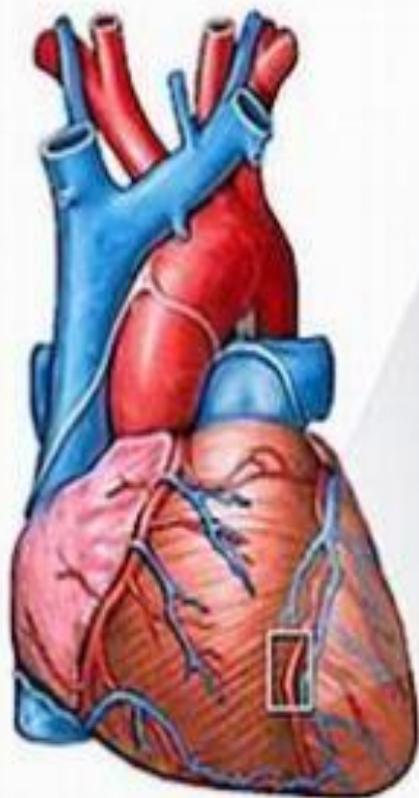


ЛС, влияющие на агрегацию тромбоцитов, свертывание крови и фибринолиз



terapevt.at.ua

1. Адгезию и агрегацию - $\uparrow\downarrow$
2. Гемокоагуляцию - $\uparrow\downarrow$
3. Фибринолиз - $\uparrow\downarrow$

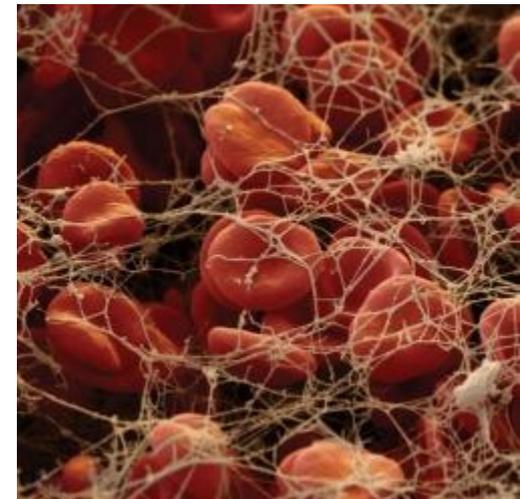
Заведующий кафедрой фармакологии,
профессор Грек О. Р.

Это ЛС, которые обеспечивают:

1. Реологические свойства (текучесть) крови в просвете неповрежденных сосудов - в норме, и при повреждении сосудов изнутри (атеросклероз, флебит).
2. Остановку кровотечения (гемостаз) - при травме сосуда и диатезах (васкулит, тромбоцитопения, гемофилия).

ТРИ ЭТАПА ГЕМОСТАЗА

1. **Механический** (спазм, сдавление, ушивание, реакция интимы и др.)
2. **ТРОМБОЦИТАРНЫЙ ТРОМБ**
3. **ФИБРИНОВЫЙ** (↓ растворимости)



Эпидемиология тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА)

**В США ежегодно регистрируется до 150 000 больных,
переносящих ТЭЛА, как осложнение различных
заболеваний**

**70% приходится на
долю терапевтических
больных**

**При жизни диагноз ТЭЛА
устанавливается менее чем в
70% наблюдений**

**Летальность среди пациентов без
патогенетической терапии составляет от 40 до
70 %, а при своевременно начатой терапии
колеблется от 2 до 8%**

Эпидемиология тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА)

По данным Фрамингемского исследования ТЭЛА составляет **15,6%** от всей внутригоспитальной летальности – на **хирургических** больных приходилось **18%**, а **82%** составили больные с **терапевтической патологией**.

Planes A. с сотрудниками (1996) указывают, что ТЭЛА является причиной **5%** летальных исходов общехирургических и **23,7%** - ортопедических операций.

В акушерской практике летальность от ТЭЛА колеблется от **1,5** до **2,7%** на **10 000** родов; а в структуре материнской смертности составляет **2,8-9,2%**

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛС ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЗОВ

I. Антиагреганты - СРЕДСТВА, СНИЖАЮЩИЕ АДГЕЗИЮ И АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ

(Эндогенные - гепарин, ПЦ, ПГ D_2 , $F_{2\alpha}$, E_2)

1. Ингибиторы синтеза тромбоксана A_2

а. Ингибиторы ЦОГ-1 - Ацетилсалициловая кислота*
(в дозе 75-325 мг/сутки, 1 р/день), ацетилсалицилат
лизина, трифлюзал (избират. блок ЦОГ-1 ТЦ)

б. Ингибиторы ЦОГ-1 и TrA_2 -синтетазы - индобуфен,
дазоксiben (блокатор тромбоксансинтет.), ридогрел
(блокатор тромбоксансинтет. + рецепторов $TR-A_2$).

Антиагреганты (продолжение)

2. Стимуляторы ПЦ-рецепторов – Эпопростенол
3. Препараты ПГ E – Алпростадил (Алпростан, Вазапростан)
4. Антагонисты тромбоцитарных рецепторов:
 - а. Блокаторы АДФ-рецепторов– Тиклопидин* (0,25 № 20 по 1 таб. 2 р.д. во время еды), Клопидогрел (Плавикс) - в 6 раз сильнее, но биодоступность ниже.
 - б. Блокаторы ФАТ-рецепторов - Кетотифен (+H₁-блокатор), Гинкго (Танакан, + NMDA-блокатор)

Антиагреганты (продолжение)

**В. Блокаторы 5-HT (серотининовых) рецепторов -
Кетансерин**

г. Блокаторы IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов -
- Моноклональные антитела - Абциксимаб (РеоПро)
- Непептидные: для в/в - Эптифибатид, Тирофибан;
для приема внутрь - Ксемилофибан, Орбофибан,

**5. Ингибиторы фосфодиэстеразы (↑уровень аденозина
и цАМФ в тромбоцитах) - Дипиридамол (Курантил),
Ксантинола никотинат, Пентоксифиллин (Трентал)**

II АНТИКОАГУЛЯНТЫ прямого действия

**1 Активирующие антитромбин III - инактиваторы
Ха, XIa, XIIa, XIIIa, тромбина и калликреина**

Нефракционированный гепарин (НФГ) 5-30кДа

а. Гепарин натрия* - Гепарин

(5000 МЕ/мл в/в, п/к),

Низкомолекулярные гепарины (<7кДа)

инактиваторы Ха, но не тромбина!

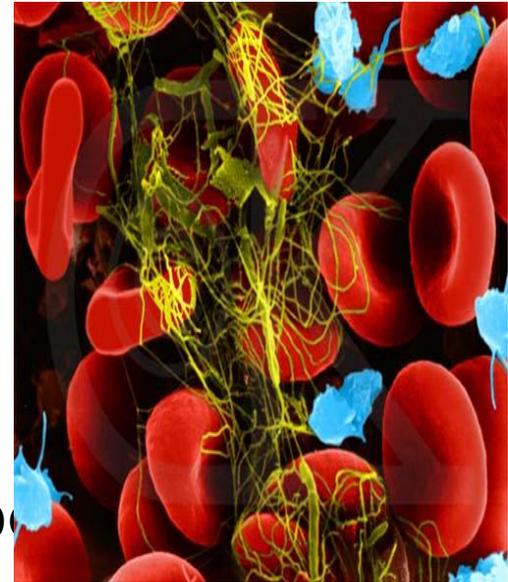
а. Эноксапарин натрия (р-р д/ин.

25.000 ЕД/мл-0,3 мл.), Далтепарин, Надроксикал

кальция

в. Гепариноиды – Сулодексид (Вессел Дуэ)

гликозаминогликаны (6-7 кДа)- ингибиторы Ха !!



II АНТИКОАГУЛЯНТЫ прямого действия

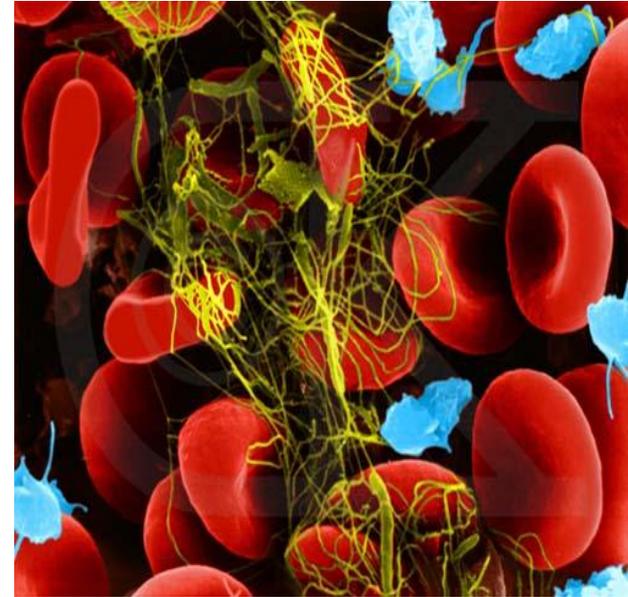
3. Препараты антитромбина III – Антитромбин III (Тромбэйт III)

4. Ингибиторы IIa (блокаторы активного центра тромбина)

ФГ → фибрин; V, VIII, XIII.

- б. Олигопептиды – Гирудин,
Лепирудин (Рефлюдан)
Ксимелагатран (per os).

- 1.3. Комплексоны Ca^{2+} (IV) –
Натрия цитрат (консервант крови)



III Антикоагулянты непрямого типа действия

Стереоструктурные аналоги витамина К- К₁ (растительный), К₂ - (микрофлора ЖКТ), К₃ -(синтетический).

Конкурентно блокируют НАД*Н-эпоксиредуктазу и ↓ восстановление неактивного витамина К (эпоксида) в активный гидрохинон - ↓ карбоксилирование (активацию) II, VII, IX, X факторов.

а. Производные 4-оксикумарина– **Аценокумарол** (Синкумар), **Варфарин** (Кумадин) Этилбискумацетат (Неодикумарин),

б. Производные фенилин-индандиона – **Фениндион*** (Фенилин), Анизиндион (Марадон).

IV. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФИБРИНОЛИЗ (тромболиз)

**Фибринолитические (тромболитические) средства
эндогенные - активаторы плазминогена,
фибринолизин (плазмин)**

- 1. Фибрин Неспецифические тромболитики
(разрушают не только фибрин тромба, но
и циркулирующие в крови фибриноген и протромбин
чаще вызывают кровотечения)**
 - а. Преп. стрептокиназы - Стрептокиназа (250-1500 тыс.
МЕ, 12-24 часа; но - в 10-20% - кровотечение,
антитела > 6 мес.), Стрептодеказа**
 - б. Преп. урокиназы - Урокиназа (дороже, но
селективнее, и нет антител)**

IV. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФИБРИНОЛИЗ **(продолжение)**

2. Фибрин СПЕЦИФИЧЕСКИЕ тромболитики

- а. Преп. урокиназы - Проурокиназа** (Гемаза, Саруплаза; кровотечения - у 1%)
- б. Комплекс плазминоген-стрептокиназа-
Анистреплаза** (аллергия)
- в. Тканевой активатор плазминогена - Алтеплаза**
(Актилизе) (активнее, безопаснее)
- г. Рекомбинантные активаторы плазминогена-
Ретеплаза, Стафилокиназа** (аллергия)

Ацетилсалициловая к-та (аспирин)

Фармакодинамика: необратимый ацетилятор ЦОГ-1

(↓ ТрА₂) + антикоагулянт –

↓ II (протр.), VII (проконв.), IX и X.

↓ **Показания:** Лечение и профилактика

атеросклероза, ИБС, церебро-васку-

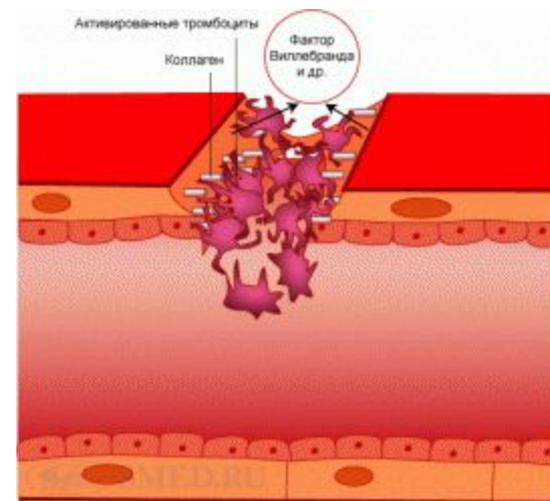
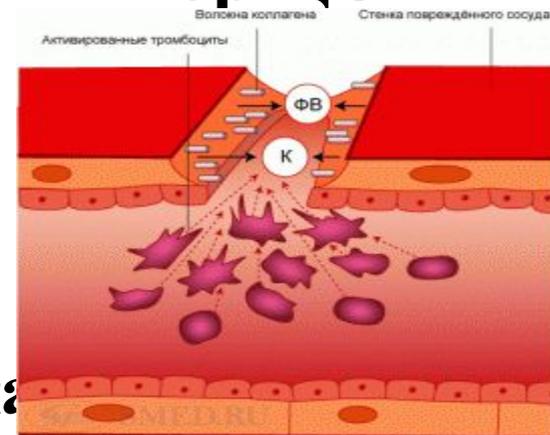
лярной болезни (в 2 раза ↑ шансы

на выживание при инсульте),

ДВС (с гепарином).

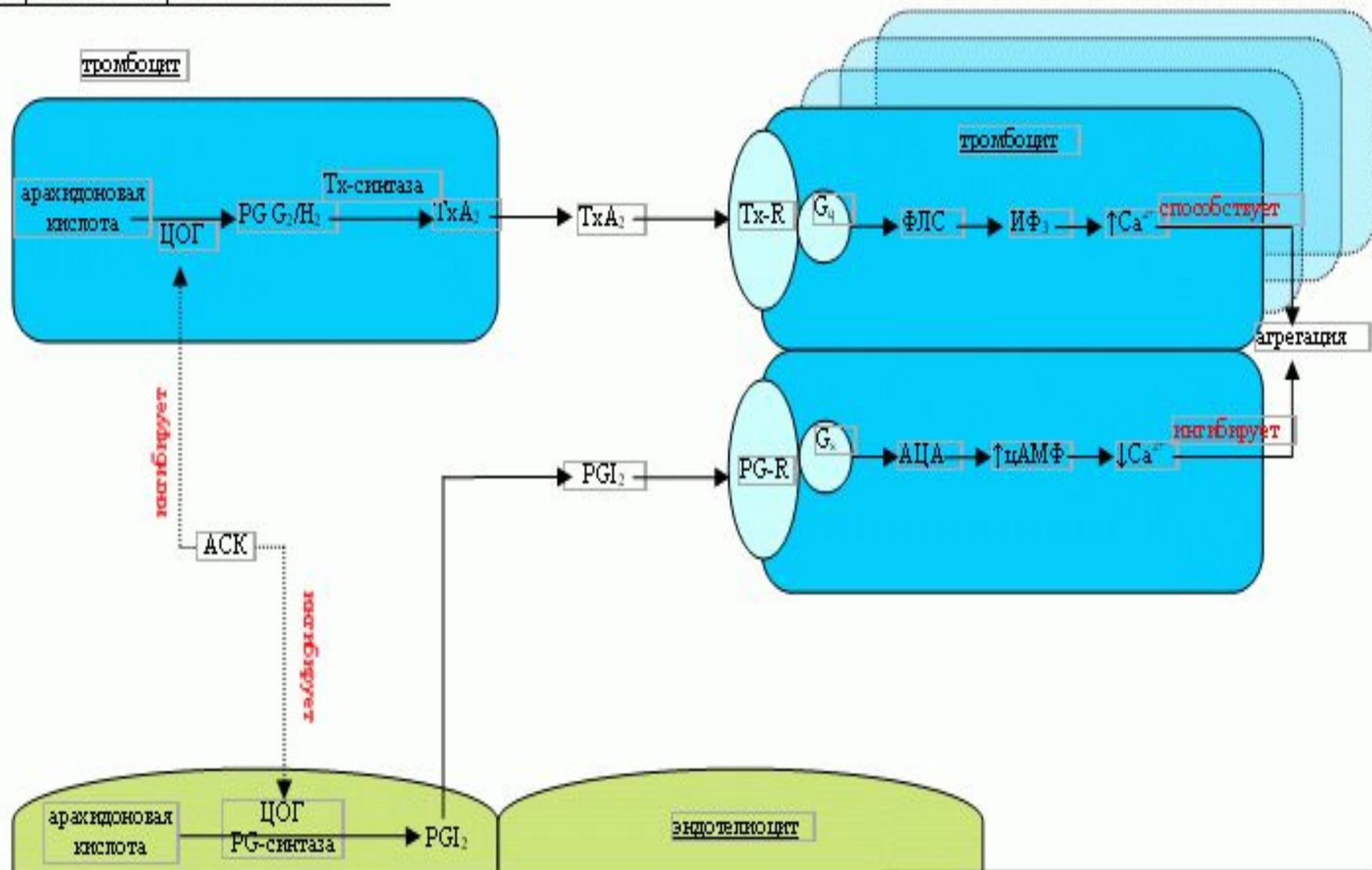
30-40% пациентов с ИБС – рези-

стентны к АСК (у них ЦОГ-2 синтезирует ТрА₂ в макрофагах, инфильтрирующих стенку сосуда)



ЛВ, действующие на систему TxA_2 - PGI_2

Ацетилсалициловая кислота.



Ацетилсалициловая к-та (продолжение)

- **Противопоказания:** Гиперчувствительность, ЯБЖ и 12-перстной кишки (фаза обострения), геморрагический диатез.

Применение при беременности и кормлении грудью:

- Противопоказано в последнем триместре беременности.

При приеме >300 мг в сутки грудное вскармливание следует прекратить.



Производное тиенопиридина **Клопидогрел** (Плавикс).

Фармакодинамика: 1) Необратимый блокатор АДФ ($P_{2\gamma}$)- рецепторов. 2) ингибитор АДФ-экспрессии Пб/Ша-рецепторов. 3) блокатор освобождения из тромбоцитов Р-селектина (индуктора агрегации)

Фармакокинетика: Биодоступность

~50%. Торможение агрегации через 2 ч после приема , макс.эффект через- 4-7

дней (курсового введения 50-100 мг/сут.. В печени преобразуется в активный метаболит.Экскр.- моча, желчь.



Клопидогрел (продолжение)

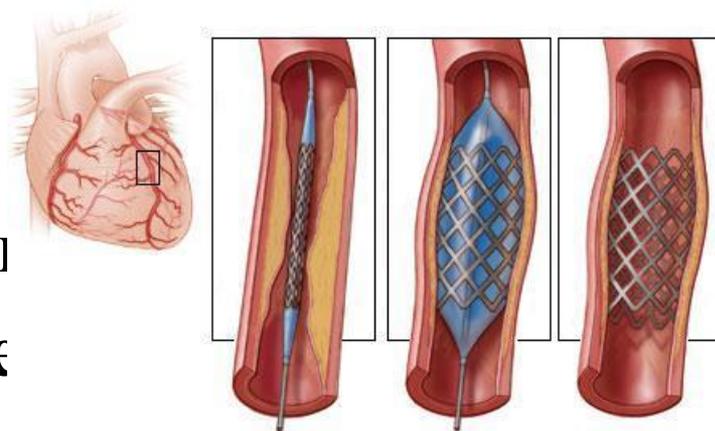
Показания: Кардиохирургия, профилактика тромбоза (ИБС, ЦВБ).

Противопоказания: Гиперчувствительность, тромбоцитопения, ППН, возраст < 18 лет, беременность, лактация.

Побочные действия (у 50%):

Диарея, лейкопения, кровоизлияя
тромбоцитопения, аллергические
реакции (сыпь).

Взаимодействие: Антикоагулянты прямого и
непрямого действия – риск кровотечений. ГКС -
снижают эффективность.



Абциксимаб (Рео-Про) р-р в/в - 10 мг во флак. 5 мл.

Фармакодинамика: Антиагрегант - Fab-фрагмент химерных человеческих/мышинных моноклональных антител (нарушает связь с IIb/IIIa активаторов адгезии (ф. Виллебранда, ФГ, витронектина и др.)

Фармакокинетика: вводится в/венно болюсно за 10-60 минут до коронарной ангиопластики, затем инфузия – 10 мкг/мин 12 час.

Показания: Профилактика тромбоза при ОИМ (с зубцом Q – в течение 12 часов после его начала), ангиопластика (более 2 см.).

Абциксимаб (продолжение)

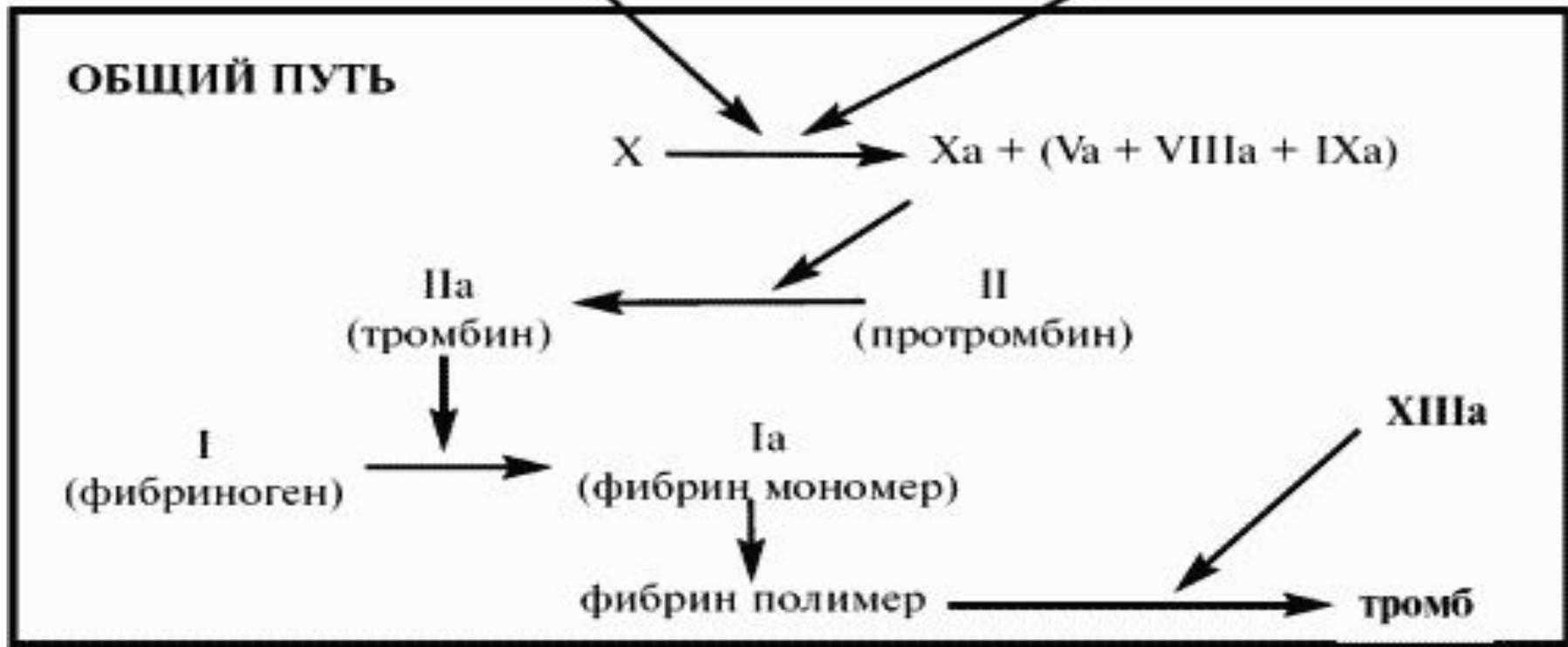
Противопоказания: Гиперчувствительн., тромбоцитопения, ПШН, возраст < 18 лет, беременность, лактация.

Побочные действия: Диарея, лейкопения, тромбоцитопения, кровоизлияния, аллергические реакции (сыпь).

Нарушен. зрения, брадикардия (А-В блок), пневмония.

Взаимодействие: Антикоагулянты – риск кровотечений. Одновременный прием с другими моноклональными антителами = риск аллергии.

Особенности применения: Только в условиях стационара.

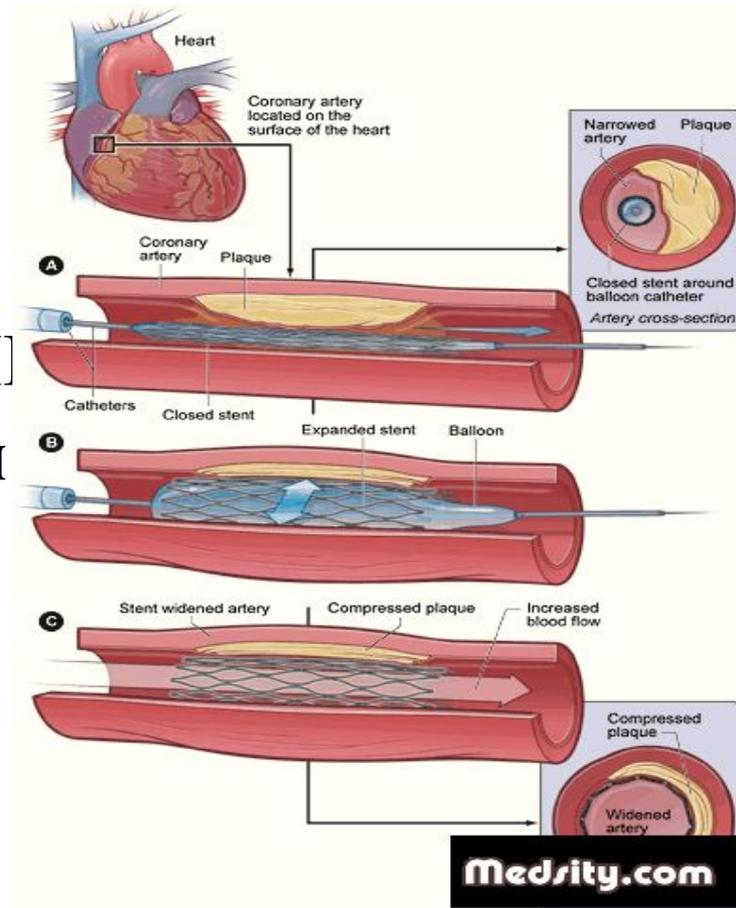


Гепарин натрия

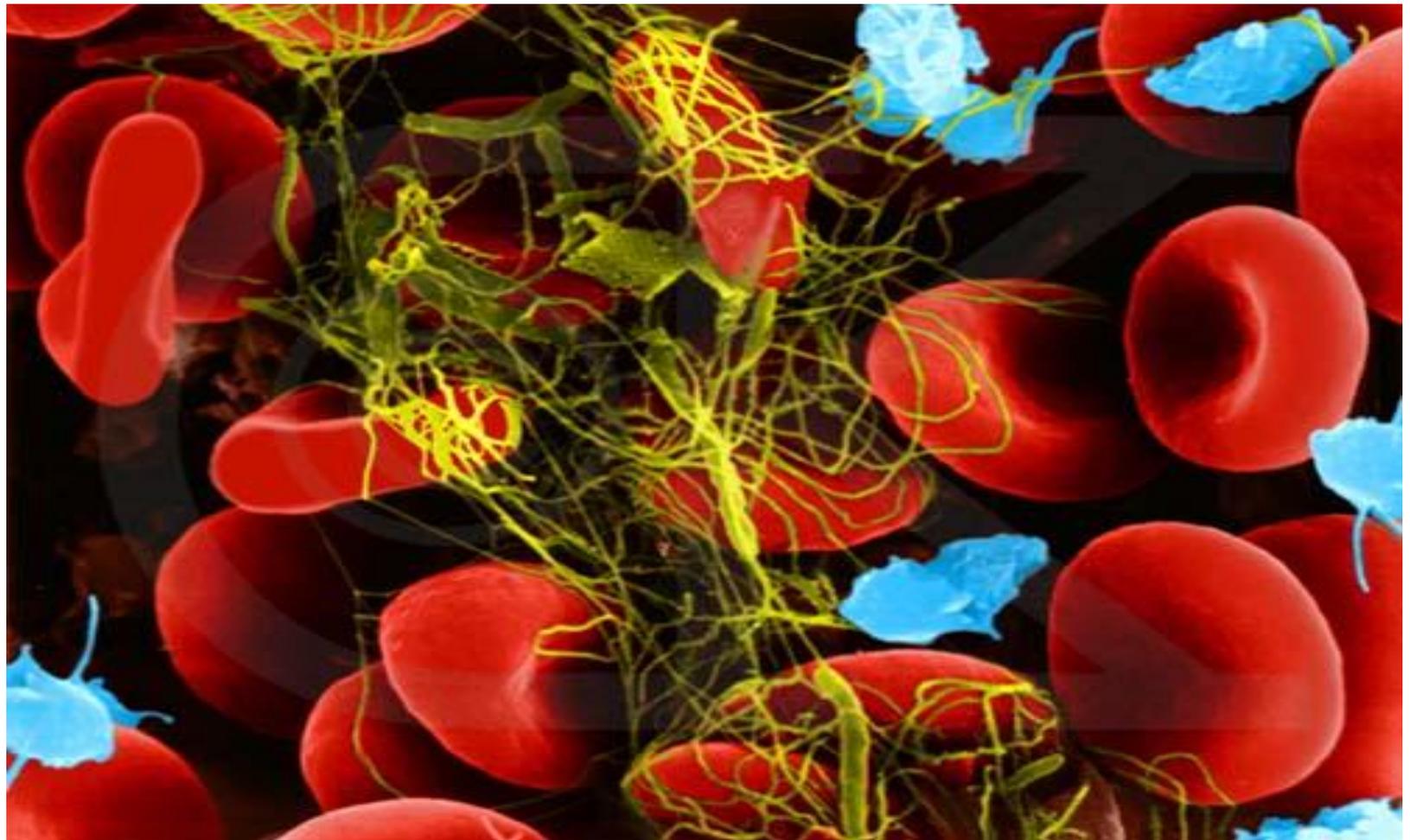
Механизм д-я: Гепарин является кофактором антитромбина III (АТ III), комплекс гепарин + АТ III инактивирует ключевые факторы свертывания крови. Проявляет одинаковую активность против (тромбина) IIa и Xa факторов; инактивирует XIa, XIIa, XIIIa

Кинетика: При в/в -1-2мин, п/к-30мин. длится 4-6 час.

Показания: Тромбозы (в том числе коронарных сосудов, осложненные инфарктом миокарда), тромбоземболии (профилактика и лечение), ДВС-синдром.



Внутрисосудистое свертывание крови



Гепарин натрия (продолжение)

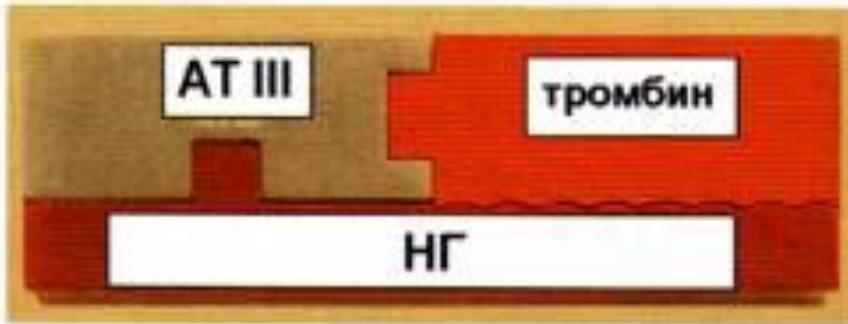
Противопоказания: Гиперчувствительность, недавнее (<6 дней) кровотечение, недавняя (<10 дней) травма или операция, АД > 180/120 мм., ЯБЖ и опухоли ЖКТ, тяжелые нарушения функции глаз, сердца, печени, почек, беременность, лучевая терапия.

Побочные действия: кровотечения (Са-соль у 10%, На-соль-у 4%), ↓ тромбоцитов (бычий чаще свиного), аллергия, остеопороз, ↑АЛТ.

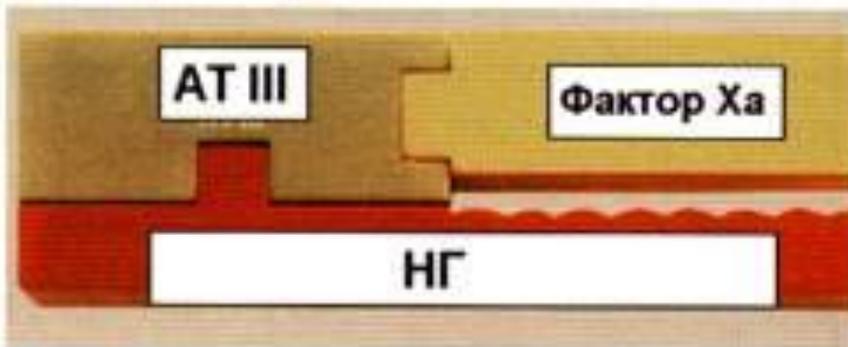
Взаимодействие: Эффект усиливается другими антикоагулянтами и НПВП. Инактивируется (протамином) и полипептидами, имеющими щелочную реакцию, АКТГ, алкалоидами, тироксином, тетрациклинами.

Низкомолекулярный гепарин

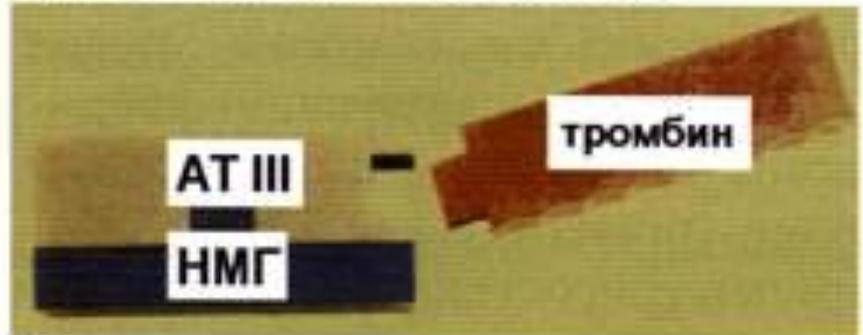
НГ одинаково активен
в отношении тромбина



и фактора Ха...



НМГ благодаря короткой длине
цепи почти не связываются с
тромбином, тем самым
уменьшая кровоточивость



Препарат активен в отношении
фактора Ха, осуществляя
антитромботический эффект

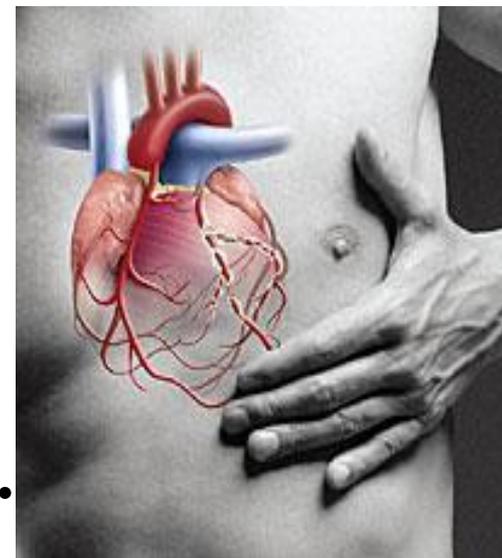


Аценокумарол (Синкумар, антагон. вит. К)

Фармакологическое действие: антикоагулянтное непрямого, ↓ синтеза факторов II, VII, IX и X. Дефицит факторов возникает через 36-48 ч после приема и сохраняется в течение нескольких дней.

Фармакокинетика: Биодоступность 80-90%, C_{max} в крови - через 1-8 ч после приема. Связь с альбуминами свыше 90%. Окисляется цитохромом P-450, выводится почками.

Показания: Флеботромбоз, тромбоз эмболия легочной артерии, тромбоз коронарных артерий (профилактика).



Аценокумарол (продолжение)

Противопоказания: Геморрагия, гипокоагуляция (индекс протромбина ниже 70%), ЧМТ, ЯБЖ и 12-перстной кишки, печеночная недостаточность, беременность.

Побочные действия: Диспепсия; кровотечения (у 3-8%).

Способ применения и дозы: Внутрь, запивая небольшим количеством жидкости, однократно, в первый день 8-16 мг, во второй - 4-12 мг; в третий - 6 мг. Поддерживающая доза (после ↓ протромбинового индекса до 30-50%) - 2-6 мг.

Фениндион (Фенилин, антагонист вит. К)

Показания: Профилактика и лечение тромбозов, тромбоэмболий.

Противопоказания: геморрагия, (индекс протромбина ниже 70%), ЧМТ, ЯБЖ и 12-перстной кишки, печеночная недостаточность, беременность, перикардит, гинекологические заболевания, ранний послеродовый период, лактация.

Побочные действия: см. Аценокумарол (окрашивание пальцев в пурпурный цвет, а мочи - в розовый) + лихорадка, нарушение функции печени, угнетение кроветворения; дерматиты, аллергия.



Фениндион (продолжение)

Взаимодействие: Анаболические стероиды, ненаркотические анальгетики, левомецетин, аминогликозиды, тетрациклины усиливают эффект.

- Барбитураты, дифенин, спиронолактон - ослабляют.
- Увеличивает риск гипогликемии на фоне бутамида.

Способ применения и дозы: Обязателен лабораторный контроль! Индекс протромбина поддерживается на уровне 50-40%). Взрослым ВРД - 0,05 г, ВСД - 0,2 г.

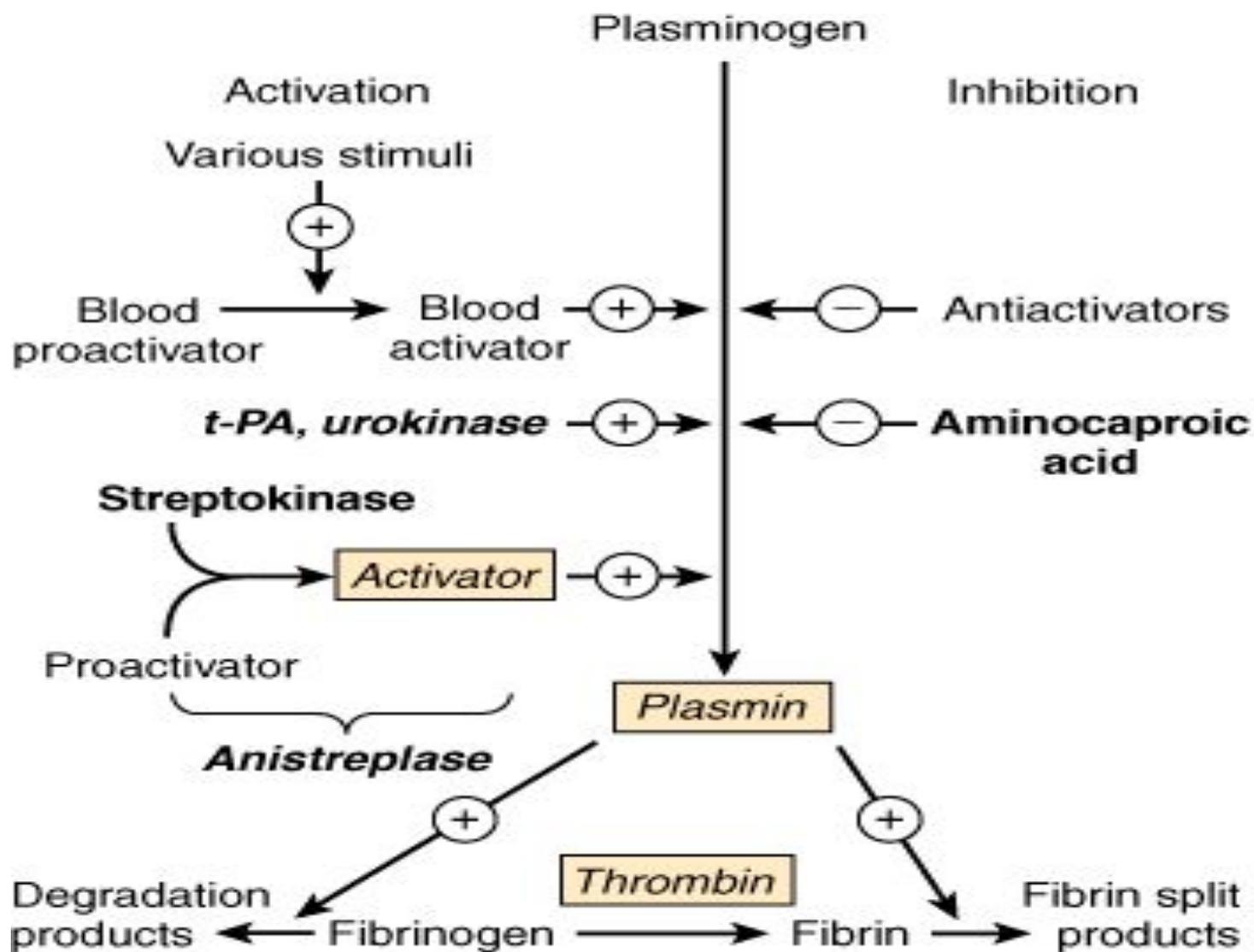
Варфарин (антагонист вит. К, табл. 2,5 мг №50, 100 – 1 р/сут.)

Схема фибринолиза

Внутренний механизм

Внешний механизм





Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

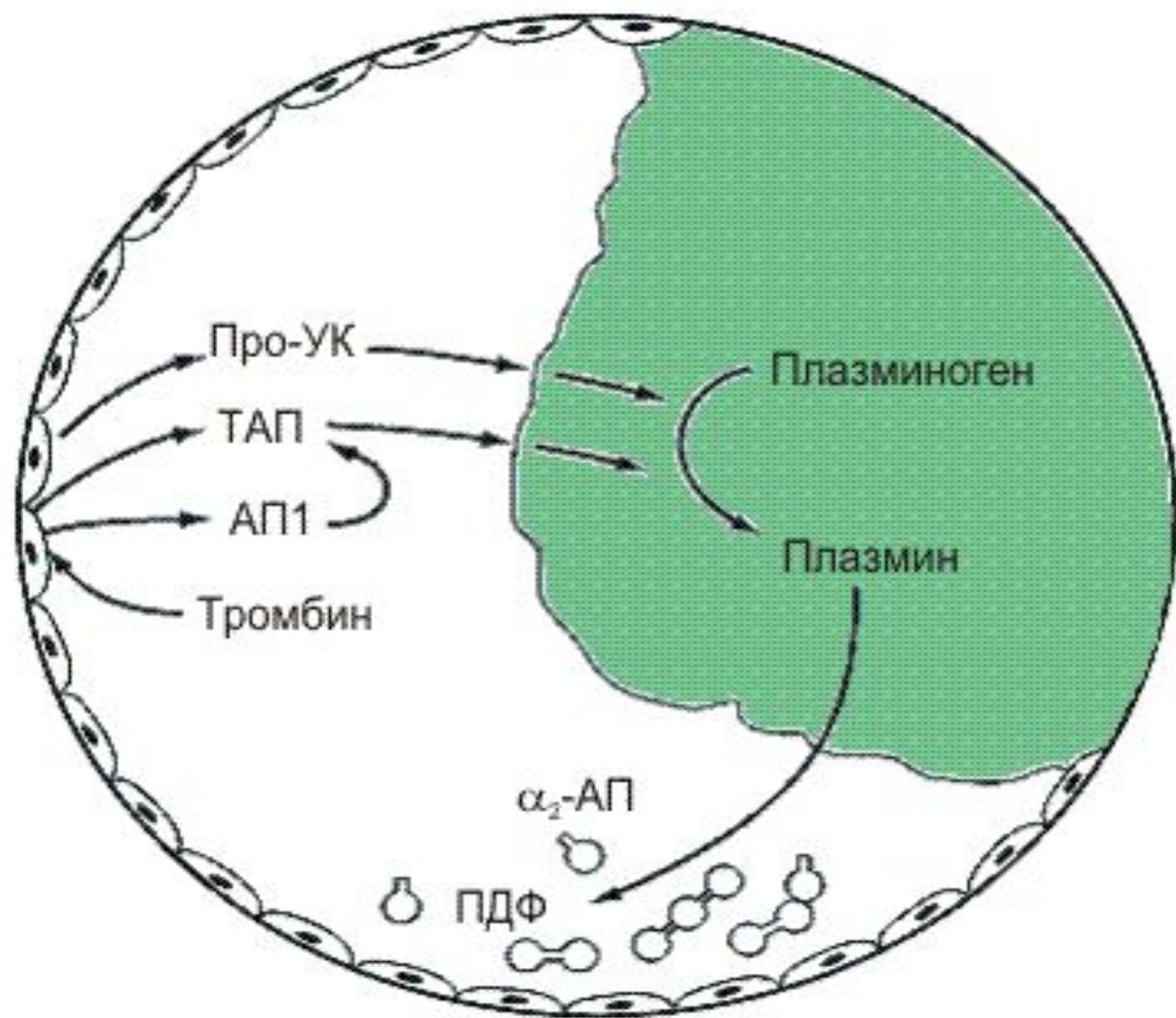
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Стрептокиназа (Авелизин, Стрептаза)

Характеристика: Одноцепочечный полипептид (47 кДа)
β-гемолитического стрептококка группы Лэнсфилд С.

Фармакологическое действие: Фибриннеспецифический
тромболитик.

Показания: Острый инфаркт миокарда, тромбоз
глубоких вен, тромбоэмболия легочн. артерии, острые и
подострые тромбозы периферических артерий,
хронические окклюзионные заболевания артерий,
Окклюзионные поражения центральных сосудов глаза



Стрептокиназа (продолжение)

- **Побочные действия:** Лихорадка, озноб, головная боль, желудочно-кишечные нарушения, генерализованная экзантема, артралгия, миалгия, артериальная гипотония, тахикардия, брадикардия, кровотечение, аллергические реакции (включая шок)

Взаимодействие: Риск кровотечения - при сочетанном назначении с антикоагулянтами, антиагрегантами

Способ применения и дозы: В/в капельно: при остром инфаркте миокарда - 1,5 млн МЕ в течение одного часа.

Стрептокиназа (продолжение)

Противопоказания: Гиперчувствительность, внутренние кровотечения, тромбоцитопения, П-П Н, ЯБЖ, ранние сроки после нарушений мозгового кровообращения, операций, родов; активный туберкулез, внутричерепные новообразования, реальная гипертензия, диабетическая ретинопатия, бактериальный эндокардит, беременность (первые 18 нед).

Алтеплаза (Актилизе - Пор.лиоф.д/инф. 50 мг) – фибрин СПЕЦИфический тромболитик (72 кДа) - прямое связывание с плазминогеном, низкие антигенные свойства.

Биосинтетический препарат человеческого тканевого активатора плазминогена, очень высокая тромболитическая активность, не вызывает аллергии, НО - создает высокий риск реокклюзии, и очень сложный режим введения.

Анистреплаза, Проурокиназа, Ретеплаза, Стафилокиназа, Тенектеплаза- также как и Алтеплаза - фибринСПЕЦИфические тромболитики, проще режимы введения, реже вызывают реокклюзию, но чаще вызывают аллергию и риск кровотечений.

Сравнительная характеристика основных тромболитических препаратов

Показатель	стрептокиназа	урокиназа	анистреплаза	ТАП (альтеплаза)
Молекулярная масса, Д	47000	54000	131000	70000
T _{1/2} мин	15-25	15-20	70-120	4-8
Связывание с плазминог.	непрямое	прямое	непрямое	прямое
Избират. Фибрину	минимальн.	умеренн.	минимальн.	умеренн.
гипотония	да	да	да	да
Антиген кровотечения	Да да	Нет да	Да да	Нет да

ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА МЕСТНОГО ДЕЙСТВИЯ

СРЕДСТВА, ДЛЯ ОСТАНОВКЕ КАПИЛЛЯРНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

1. Тромбин (лиофилизированное в-во в амп)

2. Гемостатическая губка коллагеновая (пластины 50x50 мм)



3. Тахокомб (губка размером 25 x 50 мм содержащая фибриноген, тромбин, коллаген)



ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА МЕСТНОГО ДЕЙСТВИЯ

4. Поликапран (салфетки 7,5 x 10,5 см из биорастворимого полотна, содержащие аминокaproновую кислоту)



5. Средства, коагулирующие альбумины крови - водорода пероксид (Перекись водорода),
Железа полиакрилат (Феракрил, Гемопласт)
Натрия альгинат (суппозитории ректальные)

ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА МЕСТНОГО ДЕЙСТВИЯ

4. Поликапран (салфетки 7,5 x 10,5 см из биорастворимого полотна, содержащие

аскорбиновую кислоту)



аскорбиновую

5. Средства, коагулирующие

альбумины крови - водорода пероксид (Перекись водорода),

Железа полиакрилат (Феракрил,

Гемопласт), Натрия альгинат,

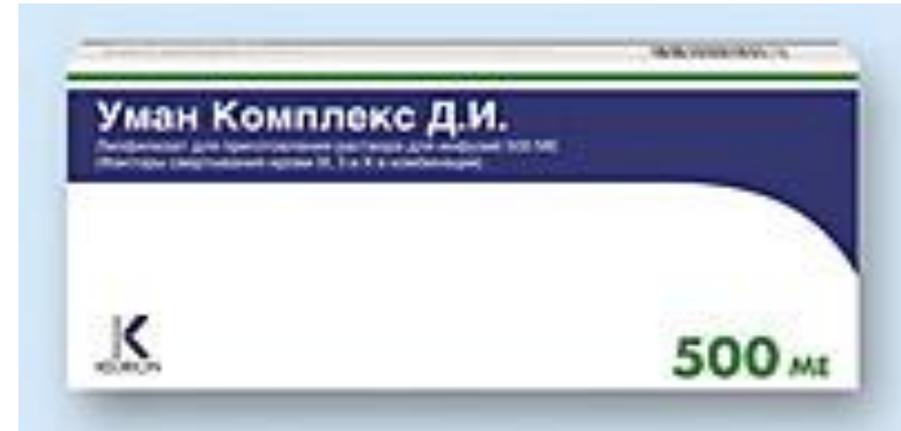
(суппозитории ректальные)



ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА СИСТЕМНОГО ДЕЙСТВИЯ

СРЕДСТВА, ПОВЫШАЮЩИЕ СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ И АГРЕГАЦИЮ КЛЕТОК КРОВИ

1. Препараты факторов свертывания крови -
Антигемофильный фактор человека (VIII) – М (Гемофил-
М), Фактор IX комплекс
(Уман комплекс Д.И.)



**2. Повышающие агрегацию
Тромбоцитов – Этамзилат
(дицинон)**

**3. Катионные (аргининовые) комплексоны гепарина
Протамина сульфат - 1 мг ингибирует 1 мг (100 ME)
Гепарина**

4. Препараты витамина К₁-К₃ – Фитоменадион (1%-1 мл) (Вит. К₁ - меньше побочных реакций)
Вит. К₃ - Менадиона натрия бисульфит (Викасол 1%-1 мл)

5. Препараты лекарственных растений – Баранник горный (Арника), Горец (перечный, почечуйный), Калина, Крапива и др.

II. Ингибиторы фибринолиза

Кислота ε-аминокапроновая (Амикар - 5%),
Кислота парааминометилбензойная (Амбен, Памба),
Кислота транексамовая (Трансамча, Экзацил),

2. Антиферментные препараты - из поджелудочной железы (Пантриптин, Апротинин), околоушной (Контрикал), легких (Ингитрил) КРС

Протамина сульфат (гемостатик, р-р. 10 мг/мл-5 мл)

Фармакологическое действие: ингибитор гепарина.

Фармакокинетика: эффект развивается мгновенно, длится 2 ч.

Показания: Кровотечения, вызванные передозировкой гепарина; перед операцией (на фоне гепариновой терапии); после операций на сердце и кровеносных сосудах с экстракорпоральным кровообращением.

Противопоказания: Гиперчувствительность, идиопатическая или врожденная гипергепаринемия.

Протамина сульфат (продолжение)

Побочные действия: Аллергический шок. Комплекс протамин + гепарин - освобождает TrA_2 (легочная гипертензия + ПЖСН)

Способ применения и дозы: В/в струйно или капельно, по 1 ампуле, при необходимости можно вводить повторно через 15 мин, максимальная доза - 150 мг/ч
1 мг протамина нейтрализует 100 МЕ (1 мг) гепарина.

- При кровотечениях - капельно в 2 приема с интервалом 6 ч, суточная доза - 5-8 мг/кг массы тела, максимальный курс - 3 дня.

Менадиона натрия бисульфит (Викасол)

Фармакологическое действие: Гемостатическое, стимуляция синтеза ф-ров свертывания крови (II, VII, IX, X).

Показания: Гипопротромбинемия, обтурационная желтуха, гепатит, цирроз печени, паренхиматозные и капиллярные кровотечения; лучевая болезнь, повышенная ломкость сосудов, диспротеинемия.

Противопоказания: Гиперкоагуляция, тромбозы, гемолитическая болезнь новорожденных.

Побочные действия: Гемолитическая анемия (сильный окислитель, образует метгемоглобин).

Способ применения и дозы: В/в, В/м, внутрь - по 10-15 мг, суточная доза - 0,03 г; для детей: до 1 года - 2-5 мг

Аминокапроновая кислота (р-р 5%)

Фармакологическое действие: Угнетает фибринолиз, блокируя активаторы плазминогена и плазмин. При энтеральном введении быстро всасывается, C_{\max} в плазме крови - через 1,5 ч. $T_{1/2}$ - 2 ч. Выводится почками в неизмененном виде.

Показания: Операции в кардио-, и сосудистой хирургии, онкологии - в легких, предстательной железе, желудке, щитовидной железе, шейке матки, при массивных гемотрансфузиях.

Аминокапроновая кислота

Противопоказания: Гиперкоагуляция, тромбоз, нарушение функции почек, нарушения мозгового кровообращения, ДВС-синдром, беременность.

Побочные действия: Миоглобинурия, острая почечная недостаточность, субэндокардиальные кровоизлияния, диарея, гипотония.

Взаимодействие: Эффект снижают антикоагулянты (прямые, непрямые), антиагреганты.

Способ применения и дозы:

В/в; при кровотечении в течение 1 ч вводят 4-5 г, растворенных в 250 мл 0,9% раствора хлорида натрия; поддерживающая терапия - 1 г (в 50 мл) в течение 1 ч; инфузию продолжают до полной остановки кровотечения, но не более 8 ч.

Внутрь назначают 5 г, затем по 1 г каждый час в течение 8 ч (не более) до полной остановки кровотечения.

Итак, ЛС могут либо угнетать, либо активировать:

- 1. Адгезию и агрегацию (антиагреганты ↔ агреганты)**
- 2. Коагуляцию (антикоагулянты ↔ коагулянты)**
- 3. Фибринолиз (антифибринолитические ↔ фибринолитические)**

Для студента самое
главное не сдать экзамен,
а вовремя вспомнить
про него.



Лекция закончена, благодарю за внимание.