

Прокоагулянты, гемостатики, антифибринолитики

•

Выполнила Серегина М.А.

Intrinsic

Extrinsic

Поврежденная поверхность.

↓
Кининоген
Каликреин

Фелгера

XII → XII_a

XI → XI_a

IX → IX_a **FVW**

XI_a → VIII_a ← VIII


X → X_a → Va **V**

Проакселерин

II → II_a **Тромбин**

I → I_a **Фибрин**

↓ XIII_a **Фибринстабилизирующий ф-р**


Cross-linked fibrin clot

Травма, Тканевой тромбопласти (III)

↓ VII_a ← VII **Прокаувертин**

Травма, тканевой тромбопласти

↓ X

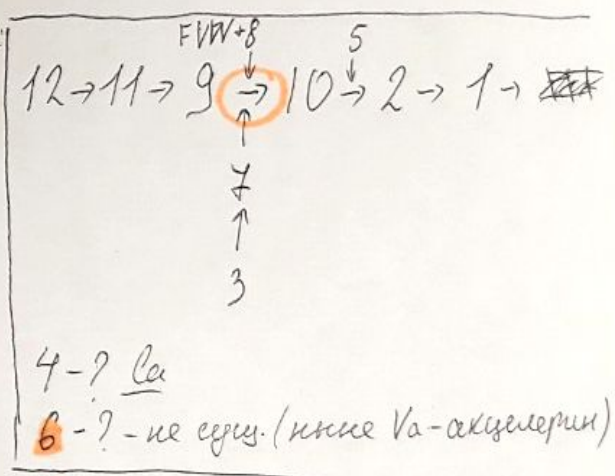
Харинген

Кристалла

Стерта-праура

Протромбин

Фибриноген



Фибриноген

- **Фибриноген** — лиофильно высушенный белок выделенный из первой фракции донорской плазмы путём осаждения спиртом, и содержащий, кроме фибриногена, антигемофильный глобулин и примеси других белков плазмы. **Достоверно снижает переливание компонентов, кровотечение периоперационное, тромбозмболии.**
- Препарат высокоэффективен и нетоксичен.
- Фибриноген К (Fibrinogenum K) содержит 1,8–2 г фибриногена, 0,2–0,6 г примесей других белков плазмы, 0,2 г цитрата натрия и 1 г глюкозы.
- Фибриноген М (Fibrinogenum M) содержит 1 г фибриногена, 2 г других белков плазмы, 1,2 г лимоннокислого натрия, 0,5 г хлорида натрия и 1,9 г глюкозы.
- A new guideline is due to be published, and this is likely to set a trigger for giving fibrinogen (in the form of cryoprecipitate) at **1.5–2.0 g.l1** . The American and Japanese guidelines state a minimum target of **0.8 g.l1** , and German and Austrian/European trauma guidelines suggest **2 g.l1** [36, 37]. Indeed, clot firmness improves up until fibrinogen > **3 g.l1** , with clot formation rate highest at 2 g.l1 [38]. **Целевое значение >2,2 г\л. Ввести 100мг\кг.**

Intrinsic

Extrinsic

Поврежденная поверхность.

↓
Кининоген
Каликреин

Фелгера

XII → XII_a

XI → XI_a

IX → IX_a

FVW

VII_a

VII **Прокавертин**

Травма, Тканевой тромбопласти (III)

Травма, тканевой тромбопласти

Характер

Кристалла

Стерильная среда

VIII → VIII_a

X → X_a

V^{VI} → V_a

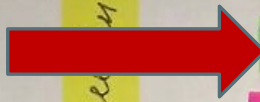
Проакселерин

II → II_a

Тромбин

I → I_a

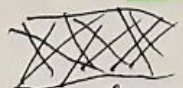
Фибрин



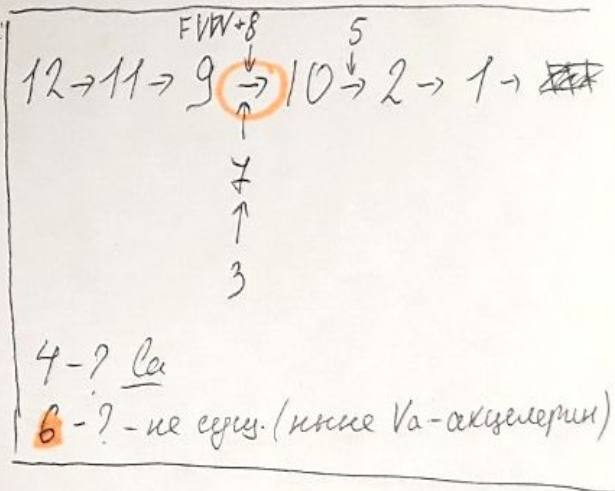
Протромбин

Фибриноген

XIII_a **Фибрин стабилизатор (Ф-П)**



Cross-linked fibrin clot



Свежезамороженная плазма

- СЗП содержит в своем составе весь комплекс лабильных и стабильных компонентов свертывающей системы, фибринолиза и системы комплемента; белки различной активности (в т.ч. ферменты), жиры, углеводы и соли. На 90% она состоит из воды. **2 г фибриногена в 1 л СЗП.**
- Обоснованные показания:
 - - лабораторно подтвержденный изолированный дефицит факторов свертывания крови или ингибиторов (АТ-III, протеины C,S);
 - - передозировка орального антикоагулянта;
 - - дефицит витамина К;
 - - острый ДВС синдром;
 - - тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)
 - - сепсис
 - - совместно с эритроцитарной массой («модифицированная кровь») у больных после операций на открытом сердце с экстракорпоральным кровообращением.
- Условные показания (только при наличии кровотечения и лабораторно подтвержденной коагулопатии):
 - - массивная трансфузия (замещение);
 - - тяжелое поражение печени;
 - - сердечно-легочная хирургия с экстракорпоральным кровообращением (при коагулопатии потребления).

Криопреципитат

- Криопреципитат - белковый препарат изогенной плазмы крови человека, содержащий не менее **100 ЕД** фактора VIII. В состав криопреципитата также входят **фибриноген** (300 мг на дозу) 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.

Концентрат протромбинового комплекса

- Представляет собой комбинацию четырех витамин К-зависимых факторов свертывания – II, VII, IX и X. Помимо четырех прокоагулянтных факторов, в состав препарата входят компоненты с антикоагулянтной активностью – гепарин, антитромбин III и протеина С, что снижает тромбогенность препарата.
- Основное показание к назначению – коррекция дефицита витамин К-зависимых факторов свертывания крови при геморрагическом синдроме или при необходимости экстренного инвазивного вмешательства в случаях, когда другие терапевтические мероприятия неэффективны.

Концентрат активированного протромбинового комплекса

- Препараты активированного концентрата протромбинового комплекса (II, VII, IX, X, протеины C и S) являются сбалансированными. В работе Bruce D. и Nokes T. показана эффективность и безопасность применения концентрата протромбинового комплекса в кардиохирургии.

Intrinsic

Extrinsic

Поврежденная поверхность.

↓
Кининоген
Каликреин

Фелгера

XII → XII_a

XI → XI_a

Харинген

FIV → VII_a

Травма, Тканевой тромбопласти (III)

VII **Прокавертин**

Травма, тканевой тромбопласти

Кристалла

X_a

VIII_a ← VIII

X_a

V_a ← V **Проакселерин**

Проакселерин

Фибриноген

II

II_a **Тромбин**

Тромбин

I

I_a **Фибрин**

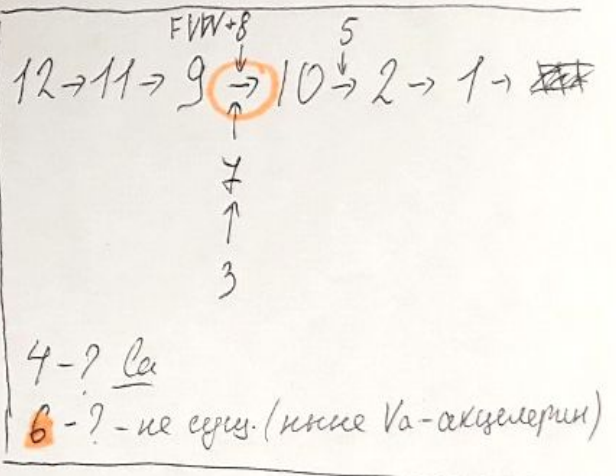
Фибрин

XIII_a

Фибрин стабилизатор (Ф-П)



Cross-linked fibrin clot



Транексамовая кислота

- Конкурентно ингибирует активатор плазминогена, в более высоких концентрациях — связывает плазмин. Удлиняет тромбиновое время. Тормозит образование кининов и других пептидов, участвующих в воспалительных и аллергических реакциях. **Значимо снижает вероятность трансфузии донорских компонентов в периоперационном периоде**



Аминокапроновая кислота

- Ингибирует активаторы профибринолизина и тормозит его превращение в фибринолизин(плазмин).
- Оказывает прямое угнетающее действие на фибринолизин.
- Тормозит активирующее действие стрептокиназы, урокиназы и тканевых киназ на фибринолиз.
- Нейтрализует эффекты калликреина, трипсина и гиалуронидазы, уменьшает проницаемость капилляров.
- Стимулирует образование тромбоцитов, сенсibiliзирует тромбоцитарные рецепторы к тромбину, тромбоксану A_2 и другим эндогенным агрегантам.
- **Значимо снижает вероятность трансфузии донорских компонентов в периоперационном периоде.**



Апротинин

- Апротинин является ингибитором протеолитических ферментов широкого спектра действия, обладающим антифибринолитическими свойствами.
- Образую обратимые стехиометрические комплексы — ингибиторы ферментов, апротинин подавляет активность плазменного и тканевого калликреина, трипсина, плазмина и др., снижая фибринолитическую активность крови, т.о. оказывая гемостатическое действие при коагулопатиях.
- Апротинин ингибирует контактную фазу активации свертывания, которая инициирует коагуляцию с одновременной активацией фибринолиза. В условиях использования аппарата искусственного кровообращения и активации свертывания, вызванной контактом крови с инородными поверхностями, дополнительное ингибирование плазменного калликреина будет способствовать минимизации нарушений в системах свертывания и фибринолиза.
- **Запрещен в кардиохирургии-повышает потенциально смертность.**
- **Применяется при ДВС и шоках.**

Десмопрессин

- Оказывает антидиуретическое действие, стимулирует активность VIII фактора свертывания крови.
- Увеличение в плазме уровня фактора VIII и фактора Виллебранда происходит не только у больных, но также и у людей, имеющих высокий (нормальный) уровень этих факторов. Десмопрессин сокращает длительность активации тромбопластина и время периода кровотечения.
- Повышает тонус сосудов.
- «Синтетический вазопрессин-АДГ»
- Не рекомендован к рутинному использованию у пациентов с ИК.

Intrinsic

Extrinsic

Поврежденная поверхность.

↓
Кининоген
Каликреин

Фелгера

XII → XII_a

XI → XI_a

IX → IX_a

XIII_a ← VIII

X → X_a

X_a → Va^{VI} ← V

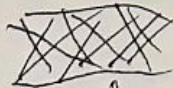
II

II_a **Тромбин**

I

I_a **Фибрин**

XIII_a **Фибрин стабилизатор (Ф-П)**



Cross-linked fibrin clot

Травма, Тканевой тромбопласти (III)

VII_a

VII **Прокальвертин**

Травма, тканевой тромбопласти

X

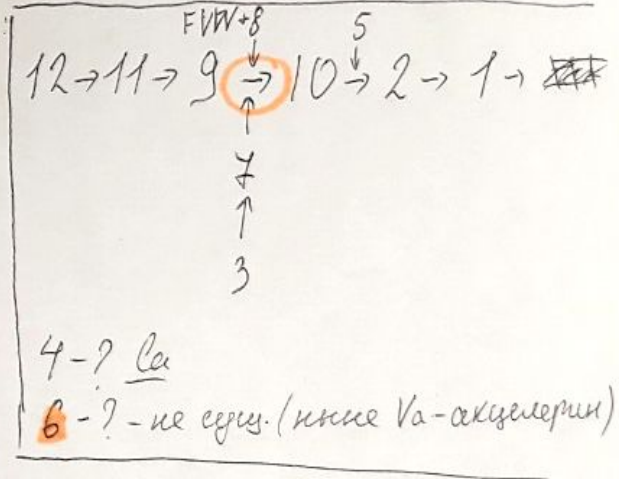
Характер

Кристалл

Стерильная среда

Протромбин

Фибриноген



Рекомбинантный фактор VIIa

- В терапевтических дозах связывается с большим количеством тканевого фактора, образуя комплекс, усиливающий стартовую активацию фактора X. В присутствии ионов кальция и анионных фосфолипидов способен активировать фактор X на поверхности активированных тромбоцитов, действуя «в обход» системе коагуляционного каскада.
- Действует только в месте повреждения и не вызывает системной активации процесса свертывания.
- Теоретически нельзя полностью исключить риск системной активации свертывания крови у больных, страдающих заболеваниями, предрасполагающими к развитию ДВС-синдрома.
- Не доказана небезопасность в кардиохирургии.
- 60-100 мг\кг.

Intrinsic

Extrinsic

Поврежденная поверхность.

↓
Кининоген
Каликреин

Фелгера

XII → XII_a

XI → XI_a

IX → IX_a

VIII_a ← VIII

X → X_a

V_a ← V

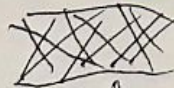
II

II_a **Тромбин**

I

I_a **Фибрин**

XIII_a **Фибрин стабилизатор (Ф-П)**



Cross-linked fibrin clot

Травма, Тканевой тромбопласти (III)

VII → VII_a **Проккавертин**

Травма, тканевой тромбопласти

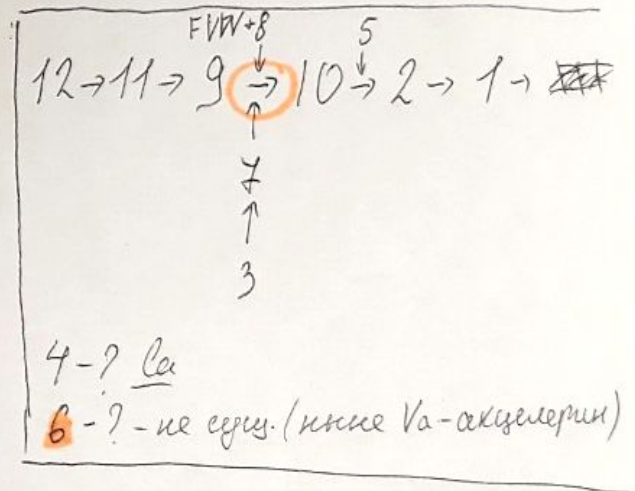
Характер

Кристаллы

Стерильная среда

Протромбин

Фибриноген



Фактор XIII

- Концентрация фактора XIII снижается при ИК совместно с другими факторами свертывания крови. За последние 20 лет было проведено несколько небольших исследований с противоречивыми результатами относительно связи между низким фактором XIII плазмы и чрезмерным кровотечением в кардиохирургии. В рандомизированном контролируемом исследовании рекомбинантного фактора XIII по сравнению с плацебо, не было терапевтического эффекта по предотвращению переливания крови, требованиям по переливанию или оперативного пересмотра, несмотря на наблюдаемую коррекцию. **Внедрение фактора XIII не обоснованно.**

Протамина сульфат

- Специфический антагонист гепарина, 1 мг которого нейтрализует 80–120 ЕД гепарина в крови.
- Образующийся при в/в введении комплекс протамин-гепарин может разрушаться с высвобождением гепарина. После в/в введения действие наступает мгновенно и продолжается в течение 2 ч.

Местные герметики

- **Механические гемостатические агенты** (микropористый полисахарид, хитин / хитозан, коллаген, желатин, целлюлоза). Обеспечивают основу для тромбоцитов или адгезии эритроцитов, с небольшим изменением гемостаза.
- **Текущие вещества** также основаны на желатине животного происхождения, но некоторые содержат тромбин человеческого происхождения, полученный из плазмы.
- **Фибрин / альбумин / синтетические герметики**. Фибрин или синтетические герметики основаны на двойном действии фибриногена и тромбина и содержат человеческие объединенный тромбин и фибриноген. Синтетические аналоги функционируют по аналогичному механизму, но не содержат производных плазмы человека или животных.
- **Активные актуальные гемостатические агенты** основаны на бычьем, человеческом или рекомбинантном тромбине. Недавно был создан полностью синтетический тканевый герметик, состоящий из рекомбинантного фибриногена, тромбина и фактора XIII.

Менадиона натрия бисульфит

Витамин К

- Повышает свертываемость крови за счет усиления выработки в печени факторов II, VII, IX, X. Эффект проявляется **через 12–18 ч** после в/м введения.
- При недостаточности витамина К, синтетическим гомологом которого является менадион, возникает повышенная кровоточивость. Субстратно стимулирует К-витаминредуктазу, активирующую витамин К и обеспечивающую его участие в печеночном синтезе К-витаминзависимых плазменных факторов гемостаза.

Дицинон

- Стимулирует образование тромбоцитов и их выход из костного мозга. Активирует образование тканевого тромбопластина (фактор III) в месте повреждения мелких сосудов, способствует адгезии и агрегации тромбоцитов, уменьшает кровоточивость.
- Увеличивает скорость образования первичного тромба и усиливает его ретракцию, практически не влияя на уровень фибриногена и ПВ. При повторных введениях тромбообразование усиливается.
- Повышает резистентность капилляров, уменьшает их хрупкость, нормализует проницаемость при патологических процессах.
- **Этамзилат — лекарство, не имеющее доказательств эффективности.**

Список литературы

- Haemostatic management of cardiac surgical haemorrhage M. W. Besser,¹ E. Ortman^{2,3} and A. A. Klein⁴
- Use of Prothrombin Complex Concentrate in Patients during Heart Transplantation after Implantation of a Left Ventricular Mechanical Support System V. V. Lomivorotov, V. A. Shmyrev, M. N. Deryagin, S. M. Efremov, I. A. Kornilov, A. M. Chernyavsky
- <http://www.medicinform.net>
- DESMOPRESSIN (DDAVP) IN THE TREATMENT OF BLEEDING DISORDERS: THE FIRST TWENTY YEARS П. М. Мануччи
- <https://www.rlsnet.ru/>
- <http://www.transfusion.ru/>
- Введение в гемостаз, современные препараты крови и их влияние на коагуляцию Г.М. ГАЛСТЯН