

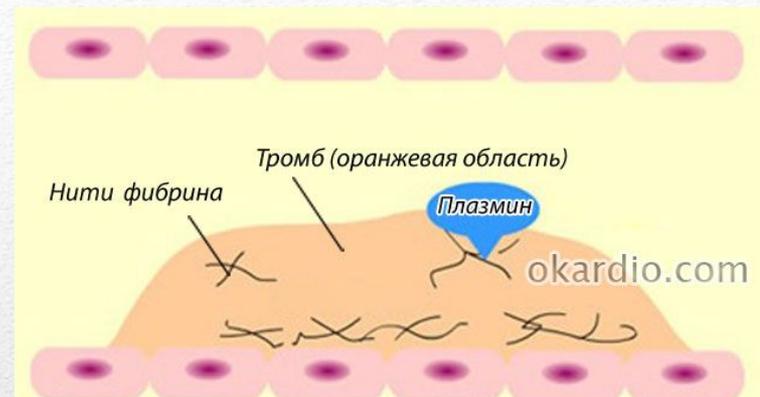
АО «Медицинский университет Астана»
Кафедра интернатуры внутренних болезней

Тромболитики

Подготовила: Усупова А.785 ВБ

Проверила: Садыкова Д.З.

Механизм действия



стимулируют преобразование неактивного протеина плазминогена в активный протеолитический фермент плазмин. Плазмин, в свою очередь, обеспечивает лизис фибрина.

Тромболитики (фибринолитики) – это препараты, действие которых направлено на разрушение тромбов. В отличие от антиагрегантов и антикоагулянтов, которые понижают вязкость крови и предотвращают тромбообразование, тромболитики способны растворять уже сформировавшиеся тромбы. Поэтому антиагреганты и антикоагулянты – это профилактика тромбов, а тромболитики – их лечение.

В настоящее время насчитывается пять поколений лекарственных средств:

- **Первое поколение** – это ферменты, которые есть в природе. Они меняют плазмин крови и благоприятствуют ускорению синтеза плазминогена в плазмин. Активные элементы выделяются из крови. Данные лекарственные средства изменяют свертывание, тем самым вызывая сильные кровотечения. Эти компоненты выступают для организма как чужеродные, вызывая при этом всевозможные аллергические реакции. Данные препараты позволяют получить быстрый результат, но из-за возможности сильных кровотечений используются нечасто.
 - **Второе поколение** – это фибриноспецифические средства, которые были произведены искусственно с помощью бактерий кишечной палочки в результате селекционной и генной инженерии. Они воздействуют непосредственно на тромбы, при этом отсутствуют нежелательные побочные эффекты. Эти препараты хорошо изучены, их производство разработано в больших масштабах. Отсутствие выраженных недостатков делает их наиболее востребованными в настоящее время.
 - **Третье поколение** – это улучшенные рекомбинантные активаторы. Их преимущества заключается в более продолжительном действии, а также в улучшении способности находить тромб.
 - **Четвертое поколение** – это средства комбинированного действия, которые отличаются быстротой и интенсивностью воздействия на тромбы, по сравнению с препаратами предыдущих поколений. Однако они пока еще плохо изучены в настоящее время.
 - **Пятое поколение** – это совмещение натуральных и рекомбинантных активных веществ.
-

Тромболитики могут обеспечивать растворение (лизис) тромба двумя путями: доставляя в организм активированный плазмин или активируя плазминоген, который усиливает образование плазмина из плазминогена. В зависимости от механизма действия, их разделяют на такие три группы:

- I (прямые) – препараты плазменного происхождения, которые оказывают прямое протеолитическое и специфическое действие на фибрин;
 - II (непрямые) – препараты-агенты, которые активируют образование плазмина путем воздействия на плазминоген (например, Стрептокиназа);
 - III (комбинированные) – препараты, совмещающие свойства средств из I и II группы.
-

Препараты первого поколения дают быстрый эффект, но из-за большой вероятности кровотечений применяются редко.

- **Фибринолизин**

Порошок для инъекций, естественный фермент выделен из плазмы донорской крови. Разрушает фибриновые нити, способствует восстановлению кровообращения.

Во время введения могут возникнуть аллергические реакции на белок: боль в животе, повышение температуры, крапивница.

Препарат эффективен при раннем применении. Фибринолизин разрушает факторы свертывания крови, в результате снижения фибриногена увеличивается риск кровоизлияний.

• Стрептокиназа

Выпускается в форме порошка для приготовления раствора, применяется в условиях стационара. Вещество растворяет сгустки крови, снижает периферическое сопротивление сосудов, улучшает функционирование левого желудочка сердца.

Основные побочные эффекты: тахикардия, аллергические высыпания, снижение АД, головная боль, внутренние кровотечения, гематомы, кровоизлияния в мозг. стрептокиназа выделяется из гемолитического стрептококка, и может вызывать анафилактические реакции, как чужеродный белок. Поэтому повторное введение зачастую невозможно.



- **Урокиназа** – это тромболитик, являющийся прямым активатором плазмина, который помогает внутреннему и наружному разрушению тромба. Возможны кровоизлияния, а также кровотечения при передозировке. Неспецифический тромболитик производится из культур клеток почек. После введения результаты появляются через 3-6 часов. В местах введения могут возникнуть кровоизлияния, массивные внутричерепные и внутренние кровотечения возникают при передозировке.
 - **Стрептодеказа** – это препарат более длительного воздействия. Это лекарство незначительно влияет на свертываемость крови. Вероятны: головокружения, кожные аллергические реакции, повышение температуры тела.
 - **Тромбофлюкс** – это лекарственное средство используется в запущенных случаях заболевания. Этот препарат способствует резкому снижению фибриногена в крови, что вызывает кровоизлияние в мозг. Возможны: сыпь, понижение артериального давления, тахикардия, брадикардия. Может применяться на поздних сроках после появления симптомов заболеваний. При инфаркте – до 24 часов, тромбозе вен нижних конечностей до 14 суток. Тромболизис наступает через 45-60 минут после внутривенной инфузии. Тромбофлюкс вызывает резкое снижение фибриногена в крови, в результате развиваются кровоизлияния в мозг, наружную оболочку сердца, внутренние органы.
 - При быстром введении увеличивается вероятность возникновения аллергической сыпи, снижения АД, нарушения ритма сердца, гипертермии.
-

Второе поколение

Самые распространенные и эффективные тромболитики второго поколения.

- **Алтеплаза**

Разрушает тромб, не влияет на процесс гемостаза, отличается низким риском развития кровотечений. Рекомбинантный активатор приводит к быстрому разложению кровяного сгустка.

Использование препарата в течение первых трех часов после инсульта или инфаркта снижает риск смертности и осложнений.

Внутренние и местные наружные кровотечения наблюдаются в редких случаях.

- **Актилизе**

Применяется при остром тромбозе вен и артерий. Тромболитик эффективен при раннем начале терапии после появления клинических признаков.

Высокая частота восстановления проходимости зафиксирована при применении препарата через 1-1,5 часа после возникновения первых симптомов инфаркта. Риск осложнений умеренный.

Действующее вещество — алтеплаза быстро выводится из крови.

- **Проурокиназа**

Фибрин специфический рекомбинантный тромболитик катализирует плазминоген, связанный с фибрином, вызывает меньше кровотечений.

Восстановление кровотока может сопровождаться желудочковой тахикардией, аритмичными сокращениями отдельных групп волокон желудочков, могут возникнуть слабовыраженные аллергические реакции.



- **Гемаза**

Отечественный препарат на основе рекомбинантной проурокиназы выпускается в виде порошка и готового для введения раствора.

Лекарственное средство применяют в основном при инфаркте и в офтальмологии при тромбозе вены сетчатки, после антиглаукоматозных операций, экстракции катаракты. При локальном введении системные кровотечения не возникают

- **Пууролаза**

Тромболитическое средство эффективно в максимально ранние сроки после появления симптомов инфаркта, тромбоза вен конечностей.

Введение препарата не сопровождается снижением АД и аллергическими реакциями, могут возникнуть кровотечения различной тяжести.

- **Метализе**

Генетически модифицированный препарат отличается высокой избирательностью.

Частота серьезных кровотечений ниже, чем при использовании других тромболитиков второго поколения. Из-за высокой стоимости применяется редко.



- **Третье поколение**

Препараты третьего поколения наиболее эффективны в течение 3-х часов после образования тромба. При позднем введении (после 24 часов) остается меньше шансов на восстановление проходимости сосудов и сохранения клапанного аппарата.

Ретеплаза

Применяется в основном для восстановления проходимости коронарных артерий. Средство, созданное на основе алтеплазы, отличается длительным сроком действия и выраженной фибрин-специфичностью.

В процессе исследований доказано, что лекарство вызывает меньше кровотечений, но клиническая эффективность не выше, чем у алтеплазы.

Тенектеплаза

Биосинтетический препарат с улучшенными фармакологическими свойствами, имеет высокую специфичность к фибрину, дает быстрый устойчивый эффект при сравнительно небольшом риске кровотечений.

Ланотеплаза

Тромболитик, полученный путем генной инженерии. Усовершенствованная формула характеризуется высокой тромболитической активностью и низкой частотой реоклюзии.

Ланотеплаза не провоцирует аллергию, в редких случаях возможны кровотечения и кровоизлияния средней тяжести.

Антистреплаза

Комплекс плазминогена человека и неактивной формы стрептокиназы быстро воздействует на кровяной сгусток, активируется на поверхности тромба. Исследования подтверждают высокую тромболитическую активность.

Благодаря длительному полураспаду достаточно однократного введения лекарства. Тромб разрушается примерно через 45 минут после применения. Антистрептолаза подавляет процесс склеивания тромбоцитов и прикрепление сгустка к стенке сосуда.

- **Четвертого поколения**

Это модернизированные препараты быстрого действия плазминогена третьего поколения (биосинтетические).

- **Пятого поколения**

Это средства, объединяющие в себе свойства препаратов предыдущих поколений (rt-PA + +конъюгат «урокиназа-плазминоген» и др.)

- в настоящее время «золотым стандартом» тромболитической терапии являются препараты 2-го поколения. Они хорошо изучены, не имеют выраженных недостатков, разработан механизм их производства в промышленных масштабах. Поэтому однозначно считать, что препараты 4 поколения лучшие – пока не следует. Да, по скорости и интенсивности лизиса тромба они опережают тромболитики прежних поколений, но осложнения и борьба с ними изучены пока не так хорошо
-

Показания

- Инфаркт миокарда, спровоцированный тромбом.
 - Ишемический инсульт.
 - Тромбоэмболия легочной артерии.
 - Тромбоз любых крупных артерий или вен.
 - Внутрисердечные тромбы.
 - Медикаментозное лечение тромбоза целесообразно не позднее, чем в течение 3 суток с момента образования тромба. А наиболее эффективно оно в первые 6 часов.
 - Тромбофлебит
 - тромбоз центральной вены сетчатки
 - закупорка аорто-коронарных и других вспомогательных шунтов
-

Назначение этих препаратов при **инфаркте миокарда** показано в следующих случаях:

- типичный ангиозный приступ инфаркта миокарда, продолжающийся не менее 30 минут и не поддающийся устранению приемом Нитроглицерина, от начала которого прошло не более 11-12 часов;
 - развившаяся в течении 12 часов после начала приступа инфаркта миокарда блокада левой ножки пучка Гиса;
 - у пациентов с зубцом Q, наблюдающемся на ЭКГ в первые 6 часов от начала ишемии миокарда;
 - у пациентов с инфарктом миокарда, сопровождающимся подъемом сегмента ST на ЭКГ в двух и более отведениях, которые являются сопряженными или расположены рядом;
 - у пациентов с инфарктом миокарда, осложненным кардиогенным шоком, в первые 6 часов от начала приступа.
-

Абсолютные противопоказания

- Наличие внутреннего кровотечения на момент назначения;
- массивные кровотечения из органов мочеполовой или пищеварительной системы, если с даты их возникновения прошло менее 10-14 дней;
- травмы, которые сопровождались повреждением внутренних органов, биопсии или масштабные операции, если с их даты прошло менее 10 дней;
- хирургические вмешательства на спинном или головном мозге, если с их даты прошло менее 2 месяцев;
- неподдающийся коррекции подъем артериального давления более 200/120 мм рт. ст.;
- подозрение на перикардит;
- риск расслоения аневризмы аорты;
- перенесенный ранее геморрагический инсульт;
- остаточные явления после перенесенного инсульта;
- геморрагический диатез;
- подозрение на острый панкреатит;
- тромбоцитопения при показателях тромбоцитов менее 100 тыс. в 1 см³;
- аллергические реакции на тромболитик.

Относительные противопоказания

- Заболевания, которые могут провоцировать кровотечение;
 - инфекционный эндокардит;
 - острый перикардит;
 - тяжелые патологии почек или печени;
 - беременность;
 - тяжелая артериальная гипертензия до 180/110 мм рт. ст. и выше;
 - патологии сосудов головного мозга;
 - диабетическая геморрагическая ретинопатия;
 - перенесенные в прошлом хирургические вмешательства или травмы, связанные с повреждением спинного или головного мозга;
 - кровотечения из пищеварительных органов и мочеполовой системы;
 - тромбозы глубоких вен ног;
 - переломы костей;
 - масштабные ожоги;
 - проведенная тромболитическая терапия АПСАК или Стрептокиназой (особенно если эти препараты применялись менее, чем 4-9 месяцев назад), если требуется введение этих же препаратов (другие тромболитики могут применяться).
-

Взаимодействие с другими лекарствами

- Препараты для тромболитической терапии не вводят на фоне приема пациентами антикоагулянтов (таких как Варфарин).
 - При одновременном применении со средствами, которые влияют на уровень тромбоцитов (антибиотики группы цефалоспоринов, нестероидные противовоспалительные средства, кортикостероиды), увеличивается риск кровотечения.
 - У пациентов, принимавших на постоянной основе антиагреганты, также повышается риск кровотечения. Врач обязательно учитывает это при расчете дозировки тромболитиков.
 - Если пациент незадолго до введения фибринолитика принимал ингибиторы АПФ, повышается риск аллергической реакции.
-



Побочные эффекты

Основной побочный эффект всех **тромболитиков** – **кровотечения**:

- Наружные. Из недавно поврежденных сосудов, например, из которых брали кровь на анализ. Из десен, носа.
 - Кровоизлияния в кожу. В виде петехий (точек), синяков
 - Внутренние. Из слизистых желудочно-кишечного тракта, органов мочеполовой системы. Кровоизлияния в забрюшинное пространство. В головной мозг (проявляются неврологическими симптомами: судорогами, расстройствами речи, заторможенностью). Реже – кровотечения из паренхиматозных органов (печени, надпочечников, селезенки, поджелудочной, щитовидной и других желез, легких).
-

Режимы дозирования: (АКТИЛИЗЕ)

Тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда

- в первые **6 ч после развития симптомов (90-минутный /ускоренный/ режим дозирования)**, препарат назначают в дозе 15 мг в/в струйно, затем - 50 мг в виде в/в инфузии в течение первых 30 мин, с последующей инфузией 35 мг в течение 60 мин до достижения максимальной дозы 100 мг
- в период **от 6 до 12 ч после развития симптомов (3-часовой режим дозирования)**, препарат назначают в дозе 10 мг в/в струйно, затем - 50 мг в виде в/в инфузии в течение первого часа, с последующей в/в инфузией 10 мг в течение 30 мин до достижения в течение 3 ч максимальной дозы 100 мг. Доказано, что при остром инфаркте миокарда Актилизе снижает смертность в первые 30 дней после начала инфаркта. Рекомендуемая максимальная доза Актилизе при остром инфаркте миокарда составляет 100 мг.
- Тромболитическая терапия массивной тромбоэмболии легочной артерии, сопровождающейся нестабильной гемодинамикой. Диагноз должен быть, по возможности, подтвержден объективно (например, ангиографией легочной артерии или неинвазивными методами, например, томографией легких). Клинические исследования в отношении смертности и отдаленных результатов лечения легочной эмболии не проводились.
- Тромболитическая терапия ишемического инсульта в остром периоде. Лечение должно начинаться как можно раньше, в течение 4.5 ч после возникновения симптомов инсульта и после исключения внутримозгового кровотечения, рекомендуемая доза составляет 0.9 мг/кг (максимально 90 мг), в виде в/в инфузии в течение 60 мин после первоначального в/в струйного введения дозы препарата, составляющей 10% от величины суммарной дозы. Эффект лечения зависит от времени его начала, то есть, более раннее лечение увеличивает вероятность благоприятного результата.

- **Гемаза**

Только в/в, 100 мг Гемазы (20 мг болюсно и 80 мг капельно в течение 60 мин) в 0.9% растворе NaCl. Для приготовления инфузионного раствора Гемазы содержимое флакона растворяют в 20 мл воды для инъекций. Раствор готовится непосредственно перед применением и не подлежит хранению.

Режим дозирования (Пуролаза)

- Препарат предназначен только для в/в введения!
 - Препарат назначают в максимально ранние сроки от появления клинической симптоматики в дозе 6 млн. МЕ (2 млн. МЕ болюсно + 4 млн. МЕ в виде инфузии в течение 60 мин).
 - Препарат вводят по следующей схеме: содержимое одного флакона (2 млн. МЕ) разводится в 20 мл 0.9% раствора натрия хлорида и вводится болюсно. Для приготовления инфузионного раствора содержимое двух флаконов (4 млн. МЕ) разводится в 0.9% растворе натрия хлорида (по 20 мл на каждый флакон), затем общий объем раствора доводится до 100 мл и вводится в/в за 60 мин.
 - Раствор готовится непосредственно перед применением и не подлежит хранению
-

Список литературы

- https://www.vidal.ru/drugs/purolase__14205
 - <http://www.likar.info/lekarstva/Aktilize/>
 - <https://doctor-cardiologist.ru/trombolitiki-pokazaniya-protivopokazaniya-preparaty>
 - <http://don-kpd.ru/gemaza-instrukcija-po-primeneniju.html>
-