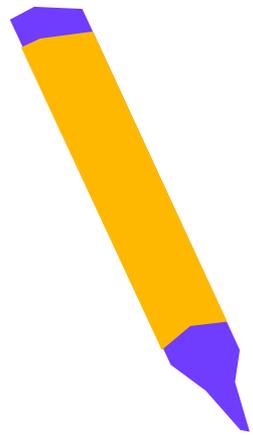


Лекция 18.

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ  
СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ.**



Гемостаз – это процесс, направленный на сохранение крови в сосудистом русле в жидком состоянии, предотвращении кровоточивости и восстановлении кровотока в случае окклюзии сосуда тромбом.



## Компоненты гемостаза

- **Форменные элементы трц и эрц** и содержащиеся в них **пластиночные факторы** (аденозиндифосфат, факторы ТРЦ, Виллебранда, тц. тромбопластин, серотонин, антиплазмин, ретрактозим, фибринонектин);
- **плазменные белки**, синтезируемые в печени (протромбин, проконвертин, фибриноген, антигемофильные глобулины, тромботропин и др.);
- **сосудистая стенка** (синтезирует простаглицлин, тромбомодулин).

## Системы гемостаза

- **Свертывающая система**
- **Противосвертывающая система** препятствует тромбообразованию и состоит из первичных (антитромбин III - инактивирует протромбиназу и ф.Хагемана, альфа-2 глобулина-блокирует XI фактор, гепарин) и вторичных антикоагулянтов (Атр I, пептиды, отщепляемые от ФГ и ТР)
- **Фибринолитическая система** обеспечивает лизис тромба, после внешней и внутренней активации образовавшийся из плазминогена плазмин лизирует фибрин, ФГ , 2, 5, 7 факторы СК с образованием продуктов деградации фибрина.

## Процесс гемостаза принято делить на 4 основных этапа:

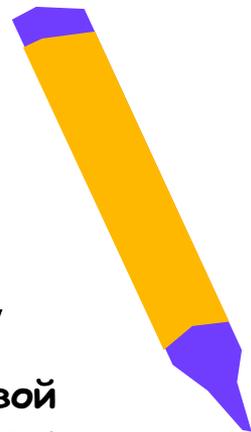


- **Локальная вазоконстрикция**, которая ограничивает первоначальную кровопотерю и способствует накоплению тромбоцитов и плазменных факторов свертывающей системы крови в месте повреждения сосуда.
- **Адгезия и агрегация тромбоцитов**, которые завершаются образованием **тромбоцитарного тромба**.
- **Активация свертывающей системы** крови, приводящая к **образованию фибрина**, который укрепляет тромбоцитарный тромб. При повреждении сосуда активируется предшественник ТП, протромбиназа, происходит переход ПТР в ТР, а затем ФГ в ФН.
- Восстановление кровотока в результате **удаления из просвета сосудов тромботических масс** с помощью **фибринолитических механизмов**.

Тромбин влияет на тромбомодулин, связываясь с ним он индуцирует фибринолиз.

В процессе лизиса тромба принимает участие антитромбинIII, гепарин и плазмин, образующийся из плазминогена под влиянием активатора.

# Схема образования тромба



Повреждение эндотелия сосудистой стенки

Обнажение компонентов  
субэндотелиального матрикса

коллаген

Фактор Виллебранда

Монокл АТ ФВ

1. Адгезия тромбоцитов

2. Изменение формы тромбоцитов, перемещение фосфолипидов к наружной поверхности мембраны, активация рецепторов для фибриногена

3. первичная агрегация тромбоцитов

4. Реакция «высвобождения»

Тромбоксан А<sub>2</sub>

АДФ

Вторичная адгезия (необратимая) тромбоцитов

тканевой  
тромбопластин

активация ССК

ГРДН ГТРН

ПТР

тромбин

ФН ФГ

ТКЛПД

Монок  
л АТ  
IIb/II  
Ia

АСК

ДТРД

Патология системы гемостаза встречаются часто

Все нарушения делят на 3 группы

- Геморрагии
- Тромбозы
- Тромбогеморрагии-ДВС-синдром

Геморрагии возникают при

- повреждении сосудов
- дефиците витамина К
- болезнях Верльгофа, Виллебранда, гемофилии
- при активации системы фибринолиза
- незрелости ССК (ГБН у недоношенных детей)
- при приеме лекарств

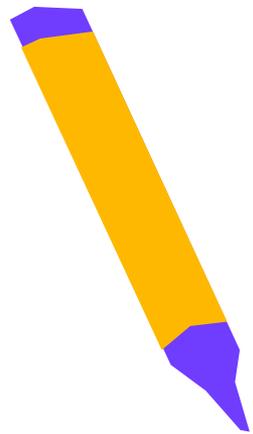
Для лечения и профилактики геморрагий назначают гемостатические средства.

Опасность **тромбозов** возрастает

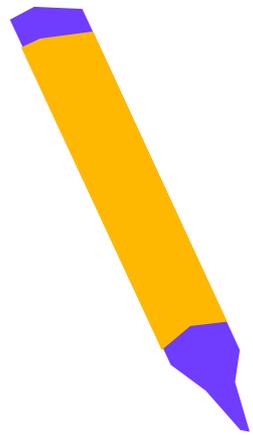
- при повреждении эндотелия сосуда (атеросклероз)
  - повышении активности прокоагулянтов (постоперационный период, опережающая реакция на боль и страх)
  - при снижении активности антикоагулянтов (при приеме жирной пищи, гепарин - участвует в расщеплении жиров),
  - снижении активности фибринолиза,
- например, при АГ, интоксикации табаком, в пожилом возрасте, при повышении  $t$  окружающей среды, повторном применении алкоголя, интенсивном умственном труде и т.д.

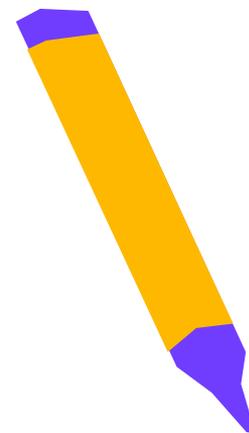
Для лечения и профилактики тромбозов применяют анти тромботические средства.

Тромбы по локализации делят на артериальные, венозные, тромбозмболии.



*Классификация антитромботических средств  
(применяют для лечения и профилактики тромбозов)*





## АНТИКОАГУЛЯНТЫ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

### Групповые признаки:

1. действуют на различные компоненты ССК
2. эффективны как *in vivo*, так и *in vitro*
3. эффект наступает быстро

Гидроцитрат натрия- 4 - 5% раствор, связывает  $Ca^{2+}$ , нарушает образование тромбина, применяют только для консервирования крови, в организме нарушает процесс сокращения, изменяет pH.

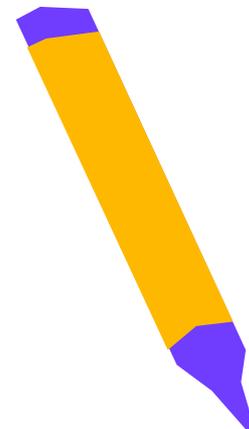
Гирудин - фермент слюнных желез пиявок, одноцепочечный пептид (66-66 аминокислот);

### Механизм действия:

- прямо связывается с активным центром тромбина;
- избирательно и обратимо инактивирует тромбин, устраняя все его эффекты (превращение Ф-гена в фибрин, агрегацию TP, инактивацию V, VIII, XIII факторов свертывания крови);
- обладает антикоагулянтным и противовоспалительным действием.

Применяют местно для профилактики тромбозов, при воспалительных процессах.

Рекомбинантный гирудин - **лепирудин** получают из культуры дрожжевых клеток, применяют как дополнительное средство тромболитической терапии острого инфаркта миокарда, травматологии.



Гепарины – объединенное название группы кислых полимукосахаридов, депонируется в тучных клетках, откуда поступают в кровь.

На поверхности клеток и внеклеточном матриксе находятся **гепариноиды (гепаран и дерматан)**.

Сулодексид и данапароид содержат в своем составе гепароиды (гепаран и дерматан)

Гепарины получают из легких и печени свиней (Ca соль-кальципарин) и крупнорогатого скота (Na соль)

Они отличаются молекулярной массой (высокомолекулярные = нефракционные и низкомолекулярные = фракционные) и числом остатков серной кислоты.

## Механизм противосвертывающего действия гепарина

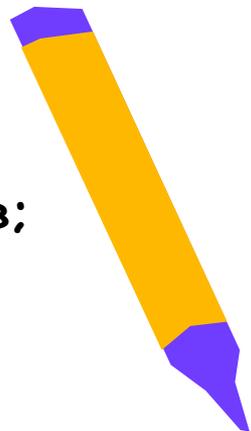
За счет групп  $SO_4^{2-}$  Г. имеют отрицательный заряд и связываются с гепаритиновыми рецепторами эндотелия сосудов и адсорбируется на поверхности ТР, соединяются с положительно заряженными аминокеттами белков свертывающей системы.

**NB!!! Противосвертывающий эффект Г. опосредован эндогенным полипептидом - антитромбином III.**

### 1. Инактивация тромбина.

- Гепарин взаимодействует с катионным участком антитромбина III,
- комплекс АТ III+Г. связывается с активным центром тромбина инактивирует его, ускоряя протеолиз в 1000-2000 раз;
- в результате останавливается переход фибриногена в фибрин и образование фибринового тромба

Антитромбин III+	тромбин	+Гепарин	+антитромбин III
медленная			быстрая
инактивация	↓	↓	инактивация
комплекс тромбин+антитромбинIIIэлиминирует			



2. Г. необратимо связывается и ингибирует сериновые протеазы IХа, Ха, XIa, XIIa факторы свертывания крови, т.о. тормозят коагуляцию крови и уменьшают образование фибринных тромбов;

3. уменьшает вязкость крови и стаз;

4. сорбируется на мембранах эндотелия сосудов и форменных элементов крови и препятствует агрегации и адгезии эритроцитов, тромбоцитов и высвобождению из них агрегирующих факторов;

5. активирует фибринолитическую систему крови, образуя комплекс с антиплазмином.

Таким образом, гепарин оказывает

- антикоагулянтное
- антиагрегантное
- фибринолитическое действие

## Фармакологические эффекты гепарина



**1. Антиатерогенный** (индуцирует липопротеиновую липазу, которая катализирует гидролиз ЛПОНП, тормозит пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов);

**2. противоаллергический, иммунодепрессивный** (уменьшает кооперацию Т и В - Лф и образование Ig, ингибирует систему комплимента, связывает гистамин);

**3. связывает сурфактант**, представляет опасность для новорожденных;

**4. увеличивает диурез**, подавляет чрезмерную активность альдостерона;

**5. изменяет активность гормонов** (усиливает действие паратгормона, уменьшает - адреналина) и

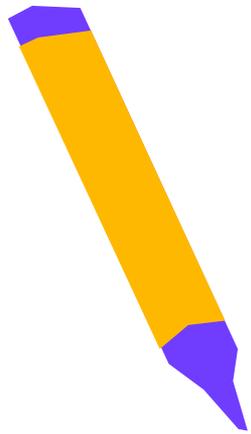
**ферментов** (увеличивает активность пепсиногена, ДНК- полимеразы, снижает - гиалуронидазы, миозиновой АТФ-азы, пепсина, РНК - полимеразы);

**6. способствует поддержанию N структуры клубочков почек**, препятствует пролиферации мезангиальных клеток;

**7. обезболивающее, противовоспалительное, коронаролитическое, гипотензивное, мочегонное, калийсберегающее, гипогликемическое**

## Фармакокинетика гепарина

Начало и продолжительность действия зависят от пути введения



\*При ингаляционном пути введения Г. захватывается макрофагами альвеол, накапливается и постепенно попадает в общий кровоток, что исключает геморрагии (применяется для лечения гломерулонефрита).

Инактивируется в печени гепариназой  
Выводится в виде метаболитов почками

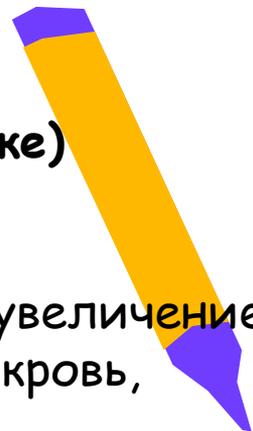
## Показания к применению.

профилактика (п/к) и  
лечение (в/в) тромбозов при

- ДВС - синдроме,
- Инфаркте миокарда,
- мерцательной аритмии, эндокардите, после операции по протезированию клапанов,
- ТЭЛА
- Тромбозе глубоких вен нижних конечностей
- Проведении экстракорпорального гемодиализа, гемосорбции
- лечении нефритов, ожогов.
- ревматизма и бронхиальной астмы, в комплексной терапии гломерулонефрита.

## Противопоказания к применению гепарина

- кровотечения не связанные с ДВС-синдромом;
- повышенная проницаемость сосудов
- тяжелая патология почек и печени (уменьшение элиминации Г)
- тромбоцитопения, лейкоз
- ЯБЖ
- поздние сроки беременности
- операции
- АГ (АД выше 180/120)

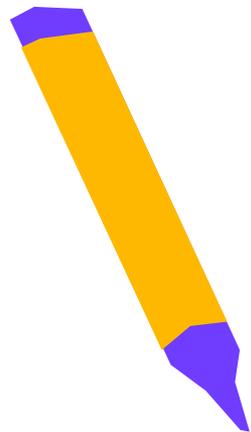


## Нежелательные эффекты и осложнения

- геморрагии (при повышенной чувствительности или передозировке)  
При передозировке применяют протамина сульфат из расчета, что 1 мг ПС связывают 85-100 ЕД Г.  
Контроль осуществляют по времени свертывания крови (допустимо увеличение до 11-14 мин), исследованию мочи и кала на эритроциты и скрытую кровь, тромбоэластограмме.
- головокружения (связывание аминов - С, А), гипотензия
- анорексия, тошнота, рвота
- временная алопеция или поседение при длительном назначении
- остеопороз и кальцификация мягких тканей (связывание  $Ca^{2+}$ , увеличение активности паратгормона, при длительном применении - 6 мес)
- тромбоцитопения  
1 типа на 2-4 день - транзиторная, исчезает без отмены препарата;  
2 типа на 6-12 день, связана с образованием антител, вызывающих агрегацию тромбоцитов -
- гепарининдуцированный тромбоз и эмболия, начинается с появления болей в спине, животе) Контролировать число тромбоцитов! На НМГ редко вырабатываются АТ, они значительно реже вызывают тромбоцитопению 2 типа.  
синдром отмены (усиление тромбообразования).  
Отменять постепенно под прикрытием непрямых антикоагулянтов

## Низкомолекулярные гепарины:

- не снижают агрегацию Тр;
- не влияют на инактивацию тромбина, ингибируют Ха и нарушают переход ТТР в ТР, не влияя на сам ТР;
- Более эффективны (связывание 1 ед. Ха предотвращает образование 50 ед. тромбина);
- имеют больший терапевтический эффект, т.к. интенсивнее захватываются эндотелиальными клетками;
- продолжительное действие (при подкожном введении назначают 1-2 раза в сутки)  $T_{1/2}$  для НФГ=90 мин, НМГ- в 2-4 раза выше;
- имеют большую биодоступность (до 90%), по сравнению с НФГ (15-20%);
- низкую степень связывания с белками крови;
- дают постоянный эффект без проведения лабораторного мониторинга,
- применяют для длительной терапии с меньшим риском осложнений (геморрагии и тромбоцитопения)



## **АНТИКОАГУЛЯНТЫ непрямого действия**

В 1924 году канадский ветеринар Шефильд установил связь между кровотечением у коров и и кормлением их заплесневелым клевером.

1939 год - К. Линк выделил дикумарин и доказал, что он служил причиной болезни «сладкого клевера».

1941 год - дикумарин начал применяться в медицинской практике.

1947 год - варфарин применен для лечения ОИМ (занимает 11 место по выписываемым средствам в мире)

### **Групповые признаки:**

- действуют *in vivo*, не действуют *in vitro*
- имеют латентный период (действуют через 12-24-78ч)
- кумулируют
- вводят как внутрь, так и парентерально

### **Фармакокинетика.**

- НАК плохо растворимы в воде, вводится внутрь, парэнтерально На соли
- в ЖКТ всасывается быстро,
- эффект развивается постепенно, т.к. действуют факторы, синтезированные ранее,
- связываются с альбуминами, из связи их могут вытеснять СА, ННА и тогда эффект НАК возрастает.
- продолжительность действия после отмены препарата 24 –72 часа.



## Механизм действия непрямых антикоагулянтов



- АКНД - конкурентные антагонисты витамина К, его стереоструктурные аналоги.
- Блокируют НАДФ Н зависимую эпоксидредуктазу, восстанавливающую эпоксидную форму витамина К в хиноновую и гидрохиноновую формы, нарушая циклическое превращение витамина и его активную форму.
- В результате ограничивается перенос карбоксильных групп и нарушается витамин К-зависимая активация белков свертывающей системы крови (протромбина -II фактор, проконвертина VII, антигемофильного глобулина- IX и тромботропина -X) в печени, необходимых для свертывания крови и противосвертывающих протеинов С и S.

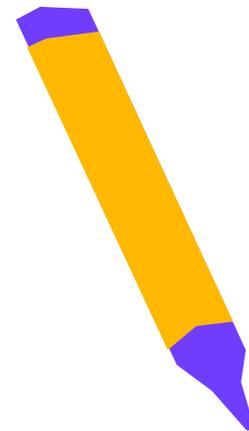
## Показания к применению АКНД

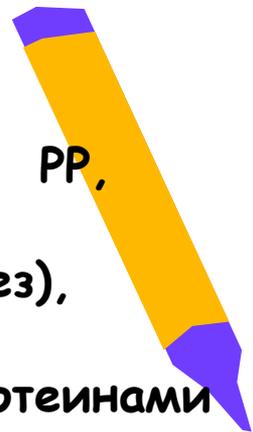
профилактика тромбообразования

- при тромбозах,
- тромбозах,
- инфаркте миокарда,
- ревматических пороках сердца, часто одновременно с гепарином

## Противопоказания к применению АКНД

- Не назначают новорожденным, т.к. у них низок уровень витамина К,
- беременным т.к. проникают через плаценту, у плода могут привести к опасным порокам развития скелета и гемorragиям,
- при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки,
- геморрагических диатезах.





### Побочные эффекты:

- **геморрагии** (также повышают проницаемость сосудов), при кровотечениях следует отменить препарат, вводить витамин К, С, РР, переливание 75-150 мл свежей крови.
  - **Кумариновые некрозы мягких тканей** (щек, ягодиц, грудных желез), возникает на 4-10 день лечения.
- Для профилактики вводят свежзамороженную кровь, богатую протеинами С и S.
- **При внезапной отмене ретромбозы**, отменять постепенно уменьшая дозу, назначая через день.
  - **Диспепсические расстройства, боли в животе**
  - **аллергическая сыпь, алопеция,**
  - **токсическое поражение печени и почек.**

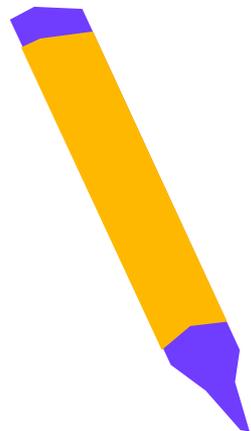
### Критерии безопасности применения АКН

Терапия НАК проводится под контролем протромбинового времени, которое увеличивается с 12 -22 секунд, до 35 - 40 (в 1,5-2,5 раза), и протромбинового индекса

$$\frac{\text{П. время до лечения}}{\text{П. время после лечения}} \times 100\% = 30-40\%$$

(критерий эффективности),

При увеличении ПИ > 60% - повышается кровоточивость через неповрежденную стенку сосудов.



**ФИБРИНОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА** – способствуют растворению фибринных тромбов.

*В первые часы тромбы нестабильные, затем происходит их стабилизация.*

*Венозные тромбы лизируются легче, чем артериальные.*

**Фибринолизин** - прямой фибринолитик.

- получают из донорской крови, путем активации профибринолизина трипсином;
- протеолитический фермент, расщепляющий фибрин и фибриноген и т.о. ликвидирует тромбы, преимущественно в венах,
- действует на поверхности тромба;

**Растворимые продукты тромба** - **антикоагулянты**, т.к. ингибируют полимеризацию фибрина - мономера и снижают образование тромбопластина.

**! Может вызвать активацию свертывающей и антифибринолитической системы крови (вводят вместе с гепарином)**

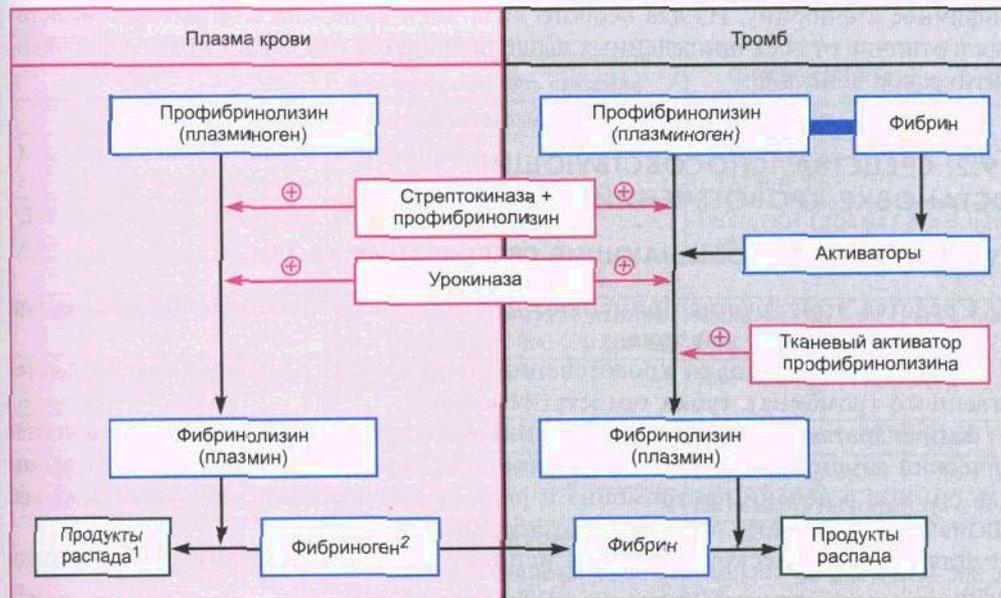


Схема 19.2. Механизм действия фибринолитических средств.

<sup>1</sup> Продукты распада фибриногена снижают свертываемость крови.

<sup>2</sup> Снижение уровня фибриногена ведет к угнетению агрегации тромбоцитов.

Плюс – стимулирующее действие.

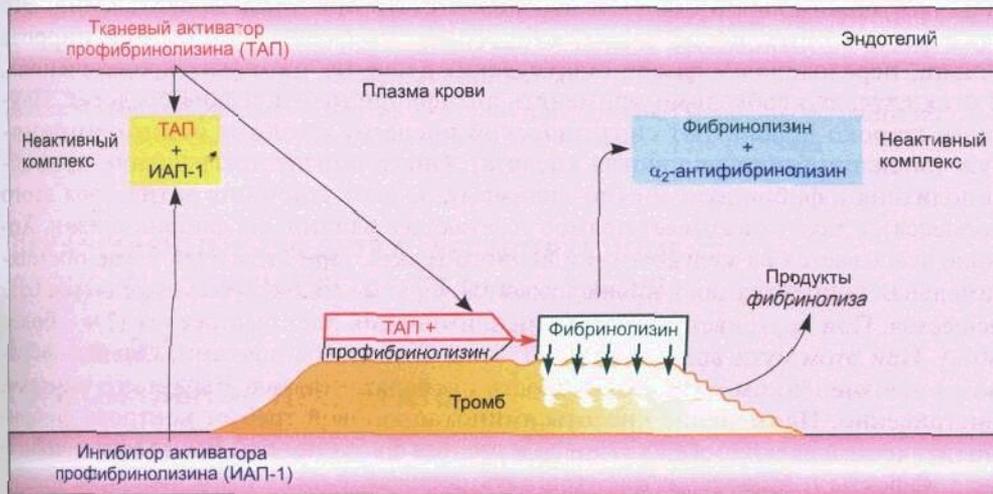
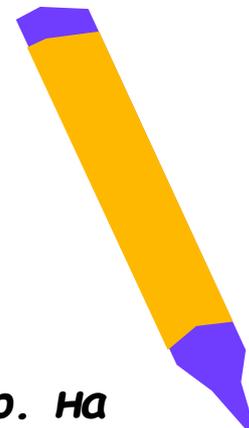


Рис. 19.4. Принцип действия тканевого активатора профибринолизина.



## Показания к применению и способ введения

- **свежие тромбозы вен и артерий при ИБС,**
- **ишемические инсульты** (лучше в течение 1-х суток, эффективен в течение 5-7 дней).
- **Вводят в/в капельно в 5% растворе глюкозы или изотоническом растворе хлорида натрия (100-160 ЕД ф. на 1 мл) с гепарином со скоростью 10-15 капель в минуту.**
- **Продолжительность курса до 10-14 дн.**

## Нежелательные эффекты

- **геморрагии** (для лечения вводят АКК, плазму, свежую кровь, протамина сульфат),
- **аллергические реакции** (гиперемия лица, боль по ходу вен, боли за грудиной и в животе, озноб, повышение температуры, крапивница. Для профилактики вводят гистаминолитики).

## Противопоказания

- **геморрагии,**
- **ЯБЖ и ДПК.**

## Стрептолиаза (-киназа, авелизин) - не прямой фибринолитик

- продукт жизнедеятельности гемолитических стрептококков;
- активируется после взаимодействия с профибринолизином;
- стимулирует проактиватор и ускоряет образование активатора и переход профибринолизина в фибринолизин (непрямое действие);
- действует медленнее, чем фибринолизин.
- проникает вглубь тромба, выгодно отличаясь от фибринолизина.

## Показания к применению

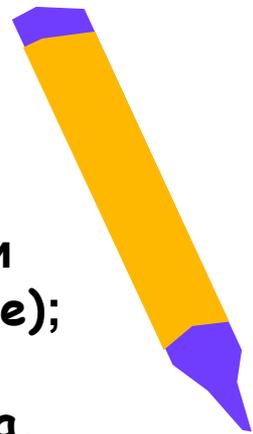
- лечение свежих тромбозов, до 5 дн,
- тромбозболии

## Побочные эффекты и осложнения

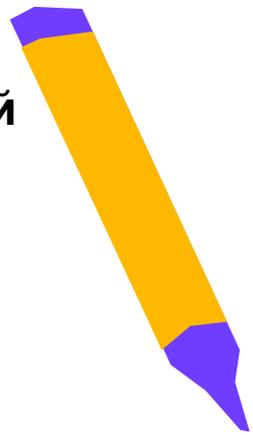
- геморрагии (применение с гепарином опасно)
- аллергические реакции (обладает антигенными свойствами)
- Может вызывать гемолиз!
- Нефротоксическое действие

## Стрептодеказа

- препарат СК пролонгированного действия ( при однократном введении обеспечивает повышение фибринолитической активности на 48-72 часа),
- вводят в/в струйно.



## Урокиназа



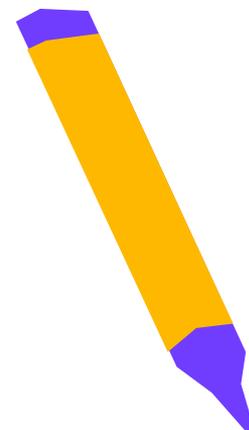
- получают из культур клеток почек человека или методом генной инженерии,
- активирует плазминоген, переводя его в плазмин,
- эффект наступает быстрее, чем от СК,
- активирует фибринолиз внутри тромба;
- T<sub>1/2</sub> 20 минут.
- Антигенные свойства менее выражены, чем у СК, поэтому меньше аллергических реакций.

## Рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (актилизе, алтеплаза)

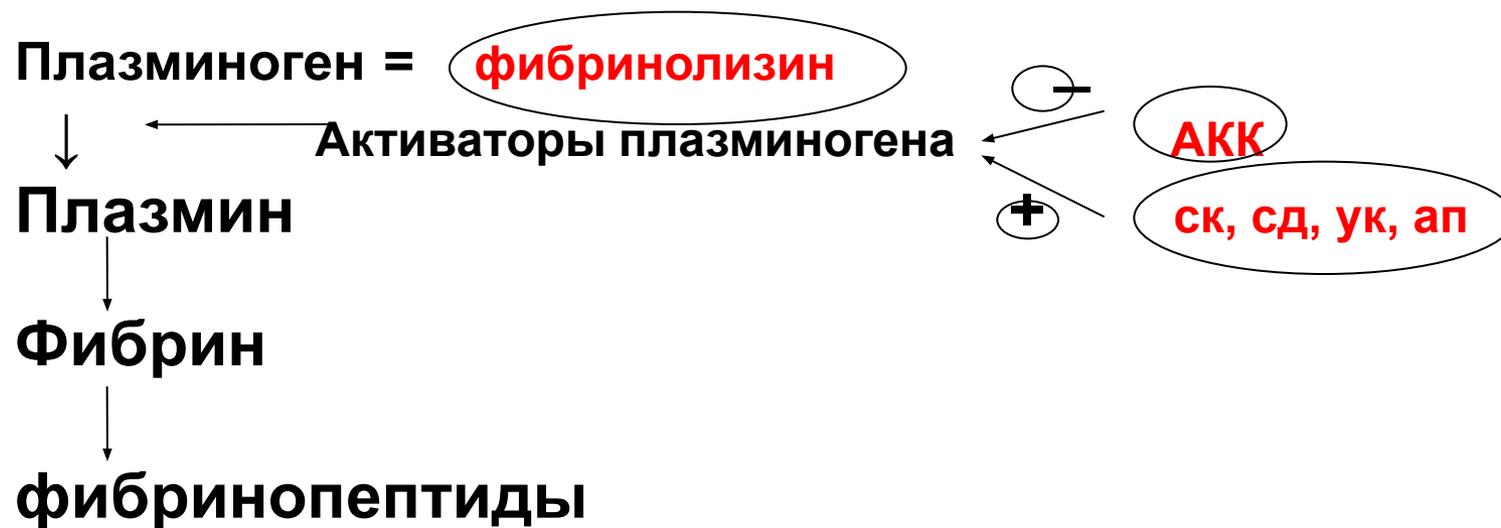
- получают методом генной инженерии, полный аналог вещества, вырабатываемого эндотелием,
- **NB!!! уникальное свойство – высокая избирательность в отношении плазминогена, связанного с фибрином;**
- до момента связывания с фибрином находится в неактивной форме,
- после активации способствует переводу плазминогена в плазмин и растворению тромба, действует в тромбе.
- Системное действие не выражено, вводят в/в,

### Нежелательные эффекты редко

- Диспепсия
- аллергические реакции
- головная боль,
- кровотечения (для лечения применяют ингибиторы фибринолиза)
- Фибринолитики имеют высокую стоимость!



## Система фибринолиза



# СРЕДСТВА, ПРЕДЪЯВЛЯЮЩИЕ АГРЕГАЦИИ ТРЦ

На поверхности ТР имеются гликопротеидные комплексы *GP*, выполняющие функции специфических рецепторов для фибриногена.

Наиболее изученными являются *GP*IIb/IIIa рецепторы семейства интегринов (на поверхности 1 ТР находится 50000 таких рецепторов).

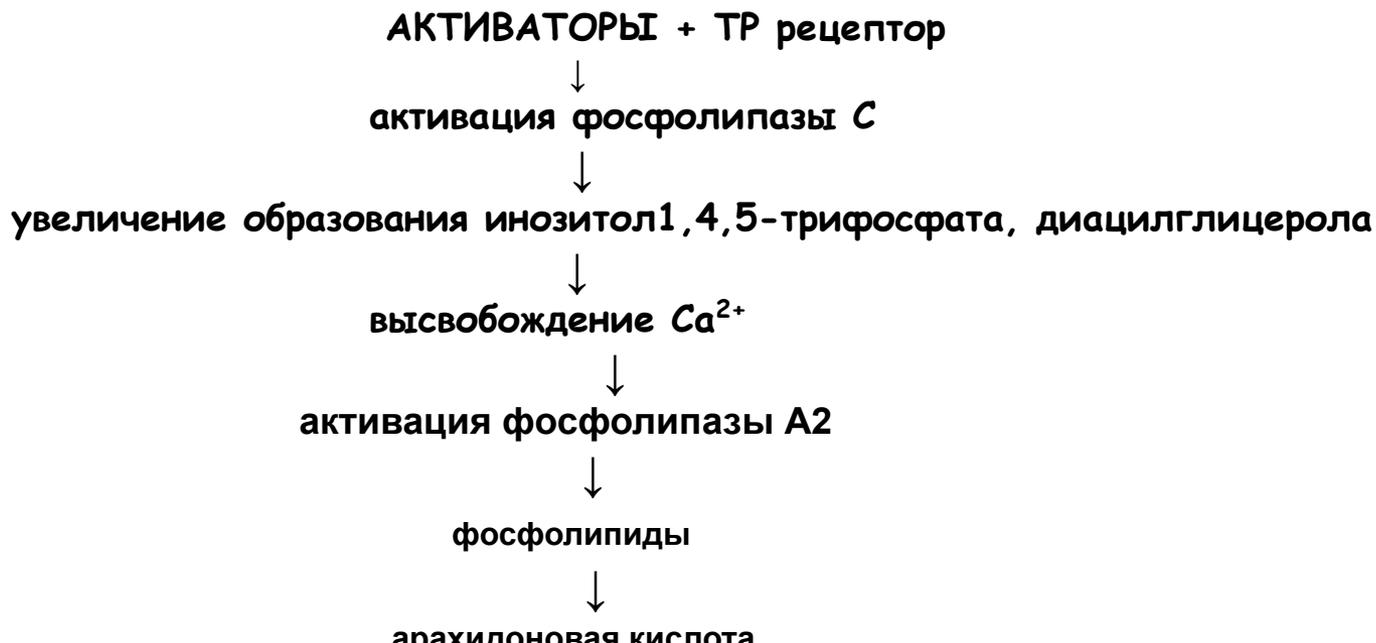
Механизм функционирования *GP*IIb/IIIa заключается в узнавании 2-х последовательностей АК:

арг-гли-асп; лиз-гли-алн-гли-аспрг-вал.

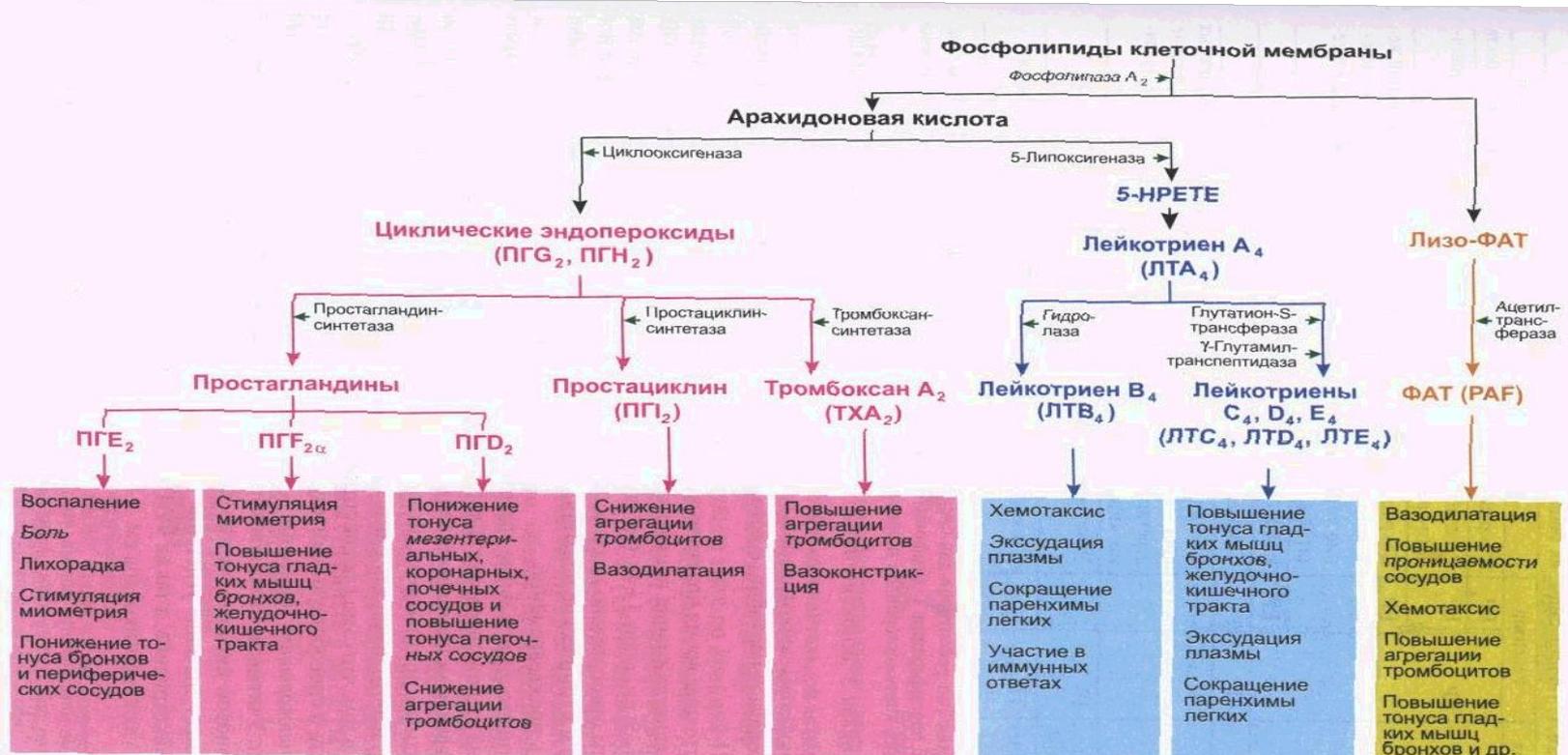
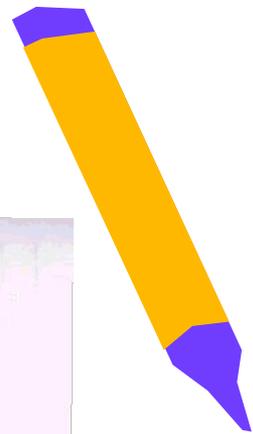
При повреждении эндотелия происходит активация ТР, которые приобретают сферическую форму с псевдоподиями, синтезируют ТРА2, ФАТ, выделяют из депо  $Ca^{2+}$  АДФ, серотонин и др

На мембране ТР увеличивается количество фосфолипидов и экспрессия *GP*IIb/IIIa p, на поверхности ТР происходит абсорбция плазменных факторов свертывания крови. Активированные ТР объединяются в агрегат нитями фибрина, который взаимодействует с *GP*IIb/IIIa соседних клеток.

**Активаторами тромбоцитарных рецепторов** являются коллаген, АДФ, тромбин, система тромбоксан-простациклин, СТ, ПГ  $E_2$ , катехоламины.

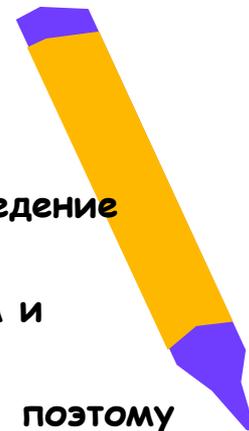


# МЕТАБОЛИТЫ АРАХИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ и ИХ ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ



ТРА<sub>2</sub> синтезируется в ТР из АК при участии ЦОГ и ТС-азы, повышает их агрегацию и суживает сосуды  
 ПЦ синтезируется в сосудистой стенке при участии ПС, снижает агрегацию ТР и расширяет сосуды

# 1. Ингибиторы тромбоксановой системы АСК (аспирин кардио)

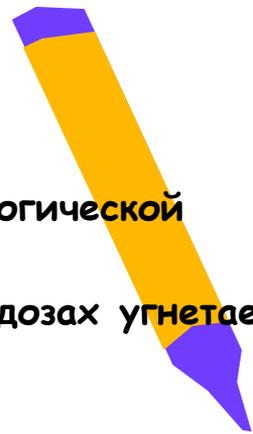


- необратимо ингибирует ЦОГ тромбоцитов (ввиду отсутствия ядра в ТР воспроизведение этого фермента не происходит),
- уменьшается образование тромбоксана А<sub>2</sub>, который является мощным агрегантом и обладает сосудосуживающим действием.
- В системном кровотоке циркулирует недолго, концентрация уменьшается быстро, поэтому на ЦОГ в сосудистой стенке действует мало и там продолжается синтез ТЦ, который предотвращает агрегацию ТР и вызывает расширение сосудов.  
**NB!!!** АСК – действует на ЦОГ Тр в микродозах (находясь в системе воротной вены и стенке кишечника). Антиагрегантный эффект наступает при введении 20–40 мг в сутки. Повышение дозы подавляет синтез ТЦ в стенке сосудов и усиливает тромбообразование.
- АСК- антагонист витамина К, нарушает образование факторов свертывания крови в печени.

Дазоксибен – избирательно блокирует тромбоксансинтетазу и уменьшает синтез тромбоксана. Малоэффективен в связи с накоплением циклических эндопероксидов проагрегантного действия. Применяют с АСК.

Дальтробан – блокирует ТР-рецепторы.

Ридогрел – ингибирует тромбоксансинтетазу и блокирует тромбоксановые рецепторы



## 2. Активаторы простаглицлиновой системы.

Стимуляторы простаглицлиновых рецепторов:

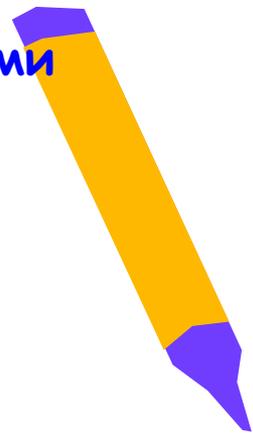
**Эпростенол** ( $T_{1/2} = 3$  мин); **Карбацилин** более стабильный аналог ПЦ, но в биологической среде нестойк.

- ПГ<sub>I</sub><sub>2</sub> синтезируется в эндотелии сосудов, препятствует агрегации ТР, в больших дозах угнетает адгезию Тр (прилипание к сосудистой стенке), вызывает вазодилатацию.
- Стимулирует ПЦ-рецепторы = ↑ Аденилатциклазу = ↑цАМФ = ↓ высвобождение Ca<sup>2+</sup>

### Показания к применению

- облитерирующий эндартериит,
- проведение гемодиализа, гемосорбции вместо гепарина, т.к. уменьшает адгезию Тр на диализной мембране и не вызывает кровотечений.
- Легочная гипертензия, благодаря сосудорасширяющему действию.

Агрегацию снижают простаглицлины E<sub>1</sub>, D, окись азота, гепарин, АМФ, антагонисты серотонина



## Средства угнетающие связывание фибриногена с тромбоцитарными гликопротеиновыми рецепторами ( GPIIb/IIIa ):

### Абциксимаб (реопро)

- является фрагментом моноклональных антител,
- неконкурентный блокатор GP рецепторов,
- препятствует связыванию фибриногена с этими рецепторами,
- оказывает антиагрегантное и антикоагулянтное действие.

Максимальный эффект наступает через 2 часа, сохраняется до 1 суток, остаточные явления до 10 дней.

### Применение:

- аортокоронарное шунтирование,
- ИБС

### Нежелательное действие:

- кровоточивость,
- аллергические реакции,
- тромбоцитопения,
- гипотензия,
- диспепсия.

Эптифибатид (интегрилин) - синтетический пептид,

тирофибан (агростат) - синтетическое непептидное соединение.

Препараты вводят внутривенно, они действуют быстрее и короче (2-8 часов).

# Блокаторы пуриновых рецепторов тромбоцитов

## Тиклопидин

- ингибируют агрегацию ТР вызванную АДФ,
- уменьшает тормозящее действие АДФ на аденилатциклазу и снижает выделение  $Ca^{2+}$
- препятствуют стимулирующему действию АДФ на пуриновые рецепторы, в результате GP рецепторы не активируются и не происходит взаимодействия с фибриногеном.

↓ P-рецепторы и ↓ АДФ=> ↑ Аденилатциклазы => ↑ цАМФ => ↓ высвобождение  $Ca^{2+}$

↓ P-рецепторы и ↓ АДФ=> ↓ экспрессия GP рецепторов и взаимодействие с ФГ

## Применение:

- вторичная профилактика инфаркта и инсульта,
- диабетическая ангиопатия
- облитерирующий эндартериит

## Нежелательное действие

- кровоточивость,
- аллергические реакции,
- тромбоцитопения,
- гипотензия,
- диспепсия.

**Клопидогрель (плавикс)** в 6 раз сильнее тиклопидина

селективно и необратимо блокирует рецепторы АДФ, уменьшая АДФ- зависимую экспрессию GP-рецепторов и нарушает связывание с ними ф-гена.

↓ P-рецепторы и ↓ АДФ=> ↓ экспрессия GP рецепторов и взаимодействие с

ФГ



## Дипиридамо́л (курантил)

- Потенцирует активность **аденозина** усиливаются сосудорасширяющий и антиагрегантный эффект.
- **Ингибирует фосфодиэстеразу** – увеличивает концентрацию **цАМФ**, удерживает кальций в связанном состоянии в ТЦ.  
В результате из ТЦ **снижается высвобождение активаторов агрегации**: тромбксана А, серотонина
- **увеличивается** синтез **ТЦ** эндотелием сосудистой стенки, что уменьшает агрегацию и адгезию ТЦ

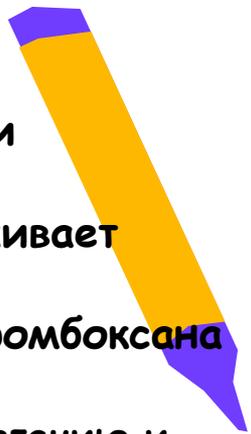
## Применяется

для предупреждения тромбозов

- мозговых сосудов,
- в послеоперационном периоде,
- при инфаркте миокарда,
- с целью профилактики ДВС – синдрома.

## Нежелательные эффекты:

- головная боль,
- гипотензия,
- аллергия,
- покраснение лица,
- местнораздражающее действие



Пентоксифиллин (трентал) уменьшает агрегацию тромбоцитов и эритроцитов

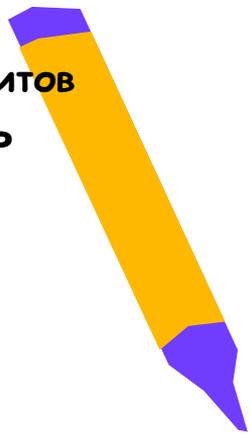
- облегчает изгибаемость ЭР (деформируемость) и проходимость по капиллярам
- увеличивает синтез и выброс ПЦ,
- уменьшает синтез и выброс тромбоксана А<sub>2</sub>,
- блокирует ФДЭ, увеличивая концентрацию ц АМФ, уменьшает высвобождение Са<sup>+</sup>
- временно уменьшает уровень фибриногена
- Дает стойкий эффект через 2-4 недели.

Применяется для профилактики тромбозов

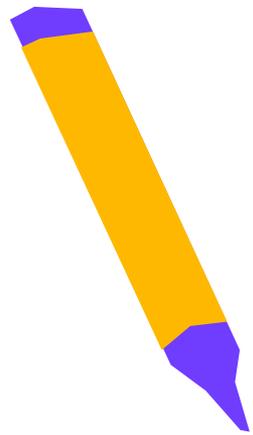
- при болезни Рейно,
- диабетической ангиопатии,
- нарушениях мозгового и коронарного кровообращения.

Побочные эффекты.

- Диспепсия,
- головокружение,
- покраснение лица,
- снижение АД,
- аллергия.



**Классификация ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ –**  
*используют для остановки или профилактики кровотечений.*



*Средство, повышающее вязкость крови - желатин.*

**Желатин** – продукт гидролиза коллагена хрящей и костей животных, повышает вязкость и замедляет ток крови, способствует образованию тромбов.

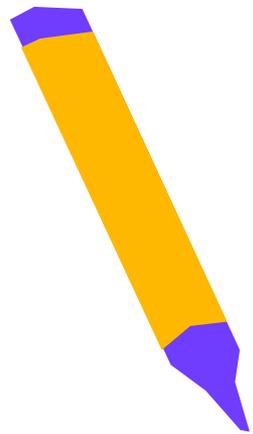
*Распения, обладающие гемостатическим действием:  
зайцегуб опьяняющий, крапива, тысячелистник, водяной перец,  
кора калины, трава горца почечуйного, цветы арники.*

Для остановки кровотечений используют гемостатические губки с различными наполнителями:

**Губка гемостатическая:** нативная плазма + тромбопластин

**Губка коллагеновая:** масса коллагеновая, р-р коллагена, борная кислота, левомецетин

**Губка желатиновая:** обработанный желатин + фурациллин



## Прямые коагулянты

Тромбин – протеолитический фермент, получаемый из плазмы доноров.

- отщепляет от фибриногена боковые пептиды, превращая его в фибрин-мономер на поврежденной поверхности сосуда, а затем в фибрин-полимер
- активирует XIII фактор, превращающий полимер фибрина в стабильный фибриновый тромб
- Активирует агрегацию Тр.

Применяют для

- остановки кровотечения местно при поверхностных, паренхиматозных геморрагиях,
- внутрь при желудочных кровотечениях,
- ингаляционно при кровотечении из дыхательных путей.

**! NB Исключить попадание в системный кровоток (распространенный тромбоз).**

- Хорошо сочетается с АКК и адроксоном.

Фибриноген – белок свертывающей системы, получают из донорской крови.

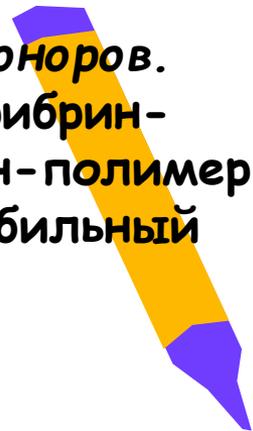
Под действием тромбина превращается в фибрин (составляет основу тромба)

Применяют местно в виде пленки и вводят в системный кровоток (в/в)

- для остановки! кровотечения **при гипо- и афибриногенемии**,
- во II - III стадию ДВС-синдрома
- для остановки кровотечения в хирургической, гинекологической практике профилактически подготовки больных с гипофибриногенемией к операции

Противопоказан при тромбозах, увеличении свертываемости крови, инфаркте миокарда.

Местно – на гнойных ранах и глубоких ожогах.





## Коагулянты непрямого действия

**Витамин К** - объединенное название для группы производных нафтохинона.

### **Витамин К1 - филлохинон**

содержится в зеленых частях растений (шпинат, цветная капуста, плоды шиповника, хвоя, корки апельсинов, зеленые томаты).

### **Витамин К2 - менахинон,**

содержится в животной пище, синтезируется кишечной микрофлорой.

В качестве лекарственных средств применяют:

бисульфитное производное синтетического **витамина К3 - ВИКАСОЛ (менадион),**

- **!!!NB** растворим в воде
- в печени из него образуются **витамины К1 и К2.**

**Фитоменадион** - синтетический аналог **витамина К1**

## Механизм действия непрямых коагулянтов



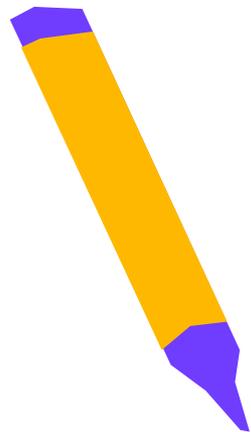
- Витамин К вызывает эффект только в организме,
- существует в виде переходящих друг в друга гидрохинона, эпоксида и хинона,
- при переходе гидрохиноновой формы в эпоксидную витамин активирует карбоксилазу, которая карбоксилирует остатки глутаминовой кислоты прокоагулянтов: II (протромбина), VII (проконвертина), IX, X факторов свертывания крови в эндоплазматической сети гепатоцитов.
- Только после карбоксилирования глутаминовой кислоты названные белки начинают функционировать.
- Без витамина К синтезируются неактивные белки, т.н. акарбоксы факторы (акарбоксы II является антагонистом активного протромбина).

## Фармакологические эффекты препаратов витамина К

- антигеморрагическое
- антигипоксантное действие,
- облегчает синтез АТФ в митохондриях,
- стимулирует синтез альбуминов, фактора эластичности сосудов, миофибриллярных белков.

## Фармакокинетика.

- **викасол водорастворим**, жир для всасывания не нужен.
- **всасывается медленно**, эффект оказывают образующиеся из **викасола** **витамины К1 и 2**,
- **имеют латентный период действия**: **викасол** действует через **24ч**, **фитоменадион** - через **10 ч**.
- **Викасол** вводят **внутрь, в/в, в/м**.
- **Фитоменадион** назначают **внутрь 3-4 р. в день**, **всасывается быстро**, **необходимы жиры, желчь**.



## Показания к применению.

- ВОЗ рекомендует назначать всем новорожденным для профилактики ГБН (уменьшает количество неврологических осложнений, связанных с геморрагическими явлениями и дефицитом вит. К)
- **Заменное переливание консервированной крови.**
- **Геморрагический синдром при дефиците вит. К** (обструкция желчных путей, нарушение всасывания витамина К, диарея, применением АСК, химиотерапевтических средств, угнетающих микрофлору в кишечнике, непрямым антикоагулянтам)
- **псевдогемофилия** (врожденный дефицит II и VII ф.
- **мышечная слабость, атония кишечника, СН, вызванные применением антагонистов вит. К;**
- **рахит.**

## Нежелательные эффекты:

- **гемолиз эритроцитов** (производные нафтохинона являются сильными окислителями)
  - **образование метгемоглобина**
  - (викасол новорожденным не вводят более 3-х дней).
  - **дисфункция тромбоцитов**
- NB!!!** У Фитоменадиона этих осложнений нет

## Противопоказания

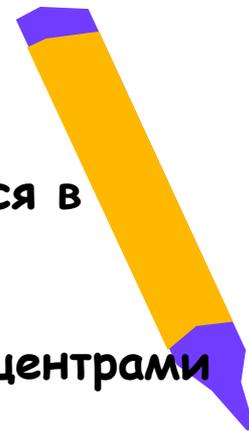
- гемолитическая желтуха
- тромбоцитопении

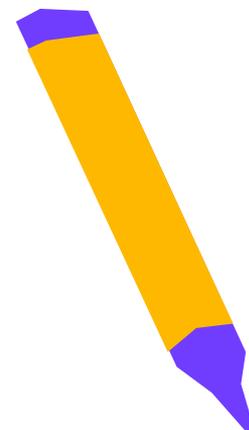


## Ингибиторы фибринолиза

É- (Эпсилон)-аминокапроновая кислота (АКК),  
Кислота п-аминометилбензойная (амбен, памба).

- АКК - производное аминокислоты лизин, который содержится в молекуле фибриногена и фибрина, с ним взаимодействует плазминоген и плазмин, подвергая их гидролизу.
- АКК по конкурентному типу взаимодействует с активными центрами пламина и плазминогена, устраняя их действие;
- блокирует активатор профибринолизина и нарушает его превращение в фибринолизин, препятствуя деградации фибрина.
- способствует сохранению фибринных тромбов, экономии белков ССК и остановке кровотечения, особенно при повышении активности системы фибринолиза, в условиях дефицита ССК.
- **Стимулирует тромбоцитопоз**, повышает чувствительность их рецепторов к агрегантам. В высоких дозах дезагрегация.
- АКК обладает также **противошоковым действием** (ингибирует протеолитические ферменты, стимулирует обезвреживающую функцию печени).
- **ингибирует систему комплимента** и может применяться при заболеваниях, связанных с образованием иммунных комплексов-гломерулонефрит
- оказывает **противоаллергическое, противовоспалительное, противовирусное** действия.





## Система фибринолиза



### Фармакокинетика:

- Хорошо всасывается в ЖКТ, вводят внутрь, растворив в сладкой воде, а также
- в/в капельно, в/м, 4 раза в сутки.
- Действие на фибринолиз сохраняется 1-3 дня.
- Амбен по ФД похож на АКК, активнее в 3-7 раз.
- Хорошо сочетаются с тромбином и адроксоном, фибриногеном.

## Показания:

- применяется для остановки кровотечения
- при операционных вмешательствах,
- усилении активности фибринолитической системы, после операций на легких, предстательной, поджелудочной, щитовидной железах, преждевременном отслоении плаценты, заболеваниях печени, панкреатитах, переливании крови,
- внутрь при желудочных кровотечениях.

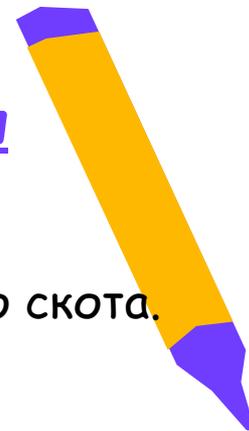
## Противопоказания АКК:

- Склонность к тромбозам, заболевание почек

## Нежелательные эффекты АКК:

- аллергические реакции (першение в горле, заложенность носа, кожная сыпь)
- Головокружение при быстром введении, ортостатическая гипотония, аритмия
- Тошнота, понос
- тромбозы, эмболии
- миопатии





## Ингибиторы протеаз природного происхождения

Контрикал, пантрипин, ингитрил, гордокс

- антиферментные препараты полипептидной природы,
- получают из поджелудочной, околоушной желез, легких убойного скота.
- содержат апронитин
- ингибирует активность плазмина, трипсина, химотрипсина, калликреина и других протеаз, в т.ч. гепарин.

Поливалентная **антипротеазная активность** позволяет применять эти препараты

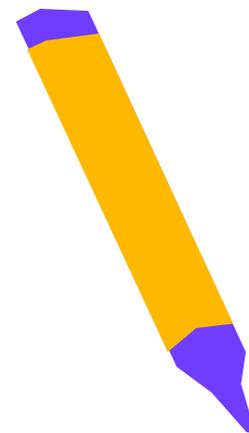
- при панкреатите,
- панкреонекрозе,
- для профилактики фибринолитических ж/кишечных кровотечений

Вводят в/в капельно или струйно

### Нежелательные эффекты:

- Аллергические реакции (снижение АД, бронхоспазм, нарушения МК).

## Средства, стимулирующие агрегацию и адгезию ТР



### Серотонин

- стимулирует серотониновые рецепторы на ТРЦ
- увеличивает приток Са, стимулирует агрегацию Тр
- способствует набуханию тканей вокруг сосуда и его сдавление
- повышает реакции ТРЦ на другие агреганты.

Показан при геморрагиях, связанных с тромбоцитопенией

### Нежелательные эффекты:

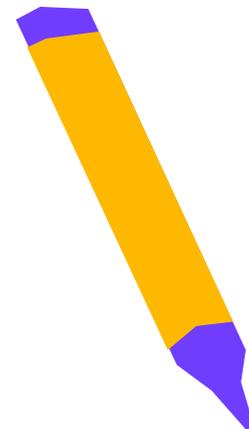
- Бронхоспазм
- боли в животе, понос
- головная боль, повышение АД

### Адроксон

- метаболит адреналина, не стимулирует АР в сосудах и не повышает АД
- повышает плотность сосудистой стенки
- стимулирует агрегацию ТРЦ, взаимодействует с АР на их поверхности, увеличивает концентрацию Са<sup>2+</sup>, активирует сократительный аппарат ТР и способствует выделению агрегантов.

Вводят местно, внутрь, п/к,

Применяют при Тр-цитопенической пурпуре, паренхиматозных и капиллярных кровотечениях, кишечных кровотечениях, кожных геморрагиях.



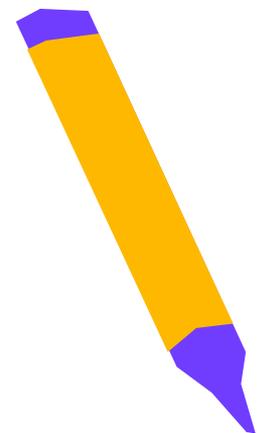
Этамзилат (дицинон)- производное диоксибензола,

- ингибирует эффекты ТТЦ и увеличивает агрегацию ТР
- уменьшает проницаемость сосудов, транссудацию и экссудацию жидкой части плазмы;
- уплотняет базальные мембраны, способствует полимерации гиалуроновой кислоты;
- увеличивают образование тромбопластина

Применяют

- при капиллярном кровотечении,
- понижает опасность внутричерепного кровотечения, способствуя сохранению целостности сосуда.

**!!! При повреждении сосудов неэффективен.**



**БЛАГОДАРЮ за ВНИМАНИЕ!**