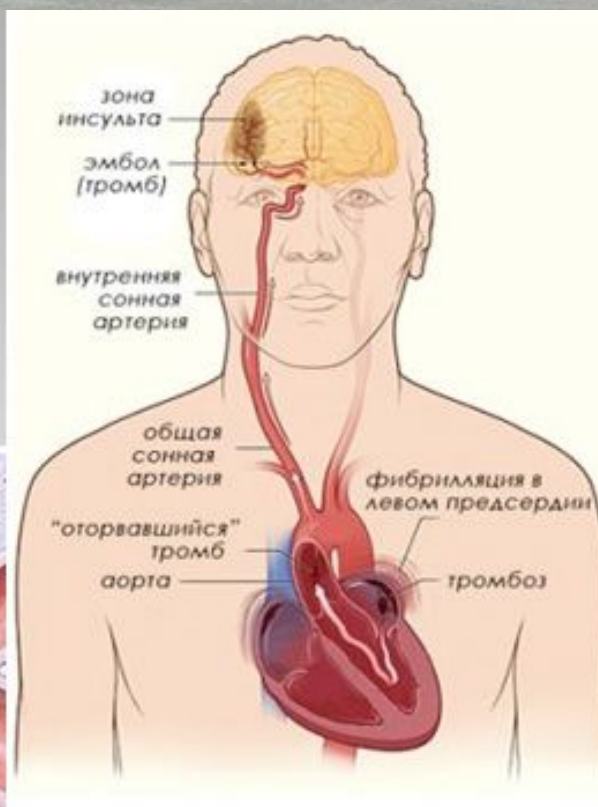
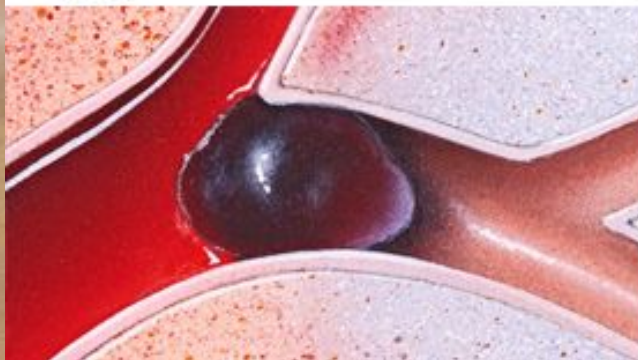
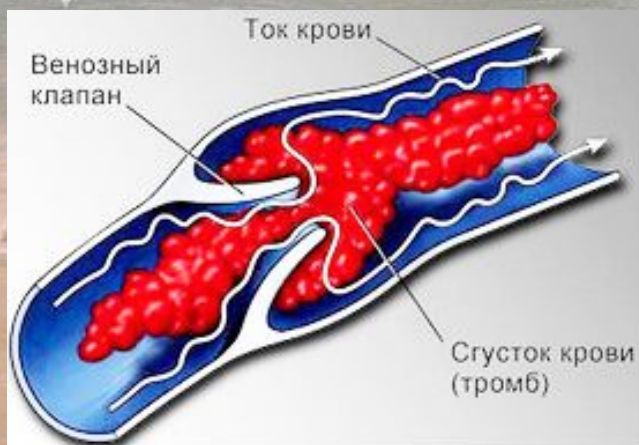




**ФАРМАКОЛОГИЯ СРЕДСТВ,
СНИЖАЮЩИХ СВЕРТЫВАНИЕ
КРОВИ (АНТИТРОМБИЧЕСКИЕ
СРЕДСТВА)**

**Доц.кафедры фармакологии к.м.н.
Тыхеева Н.А.**

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



К АНТИТРОМБОТИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТАМ ОТНОСЯТСЯ:

I. АНТИКОАГУЛЯНТЫ

II. АНТИТРОМБОЦИТАРНЫЕ

ПРЕПАРАТЫ (АНТИАГРЕГАНТЫ)

III. ТРОМБОЛИТИКИ

АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Прямого действия

- Нефракционированный гепарин
- Фракционированные гепарины (парины)
- Фондапаринукс.
- Гирудин и гирудиноподобные (бивалирудин, гируген)
- Пероральные антикоагулянты (ривароксабан, апиксабан, дабигатран)

Непрямого действия

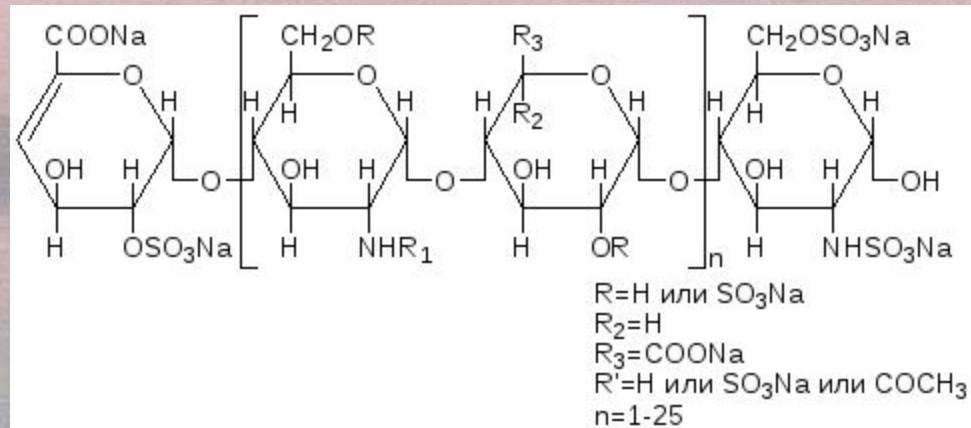
- Производные кумарина (варфарин, синкумар)
- Производные индандиона (фенилин)

АНТИКОАГУЛЯНТЫ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Таблица 1. Антитромбиновые препараты (адаптировано из Opie L., Gersh B.J., 2009)

Группа (препараты)	Основной механизм действия
Нефракционированный гепарин (НФГ)	Активатор антитромбина III, ингибитор тромбина (прямой и косвенный)
Низкомолекулярные гепарины — эноксапарин, дальтепарин и др.	Активаторы антитромбина III, ингибиторы тромбина
Фондапаринукс	Ингибитор фактора Ха коагуляции, парентеральный. Косвенный ингибитор тромбина
Ривароксабан, апиксабан	Ингибиторы фактора Ха коагуляции, пероральные. Косвенные ингибиторы тромбина
Бивалирудин	Прямой ингибитор тромбина

ГЕПАРИН - типичный представитель антикоагулянтов прямого действия. Выделен в 1916 году (J. MacLean) из печени, в связи с чем и получил свое название. По химической природе является полисахаридом с молекулярной массой около 16000 дальтон.



- **Гепарин** – природный полисахарид класса сульфатированных гликозаминогликанов. Содержится в тканях млекопитающих: печени, легких, селезенке, почках, коже, в стенках кровеносных сосудов; синовиальной жидкости суставов; стекловидном теле глаза. В живом организме гепарин в свободном состоянии не встречается, поскольку всегда связан с молекулами белка, образуя так называемый **углевод-белковый комплекс** (протеогликан).

Получение

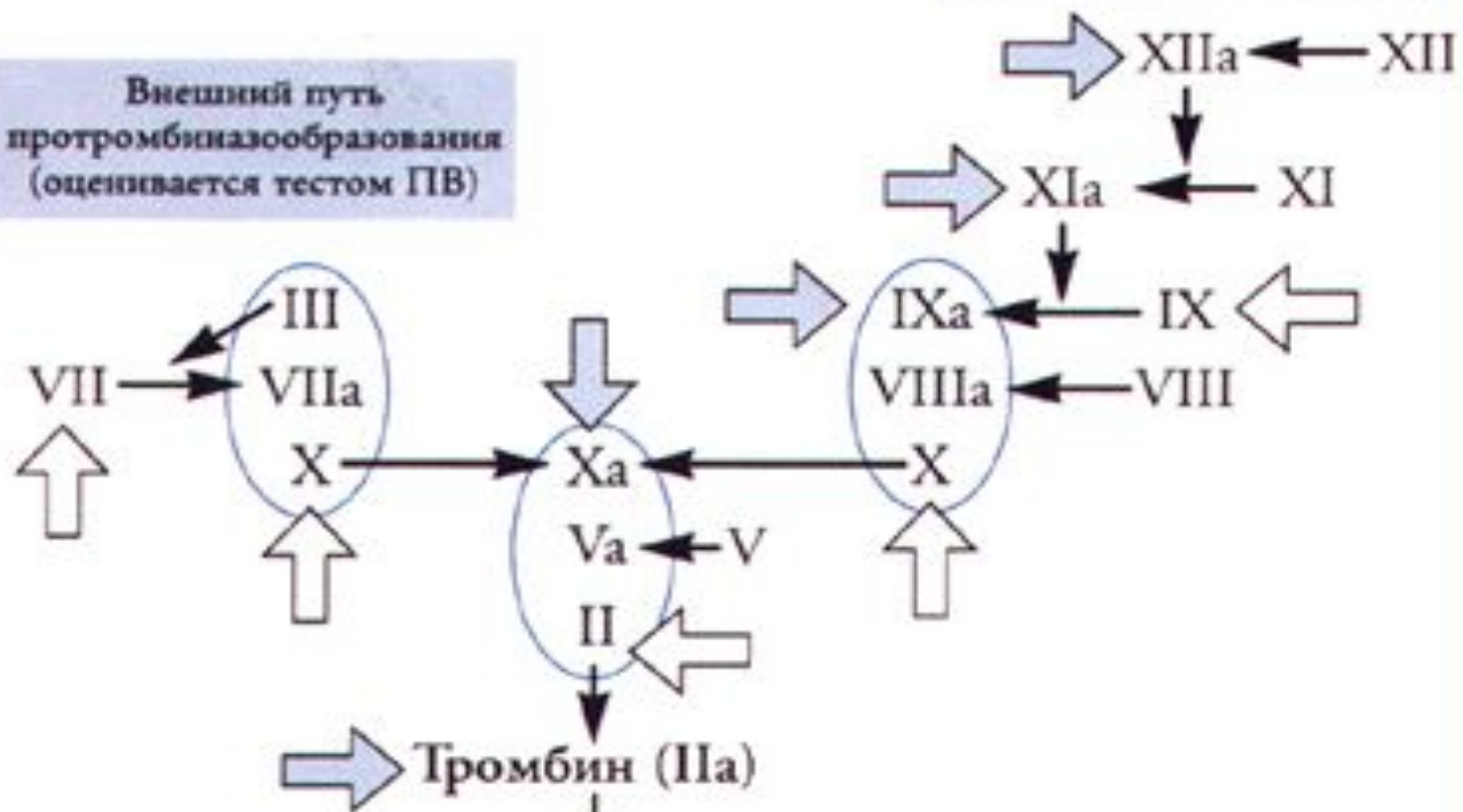
- В организме животных и человека гепарин синтезируется (базофильными) **тучными** клетками, являющимися разновидностью клеточных элементов соединительной ткани. В связи с этим важнейшим источником для получения гепарина в фармакологических и медицинских целях является ткань **легких и печени животных**.
- В промышленности получают два типа гепарина: **высокомолекулярный (ВМГ)** и **низкомолекулярный (НМГ)** гепарины. Производят ВМГ на заводах эндокринных препаратов, как правило, в виде Na-соли. При получении препарата гепарина медицинской степени чистоты применяют **протеолиз** и обработку основаниями, что приводит к деградации белковой части молекул протеогликанов.

ФАРМАКОДИНАМИКА ГЕПТАРИНА

- Гепарин содержит в своей молекуле небольшое количество остатков серной кислоты, что придает ему кислые свойства, а его растворам – сильный отрицательный заряд. Отрицательно заряженные участки соединяются с положительно заряженными аминокеттами в молекуле **антитромбина 3**, циркулирующего в крови. Активация последнего приводит к угнетению факторов свертывания крови
- **2а (тромбина),**
- **9а (фактора Кристмаса),**
- **10а (Стюарта-Прауера, тромботропин),**
- **11а (предшественник плазменного тромбопластина),**
- **12а (фактор Хагемана))** и уменьшению образования фибриновых тромбов.

Внешний путь протромбиназообразования (оценивается тестом ПВ)

Внутренний путь протромбиназообразования (оценивается тестом АЧТВ)



Фибриноген → Фибрин

➡ Прямые антикоагулянты (гепарин)

➡ Непрямые (пероральные) антикоагулянты

Взаимодействие гепарина и низкомолекулярных гепаринов с антитромбином 3

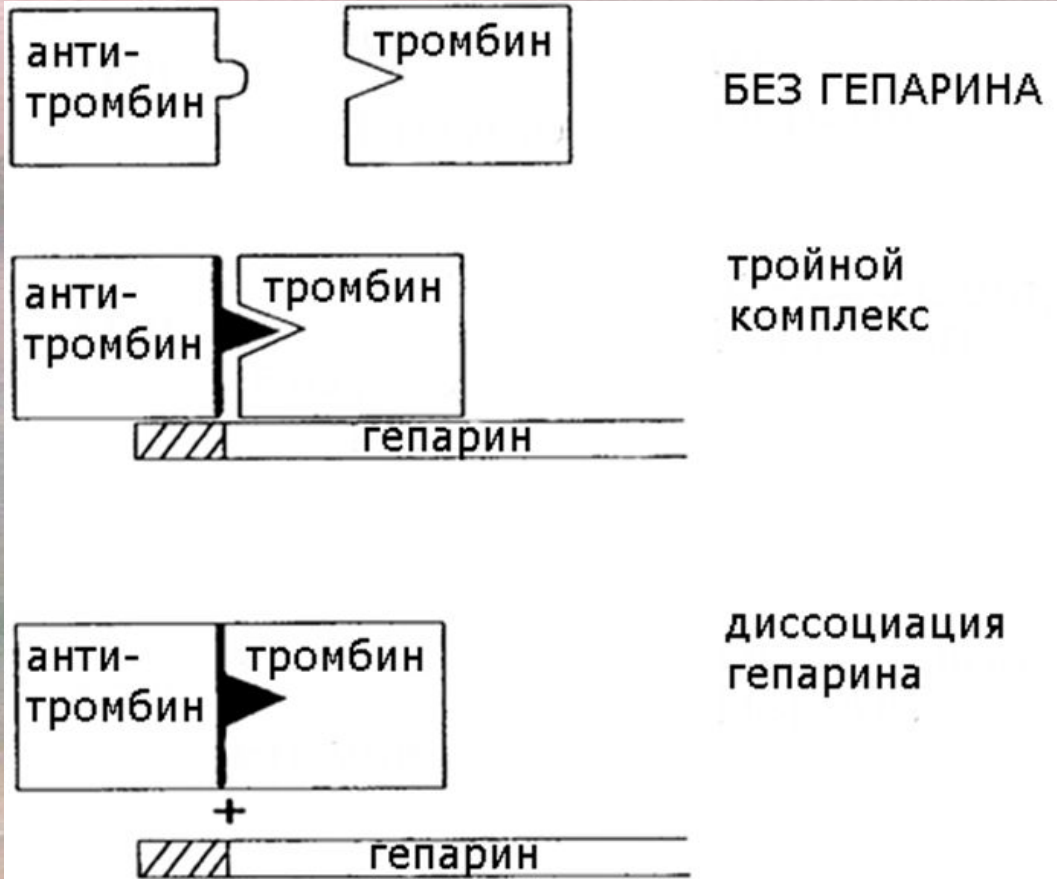
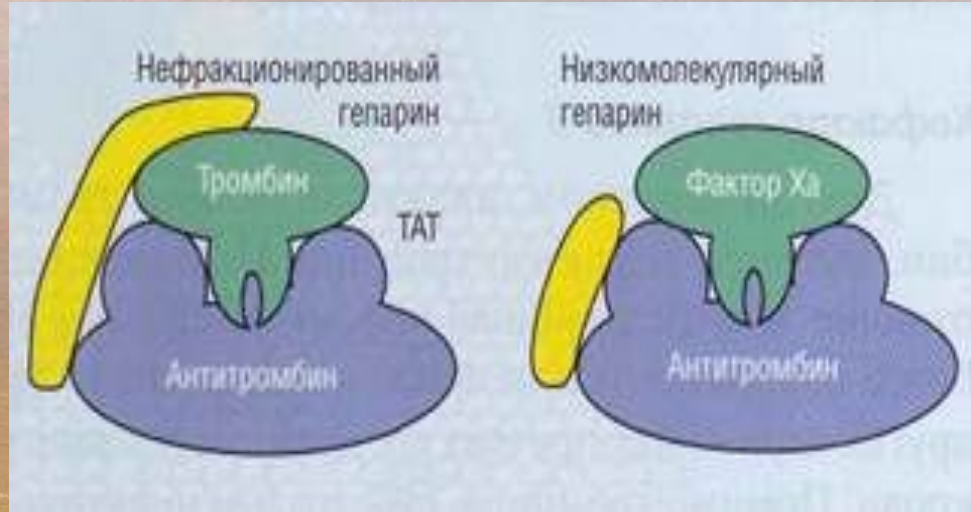
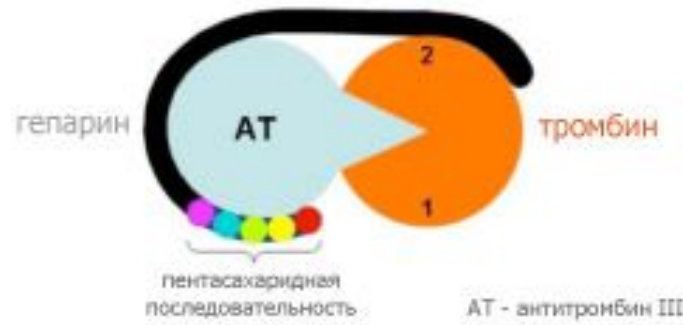
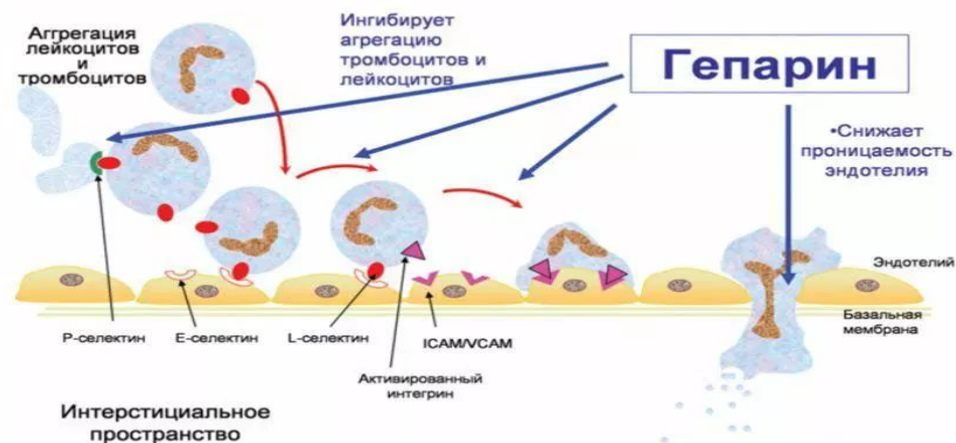


Схема действия гепарина



- Кроме того, **гепарин** активирует фибринолитическую систему за счет образования комплекса с антиплазмином, который разрушает фибринолизин.
- Накапливаясь на поверхности эндотелиальных клеток сосудов и тромбоцитов, гепарин придает им электроотрицательный заряд, препятствует их адгезии и агрегации.

Действие гепарина - антитромбиновое, антиагрегационное



- 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.



Другие эффекты:

- Уменьшает содержание в крови липидов за счет активации липопротеинлипазы – **антиатерогенное действие**
- Расширяет коронарные сосуды, **снижает АД**
- **Противоаллергическое и противовоспалительное действие** за счет стимуляции образования ГК
- Ингибирует гиалуронидазу, уменьшает проницаемость сосудов
- **Иммуномодулятор**, так как связывает гистамин и активирует гистаминазу, нарушает кооперацию Т- и В-лимфоцитов и синтез иммуноглобулинов, ингибирует систему комплемента.
- Снижает образование **альдостерона**.

ФАРМАКОКИНЕТИКА ГЕПТАРИНА

- 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 ГЕПТАРИНА

- 1) при острых тромбозах, тромбозмболиях (острый инфаркт миокарда, тромбоз легочной артерии, почечных вен, илеоцекальных сосудов), тромбозмболия у беременных;
- 2) при работе с аппаратами искусственного кровообращения, искусственной почки и сердца;
- 3) в лабораторной практике;
- 4) при ожогах и обморожениях (улучшение микроциркуляции);
- 5) при лечении больных в начальных стадиях ДВС-синдрома (при молниеносной пурпуре, тяжелом гастроэнтерите);
- 6) при лечении больных бронхиальной астмой, ревматизмом, а также в комплексной терапии больных гломерулонефритом;
- 7) при проведении экстракорпорального гемодиализа, гемосорбции и форсированного диуреза;
- 8) при гиперальдостеронизме;
- 9) как противоаллергическое средство (бронхиальная астма);
- 10) в комплексе лечебных мероприятий у больных атеросклерозом.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ НЕФРАКЦИОНИРОВАННОГО ГЕПТАРИНА

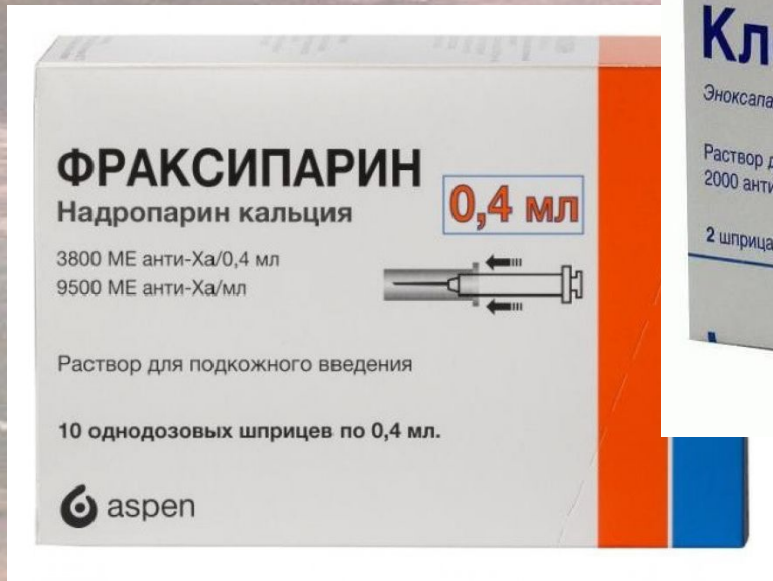
1. Введение осуществляется под контролем АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время). с тем, чтобы через 6 часов после начала введения оно в 1,5-2,5 раза превышало контрольный (нормальный) показатель для лаборатории конкретного лечебного учреждения и затем стойко удерживалось на этом "терапевтическом" 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.

Побочные эффекты:

- 1) развитие геморрагий, тромбоцитопения (30%);
- 2) головокружение, тошнота, рвота, анорексия, понос;
- 3) аллергические реакции, гипертермия;
- 4) остеопороз.

Для ликвидации осложнений (геморрагий) в вену вводят антидоты гепарина (протамина сульфат в виде 5% раствора или **ПОЛИБРЕН**; 1 мг протамина сульфата нейтрализует 85 ЕД гепарина; вводить медленно).



НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЕПТАРИНЫ

ФРАКЦИОНИРОВАННЫЕ ИЛИ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЕПТАРИНЫ (НМГ)

Средняя молекулярная масса 4000-8000 дальтон.

Механизм действия отличается от действия НФГ тем, что эти препараты обладают в большей степени активностью в отношении фактора Ха, но не в отношении тромбина.

Препараты низкомолекулярного гепарина

1-е
поколение
НМГ:

Дальтепарин(фрагмин)
Эноксапарин(клексан)
Надропарин(фраксипарин)

2-е
поколение
НМГ:

Бемипарин(цибор)

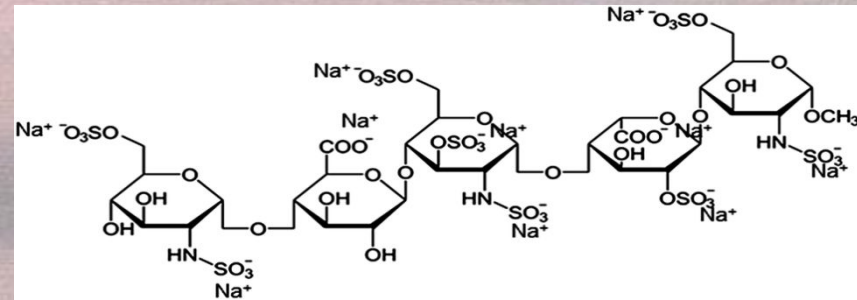
Низко молекулярные гепарины

№	НМГ	Мол. масса	Форма выпуска	Введение	Длительность эффекта
1	НАДРОПТАРИН (ФРАКСИПТАРИН)	4500	Sol. 2500 ЕД/мл (0.3,0.6, 1 мл)	п/к	до 24 час.
2	ЭНОКСАПТАРИН (КЛЕКСАН)	6000	Sol. 100 мг/мл (0.2,0.4, 0.6,0.8, 1 мл)	п/к в/в	До 24 час. 6 часов
3	ДАЛЬТЕПТАРИН (ФРАГМИН)	6000	шприцы 2500 МЕ и 5000 МЕ в 02 мл)	п/к	16 часов
4	БЕМИПТАРИН (ЦИБОР)	3000- 4200	шприцы 2500 МЕ и 5000 МЕ в 02 мл)	п/к	До 24 часов

Сравнительная характеристика НФГ и НМГ

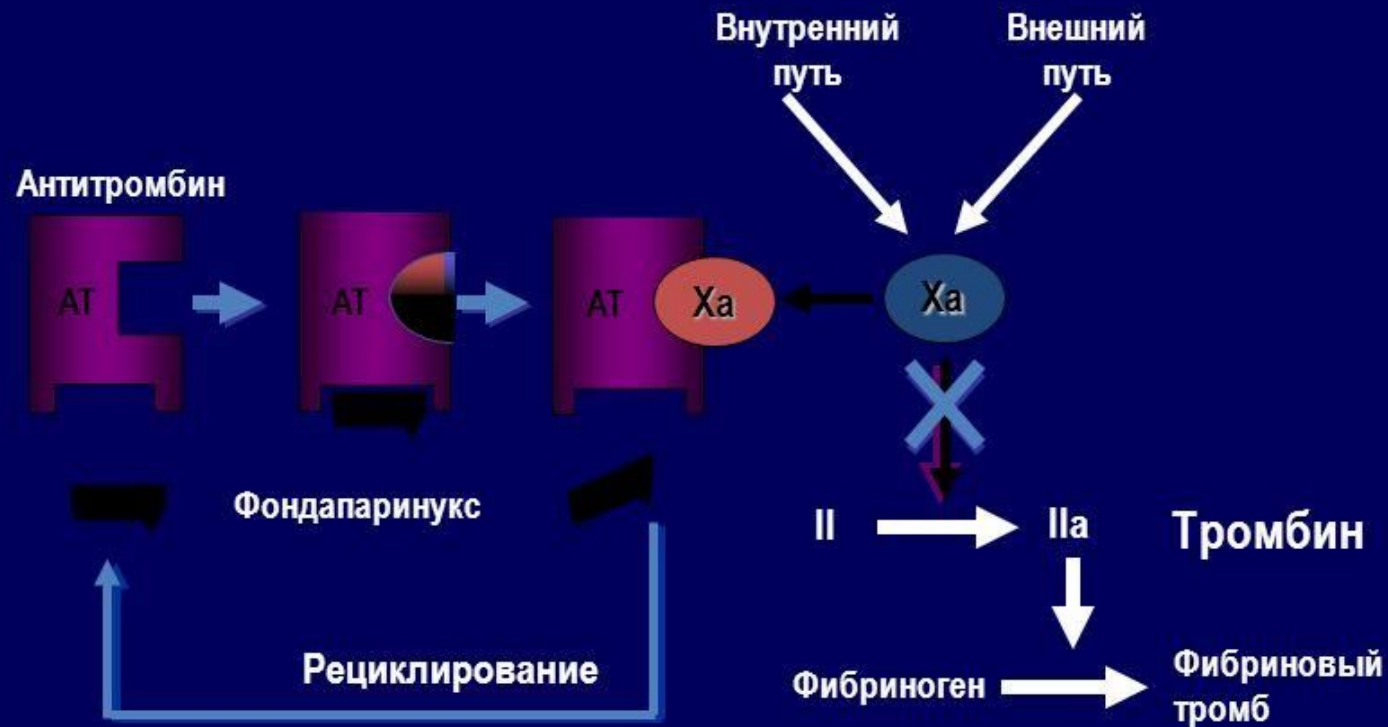
Показатель	НФГ	НМГ
Биологическая активность	30%	90%
Частота введения	4-6 раз в сутки	Максимально-2 раза в сутки
Лабораторный контроль	Обязателен	Не обязателен
Тромбоцитопении	+	-
Период полураспада	50-60 мин	1,5-4,5 часа
Негативное влияние на профиль липидов	+	-
Негативное влияние на остеоблсты	+	-

Фондапаринукс



- Одним из последних новых препаратов в группе гепаринов стал **фондапаринукс**.
- Взаимодействие НФГ и НМГ с антитромбином 3 осуществляется за счет уникальной пентасахаридной цепочки.
- **Фондапаринукс является синтетическим аналогом естественной последовательности пентасахаридов, выявляемой на НФГ или НМГ**
- Фондапаринукс слишком короткий для обеспечения связи антитромбина с тромбином, поэтому лекарственное соединение только катализирует подавление фактора **Xa** и не обладает активностью в отношении тромбина.

Фондапаринукс: механизм действия



Фармакологические свойства НГ, НМГ и фондапаринукса

Характеристика	Нефракционированный гепарин	Низкомолекулярные гепарины	Фондапаринукс
Источник	Биологический	Биологический	Синтетический
Молекулярная масса	15000	5000	1500
Точка действия: факторы свертывания крови	Xa, IIa	Xa, IIa	Xa
Биодоступность (%)	30	90	100
Период полужизни (час)	1	4	17
Выделение почками	Нет	Да	Да
Наличие антидота	Да, полное купирование	Да, частичное купирование	Нет
Гепарин-индуцированная тромбоцитопения	<5%	<1%	Нет

Применение гепаринов

- ДВС-синдром, при синдроме дыхательных расстройств у новорожденных, сепсисе, обезвоживании, гипоксии.
- Для профилактики и лечения тромбозов и эмболий при протезировании клапанов сердца, у больных с мерцательной аритмией, стенокардией, инфарктом миокарда.
- При проведении гемодиализа, гемосорбции.
- При парентеральном питании новорожденных - для усвоения жиров.
- При бронхиальной астме - низкомолекулярные гепарины.
- При гиперальдостеронизме - низкомолекулярные гепарины.
- При атеросклерозе.
- При тромбофлебитах.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ЛЮБЫХ ГЕПТАРИНОВ



геморрагический синдром любой этиологии



неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия



язвенная болезнь или опухоль желудочно-кишечного тракта с высоким риском развития кровотечения



инфекционный эндокардит



ретиноангиопатия



тромбоцитопения (менее $100 \cdot 10^9 / \text{л}$)



заболевания, сопровождающиеся нарушениями процессов свертывания крови



гиперчувствительность к гепарину

КЛАСС ПРЯМЫХ ИНГИБИТОРОВ ТРОМБИНА

- В противоположность гепарину антитромботическое действие прямых ингибиторов тромбина не зависит от присутствия в плазме крови антитромбина III.
- Прямые ингибиторы тромбина представлены следующими препаратами: **гирудин, гирулог, тромбостоп, гируген и др.**

Гирудин

- Гирудотерапия – древний вид лечения.
- естественные – медицинские пиявки. Много нежелательных явлений: нельзя дозировать, специально выращивают, неприятная процедура.
- рекомбинантные и синтетические: **десульфатогирудин, лепирудин, реваस्क.**
- Механизм действия. Оказывают прямое ингибирующее действие на тромбин – непосредственно связываются с активным центром тромбина.
- Назначают для профилактики и лечения тромбозов и эмболий, в частности, пациентам, у которых гепарин вызывает тромбоцитопению.



Пероральные антикоагулянты

- К числу зарегистрированных и рекомендованных для профилактики инсультов и системных эмболий, являющихся реальной альтернативой варфарину, сейчас относятся:
 - 1) прямой ингибитор тромбина **дабигатран** (RE-LY),
 - 2) пероральные ингибиторы Ха фактора **ривароксабан** (ROCKET-AF)
 - 3) **апиксабан** (ARISTOTLE, AVERROES).

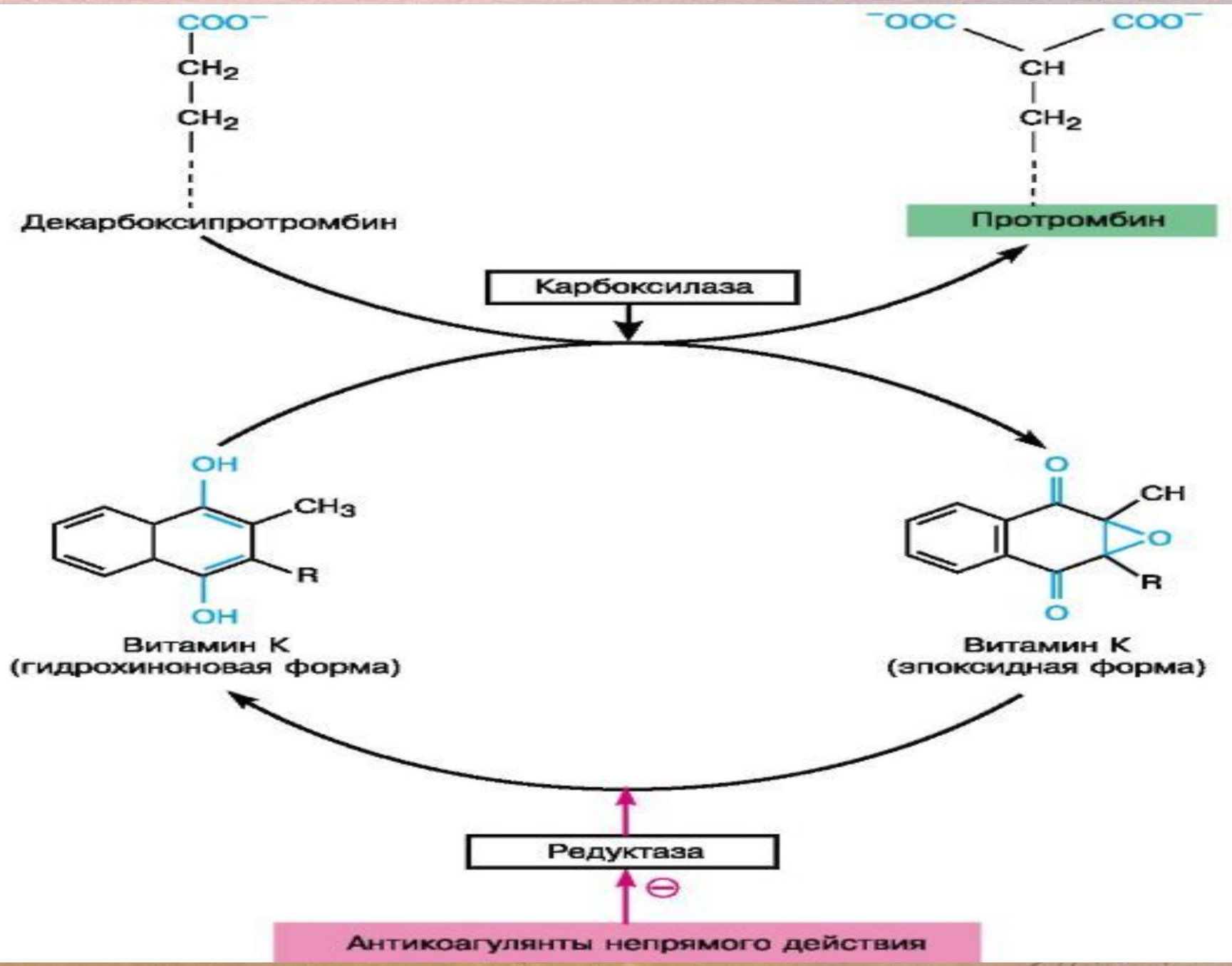
К числу их основных преимуществ следует отнести как минимум не меньшую, а для некоторых препаратов и большую эффективность при аналогичной или лучшей безопасности в сравнении со стандартной терапией варфарином.

АНТИКОАГУЛЯНТЫ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Лекарства этой группы называют пероральными антикоагулянтами.

По механизму действия они являются антагонистами витамина К, играющего ключевую роль на заключительном этапе синтеза ряда важнейших факторов свертывания.





Пероральные антикоагулянты эффективны для лечения тромбозов и тромбоземболий 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.**

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

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.

С целью стандартизации метода контроля действия пероральных антикоагулянтов- рекомендуется использовать **международное нормализованное отношение (МНО)**, как отношение ТВ исследуемой плазмы к ТВ нормальной плазмы, возведенное в степень, равную "международному индексу чувствительности", полученному при сравнении используемого в лаборатории тромбопластина с Референтным Стандартом, зарегистрированным ВОЗ.

АНТИКОАГУЛЯНТЫ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

- Варфарин
- Синкумар
- Фенилин

ВАРФАРИН (КУМАДИН)

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.

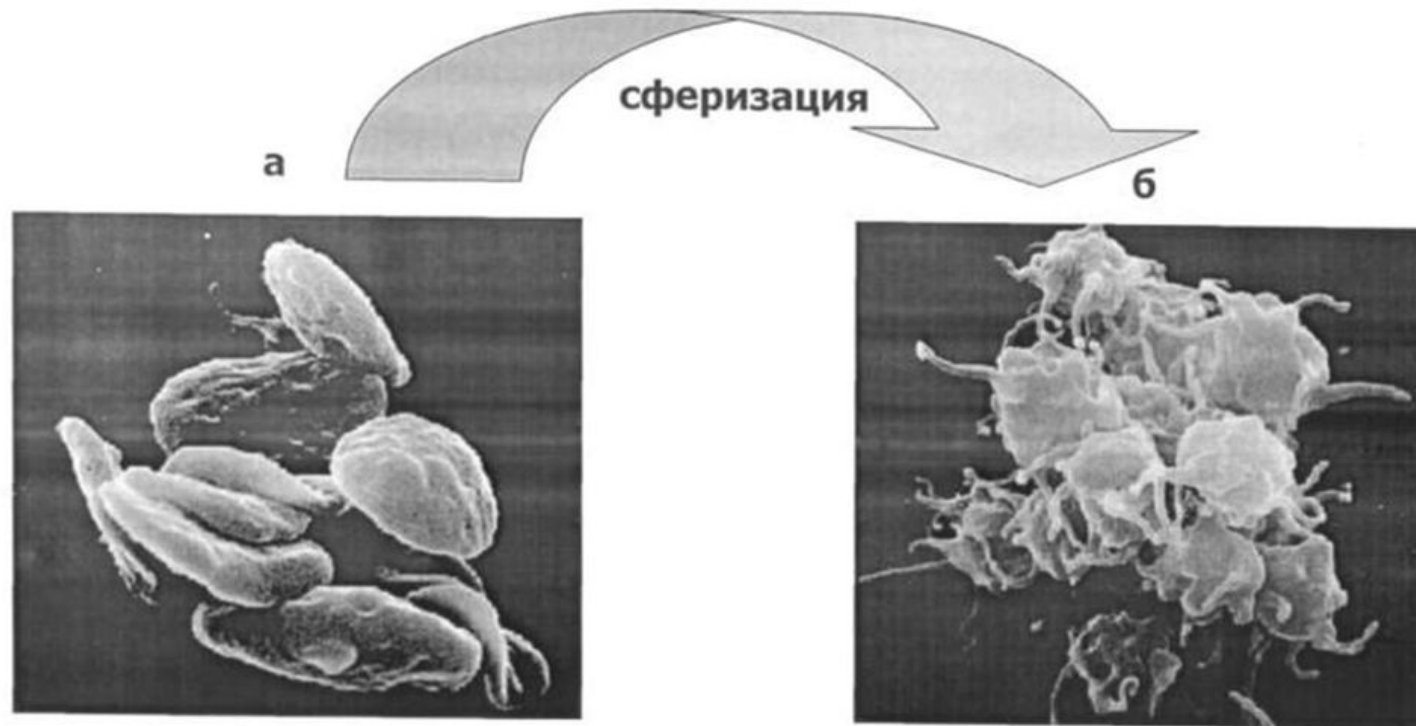
Фармакокинетика: Биодоступность высокая, прием пищи на нее не влияет. На 97% связывается с белками плазмы. Метаболизм осуществляется в печени с образованием неактивных метаболитов. Период полувыведения 40 часов (от 1,5 до 2,5 суток). Элиминация метаболитов происходит через почки. Нарушения функции печени могут вызвать задержку разрушения, что требует коррекции дозы.

АНТИТРОМБОЦИТАРНЫЕ СРЕДСТВА

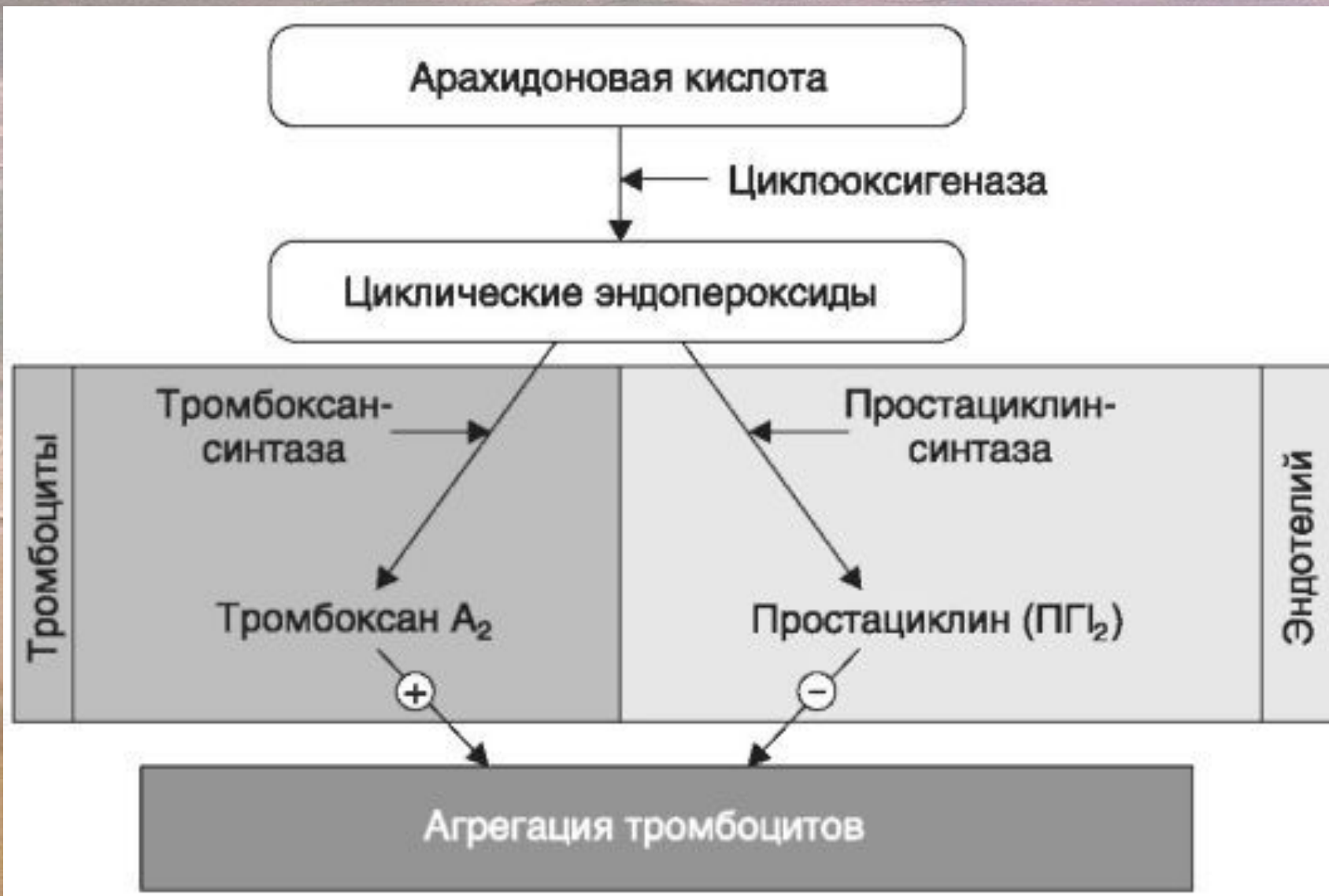


Яров

Тромбоциты человека в неактивном состоянии (а) и при активации (б) (данные электронной микроскопии)



Метаболизм арахидоновой кислоты



Механизм агрегации тромбоцитов

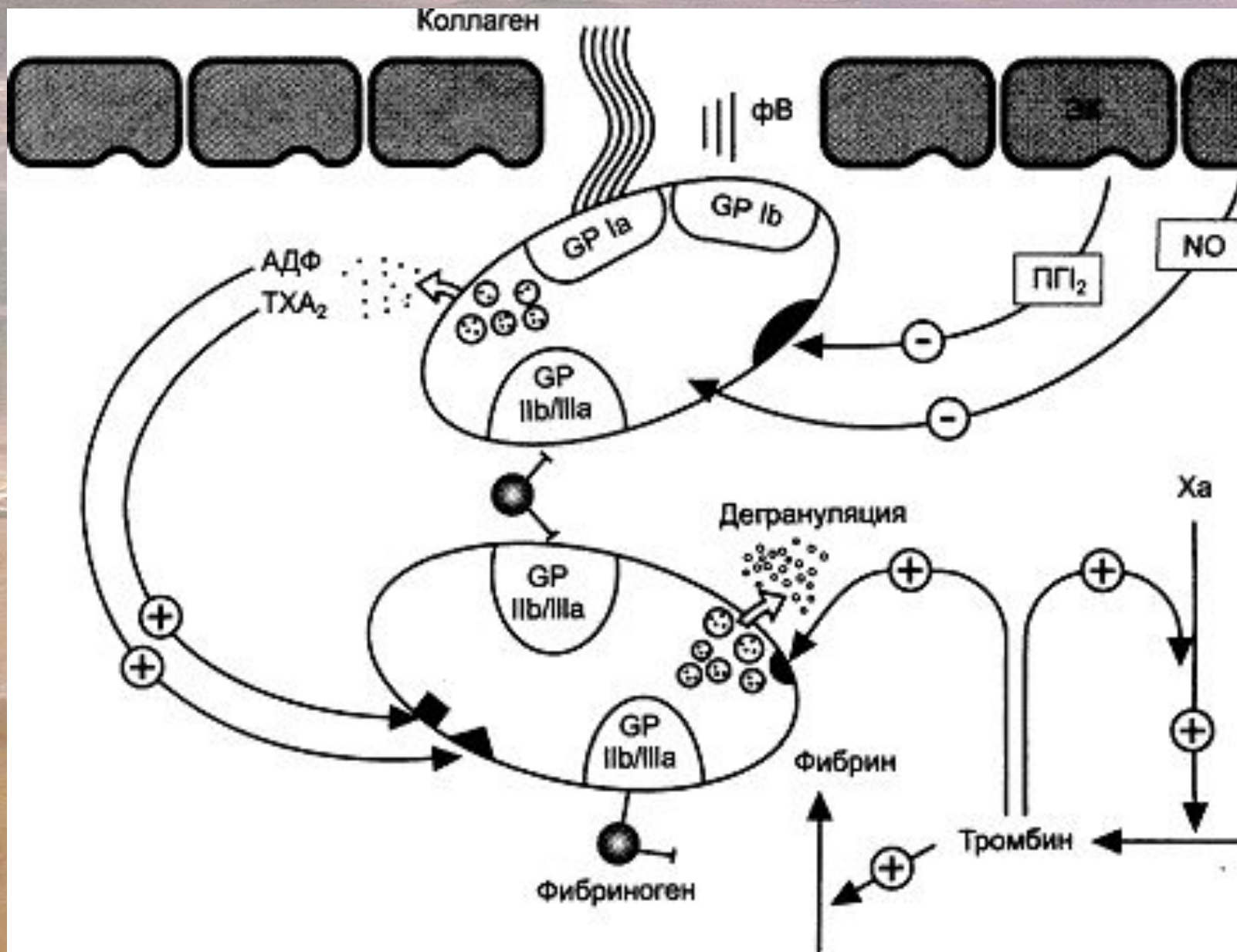


Схема 27.1. Механизм агрегации тромбоцитов.



Средства, уменьшающие агрегацию тромбоцитов

I. СРЕДСТВА, УГНЕТАЮЩИЕ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОКСАНОВОЙ СИСТЕМЫ

1) ИНГИБИТОРЫ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ

Ацетилсалициловая кислота (Аспирин кардио, Буферин, Новандол, Тромбо АСС - содержат 50-325мг АК)

2) ИНГИБИТОРЫ ТРОМБОКСАНСИНТЕТАЗЫ

Дазоксибен

3) ИНГИБИТОРЫ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ И ТРОМБОКСАН-СИНТЕТАЗЫ

Индобуфен

4) БЛОКАТОРЫ ТРОМБОКСАНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Дальтробан (в стадии исследования)

5) ИНГИБИТОРЫ ТРОМБОКСАНСИНТЕТАЗЫ И БЛОКАТОРЫ ТРОМБОКСАНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Ридогрел

Средства, уменьшающие агрегацию тромбоцитов

II. СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ПРОСТАЦИКЛИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

Эпопростенол

III. СРЕДСТВА, УГНЕТАЮЩИЕ СВЯЗЫВАНИЕ ФИБРИНОГЕНА С ТРОМБОЦИТАРНЫМИ ГЛИКОПРОТЕИНОВЫМИ РЕЦЕПТОРАМИ (GP IIb/ IIIa)

1) СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ ПУРИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ ТРОМБОЦИТОВ И ПРЕПЯТСТВУЮЩИЕ СТИМУЛИРУЮЩЕМУ ДЕЙСТВИЮ НА НИХ АДФ.

Тиклопидин

Клопидогрел

2) СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ ГЛИКОПРОТЕИНЫ IIb/IIIa МЕМБРАН ТРОМБОЦИТОВ

A) МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА

Абциксимаб

B) СИНТЕТИЧЕСКИЕ БЛОКАТОРЫ ГЛИКОПРОТЕИНОВ IIb/IIIa

Эптифибатид

Тирофибан

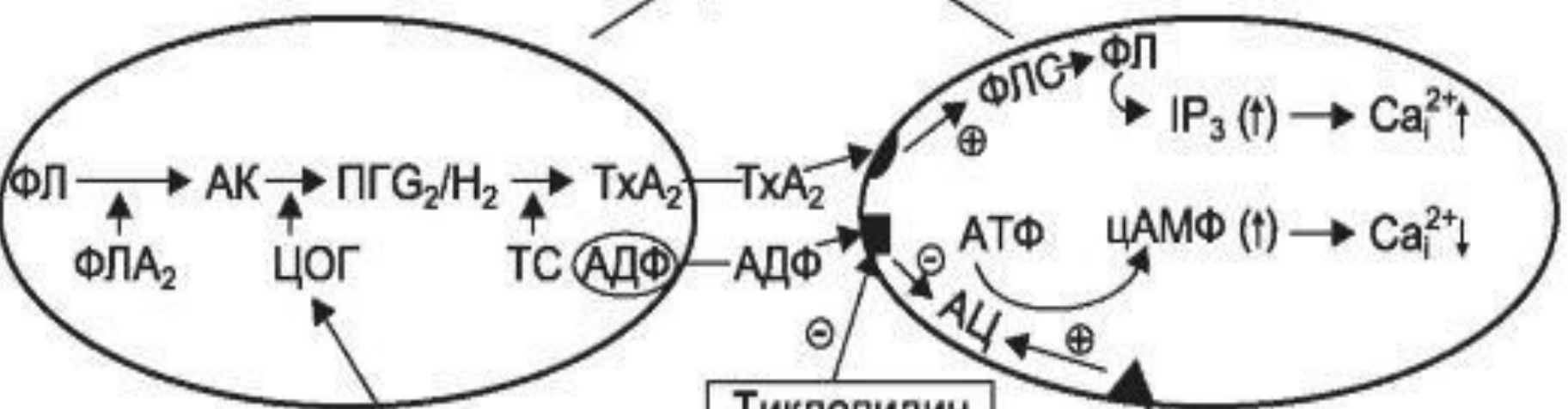
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ АСПИРИНА (на сегодняшний день это антиагрегантное средство остается препаратом выбора N1)

- ИБС (безболевого ишемия миокарда, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда для снижения риска повторного инфаркта миокарда и смерти после инфаркта миокарда)
- Ишемия мозга, ишемический инсульт, вторичная профилактика ишемического инсульта и транзиторных ишемических атак.
- Протезирование клапанов сердца (профилактика и лечение тромбоемболий)
- Тромбоемболии
- Острый тромбофлебит
- Варикозное расширение вен
- Атеросклероз артерий нижних конечностей
- Шунтирование артерий нижних конечностей (в послеоперационном периоде)
- Экстракорпоральное кровообращение

Побочные эффекты аспирина

- Поражения слизистой оболочки ЖКТ (раздражение ЖКТ, обострение гастрита и язвенной болезни)
- Сосудистые осложнения сахарного диабета
- Тромбоцитопения
- Анемия (при длительном применении)
- Лейкопения
- “Аспириновая” бронхиальная астма
- Аллергические реакции
- Резистентность к аспирину (неспособность аспирина предотвращать атеротромботические осложнения, вызывать удлинение времени кровотечения, уменьшать выработку ТхА2). Истинная частота феномена неизвестна, но полагают, что от 10 до 20% больных частично или полностью не чувствительны к АСК.

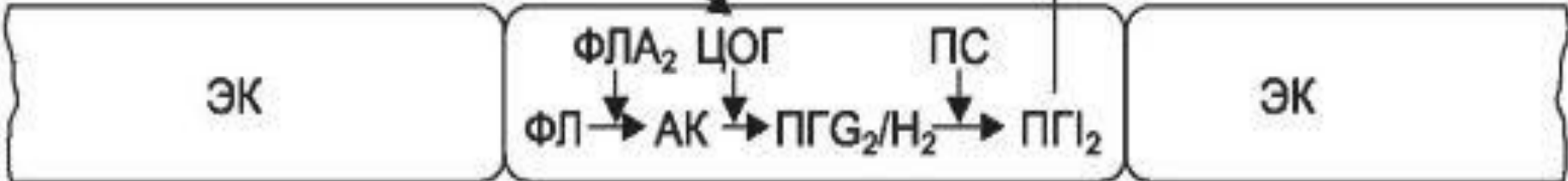
Тромбоциты



Ацетилсалициловая кислота

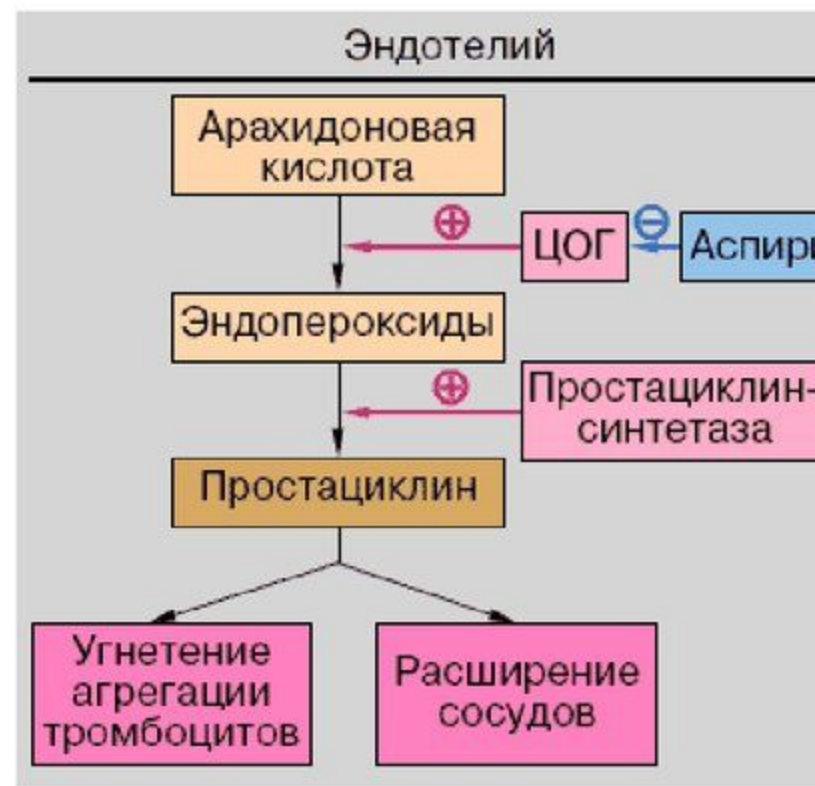
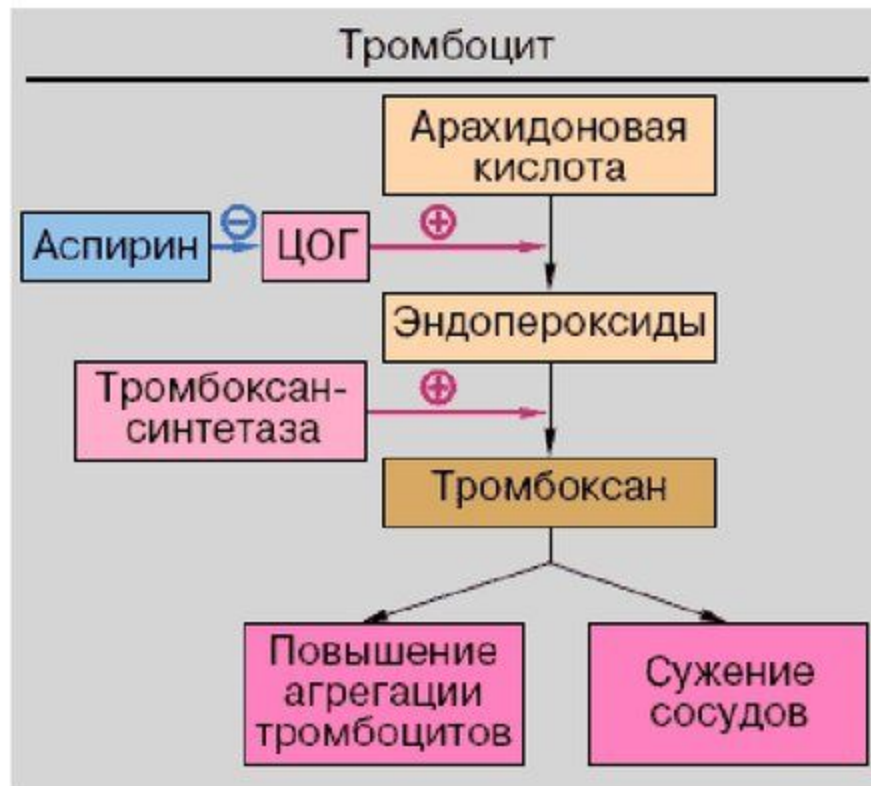
Тиклопидин
Клопидогрел

Эпопростенол



Яров...

Агрегация тромбоцитов



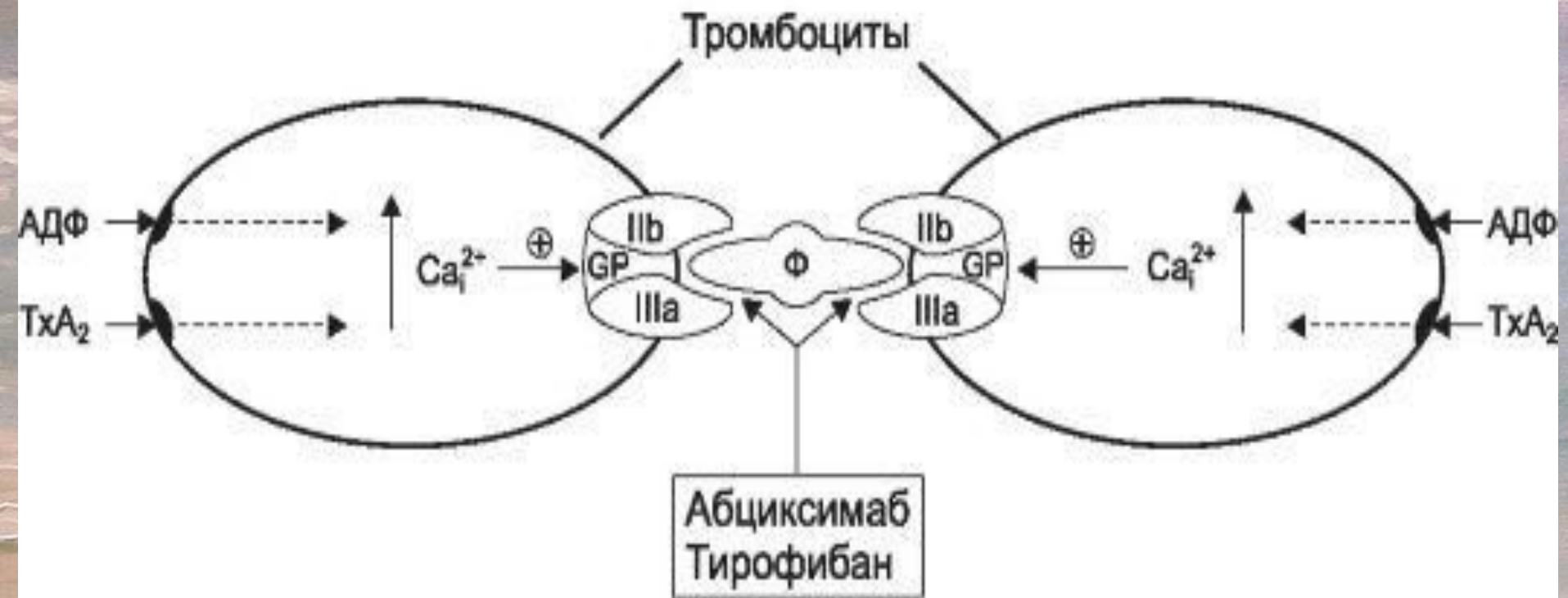
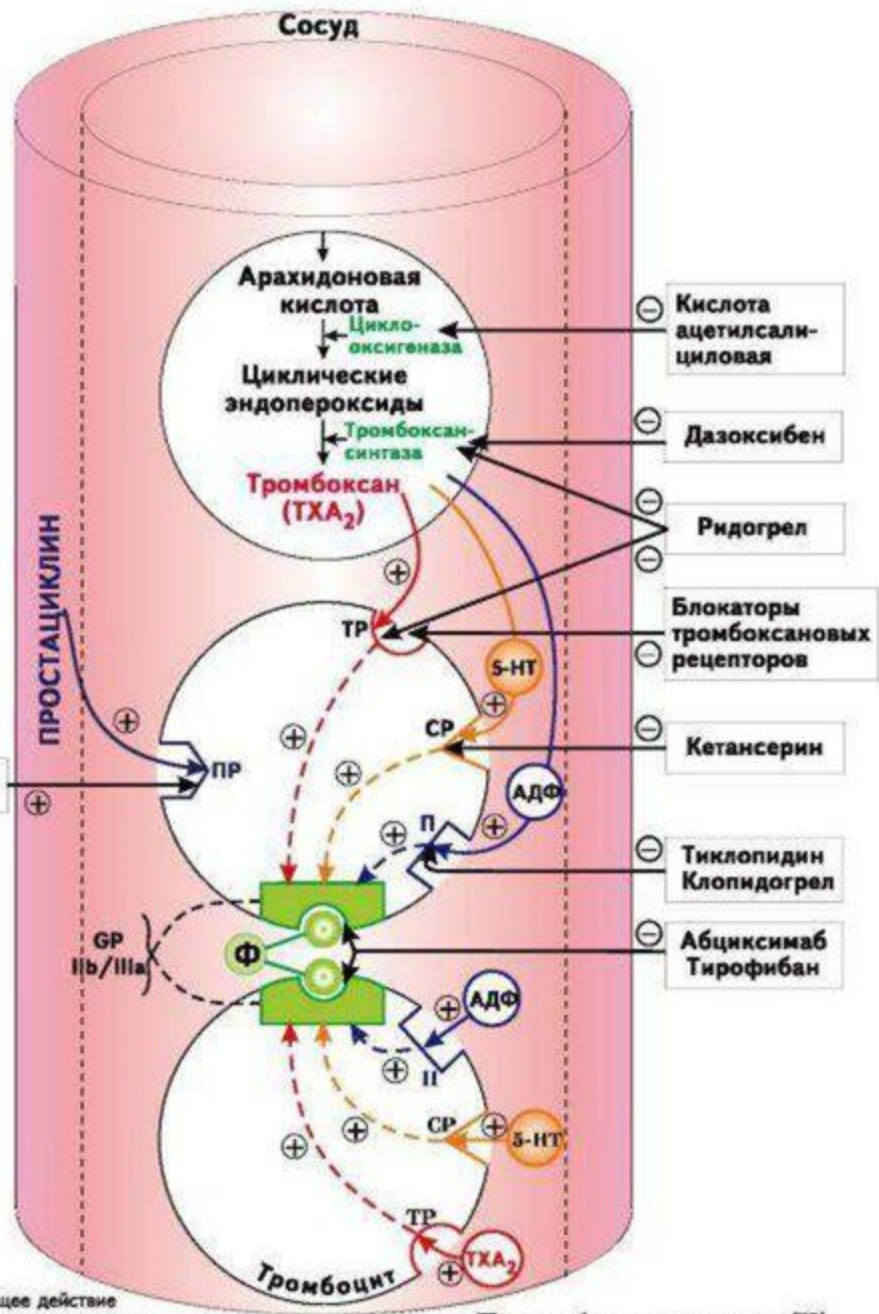


Рис. 27-3. Механизм агрегации тромбоцитов и антиагрегантное действие блокаторов гликопротеинов IIb/IIIa: ТхА₂ — тромбоксан А₂; Ф — фибриноген; ⊕ — изменение конформации гликопротеинов IIb/IIIa



Эпопростенол

ПРОСТАЦИКЛИН

Кислота ацетилсалициловая

Дазоксiben

Ридогрел

Блокаторы тромбоксановых рецепторов

Кетансерин

Тиклопидин
Клопидогрел

Абциксимаб
Тирофибан

⊖ — угнетающее действие
⊕ — активирующее действие

Ф — фибриноген
GPIIb/IIIa — гликопротеиновые рецепторы
PR — простаглицлиновые рецепторы (IP)

TR — тромбоксановые рецепторы (TR)
P — пуриновые рецепторы (P_{2y})

CP — серотониновые рецепторы (5-HT₂)
5-HT — серотонин
АДФ — аденозиндифосфат

Гемостатики местного действия

1. Тромбин
2. Пленка фибринная
3. Губка гемостатическая
4. Губка гемостатическая коллагеновая
5. Гемостатическая марля
7. Адреномиметики (адреналина гидрохлорид)
8. Перекись водорода
9. Вяжущие средства
10. Тахокомб
11. Алюминия хлорид (капрамин, алюмогель)

Гемостатики системного действия

1. Фибриноген
2. Витамин К (синтетический аналог – Викасол)
3. Препараты кальция
4. Медицинский желатин
5. Гемофобин
6. Адроксон
7. Протамина сульфат

Капилляроукрепляющие средства

1. Аскорбиновая кислота
2. Рутин
3. Растительные средства (лист крапивы, трава тысячелистника, водяной перец, кора калины, цветы арники)

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.

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

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

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

ДЛЯ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИМЕНЯЮТ СЛЕДУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ:

1. альтеплазу 100 мг в/в в течение двух часов
2. стрептокиназу 250 тыс. Ед в/в в течение 30 минут, затем продолжают в/в введение со скоростью 100 тыс. Ед/ч в течение 24 часов

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

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

ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Тяжелая неконтролируемая гипертензия: АД > 180/110.

Тяжелая постоянная гипертензия в анамнезе.

Черепномозговая травма или другие внутримозговые заболевания.

Недавняя травма (2-4 недели) или хирургическая операция (< 3 недели).

Пункция неприжимаемых сосудов.

Недавнее (2-4 недели) внутреннее кровотечение.

Для стрептокиназы: использование препарата в прошлом или аллергические реакции

Геморрагический диатез или одновременный прием антикоагулянтов (МНО > 2-3)

Беременность

Пептическая язва

Выбор тромболитика существенно не влияет на результаты лечения: нет различий в смертности при использовании тканевого активатора плазминогена, стрептокиназы или урокиназы.