свою очередь воздействует на фактор свёртывания крови XI и запускает так называемую внутреннюю систему гемостаза.

ПРОТИВОСВЕРТЫВАЮЩАЯ СИСТЕМА

- ∅ Противосвертывающая система крови призвана ограничивать свертывание непосредственно участком повреждения сосуда, предотвращая неограниченное тромбообразование.
- ∅ Первым компонентом этой системы является фактор свертывания X, который в комплексе с липопротеинсвязанным ингибитором инактивирует фактор VII, тем самым блокируя внешний путь свертывания.

ПРОТИВОСВЕРТЫВАЮЩАЯ СИСТЕМА

- ∅ *Антитромбин III (АТ-III)*, один из **ОСНОВНЫХ КОМПОНЕНТОВ** противосвёртывающей системы, синтезируется главным образом в печени, но некоторое его количество синтезируется также и эндотелием.
- ∅ С АТ-III связывают почти 90 % всей антитромбиновой активности крови.
- ∅ Он ингибирует все протеазы свёртывания (за исключением фактора VII).

Фибринолитическая система

- ∅ Фибринолитическая система расщепляет фибрин, восстанавливая проходимость сосудов.
- ∅ Основной компонент этой системы - плазмин образуется из неактивного предшественника плазминогена под воздействием факторов, образующихся в клетках эндотелия (тканевый активатор плазминогена и урокиназа).
- ∅ Плазмин расщепляет фибрин на отдельные мелкие фрагменты - так называемые продукты деградации фибрина.
- ∅ Активность фибринолиза в свою очередь регулируется системой ингибиторов, важнейшими из которых являются ингибитор тканевого активатора плазминогена и α -антиплазмин.

Фибринолитическая система

По аналогии с системой свертывания крови в фибринолитической системе так же можно различать внутренний и внешний пути активации.

- ∅ **Во внутреннем пути активации плазминогена лишь некоторые субстанции присутствуют в циркулирующей крови.**
- ∅ **После того как циркулирующая в крови молекула профермента фактора XII (фактор Хагемана), фиксируется на какой-либо поверхности, например на коллагене, комплекс двух других белков плазмы - KBMM и прекалликреина, находившихся в неактивном состоянии, подвергается воздействию протеолитического типа.**
- ∅ **Активный фактор XII после промежуточной активации кофактором может комплексовать с ним (кофактором) и превращать плазминоген в плазмин. В это же время свободный калликреин так же является прямым активатором плазминогена.**

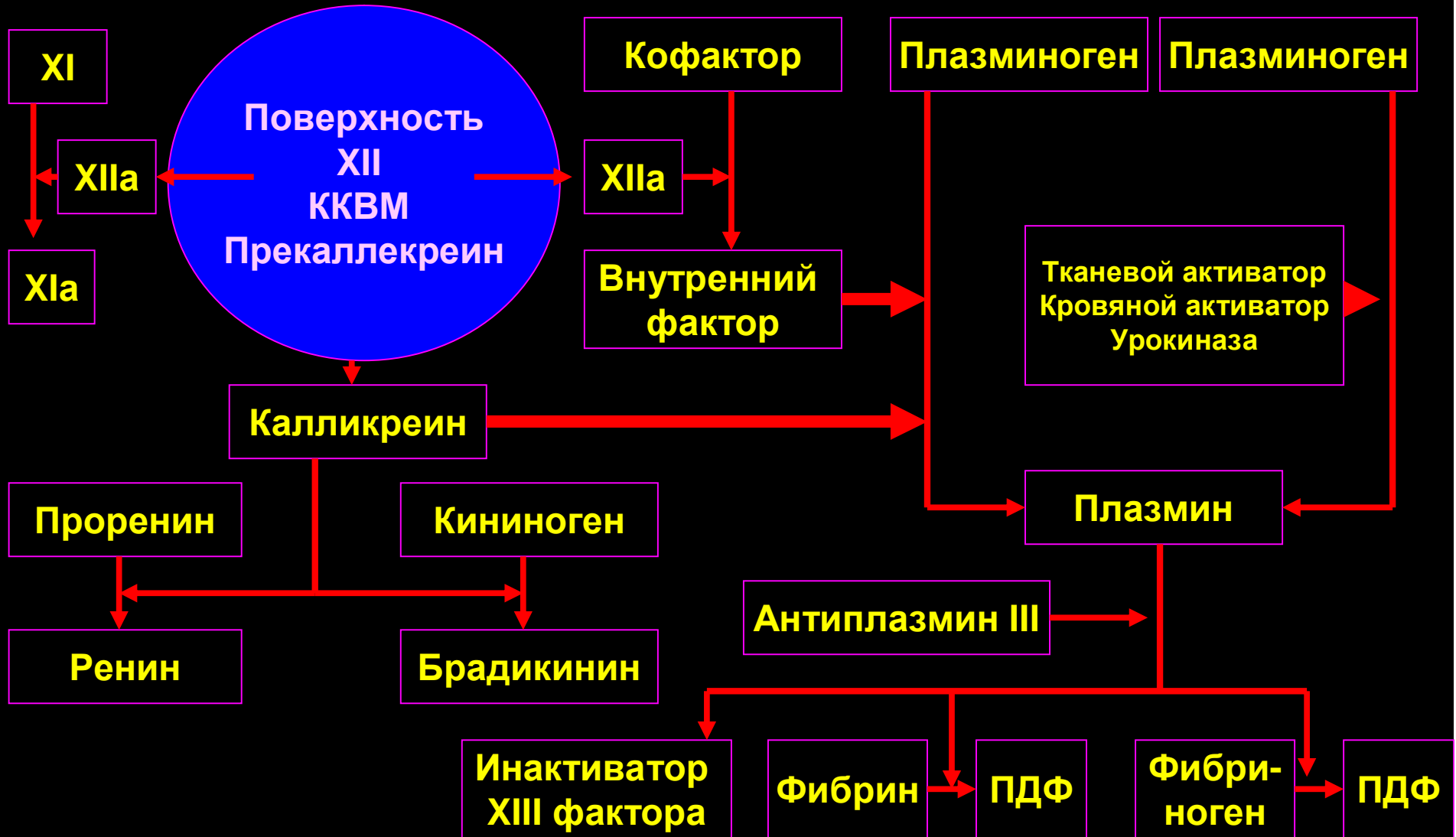
Фибринолитическая система

- ∅ *При внешней, или клеточной, активации* плазминогена в циркулирующую кровь поступает активатор, вырабатываемый клетками эндотелия сосудов, главным образом малых вен.
- ∅ Допускают, что имеется постоянная секреция активатора плазминогена, которая может усиливаться под влиянием различных стимулов.
- ∅ Среди них - случаи тканевой гипоксии и стимуляция α -адренорецепторов сосудов. Таковыми являются физическая нагрузка, психический стресс, лечение электрошоком, некоторые лекарственные препараты (адреналин, никотиновая кислота), усиливающие секрецию активатора.

Система фибринолиза

Внутренняя активация

Внешняя активация



Виды кровоточивости

- Ø Петехии
- Ø Пурпуры
- Ø Экхимоз
- Ø Гематома
- Ø Гемартроз
- Ø Гематурия
- Ø Носовые кровотечения
- Ø Телеангиэктазии и ангиомы



**Классификация лекарственных
препаратов влияющих на систему
гемостаза**

Лекарственные препараты, повышающие свертывание крови

ЛП способствующие агрегации (адгезии) тромбоцитов

- ∅ Адроксон
- ∅ Препараты кальция
- ∅ Этамзилат

ЛП способствующие тромбообразованию

- ∅ Тромбин
- ∅ Фибриноген
- ∅ Факторы свертывания крови VIII, IX.
- ∅ Препараты витамина К

ЛП уменьшающие активность фибринолитической системы

- ∅ ξ -аминокапроновая кислота
- ∅ Парааминометилбензойная кислота
- ∅ Производные аprotинина (контрикал, гордокс)

∅ Антагонисты гепарина **Протамин-сульфат**

Антитромботические лекарственные препараты

Антиагреганты

- ∅ Ацетилсалициловая кислота
- ∅ Тиклопидин
- ∅ Клопидогрел
- ∅ Абциксимаб
- ∅ Дипиридамол
- ∅ Пентоксифиллин

Антикоагулянты

- ∅ Гепарин
- ∅ Надропарин (Фраксипарин)
- ∅ Эноксапарин (Клексан)
- ∅ Далтепарин (Фрагмин)
- ∅ Лепирудин
- ∅ Мелагатран
- ∅ Варфарин
- ∅ Фениндион (фенилин)

Фибринолитики

- ∅ Стрептокиназа
- ∅ Рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (альтеплаза)

∅ Препараты, связывающие ионизированный кальций
Гидроцитрат натрия (только для консервирования донорской крови)

ЛП способствующие агрегации (адгезии) тромбоцитов

Ø Адроксон

Ø Хлористый кальций

Ø Кальция глюконат

Ø Этамзилат

Адроксон (хромодрен, адреноксил, семикарбазон)

- ∅ Adroxonium; в амп. по 1 мл 0,025%.
- ∅ Препарат является метаболитом адреналина, лишенным способности стимулировать адренорецепторы на гладкомышечных клетках сосудов и в сердце, поэтому он не повышает АД.
- ∅ Возбуждает альфа-адренорецепторы на поверхности тромбоцитов и *увеличивает концентрацию внутриклеточного несвязанного кальция.*

Адроксон (хромодрен, адреноксил, семикарбазон)

Кальций активирует:

- ∅ протеазу, освобождающую актин из связанной, неактивной формы;
- ∅ фосфолипазу A₂, запускающую каскад арахидоновой кислоты с образованием мощных агрегантов (эндоперекисей, тромбоксана A₂);
- ∅ Под действием кальция увеличивает активность контрактального аппарата тромбоцитов и освобождается из него агрегирующие факторы (аденозиндифосфат, фактор Виллебранда, эндоперекиси, тромбоксан A₂, серотонин, фактор активирующий тромбоциты и т.п.), которые и обеспечивают взаимодействие тромбоцитов друг с другом и с клетками эндотелия.

Адроксон (хромодрен, адреноксил, семикарбазон)

*Нежелательные эффекты — не
обнаружены.*

**∅ Применяют местно (тампоны,
салфетки), внутримышечно или
подкожно.**

Адроксон (хромодрен, адреноксил, семикарбазон)

Показания к применению.

- Ø Оказывает гемостатическое действие при капиллярных кровотечениях, когда особенно повышена проницаемость стенок этих сосудов, однако при массивных кровотечениях препарат не эффективен.
- ü Паренхиматозные и капиллярные кровотечения (удаление миндалин, во время операций),
- ü Кишечные кровотечения,
- ü Мелена новорожденных,
- ü Тромбоцитопеническая пурпура с преимущественно кожно-геморрагическим синдромом.

ПРЕПАРАТЫ КАЛЬЦИЯ

Ø КАЛЬЦИЙ непосредственно участвует в агрегации и адгезии тромбоцитов, а также способствует образованию тромбина и фибрина. Таким образом, он стимулирует образование и тромбоцитарных, и фибринных тромбов.

Ø Используют кальция хлорид внутривенно и внутрь после еды. Кальция глюконат – внутривенно, внутримышечно и внутрь до еды.

Ø Кратность назначения 3-4 раза в день.

ПРЕПАРАТЫ КАЛЬЦИЯ

Ø Показания к применению:

- 1) как средство, уменьшающее проницаемость сосудов, при геморрагических васкулитах;**
- 2) как кровоостанавливающее средство при легочных, желудочных, носовых, маточных кровотечениях, а также перед операцией;**
- 3) при кровотечениях, связанных со снижением кальция в плазме крови (после переливания больших количеств цитратной крови, плазмозаменителей).**

ПРЕПАРАТЫ КАЛЬЦИЯ

Побочные эффекты:

- ∅ При быстром введении возможна остановка сердца, снижение артериального давления;
- ∅ При внутривенном введении отмечается ощущение жара ("горячий укол");
- ∅ При подкожном введении кальция хлорида - некроз тканей.
- ∅ При энтеральном использовании возможно раздражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, что может привести к диспепсическим расстройствам.

ЭТАМЗИЛАТ (дицинон)

- ∅ *Активирует образование фактора III свертывания крови (тромбопластина), способствует ускорению образования первичного тромба в пораженном сосуде и усилению его ретракции;*
- ∅ *Ингибирует эффекты простаглицлина, в связи с чем увеличивается агрегация тромбоцитов;*
- ∅ *Увеличивает содержание мукополисахаридов в сосудистой стенке, уменьшая ее проницаемость, повышая резистентность капилляров;*
- ∅ *Стимулирует образование новых тромбоцитов из мегакариоцитов и их выход из депо.*

ЭТАМЗИЛАТ (дицинон)

- Ø **Ethamsylatum**; в таб. по 0,25 и в амп. по 2 мл 12,5% раствора - синтетик, производное диоксибензола.
- Ø **Эффект развивается быстро –**
 - при в/в введении через 5-15 минут, максимум - через 1-2 часа.
 - в таблетках - через 3 часа.
- Ø **Препарат вводят пер.ос, в вену, подкожно или в/м.**

ЭТАМЗИЛАТ

Побочные реакции:

- Ø Головная боль, головокружение,
- Ø Артериальная гипотензия,
- Ø Головокружение при назначении больших доз препарата.
- Ø Иногда возникает изжога, чувство тяжести в подложечной области, гиперемия лица, парестезия ног.

ЭТАМЗИЛАТ

Показания к применению.

- ü Паренхиматозные и капиллярные кровотечения,
- ü Вторичные кровотечения, связанные с нарушением функции и уменьшением количества тромбоцитов (геморрагический диатез; диабетическая микроангиопатия; интра- и послеоперационные кровотечения; носовые, кишечные, легочные).

**ПРЕПАРАТЫ, ПОВЫШАЮЩИЕ
СВЕРТЫВАЕМОСТЬ КРОВИ
(ГЕМОСТАТИКИ, КОАГУЛЯНТЫ)**

ПРЕПАРАТЫ, ПОВЫШАЮЩИЕ СВЕРТЫВАЕМОСТЬ КРОВИ (ГЕМОСТАТИКИ, КОАГУЛЯНТЫ)

КОАГУЛЯНТЫ

ü ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

- *Фибриноген (резорбтивно);*
- *Тромбин (местно).*
- *Фактор свертывания крови VIII*
- *Фактор свертывания крови IX*

ü НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

- *Препараты витамина К (филлохинон):*
- *Викасол (резорбтивно);*
- *Фитоменадион (резорбтивно).*

Ø Согласно классификации, эту группу препаратов делят на коагулянты прямого и непрямого действия, однако иногда их делят и по другому принципу :

1) для местного применения
(тромбин, губка гемостатическая, пленка фибринная и др.)

2) для системного применения
(фибриноген, викасол).

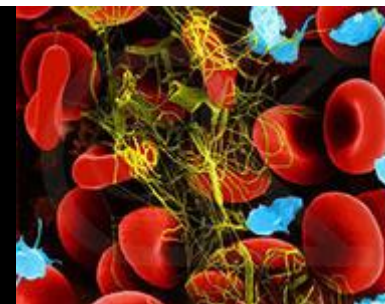
ТРОМБИН

- ∅ **Trombinum; сухой порошок в амп. по 0,1 , что соответствует 125 ед. активности; во флаконах по 10 мл - коагулянт прямого действия для местного применения.**
- ∅ *Являясь естественным компонентом свертывающей системы крови, вызывает эффект *in vitro* и *in vivo*.*
- ∅ **Перед использованием порошок растворяют в физ. растворе.**

ТРОМБИН

- ∅ Способствует образованию полимера фибрина.
- ∅ Активирует XIII фактор, катализирующий процесс «сшивания» полимера фибрина,
- ∅ Активирует специальные рецепторы на поверхности тромбоцитов, что приводит к агрегации тромбоцитов.

ТРОМБИН



- ∅ *Применяют только местно, ингаляционно и внутрь.*
- ∅ **Назначают больным с кровотечениями из мелких сосудов и паренхиматозных органов (операции на печени, почках, легких, мозге), кровотечениями из десен, ЖКТ, дыхательных путей.**
- ∅ **Используют местно в виде пропитанной раствором тромбина гемостатической губки, губки гемостатической коллагеновой, или просто прикладывая тампон, пропитанный раствором тромбина.**

ФИБРИНОГЕН

∅ (Fibrinogenum; во флаконах по 1,0 и 2,0 сухой пористой массы) - используется для системного воздействия.

Фармакодинамика.

∅ Препарат является белком, полученным из донорской крови.

∅ Под влиянием тромбина он превращается в фибрин, являющийся основой тромба.

∅ Как и тромбин, фибриноген вызывает эффект и *in vivo*, и *in vitro*.

ФИБРИНОГЕН

- ∅ Назначают обычно в вену, иногда местно в виде пленки, наносимой на кровоточащую поверхность.
- ∅ Перед применением препарат растворяют в 250 или 500 мл подогретой воды для инъекций. Внутривенно вводят капельно или медленно струйно.
- ∅ Препарат вводят через систему для вливания с фильтром 1 раз в сутки.

ФИБРИНОГЕН

Показания к применению:

- ∅ Местно при кровотечениях препарат используют в виде фибринных пленок;
- ∅ Различные состояния, характеризующиеся гипо- или афибриногенемией (преждевременная отслойка плаценты; ДВС II и III стадии; после операции на органах (предстательная железа, легкие и др.), ткани которых богаты проактиватором;
- ∅ Передозировка фибринолитических средств;
- ∅ Массивное переливание консервированной крови и плазмозаменителей.

ГЕМОФИЛИЯ



- Ø Гемофилия - сцепленное с полом рецессивное заболевание, при котором нарушается свертывание крови.
- Ø Ген находится в участке X-хромосомы и представлен двумя аллелями - доминантным нормальным (H) и рецессивным мутантным (h).
- Ø Кровоточивость при гемофилии проявляется с раннего детства. Даже лёгкие ушибы вызывают обширные кровоизлияния - подкожные, внутримышечные. Порезы, удаление зуба и др. сопровождаются опасными для жизни кровотечениями, могут вызвать смерть.

Подробная карта X-хромосомы человека

Известно более 370 болезней сцепленных с X-хромосомой.

Поскольку у особей мужского пола одна X-хромосома, то все локализованные в ней гены, даже рецессивные, сразу же проявляются в фенотипе.

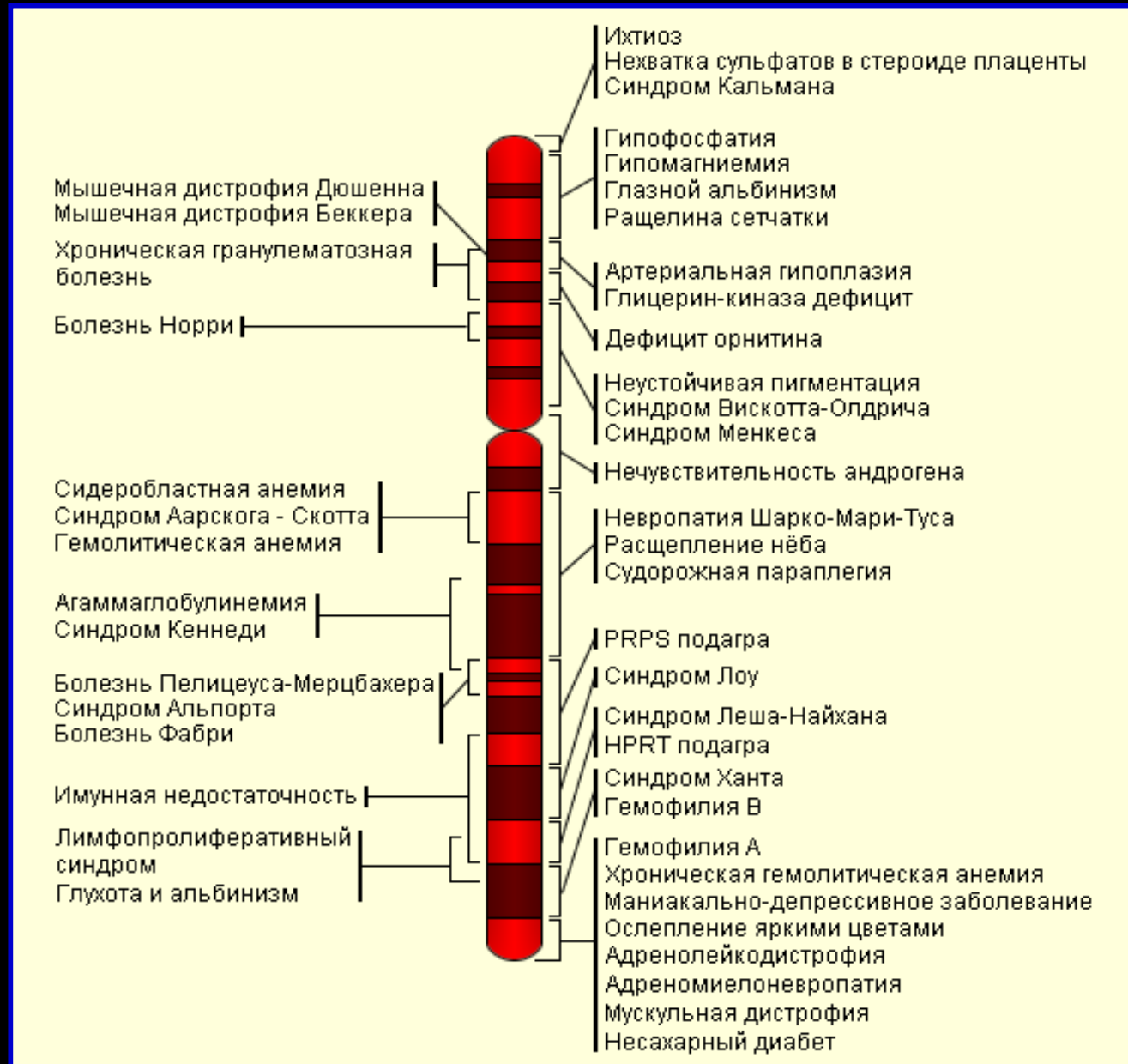
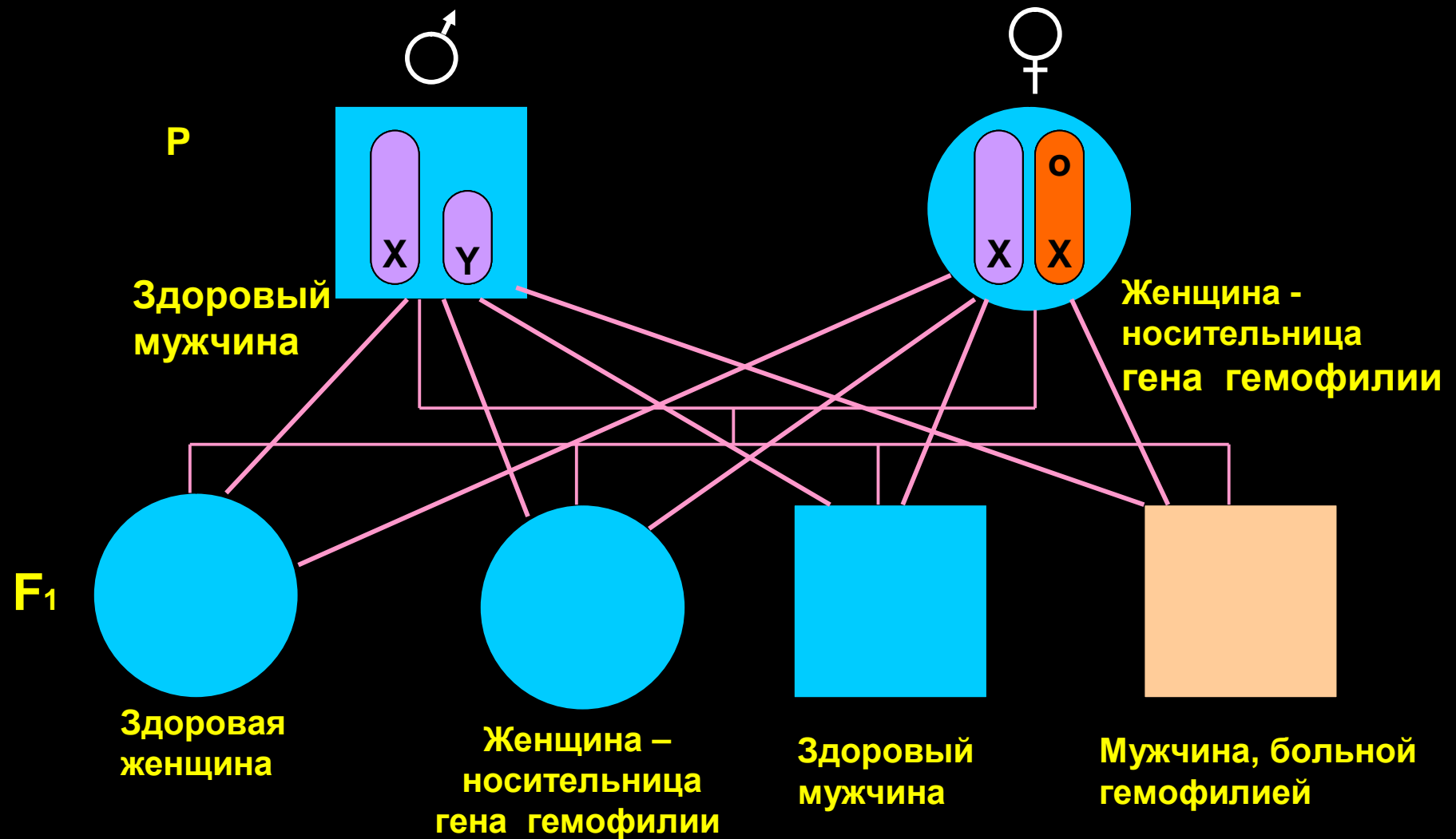


Схема наследования гемофилии



Варианты наследования гена гемофилии:

Генотип

Фенотип

$X^H X^H$

Здоровая женщина

$X^H X^h$

Здоровая женщина (носитель)

$X^H Y$

Здоровый мужчина

$X^h Y$

Мужчина – гемофилик

$X^h X^h$

Женщина – гемофилик. Редчайший случай, возможный лишь в случае, если отец – гемофилик, а мать – гемофиличка или носитель.

КЛАССИЧЕСКАЯ ГЕМОФИЛИЯ (Гемофилия А)

- ∅ Классическая гемофилия - это генетическое нарушение, связанное с полом передающего и вызывающее недостаток активности фактора свертываемости крови VIII.
- ∅ Средний нормальный уровень фактора VIII составляет 100 ед/дл. Норма колеблется от 50 до 180 ед/дл.
- ∅ Различают тяжелую, среднюю и легкую форму гемофилии в соответствии с уровнем фактора VIII.
- ∅ Пациенты с тяжелой формой имеют около или менее 1% (одна единица фактора VIII на децилитр крови) активности фактора. Они склонны к частым кровоизлияниям при небольших или незаметных травмах, особенно в суставы и мускулы.
- ∅ У пациентов со средней формой гемофилии уровень фактора VIII от 2 до 4 ед/дл, у них кровотечения происходят при травмах средней тяжести.
- ∅ У людей с легкой формой гемофилии от 5 до 30 ед/дл фактора VIII и кровотечения происходят при тяжелых травмах или хирургическом вмешательстве.



КЛАССИЧЕСКАЯ ГЕМОФИЛИЯ (Гемофилия А)

- ❌ Фактор VIII принимает участие в активизации фактора X **в такой последовательности, которая приводит к образованию фибринового сгустка.**
- ❌ Его функция измеряется активностью фактора VIII, результатом которой является образование мест фибринового сгущения крови.
- ❌ Фактор VIII циркулирует совместно с фактором Виллебранда (**фактор фВ**), который его стабилизирует.
- ❌ Фактор фВ бывает поврежден или его не хватает при болезни Виллебранда (ФВБ). Его находят в плазме, мегакариоцитах, тромбоцитах и клетках эндотелия.
- ❌ Фактор фВ необходим для нормального приклеивания тромбоцитов к поврежденным стенкам сосудов и для соединения тромбоцитов между собой.
- ❌ Он производится под контролем аутоаутосомных генов.



ВЫБОР ЛЕЧЕНИЯ ПРИ Гемофилии А без ингибиторов

- ❌ При первичной профилактике, т.е для предотвращения кровотечений у маленьких детей с тяжелой формой гемофилии, у которых еще нет серьезных поражений суставов, лучше всего действует доза 20 ед/дл, которую вводят три раза в неделю. Иногда достаточно поддерживать в плазме уровень 1 ед/дл.
- ❌ Другими словами, человек с тяжелой формой гемофилии становится человеком с легкой или средней тяжести гемофилией.
- ❌ Если профилактика назначается после того, как какой-либо сустав серьезно поврежден, то для предотвращения кровотечений может понадобиться более высокие и частые дозы препарата.
- ❌ Уровень фактора VIII необходимый для остановки кровотечения зависит от нескольких переменных. Более высокие дозы необходимы для более сильных кровотечений и для лечения тех суставов, в которых уже есть патологические изменения. Обычно, чем выше достигаемый лечением уровень фактора (чем ближе он к норме), тем больше вероятность остановить кровотечение сразу же. Большинство врачей доводят уровень фактора в плазме до 50 ед/дл, если кровотечение идет уже некоторое время, на ранних стадиях для его остановки нужны более низкие уровни.
- ❌ Кровоизлияния необходимо начинать лечить сразу же, как только пациент почувствовал его признаки, например, покалывание в суставе, уменьшение амплитуды его движения. Лучше не ждать, когда появятся припухлость и ощущения тепла.

ВЫБОР ЛЕЧЕНИЯ ПРИ Гемофилии А без ингибиторов

- ⊘ Начальное время полураспада введенного фактора VIII, пока уравнивается его уровень в крови, составляет четыре часа, и биологическое время полураспада - около 12 часов.
- ⊘ Если кровотечение происходит в опасной зоне, то фактор VIII можно вводить с перерывами, например, по половине подготовленной дозы каждые 6-12 часов, или непрерывно, поддерживая минимальный уровень фактора VIII в плазме от 30 до 50 ед/дл.
- ⊘ Плазма, криопреципитат и концентраты низкой степени очистки не подходят для медленного непрерывного введения, так как фактор VIII в них менее стабилен, чем в концентратах высокой и средней степени очистки.
- ⊘ При хирургическом вмешательстве, необходимо поддерживать уровень фактора VIII 100 ед/дл во время операции и около 40-50 ед/дл - в течение 10-14 послеоперационных дней.
- ⊘ Уровень фактора VIII необходимый для гемостаза после удаления зуба колеблется в пределах от 20 до 50 ед/дл в зависимости от сложности процедуры.
- ⊘ Предотвращение кровотечения во время активных физических упражнений или физиотерапии требует поддержания уровня 20-40 ед/дл. Этот уровень необходимо повысить, если заметна деформация места кровотечения и слабость физического развития. По мере накопления физической силы, дозы можно снижать.
- ⊘ На каждые 2 ед/дл повышения уровня в плазме необходимо вводить одну единицу фактора VIII на кг.
- ⊘ Дозы криопреципитата или концентрата округляются до количества вещества в одном пакете или флаконе. Возможные передозировки не опасны.

ВЫБОР ЛЕЧЕНИЯ ПРИ Гемофилии А с ингибиторами

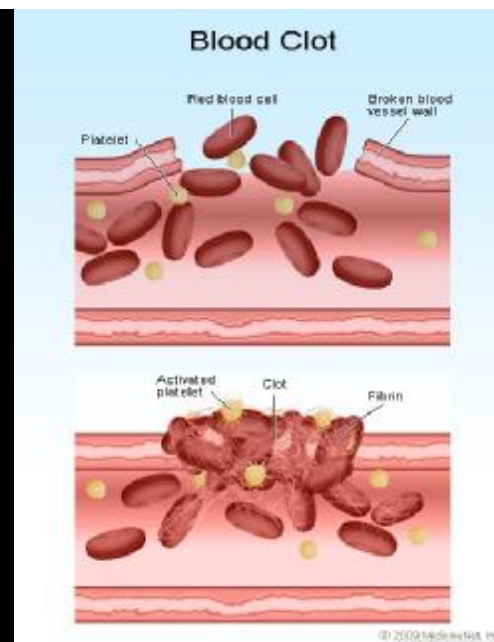
- ∅ У пациентов с низким уровнем ингибиторов (около пяти Бетезда единиц, "БЕ") введение фактора VIII не провоцирует повышение этого уровня (анамнез).
- ∅ Кровоизлияния у этих "низких продуцентов" можно лечить концентратами фактора VIII в дозировке достаточной для нейтрализации циркулирующих ингибиторов и достижения желаемого лечебного результата уровня фактора VIII в плазме.
- ∅ Обычно доза, применяемая для пациентов без ингибиторов, увеличивается в 2-3 раза, а после инъекций проводится анализ крови, чтобы убедиться, что состав плазмы удовлетворительный. Если уровень фактора VIII неудовлетворительный, то требуется ввести его дополнительно.
- ∅ У других пациентов с ингибиторами - "высоких продуцентов" - введение фактора VIII усиливает образование ингибиторов.
- ∅ Небольшие кровоизлияния обычно лечат КПК (без гепарина) в дозировке 75-100 ед/кг, повторяя инъекции один-два раза с интервалом 8-12 часов, если необходимо.
- ∅ АКСК более дорогой препарат, чем КПК. АКСК используется для лечения тех пациентов, которые реагируют лучше именно на него, или в кризисных ситуациях, когда КПК не оказывает необходимого действия и требуется другой препарат.

ВЫБОР ЛЕЧЕНИЯ ПРИ Гемофилии А с ингибиторами

- ∅ Лечение вызывающих опасение кровоизлияний у пациентов с ингибиторами обычно проходит с большими трудностями и лучше всего делать это в крупных центрах гемофилии.
- ∅ Высокому продуценту, у которого в настоящий момент достаточно низкий уровень ингибиторов можно давать большие дозы фактора VIII, которых будет достаточно для нейтрализации имеющихся ингибиторов и повышения уровня фактора VIII в плазме. При таком лечении требуется быстрое проведение анализа крови, чтобы наблюдать реакцию пациента на каждую введенную дозу препарата, пока не будет достигнут желаемый уровень фактора VIII в плазме. Некоторые врачи вводят в начале единовременно взрослому от 5000 до 10 000 единиц фактора VIII, а затем от 300 до 1000 ед/час и более, чтобы поддерживать уровень фактора VIII на желаемом уровне, или для поддержания гемостаза, который иногда устанавливается, даже если уровень фактора VIII в плазме не поднимается.
- ∅ Если прямое введение концентратов фактора VIII не помогает, что бывает при уровне ингибиторов выше 10 БЕ, то можно выполнить обменный плазмаферез для частичного уменьшения уровня циркулирующих у пациента антител. После этого проводится массивная инъекция фактора VIII.
- ∅ Большинство ингибиторов лучше нейтрализуются свиным фактором VIII, чем фактором человека, таким образом, инъекция определенного количества свиного фактора VIII может оказать гораздо лучшее действие, чем то же количество фактора VIII человека. Обычно свиной фактор выбирают для лечения серьезных кровоизлияний у высоких продуцентов.
- ∅ Если уровень ингибиторов - 10-20 БЕ - слишком высокий для прямого введения любого фактора, а плазмаферез не рекомендуется (потому что уровень ингибиторов очень высокий или отсрочка лечения создает угрозу для жизни пациента), тогда вызывающие опасение кровотечения можно лечить КПК или АКСК в дозировке 75-15 ед/кг. Операцию высоким продуцентам можно проводить только для спасения жизни с введением свиного фактора VIII или фактора человека до тех пор, пока не будет достигнут гемостатический эффект. Далее используется КПК или АКСК.

Свежезамороженная плазма

- ❌ **Замороженная плазма** из одной дозы цельной крови составляет от 175 до 250 мл, в которой содержится от 70 до 90 ед/дл факторов VIII, IX, фВ и других факторов свертываемости.
- ❌ Предполагается, что при замораживании и размораживании незначительная часть факторов теряется, таким образом нельзя ожидать уровня 100 ед/дл какого-либо фактора.
- ❌ Использование цельной плазмы ограничено способностью пациента переносить тот или иной объем внутривенного переливания. Молодые худые пациенты с нормально работающим сердцем и легкими могут переносить переливание около 18 мл\кг в течение часа, а люди среднего возраста, пациенты с избыточным весом или с различной степенью кардиореспираторных отклонений могут переносить меньшие объемы переливания.
- ❌ Если требуется большое количество фактора, то свежезамороженная плазма вводится через обменный плазмаферез, чтобы избежать перегрузки сосудистой системы пациента.
- ❌ Обмен плазмы проводится с использованием плазмы от одного донора, который несколько раз подвергался плазмаферезу в течение нескольких недель, и чья плазма была заморожена прямо перед употреблением.



Криопреципитат – Фактор свертывания крови VIII



- ❌ Криопреципитат - белковый препарат изогенной плазмы крови человека, содержащий не менее 100 ЕД фактора VIII.
- ❌ В состав криопреципитата также входят *фибриноген и небольшая примесь других белков, в том числе фибринстабилизирующий фактор (фактор XIII)*.
- ❌ Криопреципитат оказывает гемостатическое действие при повышенной кровоточивости, связанной со снижением активности антигемофильного глобулина (фактор VIII), фактора Виллебранда и фибринстабилизирующего фактора.

Показания к применению препарата Криопреципитат:

- ❌ Лечение и профилактика кровотечений у больных гемофилией А и болезнью Виллебранда, а также при кровотечениях другой этиологии, при которых имеется резкое уменьшение содержания фактора VIII в плазме.

Криопреципитат – Фактор свертывания крови VIII

Режим дозирования:

- ❌ **Раствор криопреципитата применяют с учетом совместимости по АВ0-группам крови. Криопреципитат растворяют на водяной бане при температуре от 35°С до 37°С. Препарат растворяется полностью в течение 7 минут.**
- ❌ **Полученный светло-желтого цвета раствор не должен содержать хлопьев и применяется сразу же после растворения.**
- ❌ **Препарат вводят внутривенно струйно медленно с помощью шприца или системы для переливания с фильтром одноразового использования.**
- ❌ **Доза криопреципитата зависит от исходного содержания фактора VIII в крови больного, характера и локализации кровотечений, степени риска хирургического вмешательства, наличия в крови больного специфического ингибитора, способного нейтрализовать активность фактора VIII.**
- ❌ **Для обеспечения эффективного гемостаза при наиболее частых осложнениях гемофилии (гемартрозы, почечные, десневые и носовые кровотечения), содержание фактора VIII в плазме должно быть не ниже 20% активности, при межмышечных гематомах, желудочно-кишечных кровотечениях, переломах, травме - не ниже 40% активности, при большинстве хирургических вмешательств не менее 70% активности.**



Криопреципитат – Фактор свертывания крови VIII

Режим дозирования:

- ❌ **Количество доз криопреципитата, необходимое для повышения концентрации фактора VIII в крови до заданного уровня, рассчитывается с учетом, что при введении препарата в количестве 1 ЕД на 1 кг массы тела больного увеличивает содержание фактора VIII в крови в среднем на 1%, по формуле:**

$X=Y \times Z / 100$, где

X - доза криопреципитата; Y - масса тела больного в кг; Z - необходимое содержание фактора VIII в крови больного; 100 - минимальное содержание фактора VIII в единицах активности в одной дозе.



Криопреципитат – Фактор свертывания крови VIII



- ❌ После полной остановки кровотечения введение препарата больным гемофилией осуществляют с интервалом 12-24 ч и в дозе, обеспечивающей повышение содержания фактора VIII не менее чем на 20% активности. Такое лечение продолжают в течение нескольких дней до полного купирования воспалительных изменений или видимого уменьшения размеров гематомы.
- ❌ При хирургических вмешательствах гемостатическую дозу препарата вводят за 30 минут до операции. При массивном кровотечении производят восполнение кровопотери. Раствор криопреципитата вводят повторно в конце операции в дозе, равной половине первоначальной.
- ❌ Длительность гемостатической терапии составляет в большинстве случаев 7-14 дней и зависит от характера хирургического вмешательства, локализации кровотечения, репаративных особенностей ткани.
- ❌ Побочное действие:
Во время введения препарата у некоторых больных отмечается парестезия слизистой полости рта, проходящая сразу же по окончании трансфузии (лечения не требует). У больных, имеющих в анамнезе реакции на трансфузии компонентов крови, введение криопреципитата может иногда вызывать небольшой озноб и повышение температуры тела. Реакция купируется введением препаратов кальция и антигистаминных средств. Аллергические реакции (крапивница, сыпь, чувство сдавливания в груди, стридорозное дыхание, снижение АД, анафилаксия).
При использовании криопреципитата имеется высокий риск развития тромбоза, тромбозмболии, инфаркта миокарда, ДВС-синдрома. Также есть большая вероятность заразиться такими болезнями как СПИД и гепатит.

Концентраты фактора VIII человека

- ❌ Концентраты фактора VIII из плазмы **изготавливаются из плазмы, полученной в коммерческом процессе от тысяч доноров.**
- ❌ Фактор VIII может быть выделен из первичного криопреципитата, а далее очищен осевшими агентами и методом хроматографии.
- ❌ Концентраты факторов - основной способ лечения тяжелой формы гемофилии А. **Аллергические реакции при этом проявляются редко, материал стабилен при комнатной температуре, что делает его идеальным для использования в программе введения препаратов на дому.**
- ❌ Концентрат свиного фактора VIII
- ❌ **Высоко очищенный, выделенный в осадок полиэтилен гликолем свиной фактор VIII иногда используется для лечения пациентов с ингибиторами к фактору VIII человека.**
- ❌ **Нейтрализующая активность ингибиторов к фактору VIII человека всегда слабее против свиного фактора. Свиные концентраты не несут вируса гепатита или ВИЧ.**
- ❌ **У немногих реципиентов возникает к ним аллергия. После лечения у некоторых пациентов вырабатывается повышенный уровень ингибиторов как к свиному фактору VIII, так и человека, но у большинства нет таких реакций, и они могут пользоваться таким препаратом повторно.**



Коэйт-ДВИ (Koate-DVI)

- ❌ **Коэйт-ДВИ — концентрат фактора свертывания крови VIII, приготовленный из человеческой плазмы, дважды вирусинактивированной (обработка горячим паром и сольвентдетергентная обработка). Коэйт-ДВИ содержит также фактор Виллебранда естественного происхождения.**

Фармакодинамика:

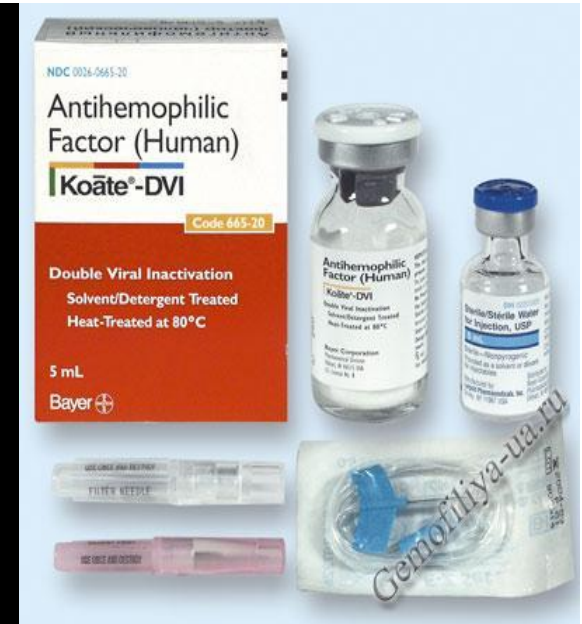
- ❌ **Применение препарата обеспечивает увеличение содержания фактора VIII в плазме крови и временно устраняет дефект коагуляции у пациентов с гемофилией А.**

Показания:

- ❌ **Лечение и профилактика кровотечений при наследственных (гемофилии А) и приобретенных дефицитах фактора свертывания крови VIII.**

Побочные действия:

- ❌ **Аллергические реакции: в отдельных случаях — ангионевротический отек, гиперемия кожи, крапивница, зуд, озноб, головная боль, артериальная гипотензия, сонливость, тошнота, рвота, беспокойство, тахикардия, чувство сдавления в груди, стридорозное дыхание вплоть до развития анафилактического шока; редко — повышение температуры тела. При введении препарата в высоких дозах у пациентов с группами крови A(II), B(III) или AB(IV) может отмечаться гемолиз.**



Козйт-ДВИ (Koate-DVI)

- ❌ **Способ применения и дозы:** В/в, медленно, струйно или капельно.
- ❌ Количество вводимого фактора VIII выражается в Международных единицах (МЕ), которые соответствуют общепринятому стандарту ВОЗ. Активность фактора VIII в плазме выражается в процентах (соответствует нормальной плазме человека) или в МЕ (соответствует Международному стандарту для фактора VIII в плазме). 1 МЕ активности фактора VIII равна количеству фактора VIII в 1 мл нормальной человеческой плазмы.
- ❌ Расчет дозы основывается на эмпирически установленном факте, что при введении 1 МЕ фактора VIII на кг массы тела активность фактора VIII в плазме повышается на 1,5–2% от нормальной активности.
- ❌ *Необходимая доза препарата Козйт-ДВИ рассчитывается по следующей формуле:*
доза,
 $ME = (\text{масса тела, кг} \times \text{желаемое повышение фактора VIII, \%}) : 2\%/ME/кг.$
Пример: ребенок массой тела 15 кг.
Необходимая доза, $ME = (15 \text{ кг} \times 100\%) : 2\%/ME/кг = 750 \text{ ME}.$



Козйт-ДВИ (Koate-DVI)

- ⊘ Легкие (несильные поверхностные или ранние) кровотечения могут прекращаться при введении препарата в дозе 10 МЕ/кг, что приводит к повышению уровня фактора VIII примерно на 20% *in vivo*. До появления признаков дальнейшего кровотечения повторного введения не требуется.
- ⊘ При умеренных кровотечениях (например одиночные гемартрозы, определенные травмы) уровень фактора VIII следует поднимать на 30–50% путем введения препарата в дозе 15–25 МЕ/кг. При необходимости продолжения терапии повторное введение может осуществляться в дозе 10–15 МЕ/кг; препарат следует вводить каждые 8–12 ч до полной остановки кровотечения.
- ⊘ Для достижения гемостаза у пациентов с тяжелыми (угрожающими жизни) кровотечениями или кровотечениями в жизненно важные органы (например ЦНС, заглоточное или забрюшинное пространство, влагалище подвздошно-поясничной мышцы) уровень фактора VIII необходимо увеличить на 80–100% от нормального. Этого можно достичь при введении Козйт-ДВИ из расчета 40–50 МЕ/кг. Поддерживающая доза составляет 20–25 МЕ/кг и вводится каждые 8–12 ч до полной остановки кровотечения.



Антиингибиторный комплекс свертывания крови (АКСК)

- Ø Были разработаны два препарата "Фейба" и "Аутоплекс" специально для лечения кровотечений у пациентов с ингибиторами.
- Ø Наличие активных агентов в препаратах дискутируется, и может быть не одинаковым в этих препаратах. Каждый препарат имеет уникальную систему, основанную на способности нейтрализовать ингибиторы в организме.
- Ø И КПК и АКСК дают хороший результат при лечении пациентов с ингибиторами к фактору VIII, но менее эффективны для тех, у кого ингибиторов нет.
- Ø По результатам трех исследований с контрольными группами, большой разницы в эффективности КПК и АКСК не выявлено.
- Ø Около половины кровоизлияний в сустав были остановлены одной дозой и того, и другого препарата.

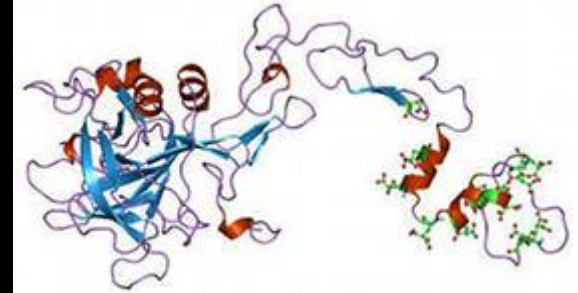
Десмопрессин (DDAVP, "Stimate")

- ❌ Синтетический аналог природного вазопрессина - 1-деамино-8-Д-аргинин вазопрессин -используется в США с 1984 года для лечения легкой формы гемофилии А и ФВБ.
- ❌ DDAVP способствует немедленному увеличению производства фактора VIII, фВ и плазминогенного активатора из места хранения клеток эндотелия.
- ❌ Типичные пиковые уровни, которые достигаются после внутривенного введения, в 2-3 раза выше, чем средний уровень. У некоторых пациентов пиковый уровень фактора VIII в 10 и более раз больше, чем средний.
- ❌ Вторая доза, вводимая менее, чем через 48 часов после первой, вероятнее всего, не даст полного эффекта, так как все хранилища фактора должны быть заполнены.
- ❌ Пациенты с ФВБ часто реагируют лучше на дозы, которые вводятся каждые 24 часа, чем пациенты с легкой формой гемофилии А.
- ❌ DDAVP вводится внутривенно через 15-30 минут в дозировке 0,3 микрограмм на кг, разведенных в 50 мл физиологического раствора.
- ❌ Разработан также концентрированный интраназальный спрей, который не следует путать с раствором капель в нос, применяемых при несахарном диабете. Некоторые врачи перед введением дозы DDAVP вводят эpsilon-аминокапроновую кислоту (ЭАК) для торможения действия плазминогенного активатора (фибринолитическое вещество, которое иногда может усиливать кровотечение).
- ❌ Побочные эффекты слабые и проходящие. У большинства пациентов наблюдается покраснение лица в время инъекции. У некоторых может быть слабая головная боль, головокружение и тошнота.

Концентрат протромбинового комплекса (КПК)

- ∅ Плазма человека и выделенный криопреципитат очищаются, чтобы получить концентрат протромбина, фактора IX и X с очень разным, иногда очень небольшим количеством фактора VII.
- ∅ Активированные формы факторов VII, IX и X могут присутствовать вместе с промежуточными продуктами свертываемости крови.
- ∅ Только 40-50% фактора IX, определенного до концентрирования, может восстановиться в плазме реципиента после введения в растворе.
- ∅ КПК может вызывать проблемы с тромбами. Лечащие врачи продолжают сообщать о проявлении у пациентов во время лечения КПК глубокого венозного тромбоза, легочная эмболия и коагулопатия потребления, инфаркт миокарда. Например, при оперативном вмешательстве, массивных травмах, тяжелом нарушении функции печени и у новорожденных, у которых печень еще не развита.
- ∅ В 1974 году Международный комитет тромбоза и гемостаза рекомендовал добавлять от 5 до 10 единиц гепарина на каждый мл восстановленного КПК, чтобы предотвратить побочные действия.
- ∅ КПК был основным препаратом для лечения гемофилии В за последние двадцать лет. Однако, использование КПК при оперативном вмешательстве и других ситуациях риска, которые описаны выше, опасно.

ГЕМОФИЛИЯ В (Болезнь Кристмаса)



- Ø Гемофилия В - наследственное генетическое нарушение, связанное с полом человека и ведущее к недостаточности свертывающей активности фактора IX.
- Ø У разных людей выявляется тяжелая, средняя и легкая форма гемофилии.
- Ø Клинические проявления гемофилии В похожи на те, которые демонстрирует пациент с гемофилией А, однако, частотность гемофилии В в четыре раза меньше.
- Ø Термин гемофилия В+ используется для описания генетического варианта, при котором молекулы фактора IX (антиген к фактору IX, IX : Ag) могут быть определены через иммунологический тест с использованием антитела фактора IX кролика (CRM- положительный).
- Ø Термин гемофилия В+М описывает вариант, при котором молекулы фактора IX не только присутствуют, но и увеличивают протромбиновый индекс, если используется бычий тромбопластин, а не кролика.
- Ø Термин гемофилия В- (В минус) относится к варианту, при котором не обнаружен перекрестно реагирующий материал (CRM) - две трети пациентов с гемофилией В CRM- отрицательные.
- Ø Гемофилия В Ляйдена встречается очень редко, при этом у пациента уровень фактора IX у пациента значительно повышается в пубертатный период.

Концентраты IX фактора свертывания крови

- ∅ В настоящее время есть концентраты фактора IX человека высокой степени очистки, которые свободны от протромбина, факторов VII и X.
- ∅ Эти концентраты не вызывали тромбоз ни во время тестов на животных, ни у пациентов с гемофилией B, которые участвовали в клинических испытаниях во время операций.
- ∅ Как и КПК, только половина фактора IX, содержащегося в концентрате, может восстановиться после введения в организм.
- ∅ Концентраты фактора IX составляют выбор для тех пациентов с гемофилией B, которые подвергаются оперативному вмешательству, проходят очень интенсивную терапию при тяжелом кровотечении, имеют в анамнезе тромбоз, нарушения функции печени, включая новорожденных, у которых печень еще не достаточно развита.
- ∅ Эти концентраты, в конечном итоге, могут быть использованы для всех пациентов с гемофилией B.



ГЕМОФИЛИЯ В (Болезнь Кристмаса)

- ∅ Для первичной профилактики вводят 40 ед/кг дважды в неделю, чтобы поддержать уровень 1 ед/дл фактора IX.
- ∅ Чаще препарат вводится, если уже выявлены нарушения в суставе.
- ∅ Уровень фактора IX, который необходим для остановки кровотечения почти такой же, как тот, которого стремятся достичь при недостаточности фактора VIII.
- ∅ Начальное время полураспада вводимого фактора IX составляет четыре часа, а биологическое время полураспада - 26 часов.
- ∅ Если кровоизлияние происходит в опасной зоне, то уровень фактора IX в плазме лучше поддерживать в течение нескольких дней на уровне 20-30 ед/дл предпочтительно с помощью концентратов фактора.
- ∅ Если требуется увеличить фактор IX в плазме на одну ед/дл, то вводят одну единицу фактора на кг.
- ∅ Учитывая начальную активность фактора IX в плазме пациента, дозировку можно рассчитать по приведенной ниже формуле:
- ∅ доза Фактора свертывания крови IX = масса тела (кг) x желаемое повышение фактора IX (в %) x 1,2
- ∅ случайные передозировки концентрата фактора IX или КПК не опасны; количество фактора можно округлять до целого количества концентрата во флаконе.
- ∅ Очищенный концентрат фактора IX можно вводить с перерывами или непрерывно со специальным шприцем, чтобы не падала концентрация фактора.

Торговые названия препаратов концентратов IX фактора свертывания крови

- ∅ Агемфил В
- ∅ Аимафикс
- ∅ Бебулин ТИМ 4
- ∅ Иммунин
- ∅ Мононайн
- ∅ Октанайн
- ∅ Октанайн Ф (фильтрованный)
- ∅ Репленин-ВФ

Уровни фактора IX в плазме, которые должны быть достигнуты при терапии кровотечений и проведения профилактики при хирургических вмешательствах, а также длительность сохранения этого уровня.

| Тип кровотечения или хирургического вмешательства | Терапевтически необходимый уровень ф. IX в плазме (% от нормы) | Кратность введения/ длительность терапии |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Кровотечения | | |
| Ранние гемартрозы, кровотечения из мышц | 20- 40 | Повторять каждые 24 часа (минимум 1 день) до остановки кровотечения. |
| Обширный гемартроз, кровотечение из мышц или гематома | 30- 60 | Повторять инфузию каждые 24 часа в течение 3-4 дней или дольше до остановки кровотечения. |
| Жизнеугрожающие кровотечения: кровотечение из гортани, внутричерепные и внутриполостные; травма головы | 60-100 | Повторять инфузию каждые 8-24 часов до остановки кровотечения. |
| Хирургические вмешательства | | |
| Мелкие оперативные вмешательства, включая удаление зуба | 30- 60 | Каждые 24 часа (минимум 1 день) до полного заживления. |
| Обширные операции | 80-100 (до и после операции) | Повторять инфузии каждые 8 -24 часа до адекватного заживления раны, после чего терапию продолжить в течение минимум 7 дней, поддерживая фактор IX на уровне 30-60%. |

Менадиона натрия бисульфит (ВИКАСОЛ)

∅ **Vicasolum**; в таб, по 0,015 и в амп. по 1 мл 1% раствора;

∅ **Викасол** непрямо́й коагулянт, синтетический водорастворимый аналог витамина К, **который активизирует процесс образования фибринных тромбов.**

∅ **Обозначают как витамин К₃.**



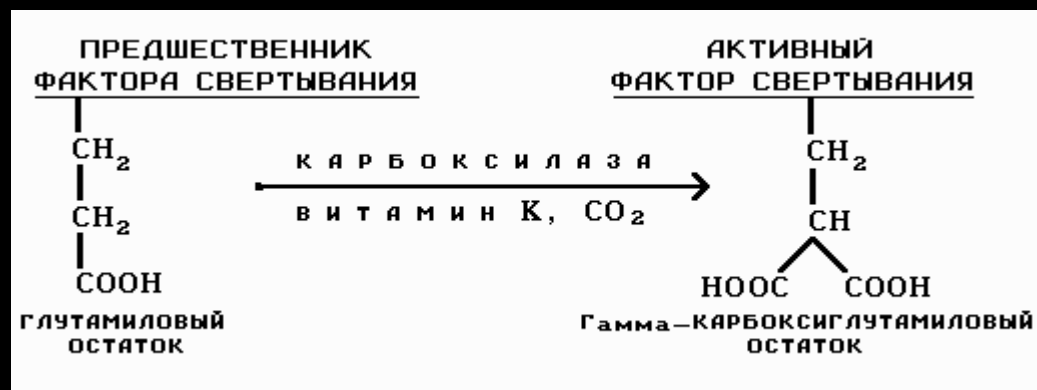
ВИКАСОЛ

Выделяют три формы витамина К: К₁, К₂, К₃.

- ∅ Витамин К₁ (филлохинон) **поступает в организм с растительной пищей.**
- ∅ Витамин К содержится в большом количестве в листьях шпината, цветной капусте, плодах шиповника, хвое, зеленых томатах. **Поступает в организм главным образом с пищей.**
- ∅ Витамин К₂ (менахинон) **содержится в продуктах животного происхождения и образуется некоторыми кишечными бактериями.**

ВИКАСОЛ

- ❌ Витамин К служит ключевым кофактором в реакции карбоксилирования, в результате которой факторы II, VII, IX, X превращаются в активные белки факторов IIa, VIIa, IXa, Xa).



Лекарственные препараты витамина К

- Ø Фармакологический эффект вызывает не сам викасол, а образующиеся из него в печени в результате метаболизма витамины К1 и К2, поэтому эффект развивается через:
 - Û 12-24 часа при пероральном приеме,
 - Û при внутримышечном - через 2-3 часа;
 - Û при внутривенном введении - через 30 минут.
- Ø При внутривенном введении 15 мг викасола протромбиновый индекс увеличивается на 10-30% уже через 30 мин.

ВИКАСОЛ

Показания к применению: при чрезмерном снижении протромбинового индекса, при выраженной К-витаминной недостаточности, обусловленной:

- 1) кровотечением из паренхиматозных органов;
- 2) процедурой заменного переливания крови;
- 3) длительном применении антагонистов витамина К, аспирина и НПВС (нарушающих агрегацию тромбоцитов);
- 4) длительном применении антибиотиков широкого спектра действия (левомицетина, ампициллина, тетрациклина, аминогликозидов, фторхинолонов);
- 5) передозировке антикоагулянтов непрямого действия;
- 6) желтухах, гепатитах, а также после ранений, кровотечений (геморрой, язва, лучевая болезнь);
- 7) подготовке к хирургической операции и в послеоперационном периоде.

ВИКАСОЛ

Ø *Противопоказания.*

ÿ Повышенная чувствительность к препарату, повышенная свертываемость крови, тромбозы, эмболии, гемолитическая болезнь новорожденных.

Ø *НЛР.*

ÿ Повышение свертываемости крови, тромбозэмболические осложнения.

ÿ Гемолиз

ÿ Метгемоглобинемия

ÿ Вызывают дисфункцию тромбоцитов не рекомендуется назначать при тромбоцитопении и тромбоцитопатиях.

ВИКАСОЛ

Rp. Vicasoli 0,015

D. t. d. N. 50 in tab.

S. По 1 таблетке 2 раза в день

Rp: Sol. Vicasoli 1% - 1 ml

D. t. d. N. 40 in amp.

S. 1 мл в/м однократно



ИНГИБИТОРЫ ФИБРИНОЛИЗА (АНТИФИБРИНОЛИТИКИ)

- ∅ Основным свойством данной группы является ингибирование перехода плазминогена в плазмин.**
- ∅ Препараты этой группы угнетают фибринолиз, препятствуя лизированию сформировавшегося фибринового сгустка.**

ИНГИБИТОРЫ ФИБРИНОЛИЗА (АНТИФИБРИНОЛИТИКИ)

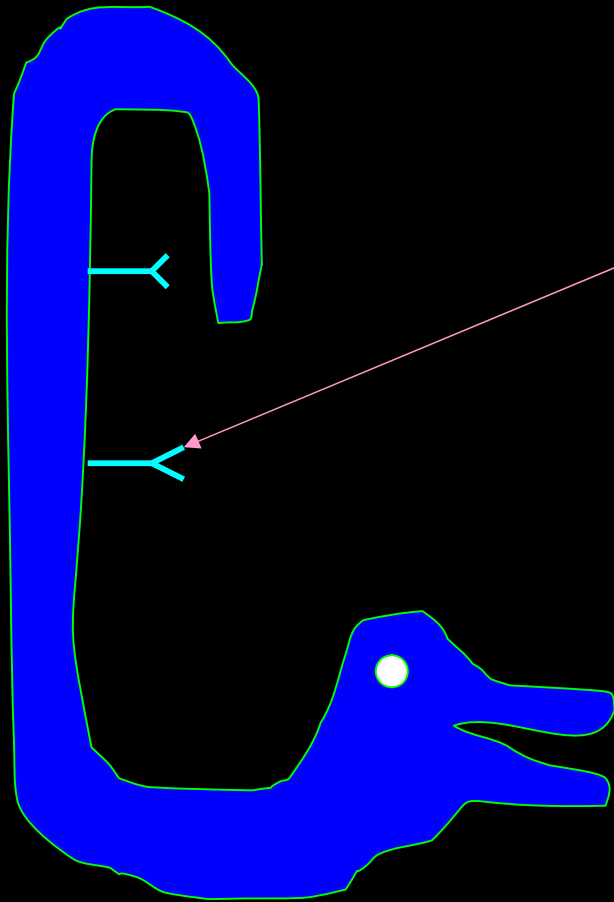
СИНТЕТИЧЕСКИЕ

- ∅ **Эпсилон-аминокапроновая кислота**
- ∅ **Амбен**
- ∅ **Транексамовая кислота**

ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

- ∅ **Апротинин (контрикал, трасилол, гордокс и др.)**

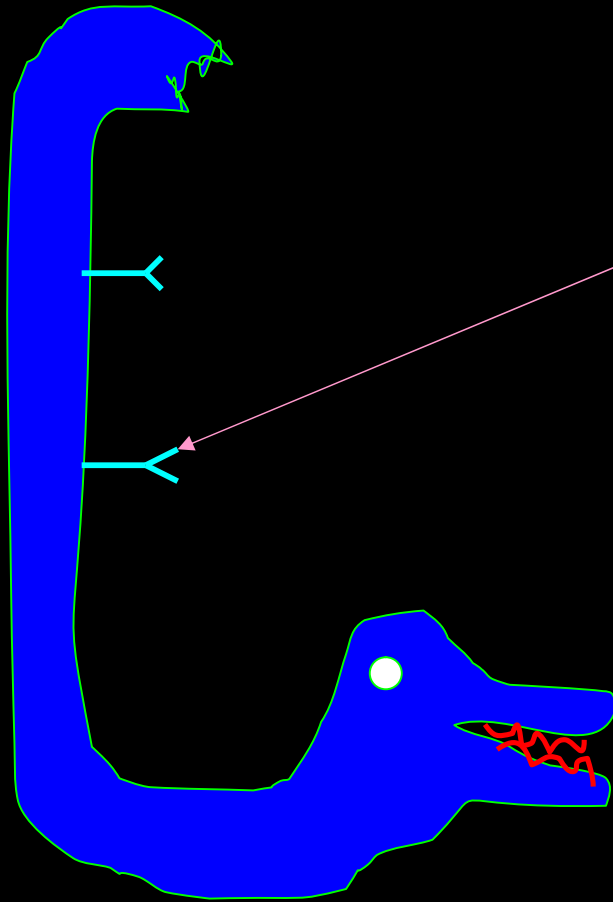
Схема механизма действия плазминогена



∅ Плазминоген

∅ Отмечается одна свободная
лизиновая связь

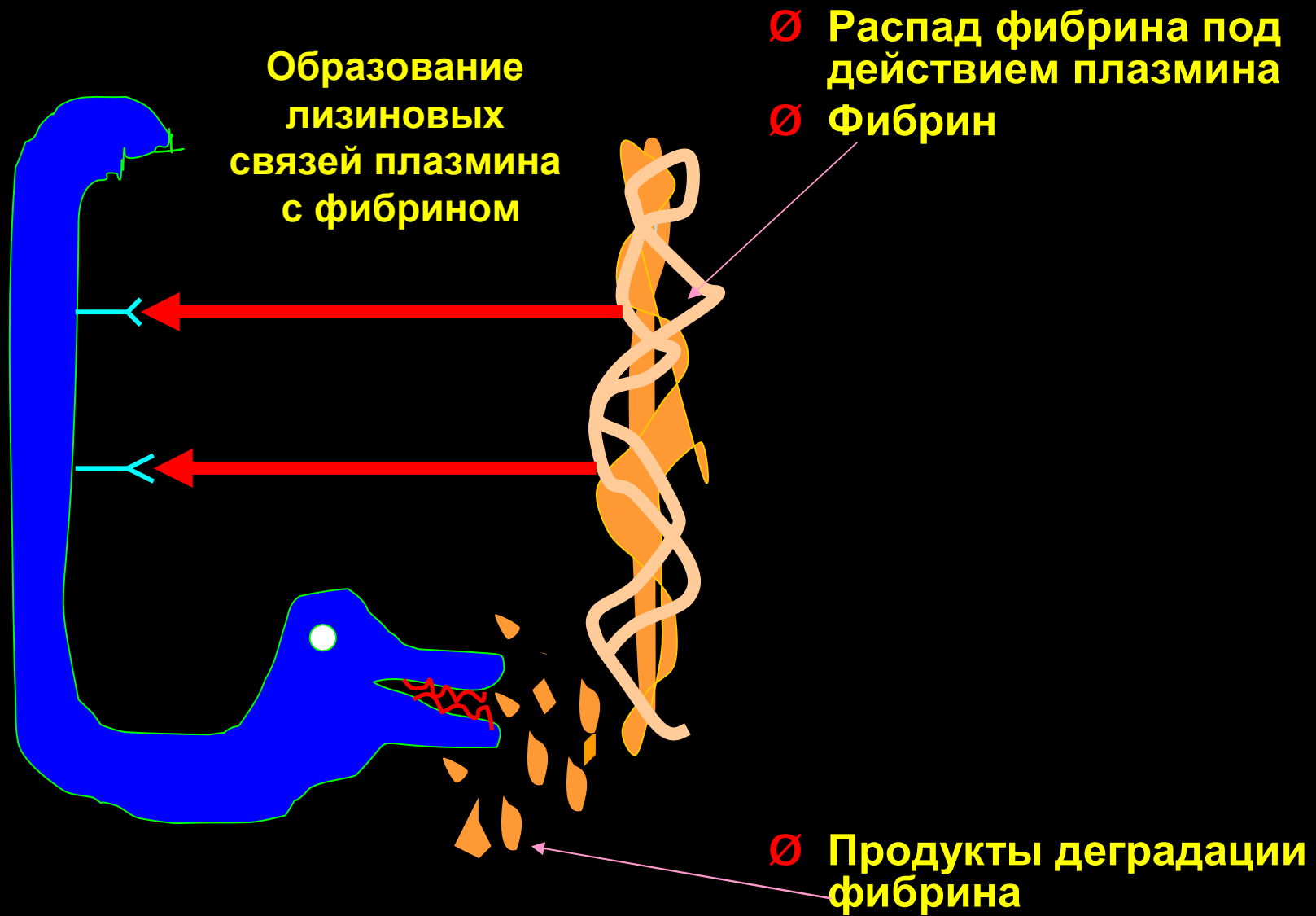
Схема механизма действия плазминогена



∅ Плазмин

∅ Отмечается две свободные лизиновые связи

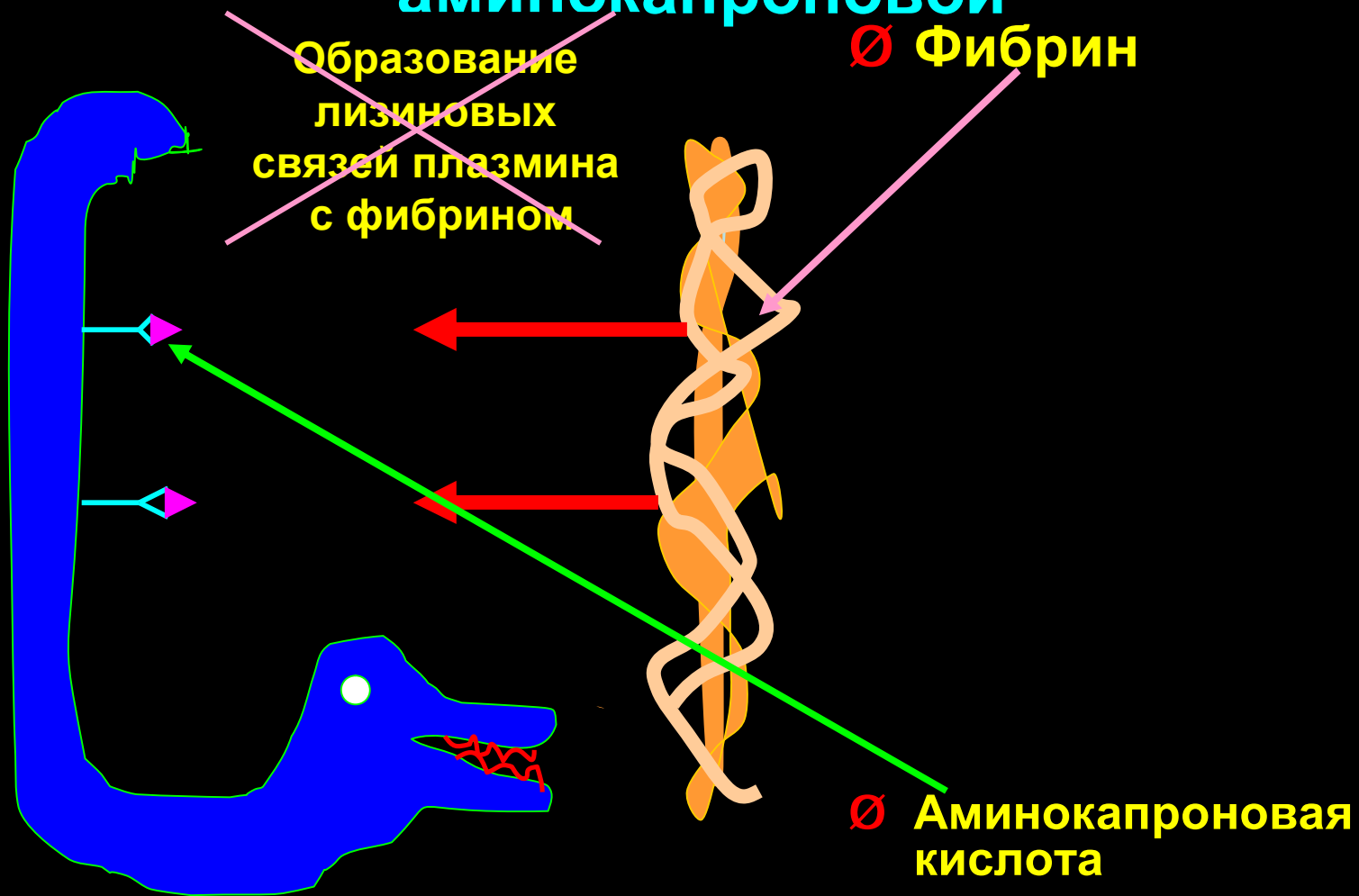
Схема механизма действия плазминогена



КИСЛОТА АМИНОКАПРОНОВАЯ

- ∅ **Взаимодействуя с участками плазминогена и плазмина, содержащими лизин, устраняет этим их активность, сохраняя молекулу фибрина и состоящий из него тромб;**
- ∅ **Обладает также способностью связываться с активатором плазминогена, делая его неактивным;**
- ∅ **Через систему фибринолиза ингибирует образование кининов, что определяет ее умеренную десенсибилизирующую и противовоспалительную активность.**
- ∅ **Обладает способностью ингибировать систему комплемента, что объясняет ее иммуносупрессивный эффект;**

Схема механизма действия кислоты аминокапроновой



КИСЛОТА АМИНОКАПРОНОВАЯ

Ø Обладает противовоспалительной активностью (ингибирует протеолитические ферменты, а также стимулирует обезвреживающую функцию печени).

КИСЛОТА АМИНОКАПРОНОВАЯ

Фармакокинетика.

- ∅ **Препарат вводят внутривенно капельно! (иначе тромбоз) или назначают внутрь, предварительно растворив порошок в сладкой воде или запивая ею.**
- ∅ **Эпсилон-аминокапроновая кислота быстро и достаточно полно (на 60% и более) всасывается из желудочно-кишечного тракта.**
- ∅ **Время сохранения терапевтической концентрации около 6 ч.**
- ∅ **Кратность назначения 4 раза в сутки.**
- ∅ **После отмены препарата действие на фибринолиз при профилактическом использовании сохраняется в течение 1- 3 дней.**

КИСЛОТА АМИНОКАПРОНОВАЯ

Применяют в клинике скорой помощи, при хирургических вмешательствах и при различных патологических состояниях, когда повышена фибринолитическая активность крови и тканей:

- 1) при и после операций на легких, простате, поджелудочной и щитовидной железах;
- 2) при преждевременной отслойке плаценты, длительной задержке в матке мертвого плода;
- 3) при гепатитах, циррозах печени, при портальной гипертензии, при использовании аппарата искусственного кровообращения;
- 4) при II и III стадиях ДВС синдрома, при язвенных, носовых, легочных кровотечениях.

КИСЛОТА АМИНОКАПРОНОВАЯ

Нежелательные эффекты:

- ∅ Аллергические реакции в виде легкого катара верхних дыхательных путей, кожной сыпи, покраснения глаз, заложенности носа;
- ∅ Диспепсические расстройства (тошнота, боль в эпигастральной области, диарея);
- ∅ При быстром внутривенном введении — головокружение, звон в ушах, ортостатические колебания артериального давления, брадикардия, аритмия;
- ∅ Тромбозы, эмболии, а при кумуляции — геморрагии,
- ∅ Редко — миопатии.

Аминометилбензойная кислота (памба, амбен, гумбикс)

- ∅ Аминометилбензойная кислота - синтетический препарат, по химической структуре похож на парааминобензойную кислоту.
- ∅ Оказывает гемостатическое действие путем конкурентного ингибирования различных киназ (плазменных, тканевых, стрептокиназ), активирующих переход плазминогена в плазмин, **тем самым прерывает процесс растворения тромба.**
- ∅ В 3-7 раз более активна, чем аминокапроновая кислота.

АМБЕН

Показания к применению те же.

∅ Назначают внутривенно,
внутримышечно и внутрь.

∅ При введении в вену действует
быстро, но кратковременно (3 часа).

Форма выпуска: ампулы по 5 мл 1%
раствора, таблетки по 0,25.

Транексамовая кислота (трансамча)

- ∅ Сходна по свойствам с эpsilon-аминокапроновой и аминометилбензойной кислотами, но ее действие более выражено.
- ∅ Ингибирует переход плазминогена в плазмин.
- ∅ Гемостатический эффект развивается через 30 мин после инъекции препарата.

Антиферментные препараты

- Ø Эти препараты (*пантрипин, ингитрил, контрикал, гордокс*) получены либо из поджелудочной и околоушной желез, либо из легких крупного рогатого скота.
- Ø Действующим началом этих препаратов является *апротинин* — полипептид основного характера.
- Ø Он образует неактивные комплексы с протеолитическими ферментами: **плазмином (фибринолизинном), трипсином, химотрипсином, калликреином, кислыми гликопротеидами и мукополисахаридами (включая гепарин).**

Антиферментные препараты

Основное действие препаратов этой группы заключается в подавлении активности протеаз плазмы крови (трипсина, плазмина, калликреина и др.)

- ∅ **Ингибирование трипсина и химотрипсина** — к первичному подавлению их активности в воспаленной поджелудочной железе и в других поврежденных органах;
- ∅ **Ингибирование плазмина** приводит к первичному подавлению фибринолиза.
- ∅ **Ингибирование гепарина** — к повышению активности свертывающей системы крови.
- ∅ Кроме того, они **подавляют образование кининов** (брадикинина в плазме крови и калликреина) в тканях, вызывающих нарушение микроциркуляции, вазодилатацию, увеличение проницаемости сосудов.

Антиферментные препараты

Фармакокинетика.

- ∅ При внутривенном введении апротинин быстро распределяется во внеклеточной жидкости, что сопровождается быстрым снижением его концентрации в плазме крови.
- ∅ **Апротинин вводят** внутривенно струйно (медленно) или капельно, **возможны** введение подкожно каждые 2—3 ч, местное применение пропитанных раствором марлевых повязок.
- ∅ Активность апротинина выражается в калликреин инактивирующих единицах (КИЕ), а также в антитрипсиновых единицах (АТрЕ).

Антиферментные препараты

Нежелательные эффекты:

∅ Аллергические реакции,

∅ Эмбриотоксическое действие.

∅ При быстром введении -

недомогание, тошнота, снижение артериального давления, спазм бронхов, нарушение мозгового кровообращения.

Антиферментные препараты

Показания к применению.

∅ Препараты назначают при повышении активности протеолитических ферментов в плазме крови или в тканях (острый и обострение хронического панкреатита, пневмония со стафилококковой деструкцией, ишемическая почка, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови II и III стадии и т.п.) и при чрезмерном образовании кининов.

Препараты, понижающие свертываемость крови

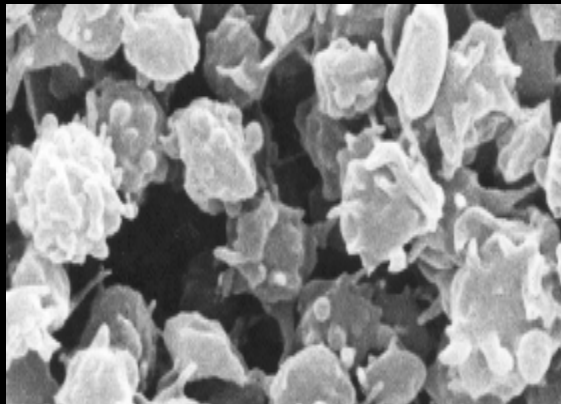
- I. АНТИТРОМБОЦИТАРНЫЕ
ПРЕПАРАТЫ (АНТИАГРЕГАНТЫ)
- II. АНТИКОАГУЛЯНТЫ
- III. ТРОМБОЛИТИКИ

Антитромботические препараты
предназначены для предупреждения или
ограничения тромбообразования, а также
разрушения образовавшегося тромба

ИСПОЛЬЗУЮТСЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ
И ЛЕЧЕНИЯ МНОГИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И
ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Артериальные тромбозы

Атеротромбоз (ОИМ, ИИ,
критическая ишемия НК),
АФС, диабет



Антиагреганты +
Антикоагулянты для
предотвращения отложений
фибрина

Венозные тромбозы

Венозный тромбоземболизм
(ТЭЛА, ТГВ), внутрисердечное
тромбообразование

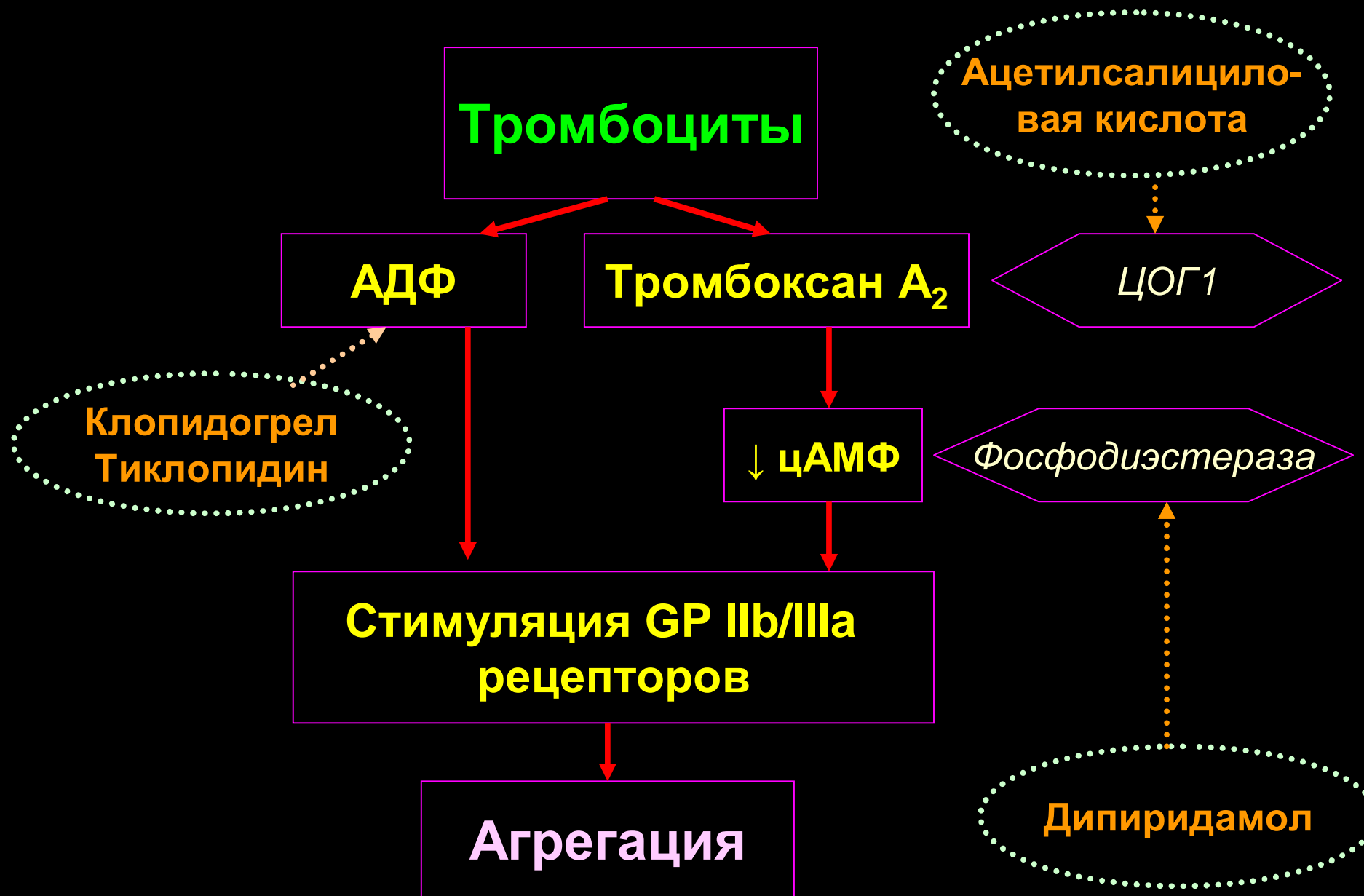


Антикоагулянты
Для купирования
фибринообразования,
профилактики эмболизации

Антиагреганты

- ∅ К антитромбоцитарным или антиагрегантным препаратам относят фармакологические агенты, воздействующие на тромбоцитарный компонент гемостаза за счет уменьшения функциональной активности тромбоцитов.
- ∅ В основном эти препараты используются для профилактики и купирования тромбозов в артериальном и микроциркуляторном русле.
- ∅ В хирургической практике применение их ограничено.
- ∅ Они могут выступать, как дополнение к антикоагулянтной терапии или самостоятельно у больных с сосудистой патологией при консервативном лечении.

Механизм действия антиагрегантов



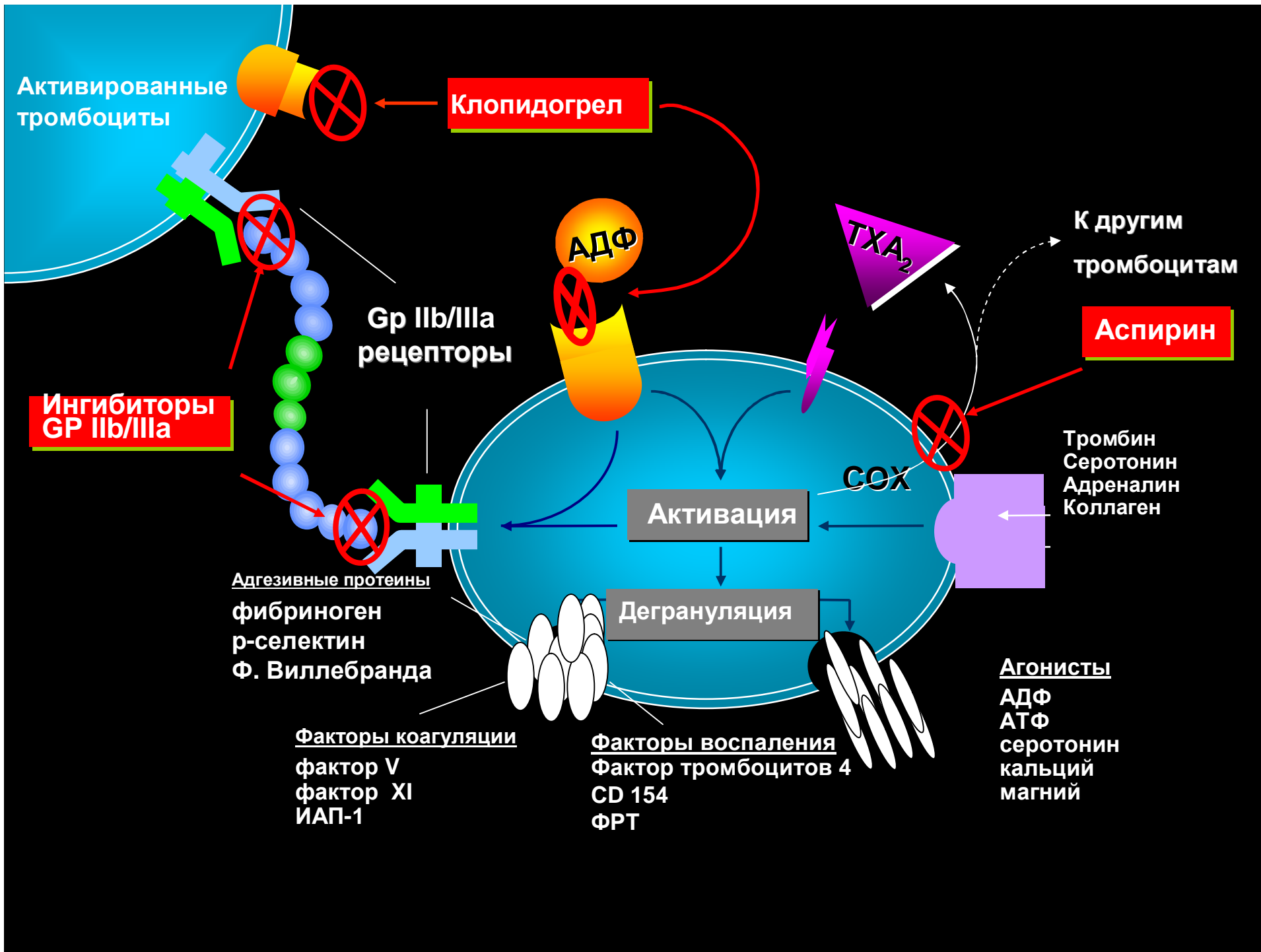
АНТИТРОМБОЦИТАРНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (АНТИАГРЕГАНТЫ)

∅ Ингибиторы метаболизма арахидоновой кислоты - ингибиторы циклооксигеназы: ацетилсалициловая кислота

∅ Блокаторы АДФ-рецепторов (тиенопиридины) - тиклопидин; клопидогрель

∅ Антагонисты IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов – абциксимаб

∅ Препараты, увеличивающие содержание цАМФ в тромбоцитах - ингибиторы ФДЭ тромбоцитов: дипиридамола, пентоксифиллин



Препараты, препятствующие агрегации (адгезии) тромбоцитов

∅ Антиагреганты:

1. Тромбоцитарные:

ацетилсалициловая кислота (АСК),
дипиридамо́л, тиклопидин,
клопидогрел, индобуфен,
пентоксифиллин.

2. Эритроцитарные: пентоксифиллин.

Ацетилсалициловая кислота (АСК)

- ∅ 1899 год – синтез АСК Goffman, начало промышленного производства аспирина концерном Bayer.
- ∅ 1967 год – описание антиагрегантных свойств АСК Weiss и Aledort.
- ∅ 70-80-е годы XX века – серия клинических исследований, подтверждающих эффективность аспирина при атеросклеротических поражениях сосудов.

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

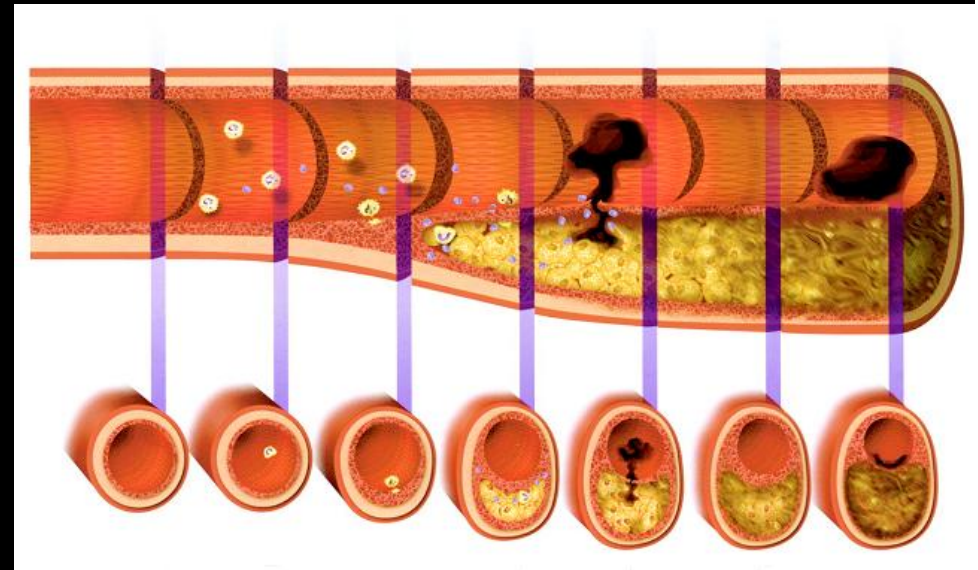
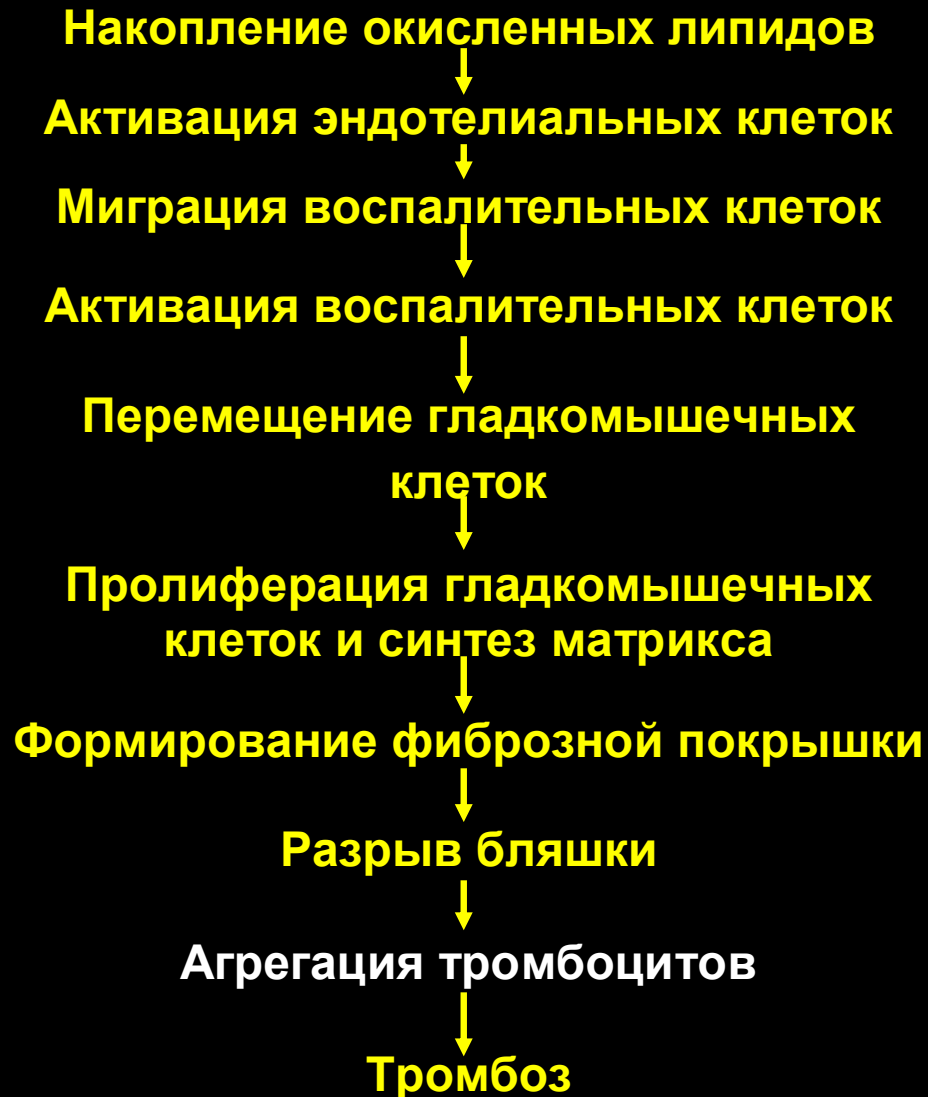
- ∅ Необходимо отметить ряд весьма важных для клиники моментов:
 1. **Предотвращение адгезии тромбоцитов происходит при использовании АСК очень малых доз.** Доза, равная 125 мг в сутки необратимо угнетает фермент ЦОГ1, активно участвующего в метаболизме арахидоновой кислоты и образовании тромбоксана A_2 . Блокада его синтеза подавляет индуцируемую им агрегацию тромбоцитов.
- ü **Большие же дозы, равные 1000 - 1500 мг АСК в сутки, могут подавить ЦОГ и в сосудистой стенке, где идет образование другого простагландина - простаглицлина I_2 . Последний предотвращает агрегацию и адгезию тромбоцитов, а также вызывает расширение сосудов.**
- ü **Таким образом, большие дозы АСК вызывают ингибицию ЦОГ и в тромбоцитах (что желательно), и в сосудистой стенке (что нежелательно).**
- ü **Последнее может спровоцировать тромбообразование.**

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

2. АСК как НПВС действует несколько часов после приема.

- ü В то же время антиагрегационный эффект длителен, пока живут тромбоциты, то есть 7 дней, так как ингибция в них ЦОГ - явление необратимое, вновь фермент пластинкой не синтезируется.
- ü Примерно через неделю восстанавливается новая популяция тромбоцитов, обладающая соответствующим запасом ЦОГ.
- ü Поэтому при приеме малых доз АСК свертываемость снижается, а кровотечений не возникает.

Атеросклеротическая бляшка – не только холестерин



АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА

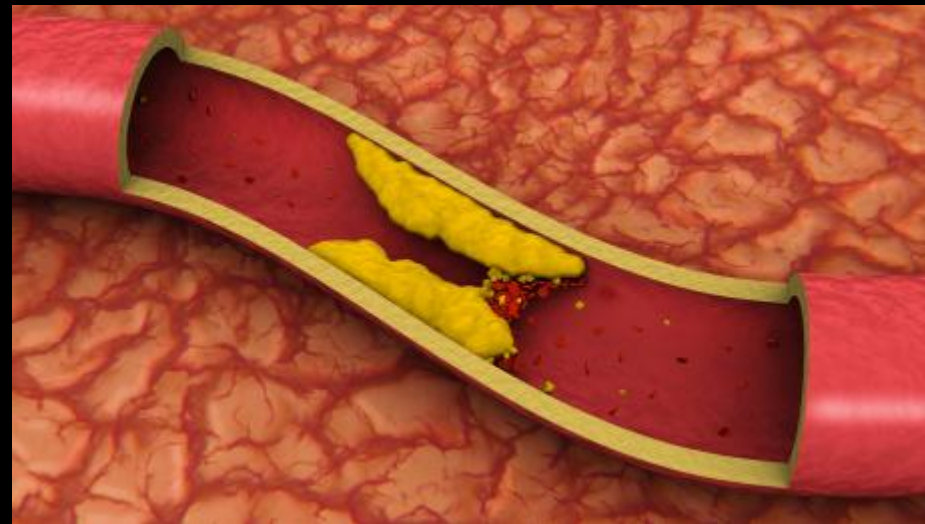
∅ Показания к применению АСК (как антиагреганта):

- 1) профилактика возникновения артериальных тромбов;
- 2) при стенокардии;
- 3) при атеросклерозе.

∅ Как антиагрегант препарат назначают по 0,125г. в сутки в течение нескольких месяцев, а иногда и лет.



Блокаторы АДФ-рецепторов (тиенопиридины)



Блокаторы АДФ-рецепторов (тиенопиридины)

∅ Необратимая блокада АДФ (P_{2g}) рецепторов на мембране тромбоцитов приводит к предотвращению активации комплекса GP IIb/IIIa-рецепторов под действием АДФ – ослаблению агрегации тромбоцитов, которые остаются невосприимчивыми к стимуляции АДФ на протяжении жизненного цикла (7 дней).

Тиклопидин (тиклид), в таб. по 0,25.

Механизм действия

- 1. Ингибитор агрегации тромбоцитов, вызываемой АДФ и большинством других индукторов (коллаген, тромбин, арахидоновая кислота, серотонин и др.).**
- 2. Уменьшается связывание фибриногена со специфическими мембранными рецепторами гликопротеиновых комплексов GP IIb/IIIa тромбоцитов.**
- 3. Тормозит также реакцию высвобождения БАВ из тромбоцитов, повышает деформируемость эритроцитов и вязкость цельной крови.**

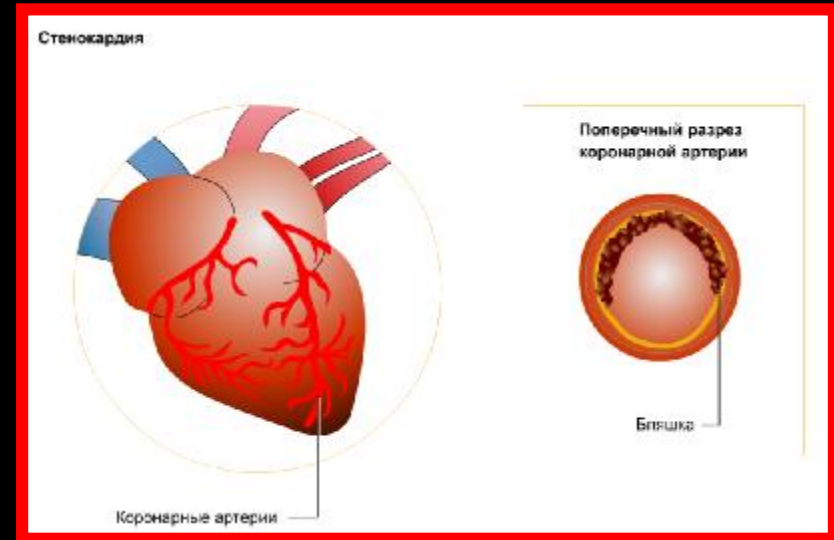
Тиклопидин

- ∅ Антиагрегантный эффект тиклопидина обычно проявляется через 24-48 ч после приема внутрь и достигает максимума через 3-5 дней.
- ∅ Значительная антиагрегантная активность тиклопидина сохраняется в течение 72 ч после отмены препарата, а индуцируемая АДФ агрегация тромбоцитов возвращается к исходным значениям через 4-8 дней после отмены препарата.

ТИКЛОПИДИН

Показания к применению:

- ∅ Вторичная профилактика тромботических осложнений у больных ИБС, ишемическим инсультом и транзиторной ишемической атакой, облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей (в качестве альтернативы ацетилсалициловой кислоте).
- ∅ Профилактика тромботических осложнений у больных ИБС при проведении коронарной ангиопластики и стентировании коронарных артерий (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой).
- ∅ В сочетании с ацетилсалициловой кислотой (для клопидогреля) у больных нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъёма и с подъёмом сегмента ST.



ТИКЛОПИДИН

Побочные эффекты:

1. Боль в желудке,
 2. диарея,
 3. сыпь,
 4. головокружение,
 5. желтуха,
 6. Самым серьезным, хотя и нечастым, осложнением терапии является развитие лейкопении и нейтропении, достигающей в отдельных случаях до агранулоцитоза. При назначении тиклопидина следует проводить систематический контроль картины крови.
- ∅ Отменяют за 10—14 дней до оперативного вмешательства, чтобы уменьшить риск кровотечения.

Клопидогрел (плавикс)

- ∅ **Механизм действия аналогичен тиклопидину.**
- ∅ **Препарат ингибирует агрегацию тромбоцитов в значительно меньших дозах, чем тиклопидин, лучше переносится больными, реже дает побочные эффекты и, что особенно важно, почти никогда не вызывает лейкопении и нейтропении.**
- ∅ **Это позволяет применять его достаточно длительно.**



Клопидогрел (плавикс)

- ∅ Он также эффективен, как и ацетилсалициловая кислота.
- ∅ Одновременное назначение клопидогреля и ацетилсалициловой кислоты более эффективно при лечении ОКС без подъема ST, чем монотерапия аспирином.
- ∅ Применение: если до поступления пациент не принимал клопидогрел, то первая доза составляет 300 мг внутрь однократно (нагрузочная доза), далее ежедневная поддерживающая доза - 75 мг один раз в сутки вне зависимости от приема пищи на протяжении от 1 до 9 мес.



Основные фармакокинетические характеристики производных тиенопиридина: клопидогреля и тиклопидина

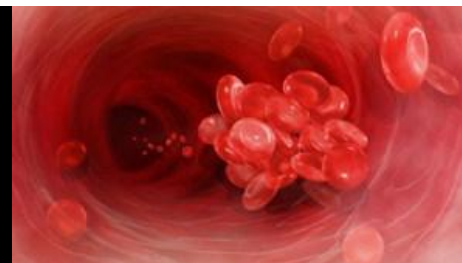
| Характеристика | Клопидогрел | Тиклопидин |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Биодоступность, % | >50 | 80-90 |
| Связывание с белками, % | 94-98 | >98 |
| Период полувыведения в плазме крови | 7-8 ч | 8-12 ч при однократном приёме 96 ч при применении в течение 14 сут |
| Начало заметного угнетения агрегации тромбоцитов | Первые 2 ч после нагрузочной дозы 300-600 мг 2-е сут при назначении в дозе 75 мг/сут | 2-е сут |
| Максимальное угнетение агрегации тромбоцитов | 2-5 ч после нагрузочной дозы 400-600 мг 3-7-е сут при применении в дозе 75 мг/сут | 3-7-е сут |

Антитромбоцитарные препараты

Ацетилсалициловая кислота, Клопидогрел

- ∅ **Длительный регулярный прием АСК** больными стенокардией, особенно перенесшими ИМ, снижает риск развития повторного ИМ в среднем на 30%.
- ∅ **Отмечена высокая эффективность** как средних (325 мг), так и малых доз (75-100 мг) АСК.
- ∅ **При невозможности по каким-либо причинам назначения АСК, можно использовать клопидогрел** как средство с доказанными эффективностью и безопасностью.

Антитромбоцитарные препараты

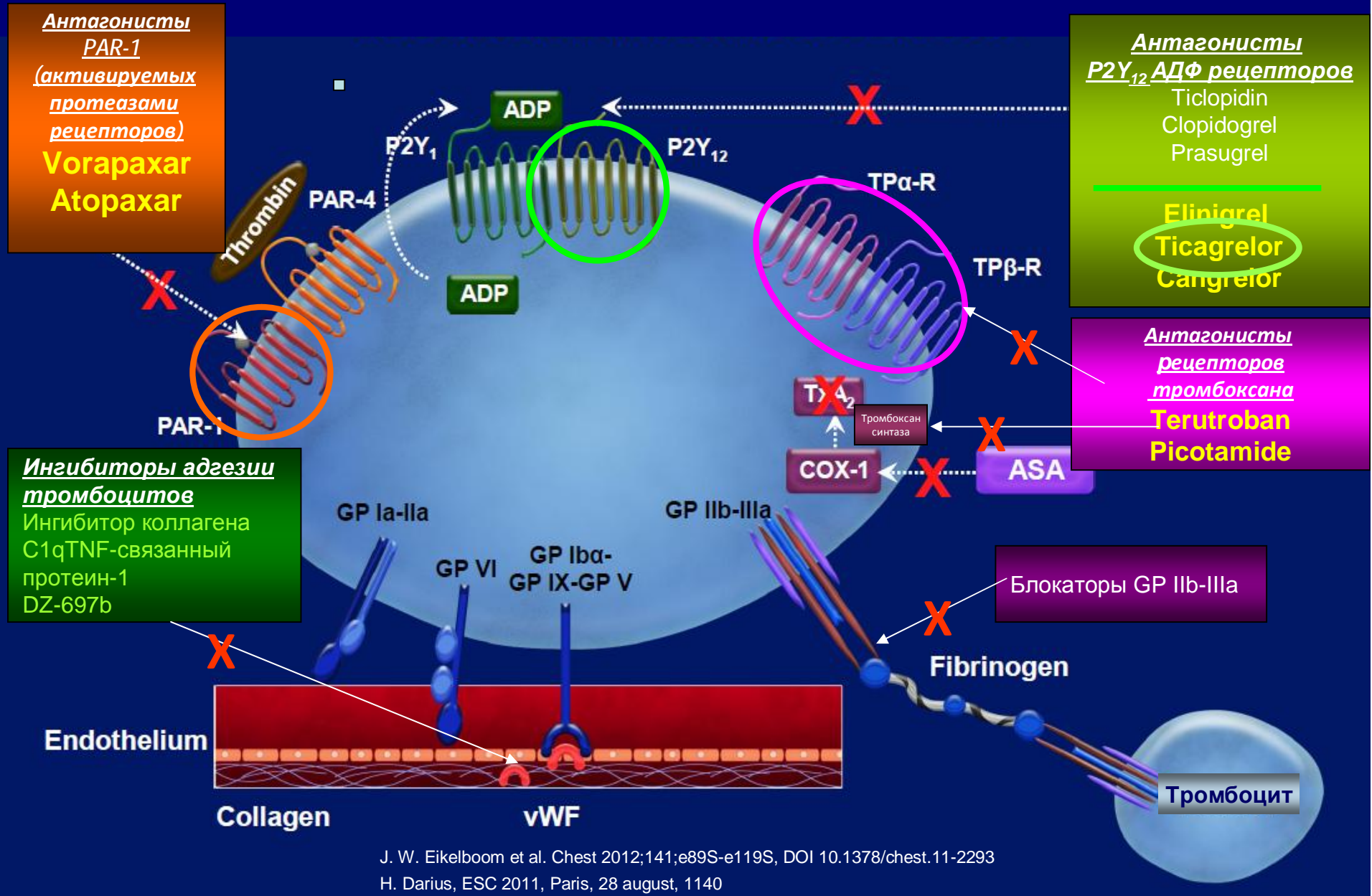


- ∅ Длительное применение антиагрегантов оправдано у всех больных, не имеющих очевидных противопоказаний к препаратам данного ряда – язвенной болезни желудка, болезней системы крови, гиперчувствительности и др.
- ∅ Профилактическое назначение ингибиторов протонного насоса или цитопротекторов, используемых обычно для лечения язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, больным, принимающим АСК в дозах 75-150 мг/сут, не рекомендуется.

Антитромбоцитарные препараты

| Действующее вещество | Препарат | Обычная дозировка |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------|
| Ацетилсалициловая кислота, в т.ч.: | Аспирин, Ацетилсалициловая кислота | 75-150 мг/сут |
| - покрытая кишечнорастворимой оболочкой | Аспирин кардио, Тромбо АСС | 75-150 мг/сут |
| - АСК + гидроксид магния | Кардиомагнил | 75-150 мг/сут |
| Клопидогрел | Плавикс | 75 мг/сут |

Рецепторы тромбоцитов и их антагонисты



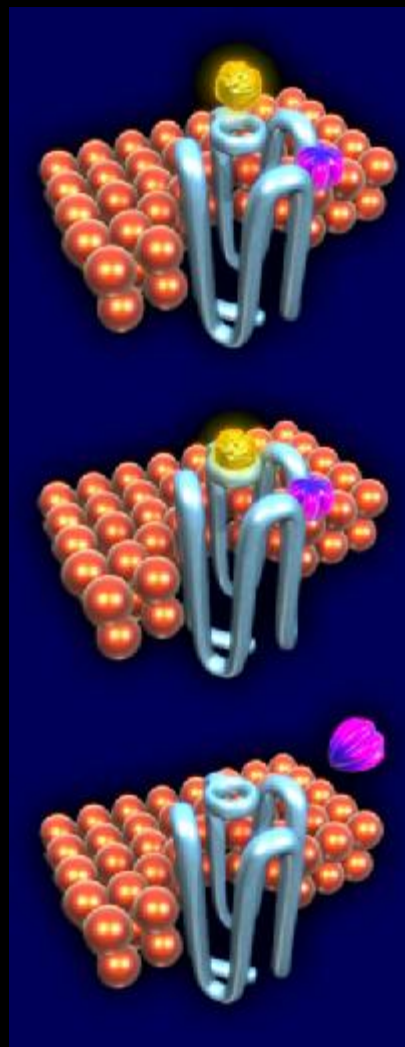
Тикагрелор (БРИЛИНТА)

- ∅ Является первым представителем нового класса химических соединений – циклопентилтриазолопиримидинов (ЦПТП), являющихся селективными антагонистами рецепторов АДФ, воздействующими на $P2Y_{12}$ -рецепторы АДФ, предотвращающий опосредованную АДФ активацию и агрегацию тромбоцитов.
- ∅ В результате возникает необратимое ингибирование активации и агрегации тромбоцитов
- ∅ Этим данный препарат отличается от тиенопиридинов, связывающихся ковалентно с областью связывания АДФ весь период жизни тромбоцита.
- ∅ Он обладает активностью при приеме внутрь, без необходимости в печеночном метаболизме.

Тикагрелор (БРИЛИНТА)

- Ø БРИЛИНТА воздействует на мишень непосредственно (не является предшественником активного соединения, и для достижения эффекта не требуется метаболическая активация)
- Ø Она непосредственно связывается с рецепторами P2Y₁₂ и обратимо взаимодействует с ними, предотвращая активацию и агрегацию тромбоцитов
- Ø Тиенопиридины, напротив, связываются ковалентно с областью связывания АДФ рецепторов P2Y₁₂, оставаясь связанными весь период жизни тромбоцита

Область
связывания АДФ

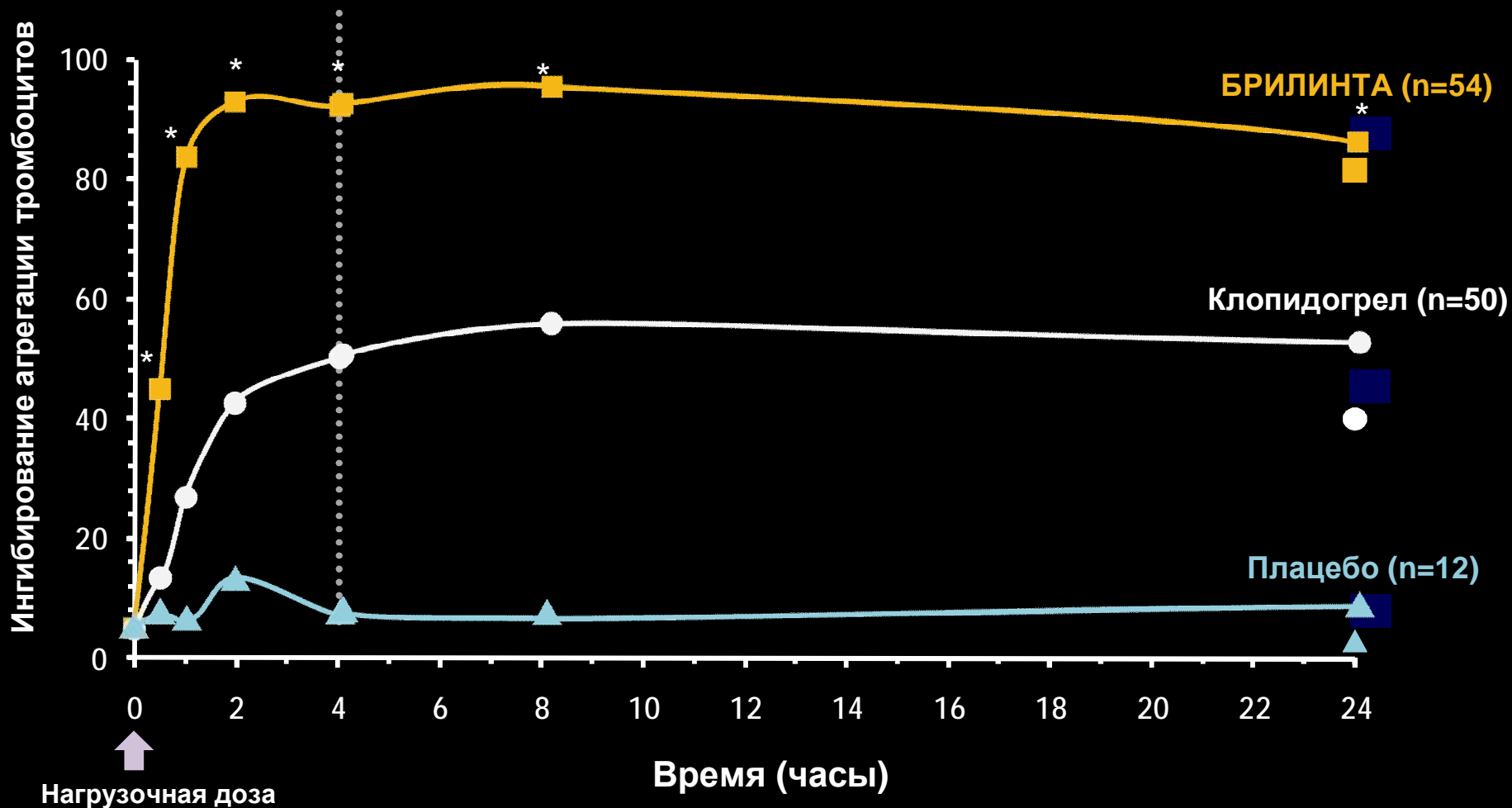


Алlostерический
центр

Тикагрелор

Рецептор P2Y₁₂
на поверхности
тромбоцита

Ингибирование агрегации тромбоцитов тромбоцитов: начало эффекта



Пациенты со стабильным течением ИБС, нагрузочная доза препарата БРИЛИНТА - 180 мг
Пациенты со стабильным течением ИБС, нагрузочная доза клопидогрела - 600 мг

*При сравнении препарата БРИЛИНТА и клопидогрела $P < 0,0001$

Тикагрелор (БРИЛИНТА)

- ∅ При применении препарата БРИЛИНТА ингибирование агрегации тромбоцитов у получающих аспирин пациентов со стабильным течением ИБС развивается быстрее, чем после приема клопидогрела
- ∅ Средний показатель ингибирования агрегации тромбоцитов после приема нагрузочной дозы препарата БРИЛИНТА в 180 мг составил около 41% через 30 минут, в то время как средний показатель ингибирования агрегации тромбоцитов после приема нагрузочной дозы клопидогрела в 600 мг через 30 минут составил 8%
- ∅ Высокая степень ингибирования агрегации тромбоцитов после приема препарата БРИЛИНТА сохранялась в течение 2-8 часов (89%)
- ∅ Получающих клопидогрел пациентов можно сразу же переводить на прием препарата БРИЛИНТА без прерывания антитромбоцитарного эффекта

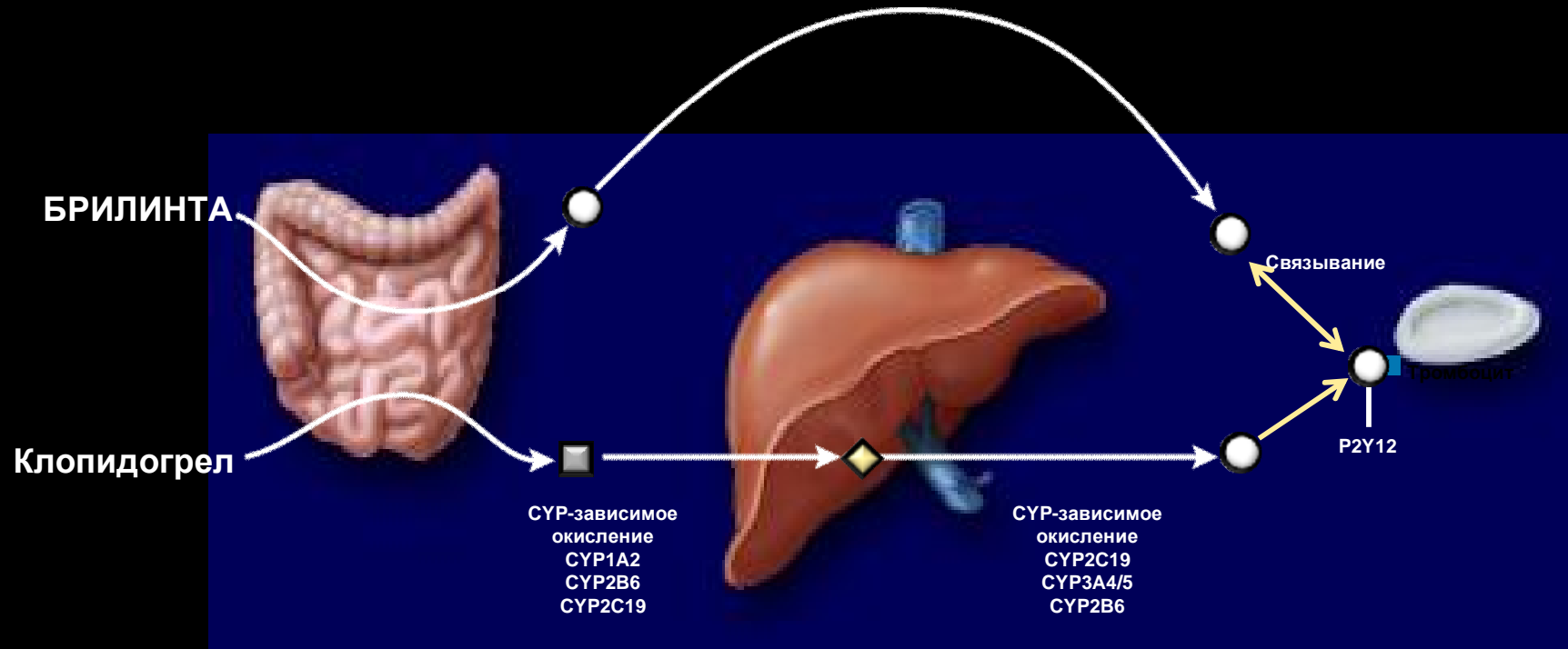
Литературные источники:

Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, et al. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSET of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET study. *Circulation*. 2009;120:2577–2585.

Инструкция по медицинскому применению препарата Брилинта

Тикагрелор (БРИЛИНТА)

БРИЛИНТА:
НЕ требуется метаболическая активация для образования активного действующего вещества



- Активное соединение
- ◆ Промежуточный метаболит
- Пролекарство

Клопидогрел:
Является пролекарством; для образования активного действующего вещества требуется метаболическое преобразование

Клиническая фармакология: тикагрелор и клопидогрел

| | Тикагрелор | Клопидогрел |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------|--------------|
| Химический класс | ЦПТП | Тиенопиридин |
| Обратимое ингибирование рецепторов P2Y12 | Да | Нет |
| Фармакодинамическая вариабельность в зависимости от генотипов CYP2C19 | Нет | Да |
| Режим приема | 2 раза в сутки | Раз в сутки |
| Среднее ингибирование агрегации тромбоцитов через 30 минут | 41% | 8% |
| Среднее ингибирование агрегации тромбоцитов через 2 часа | 89% | 38% |

ЦПТП = циклопентилтриазолопиримидин.

Gurbel PA, et al. *Circulation*. 2009;120:2577–2585.

BRILINTA Summary of Product Characteristics 2010.

PLAVIX® [package insert]. Bridgewater, NJ: Bristol-Myers Squibb/Sanofi Pharmaceuticals Partnership; 2010.

Тикагрелор (БРИЛИНТА)



Нагрузочная доза

Начало лечения: 180 мг

Две таблетки по 90 мг

Начать прием препарата БРИЛИНТА совместно с нагрузочной дозой АСК



Утром – принять одну

таблетку БРИЛИНТА в первой половине дня



Продолжать лечение по 90 мг 2 раза в сутки + АСК в дозе 75-150 мг раз в сутки



Вечером – принять одну таблетку БРИЛИНТА во второй половине дня



Принимать АСК (либо утром, либо вечером)

Поддерживающая терапия

- ❌ **Терапию препаратом БРИЛИНТА следует начать с однократного приема нагрузочной дозы в 180 мг (две таблетки по 90 мг), а далее продолжать прием по 90 мг 2 раза в сутки совместно с АСК в низких дозах**
- ❌ **Терапию препаратом БРИЛИНТА рекомендовано продолжать до 12 месяцев, за исключением тех случаев, когда возникают клинические показания к ее прекращению**
- ❌ **БРИЛИНТУ можно принимать как совместно с приемом пищи, так и без него**

Тикагрелор (БРИЛИНТА)

Показания к назначению

| Диагноз | | Стратегия лечения | | |
|---------------------------------------|----------|------------------------|-----|-----|
| Нестабильная стенокардия / ИМ без пST | ИМ с пST | Консервативное лечение | ЧКВ | АКШ |
| ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |

∅ БРИЛИНТА, применяемая одновременно с АСК, показана для профилактики атеротромботических событий у пациентов с ОКС (нестабильной стенокардией, ИМ без пST или ИМ с пST), включая больных, получавших лекарственную терапию, и пациентов, подвергнутых ЧКВ или АКШ

При наличии клинических показаний к приему препарата Брилинта, он должен использоваться с осторожностью у пациентов из следующих групп : у пациентов, получающих сопутствующую терапию препаратами, потенциально способные увеличить риск кровотечений (например, нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики) в течение 24 часов от приема препарата БРИЛИНТА

P2Y₁₂ ингибиторы

| | Клопидогрел | Тикагрелор |
|----------------------------|---------------------------------------|---------------------------|
| Класс | Тиенопиридины | Триазолопиримидины |
| Обратимость блокирования | Необратимое | Обратимое |
| Активность | Пролекарство, ограниченный метаболизм | Активное лекарство |
| Начало действия | 2 – 4 часа | 30 мин |
| Продолжительность действия | 3 -10 дней | 3 - 4 дня |

**Фармакология антагонистов
гликопротеиновых рецепторов
тромбоцитов GP IIb/IIIa**

Антагонисты гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов GP IIb/IIIa

- ∅ В отличие от тиклопидина и клопидогреля препараты этой группы являются мощными немедленно действующими ингибиторами всех видов агрегации тромбоцитов, поэтому их используют в неотложных случаях.
- ∅ Кроме того, они потенцируют и пролонгируют действие тромболитических препаратов. Этим определяются основные сферы применения указанной группы ингибиторов GP IIb/IIIa.

Абциксимаб (ReoPro)

∅ Абциксимаб (ReoPro) представляет собой Fab-фрагмент химерных моноклональных антител мыши/человека 7E₃.

Фармакодинамика.

∅ Препарат связывается с интактным гликопротеиновым рецептором GP IIb/IIIa.

∅ Ингибирует агрегацию тромбоцитов, так как предупреждает связывание фибриногена, фактора Виллебранда и других адгезивных молекул с рецепторным участком GP IIb/IIIa на активированных тромбоцитах.

Абциксимаб (ReoPro)

Фармакокинетика.

- ∅ После внутривенного болюсного введения концентрация свободного абциксимаба в плазме быстро снижается.
- ∅ Внутривенное болюсное введение препарата в дозе 250 мкг/кг с последующей непрерывной инфузией со скоростью 10 мкг/мин создает примерно постоянный уровень свободного препарата в плазме на протяжении всей инфузии.
- ∅ По окончании инфузии концентрация в плазме быстро уменьшается в течение примерно 6 ч, а затем снижается более медленно.
- ∅ Функция тромбоцитов обычно восстанавливается в течение 48 ч, хотя абциксимаб сохраняется в крови в связанном с тромбоцитами состоянии до 10 дней.

Абциксимаб (ReoPro)

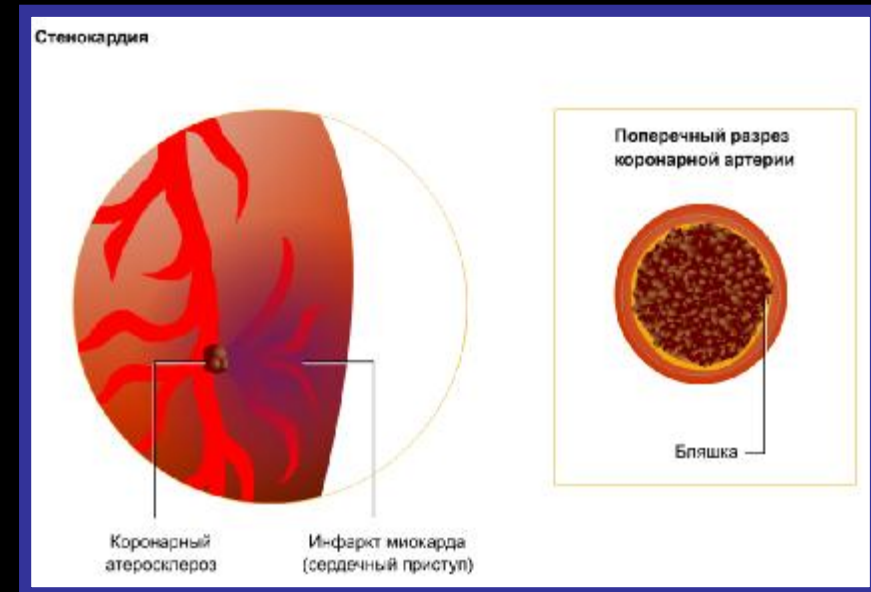
Нежелательные побочные реакции

- ∅ При применении абциксимаба возможны кровотечения различной локализации и тяжести,
- ∅ аллергические и иммунопатологические реакции,
- ∅ артериальная гипотензия,
- ∅ нарушения ритма и проводимости, тошнота, рвота.
- ∅ диарея или запор,
- ∅ миопатия, миалгия,
- ∅ инфекции мочевых путей, задержка мочи, нарушение функции почек.

Абциксимаб (ReoPro)

Показания:

- ❌ **Раннее лечение** острого коронарного синдрома без подъёма сегмента ST на ЭКГ у больных высокого риска (**особенно при повышенной активности тропонинов, депрессии сегмента ST, наличии сахарного диабета**) - эптифибатид или тирофибан (в добавление к пероральным антитромбоцитарным средствам).
- ❌ Чрескожные коронарные вмешательства (**ангиопластика (более 2 см.), стентирование**).



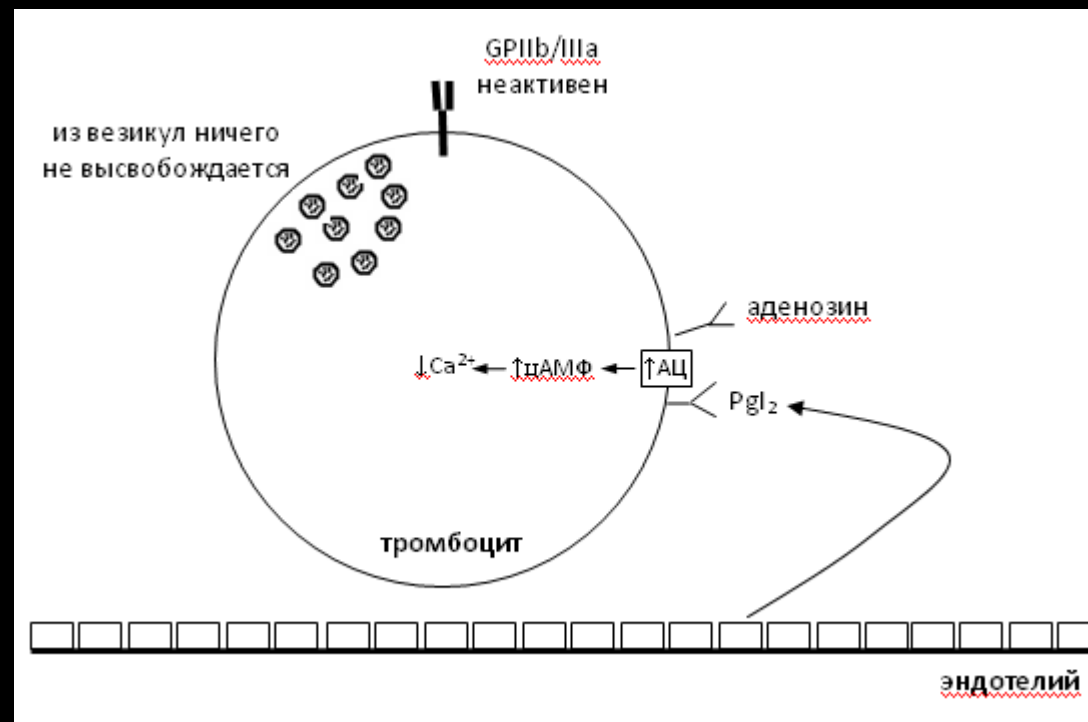
Фармакология ЛП, улучшающих микроциркуляцию крови

ДИПИРИДАМОЛ

- Ø **Конкурентный ингибитор фосфодиэстеразы и аденозиндезаминазы.**

Предотвращает агрегацию тромбоцитов за счет ограничения в них агрегирующих факторов:

- Ø **Ингибирует ФДЭ → вызывает снижение разрушения цАМФ → ↑ цАМФ → ↓ Ca²⁺ → снижается агрегация тромбоцитов;**
- Ø **Увеличивает синтез простаглицина эндотелием сосудистой стенки, это тоже препятствует адгезии тромбоцитов к эндотелию.**



ДИПИРИДАМОЛ

Фармакокинетика.

∅ **Dipyridamol**; синонимы: **курантил**, **персантил**; в таб. или драже по 0,025 и 0,075, а также в амп. по 2 мл 0,5% раствора.

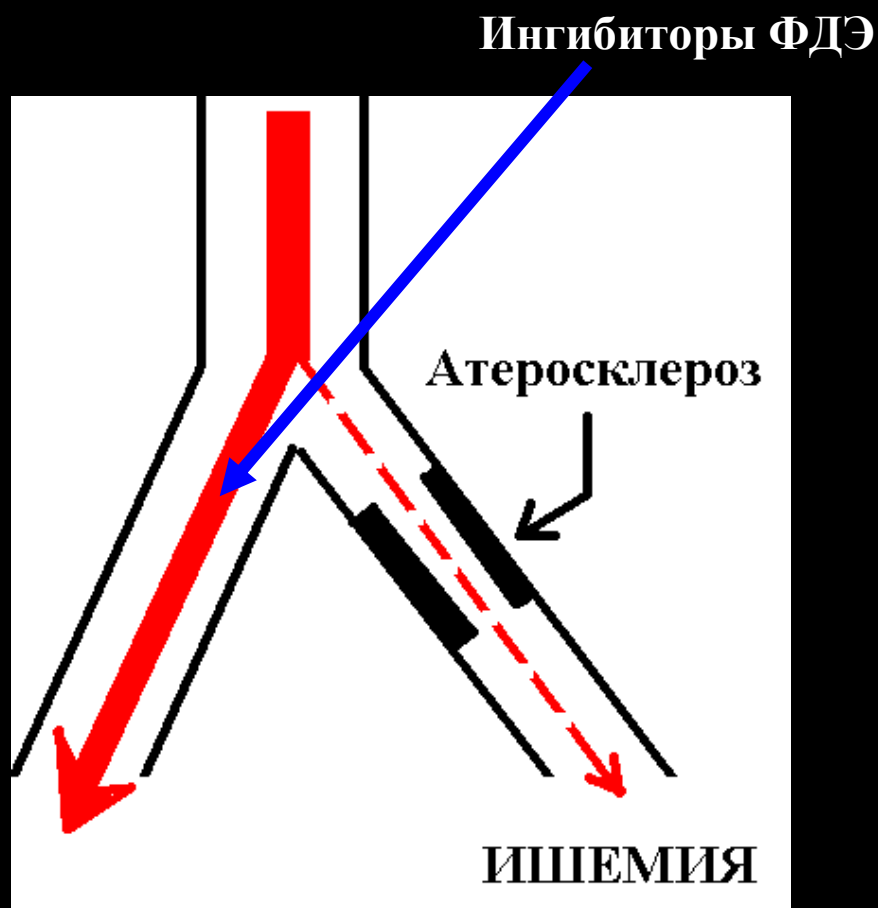
∅ **Препарат вводят внутривенно (обязательно медленно, так как существует опасность резкого снижения артериального давления) или внутримышечно, а чаще назначают внутрь за 1 ч до еды.**

ДИПИРИДАМОЛ

Побочные эффекты:

- 1. Преходящее покраснение лица, учащение пульса, снижение артериального давления.**
- 2. При тяжелом стенозирующем атеросклерозе коронарных артерий и значительном количестве коллатералей возможно развитие синдрома обкрадывания.**
- 3. Аллергические кожные высыпания;**
- 4. При попадании препарата под кожу возникает раздражение тканей.**

За счет расширения коронарных сосудов, **может происходить перераспределения кровотока в пользу не ишемизированного миокарда**



Пентоксифиллин (трентал, агапурин)

Фармакодинамика.

- 1. Блокирует фосфодиэстеразу, увеличивая содержание цАМФ в гладкомышечных клетках сосудов и в дальнейшем происходит их расширение.**
- 2. Обладает способностью блокировать аденозиновые (пуриновые) рецепторы. Под его влиянием увеличивается синтез простаглицлина и уменьшается образование тромбксана А₂ в эндотелиальных клетках, итогом является торможение агрегации тромбоцитов и эритроцитов, улучшает условия микроциркуляции крови, снижает ее вязкость.**

Пентоксифиллин (трентал, агапурин)

Фармакодинамика.

3. Активирует процессы гликолиза в эритроцитах, **в результате в них возрастает уровень:**

- дифосфоглицерата, который снижает сродство спектрина (компонента внутреннего каркаса эритроцита) к актину, что делает эритроциты более эластичными и более «мягкими» **податливыми к сдавлению, что необходимо для их прохождения по капиллярам (диаметр эритроцитов - 7 мкм, а капилляров - меньше 5 мкм).**

В большей степени кровообращение улучшается в конечностях и ЦНС.

ПЕНТОКСИФИЛЛИН

Фармакокинетика.

- Ø **Pentoxurphillinum** в драже по 0,1 и в амп. по 5 мл 2% раствора - производное диметилксантина.
- Ø Препарат вводят парентерально (внутривенно или внутриартериально капельно) или назначают внутрь после еды, не разжевывая.
- Ø Максимальный эффект наступает через 1-2 недели.

ПЕНТОКСИФИЛЛИН

Противопоказания.

- ⊘ Не следует применять пентоксифиллин при остром инфаркте миокарда, кровоизлиянии в мозг, сетчатку, при массивном кровотечении, гиперчувствительности к препарату.
- ⊘ Следует соблюдать осторожность при назначении пациентам с выраженным атеросклерозом церебральных или коронарных сосудов, особенно при сопутствующей артериальной гипертензии и нарушениях сердечного ритма, так как возможны приступы стенокардии, аритмии, артериальная гипотензия.

ПЕНТОКСИФИЛЛИН

НЛР.

- ∅ Увеличивая желудочную секрецию, препарат может вызвать диспепсические расстройства.
- ∅ Большие дозы способствуют возникновению или усилению кровотечений у больных с предрасположенностью к ним.
- ∅ Введение пентоксифиллина пожилым больным и больным с сердечной недостаточностью без предшествующей компенсации может способствовать декомпенсации состояния.
- ∅ При внутривенном введении возможны общая слабость, головокружение, чувство давления и прилива к голове, потливость, тошнота, рвота, чувство жара в конечностях.
- ∅ Кратковременная, не резко выраженная гиперемия кожных покровов лица, туловища иногда с кожным зудом обычно не связана с гиперчувствительностью и объясняется действием пентоксифиллина на сосуды кожи.

ПЕНТОКСИФИЛЛИН

Показания к применению:

1) при нарушениях периферического кровообращения:

- болезнь Рейно;
- диабетические ангиопатии;
- сосудистая патология глаза;

2) при нарушениях мозгового кровообращения;

3) при циркуляторном шоке.

Антитромботические препараты

Антитромботические препараты

Первичный гемостаз

- **Антиагреганты**

- ✓ АСК (аспирин)
- ✓ Клопидогрел
- ✓ Абциксимаб
- ✓ Дипиридамол

Вторичный гемостаз

- **Парентеральные антикоагулянты**
 - ✓ Гепарин, НМГ
- **Ингибиторы Ха**
 - ✓ Фондапаринукс
 - ✓ Ривароксабан
- **Ингибиторы тромбина**
 - ✓ Лепирудин,
 - ✓ Мелагатран
- **Антагонисты витамина К**
 - ✓ Варфарин

Хронология появления антикоагулянтов



АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Ø ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ;

Ø НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ.

АНТИКОАГУЛЯНТЫ: ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Нефракционированные гепарины

∅ Гепарина натриевая соль

Низкомолекулярные гепарины

∅ Надропарин (Фраксипарин)

∅ Эноксапарин (Клексан)

∅ Далтепарин (Фрагмин)

Антикоагулянты прямого действия

- ∅ Антикоагулянты прямого действия — антитромботические препараты, непосредственно влияющие на активность циркулирующих в крови факторов свертывания.
- ∅ По основному механизму антитромботического действия все прямые антикоагулянты можно рассматривать как ингибиторы тромбина.

Нефракционированные гепарины

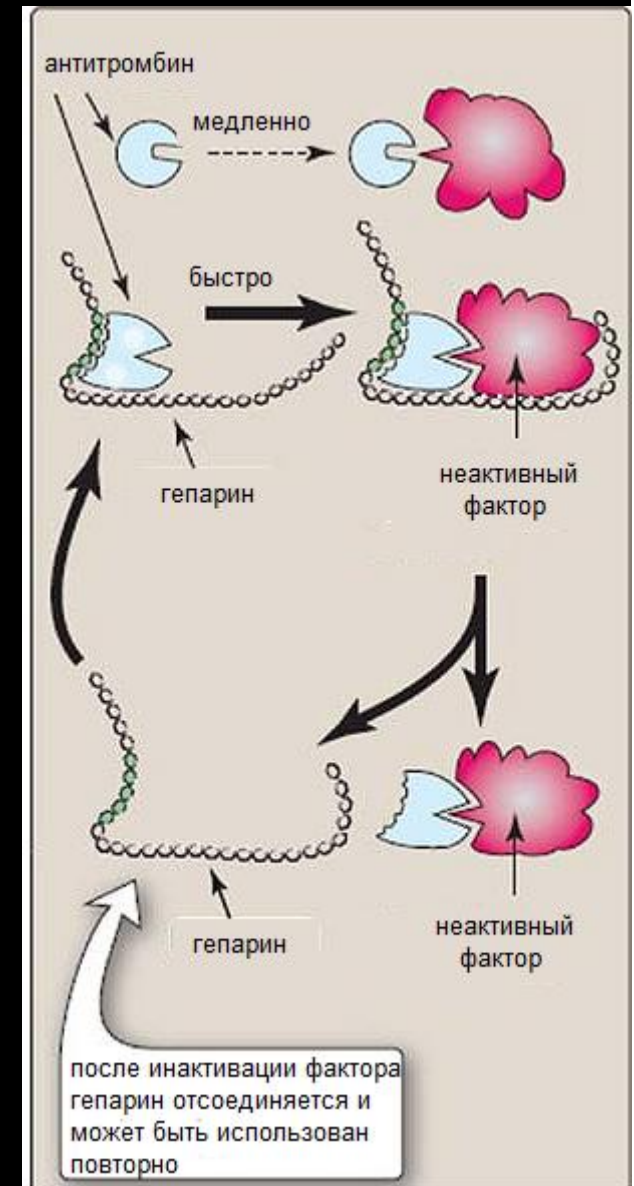
- Ø Гепарин - объединенное название для группы линейных анионных полиэлектролитов, отличающихся числом остатков серной кислоты.
- Ø ГЕПАРИН- типичный представитель антикоагулянтов прямого действия.
- Ø Существуют высоко - и низкомолекулярные гепарины.

ГЕПАРИН

- ∅ Выделен в 1916 году (J. MacLean) из печени, в связи с чем и получил свое название.
- ∅ ЛС получают из легких и печени крупного рогатого скота (гепарин натриевая соль) и свиней (гепарин кальциевая соль или кальципарин).
- ∅ По химической природе является полисахаридом с молекулярной массой около 16000 дальтон.
- ∅ Heparinum; во флак. по 5 мл, содержащих 5000, 10000 и 20000 ЕД в 1 мл - естественный противосвертывающий фактор, вырабатываемый мастоцитами.

Механизм действия гепарина

- 1. Гепарин связывается с антитромбином III и образует комплекс, в результате активируется антитромбин, который инактивирует тромбин (фактор IIa).**
- 2. Ингибирование протромбиназы (фактор Ха) в основном проявляется антитромботическим действием.**
- 3. Гепарин накапливается на поверхности эндотелиальных клеток и клеток крови, создавая на их мембранах концентрацию в 100 раз больше, чем в плазме крови. Этим он придает отрицательный заряд поверхности эндотелия и тромбоцитов, препятствуя их адгезии и агрегации, а также освобождению из них агрегирующих факторов.**



Механизм действия гепарина

- 4. Гепарин повышает активность фибринолитической системы за счет образования комплекса с антиплазмином.**
- 5. Ингибируя медиаторы воспаления (гистамин, серотонин, калликреин), гепарин оказывает слабое противовоспалительное действие.**

ГЕПАРИН

Фармакокинетика.

- ∅ **Антикоагулянтное действие при однократном в/в введении** развивается через несколько минут и продолжается до 4-5 часов.
- ∅ **При п/к введении действие** начинается через 20-30 мин и продолжается 12 часов **и больше в зависимости от дозы.**
- ∅ **После ингаляции — максимум эффекта** через 18-20 ч.
- ∅ **Внутривенно препарат назначают 4-6 раз в сутки, подкожно — 2-3 (иногда до 6) раз в сутки.**

ФАРМАКОКИНЕТИКА ГЕПАРИНА

- ∅ С белками плазмы крови связывается до 95% гепарина.
- ∅ Не покидает сосудистое русло из-за сильной связи с белками плазмы крови.
- ∅ Не проникает через плаценту.
- ∅ Метаболизируется в печени с участием гепариназы.
- ∅ Выделяется с мочой, преимущественно в виде неактивных метаболитов. Период полувыведения колеблется в пределах от 23 мин до 5 часов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ НЕФРАКЦИОНИРОВАННОГО ГЕПАРИНА

- G** лечение острого коронарного синдрома
- G** профилактика и лечение венозных тромбозов, эмболии легочной артерии
- G** профилактика эмболии у больных мерцательной аритмией
- G** профилактика реокклюзии после тромболитической терапии
- G** профилактика и лечение артериальных тромбозов и тромбоемболий при заболеваниях периферических артерий
- G** лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания
- G** профилактика непроходимости сосудистых катетеров
- G** создание искусственной гемофилии при экстракорпоральном кровообращении и эфферентной терапии

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ НЕФРАКЦИОНИРОВАННОГО ГЕПАРИНА

1. Введение осуществляется под контролем АЧТВ с тем, чтобы через 6 часов после начала введения оно в 1,5-2,5 раза превышало контрольный (нормальный) показатель для лаборатории конкретного лечебного учреждения и затем стойко удерживалось на этом "терапевтическом" уровне.
2. Начальная доза: болюс 60-80 Ед/кг (но не более 5000 ЕД), затем инфузия 12-18 Ед/кг/час (но не более 1250 Ед/час или 30000 ЕД за сутки) и определение АЧТВ через 6 ч, по данным которого производится коррекция скорости инфузии препарата.

Hirsh J. et al. The Six (2000) ACCP Guidelines for Antithrombotic Therapy for Prevention and Treatment of Thrombosis // Chest. – 2001. – Vol.119. - №1 (Suppl).-P.1S-2S.

Регулирование и подбор дозы нефракционированного гепарина (по Hirsh J. et al. Guide to anticoagulant therapy: Heparin. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association // Circulation. – 2001. – Vol. 103.- № 19. - P. 2994-3018.)

∅ не следует превышать дозы 5000 ЕД при болюсном введении и 250 ЕД/час при внутривенной инфузии

∅ не рекомендуется использовать с целью контроля гепаринотерапии определение времени свертываемости крови

Номограммы введения нефракционированного гепарина с использованием относительных и абсолютных значений АЧТВ

**(Оганов Р.Г. и соавт. Рекомендации по лечению
острого коронарного синдрома без стойкого
подъема сегмента ST на ЭКГ // Кардиология. -
2001.- № 10. - С. 1-23.)**

**(Hirsh J. et al. The Six (2000) ACCP Guidelines for
Antithrombotic Therapy for Prevention and
Treatment of Thrombosis // Chest. – 2001. – Vol.119.
- № 1 (Suppl).- P.1S-2S.)**

| | |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Начальная доза | 80 Ед/кг болюс, затем 18 Ед/кг/час инфузия |
| АЧТВ < 1,2 контрольной величины | 80 Ед/кг болюс и увеличить скорость инфузии на 4 Ед/кг/час |
| АЧТВ от 1,2 до 1,5 контрольной величины | 40 ед/кг болюс и увеличить скорость инфузии на 2 Ед/кг/час |
| АЧТВ от 1,5 до 2,3 контрольной величины | Без изменений |
| АЧТВ от 2,3 до 3,0 контрольной величины | Уменьшить скорость инфузии на 2 Ед/кг/час |
| АЧТВ > 3,0 контрольной величины | Прекратить инфузию на 1 час, затем продолжить его, уменьшив скорость введения на 3 Ед/кг/час |

Начальная доза 5000 ЕД в/в струйно (болюс), затем постоянная в/в инфузия, начальная скорость введения из расчета 30000 ЕД за 24 часа (концентрация 40 ЕД/мл *). Первое определение АЧТВ - через 6 часов после болюса с последующей коррекцией скорости введения в соответствии с номограммой

| АЧТВ (сек) | ПОВТОРИТЬ БОЛЮС (ЕД) | ПРЕКРАТИТЬ ИНФУЗИЮ | ИЗМЕНИТЬ СКОРОСТЬ ИНФУЗИИ (ДОЗУ), МЛ/ЧАС* | ВРЕМЯ СЛЕДУЮЩЕГО ИЗМЕРЕНИЯ АЧТВ |
|------------|----------------------|--------------------|-------------------------------------------|---------------------------------|
| < 50 | 5000 | 0 | + 3 (+ 120) | 6 час |
| 50-59 | 0 | 0 | + 3 (+ 120) | 6 час |
| 60-65 | 0 | 0 | 0 (0) | 24 часа |
| 86-95 | 0 | 0 | - 2 (- 80) | 24 часа |
| 96-120 | 0 | 30 | - 2 (- 80) | 6 час |
| > 120 | 0 | 60 | - 4 (- 160) | 6 час |

Нежелательные эффекты гепарина

Геморрагии могут быть следствием передозировки или повышенной чувствительности к гепарину.

∅ Для устранения чрезмерного эффекта гепарина используют его антагонист - основной белок - **протамина сульфат** или хлорид, вводимый внутривенно медленно (5000 протаминовых единиц в течение 10 минут максимально).

Нежелательные эффекты гепарина

- ∅ Диспепсические расстройства (тошнота, рвота, анорексия, диарея).
- ∅ Аллергические реакции (крапивница, кожный зуд, миалгии, артралгии).
- ∅ Остеопороз и кальцификация мягких тканей.
 - Клинические признаки остеопороза могут появиться при длительном применении гепарина через 6 мес и позднее от начала лечения и выражаться в снижении массы тела, болях в спине и пояснице, склонности к переломам.
 - Остеопороз является результатом связывания кальция гепарином и жирными кислотами, которые образуются под влиянием липопротеиновой липазы и активации паратгормона.
- ∅ Локальная (реже генерализованная) алопеция и/или побеление волос.
- ∅ Ретромбозы возникают при неправильной (слишком быстрой или преждевременной) отмене гепарина. Целесообразно отменять гепарин на фоне непрямых антикоагулянтов (неодикумарина и т.п.), постепенно уменьшая дозу и увеличивая промежутки между введениями.

Нежелательные эффекты гепарина

Тромбоцитопении.

- Ø Различают 2 типа тромбоцитопений, вызываемых введением гепарина.
- Ø Впервые случаи парадоксальных тромбозов при лечении гепарином описали в 1957 году сосудистые хирурги Вейсманн (Weismann) и Тобин (Tobin).
- Ø В 1969 году Natelson сообщил о возникновении тромбоцитопении при этом явлении (до этого времени уровень тромбоцитов в крови рутинно не определяли).
- Ø В 1973 году Д. Сильвер (Donald Silver) и соавторы удостоуверили тромбоцитопению как основное звено ГИТ и предположили возможный иммунный характер.

Нежелательные эффекты гепарина

*Гепарин индуцированная
тромбоцитопения (ГИТ-I).*

∅ Так, на 2- 4-й день лечения препаратом, может возникнуть транзиторная умеренная тромбоцитопения (более $100 \times 10^9/\text{л}$), исчезающая несмотря на продолжающееся его введение. Причина этого варианта тромбоцитопений неизвестна.

Нежелательные эффекты гепарина

Гепарин индуцированная тромбоцитопения (ГИТ-II).

- ∅ На 6-12-й день — может появиться тромбоцитопения 2-го типа, которая представляет большую опасность для жизни.
- ∅ Ее механизм связан с образованием антител (иммуноглобулинов G и M), вызывающих агрегацию тромбоцитов с освобождением из них агрегирующих факторов (аденозиндифосфата, тромбоксана A_2 , серотонина и других).
- ∅ Возникает гепарининдуцированный тромбоз.



Сравнительная характеристика ГИТ 1 и 2 типов.

| Характеристика | ГИТ 1 тип | ГИТ 2 тип |
|----------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Механизм | Неиммунный | Иммунный |
| Количество Тр | $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ / $\geq 50\%$ от исходного уровня | $\leq 100 \times 10^9/\text{л}$ / $\leq 50\%$ от исходного уровня |
| Манифестация | В течение первых 4 дней | В течение 5—14 дней |
| Тромбозы | Редко | Часто |
| Лечение | Отмена гепарина | Назначение альтернативных антикоагулянтов |

Бальная оценка вероятности ГИТ 2 типа

| Признак | 2 балла | 1 балл | 0 баллов |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Тромбоцитопения | Падение Тр более 50% или $Тр \geq 20,000$ | Падение Тр на 30-50% или $Тр \geq 10,000$ | Падение Тр менее 30% или $Тр \leq 10,000$ |
| Время манифестации | 5-10 сутки или 1 первые сутки (с анамнезом инфузии гепарина за последние 30 дней) | ≥ 10 сутки или ≥ 1 дня (с анамнезом инфузии гепарина за последние 30 дней) | ≤ 4 дней без анамнеза инфузии гепарина |
| Тромбоз или др. осложнения | Доказанный тромбоз, некроз кожи, или системная реакция после болюса гепарина | Тромбоз | Отсутствие доказанного тромбоза |
| Другие причины тромбоцитопении | Нет | Возможны | Есть |

6-8 высокий риск, 4-5 средний риск, менее 3 недостоверный риск

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ГЕПАРИНА

- N** геморрагический синдром любой этиологии
- N** неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия
- N** язвенная болезнь или опухоль желудочно-кишечного тракта с высоким риском развития кровотечения
- N** инфекционный эндокардит
- N** ретиноангиопатия
- N** тромбоцитопения (менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$)
- N** заболевания, сопровождающиеся нарушениями процессов свертывания крови
- N** гиперчувствительность к гепарину

ГЕПАРИН

Rp: Heparini 5ml (a' 5000 ЕД-1ml)

D. t. d. N 5

**S. По 5000 ЕД п/к через каждые
6 часов**

Протамина сульфат

- Ø Основным антагонистом антикоагулянтов прямого действия является протамина сульфат — препарат белкового происхождения, содержащий аргинин, аланин, серин и другие аминокислоты.
- Ø Протамина сульфат нейтрализует действие гепаринов в результате образования с ними неактивных комплексов.
- Ø Препарат вводят внутривенно медленно не более 50 мг.

Нежелательные эффекты гепарина

∅ Для ликвидации геморрагических осложнений (геморрагий) в вену вводят антидоты гепарина (протамина сульфат в виде 5% раствора; 1 мг протамина сульфата нейтрализует 85-100 ЕД гепарина; вводить медленно).

ОСНОВНЫЕ НЕДОСТАТКИ НЕФРАКЦИОНИРОВАННОГО ГЕПАРИНА

1. Необходимость индивидуального подбора дозы под контролем АЧТВ и связанные с этим практические сложности
2. Необходимость длительного (несколько суток) внутривенного введения
3. «Реактивация» гиперкоагуляции после прекращения инфузии
4. Возможность развития иммунной тромбоцитопении с парадоксальным повышением опасности тромбозов

Низкомолекулярные гепарины (НМГ)

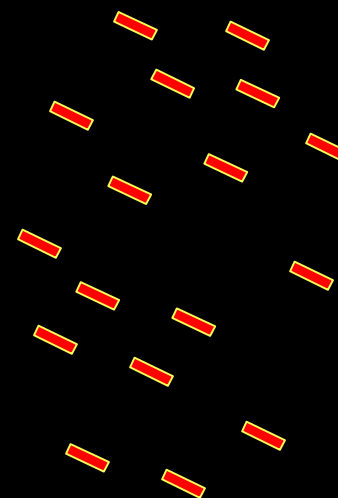
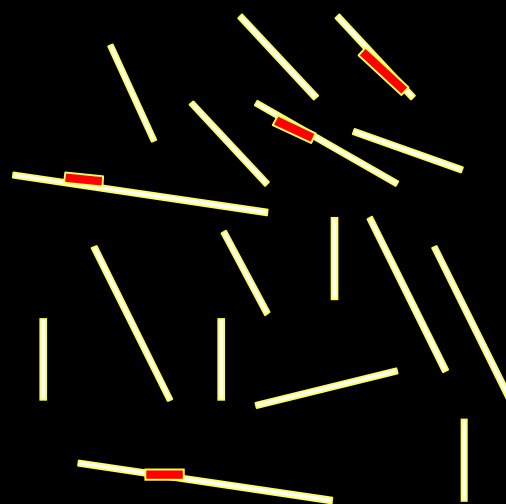
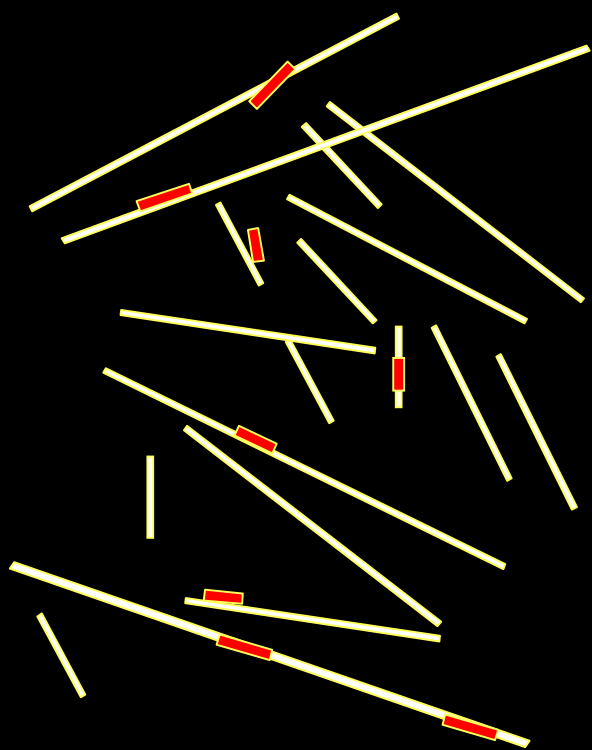
Ø Получают путем деполимеризации обычного гепарина, в них преобладают фракции с молекулярной массой менее 5400 Д и почти полностью отсутствуют крупномолекулярные компоненты (более 12 000 Д), преобладающие в обычном гепарине.



Нефракционированный гепарин

Низкомолекулярные гепарины

Синтетический пентасахарид



 участок, связывающий антитромбин III

Основные типы низкомолекулярного гепарина

∅ Получают путем деполимеризации обычного гепарина, в них преобладают фракции с молекулярной массой менее 5400 Д и почти полностью отсутствуют крупномолекулярные компоненты (более 12 000 Д), преобладающие в обычном гепарине.

| Препарат | Средняя молекулярная масса |
|--------------------------|----------------------------|
| Ардепарин (Normiflo) | 6000 |
| Дельтепарин (Fragmin) | 6000 |
| Эноксапарин (Clexan) | 4200 |
| Надропарин (Fraxiparine) | 4500 |
| Ревипарин (Clivarine) | 4000 |
| Тинзапарин (Innohep) | 4500 |

Внутренний путь

Повреждение тканей




ГЕПАРИН
+
антитромбин III


X

~~Xa~~

X

II (протромбин)

~~IIa (тромбин)~~

I (фибриноген)

Фибрин



Тромб

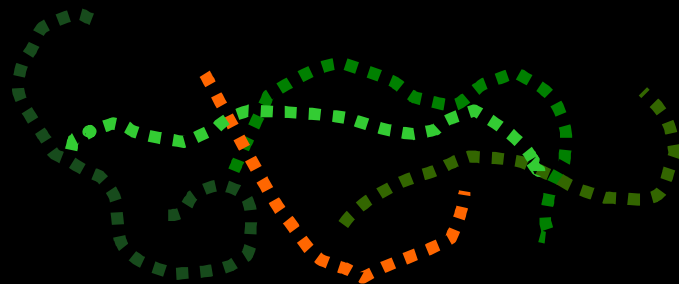
Низкомолекулярные гепарины (НМГ)

∅ НМГ ингибируют преимущественно фактор Ха (анти-Ха-активность), а не тромбин (анти-IIa-активность).

Особенности избирательного действия гепарина в зависимости от размера молекулы

Нефракционированные гепарины

Высокий процент гепарина с длинной цепью



Ингибирование
Xa

=

Ингибирование
IIa



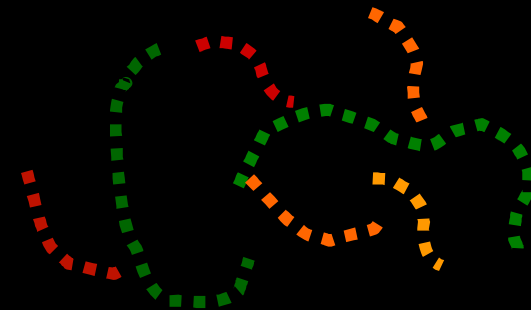
Антитромботический эффект



Геморрагический эффект

Низкомолекулярные гепарины

Высокий процент гепарина с короткой цепью



Ингибирование
Xa

>>>

Ингибирование
IIa



Улучшенный антитромботический эффект?



Снижение геморрагического эффекта?

Биологические свойства НМГ по сравнению с НФГ

| Мишень связывания | Биологический эффект | Клиническое значение |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Тромбин | Снижение анти-II а активности по сравнению с анти-X а | НЕИЗВЕСТНО |
| Белки плазмы | Более предсказуемый антикоагулянтный ответ | Лабораторный мониторинг необязателен |
| Макрофаги | | Увеличение периода полувыведения – введение 1 раз в день |
| Тромбоциты и тромбоцитарный фактор 4 | Снижение образования ГИТ - антител | Снижение риска ГИТ |
| Остеобласты | Снижение активации остеокластов | Снижение риска остеопении |

НАДРОПАРИН (ФРАКСИПАРИН)

Форма выпуска:

Ø водный раствор для инъекций (2500 ЕД в 1 мл) в готовых к использованию шприцах по 0,3, 0,6, 1,0 мл.

Фармакокинетика:

Ø При подкожном введении биодоступность составляет 98%.

Ø Период полувыведения около 3,5 часов.

Ø После п/к введения пик действия наблюдается через 3, а длительность эффекта составляет около 24 часов.

ЭНОКСАПАРИН (КЛЕКСАН)

Форма выпуска:

Ø водный раствор для инъекций (100 мг в 1 мл) в готовых к использованию шприцах по 0,2, 0,4, 0,6, 0,8 и 1,0 мл.

Фармакокинетика:

Ø При п/к введении быстро и практически полностью всасывается (биодоступность 95%).

Ø Период полувыведения около 4 часов, удлиняется при почечной недостаточности и у пожилых, но коррекции дозы в этих случаях не требуется.

Ø После в/в введения действие сохраняется в течение 6, после п/к введения пик действия наблюдается через 3-3,5, а длительность эффекта составляет около 24 часов.

ДАЛЬТЕПАРИН (ФРАГМИН)

Форма выпуска:

Ø водный раствор для инъекций в ампулах (10000 МЕ в 1 мл) и в готовых к использованию шприцах по 0,2 мл, содержащих 2500 МЕ или 5000 МЕ.

Фармакокинетика:

Ø При п/к введении быстро и практически полностью всасывается (биодоступность 87%).

Ø Период полувыведения около 2 часов, удлиняется при почечной недостаточности и у пожилых, но коррекции дозы в этих случаях не требуется.

Ø После п/к введения действие сохраняется в течение 16 часов.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ)

- ∅ НМГ вводят подкожно в область живота кнаружи от краев прямых мышц ниже пупка.
- ∅ Допустимо в/в введение.
- ∅ Противопоказания к назначению НМГ такие же, как у обычного гепарина.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ)

Тесты, которые должны проводиться до начала НФГ:

Ø **Общий анализ крови (ОАК)**

Ø **Тромбоциты**

Ø **ПВ/МНО**

Ø **АЧТВ**

Ø **Креатинин**

**ЛЕЧЕБНЫЕ ДОЗЫ
НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕПАРИНОВ
ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ
СИНДРОМЕ БЕЗ ПОДЪЕМА
СЕГМЕНТА ST НА ЭКГ**

***Обновленные рекомендации Всероссийского
научного общества кардиологов «Лечение
острого коронарного синдрома без подъема
сегмента ST на ЭКГ» 2003 года:***

<http://www.cardiosite.ru/>

<http://www.athero.ru/rusrecoms.htm>

- ∅ Далтепарин - п/к 120 МЕ/кг (максимально 10 000 МЕ) каждые 12 час.
- ∅ Надропарин- в/в струйно (болюс) 86 МЕ/кг, сразу вслед за этим п/к 86 МЕ/кг каждые 12 час.
- ∅ Эноксапарин - п/к 100 МЕ/кг (1 мг/кг) каждые 12 часов. Первой п/к инъекции может предшествовать в/в струйное введение (болюс) 30 мг препарата.
- ∅ Длительность применения в течение 2-8 суток.

Ограничения применения НМГ

| Риск кровотечения | Прочие ограничения |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Активное кровотечение, не контролируемое хирургическим путем | Чрезмерно низкая масса тела – менее 50 кг – подбор дозы по анти-Ха активности |
| Подтвержденная патология гемостаза – гемофилия, болезнь Виллебрандта – без лечения | Чрезмерно высокая масса тела – более 144 кг – подбор дозы по анти-Ха активности |
| Неконтролируемая артериальная гипертензия – АД выше 230/120 мм.рт.ст. | Почечная недостаточность с КК менее 30 мл/мин без проведения гемодиализа – предпочесть НФГ |
| Тромбоцитопения ниже $75 \cdot 10^9$ | <i>При подборе дозы по анти-Ха активности рекомендуемые цифры – 1,0 – 1,05 ЕД/мл (при использовании дальтепарина)</i> |
| Эпидуральная или спинальная анестезия в предшествующие 4 или предстоящие 12 часов | |
| Прием иных антикоагулянтов с МНО более 2,0 | |

Низкомолекулярные гепарины (НМГ)

Применение НМГ имеет ряд преимуществ перед НФГ:

- F** более предсказуемый терапевтический эффект
- F** возможность расчета дозы с учетом массы тела больного
- F** нет необходимости контроля за АЧТВ или мониторинга других показателей свертываемости
- F** более высокая биодоступность при подкожном введении (примерно 90% против 30% для НФГ), что обеспечивает возможность подкожного введения и длительного применения (до нескольких месяцев)
- F** большая «равномерность» терапевтического эффекта
- F** отсутствие негативного влияния на профиль липидов крови и остеобласты, что особенно важно при длительной терапии

Среди недостатков НМГ, помимо общих для всех препаратов, следует выделить:

- Ø** высокую стоимость;
- Ø** существенные отличия по дозировке у разных препаратов НМГ.



CHEST

Supplement

ANTITHROMBOTIC THERAPY AND PREVENTION OF THROMBOSIS, 9TH ED: ACCP GUIDELINES

Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

«Благодаря фармакокинетическим преимуществам, возможности назначения один раз в день и отсутствию необходимости лабораторного контроля низкомолекулярные гепарины заменили нефракционированный гепарин во многих его показаниях.

При равной либо, возможно, превосходящей эффективности в отношении профилактики ВТЭ применение НМГ сочетается с меньшим числом побочных эффектов.

Снижение стоимости препаратов и отсутствие необходимости в дорогостоящем лабораторном контроле делает НМГ наиболее экономически выгодными парентеральными антикоагулянтами для профилактики ВТЭ.»

РИСК РАЗВИТИЯ ТГВ В ОТДЕЛЕНИЯХ СТАЦИОНАРОВ

| Типы пациентов/вмешательств | Распространенность ТГВ (%) |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| терапевтический больной | 10-20 |
| общая хирургия | 15-40 |
| обширная гинекологическая операция | 15-40 |
| обширная урологическая операция | 15-40 |
| нейрохирургия | 15-40 |
| инсульт | 20-50 |
| эндопротезирование т/б или коленного сустава, перелом т/б сустава | 40-60 |
| обширные травмы | 40-80 |
| повреждение спинного мозга | 60-80 |
| пациенты отделения ИТ | 10-80 |

| За каждый фактор риска 1 балл | | За каждый фактор риска 2 балла | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Возраст 41 – 60 | Инфаркт миокарда | Возраст 61 – 74 | Центральная вена |
| Отеки на ногах | ХСН (NYHA II – IV) | Артроскопия | Операция > 45 мин |
| Варикозные вены | Постельный режим | Злокачественное новообразование | |
| Ожирение (ИМТ > 25) | Воспалительные заболевания кишки | Лапароскопическая операция > 45 мин | |
| Малая хирургия | | Постельный режим после операции > 72 ч | |
| Сепсис (< 1 месяца) | Большие операции в анамнезе (< 1 месяца) | Иммобилизирующая гипсовая повязка (< 1 месяца) | |
| ХОБЛ | | | |
| Тяжелые болезни легких (< 1 месяца) | | За каждый фактор риска 3 балла | |
| Гормональная терапия, включая КОК | | Возраст 75 и старше | Анамнез ВТЭ |
| Беременность или послеродовой период | | Положительный протромбин 20210А | |
| В анамнезе необъяснимое мертворождение, неоднократные самопроизвольные абортс или преждевременные роды; рождение детей с необъяснимым отставанием в развитии | | Положительный фактор V Лейден | |
| | | Семейный анамнез тромбозов / ВТЭ | |
| | | Положительный волчаночный антикоагулянт | |
| За каждый фактор риска 5 баллов | | Повышенный уровень гомоцистеина | |
| Инсульт (< 1 месяца) | | Гепарин-индуцированная тромбоцитопения <u>(не использовать НМГ или НФГ!!!)</u> | |
| Политравма (< 1 месяца) | | | |
| Плановое протезирование крупных суставов | | Повышенные антитела к кардиолипину | |
| Перелом таза, бедра, голени (< 1 месяца) | | Другая врожденная или приобретенная тромбофилия | |
| Спинальная травма, паралич (< 1 месяца) | | | |

Интерпретация шкалы Caprini

| Количество баллов | Уровень риска | Частота ТГВ, | Режим профилактики |
|-------------------|---------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0-1 | Низкий | 2% | Ранняя активизация |
| 2 | Умеренный | 10 – 20% | Выберите ОДИН из препаратов <u>ИЛИ</u> механическую профилактику: •НМГ в <u>средних</u> дозах •НФГ 5 т. ЕД п/к 2 р/д |
| 3-4 | Высокий | 20 – 40% | Выберите ОДИН из препаратов <u>+/-</u> механическую профилактику: •НМГ в <u>высоких</u> дозах •НФГ 5 т. ЕД п/к 3 р/д •Предпочтение ППК |
| 5 и более | Очень высокий | 40 – 80% | Выберите ОДИН из препаратов <u>ПЛЮС</u> механическую профилактику: •НМГ в <u>высоких</u> дозах •НФГ 5 т. ЕД п/к 3 р/д •Предпочтение ППК |

Электронный калькулятор шкалы Caprini - <http://www.hemostas.ru/caprini/caprini.html>
PDF – версия шкалы Caprini (и другие полезные шкалы) - <http://www.airhab.org>

Условия безопасности тромбопрофилактики

Антикоагулянты: факторы, ассоциирующиеся с высоким риском кровотечений

- Наличие активного кровотечения
- Наличие сейчас или в анамнезе гепарин-индуцированной тромбоцитопении
- Тромбоцитопения ниже $100000 \cdot 10^9$
- Прием пероральных антикоагулянтов, антиагрегантов (включая НПВС)
- Снижение клиренса креатинина ниже 20 мл/мин

Наличие любого из факторов делает нежелательной терапию антикоагулянтами

Пережимающаяся пневматическая компрессия

- Наличие серьезной патологии артерий нижних конечностей
- Наличие застойной сердечной недостаточности
- Наличие острого тромбоза поверхностных / глубоких вен нижней конечности

Наличие любого из факторов делает нежелательной ППК

| Факторы риска | | Связанные с операцией | | |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Связанные с состоянием больного | | I | II | III |
| | | Операции малой травматичности до 45 минут | Операции абдоминальные, торакальные, малотравматичные ортопедические и сосудистые | Высокотравматичные абдоминальные и торакальные, сосудистые и ортопедические операции |
| A | Отсутствуют | IA - риск низкий | IIA - риск умеренный | IIIA - риск высокий |
| B | Возраст старше 40 лет, ожирение, прием эстрогенов, инфекция, послеродовой период, постельный режим более 4 дней | IB - риск умеренный | IIB - риск умеренный | IIIB - риск высокий |
| C | Онкологические заболевания, тромбоз глубоких вен и ТЭЛА в анамнезе | IC - риск умеренный | IIC - риск высокий | IIIC - риск высокий |
| C.Samama, M. Samama, 1999 | | | | |

Низкий риск

- ü Малые операции у пациентов младше 40 лет без дополнительных факторов риска ВТЭО;
- ü Острые нехирургические заболевания, не требующие постельного режима.

Риск ТГВ при отсутствии профилактики:

менее 10%

Ассоциация флебологов России
Всероссийское общество хирургов
Утверждено спонсором экспертом
27.11.2009, Москва

Умеренный риск

- ü Большие операции у пациентов 40—60 лет без дополнительных факторов риска;
- ü Большие гинекологические операции у пациенток моложе 40 лет на фоне терапии эстрогенами;
- ü Малые операции у пациентов старше 60 лет;
- ü Малые операции у пациентов 40—60 лет с факторами риска;
- ü Изолированные переломы костей голени;
- ü Разрыв связок и сухожилий голени;
- ü Госпитализация с ХСН III—IV NYHA;
- ü Острые инфекционные или воспалительные заболевания, требующие постельного режима;
- ü Заболевания ЦНС, сопровождающиеся длительным постельным режимом;
- ü Острые заболевания легких, не требующие ИВЛ;
- ü Ожоги площадью до 20% поверхности тела;
- ü Термоингаляционная травма I - II степени.

Риск ТГВ при отсутствии профилактики:

10 – 40%

Ассоциация флебологов России
Всероссийское общество хирургов
Утверждено спонсором экспертом
27.11.2009, Москва

Высокий риск

- ü Сепсис;
- ü Наличие верифицированной тромбофилии;
- ü Большие операции у пациентов старше 60 лет;
- ü Большие операции у пациентов 40—60 лет, имеющих дополнительные факторы риска;
- ü Эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов, операции при переломах бедра;
- ü Тяжелая и сочетанная травма, повреждения спинного мозга;
- ü Ожоги площадью более 20% поверхности тела;
- ü Термоингаляционная травма III степени;
- ü Осложнения ожоговой болезни;
- ü Химио-, рентгено- или радиотерапия у пациентов с онкологическими заболеваниями;
- ü ОНМК с глубоким парезом или плегией;
- ü Острое заболевание легких, требующее ИВЛ.

Риск ТГВ при отсутствии профилактики:

40 – 80%!!!

Ассоциация флебологов России
Всероссийское общество хирургов
Утверждено спонсором экспертом
27.11.2009, Москва



CHEST

Supplement

ANTITHROMBOTIC THERAPY AND PREVENTION OF THROMBOSIS, 9TH ED: ACCP GUIDELINES

Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

«У пациентов, подвергающихся хирургическим вмешательствам и имеющих высокий риск тромбозмболических осложнений без высокого риска массивных геморрагических осложнений мы рекомендуем фармакологическую профилактику НМГ или низкими дозами НФГ (Grade 1B).

У пациентов, имеющих высокий риск как тромбозмболических, так и геморрагических осложнений, мы полагаем, что механическая профилактика, преимущественно ППК, должна продолжаться до снижения риска геморрагии и возможности начала введения НМГ или НФГ (Grade 2C).

У пациентов, перенесших хирургическое вмешательство по поводу рака, мы рекомендуем длительную (не менее 4 недель) профилактику НМГ (Grade 1B).»



CHEST

Supplement

ANTITHROMBOTIC THERAPY AND PREVENTION OF THROMBOSIS, 9TH ED: ACCP GUIDELINES

Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

«Дополнительное использование механической тромбопрофилактики – эластического трикотажа или перемежающейся пневматической компрессии может снижать частоту послеоперационного дистального ТГВ, однако не влияет на частоту проксимального ТГВ или ТЭЛА.

Мы считаем, что у хирургических пациентов высокого риска механическая тромбопрофилактика, преимущественно ППК, должна быть добавлена к медикаментозной.

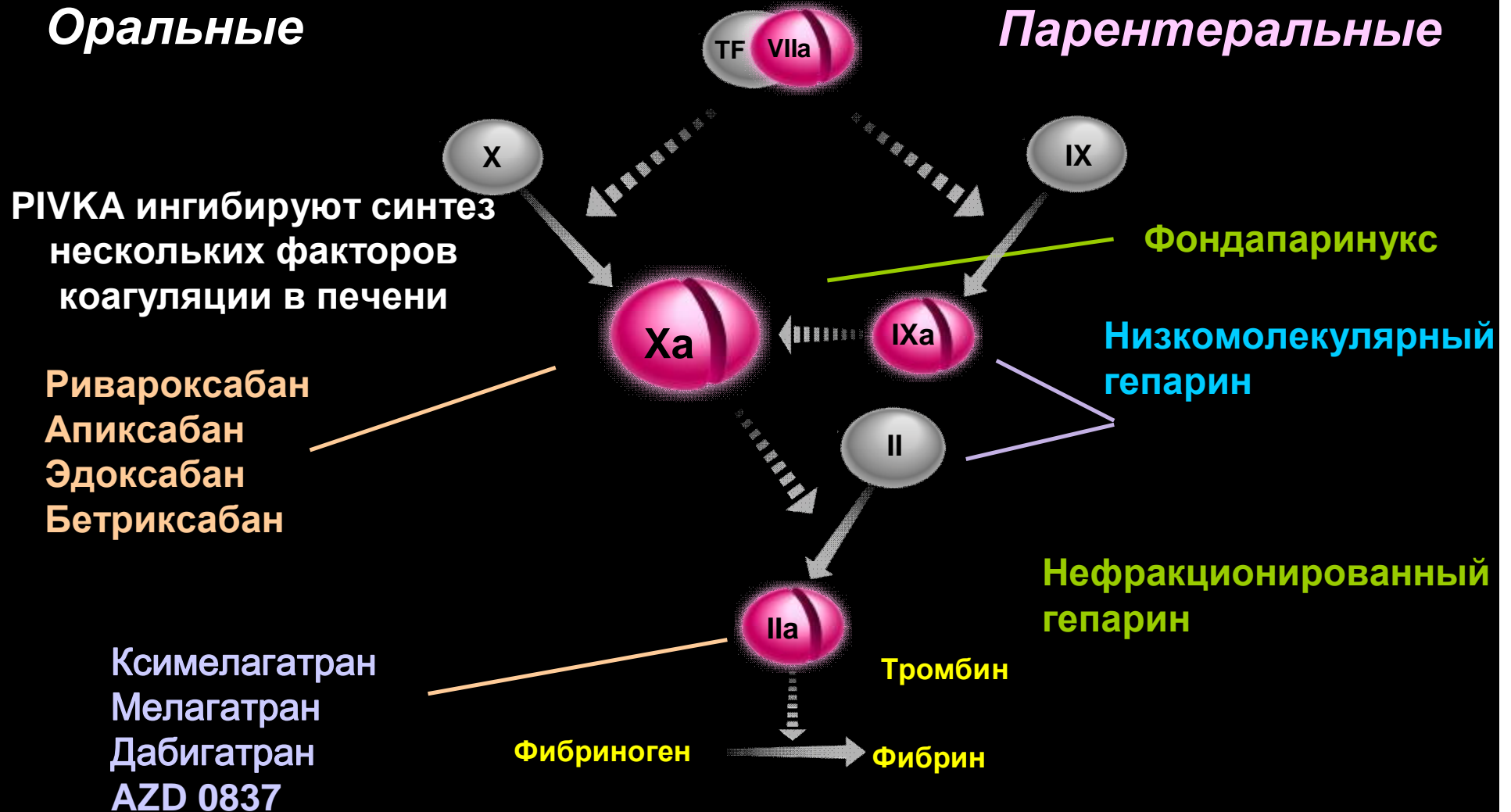
Использование механической компрессии как единственного метода может рассматриваться только у пациентов с высоким риском геморрагических осложнений до тех пор, пока этот риск не будет устранен.»

Ø Появившиеся в последние годы препараты нового класса прямых антикоагулянтов, прямые ингибиторы тромбина, обладают некоторыми преимуществами в сравнении с гепарином, однако вопреки ожиданиям не оказывают существенного влияния на результаты тромболизиса и прогноз у пациентов с острым коронарным синдромом в сравнении с гепарином.

Ø Высокая стоимость существенно ограничивает их применение в клинике: 3-х дневный курс внутривенной терапии гирудином стоит более 1000 \$ США.

Ингибиторы тромбина

Точки приложения антикоагулянтов



Adapted from Weitz et al, 2005; Weitz et al, 2008

КЛАСС ПРЯМЫХ ИНГИБИТОРОВ ТРОМБИНА

∅ В противоположность гепарину
антитромботическое действие прямых
ингибиторов тромбина не зависит от
присутствия в плазме крови
антитромбина III.

Прямые ингибиторы тромбина

- ∅ Прямые ингибиторы тромбина (ПИТ) – являются относительно новым классом антикоагулянтов.
- ∅ Парентеральные прямые ингибиторы тромбина были доступны в течение почти десятилетия и используются наиболее часто при сердечно-сосудистых процедурах и для лечения пациентов с ГИТ.
- ∅ Пероральный прямой ингибитор тромбина, дабигатран, недавно был одобрен FDA для использования у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий.

Ключевые моменты по дабигатрану

- ∅ Был одобрен FDA для использования только при неклапанной фибрилляции предсердий как альтернатива варфарину для профилактики инсульта.
- ∅ Пациенты, наиболее вероятно извлекающие пользу от дабигатрана – это пациенты, неспособные достигнуть и удержать стабильное МНО или неспособные использовать варфарин из-за проблем наблюдения.
- ∅ Как и варфарин, он требует той же тщательной оценки риск/польза для пациентов с большим риском кровотечения.

Дабигатран

Побочные действия

- ❌ **Кровотечение.** Хотя, в целом, риск кровотечения был такой же как у варфарина, у пациентов, принимающих дабигатран, значительно выше была частота желудочно-кишечного кровотечения, и в то же время значительно более низкая частота внутричерепных кровоизлияний.
- ❌ **Диспепсия.** Существенное число (5.5%) пациентов, принимающих дабигатран в исследовании, перенесло серьезную диспепсию. Повышение АПТ или АСТ больше чем в три раза от верхнего предела нормы было одинаково для дабигатрана и варфарина.
- ❌ **Инфаркт миокарда.** Исследование RE-LY также продемонстрировало статистически значимое увеличение частоты инфаркта миокарда у пациентов, леченых дабигатраном (0.7% ежегодно), по сравнению с частотой 0.5% ежегодно у пациентов, леченых варфарином. Это переводится в относительный риск 1.38 (95% доверительный интервал, 1.00-1.91; P=0.048). Дальнейший пул анализ (*Lip, 2010*) нескольких исследований, самое большое RE-LY, был предпринят, чтобы рассмотреть этот эффект. Анализ показал, что среди пациентов с фибрилляцией предсердий варфарин может привести к более низкому риску инфаркта миокарда. Данные предполагают, что, возможно, имеет место быть свойственный варфарину защитный миокардиальный эффект в противоположность неварфариновым антикоагулянтам.

Дабигатран

- ∅ Дабигатран поставляется в бутылках по 60 капсул (30-дневное лечение) или в блистерных упаковках, где запечатана каждая капсула отдельно. Бутылки от изготовителя содержат влагопоглотитель в крышке, чтобы гарантировать стабильность в течение 30 дней после открытия. Капсулы, упакованные в бутылках, должны быть сохранены плотно закрытыми и не должны быть помещены в любой другой контейнер, такой как контейнер для еженедельного дозирования для увеличения приверженности, так как они не могут гарантировать от влажности.

Дозирование

- ∅ FDA одобрил, что доза дабигатрана для использования при неклапанной фибрилляции предсердий составляет 150 мг два раза в день у пациентов с клиренсом креатинина (КлКр) > 30 мл/мин и 75 мг два раза в день у пациентов с КлКр 15-30 мл/мин. Более низкая почечная доза основана на фармакокинетических данных, и нет доступного клинического опыта. Использовать у пациентов с КлКр <15 мл/мин или пациентов, получающие диализ, не рекомендуется.

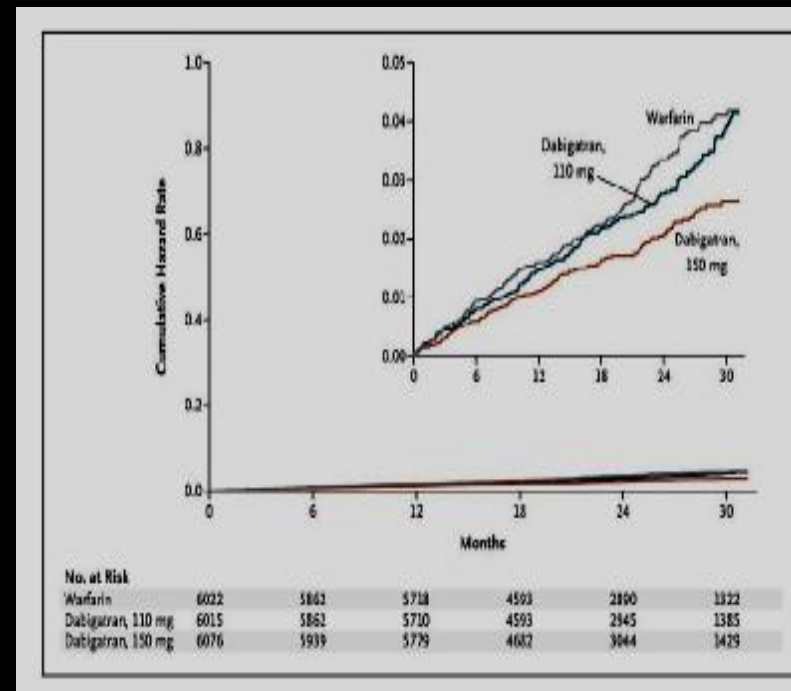
Показания

- ∅ Фибрилляция предсердий

RE-LY:

рандомизированное сравнительное исследование прямого ингибитора тромбина дабигатрана с варфарином у пациентов с мерцательной аритмией и высоким риском развития инсульта

■ **Заключение:** у пациентов с МА дабигатран в дозе 110 мг в сутки равноэффективен варфарину, но более безопасен в отношении выраженных кровотечений. В дозе 150 мг более эффективен, чем варфарин, в предупреждении МИ и ТЭО



однако чаще вызывает диспепсию и желудочно-кишечные кровотечения

В то же время.

«Дабигатран ассоциируется с увеличенным риском инфаркта миокарда или острого коронарного синдрома у широкого спектра больных при сравнении с различными контролями. Клиницисты должны учитывать возможность этих серьёзных повреждающих (неблагоприятных) сердечнососудистых эффектов при использовании дабигатрана»..

"Dabigatran is associated with an increased risk of MI or ACS in a broad spectrum of patients when tested against different controls. Clinicians should consider the potential of these serious harmful cardiovascular effects with use of dabigatran".

Uchino K, Hernandez A. V.

Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of no inferiority randomized controlled trials.

Arch Intern Med. Published online January 9, 2012.

К рекламной кампании Прадаксы в России.

«Какова наиболее важная информация, которую я должен знать о Прадаксе?»

Прадакса может вызывать кровотечение, которое может быть серьёзным, и иногда приводить к смерти»..

“What is the most important information I should know about PRADAXA? PRADAXA can cause bleeding which can be serious, and sometimes lead to death.”.

MEDICATION GUIDE. PRADAXA (pra dax' a) (dabigatran etexilate mesylate) capsules.

Revised: May 2012

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

«Специфический агент, обращающий действие дабигатрана, отсутствует (недоступен)»..

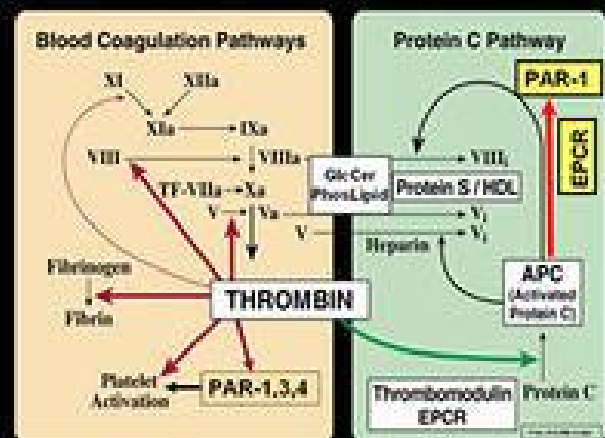
“A specific reversal agent for dabigatran is not available”.

Pradaxa. Full prescribing information. Revised: May 2012.

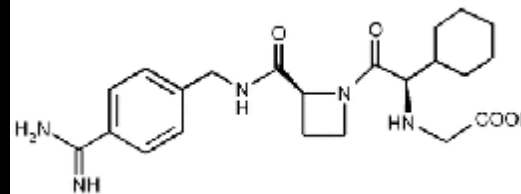
Мелагатран (Эксанта)

Механизм действия:

- Ø Альфа-тромбин - это сериновая протеаза, которая конвертирует превращение фибриногена в фибрин в коагуляционном каскаде.
- Ø Мелагатран - мощный, конкурентный и обратимый прямой ингибитор альфа-тромбина с небольшим размером молекулы. Таким образом ингибирование тромбина предотвращает развитие тромба.
- Ø Мелагатран ингибирует как свободный, так и связанный с фибрином тромбин, а также тромбин-индуцированную агрегацию тромбоцитов.
- Ø Ксимелагатран является предшественником мелагатрана, после приема внутрь подвергается биотрансформации с образованием активного мелагатрана.



Мелагатран (Эксанта)



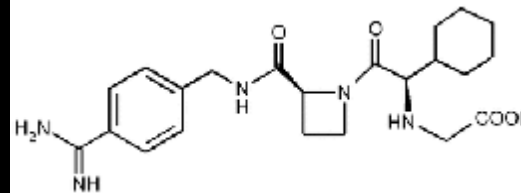
Показания:

- ∅ Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов после плановых операций по эндопротезированию тазобедренного или коленного суставов.

Противопоказания:

- ∅ тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин);
- ∅ кровотечения, сопровождающиеся клиническими проявлениями;
- ∅ кровотечение или склонность к кровотечениям в связи с врожденными или приобретенными нарушениями коагуляции;
- ∅ органические заболевания с высоким риском развития кровотечения;
- ∅ печеночная недостаточность, а также превышение верхней границы нормы АЛТ более чем в 2 раза (АЛТ необходимо определять до операции);
- ∅ возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных по клиническому применению);
- ∅ повышенная чувствительность к мелагатрану, ксимелагатрану или любому другому компоненту препарата Эксанта.

Мелагатран (Эксанта)



Дозирование:

- ∅ Лечение следует начинать только после завершения операции.
- ∅ Сначала вводят п/к раствор для инъекций - Эксанта СК в дозе 3 мг/0.3 мл (мелагатран), затем назначают Эксанту в таблетках по 24 мг (ксимелагатран).
- ∅ Раствор для п/к инъекций:
 - ∅ Первая инъекция Эксанты СК в дозе 3 мг/0.3 мл должна быть введена п/к не ранее 4 ч и не позднее 8 ч от момента завершения операции, при условии адекватного гемостаза во время операции.
 - ∅ Дозу следует вводить два раза в день в течение 1-2 дней, пока пациент не сможет принимать таблетки перорально.
- ∅ Таблетки:
 - ∅ Прием Эксанты в дозе 24 мг по 1 таблетке 2 раза/сут. может заменить инъекции мелагатрана уже на следующий день после операции. Таблетки можно принимать вместе с пищей и натошак. Рекомендуемая общая продолжительность лечения составляет 8-11 дней.

Мелагатран (Эксанта)

Побочное действие.

- Ø Большинство наблюдавшихся неблагоприятных явлений можно отнести на счет хирургического вмешательства и механизма действия препарата. Очень часто — более 1/10, часто более 1/100 и менее 1/10, редко — более 1/1000 и менее 1/100.
- Ø Со стороны органов кроветворения: очень часто — послеоперационная анемия; часто — кровотечение или гематома в месте хирургического вмешательства, кровотечение из ЖКТ, из мочевыводящих путей; редко — легочное, носовое, вагинальное кровотечение.
- Ø Со стороны нервной системы: часто — головокружение, головная боль.
- Ø Со стороны пищеварительной системы: очень часто — тошнота, рвота; часто — диарея, запор, диспепсия, абдоминальная боль, изменение активности «печеночных» ферментов.
- Ø Со стороны мочеполовой системы: часто — инфекции.
- Ø Со стороны ССС: часто — снижение или повышение АД, тахи- или брадикардия.
- Ø Со стороны кожных покровов: часто — сыпь, в т.ч. эритематозная и буллезная, зуд.
- Ø Прочие: очень часто — послеоперационная серома; часто — гипертермия, периферические отеки, задержка мочи, боль, в т.ч. в спине.

Мелагатран (Эксанта)

В связи с риском развития кровотечения не следует принимать совместно с Эксантой СК следующие препараты:

- Ø АВК;
- Ø нефракционированный гепарин и его производные;
- Ø НМГ;
- Ø фондапаринукс;
- Ø лепирудин;
- Ø тромболитики;
- Ø антагонисты рецепторов GPIIb/IIIa;
- Ø клопидогрел;
- Ø тиклопидин;
- Ø АСК в дозе более 500 мг/сут.;
- Ø дипиридамол;
- Ø сульфинпиразон.

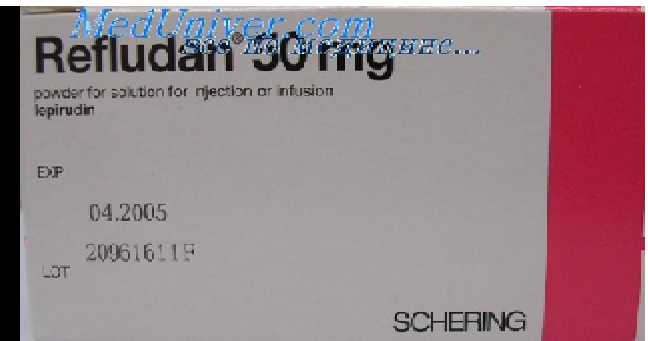
Лепирудин

- ∅ (Лей'-Трег-63-десульфатогирудин) — рекомбинантное производное гирудина, прямого ингибитора тромбина, содержащегося в слюнных железах медицинских пиявок.
- ∅ Этот полипептид, состоящий из 65 аминокислотных остатков, прочно связывается как с активным центром тромбина, так и с его центром распознавания субстрата.

Показание к применению

- ∅ Лепирудин используют при тромботических осложнениях, связанных с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией типа II.
- ∅ Лепирудин позволяет пациентам с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией типа II продолжать антитромботическую терапию для профилактики тромбоэмболических осложнений.
- ∅ Лепирудин уменьшает смертность от острого инфаркта миокарда и необходимость операции на сердце у пациентов с нестабильной стенокардией.

Лепирудин



Дозирование

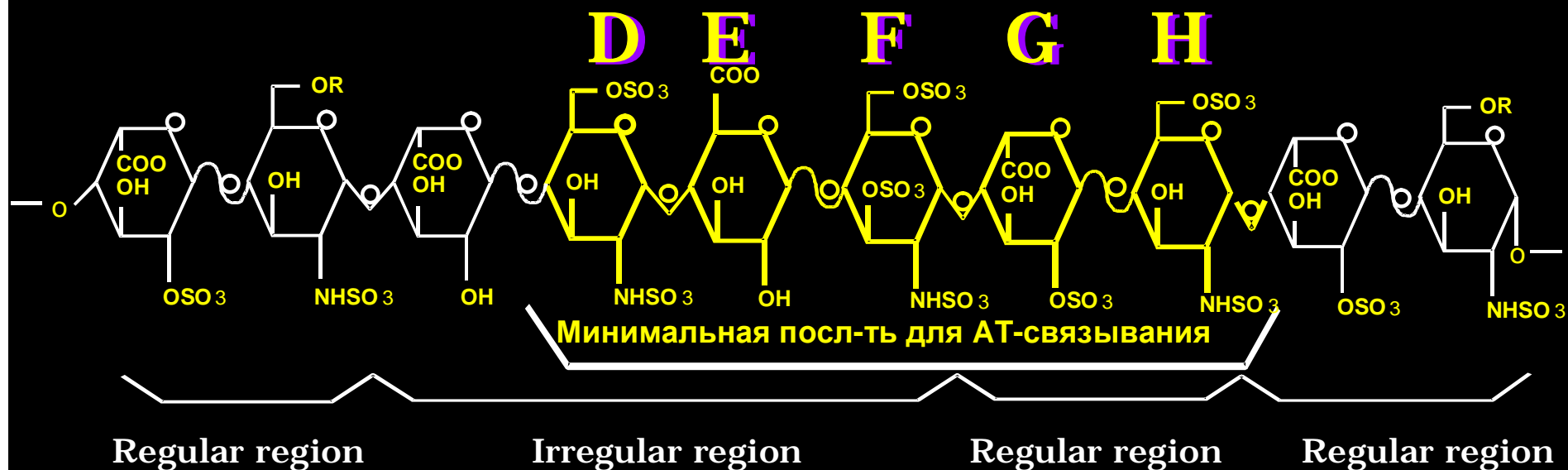
- ∅ Препарат вводят в/в в дозе, позволяющей увеличить АЧТВ в 1,5—2,5 раза.
- ∅ Рекомендуемая доза при гепарин-индуцированной тромбоцитопении II — 0,4 мг/кг/час для медленного внутривенного введения (при массе тела до 110 кг).
- ∅ При продолжительной внутривенной терапии (2-10 сут) доза — 0,15 мг/кг/час (при массе тела до 110 кг).
- ∅ При ХПН лепирудин следует применять с осторожностью, поскольку он может накапливаться, приводя к кровотечениям.
- ∅ Так как появление антител к гирудину может парадоксальным образом усиливать его действие, то рекомендуется ежедневно определять АЧТВ. Антидотов лепирудина не существует.

Побочные эффекты:

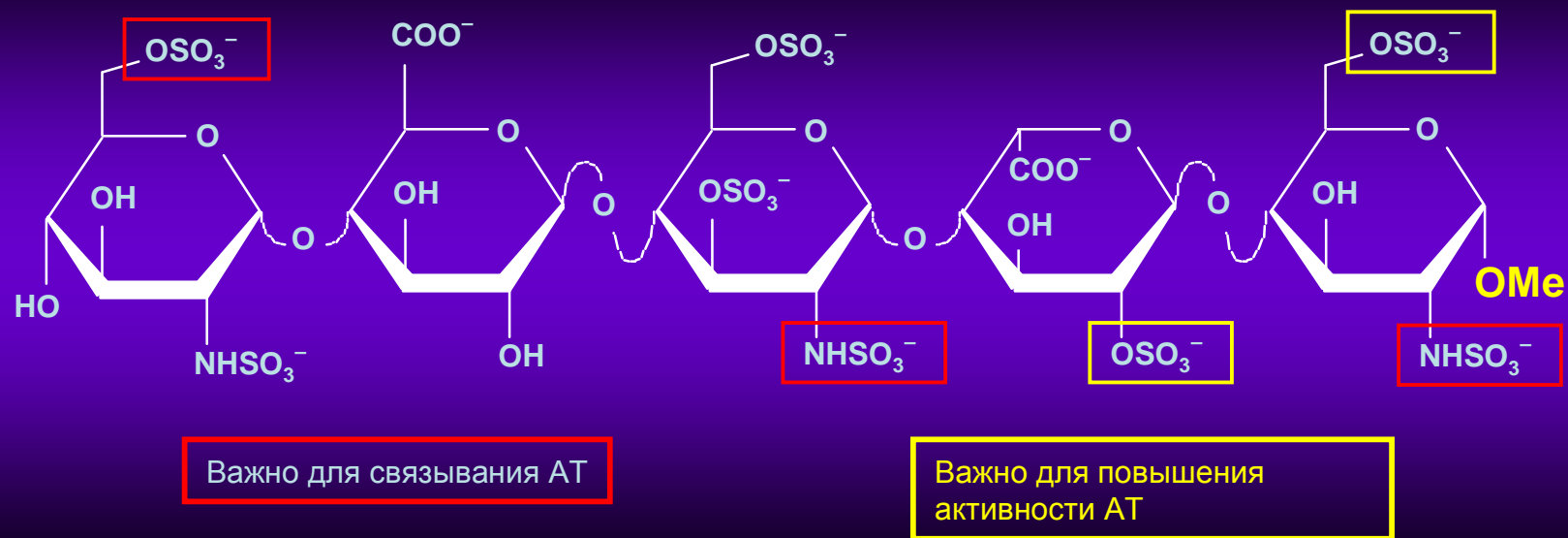
- ∅ **Главный побочный эффект лепирудина — кровотечение,** которое может обостриться из-за сопутствующей антитромботической терапии. **Другие побочные эффекты связаны с изменениями функции печени и кожными реакциями.**

**Лекарственные препараты
ингибирующие Ха – фактор
свертывания крови**

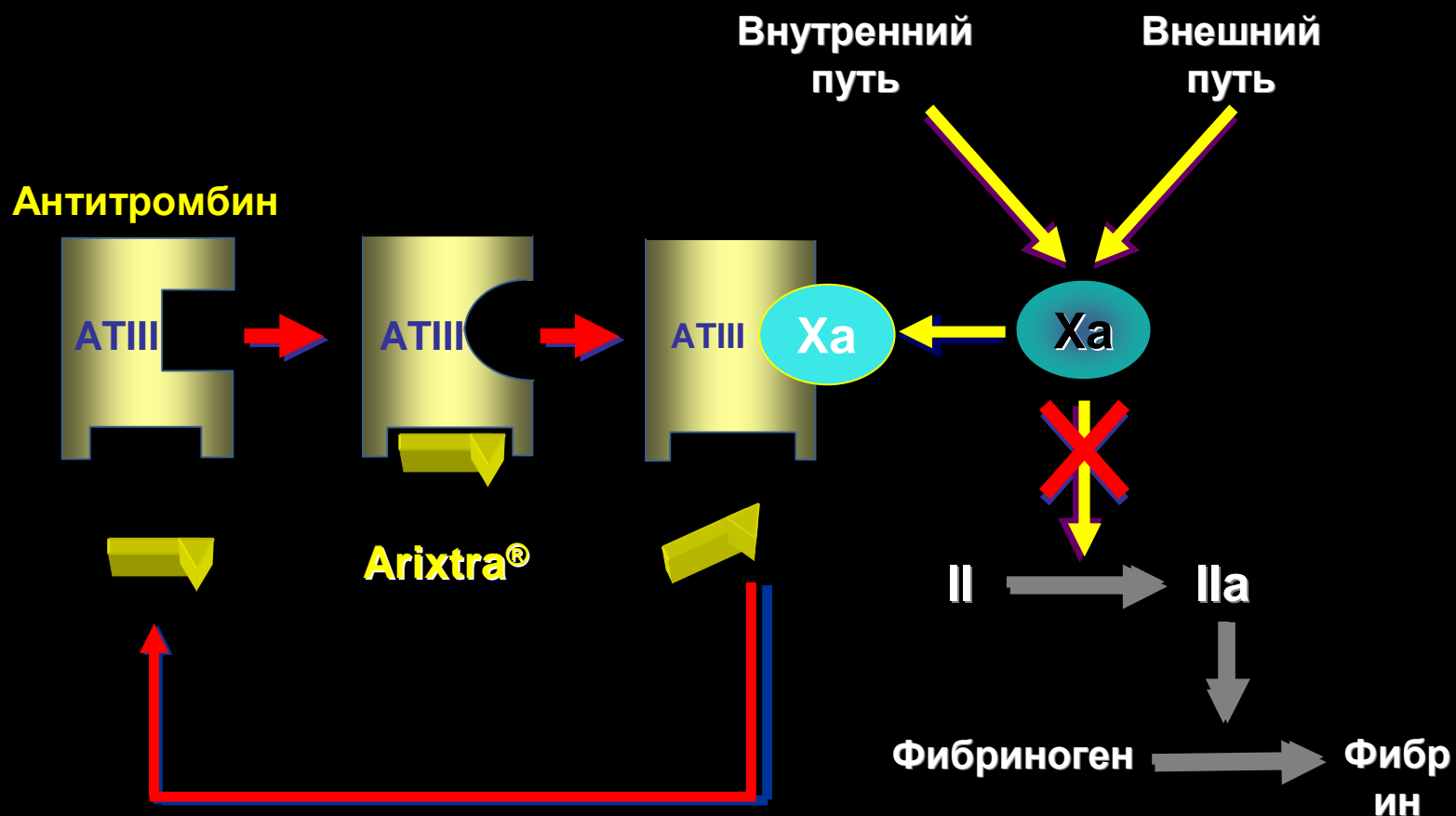
Натуральный пентасахарид в гепариновой цепи



Синтетический пентасахарид (Фондапаринукс)



Синтетические пентасахариды (Фондапаринукс)
синтетический препарат, состоящий из основной цепочки пентасахаридов, которая селективно ингибирует фактор Ха.



FDA статус одобрения, показания и дозирование фондапаринукса

| FDA-одобренные показания (взрослые) | Фондапаринукс |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ø Операция при переломе бедра, бедренно/коленное протезирование, абдоминальная операция | Ø 2.5 мг подкожно каждые 24 часа |
| Ø Терапия при тромбозе глубоких вен, включая легочную эмболию | Ø Менее 50 кг, 5 мг подкожно каждые 24 часа Ø 50-100 кг, 7.5 мг подкожно каждые 24 часа Ø Более 100 кг, 10 мг подкожно каждые 24 часа |

Синтетические пентасахариды (Фондапаринукс)

Противопоказания

- ∅ Активное большое кровотечение, в том числе внутримозговое кровоизлияние в течение последних 2 недель, субарахноидальное кровоизлияние, пока не закончено лечение
- ∅ Бактериальный эндокардит
- ∅ Тяжелая почечная недостаточность определяемая по КК (Cockcroft-Gault) <30 мл/мин
- ∅ Добавочное повышение риска эпизодов большого кровотечения
- ∅ Тромболитики, сделанные в течение последних 24 часов острого инсульта
- ∅ Фондапаринукс имеет длительный период полувыведения и нет антидота, поэтому пациенты, которые могут потребовать быстрого прекращения антикоагуляции не являются кандидатами для этой терапии.

Синтетические пентасахариды (Фондапаринукс)

Побочные эффекты

- ∅ Анемия наблюдалась у некоторых пациентов, получающих фондапаринукс.
- ∅ Бессимптомное повышение АСТ, АЛТ, связанное с увеличением билирубина, может произойти у небольшого процента пациентов.

Синтетические пентасахариды (Фондапаринукс)

Тесты, которые должны быть проведены перед инициализацией фондапаринукса:

- ∅ Общий анализ крови (ОАК)
- ∅ Тромбоциты
- ∅ ПВ/МНО
- ∅ АЧТВ
- ∅ Креатинин
- ∅ Ферменты печени (АЛТ, АСТ, ГГТ)
- ∅ Альбумин

Новые ОАК: ожидаемые преимущества

Упрощенный режим дозирования,
нет диетических ограничений,
предсказуемая антикоагуляция,
нет необходимости рутинного
контроля коагуляции.
Можно применять в фиксированных
дозах

Уменьшенный
потенциал
взаимодействий
с другими
препаратами
и пищей

Менее
трудоемко

Меньше влияния
на привычный
уклад пациента

Лучше
комплаенс

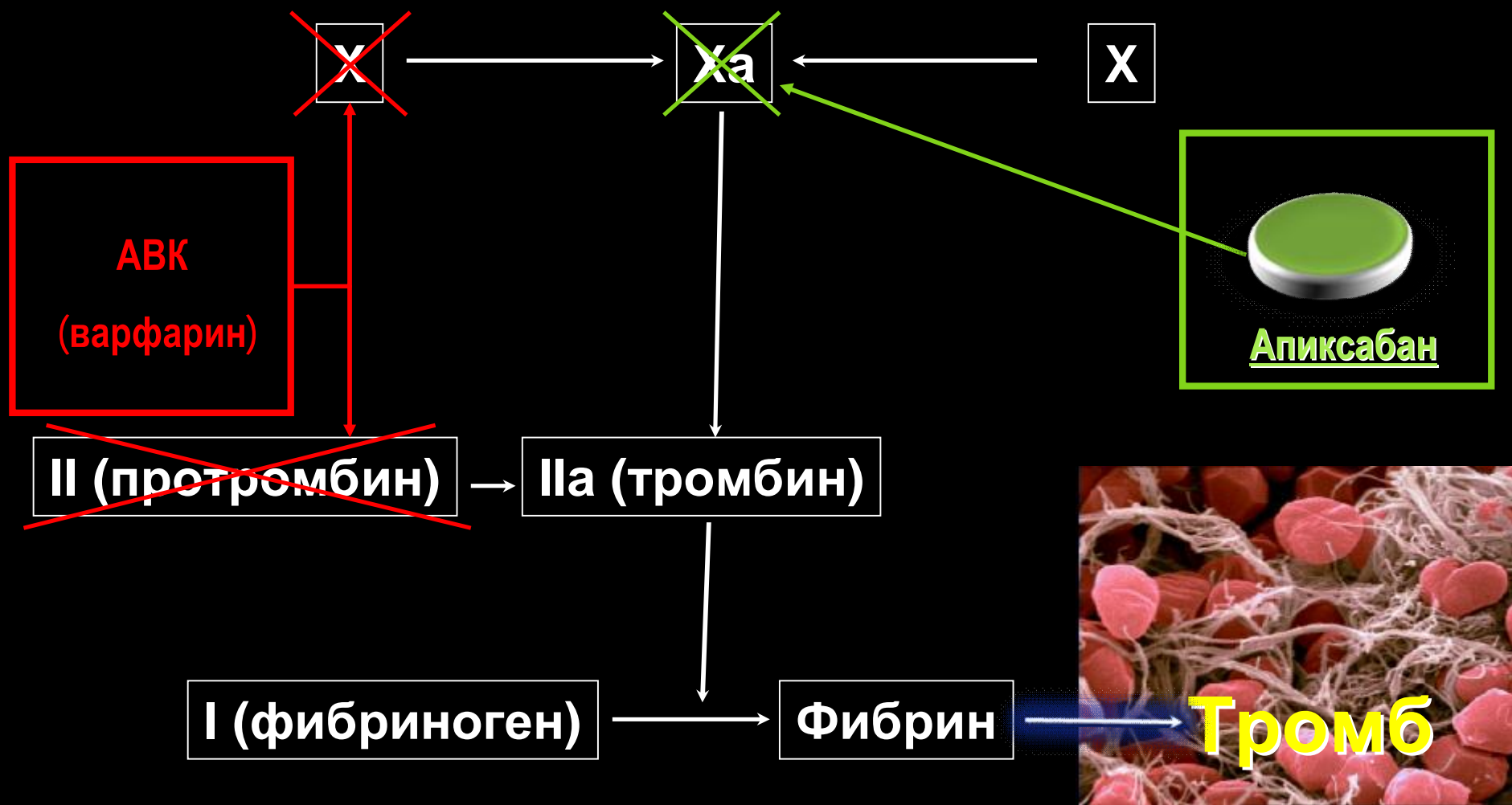
Снижение
административных
затрат

Улучшение
качества
жизни

Увеличение
эффективности и
безопасности

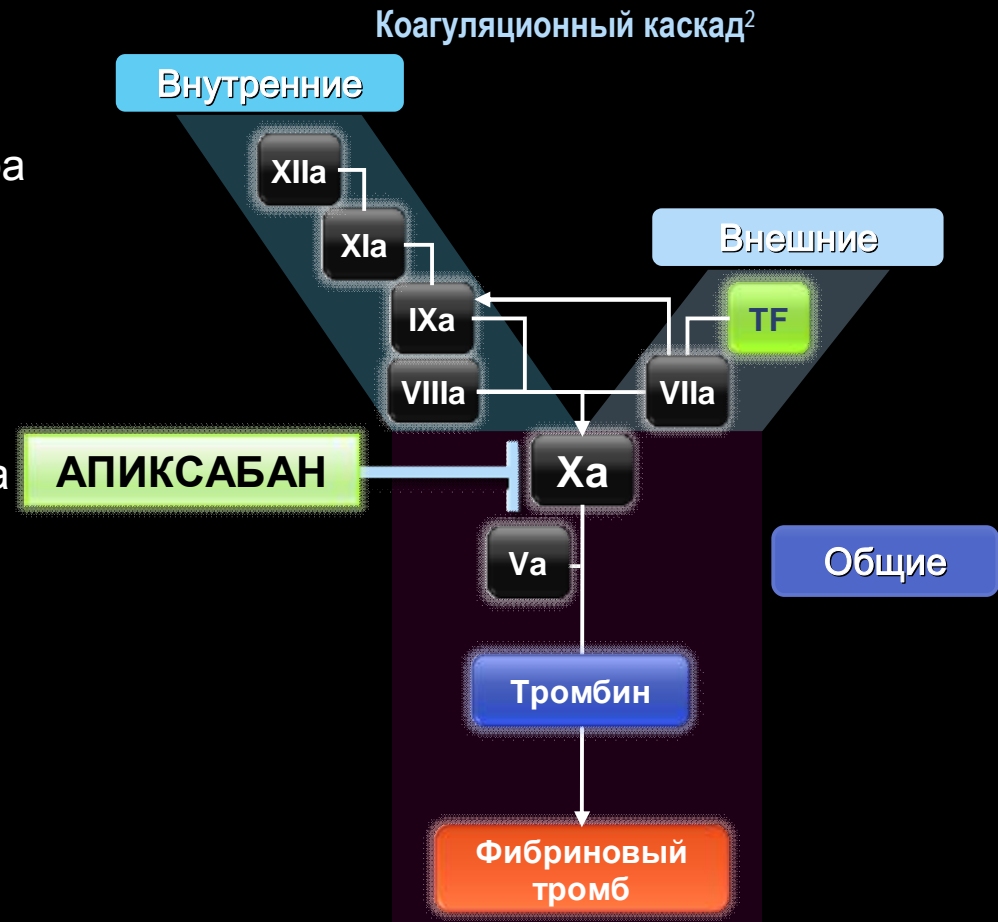
Внутренний
путь

Повреждение
ткани



Препарат ЭЛИКВИС® (апиксабан) является прямым ингибитором фактора Ха

- **Апиксабан** является пероральным ингибитором фактора Ха¹
- В результате ингибирования фактора Ха **апиксабан** предотвращает образование тромбина и формирование тромбов¹
- **Апиксабан** быстро всасывается с достижением максимальной концентрации в крови через 3-4 часа после приема и может применяться вне зависимости от приема пищи
- На долю почечного клиренса приходится только 27% общего клиренса **апиксабана**¹
- Период полувыведения **апиксабана** составляет примерно 12 часов¹



ТФ - тканевой фактор (синонимы фактор свертывания крови III, тканевой тромбопластин).

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эликвис® от 19.02.2013 и изменения от 24.07.2013
2. Ansell J. J Thromb Haemost. 2007;5(suppl 1):60-64.

Сравнение фармакологических характеристик НОВЫХ антикоагулянтов

| Показатель | Дабигатран | Ривароксабан | Апиксабан | Эдоксабан |
|--------------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Точка приложения | Тромбин | Фактор Ха | Фактор Ха | Фактор Ха |
| Биодоступность | 6.5% | 80–100%* | ~66% | 50% |
| Дозировка для профилактики инсульта при ФП | Фиксированная 2 р/д | Фиксированная 1 р/д | Фиксированная 2 р/д | Фиксированная 2 р/д |
| Пролекарство | Да | Нет | Нет | Нет |
| Мониторинг свертывания | нет | нет | нет | нет |

*After oral ingestion

*15–20 мг во время еды

Eriksson BI *et al*, 2011; Frost *et al*, 2007; Kubitza D *et al*, 2005; Kubitza D *et al*, 2005; Ogata K *et al*, 2010; Stangier *et al*, 2005; Raghavan N *et al*, 2009; Xarelto SmPC 2011; Xarelto PI 2011; Pradaxa SmPC 2011; Eliquis SmPC 2011; Дабигатран PI; ROCKET AF Investigators 2010; Lopes *et al*, 2010; Ruff *et al*, 2010.

Антикоагулянтная терапия у пациентов с почечной недостаточностью

- Новые антикоагулянты выводятся почками¹
- Однако степень выведения отличается¹

| | Ривароксабан ² | Апиксaban ³ | Эдоксaban ⁴ | Дабигатран ⁵ |
|-----------------------------------|---------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
| Выведение неизмененного препарата | | | | |
| Через почки | ~33%* | ~25%# | 35%g | ~80%† |

возможно изменение дозировки

Противопоказа но для пациентов с почечной недостаточностью

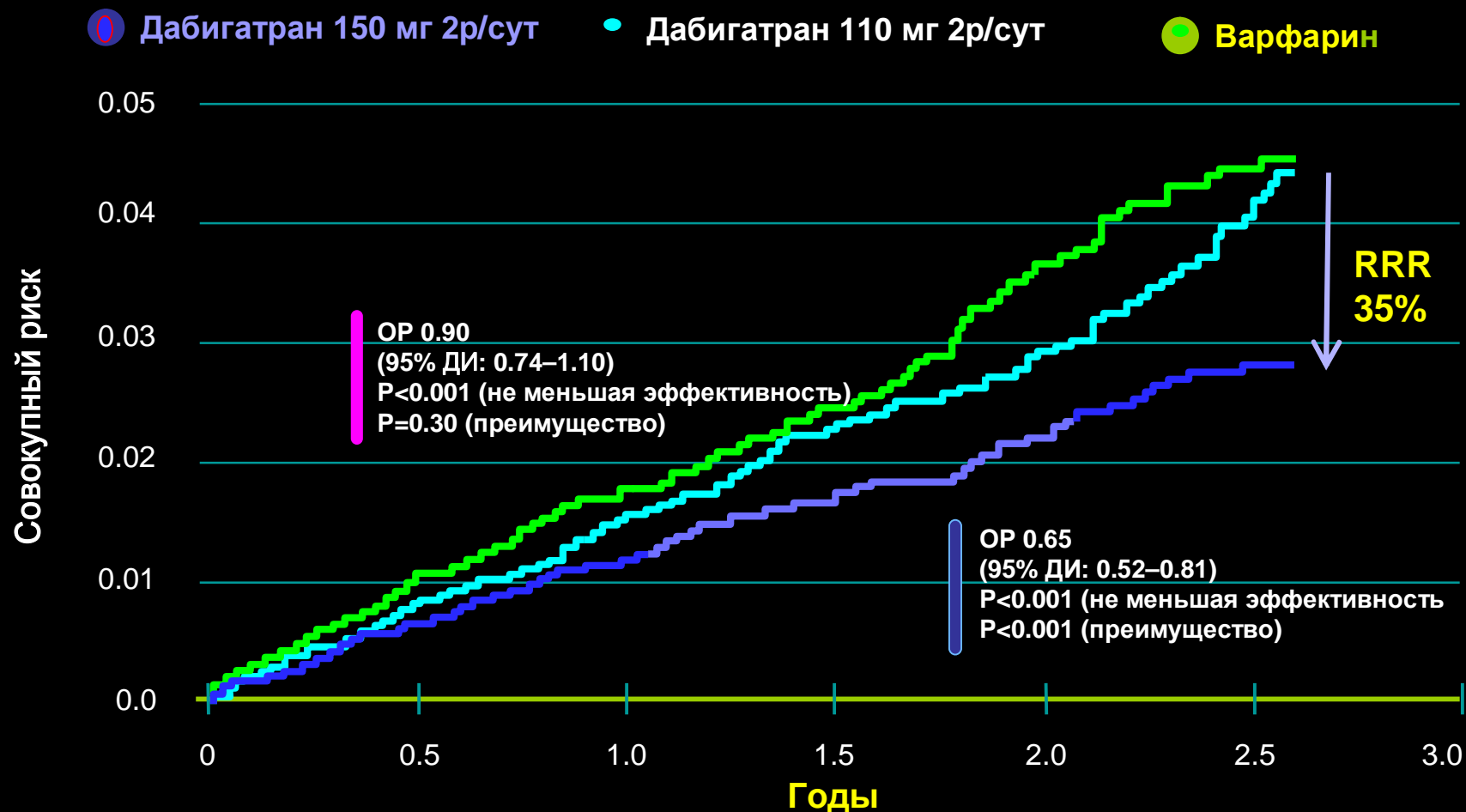
*33% неизмененного препарата после метаболизирования в неактивную форму

#Ожидаемый процент от пероральной дозы

†средний процент после внутривенного введения через 24 часа после первой дозы

1. Eriksson BI *et al*, 2011; 2. Weinz C *et al*, 2009; 3. Raghavan N *et al*, 2008; 4. Ogata K *et al*, 2010; 5. Blech S *et al*, 2008; 6. Xarelto Summary of Product Characteristics 2011.

Время до развития первого инсульта или системных тромбозов



ОР – относительный риск; RRR – снижение Относительного риска; ИСЭ – инсульт и системные эмболии
Не зарегистрирован для клинического применения с целью профилактики инсультов у пациентов с ФП за пределами США и Канады.
Connolly SJ, et al. N Engl J Med 2010;363:1875-1876.

ROCKET AF – исходы инсультов

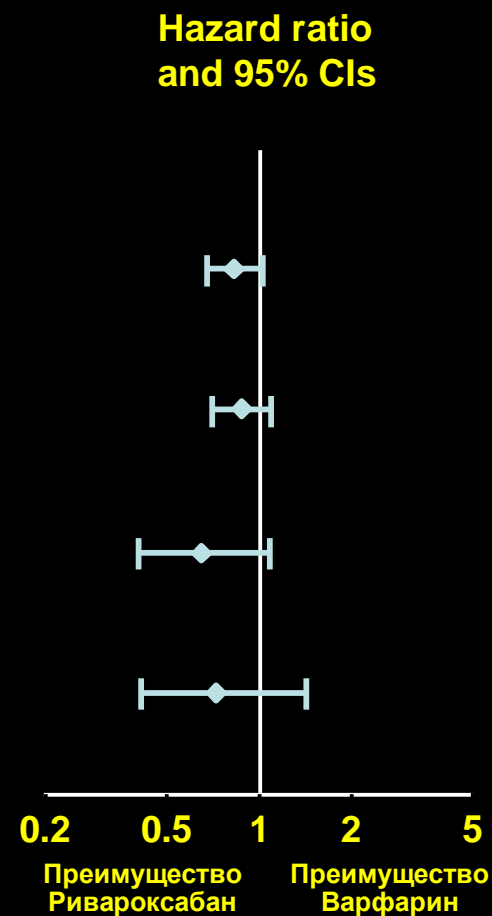
| Конечные точки | Ривароксабан (N=7,061) | Варфарин (N=7,082) | Hazard ratio (95% CI) | Hazard ratio and 95% CIs |
|-------------------------------------|---------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------------|
| | (% в год) | (% в год) | | |
| Инсульт | 184 (1.7) | 221 (2.0) | 0.85 (0.70–1.03) | |
| Инсульт с летальным исходом* | 47 (0.4) | 67 (0.6) | 0.71 (0.49–1.03) | |
| Инвалидизация* | 43 (0.4) | 57 (0.5) | 0.77 (0.52–1.14) | |
| Без инвалидизации* | 88 (0.8) | 87 (0.8) | 1.03 (0.76–1.38) | |
| Неизвестно | 7 (0.1) | 12 (0.1) | 0.59 (0.23–1.50) | |

Преимущество
Ривароксабана

Преимущество
Варфарина

ROCKET AF – общая смертность

| Конечные точки | Ривароксабан (N=7,061) | Варфарин (N=7,082) | Отношение рисков (95% CI) |
|-------------------------|---------------------------|-----------------------|------------------------------|
| | n (% в год) | n (% в год) | |
| Общая смертность | 208 (1.9) | 250 (2.2) | 0.85 (0.70, 1.02) |
| Сосудистая | 170 (1.5) | 193 (1.7) | 0.89 (0.73, 1.10) |
| Не сосудистая | 21 (0.2) | 34 (0.3) | 0.63 (0.36, 1.08) |
| По неизвестной причине | 17 (0.2) | 23 (0.2) | 0.75 (0.40, 1.41) |



Популяция оценки безопасности в период лечения

Резюме

∅ Эффективность:

- Ривароксабан обладает не меньшей эффективностью чем варфарин как средство профилактики инсульта и внемозговой эмболии
- *Ривароксабан эффективнее варфарина у пациентов, соблюдающих назначение и принимающих препарат*

∅ Безопасность:

- Частота кровотечений и побочных эффектов в группах не различалась.

∅ Заключение:

- Ривароксабан – доказанная альтернатива варфарину у пациентов с фибрилляцией предсердий и риском инсульта от умеренного до высокого.



Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

«У пациентов при больших ортопедических операциях мы рекомендуем использовать: НМГ; фондапаринукс; дабигатран, апиксабан, ривароксабан (в России – off-label); низкие дозы НФГ; контролируемые дозы АВК; аспирин (все Grade 1B); или ППК (Grade 1C) минимум 10 - 14 дней.

Мы полагаем, что преимущественным является использование НМГ и предлагаем остальные агенты в качестве альтернативы (Grade 2C/2B), и даже на фоне проводимой профилактики мы предлагаем использовать ППК в течение всей госпитализации (Grade 2C). Мы предлагаем продолжать профилактику до 35 дней (Grade 2B).

У пациентов, отказывающихся от инъекций, мы рекомендуем использовать апиксабан или дабигатран (оба Grade 1B).

НАТРИЯ ГИДРОЦИТРАТ

- ∅ **Используют только для консервирования крови.**
- ∅ *Анион лимонной кислоты соединяется с ионом кальция, что связывает активность последнего. Вещество добавляют с избытком.*
- ∅ **Больному применять нельзя, так как гидроцитрат натрия будет блокировать ионы кальция и у больного начнется аритмия, возможно развитие сердечной недостаточности и остановки сердца.**
- ∅ **Если больному переливают до 500 мл консервированной крови, то это не требует никаких дополнительных мер. Если же переливается кровь в объеме более 500 мл, то необходимо на каждые 50 мл сверх 500 мл объема переливаемой крови добавлять 5 мл 10% раствора хлорида кальция.**

АНТИКОАГУЛЯНТЫ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

АНТИКОАГУЛЯНТЫ: НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Производные кумарина:

~~Ø~~ *Неодикумарин*

~~Ø~~ *Синкумар*

~~Ø~~ *Варфарин*

Производные фенилиндандиона:

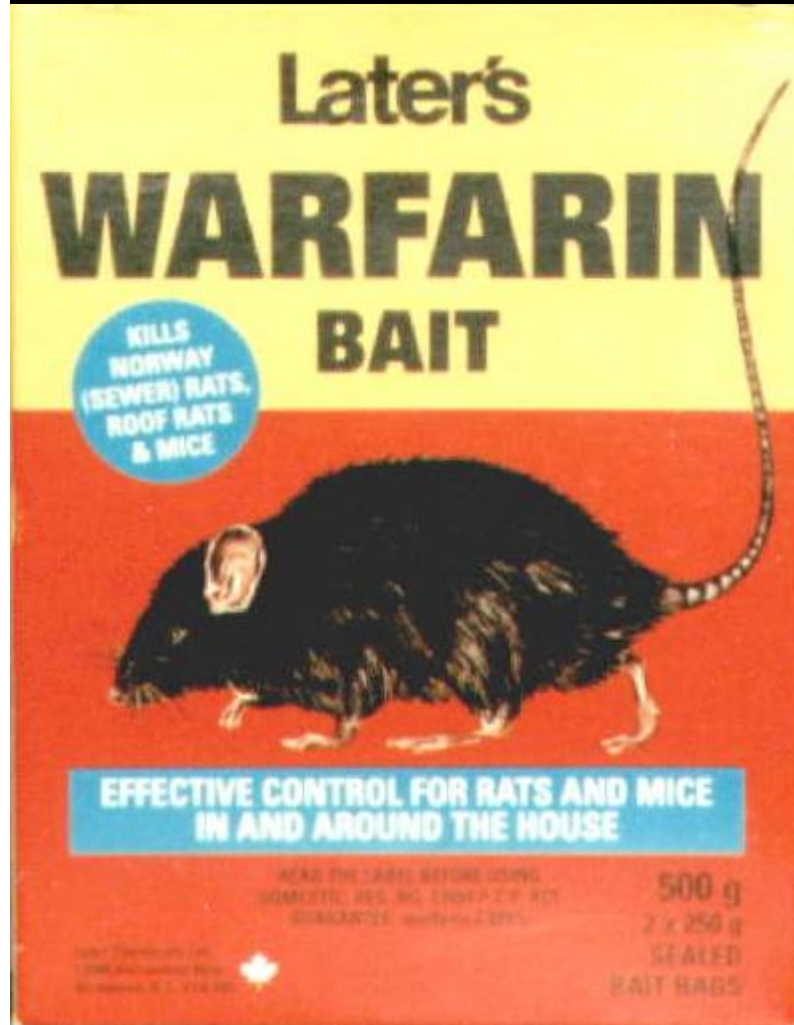
~~Ø~~ *Фениндион (фенилин)*

АНТИКОАГУЛЯНТЫ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ (ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ)

- Ø Из большого количества антикоагулянтов наиболее распространены препараты группы кумарина.
- Ø Используются варфарин, неодикумарин (пелентан), синкумар, фенилин и др.

Преимущества и недостатки терапии АВК

- Терапия АВК показала себя очень эффективной в отношении снижения риска инсульта у пациентов с ФП, однако ее применение связано с рядом проблем



Недостатки варфарина

- ü Риск возникновения кровотечений, включая ВЧК
- ü Необходимость постоянного мониторинга
- ü Часто возникает необходимость коррекции дозировки
- ü Медленное начало действия
- ü Узкий терапевтический диапазон
- ü Ограничения в диете
- ü Лекарственное взаимодействие с рядом препаратов
- ü Индивидуальная вариабельность эффекта

АНТИКОАГУЛЯНТЫ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Фармакодинамика.

- ∅ По механизму действия не прямые антикоагулянты являются конкурентными антагонистами витамина К.
- ∅ Подавляя его активность, блокируют в гепатоцитах конечный этап образования витамин К-зависимых факторов свертывания (факторов II, VII, IX, X) — карбоксилирование, в результате чего возникает гипокоагуляция, препятствующая появлению и прогрессированию тромбозов.

ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

| Непрямой антикоагулянт | Суточная доза, г | Начало действия, ч | Время развития max эффекта, ч | T 1/2, ч | Длит. действия, сут |
|--------------------------------|---------------------|--------------------|-------------------------------|-------------|---------------------|
| Неодикумарин (Пелентан) | 0,05-0,1 | 2-3 | 12-24 | | 1,5-2 |
| Аценокумарол (Синкумар) | 0,004-0,008 | 12-24 | 48-72 | 7-10 | 4 |
| Варфарин | 0,005-0,0075 | 12-48 | 5 сут. | 40 | 3-5 |
| Фенилин | 0,03-0,06 | 8-10 | 24-30 | 5-10 | 3-4 |

ВАРФАРИН

Форма выпуска:

∅ в таблетках по 2,5 мг.

Фармакодинамика:

∅ Начало действия через 12-48 часов, пик эффекта на 3-5 день, продолжительность действия до 5 суток.

Фармакокинетика:

∅ Биодоступность высокая, прием пищи на нее не влияет.

∅ На 97% связывается с белками плазмы.

∅ Метаболизм осуществляется в печени с образованием неактивных метаболитов.

∅ Период полувыведения 40 часов (от 1,5 до 2,5 суток).

∅ Элиминация метаболитов происходит через почки.

∅ Нарушения функции печени могут вызвать задержку разрушения, что требует коррекции дозы.

Пероральные антикоагулянты эффективны для лечения тромбозов и тромбоэмболий различной локализации, а также их профилактики у пациентов с высоким риском этих осложнений:

- ∅ мерцательная аритмия
- ∅ состояние после протезирования клапанов сердца
- ∅ состояние после коронарного шунтирования
- ∅ вторичная профилактика острого инфаркта миокарда

Диагностика и лечение ИМ с подъемами ST

Рекомендации Европейского кардиологического общества (2008)

Длительное медикаментозное лечение: антикоагулянты

| Рекомендация | Класс | Доказанность |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------|
| ∅ Непрямые с МНО 2-3 у больных, которые не переносят аспирин и клопидогрел | IIa | B |
| ∅ Непрямые, когда к ним есть показания (фибрилляция предсердий, тромб в ЛЖ, механические клапаны) | I | A |
| ∅ Непрямые с МНО 2-3 + низкая доза аспирина (75-100 мг/сут) при высоком риске тромбоэмболических осложнений | IIa | B |
| ∅ Непрямые + аспирин + клопидогрел (недавняя установка стента и показания к непрямым антикоагулянтам) * | IIb | C |
| ∅ Непрямые + аспирин или клопидогрел (недавняя установка стента + показания к непрямым антикоагулянтам + высокий риск кровотечений) | IIb | C |

* меньшая длительность требуется, если установлен простой металлической стент

Тест МНО

Ø Основной метод контроля действия пероральных антикоагулянтов - определение протромбинового времени, отражающего работу плазменных факторов свертывания при активации по внешнему механизму.

Тест МНО

∅ Величина протромбинового времени **зависит от используемого** в лаборатории тромбопластина, **поэтому для более корректной оценки принято рассчитывать протромбиновый индекс: отношение протромбинового времени нормальной плазмы к протромбиновому времени исследуемой плазмы, выраженное в процентах.**

Тест МНО

- ∅ С целью стандартизации метода контроля действия пероральных антикоагулянтов - рекомендуется использовать международное нормализованное отношение (МНО), как отношение ПВ исследуемой плазмы к ПВ нормальной плазмы, возведенное в степень, равную "международному индексу чувствительности", полученному при сравнении используемого в лаборатории тромбопластина с Референтным Стандартом, зарегистрированным ВОЗ.
- ∅ МНО рассчитывается из протромбинового времени (ПВ) следующим образом: $(\text{ПВ пациента} / \text{среднее нормальное ПВ}) * \text{ISI}$
- ∅ Среднее нормальное ПВ является средним геометрическим протромбинового времени, определяемого по крайней мере в 20 свежих образцах, полученных у здоровых мужчин и женщин.
- ∅ Международный индекс чувствительности (ISI) является мерой чувствительности тромбопластина. Для анализа используется конкретный ISI, часто указанный производителем. ISI может быть проверен местной лабораторией путем использования сертифицированной рекомендованной плазмы (Clinical and Laboratory Standards Institute document H47-A2 One Stage Prothrombin Time [PT] Test and Activated Partial Thromboplastin Time [APTT] Test, 2008 [R]).

Варфарин: мониторинг

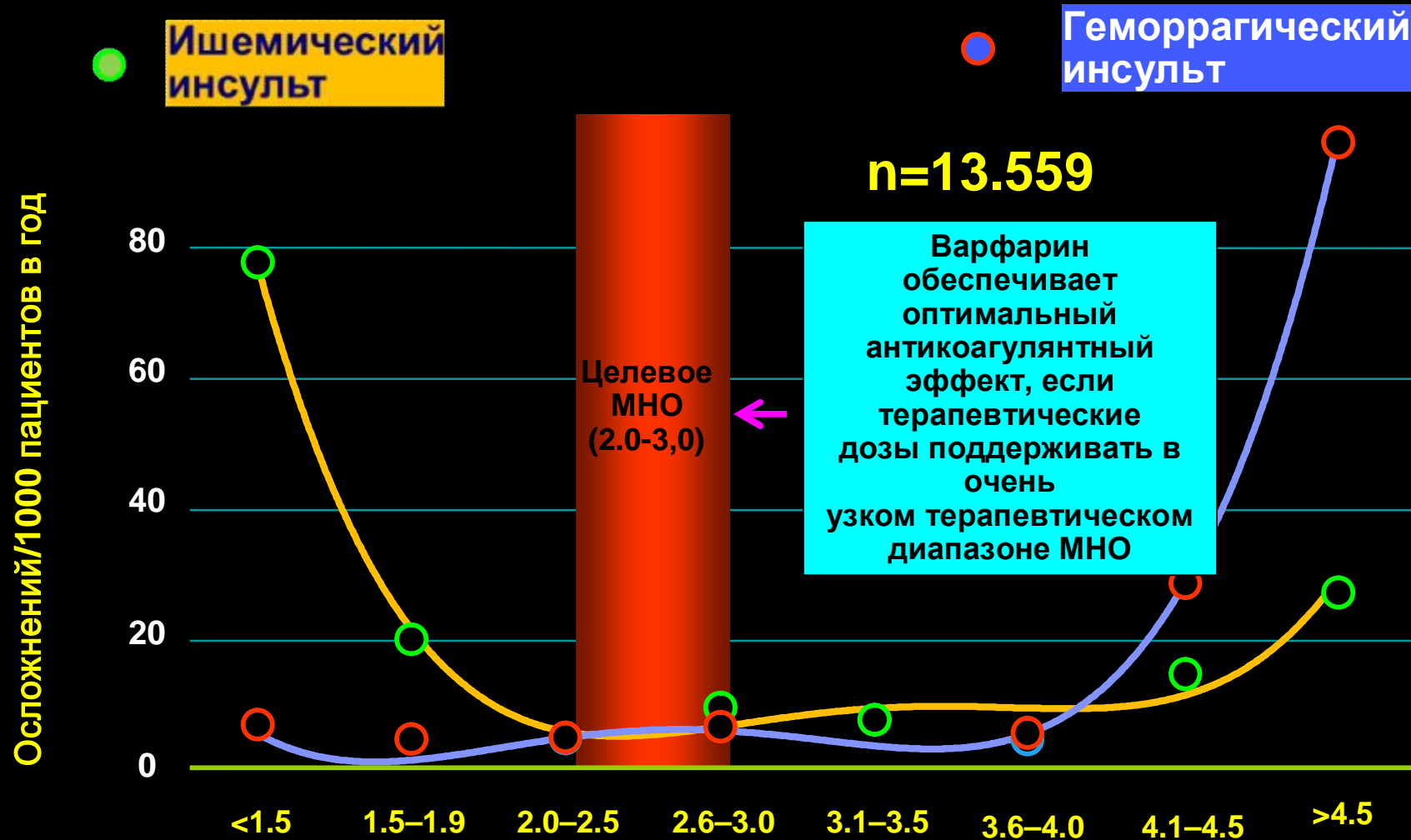
- ∅ МНО – ключевой показатель для контроля лечения
- ∅ Создание специальных кабинетов для контроля лечения
- ∅ Самоконтроль с использованием специальных устройств (CoaguChek S ®)



АЛГОРИТМ СТАРТОВОГО ЛЕЧЕНИЯ ВАРФАРИНОМ

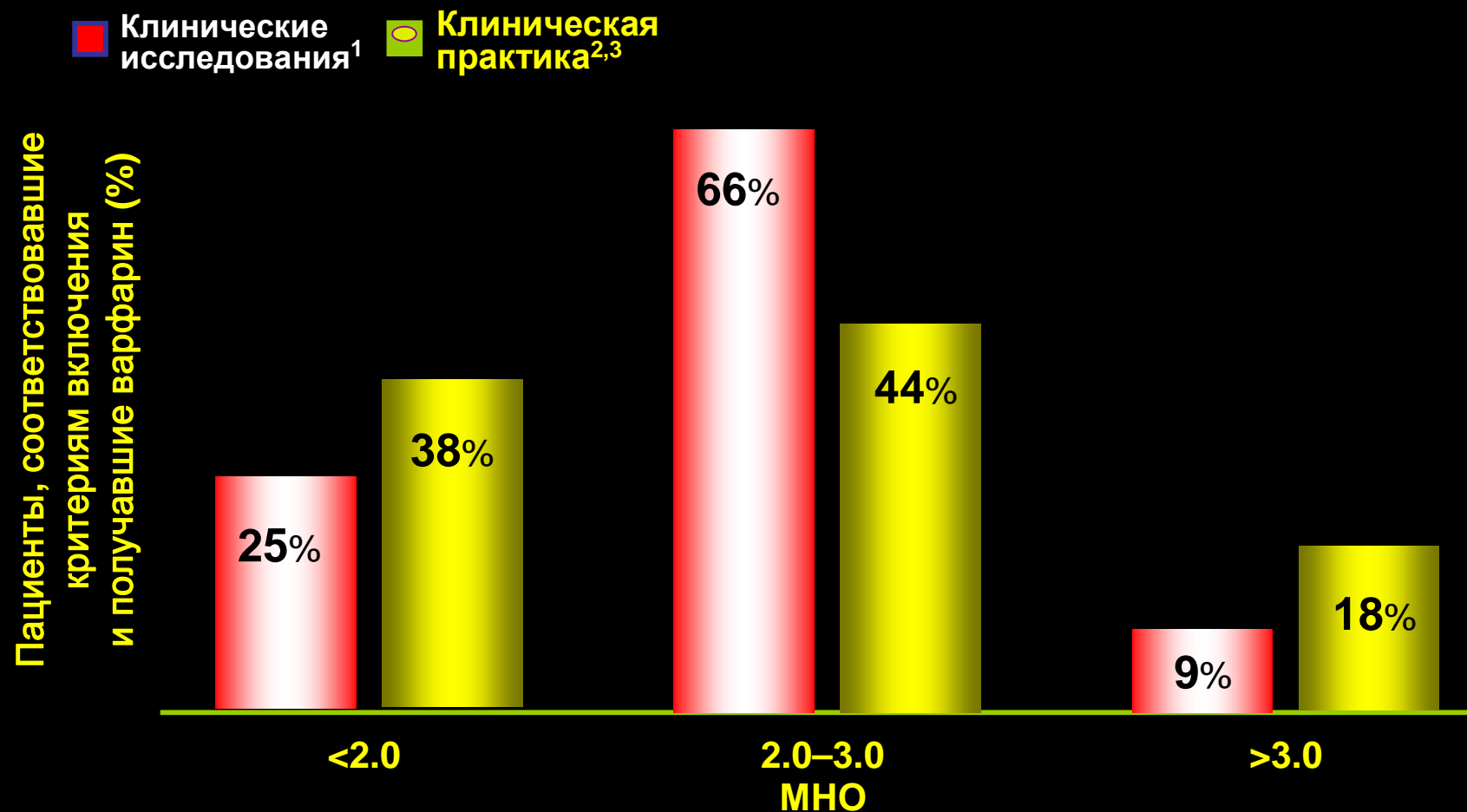
**Лечение оральными
антикоагулянтами: Рекомендации
Всероссийской ассоциации по
изучению тромбозов, геморрагий и
патологии сосудов имени А.А.
Шмидта. Б.А. Кудряшова. - Москва:
РКИ Соверо пресс, 2002. - 36 с.**

Узкая терапевтическая широта АВК



Hylek EM, et al. N Eng J Med 2003;349:1019-1026.

Контроль МНО: исследования и повседневная клиническая практика (ВТД)



МНО; ВТД – время поддержания МНО в терапевтическом диапазоне от 2 до 3

1. Kalra L, et al. *BMJ* 2000;320:1236-1239; *Комбинированные данные до 83-71% в отдельных КИ 2. Samsa GP, et al. *Arch Intern Med* 2000;160:967-973. 3. Matchar DB, et al. *Am J Med* 2002;113:42-51.

Варфарин: межлекарственные взаимодействия

Повышают МНО

| Specific Drugs Reported | | |
|-------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------|
| acetaminophen | fenofibrate | oxymetholone |
| alcohol† | fenopropfen | pantoprazole |
| allopurinol | fluconazole | paroxetine |
| aminosalicylic acid | fluorouracil | penicillin G, intravenous |
| amiodarone HCl | fluoxetine | pentoxifylline |
| argatroban | flutamide | phenylbutazone |
| aspirin | fluvastatin | phenytoin† |
| atenolol | fluvoxamine | piperacillin |
| atorvastatin† | gefitinib | piroxicam |
| azithromycin | gemfibrozil | pravastatin† |
| bivalirudin | glucagon | prednisone† |
| capecitabine | halothane | propafenone |
| cefamandole | heparin | propoxyphene |
| cefazolin | ibuprofen | propranolol |
| cefoperazone | ifosfamide | propylthiouracil† |
| cefotetan | indomethacin | quinidine |
| cefoxitin | influenza virus vaccine | quinine |
| ceftriaxone | itraconazole | rabeprazole |
| celecoxib | ketoprofen | ranitidine† |
| cerivastatin | ketorolac | rofecoxib |
| chenodiol | lansoprazole | sertraline |
| chloramphenicol | lepirudin | simvastatin |
| chloral hydrate† | levamisole | stanazolol |
| chlorpropamide | levofloxacin | streptokinase |
| cholestyramine† | levothyroxine | sulfamethizole |
| cimetidine | liothyronine | sulfamethoxazole |
| ciprofloxacin | lovastatin | sulfinpyrazone |
| cisapride | mefenamic acid | sulfisoxazole |
| clarithromycin | methimazole† | sulindac |
| clofibrate | methyl dopa | tamoxifen |
| COUMADIN overdose | methylphenidate | tetracycline |
| cyclophosphamide† | methylsalicylate ointment (topical) | thyroid |
| danazol | metronidazole | ticarcillin |
| dextran | miconazole (intravaginal, oral, systemic) | ticlopidine |
| dextrothyroxine | moricyzine hydrochloride† | tissue plasminogen activator (t-PA) |
| diazoxide | nalidixic acid | tolbutamide |
| diclofenac | naproxen | tramadol |
| dicumarol | neomycin | trimethoprim/sulfamethoxazole |
| diflunisal | norfloxacin | urokinase |
| disulfiram | ofloxacin | valdecoxib |
| doxycycline | olsalazine | valproate |
| erythromycin | omeprazole | vitamin E |
| esomeprazole | oxandrolone | zafirlukast |
| ethacrynic acid | oxaprozin | zileuton |
| ezetimibe | | |

Снижают МНО

| Specific Drugs Reported | | |
|-------------------------|---------------------------|-----------------------|
| alcohol† | COUMADIN underdosage | phenytoin† |
| aminoglutethimide | cyclophosphamide† | pravastatin† |
| amobarbital | dicloxacillin | prednisone† |
| atorvastatin† | ethchlorvynol | primidone |
| azathioprine | glutethimide | propylthiouracil† |
| butabarbital | griseofulvin | raloxifene |
| butalbital | haloperidol | ranitidine† |
| carbamazepine | meprobamate | rifampin |
| chloral hydrate† | 6-mercaptopurine | secobarbital |
| chlordiazepoxide | methimazole† | spironolactone |
| chlorthalidone | moricyzine hydrochloride† | sucralfate |
| cholestyramine† | nafcillin | trazodone |
| clozapine | paraldehyde | vitamin C (high dose) |
| corticotropin | pentobarbital | vitamin K |
| cortisone | phenobarbital | |

also: diet high in vitamin K
unreliable PT/INR determinations

Тесты, которые должны быть проведены до начала приема варфарина:

- ∅ Общий анализ крови (ОАК)
- ∅ Количество тромбоцитов
- ∅ ПВ / МНО
- ∅ АЧТВ
- ∅ Креатинин
- ∅ Печеночные ферменты (АЛТ, АСТ, гамма-глутамил трансфераза [GGT])
- ∅ Альбумин

МЕТОДИКА ПРИМЕНЕНИЕ ВАРФАРИНА

- ∅ Суточная доза в один прием в одно и то же время суток.
- ∅ Начальные дозы обычно составляют 2,5-5 мг.
- ∅ Дальнейший режим дозирования устанавливают индивидуально, в зависимости от МНО.
- ∅ МНО определяют исходно, а затем ежедневно в первые дни лечения или не реже 1 раза в 2-3 дня при более медленном подборе дозы.
- ∅ При достижении целевого уровня МНО в двух повторных исследованиях, последующие пробы крови забирают еженедельно.
- ∅ Если в течение месяца МНО остается стабильным, контрольные исследования выполняют 1 раз в 4-8 недель

Режим дозирования варфарина

∅ Оптимальный уровень дозировки Варфарина лежит на границе кровоточивости, **поэтому пациент может иметь незначительные кровотечения (из десен), которые не опасны при отсутствии местных условий (язва, мочекаменная болезнь).**

Коррекция сверхтерапевтической антикоагуляции, вызванной Варфарином

| Тяжесть кровотечения | МНО | Варфарин | Витамин К (Не предполагается отмена в течении по крайней мере 16-24 часов) |
|------------------------------------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нет значительного кровотечения | <5,0 | Снижение дозы или отмена | NA |
| | 5,0-8,9 | Отмена 1-2 доз и снижение дозы Если риск кровотечения высокий – Отменяется одна доза и дается витамин К | 1 – 2,5 мг. перорально Если требуется быстрая отмена из-за ургентной операции, можно дать <5 мг. перорально |
| | | | Если МНО все еще высокое, можно дать дополнительно 1-2 мг перорально |
| | ≥ 9,0 | Отмена, дать витамин К и снижение дозы | 2,5-5 мг перорально |
| Серьезное кровотечение при любом повышении МНО | NA | Отмена, дать витамин К и дополнение FFP**, PCC или rVIIa | 10 мг в/в медленной инфузией, можно повторять каждые 12 часов |
| Опасное для жизни кровотечение | NA | Отмена, дать витамин К и дополнение FFP**, PCC или rVIIa | 10 мг в/в медленной инфузией, повторять, если необходимо, в зависимости о МНО |

FFP=свежезамороженная плазма; PCC=концентрат протромбинового комплекса, rVIIa= рекомбинантный фактор VIIa.

Витамин К, доступен в таблетках по 5 мг, в/в растворе

* Если МНО > 5, рекомендуется определять каждые 24 часа до стабилизации.

** FFP средняя упаковка 250-275 мл. Назначается 15 см³/кг FFP, близко к 1 уп./кг FFP, близко к 1 уп.

Подбор начальной дозы варфарина

| Дни | МНО | Доза варфарина, мг/сут |
|-----|---------|------------------------|
| 1 | | 5 |
| 2 | | 5 |
| 3 | <1,5 | 10 |
| | 1,5-1,9 | 5 |
| | 2,0-2,9 | 2,5 |
| | >3,0 | 0 |
| 4 | <1,5 | 10 |
| | 1,5-1,9 | 7,5 |
| | 2,0-2,9 | 5 |
| | >3,0 | 0 |
| 5 | <2,0 | 10 |
| | 2,0-2,9 | 5 |
| | >3,0 | 0 |
| 6 | <1,5 | 10 |
| | 1,5-1,9 | 7,5 |
| | 2,0-2,9 | 5 |
| | >3,0 | 0 |

Коррекция дозы варфарина в зависимости от МНО

| МНО | Изменение недельной дозы | Контроль МНО |
|---------|------------------------------------------------|-----------------|
| <1,5 | Увеличить на 10-20% | Через 4-8 дней |
| 1,5-1,9 | Увеличить на 5-10% | Через 7-14 дней |
| 2,0-3,0 | Без изменений | |
| 3,1-3,9 | Уменьшить на 5-10% | Через 7-14 дней |
| 4,0-4,9 | Пропустить 1 день приёма и снизить дозу на 10% | Через 7-14 дней |
| 5,0-6,0 | Пропустить 2 дня и снизить дозу на 10-15% | Через 1-5 дней |

Контролировать уровень МНО у больных с подобранной дозой варфарина следует 1 раз в неделю в течение первого месяца, затем 1 раз в 1-1,5 месяца.

Побочные эффекты данной группы препаратов:

1. Диспепсический синдром (тошнота, рвота, понос, снижение аппетита);
2. Кровотечения.

В этом случае возможны кровотечение и через неповрежденную стенку сосудов, например, у больных с язвенной болезнью. Лечение должно проводиться под постоянным контролем за уровнем протромбина в крови.

- ∅ При кровотечениях вводят раствор викасола, витамин Р, рутин, хлорид кальция, а также осуществляют переливание 70-100 мл крови донора.

Побочные эффекты данной группы препаратов:

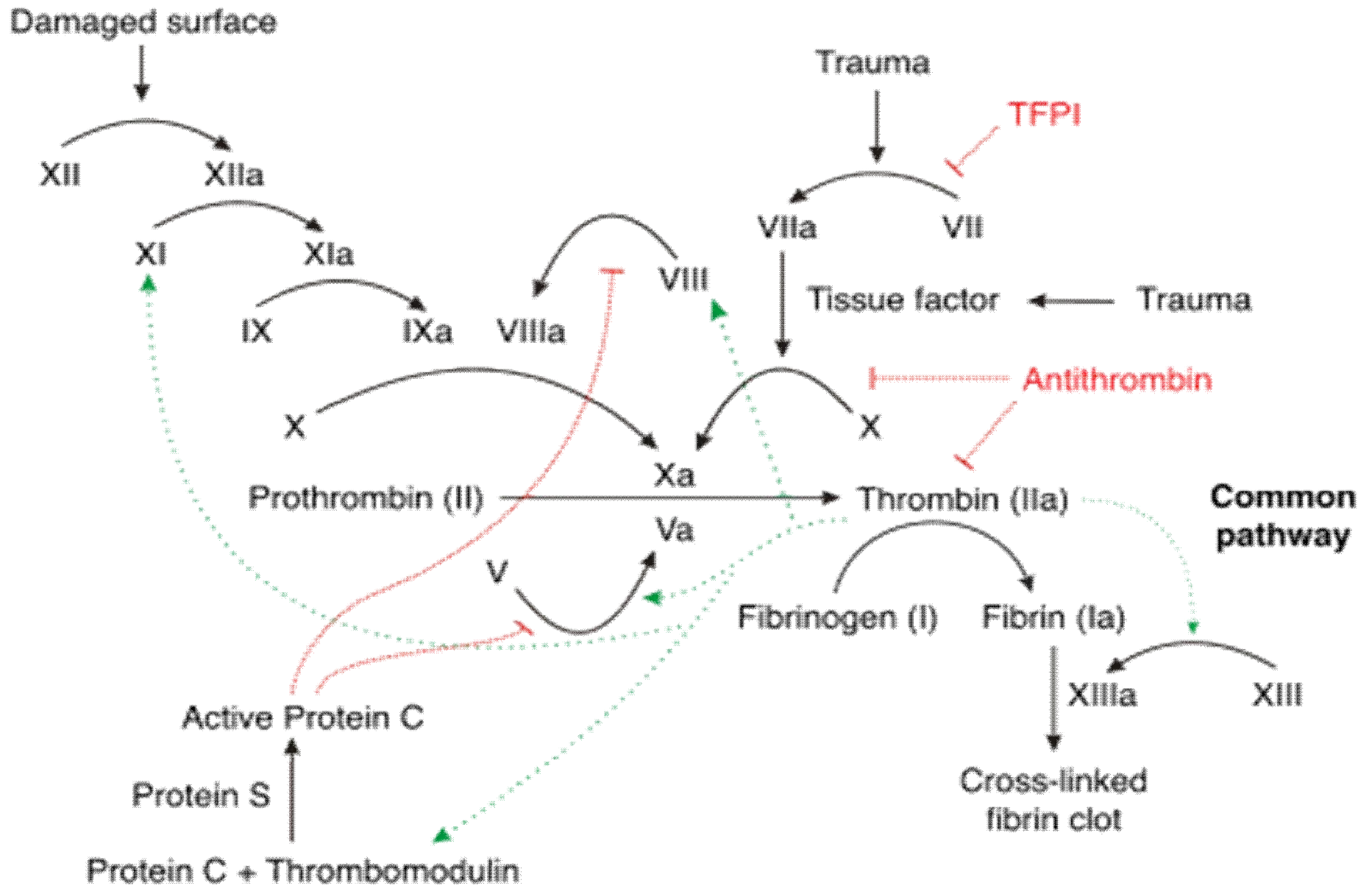
3. «Кумариновые» некрозы в мягких тканях (ягодиц, грудных желез, щек, полового члена), являющиеся результатом тромбоза капилляров и мелких венул.

∅ Появляются эти некрозы на 4-10-й день от начала приема препаратов, чаще у женщин.

∅ Для ликвидации начинающегося осложнения производят инфузию свежезамороженной плазмы крови, богатой протеинами С и S.

Contact activation (intrinsic) pathway

Tissue factor (extrinsic) pathway



Геморрагический васкулит, индуцированный варфарином



Побочные эффекты данной группы препаратов:

4. ретромбозы — при внезапной отмене препарата.
5. аллергические реакции
6. токсическое поражение почек
7. диффузная алопеция.
8. При употреблении фенилина может произойти окрашивание ладоней и мочи (при щелочной реакции) в красно-оранжевый цвет.

Ограничения терапии варфарином

Непредсказуемый
ответ

Узкое
терапевтическое окно
(диапазон МНО 2-3)

Медленное развитие и
окончание эффекта

Постоянный контроль
антикоагулянтного
эффекта

Терапия АВК имеет
ряд ограничений, что
затрудняет их
применение в
клинической практике

Взаимодействия
со многими
пищевыми продуктами

Взаимодействия
со многими ЛС

Резистентность
к варфарину

Необходимость
в частой коррекции
дозы

Ansell J, et al. Chest 2008;133;160S-198S. Umer Ushman MH, et al. J Interv Card Electrophysiol 2008;22:129-137.

Nutescu EA, et al. Cardiol Clin 2008;26:169-187.

Варфарин

Rp: Warfarini 0,005

D. t. d. N. 50 in tab.

S. По 1 таблетки 2 раза в день, затем поддерживающая 5-7,5 мг.

Факторы риска развития инсульта у пациентов с неклапанной ФП: шкала оценки CHA₂DS₂-VASc

- Руководство ESC 2010 г. в редакции 2012 г. рекомендует применение шкалы оценки CHA₂DS₂-VASc^{1,2}

| Факторы риска ³ | Баллы шкалы CHA ₂ DS ₂ -VASc |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <u>C</u> ongestive heart failure/LV dysfunction (застойная сердечная недостаточность/дисфункция миокарда ЛЖ) | 1 |
| <u>H</u> ypertension (артериальная гипертензия) | 1 |
| <u>A</u> ge (возраст) ≥75 лет* | 2 |
| <u>D</u> iabetes mellitus (сахарный диабет) | 1 |
| <u>S</u> troke/TIA/thromboembolism (инсульт/ТИА/тромбоэмболизм)* | 2 |
| <u>V</u> ascular disease (сосудистые заболевания)† | 1 |
| <u>A</u> ge (возраст) от 65 до 74 лет | 1 |
| <u>S</u> ex category (половая принадлежность, а именно, женский пол) | 1 |
| Максимальное значение показателя | 9 |

Основные факторы риска

- † Инфаркт миокарда в анамнезе, поражения периферических артерий, атеросклероз аорты
ЛЖ - левый желудочек; ТИА – транзиторная ишемическая атака

1. Camm AJ et al. Eur Heart J. 2012. 33:2719-2747.

3. Camm AJ et al. Eur Heart J. 2010;31:2369-2429.

2. Lip GY et al. Chest. 2010; 137:263-272.

Рекомендации по терапии пациентов с НФП

- В соответствии с Рекомендациями ESC в редакции 2012 г. пациенты с количеством баллов ≥ 1 по шкале CHA₂DS₂-VASc подвержены высокому риску развития инсульта и должны получать пероральные антикоагулянты (ПА)¹
 - В случае необходимости назначения ПА, назначается или один из НОАК:
 - Прямой ингибитор тромбина (дабигатран); или
 - Пероральный ингибитор фактора Ха (например, ривароксабан, апиксабан)

ž ...у большинства пациентов с НФП является предпочтительным по сравнению с терапией АВК с коррекцией дозы (МНО 2.0-3.0), так как они обладают несомненными клиническими преимуществами

- Несмотря на эти рекомендации, количество пациентов с ФП, реально получающих ПА, далеко от оптимального²
 - В соответствии с данными международного регистра пациентов с ФП, в большинстве стран пероральные антикоагулянты получают менее 65% пациентов с числом баллов по шкале CHADS₂ ≥ 2
 - В соответствии с данными того же регистра, в большинстве стран организация контроля МНО далека от идеала

1. Camm AJ et al. Eur Heart J. 2012. 33:2719-2747.

2. Healey JS et al. Presented at: ESC Congress; August 27–31, 2011; Paris, France.

Фениндион (phenindione)

Фармакокинетика. После приема внутрь быстро и практически полностью всасывается. Связь с белками непрочная. Проходит через гистогематические барьеры (в т.ч. плацентарный), накапливается в тканях. Метаболизируется в печени при участии цитохрома Р-450. Выводится почками в неизменном виде и в виде метаболитов. Может кумулировать.

Показания к применению

- ∅ Профилактика и лечение тромбозов (особенно глубоких вен нижних конечностей), тромбоэмболических осложнений (тромбоэмболия легочной артерии, эмболические инсульты, инфаркт миокарда и др.) и тромбообразования в послеоперационном периоде; механические протезы клапанов сердца (постоянный прием).

Побочное действие

- ∅ Со стороны свертывающей системы крови: при длительном применении – микро- и макрогематурия, кровотечение из полости рта и носоглотки, желудочно-кишечные кровотечения, кровоизлияние в мышцы. Со стороны системы крови: угнетение костно-мозгового кроветворения (лейкемоидные реакции). Со стороны пищеварительной системы: тошнота, диарея, токсический гепатит. Со стороны сердечно-сосудистой системы: миокардит. Аллергические реакции: кожная сыпь (эритематозная, макулярная, папулезная), эксфолиативный дерматит, эозинофилия, гипертермия. Со стороны мочевыделительной системы: нарушение функции почек, окрашивание мочи в розовый цвет. Прочие: головная боль, окрашивание ладоней в оранжевый цвет.

Фениндион (phenindione)

⊘ Противопоказания

⊘ Повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата, гемофилия, тяжелая печеночная и/или почечная недостаточность, геморрагические диатезы, гипокоагуляция (исходный уровень протромбина менее 70 %), злокачественные новообразования, эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, период беременности (особенно I триместр и вторая половина III триместра), период кормления грудью, детский возраст.

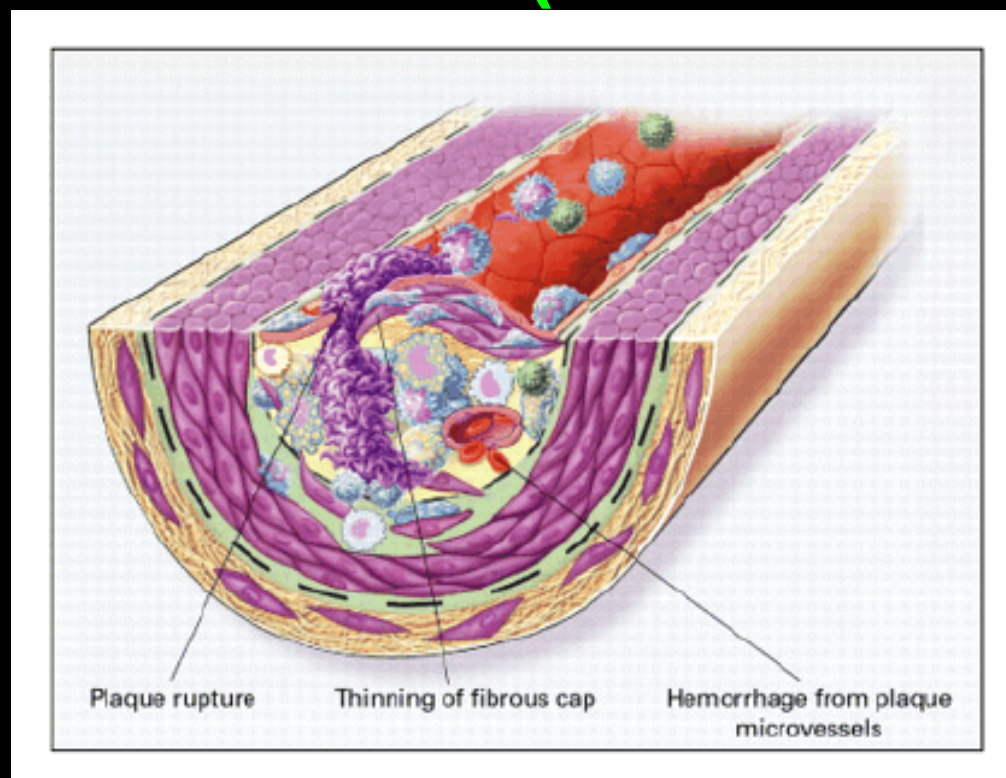
⊘ Передозировка

⊘ *Симптомы:* геморрагический синдром (желудочно-кишечные, маточные, носовые кровотечения, гематурия, кровоизлияния в кожу, мышцы, паренхиматозные органы).

⊘ *Лечение:* отмена препарата; прием витамина К внутрь (5 – 10 мг). При развитии серьезных кровотечений витамин К назначают внутривенно медленно (1 мг/мин) в общей дозе 10 – 50 мг (нормализует повышенное протромбиновое время в течение 6 ч). При массивном кровотечении или у больных с печеночной недостаточностью одновременно назначают свежзамороженную плазму. Возможно использование аминокапроновой кислоты, витаминов С и Р.

ПРЕПАРАТЫ, ПОНИЖАЮЩИЕ СВЕРТЫВАЕМОСТЬ КРОВИ

ФИБРИНОЛИТИКИ (ТРОМБОЛИТИКИ)

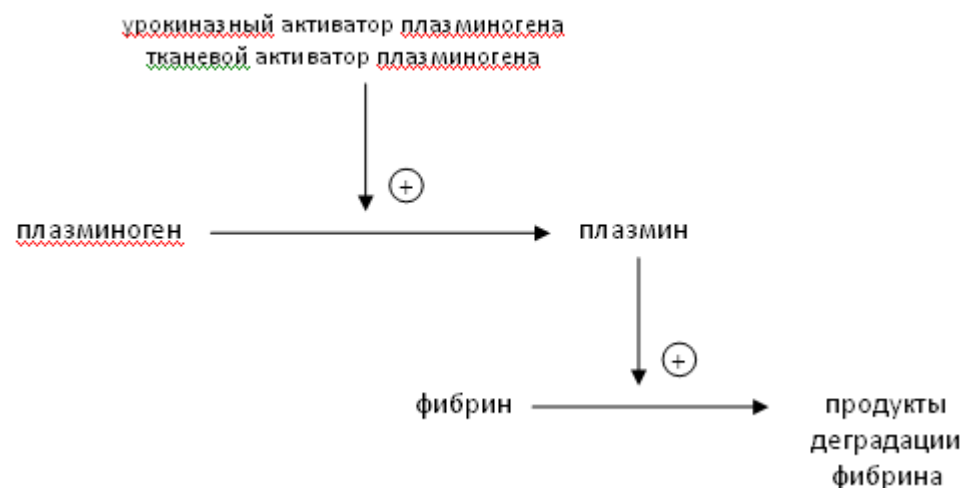


ТРОМБОЛИТИКИ

∅ В отличие от антитромбоцитарных препаратов, прямых и непрямых антикоагулянтов, действие которых направлено на предотвращение тромбообразования, механизм действия тромболитических средств заключается в растворении фибринового тромба.

ФИБРИНОЛИТИКИ (ТРОМБОЛИТИКИ)

1. Прямого действия - **фибринолизин** (**плазмин, тромболизин**).
2. **Активаторы плазминогена: тканевой активатор плазминогена (ТАП, альтеплаза, актилизе), стрептокиназа (стрептолиаза = целиаза), стрептодеказа, урокиназа.**



ТРОМБОЛИТИКИ

Ø Препараты I поколения, которые приблизительно в одинаковой мере активируют и связанный с фибрином, и циркулирующий в крови плазминоген (стрептокиназа, урокиназа).

ТРОМБОЛИТИКИ

Ø Препараты II поколения, обладают относительной специфичностью к связанному с фибрином плазминогену (проурокиназа, рекомбинантный тканевый активатор плазминогена-ТАП).

ТРОМБОЛИТИКИ

Ø Препараты III поколения тканевые активаторы плазминогена, обладают более высокой тромболитической активностью (альтеплаза).

ФИБРИНОЛИЗИН

Фармакодинамика.

- ∅ Получают его из плазмы крови донора.
- ∅ Препарат является протеолитическим ферментом, образующимся при активации трипсином содержащегося в крови человека плазминогена.
- ∅ Как протеолитический фермент он расщепляет фибрин, действуя на поверхности тромба.
- ∅ Он вызывает только наружный лизис тромба (преимущественно в венах), поскольку быстро нейтрализуется антиплазмином, в избытке циркулирующим в крови.
- ∅ Он ликвидирует лишь фибринные тромбы в течение первых дней их образования, растворяет лишь свежие нити фибрина в венах, приводя к реканализации сосудов.

ФИБРИНОЛИЗИН

Показание к применению - препарат экстренной помощи, назначаемый при тромбоэмболических состояниях:

- ∅ **Артериальные тромбозы периферических сосудов, при инфаркте миокарда, ишемических инсультах и т.п. (препарат используют только в течение первых суток (!)).**
- ∅ **Тромбозы периферических вен (препарат эффективен в течение 1-5 сут. от момента их развития).**
- ∅ **Необходимо подчеркнуть, что увеличение давности тромбоза или эмболии резко снижает эффективность фибринолизина.**

ФИБРИНОЛИЗИН

Побочные эффекты могут реализоваться в виде:

- ∅ **Аллергических реакций**, а также в виде неспецифических реакций на белок (гиперемия лица, боль по ходу вены, а также за грудиной и в животе) или же в виде лихорадки, крапивницы.
- ∅ **Геморрагии**. Сразу же после окончания введения фибринолизина необходимо определять содержание протромбина (которое должно снижаться не более чем до 30%), время общего свертывания крови (которое должно увеличиваться не более чем в 2 раза), а также содержание фибриногена в плазме (которое должно уменьшаться не более чем до 1 г/л). Кроме того, врач обязан периодически исследовать мочу на эритроциты и проводить анализ кала на скрытую кровь.
- ∅ Геморрагические эффекты фибринолизина чаще устраняют введением протамина сульфата, так как они связаны в основном с одновременно вводимым гепарином.

ФИБРИНОЛИЗИН

Недостатки:

- Ø **Высокая стоимость (производится из донорской крови);**
- Ø **Низкая активность, плохо проникает внутрь тромба.**

ФИБРИНОЛИТИКИ (ТРОМБОЛИТИКИ)

- Ø Наиболее употребляемые в настоящее время тромболитические препараты по механизму действия являются активаторами эндогенного плазминогена:
- ü *стрептокиназа* - гетерогенный активатор плазминогена, получаемый из некоторых штаммов стрептококков или рекомбинантно;
- ü *стрептодеказа* - модифицированная стрептокиназа;
- ü *урокиназа* - фермент, который непосредственно превращает плазминоген в плазмин; проурокиназа (одноцепочечная урокиназа);

Стрептокиназа: факты, учитываемые при выборе лечения

- ∅ Самый длительный опыт применения
- ∅ Невысокая стоимость
- ∅ Относительно простой режим введения



- ∅ Чужеродный белок
- ∅ Фибриннеспецифический тромболитик
- ∅ Меньшая частота открытия артерий
- ∅ Риск гипотонии



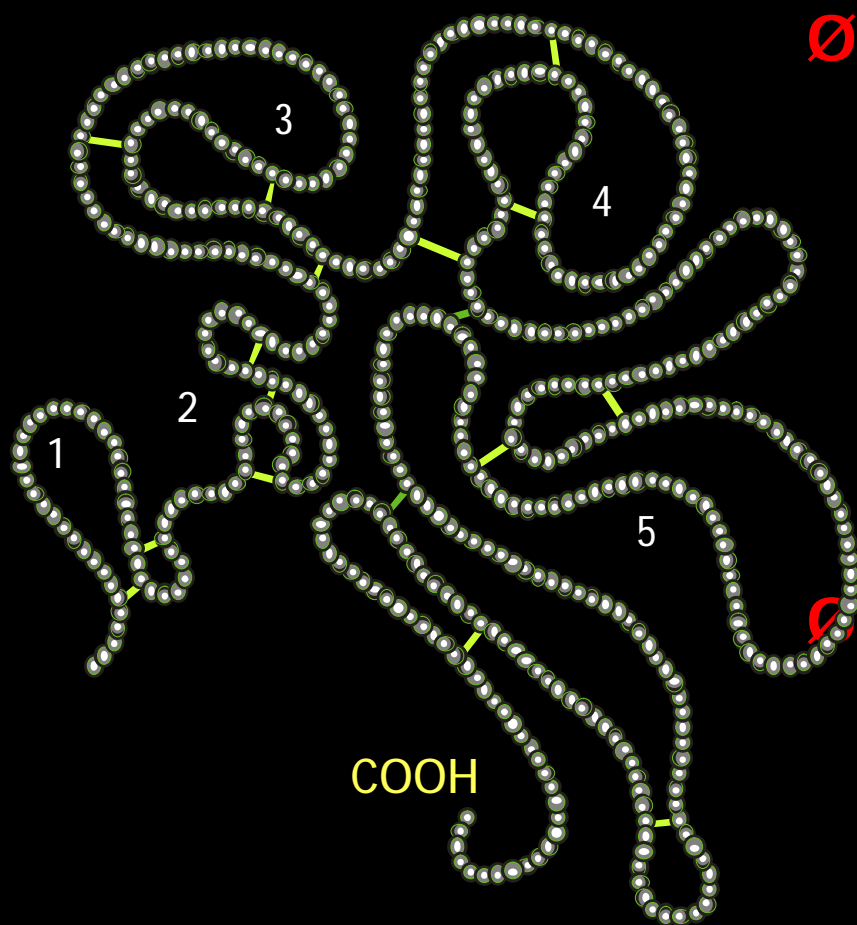
Режим дозирования стрептокиназы:

- ∅ 250 тыс. ЕД вводят в/в в течение 30 минут, затем продолжают в/в введение со скоростью 100 тыс. ЕД/ч в течение 24 часов.

ИДЕАЛЬНЫЙ ТРОМБОЛИТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ

- ∅ В 100% вызывает реперфузию соответствующего сосуда
- ∅ После применения не бывает реокклюзии, реинфаркта
- ∅ Быстрое достижение эффекта (в течение 5 минут)
- ∅ Не дает осложнений (кровотечений)
- ∅ Не вызывает анафилактических реакций
- ∅ Дешевый

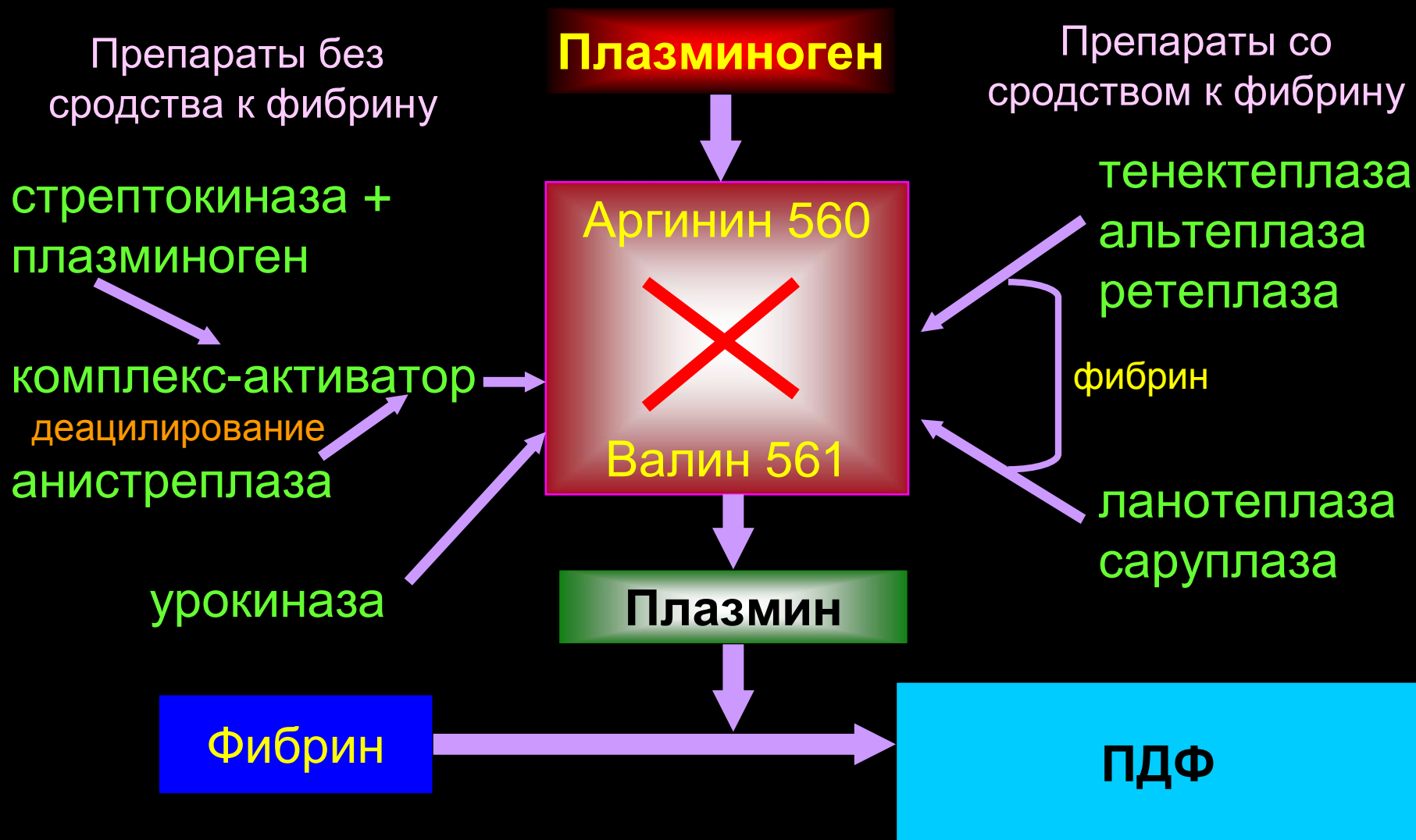
Альтеплаза (Актилизе™)



∅ Представляет собой сериновую протеазу с молекулярной массой 72 000 Д, которая синтезируется преимущественно эндотелиальными клетками сосудов.

∅ В последние годы ТАП для клинического применения получают ДНК-рекомбинантным методом.

Тромболитические препараты и система фибринолиза



Альтеплаза (ТАП)

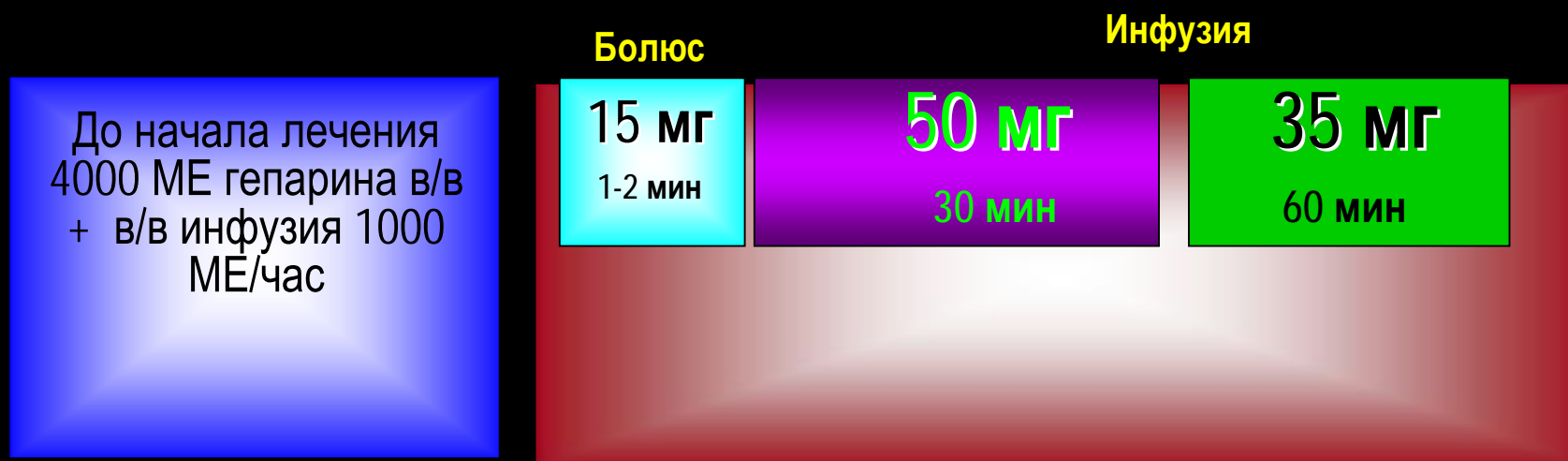
- ∅ ТАП избирательно действует в отношении связанного с фибрином плазминогена, что обеспечивает его преимущественную активацию на поверхности фибринового тромба.
- ∅ ТАП не обладает антигенными свойствами и не оказывает существенного влияния на гемодинамику, пирогенные и аллергические реакции на введение ТАП встречаются редко.

ТАП (альтеплаза)

∅ $T_{1/2}$ альтеплазы 4-8 мин.

∅ В случае кровотечения для нейтрализации действия ТАП внутривенно вводят неспецифический ингибитор сериновой протеазы апротинин (контрикал, трасилол).

Схемы ускоренного введения Актилизе® (100 мг) при остром инфаркте миокарда в течение 6 часов от начала развития симптомов:



Масса тела превышает 65 кг

Сравнительная характеристика основных тромболитических препаратов

| Показатели | Стрептокиназа | Урокиназа | Альтеплаза |
|----------------------------------------------|---------------|---------------|------------|
| Молекулярная масса, Д | 47000 | 33 000-54 000 | 70000 |
| T1/2, мин | 15-25 | 15-20 | 4-8 |
| Связывание с плазминогеном | Непрямое | Прямое | Прямое |
| Избирательная активность в отношении фибрина | Минимальная | Умеренная | Умеренная |
| Антигенные свойства | + | - | - |
| Риск развития гипотензии | + | + | + |
| Кровотечение как главный побочный эффект | + | + | + |

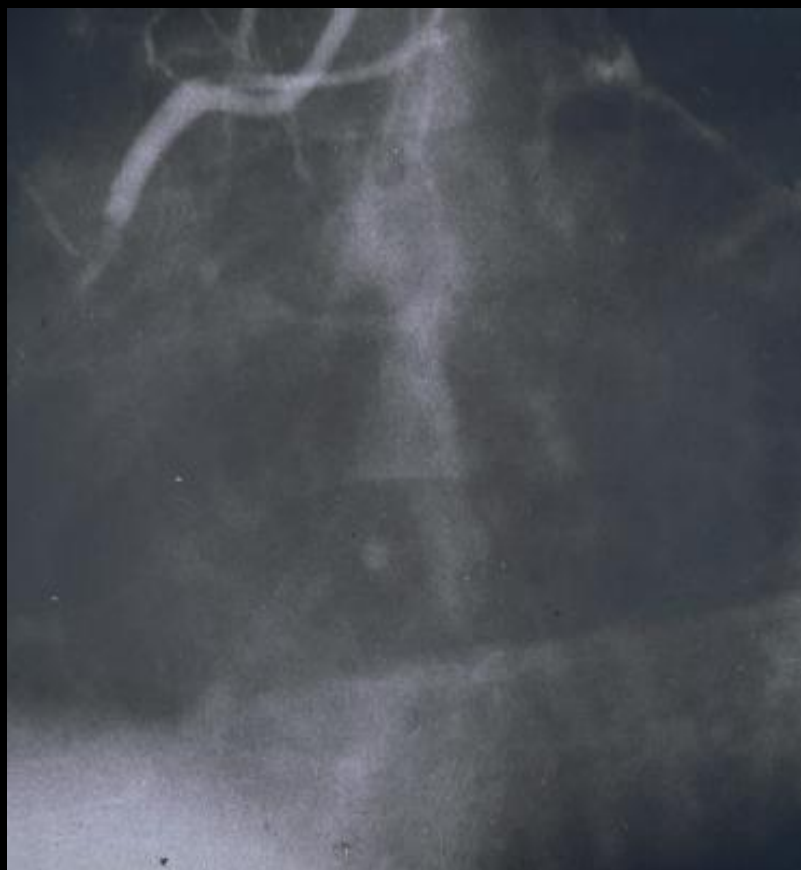
Альтеплаза: факты, учитываемые при выборе лечения

- ∅ Длительный опыт применения
- ∅ Большое количество открытых артерий
- ∅ Выраженное снижение смертности
- ∅ Не чужеродный белок
- ∅ Фибринспецифический тромболитик

- ∅ Большая частота кровотечений, в т.ч. геморрагических инсультов
- ∅ Необходимость сочетания с гепарином

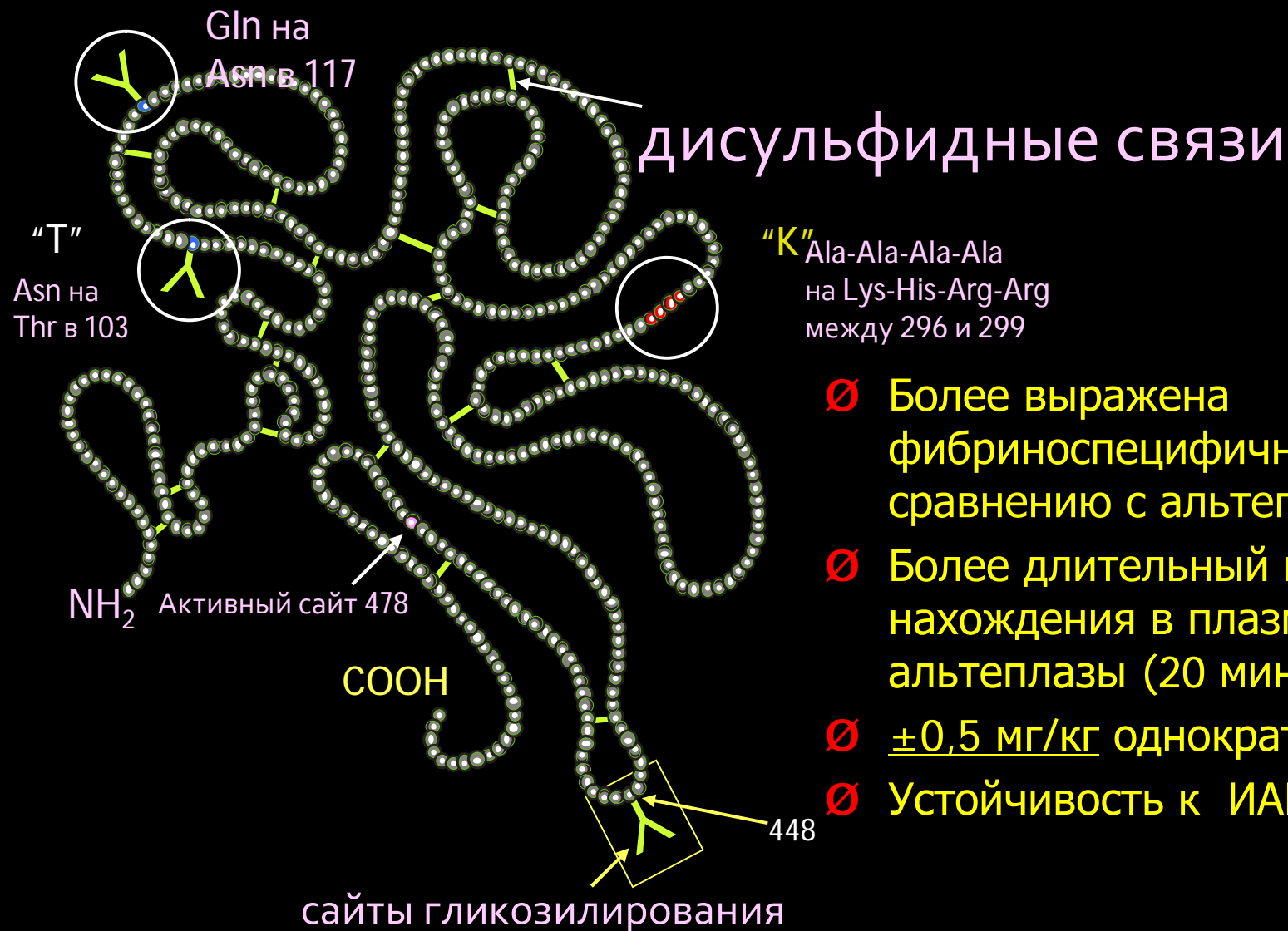


Коронарограмма до и после тромболитической терапии



Наблюдение проф. Н.А.Новиковой

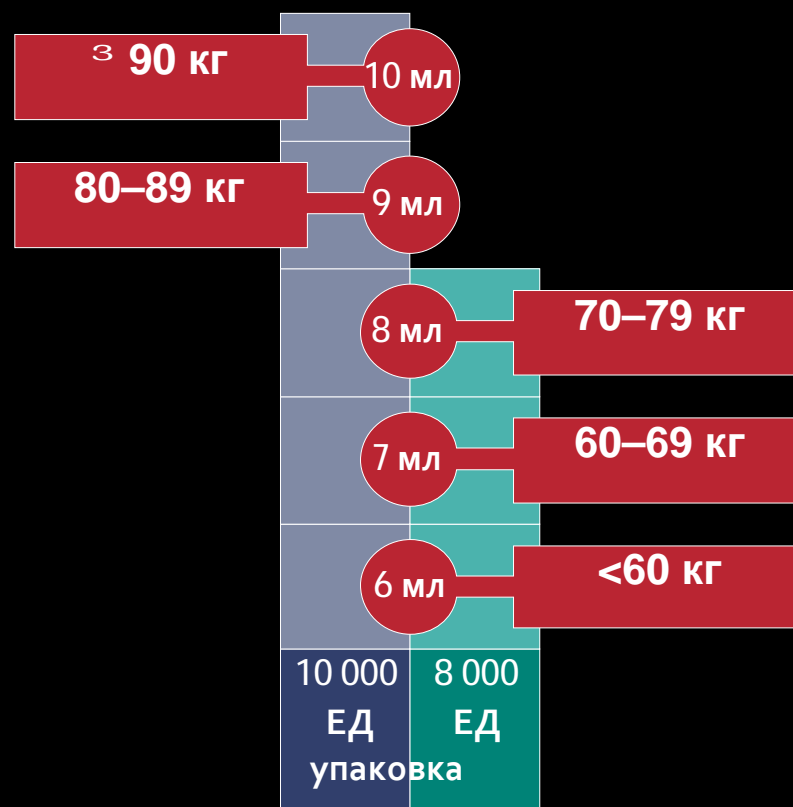
"N" Тенектеплаза (Метализе™)



- ∅ Более выражена фибриноспецифичность по сравнению с альтеплазой
- ∅ Более длительный период нахождения в плазме, чем у альтеплазы (20 мин и 4-6 мин)
- ∅ ±0,5 мг/кг однократный болюс
- ∅ Устойчивость к ИАП-1 !

Доза *Метализе*[™] с учетом массы тела

Режим
введения препарата в течение 5–10 секунд



Соотношение: 1 мл = 5 мг = 1000 ЕД

Методика введения Метализе

- ∅ Требуемая доза должна вводиться однократно, внутривенно, в виде болюса, в течение 5-10 секунд
- ∅ Для применения МЕТАЛИЗЕ® может быть использован ранее установленный венозный катетер, но только в случае, если он заполнялся 0,9% раствором натрия хлорида
- ∅ **Если использовался венозный катетер, то после введения МЕТАЛИЗЕ® он должна быть хорошо промыт** (в целях полной и своевременной доставки препарата в кровь)
- ∅ МЕТАЛИЗЕ® не совместима с раствором глюкозы, и не должна применяться с помощью капельницы, содержащей глюкозу
- ∅ Какие-либо другие лекарственные препараты добавляться в инъекционный раствор или в магистраль для инфузий не должны

Тенектеплаза: факты, учитываемые при выборе лечения

∅ Все преимущества Альтеплазы

∅ Самая высокая фибриноспецифичность

∅ Возможность болюсного введения

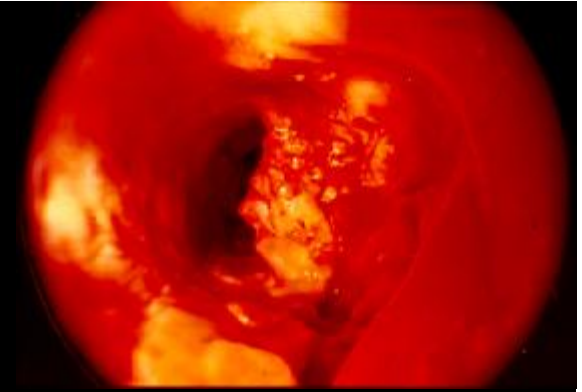
∅ Меньшая частота кровотечений

+

∅ Относительно высокая стоимость

-

Тромболитики



Показания к применению:

- 1) при лечении больных с поверхностными и глубокими тромбофлебитами;**
- 2) при тромбозах легочных сосудов и сосудов глаза;**
- 3) при септических тромбозах;**
- 4) при свежем (остром) инфаркте миокарда.**

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТРОМБОЛИЗИСА

- ∅ Реперфузионные аритмии.
- ∅ Кровотечение незначительное (из места пункции, изо рта, из носа).
- ∅ Кровотечение тяжелое (желудочно-кишечное, внутричерепное). Частота кровотечений: желудочно-кишечные - 5%, внутричерепные - 0,5-1,0%.
- ∅ Лихорадка. Возникает у 5% больных.
- ∅ Артериальная гипотония. Возникает у 10-15% больных.
- ∅ Сыпь. Возникает у 2-3% больных.

АБСОЛЮТНЫЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

- N** Активное внутреннее кровотечение.
- N** Подозрение на расслоение аорты.
- N** Геморрагический инсульт любой давности.
- N** Инсульт или транзиторные ишемические атаки в течение последнего года.

ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

- G Тяжелая неконтролируемая гипертензия: АД > 180/110.
- G Тяжелая постоянная гипертензия в анамнезе.
- G Черепно-мозговая травма или другие внутримозговые заболевания.
- G Недавняя травма (2-4 недели) или хирургическая операция (< 3 недели).
- F Пункция неприжимаемых сосудов.
- G Недавнее (2-4 недели) внутреннее кровотечение.
- G Для стрептокиназы: использование препарата в прошлом или аллергические реакции
- G Геморрагический диатез или одновременный прием антикоагулянтов (МНО > 2-3)
- G Беременность
- G Пептическая язва

Тромболитики

- ∅ **Выбор тромболитика существенно не влияет на результаты лечения: нет различий в смертности при использовании тканевого активатора плазминогена, стрептокиназы или урокиназы.**
- ∅ **Восстановление кровотока по инфарктсвязанной коронарной артерии в 50-60% случаев.**

ESC POCKET GUIDELINES

Committee for Practice Guidelines

To improve the quality of clinical practice and patient care in Europe



Реваскуляризация

СОВМЕСТНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ESC/EACS ПО РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

