

Цель занятия: изучить механизмы действия препаратов, активирующих и блокирующих свертывающую, противосвертывающую и фибринолитическую системы крови, освоить выписывание рецептов, знать показания для назначения и побочные эффекты изучаемых средств.

ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ

Тромбоцитарный гемостаз, коагуляционный гемостаз, фибринолиз первичный и вторичный, перераспределение регионарного кровотока для остановки кровотечений, гемофилия А, гемофилия В, парагемофилия.

• ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПОВЫШАЮЩИЕ СВЕРТЫВАЕМОСТЬ КРОВИ

Витамин К и факторы свертывания. Менадиона натрия бисульфит (викасол Т 0,015; А 1% - 1 мл).

Препараты для лечения гемофилии А: фактор свертывания VIII (бериате, криопреципитат, октанат Ф 250, 500 МЕ, 1 МЕ активности/кг =1-2% нормальной активности VIII фактора); **для лечения гемофилии В:** фактор свертывания IX (агемфил В, моноаин Ф 200, 500 МЕ, 1 МЕ активности/кг =1% нормальной активности IX фактора).

Активаторы агрегации тромбоцитов. Серотонин (А 1% - 1 мл).

Другие препараты гемостатического действия. Соли кальция. Этамзилат (Т 0,25; А 12,5% - 1 мл). Октреотид (А 0,1 мг/мл). Терлипессин (А 0,1 мг/мл).

• ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, Понижающие Свертываемость Крови

АНТИАГРЕГАНТЫ. Ингибиторы циклооксигеназы: ацетилсалициловая кислота (Т 0,05; 0,1; 0,3). **Ингибиторы разрушения и стимуляторы образования цАМФ:** дипиридамол (Т 0,075; А 0,5% - 2 мл), ксантины (пентоксифиллин (Т 0,1; А 2% - 1мл)). **Блокаторы АДФ-агрегации:** тиклопидин (Т 0,25), клопидогрел (Т 0,075).

Блокаторы Пв/Ша гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов:

✓ конкурентные антагонисты Пв/Ша рецепторов: тирофибан (А 0,025%-50,0), эптифибатид (А 0,2% - 1 мл).

✓ Fab-фрагменты моноклональных антител к Пв/Ша рецепторам: абциксимаб (А 0,2%-5,0-20,0).

АНТИКОАГУЛЯНТЫ. Непрямого действия. Кумариновые производные: варфарин (Т 0,0025; 0,003) (препарат выбора), аценокумарол (Т 0,002). Механизм действия, побочные эффекты, использование в клинике¹. **Лечение отравлений:** менадиона натрия бисульфит 0,15!, повторно.

Прямого действия. Гепарин натрия (А 5000 МЕ/мл – 5 мл). **Низкомолекулярные гепарины:** надропарин кальция (шприц 2850-9500МЕ по 0,3, 0,4, 0,8 и 1,0 мл), эноксапарин натрия (шприц 2000-8000МЕ по 0,2, 0,4, 0,8 и 1,0 мл).

Лечение передозировки гепарина: протамина сульфат (0,05 повторно, А 1% - 1 мл). **Синтетические дериваты гепарина:** фондапаринукс (шприц 2,5 мг/0,5 мл).

Прямые ингибиторы фактора Ха (профилактика венозных тромбоемболий): ривароксабан (Т 0,01; 0,02; 1 р/д). **Прямые ингибиторы тромбина:** рекомбинантный гирудин, антитромбин III (500 МЕ/10 мл, 1000 МЕ/20 мл, 1 ЕД активности/кг =1% нормальной активности антитромбина III), дабигатран (Т 0,075, 0,15). **Активированный протеин С:** дротрекогин альфа (активированный).

Комплексоны ионов кальция: ЭДТА, цитрат натрия.

• ВЕЩЕСТВА, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ФИБРИНОЛИЗ

Активаторы фибринолиза. Фибринолизин (Ф 20000ЕД), алтеплаза (Ф 0,05), стрептокиназа (Ф 750000МЕ), урокиназа (Ф 10000 – 500000МЕ). Обратить внимание на совместимость с гепарином.

Ингибиторы фибринолиза. Аминокапроновая кислота (Ф 5% - 100 мл), аминометилбензойная кислота (амбен А 1% - 5 мл). Механизм действия, побочные эффекты, применение. **Поливалентные ингибиторы протеиназ.** **Ингибиторы калликрейна:** апротинин (контрикал А 10000 АТрЕ, трасилол А 500000 КИЕ). **Ингибиторы кинина:** транексамовая кислота (Т 0,5; А 5% - 5 мл).

ЛИТЕРАТУРА

1. Фармакология [Электронный ресурс] : учебник / Д. А. Харкевич. - 11-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015 Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970434123.html>- ЭБС «Консультант студента»
2. Фармакология [Электронный ресурс] : учебник / под ред. Р. Н. Аляутдина. - 5-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970437339.html>- ЭБС «Консультант студента»
3. Фармакология: задачник / И.В.Акулина, С.И. Павлова, А.А. Федоров и др. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2017.
4. Фармакология. Курс лекций : учеб. пособие / А.И.Венгеровский. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 736 с. : ил.

¹ Обратить внимание, что контроль эффективности НАК осуществляется по МНО (международное нормализованное отношение), МНО = (ПВ пациента/среднее нормальное ПВ) ^{ISI(МИЧ)} или МНО = ПО ^{МИЧ}, где: ПВ – протромбиновое время в секундах, МИЧ (или SI – международный индекс чувствительности тромбопластина, указывается в паспорте набора

Продумать комбинации и выписать дома экзаменационные рецепты:

1. Кофактор гепарина

3. Два непрямых синергиста для снижения агрегации тромбоцитов

5. Ингибитор фибринолиза

7. Препарат для остановки кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода при циррозе печени

9. Препарат для профилактики ТЭЛА

2. Гепарин + фибринолизин (прописи готовятся ex tempore)

4. Рекомбинантный тканевый активатор плазминогена

6. Антивитамин витамина К

8. Внутривенный антиагрегант

10. Фибринолитик при вторичном фибринолизе

ДЛЯ ОЗНАКОМЛЕНИЯ

Приложение 1

Международная номенклатура сывороточных факторов свертывания крови

Название фактора	Количество в 1 мл крови (активность)	Достаточный для гемостаза минимум	Период полужизни	Избыток
I. Фибриноген	300 (170-450) мг	50 мг	100 ч.	3-6 раз
II. Протромбин	200 мкг/70-130%	80 мкг/40%	72 - 96 ч.	2-3 раза
III. Тромбопластин	—	—	—	—
IV. Ионы Ca ⁺⁺	0,8 – 1,32 моль/л	—	—	—
V. AC-глобулин	25мкг/80-110%	2,5-4мкг/10-15%	12 - 15 ч.	8-10раз
VI.	Исключен из номенклатуры, поскольку оказался активной формой фактора VII			
VII. Проковертин	2 мкг/ 70-130%	0,2 мкг / 10%	2 - 6 ч.	10 раз
VIII. Антигемофильный глобулин	50мкг/ 80-120%	5-7мкг/ 10-15%	?	3-5 раз
IX. Кристмас-фактор	3-4 мкг/ 70-130%	4-6мкг / 20-30%	20 - 30 ч.	4-5 раз
X. фактор Стюарта-Прауэра	6-8 мкг/ 70-140%	0,15мкг/ 20%	20 - 40 ч.	5 раз
XI. Предшественник тромбопластина	7 мкг/ 70-130%	15 мкг/ 15-20%	10 - 20 ч.	4-5 раз
XII. фактор Хагеманна	40 мкг	не установлено	50 - 70 ч.	неизв.
XIII. Фибриназа (Фибрин-стабилизирующий 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, VII, II, Плазмин				

Приложение 2

Номенклатура тканевых факторов свертывания крови

- Фактор 1 — тромбоцитарный акцелератор-глобулин, идентичен фактору V
 Фактор 2 — акцелератор тромбина, фибринопластический фактор (ускоряет превращение фибриногена)
 Фактор 3 — тромбоцитарный тромбопластин, частичный тромбопластин
 Фактор 4 — антигепариновый фактор
 Фактор 5 — свертываемый фактор (иммунологически идентичен фибриногену)
 Фактор 6 — тромбостенин
 Фактор 7 — тромбоцитарный котромбопластин \
 Фактор 8 — антифибринолизин
 Фактор 9 — фибринстабилизирующий фактор, по действию соответствует фактору XIII
 Фактор 10 — 5-гидрокситриптамин, серотонин
 Фактор 11 — аденозиндифосфат (АДФ)

Приложение 3

Классификация и фармакокинетика непрямых антикоагулянтов – антивитаминов К

Препараты	Время полужизни, часы	Время для оптимальной гипокоагуляции	Форма выпуска, таблетки	Поддерживающая доза, мг
Монокумарины				
Варфарин	30 -80	3 -5 суток	2,5 мг	2,5 - 10
Маркумар	72 -120	8 - 15 суток	3 мг	0,75 -6
Аценокумарол	10	2 суток	2 мг	01.авг
Дикумарины				
Дикумарин	24-100	2-10 суток	50, 100 мг	25-150
Тромексан	2,5	1-1,5 суток	50, 100 мг	150-1200
Индандионы				
Фениндион	5	1 суток	30 мг	50-150
Дипаксин	5	2 суток	50 мг	50-100

² Accelerant (англ.) – ускоритель

