

A microscopic image showing a dense network of yellowish, fibrous strands (fibrin) forming a mesh. Red, biconcave disc-shaped cells (erythrocytes) are scattered throughout the mesh, some appearing to be trapped or partially covered by the fibers. The background is dark, making the red cells and yellow fibers stand out.

# ЛС, влияющие на ГЕМОСТАЗ:

процессы направленные на

- ▣ **обеспечение жидкого состояния крови в сосудах**
- ▣ **образование сгустка при их повреждении**
- ▣ **восстановление кровотока в случае окклюзии сосуда тромбом.**

## ОБОЗНАЧЕНИЯ:

- \* - перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, необходимых для оказания стационарной и медицинской помощи в дневных стационарах всех типов, а также скорой и неотложной медицинской помощи
- \*\* - препараты отпускаются бесплатно или с 50% скидкой по рецептам врачей, в соответствии со стандартами медицинской помощи



# ГЕМОСТАЗ



# НАПРАВЛЕННОСТЬ ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЯХ

Компонент гемостаза	<b>Тромбозы</b> антитромботические	<b>Геморрагии</b> гемостатики
Клеточный (првичный) тромб	↓ → <b>АНТИ</b> агреганты	↑ → стимуляторы агрегации ↓ проницаемость эндотелий сосудов
Фибриновый тромб	↓ → <b>АНТИ</b> коагулянты	↑ → <b>ПРО</b> коагулянты
Фибринолиз (расщепление фибрина)	↑ → фибринолитики (ферментные средства)	↓ → <b>АНТИ</b> фибринолитики



# СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНЫЙ КОМПОНЕНТ ГЕМОСТАЗА



# АНТИАГРЕГАНТЫ

*ПРЕПАРАТЫ, ТОРМОЗЯЩИЕ АДГЕЗИЮ И АГРЕГАЦИЮ  
ТРОМБОЦИТОВ И ЭРИТРОЦИТОВ  
(ОСНОВНЫЕ ГРУППЫ):*

## 1. ПРЕПАРАТЫ, ТОРМОЗЯЩИЕ АДГЕЗИЮ и АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ

1.1. Нарушающие синтез Тх

1.2. Антагонисты тромбоцитарных рецепторов,

1.3. Агонисты ПГ рецепторов

## 2. СРЕДСТВА, ПРЕПЯТСТВУЮЩИЕ АГРЕГАЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ: ПЕНТОКСИФИЛЛИН (трентал)

## 1.2. АНТАГОНИСТЫ ТРОМБОЦИТАРНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

↓ФДЭ, ↑аденозин

дипиридамо́л, пентоксифиллин

Бл. АДФ р-ов тиклопидин

клопидогрел\*

Бл. ФАТ р-ов кетотифен, танакан

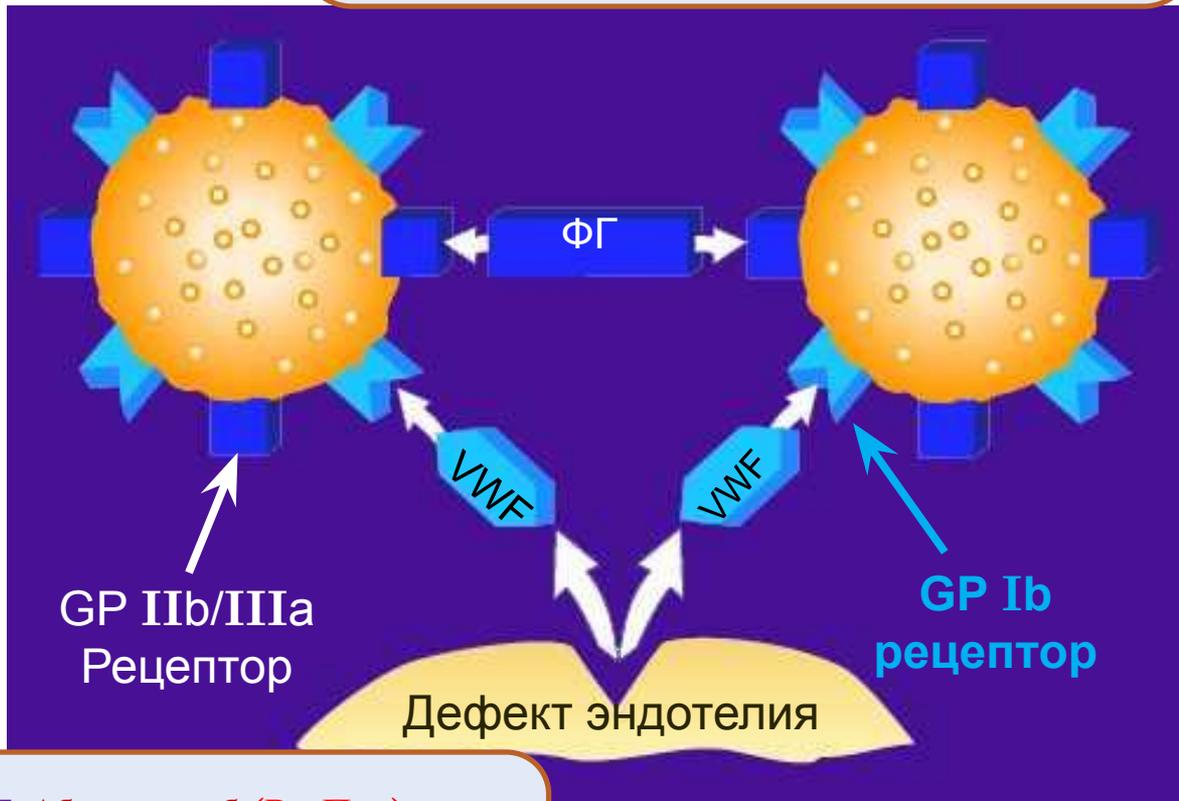
Специфические гликопротеиновые рецепторы :

**GP Ib,**

обеспечивающие вместе с фактором Виллебранда (VWF) **адгезию** пластинок к коллагеновым волокнам поврежденного сосуда

**GP IIb/ IIIa,**

вступающих в специфическую реакцию с ФГ → формирование необратимой **агрегации** пластинок



**МАТ:** Абциксимаб\_(РеоПро)

**Непептидные:**

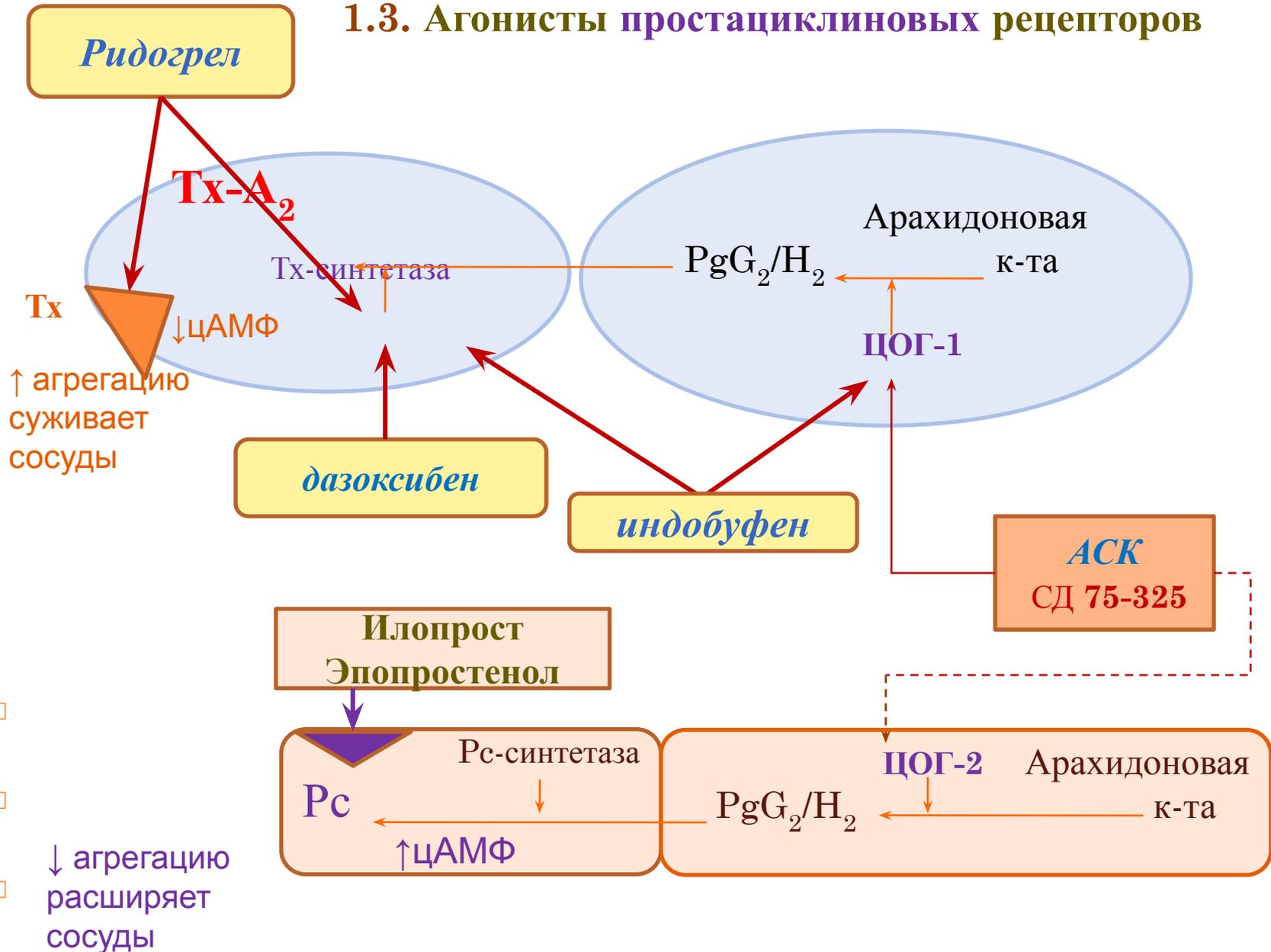
для в/в - Тирофибан;

д/внутрь - Ксемилофибан



# 1.1. Нарушающие синтез $\text{Tx-A}_2$

# 1.3. Агонисты простаглицлиновых рецепторов



## 2. СРЕДСТВА, ПРЕПЯТСТВУЮЩИЕ АГРЕГАЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ

**ПЕНТОКСИФИЛЛИН (трентал)** - производное диметилксантина

Основной эффект препарата - улучшение реологических свойств крови (происходит медленно, через 2-4 недели):

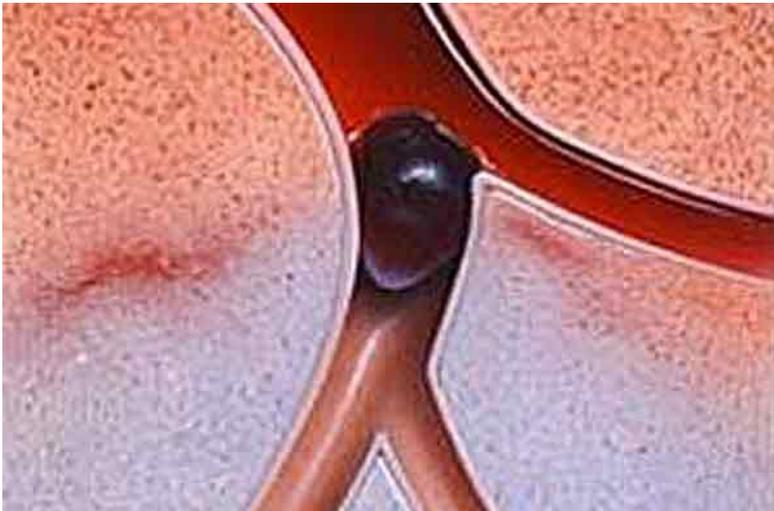
- ↑ «изгибаемость» эритроцитов → ↑ прохождение через капилляры ( $D_{эр}$  - 7 мкм, а  $D_{капил}$  - 5 мкм).
- ↓ агрегацию эритроцитов и тромбоцитов,
- ↓ уровень фибриногена,
- обладает вазодилатирующей активностью



## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ АНТИАГРЕГАНТОВ

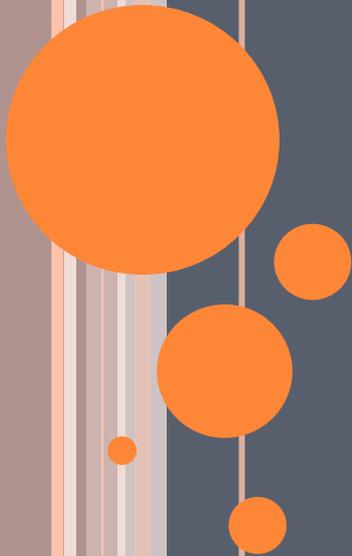
**Профилактика** (при наличии факторов риска - стенокардия, атеросклероз, АГ и т.п.):

- возникновения **артериальных тромбов** и ТЭЛА
- нарушения мозгового кровообращения
- острого инфаркта миокарда
- нарушений периферического кровообращения
- тромбоэмболии после операций



# ПРИ КРОВОТЕЧЕНИЯХ

1. СРЕДСТВА, ПОНИЖАЮЩИЕ ПРОНИЦАЕМОСТЬ СТЕНОК КАПИЛЛЯРОВ:
2. СТИМУЛЯТОРЫ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ (агреганты)



## 1. СРЕДСТВА, ПОНИЖАЮЩИЕ ПРОНИЦАЕМОСТЬ СТЕНОК КАПИЛЛЯРОВ:

Оказывающие стабилизирующее действие на сосудистую стенку → ↑ прочность капилляров

- **Препараты витаминов:** кислота аскорбиновая\*, рутин, аскорутин; **Витамеры** - полусинтетические производные: венорутон и троксерутин (троксевазин);
- **Средства растительного происхождения:** лист крапивы, водяной перец, калина, арника и др. (содержат дубильные вещества, витамины К, С, Р и пр.). Применяют в виде настоев, отваров, настоек, экстрактов.

**ИСПОЛЬЗУЮТ** при

- геморрагическом диатезе, кровоизлияниях в сетчатку, при лучевой болезни, при передозировке салицилатов.
- для ликвидации интенсивной транссудации жидкой части плазмы при отечности ног (тромбофлебит), у детей, больных скарлатиной, корью, дифтерией и токсическим гриппом.

## 2. СТИМУЛЯТОРЫ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ и ПОНИЖАЮЩИЕ ПРОНИЦАЕМОСТЬ СТЕНОК КАПИЛЛЯРОВ

- **Синтетические:** карбазохром (адроксон), этамзилат\* (дицинон), **соли кальция**. способствуют адгезии и агрегации тромбоцитов, ↑ резистентности мелких кровеносных сосудов, ↓ времени кровотечения и, в ряде случаев, увеличение количества тромбоцитов в периферической крови;



# ЭТАМЗИЛАТ\* (ДИЦИНОН)



## МЕХАНИЗМ:

### 1. Ангиопротекторное:

- ▢ Обладает антигиалуронидазной активностью → ↑ образование в стенке капилляров мукополисахаридов → ↑ резистентность капилляров, ↓ их хрупкость
- ▢ ↓ выход жидкости и форменных элементов крови из сосудистого русла, улучшает микроциркуляцию.

### 2. проагрегантное действие:

- ▢ ↓ образования в эндотелии сосудов  $PgI_2$ ,
- ▢ ↑ образование тромбоцитов и их выход из костного мозга
- ▢ ↑ ферментативные реакции тромбоцитов
- ▢ ↑ образование тканевого тромбопластина
- ▢ Эффект при парентеральном введении проявляется быстро, достигает максимума через 1-3 ч.

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** - профилактика и остановка паренхиматозных и капиллярных кровотечений





# СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА КОАГУЛЯЦИОННЫЙ ГЕМОСТАЗ (ВТОРИЧНЫЙ)

# АНТИКОАГУЛЯНТЫ

## Прямого действия

препараты антитромбина III

AT III - зависимые

Ингибиторы тромбина AT III - независимые

## Непрямого действия (препараты вит. К)

# АНТИКОАГУЛЯНТЫ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

## 1. ПРЕПАРАТЫ АНТИТРОМБИНА III:

Антитромбин III (Тромбэйт III)

## 2. ЗАВИСИМЫЕ ОТ АТ III -

активирующие АТ-III

А) неселективные ингибиторы  $Xa$ ,  $XIa$ ,  $XIIa$ ,  $XIIIa$ , тромбина ( $IIa$ ) и калликреина:

Гепарин натрия\*/\*\* - нефракционированный гепарин (НФГ),

Б) селективные ингибиторы  $Xa$ , но не тромбина!

- фракционированные гепарины - низкомолекулярные (НМГ < 7кДа) далтепарин натрия\*\*, надропарин кальция\*\*, эноксапарин натрия\*/\*\*,
- гепариноиды – сулодексид (Вессел Дуэ),
- синтетические: ривароксабан\* (ксарелто, табл п/об)



### 3. ПРЯМЫЕ ИНГИБИТОРЫ ТРОМБИНА НЕЗАВИСИМЫЕ ОТ АТ III - НЕПОСРЕДСТВЕННО НЕЙТРАЛИЗУЮТ ОБРАЗОВАВШИЙСЯ ТРОМБИН И В КОФАКТОРАХ НЕ НУЖДАЮТСЯ:

#### Гирудин и гирудиноподобные

- Природный гирудин (V век до н.э.)
- Рекомбинантные формы: лепирудин

#### Комплексоны $\text{Ca}^{2+}$ (IV) –

Натрия цитрат (консервант крови)



# АНТИКОАГУЛЯНТЫ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

## (АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ)

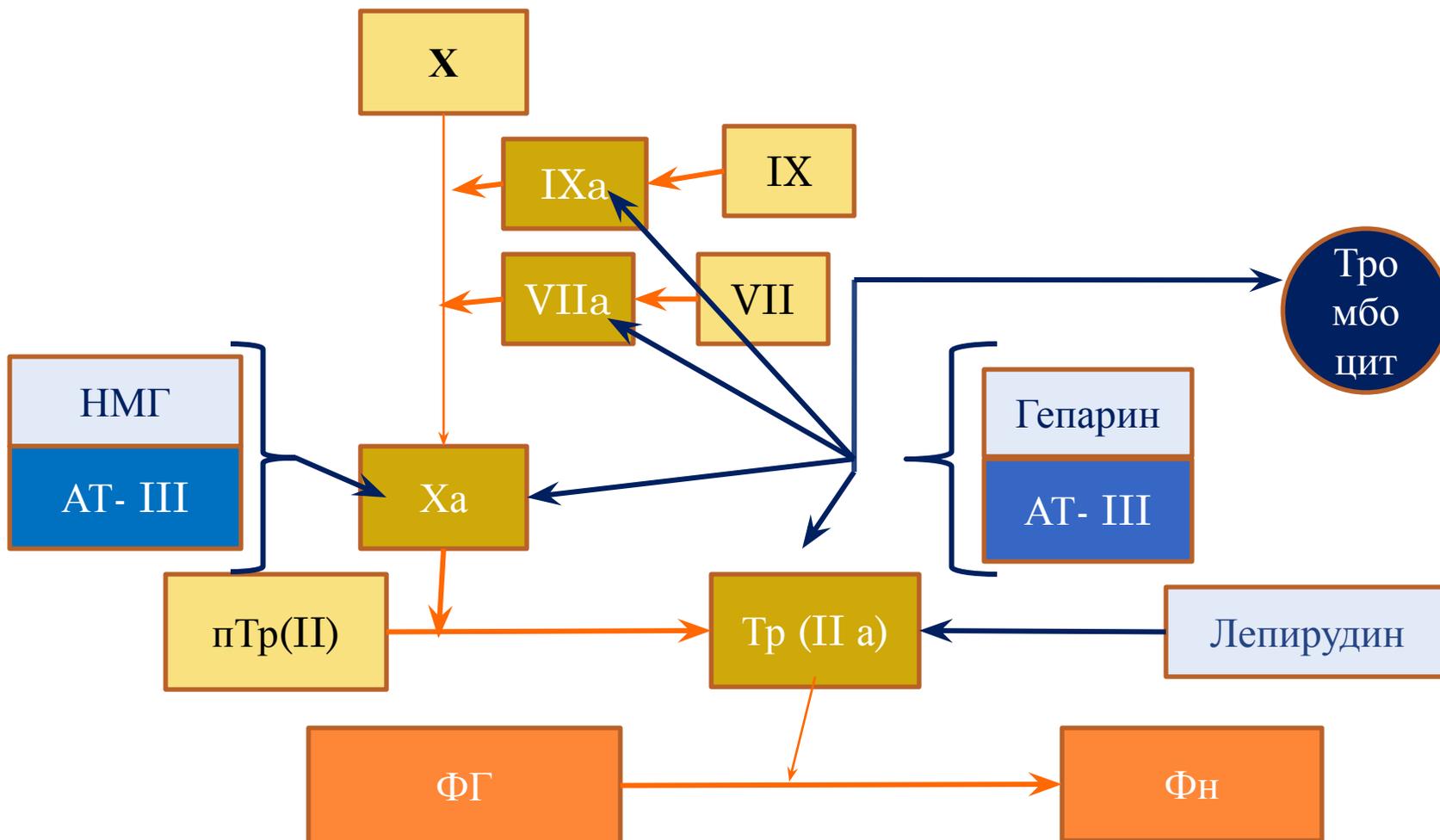
Антагонисты вит К - стереоструктурные аналоги

- **Производные 4-оксикумарина** – аценокумарол (синкумар), **варфарин**\*/\*\* (кумадин), **этилбискумацетат** (неодикумарин),
- **Производные фенилин-индандиона** – **фениндион** (фенилин),



# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПРЯМЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

КАТАЛИЗ АНТИТРОМБИНА (АТ III) → АКТИВИРОВАННЫЙ АТ III ИНГИБИРУЕТ АКТИВНЫЕ ЦЕНТРЫ ТРОМБИНА (IIa), ФГ (Ia), Va, VIIIa, XIIIa, Xa

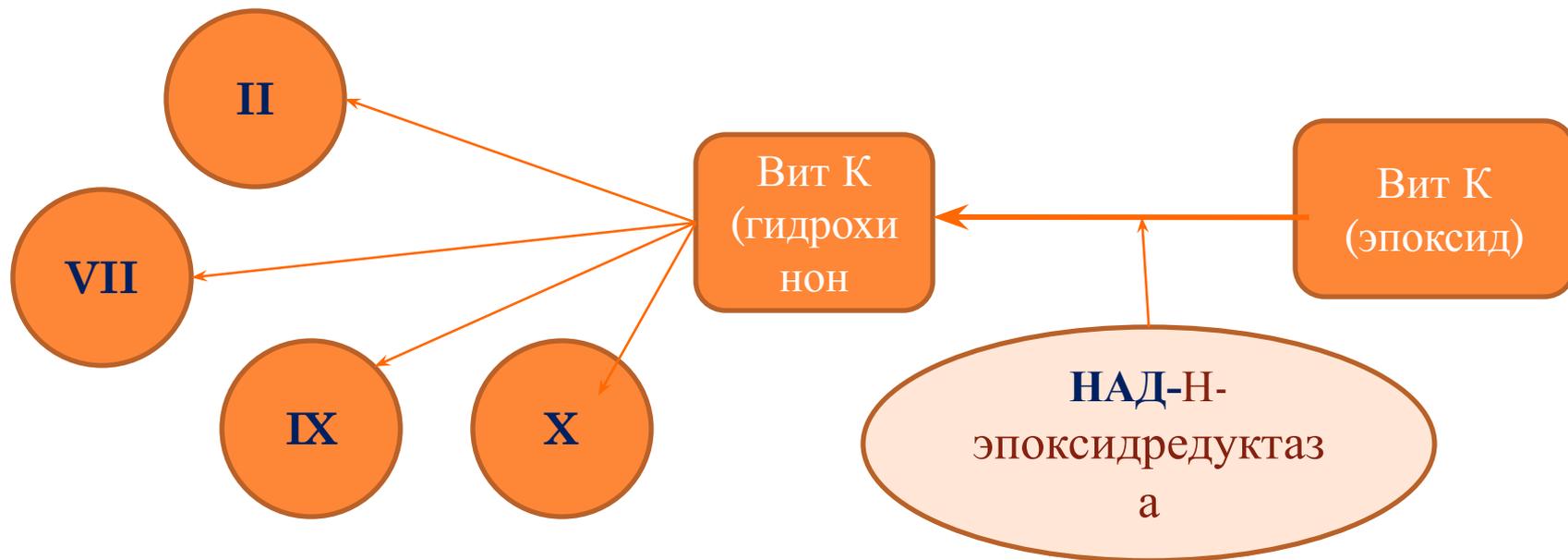


## Отличия НМГ от НФГ

	НМГ	НФГ
влияние на фактор Ха,	+++	+++
инактивация IIa	+/0	+++
иммунной тромбоцитопении		++
биодоступность	+	++
длительность действия	24	3-4



# НЕПРЯМЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ



**Конкурентно блокируют НАД\*Н-эпоксидредуктазу и ↓  $\gamma$ -карбоксилирование (синтез) остатков глутаминовой кислоты в белках-предшественниках:**



# ПОКАЗАНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

- Артериальные и венозные тромбозы (лечение и профилактика)
- гепаринотерапия (комбинированное применение)

## ОСЛОЖНЕНИЯ:

- Геморрагические;
- тромбоцитопения (при гепаринотерапии , обычно развивается между 3 и 15-м днем после начала лечения, частота тромбоцитопении 2,4% ).

## Непрямых

- расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея, тошнота, рвота, гастралгия);
- кожные аллергические реакции;
- агранулоцитозы, лейкопения;
- нарушения функции почек (протеинурия, отеки)
- тератогенный эффект – «варфариновый синдром плода»





# ГЕМОСТАТИКИ

препараты, усиливающие  
коагуляционный или вторичный  
гемостаз, способствуют образованию  
фибриновых тромбов

# ГЕМОСТАТИКИ

## Для МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ:

тромбин, альгиновая кислота, железа полиакрилат, фибринные пленки, препараты на основе окисленной целлюлозы

## СИСТЕМНОГО ДЕЙСТВИЯ:

### ▪ Прямого действия:

протамина сульфат\* — антагонист гепарина.

фибриноген;  
препараты Са

Рекомбинантные препараты факторов свертывания крови\*

### ▪ Непрямого действия (активен только в условиях *in vivo*):

менадиона натрия бисульфит\* (викасол, вит. К<sub>3</sub>).



# ПРЕПАРАТЫ КАЛЬЦИЯ

- кальция хлорид\* ( $\text{CaCl}_2$ ) используют только внутривенно или внутрь (после еды).
- кальция глюконат\* – в/в, в/м, внутрь перед едой.

## МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ:

Ионы  $\text{Ca}^{++}$  непосредственно участвуют

- в ↑ агрегации и адгезии тромбоцитов,
- ↑ переход протромбина в тромбин и полимеризацию фибрина →
  - **↑ образование тромбоцитарных и фибринных тромбов.**
  - **↓ проницаемость сосудов**

## ПОКАЗАНИЯ

- при геморрагических васкулитах;
- при легочных, желудочных, носовых, маточных кровотечениях, а также перед операцией;
- при кровотечениях, связанных со снижением кальция в плазме крови (после переливания больших количеств цитратной крови, плазмозаменителей).

# ПРОТАМИНА СУЛЬФАТ



Препарат является эффективным антидотом (“противоядием”) гепарина в эквивалентной дозе: 1 мг протамин сульфата нейтрализует 1 мг гепарина. Действие наступает мгновенно. Эффект продолжается приблизительно 2 ч.

**МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ:** образование стабильных комплексов протамин сульфата с гепарином связано с обилием катионных групп протамин, связывающихся с анионными центрами в гепарине.



# СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФЕРМЕНТАТИВНЫЙ ФИБРИНОЛИЗ (ТРОМБОЛИЗ)

**ФИБРИНОЛИТИКИ** , препараты,  
растворяющие тромб:

**Прямые**

**Активаторного действия**

Фибринспецифичные

Фибриннеспецифичные

**ИНГИБИТОРЫ ФИБРИНОЛИЗА:**

- ▣ **Аминокислоты**
- ▣ **Ингибиторы протеиназ плазм**

# ФИБРИНОЛИТИКИ

1. **ПРЯМЫЕ** - фибринолизин (плазмин),

2. **ПРЕПАРАТЫ АКТИВАТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ**

2.1. Фибрин НЕспецифические активаторы плазминогена  
**ПРИРОДНЫЕ АКТИВАТОРЫ:**

▣ **Бактериальные активаторы фибринолиза**

▣ **стрептокиназа** фермент, продуцируемый некоторыми штаммами  $\beta$ -гемолитических стрептококков (**антитела > 6 мес.**)

▣ **из человеческой мочи и культуры клеток почки человеческого эмбриона:**

○ **урокиназа** (дороже, но селективнее, и нет антител)

2.2. Фибрин-специфические активаторы плазминогена (только фибрин тромба).

**ПРИРОДНЫЕ АКТИВАТОРЫ**

○ **проурокиназа\***

○ **анистреплаза** (*АПСАК* - ацетилированный плазминоген-стрептокиназный активаторный комплекс)

**РЕКОМБИНАНТНЫЕ ЧЕЛОВЕЧЕСКИЕ (аналоги ТАП): алтеплаза\***  
(актилизе), **тенектеплаза**



# ФИБРИНОЛИТИКИ

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Острый артериальный и венозный тромбоз (способствуют рассасыванию свежих, не подвергшихся ретракции, тромбов).

## ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- геморрагические осложнения.
- аллергические реакции в виде зуда, крапивницы, гиперемии лица,
- ознобы, повышение температуры тела → **назначение глюкокортикоидов, антигистаминных или антипиретических средств.**



## 5. ИНГИБИТОРЫ ФИБРИНОЛИЗА (АНТИФИБРИНОЛИТИЧЕСКИЕ):

- **аминокислоты:** аминокапроновая к-та\*, транексамовая к-та\*;
- **ингибиторы протеиназ плазмы:** апротинин\* (контрикал, пантрипин, гордокс );

Аминокапроновая кислота в/в (чаще) per os

*Механизм действия:* тормозит превращение профибринолизина в фибринолизин.

**Апротинин** (полипептид).

*Механизм действия:* образует неактивные комплексы с протеолитическими ферментами (с фибринолизином, с гепарином) → подавлению фибринолиза



# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ ФИБРИНОЛИЗА

