

Средства, влияющие на *систему крови*



Лектор:

Коньшина Татьяна Михайловна

кандидат медицинских наук,

доцент кафедры фармакологии

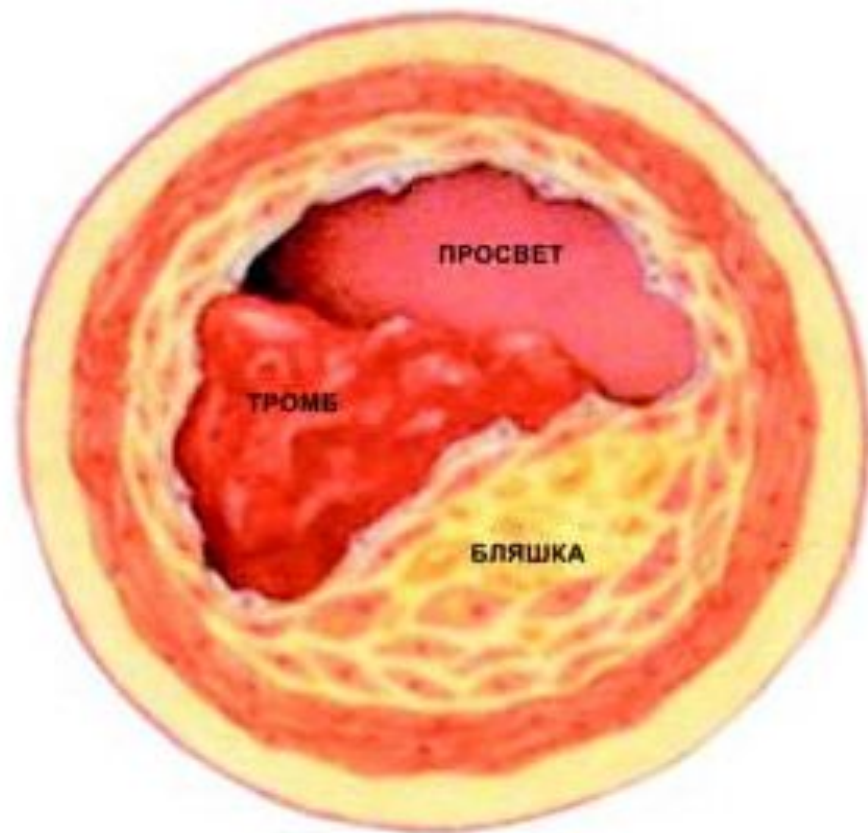
Средства, влияющие на *систему крови*



- на
свертывание
крови

- на
кроветворен
ие

Средства, вливающие на свертывание крови

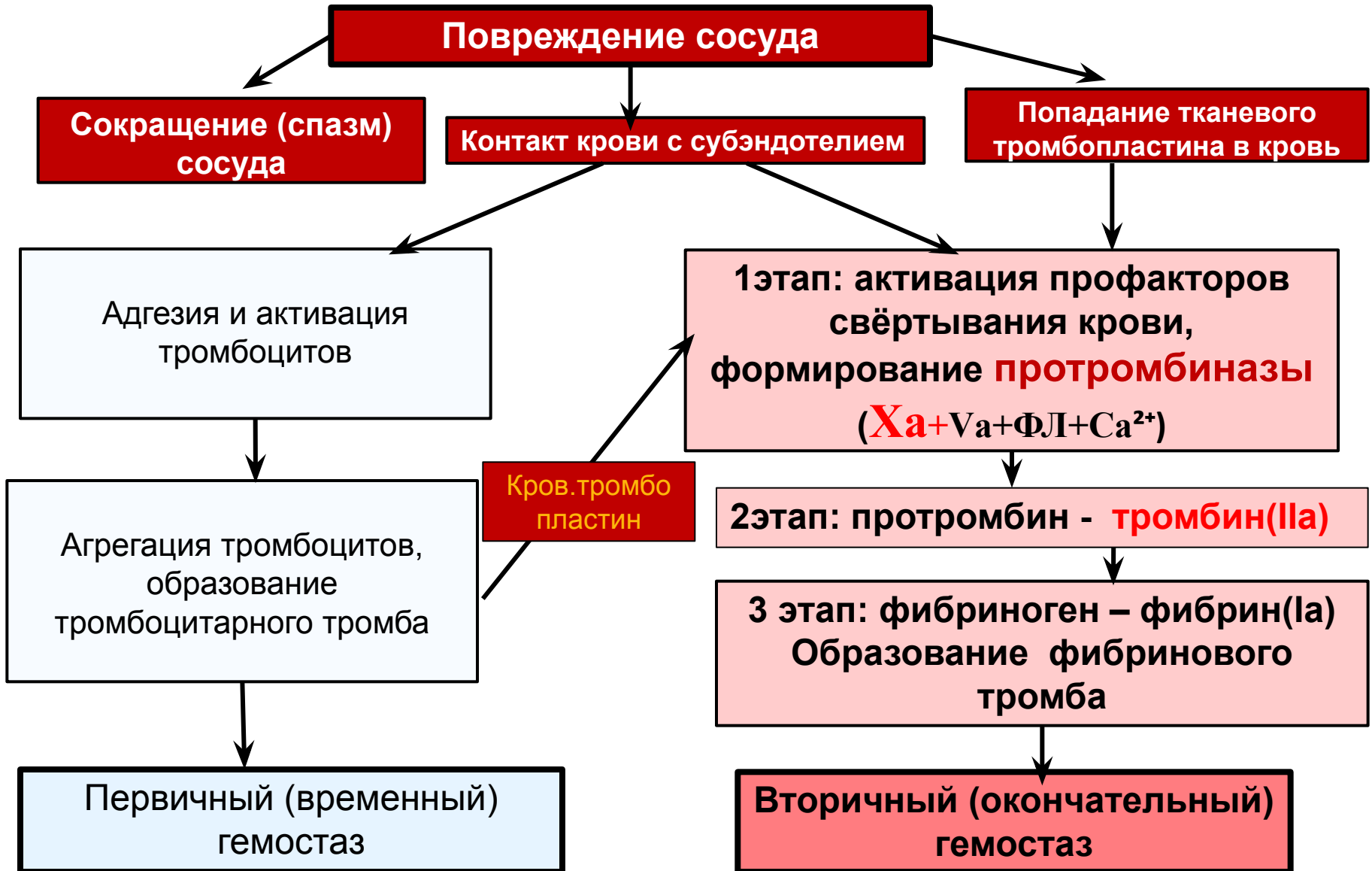


Физиология свертывания крови

Свертывающая система крови представлена **тромбоцитами и профакторами** (*плазменными белками, синтезируемыми в печени, и Ca^{2+}*). **Механизм свертывания крови** запускается при повреждении сосудистой стенки и происходит в **3** этапа:

- ❑ **1 этап** тромбоцитарный (***агрегация, адгезия***, формирование «белого» тромба). Далее тромбоциты выбрасывают **тромбопластин**, активизируются факторы 12, 11, 9, 7, 19, $+\text{Ca}^{2+}$, формируется «**протромбиназа**»
- ❑ **2 этап** – *под влиянием «протромбиназы» (10А)* **протромбин** переходит в активный **тромбин (2А)**
- ❑ **3 этап** – *под влиянием тромбина* **фибриноген** крови переходит в **фибрин**, оседающий в виде нитей на тромбоцитарном тромбе, формируется фибриновый тромб, кровотечение останавливается.

Механизм свертывания крови



Этапы коагуляции



Фибринолитическая система

Одновременно со свертывающей активируется и **фибринолитическая система крови**, представленная **профибринолизин**ом (плазминогеном) и его активаторами (*тромбин, фибрин, гепарин*). Со временем под влиянием *активного фибринолизина* фибрин тромба **лизируется** и *проходимость сосуда для крови восстанавливается*.

К противосвертывающей системе крови относят и **антитромбины 1, 2, 3**, активируемые гепарином (*обязательный кофактор антитромбина 3*).

Фибринолиз – растворение фибринового сгустка

плазминоген
(профибринолизин)

Активатор плазминогена



плазмин
(фибринолизин)

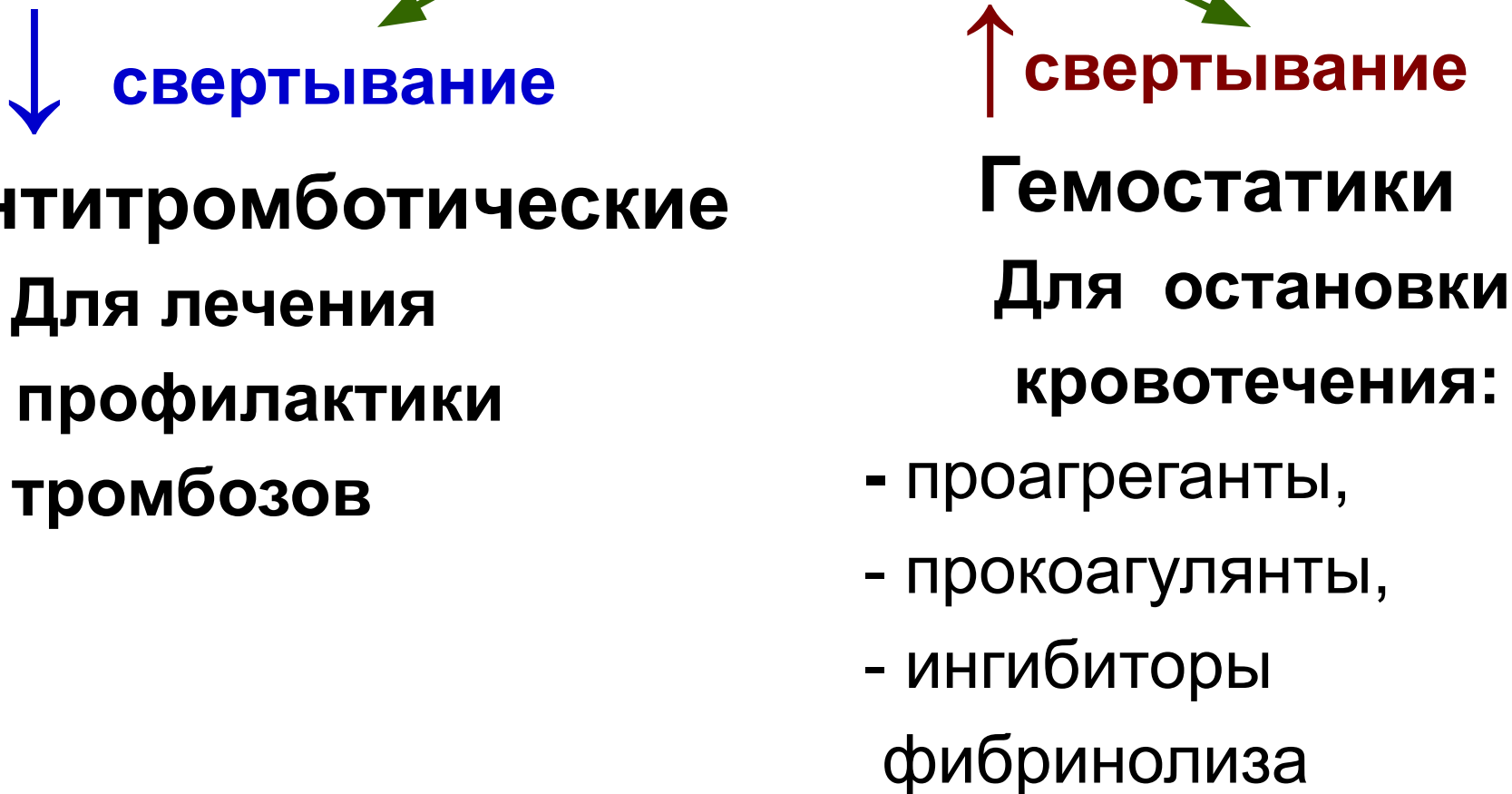


фибриновый тромб



растворимые белки

Средства, влияющие на свертывание крови



Антитромботические

```
graph TD; A[Антитромботические] --> B[Антиагреганты]; A --> C[Антикоагулянты]; A --> D[Фибринолитики (Тромболитики)];
```

Антиагреганты

**Фибринолитики
(Тромболитики)**

Антикоагулянты

Эндогенные факторы, влияющие на агрегацию тромбоцитов

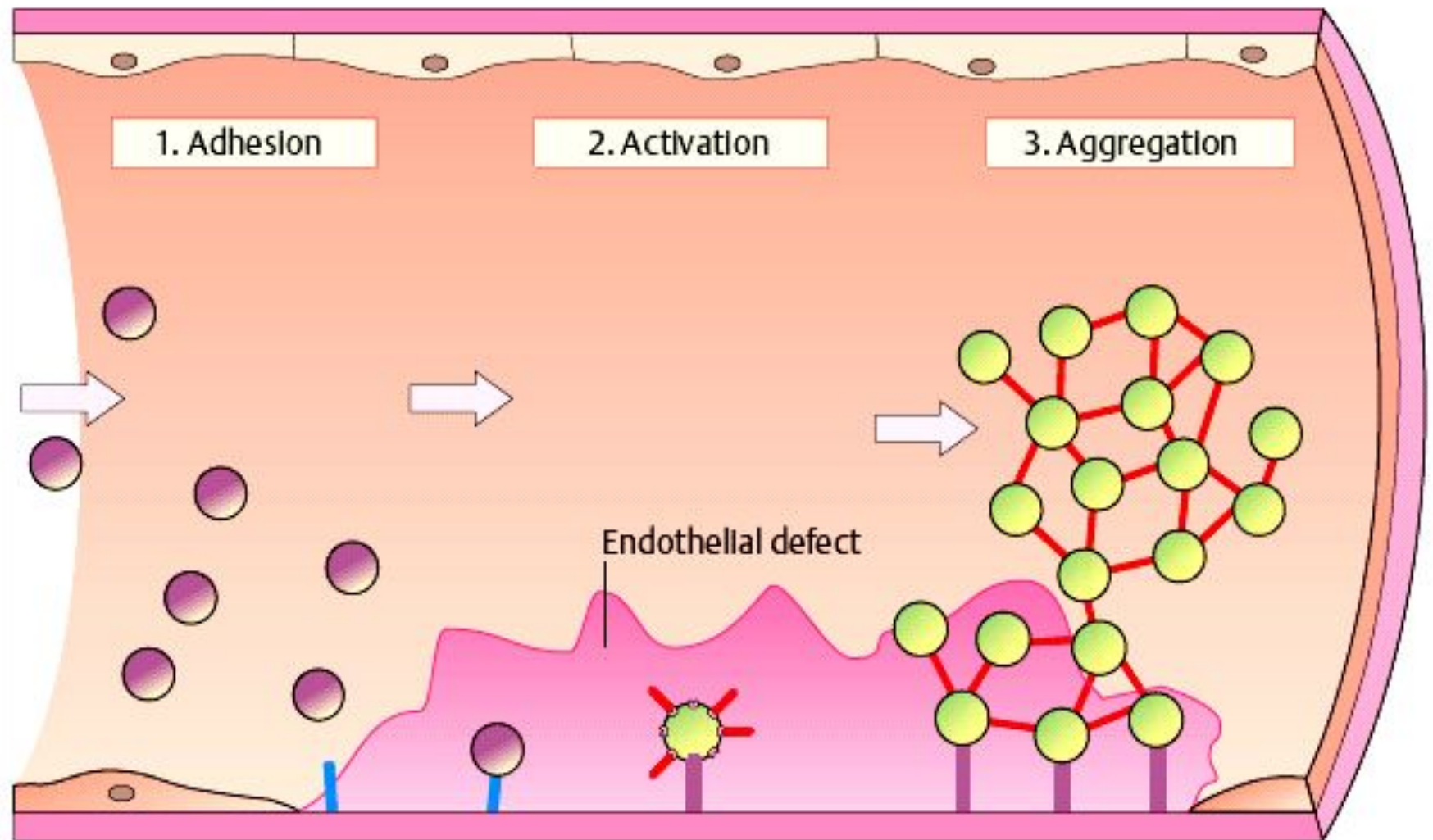
□ Эндогенные **активаторы** агрегации:

- Коллаген сосудистой стенки
- Тромбоксан А₂ и ФАТ (фактор активации тромбоцитов)
- АДФ, серотонин, адреналин, Са⁺⁺

□ Эндогенные **ингибиторы** агрегации:

- Простаглицлин (ПГИ), ПГД, ПГЕ
- Гепарин, АМФ, аденозин, оксид азота (NO)

A. Thrombogenesis



1. Adhesion

2. Activation

3. Aggregation

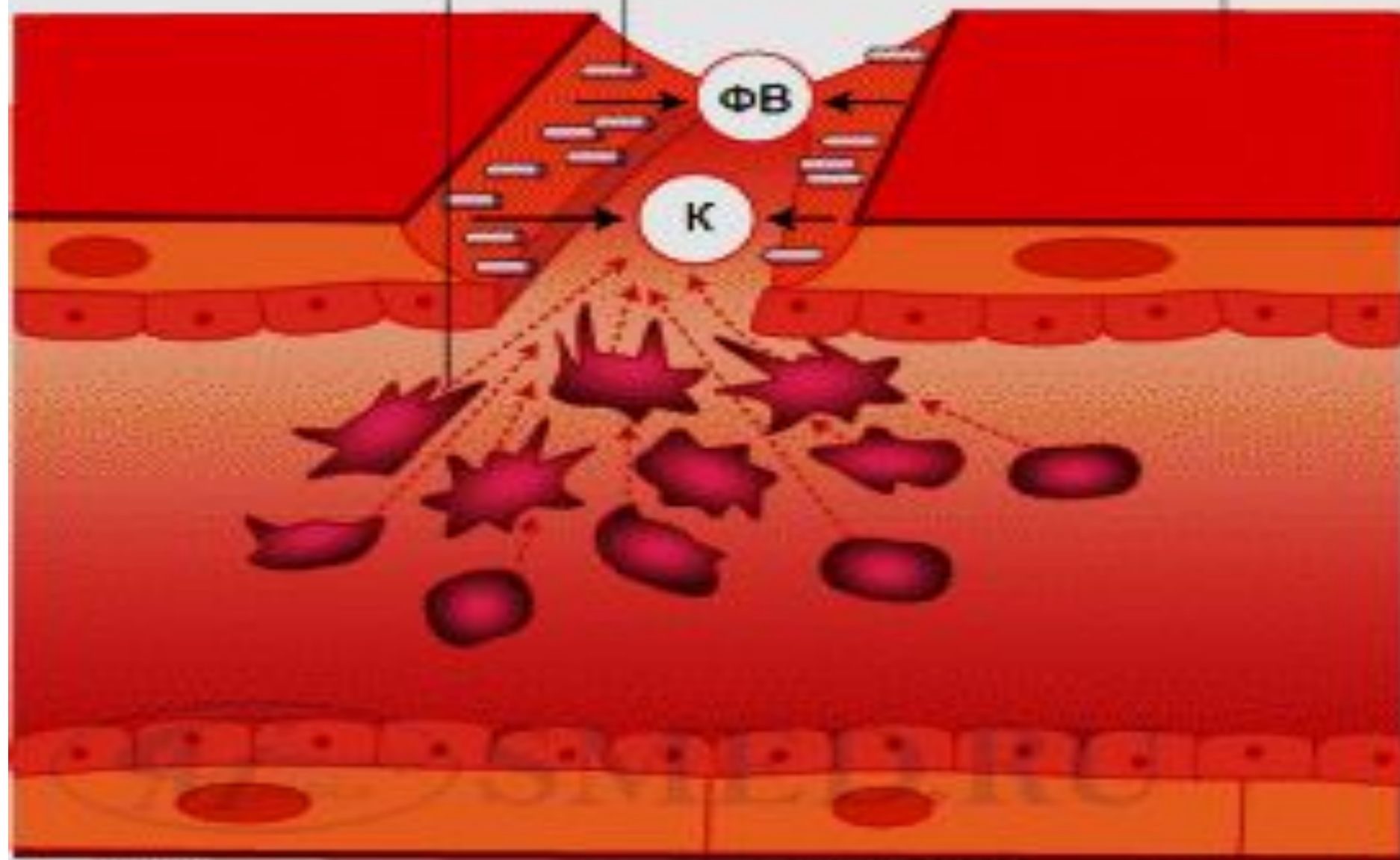
Endothelial defect

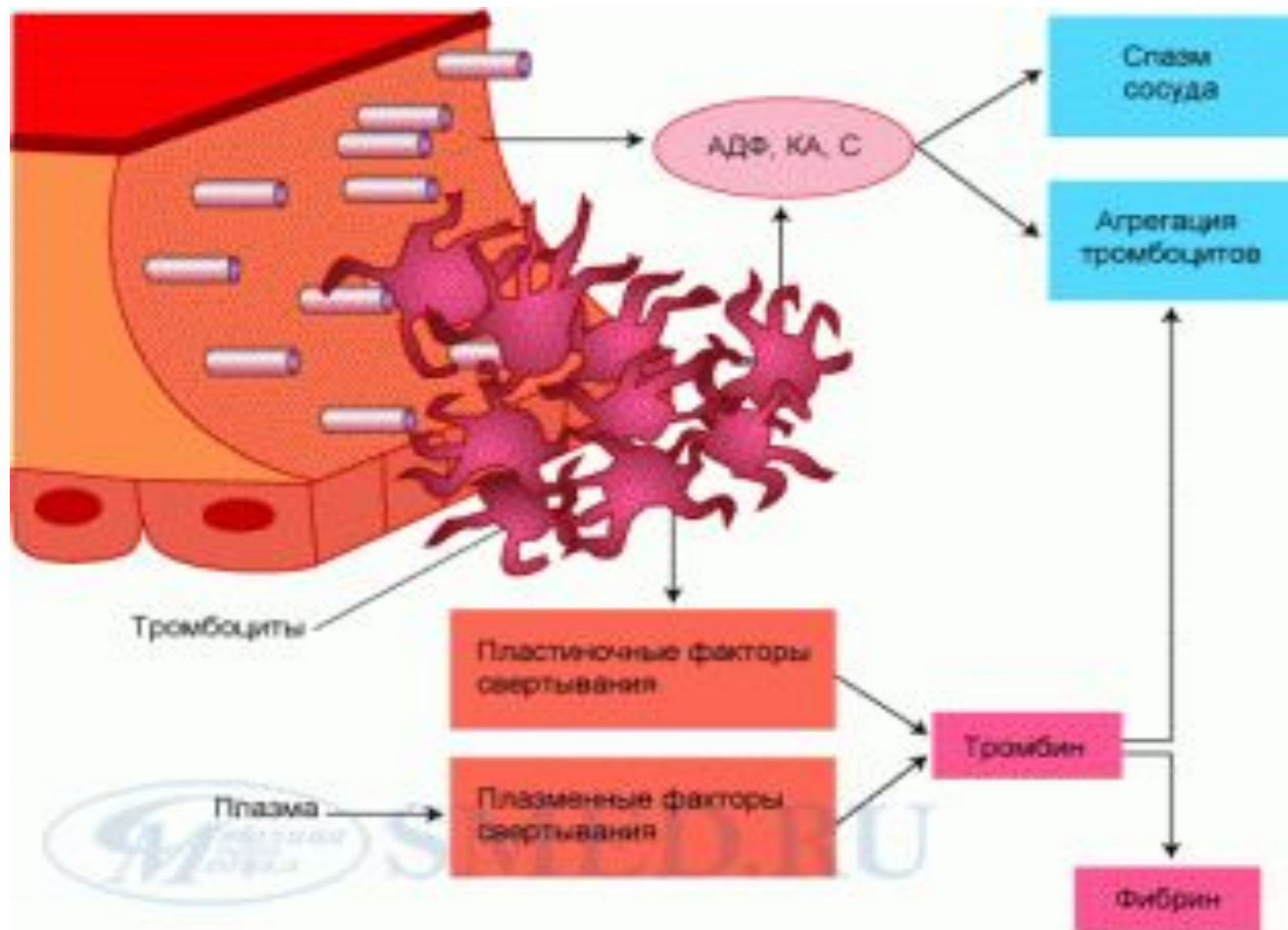
-  Platelet not activated
-  Activated platelet
-  von Willebrand factor
-  Collagen
-  Fibrinogen

Волокна коллагена

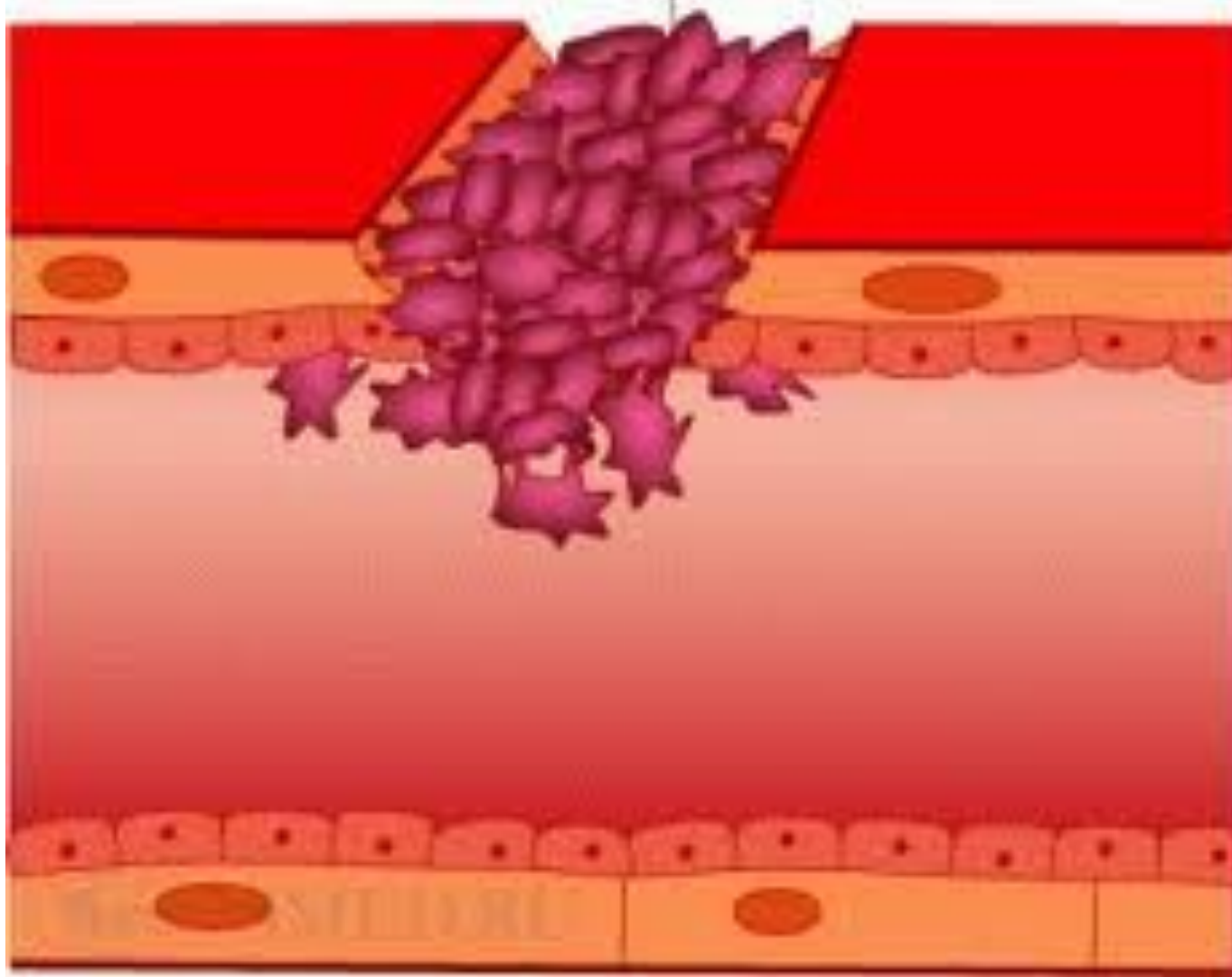
Стенка поврежденного сосуда

Активированные тромбоциты





Белый тромб



Антиагреганты

1) Ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ1)

- Ацетилсалициловая кислота (АСК), (аспирин)

2) Блокаторы фосфодиэстеразы (\uparrow цАМФ)

- Дипиридамол (Курантил), Пентоксифиллин (Трентал)

3) Блокаторы пуриновых (АДФ) рецепторов

(Тиенопиридины): Тиклопидин (Тиклид), Клопидогрел (Плавикс), Тикагрелор (Брилинта)

4) Блокаторы гликопротеиновых IIb/ IIIa –

рецепторов тромбоцитов: Абциксимаб, Тирофибан, Эптифибатид

5) Стимуляторы простацikliновых рецепторов:

Эпопростенол (Простациклин)

6) Разные: Блокаторы кальц. каналов, α -АБ, экстракт

⊖ — угнетающее действие

⊕ — активирующее действие

Ф — фибриноген

GP IIb/IIIa — гликопротеиновые рецепторы

IP — простаглицлиновые рецепторы (IP)

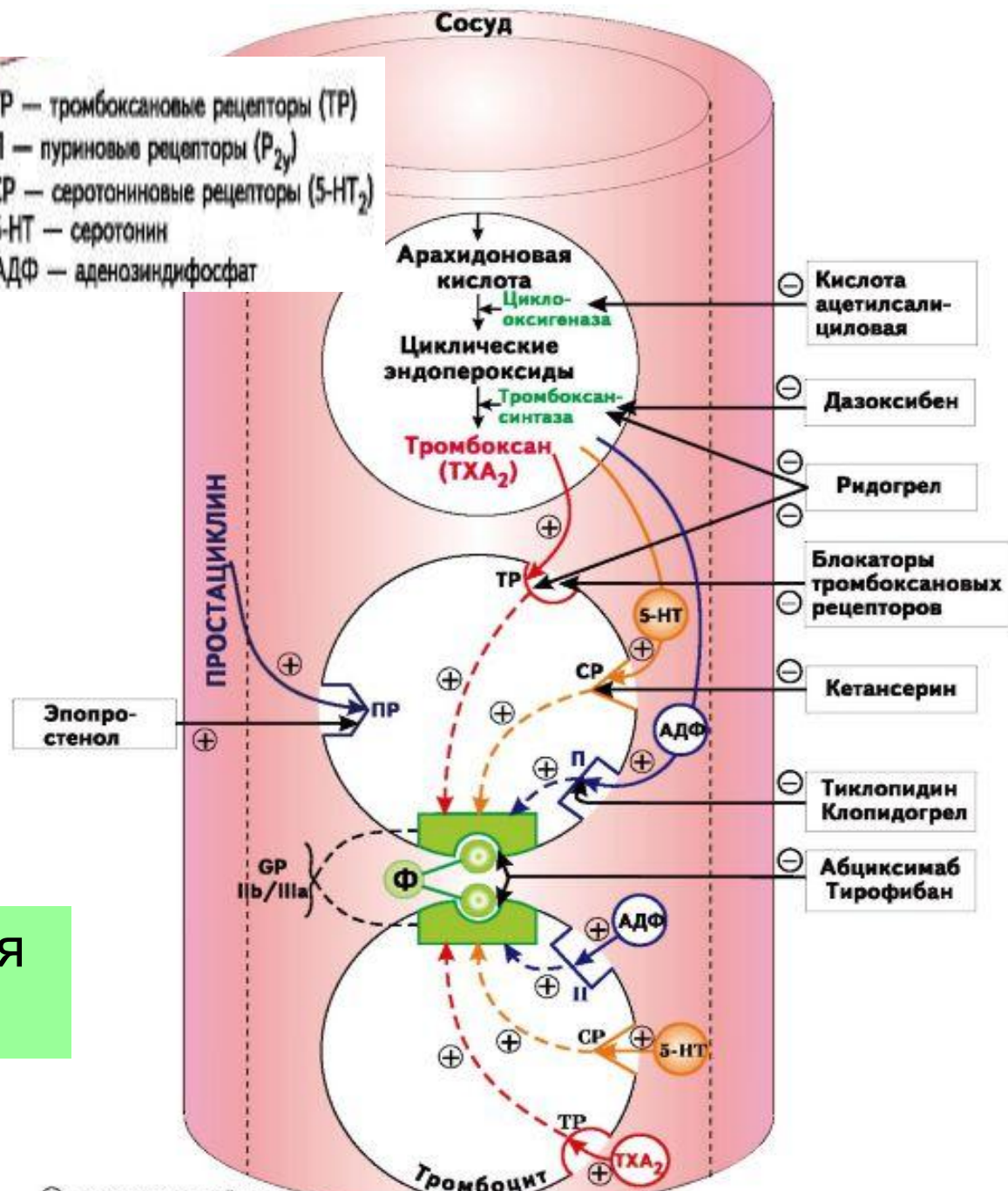
TP — тромбоксановые рецепторы (TP)

P — пуриновые рецепторы (P_{2y})

CP — серотониновые рецепторы (5-HT₂)

5-HT — серотонин

АДФ — аденозиндифосфат



Локализация действия
антиагрегантов

Кислота ацетилсалициловая (АСК)

❑ Механизм действия:

- ❑ *Необратимо* блокирует **ЦОГ1** тромбоцитов, ↓ синтез **ТХА2**, - **триггера в реализации агрегационной функции тромбоцитов;**
- ❑ ↓ФЛ-аза-С - ↓инозитол-3-фосфат - ↓**Ca²⁺**;
- ❑ Из альфа-гранул ↓высвобождение **АДФ**, серотонина, НА;
- В результате:** ↓ **агрегацию тромбоцитов;**
↓ **сосудосуживающее действие ТХА2**

❑ Особенности применения для профилактики тромбоза:

- ❑ **малые дозы АСК (75-150мг) не чаще 1 раза в 1-2 дня**, т.к. действие длительное (тромбоциты не имеют ядра и *ЦОГ не ресинтезируют*),
с ↑ дозы одновременно снижается и синтез ПЦ (ингибиторов агрегации) в сосудистой стенке , а также ↑ **побочные эффекты.**

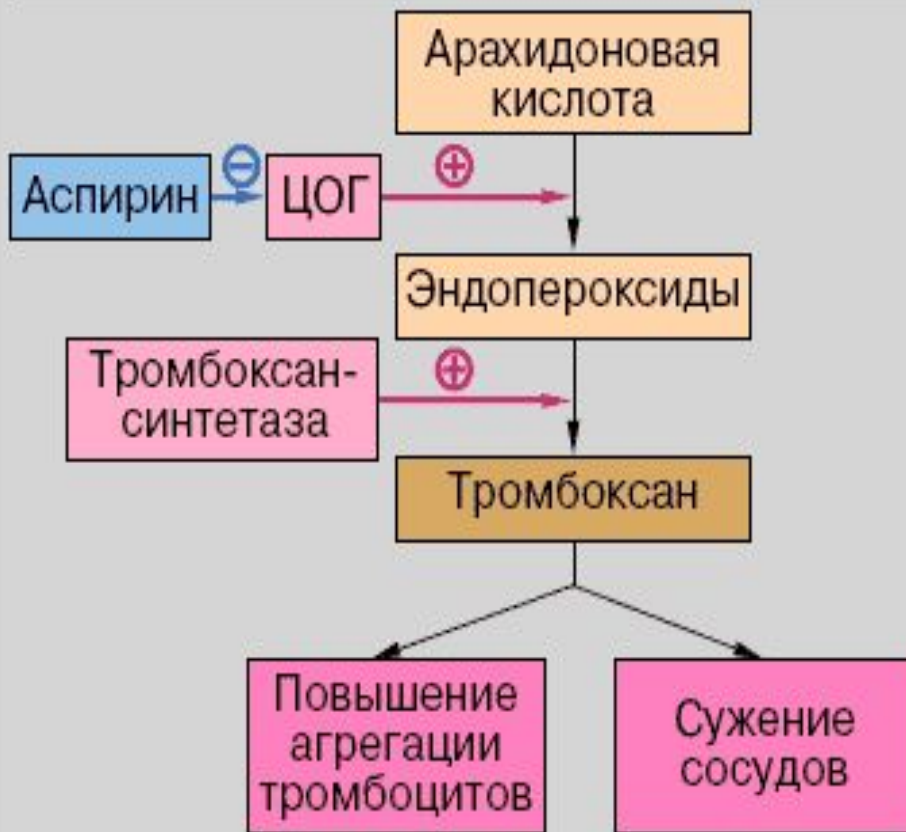
Показания к длительному использованию: ИБС, сахарный диабет, ГБ, операции на сосудах, клапанах сердца и т.д.

❑ Экстренное применение: ОКС, ОИМ (300 мг)

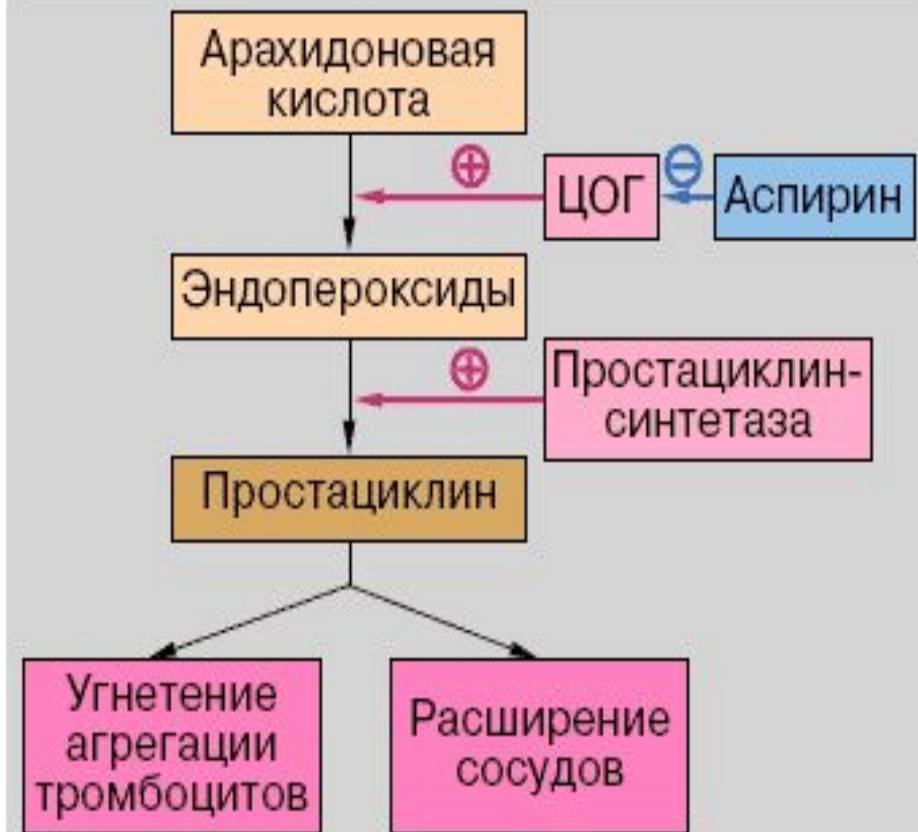
- ❑ **Побочные эффекты:** *ульцерогенность, аллергии, кровоточивость, с ↑дозы ↓синтез в печени протромбина.*

Пути метаболизма арахидоновой кислоты в тромбоцитах и эндотелиальных клетках и место приложения действия аспирина.

Тромбоцит



Эндотелий



Ацетилсалициловая кислота

75-150



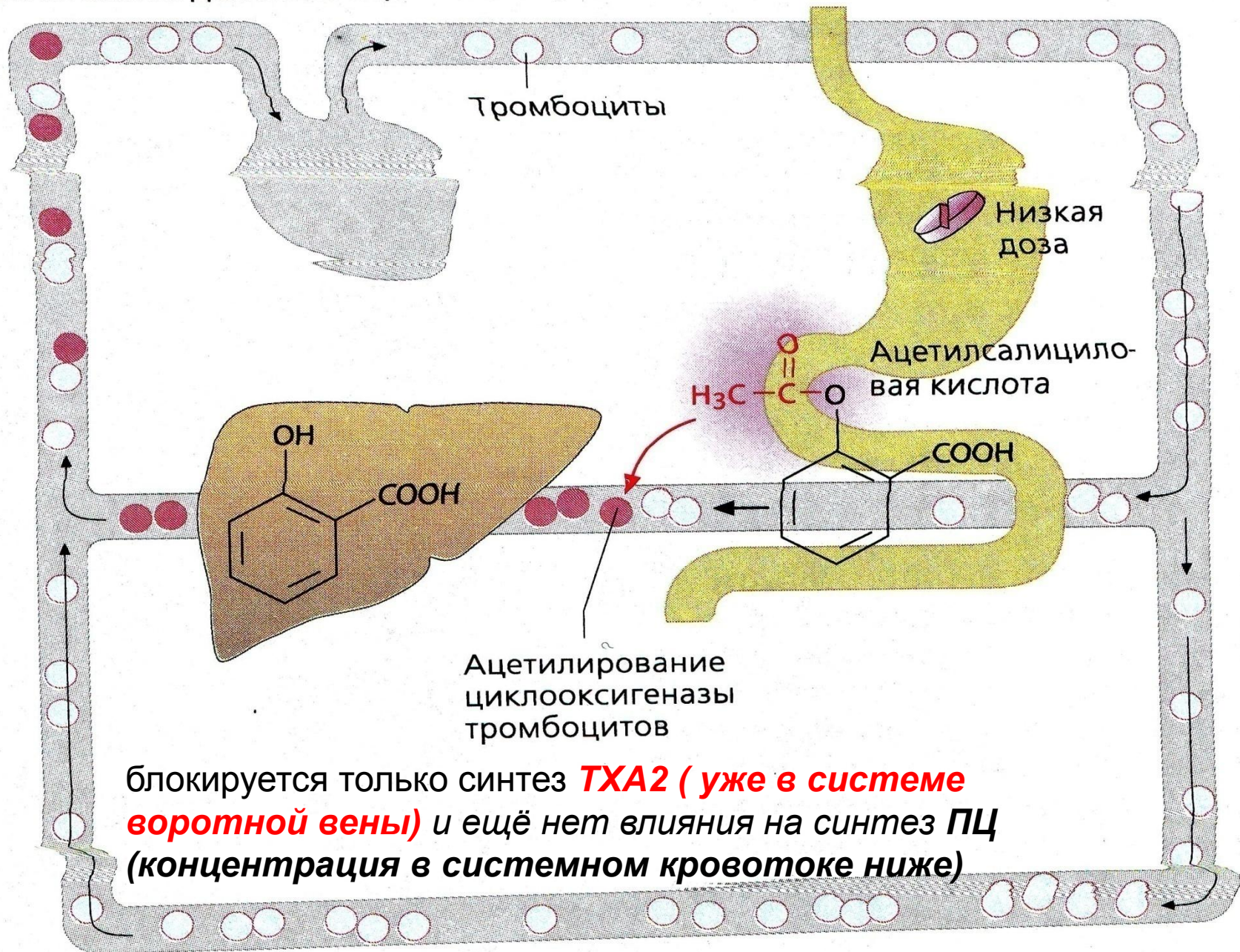
Кардиомагнил:
АСК + MgOH
(антацид),



Ацелизин- лизиновая
соль АСК



Пресистемное действие ацетилсалициловой кислоты



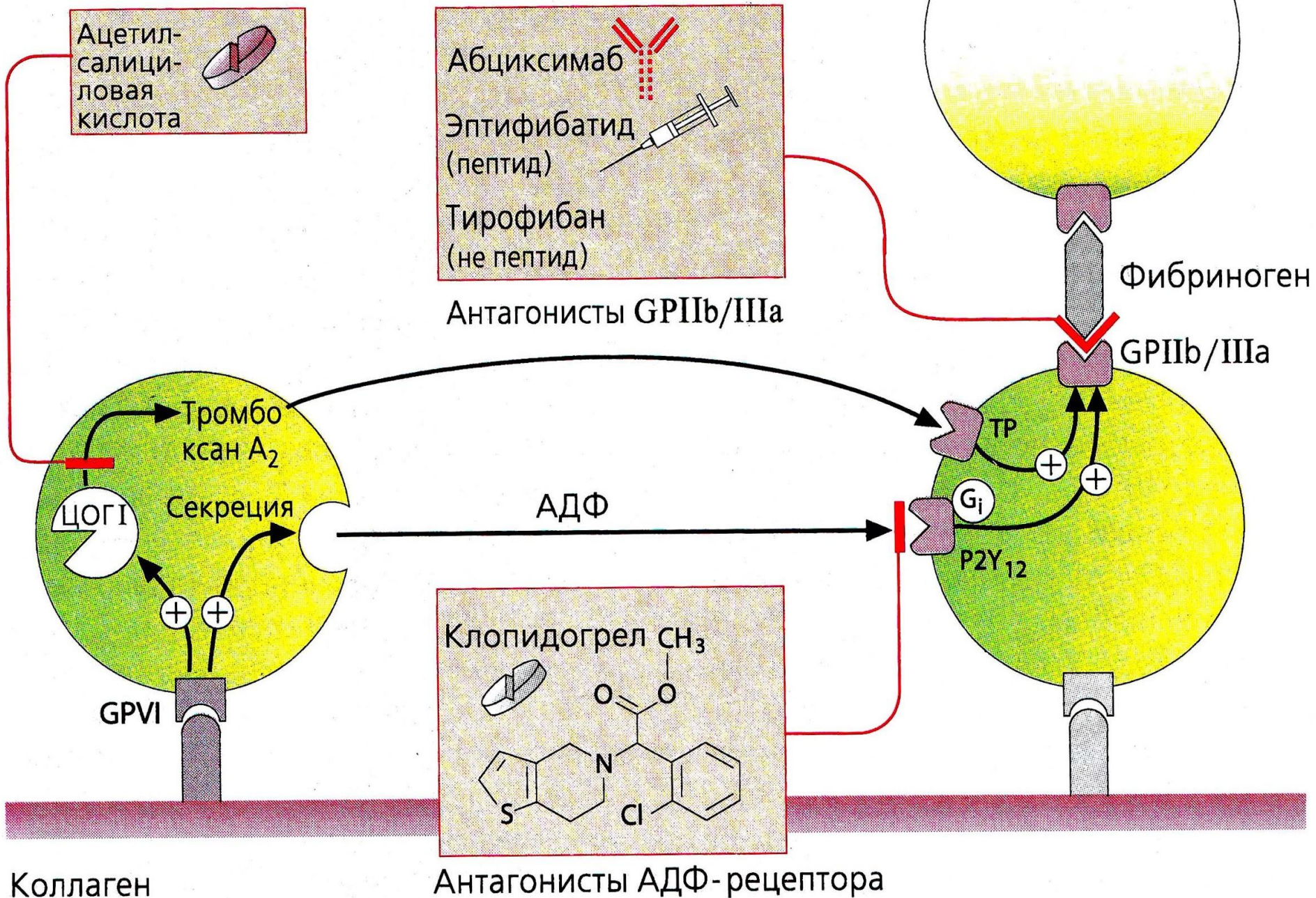
Блокаторы пуриновых (АДФ) рецепторов тромбоцитов

Блокируют на поверхности тромбоцитов рецепторы к АДФ, тем самым ↓ эффекты АДФ:

- Активируется аденилатциклаза и ↑цАМФ
- ↓ содержание Ca^{2+} в цитоплазме и ↓ экспрессия на мембране тромбоцитов GP 2b|3a рецепторов;
- **блокируется взаимодействие фибриногена и фибрина с этими рецепторами, т.о. проявляется мощный антитромботический эффект**
- **Кроме того: ↑ NO, ↑ ПЦ, улучшают реологию крови, ↓ фибриноген; ↓ пролиферацию гладкомышечных клеток стенок сосудов,**



Ингибиторы агрегации тромбоцитов

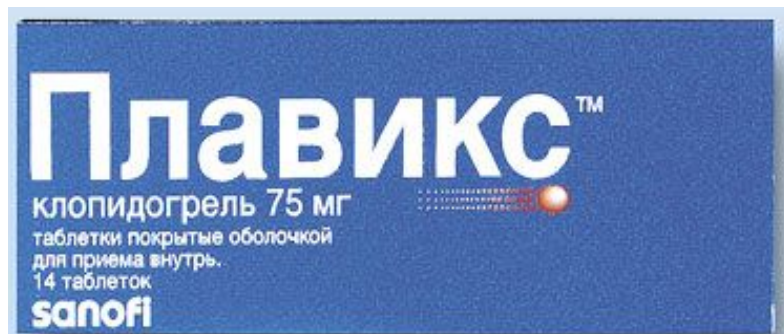


Блокаторы пуриновых (АДФ) рецепторов тромбоцитов

Показания: ИБС, инфаркт миокарда, операции на сердце и сосудах и т. д.

Побочные эффекты:

- Диспепсия, геморрагия, аллергия, лейкопения
- ↑ЛПНП и ЛПОНП(>Тиклопидин)
- Ульцерогенность (тромбоциты - источники ростковых факторов, стимулируют ангиогенез в стенке желудка, поэтому **клопидогрел**, не оказывая прямого воздействия на слизистую желудка, опосредованно (через ингибирование тромбоцитов) **препятствует заживлению эрозий и язв ЖКТ**).



Фармакокинетика клопидогреля

является пролекарством, после приема внутрь быстро абсорбируется из ЖКТ и биотрансформируется в печени под действием изоферментов цитохромной системы Р450 до двух метаболитов: неактивного и активного. Активный метаболит быстро связывается с тромбоцитами.

Эффект начинается через 2-4 часа, макс. ч/з- 4-6 дней, после отмены эффект сохраняется до 8-10 дней

Применяют внутрь 1-2 р/день

Ингибиторы ферментов печени, например, ингибиторы протонной помпы (ИПП), нарушают образование активного метаболита. Комбинация ИПП с клопидогрелем ↑ риск тромбоза: ОКС – на 70%, инсульта – на 48% (в сравнении с больными, не принимавшими ИПП), Поэтому рекомендуют использовать для гастропротекции вместо ИПП антациды или блокаторы H₂-рецепторов гистамина – ранитидин или фамотидин.

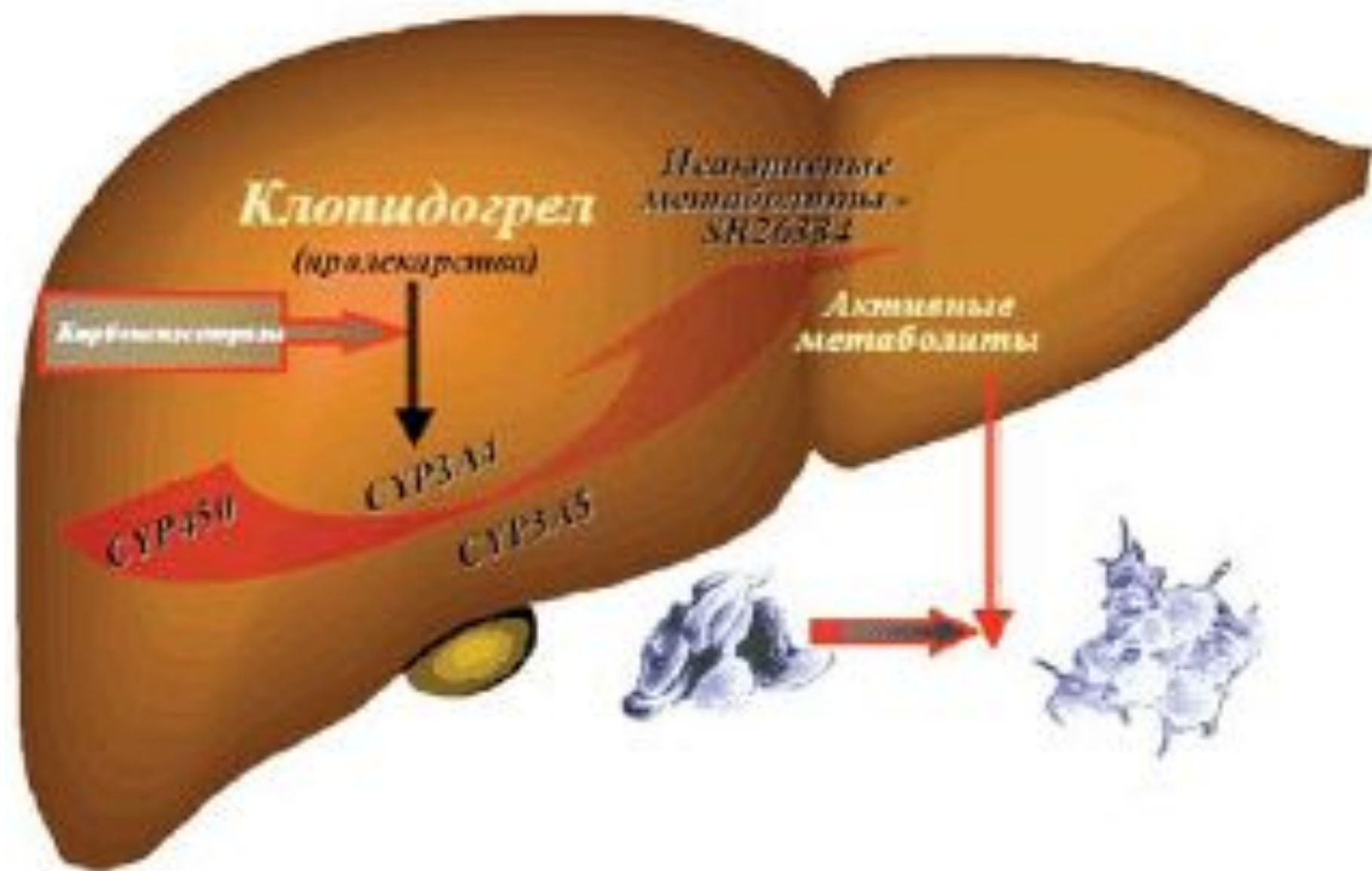


Рис. 3. Схема метаболизма клопидогрела

Тикагрелор имеет дополнительный механизм действия, повышая локальные концентрации эндогенного аденозина.

Начинает действовать быстрее – ч/з 1 час, макс. – 2-8 час, длительность 2-3 дня; не пролекарство.

Побочные эффекты: геморрагия, гиперурикемия, диспепсия, гипотензия, одышка.



Дипиридамо́л, Пентоксифи́ллин (Трентал)

- **Блокируют ф.ФДЭ тромбоцитов** → повышают цАМФ → снижают Ca^{++} , *снижают двигательную активность тромбоцитов, ↓ их способность к спонтанной и активизированной агрегации*
- **Блокируют ф. ФДЭ в сосудистой стенке** → расширяют сосуды, в том числе коронарные (**Дипиридамо́л**), улучшают реологию крови -
- ↑ эластичность эритроцитов, ↓ *вязкость крови*, улучшают микроциркуляцию.
- **Дипиридамо́л** блокирует *ф.аденозиндезаминазу*, замедляют разрушение **аденозина**

Дипиридамо́л, Трента́л



Показания:

- Нарушение мозгового и периферического кровообращения,
- Нарушение кровотока в сетчатке, плаценте,
- ИБС

Побочные эффекты:

Кровотечения,
Синдром «обкрадывания»
(Дипиридамо́л)
Покраснение лица,
головокружение, ↑ЧСС, ↓АД
бессонница (Трента́л)



Абциксимаб

Абциксимаб - блокатор Гликопротеиновых ГП 2b/3a рецепторов – препарат моноклональных АНТИТЕЛ к ГП
Вводят в/в капельно при ИМ (**↓ смертность на 35%, ↓ частоту ИМ на 50%**), операциях на сосудах и др.

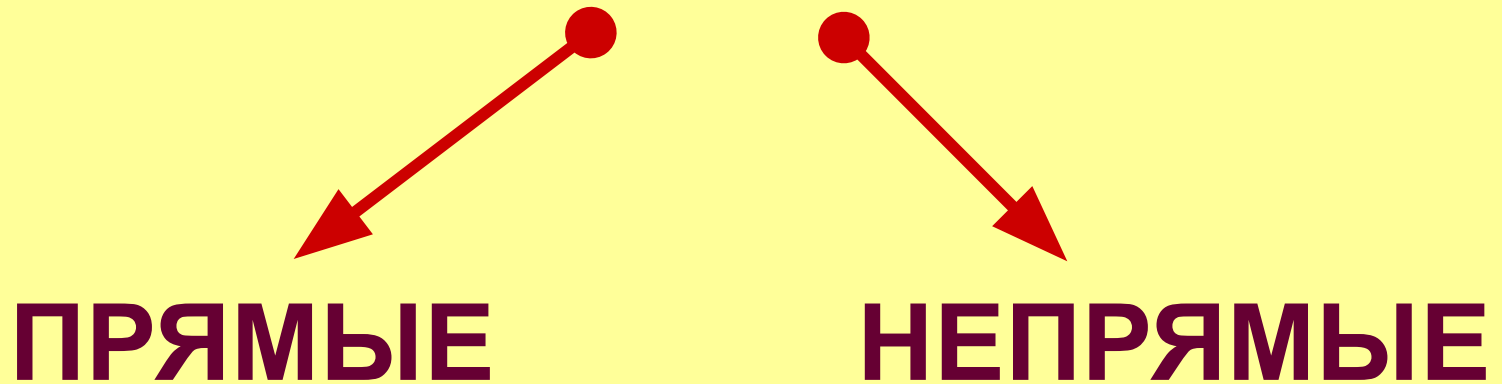
Побочные эффекты: кровотечения, ↓ АД, брадикардия, тромбоцитопения

- ◎ Заменители: **тирофибан** – непептидный блокатор ГП 2b/3a рец-в



АНТИКОАГУЛЯНТЫ

- ЛП, ↓ образование фибрина



Антикоагулянты

Прямые	Непрямые
Блокируют факторы свертывания в крови	Нарушают синтез факторов свертывания в печени
Действуют <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i>	Действуют только <i>in vivo</i>
Действуют быстро	Действуют через 1-2 дня
Подходят для экстренной терапии (гепарины)	Применяются только для профилактики тромбозов

Антикоагулянты прямого действия

1. Зависимые от антитромбина III:

- а) гепарин обычный нефракционированный
- б) низкомолекулярные гепарины:
 - Эноксапарин (клексан), Дальтепарин (фрагмин)
 - Надропарин (фраксипарин)
- в) Гепариноиды: Сулодексид – в/в, в/м, внутрь

2. Независимые от антитромбина III:

- а) Оральные: Ривароксабан (Ксарелто)
Апиксабан (Эликвис) Дабигатран этиксилат (Прадакса)

Гепарин

Гепарин (эндогенный, экзогенный) – *мукополисахарид* разной молекулярной массы от 2,5 до 20 тыс.дальтон, каждая молекула содержит **анион SO_3^-** , придающий «-» заряд

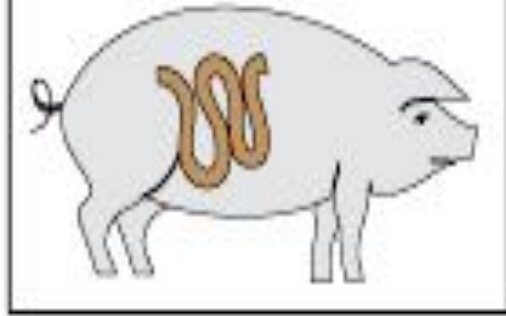
Препараты гепарина естественные (из тканей животных, дозирование **ЕД**, путь введения в организм **парентеральный**):

- **Нефракционный Гепарин натрий (НФГ)**-в/в, п/к, в/м, местно (Лиотон – гель наружно, ректальные суппоз.)

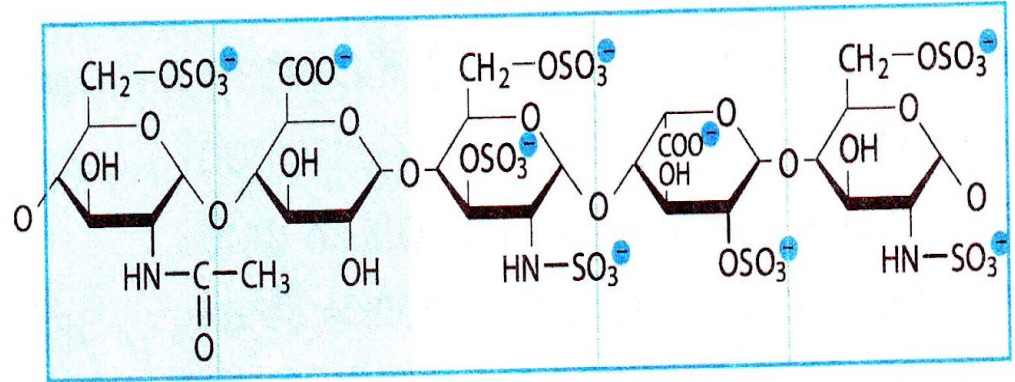
- **Фракционированные низкомолекулярные гепарины (НМГ)** - молекулярной массы до 7 тыс. дальтон – п/к

Гепарин – полисахарид – из остатков глюкозамина и

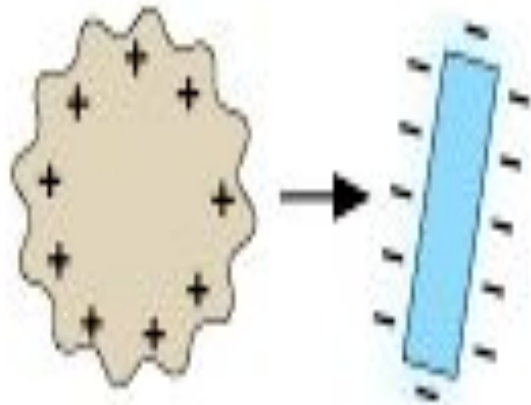
глюкуроновой к-ты



Тучная
клетка



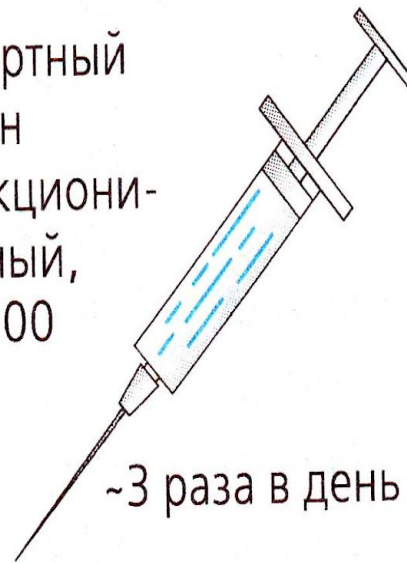
Пентасахаридное мономерное звено



Антидот-
протамин
сульфат

Гепарин

Стандартный
гепарин
нефракциони-
рованный,
 $M \approx 15000$



~3 раза в день п/к

Низкомолекуляр-
ный гепарин
фракциони-
рованный,
 $M \approx 5000$



~1 раз в день п/к

Противосвертывающее действие гепарина

- ❑ **Антиагрегантное** : фиксируется на гепариновых» рецепторах тромбоцитов и сосудистой стенки, заряжает их «-», в результате тромбоциты отталкиваются друг от друга – снижается агрегация и адгезия
- ❑ **Антикоагулянтное:** связывается с «+» заряженным участком **антитромбина 3** (кофактор АТ-3), повышая его активность, **тем самым:**
 - ❑ *Препятствует активации 10-12 профакторов , предотвращая переход протромбина в тромбин*
 - ❑ *Инактивирует тромбин, переводя его в неактивный метатромбин → выключает 3 стадию- переход фибриногена в фибрин*
- ❑ **Фибринолитическое** - *ускоряет переход профибринолизина в фибринолизин*

Непрямая ингибиция тромбина
Гепарин/антитромбин/тромбиновый
комплекс

Антитромбин

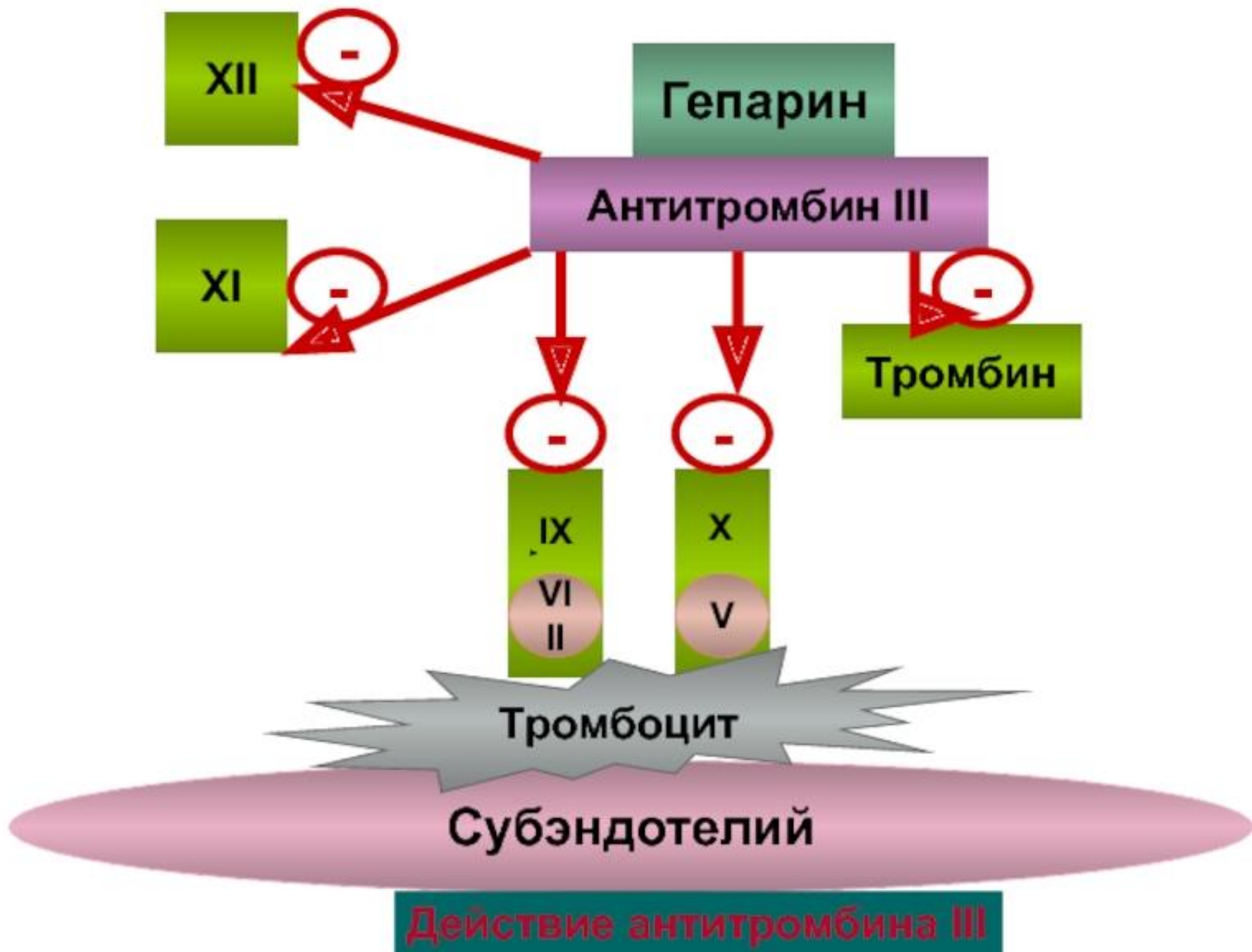
Тромбин

Гепарин



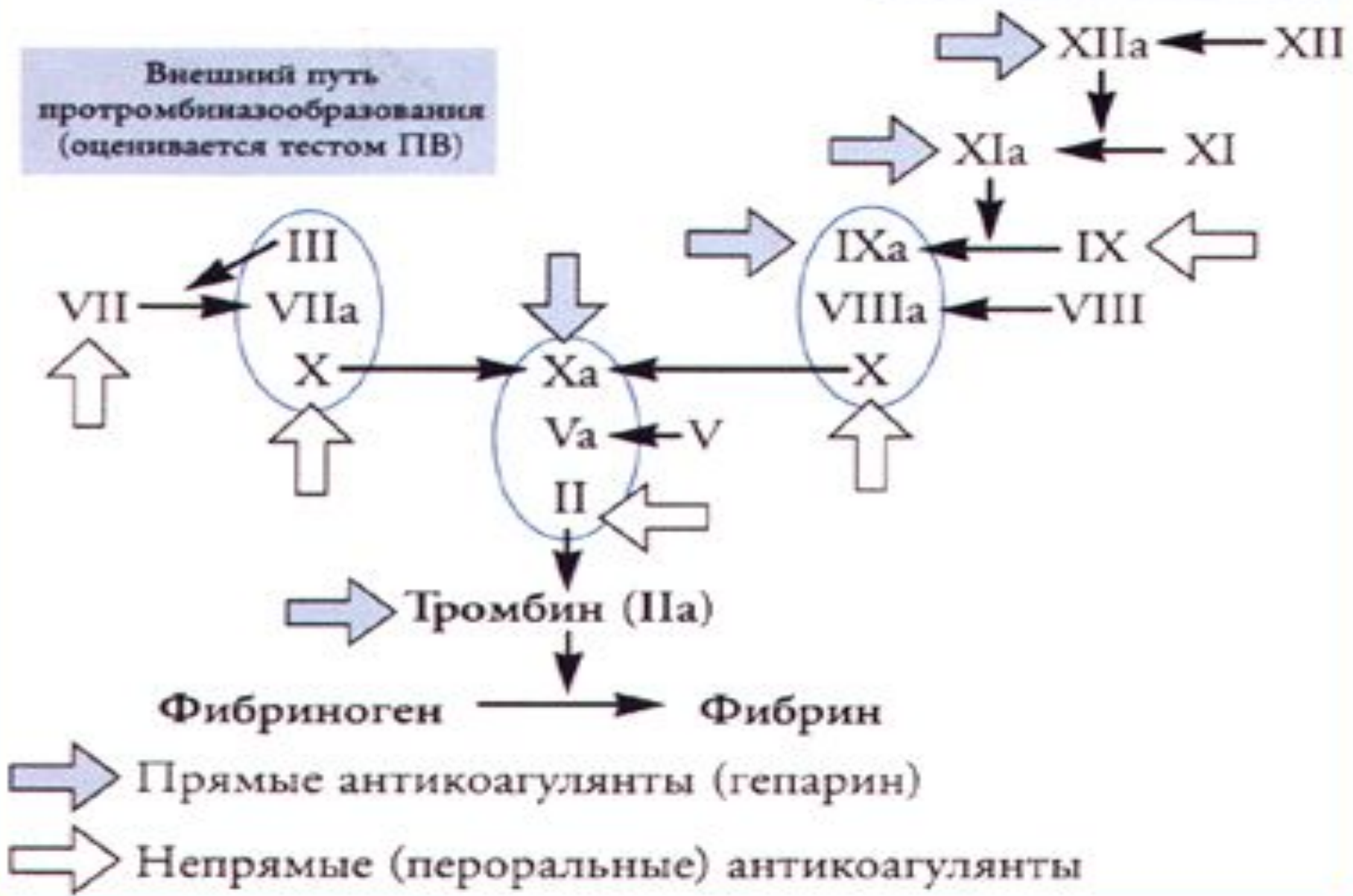
Непрямая ингибиция тромбина

В качестве не прямых ингибиторов тромбина используются другие белки, снижающие активацию тромбина. Гепарин, например, потенцирует активность антитромбина III, естественного плазменного ингибитора тромбина.



Внутренний путь протромбиназообразования (оценивается тестом АЧТВ)

Внешний путь протромбиназообразования (оценивается тестом ПВ)



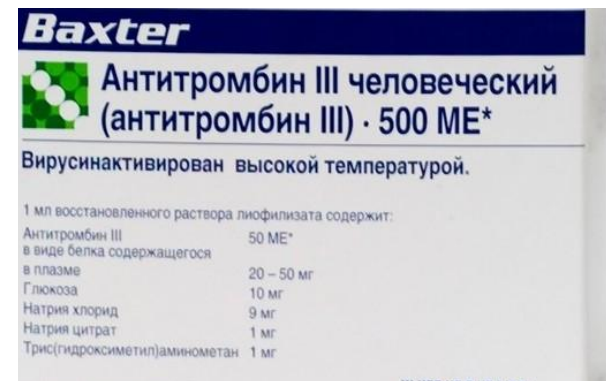
Эффекты гепарина (продолжение)

- ▣ **Снижает сосудистую проницаемость** (↓ активности ф. гиалуронидазы)
- ▣ Действует противовоспалительно
- ▣ **Улучшает реологические показатели крови**
- ▣ **Оказывает гиполипидемическое и антиатеросклеротическое действие**
(↓ содержание в крови холестерина и атерогенных липопротеидов (ЛПНП), препятствует отложению холестерина в стенке сосуда)
- ▣ **Действует противоаллергически** (↓ кооперацию Т и В лимфоцитов, ↓ включение иммунных ответов, связывает некоторые компоненты системы комплемента, удерживает гистамин в тучных клетках)

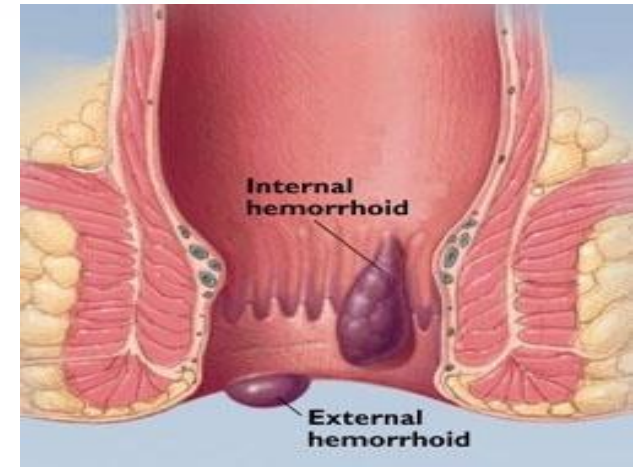
Показания для гепарина

- Инфаркт миокарда
- *Тромбозы, эмболии магистральных артерий, вен, сосудов мозга и глаза*
- **Операции** на сердце и кровеносных сосудах, в аппаратах искусственного кровообращения
- **ДВС синдром** (*массивная кровопотеря, новорожденные с дыхательной недостаточностью, уремией, тяжелыми гастроэнтеритами*)
- В комплексной терапии о.и хр. гломерулонефритов, реже-бронхиальной астмы, коллагенозов
- **Местно** при тромбофлебитах, варикозной болезни, гематомах, отморожениях

**Антикоагулянтный эффект ↓
при низком содержании АТ-3;
есть ЛП антитромбина-3**



Лекарственные формы гепарина



Побочные эффекты Гепарина

- Геморрагический синдром
- Тромбоцитопения
- Синдром отмены (рикошетный тромбоз)
- Аллергии
- Остеопороз (результат активации паратгормона)
- **ТАКТИКА** отмены ГЕПАРИНА – ПОСТПЕНННОЕ ↓ ДОЗЫ БЕЗ УВЕЛИЧЕНИЯ ИНТЕРВАЛОВ ВВЕДЕНИЯ ИЛИ ПОД «ПРИКРЫТИЕМ» НЕПРЯМЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

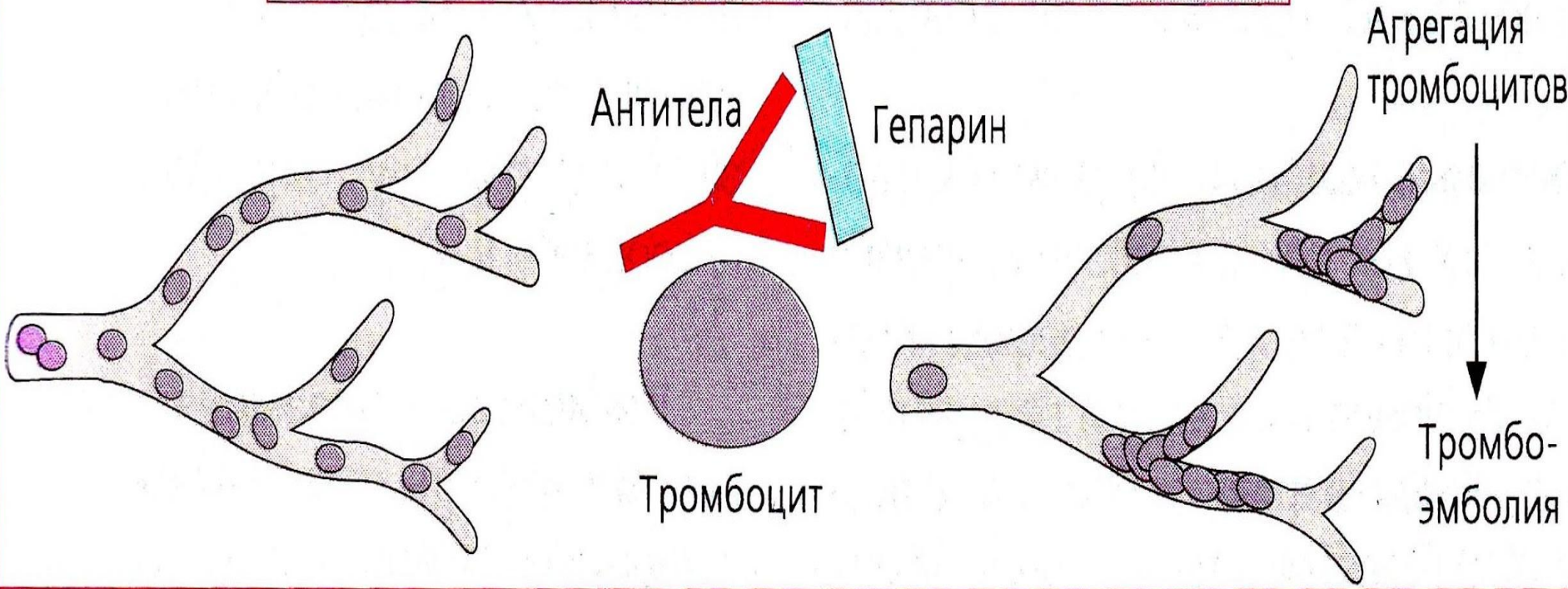
✓ **Контроль эффективности и безопасности гепаринотерапии –**

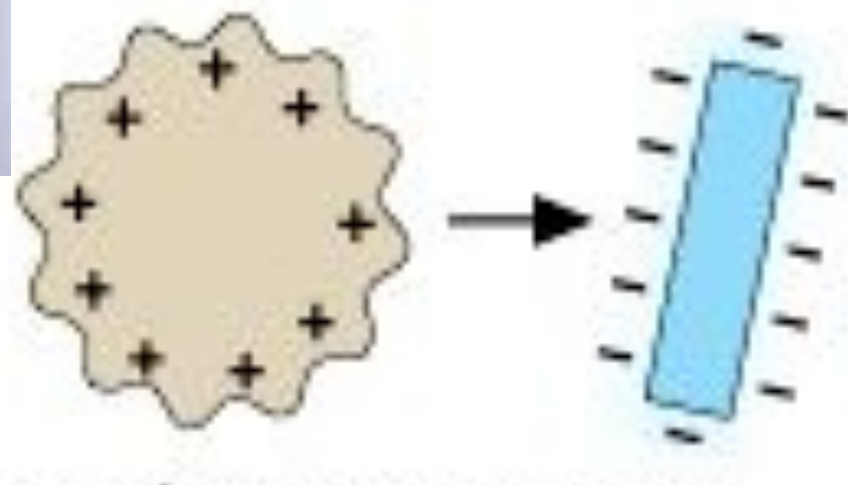
АЧТВ - активированное частичное

тромбопластиновое время (35-45сек)

время свертывания крови (*не >25 мин*)

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения типа II





Антидот-
протамин
сульфат

Гепарин

Низкомолекулярные гепарины



Гепариноиды

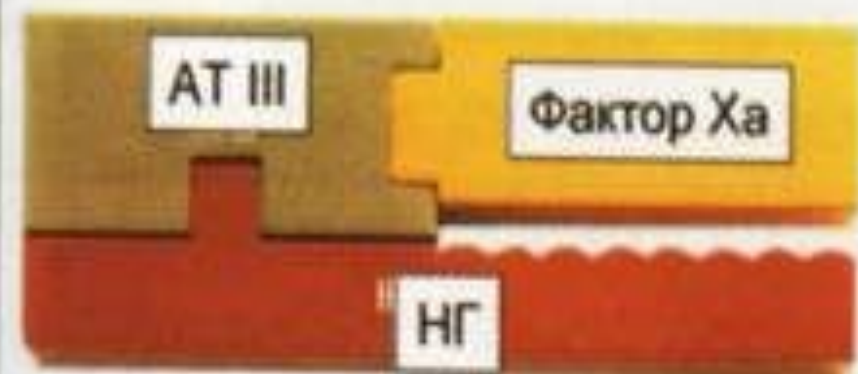


НГ

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
анти тромботический эффект



Сравнение гепаринов

Характеристики	НФГ	НМГ
Молекулярный вес, тыс. Дальтон	5 - 20	до 5-7
Биодоступность п/к, %	20-30	90
Блокада факторов коагуляции	2, 10, 9, 11, 12	10
Блокада агрегации	+	+
Длительность действия	В/в 5 час, п/к 12 час	п/к 12 час
Риск кровотечений	+++	+

Пероральные прямые антикоагулянты

ЛС	Прямая блокада факторов
Ривароксабан (Ксарелто)	X
Апиксабан (Эликвис)	
Дабигатран этиксилат (Прадакса)	II

Основные характеристики ривароксабана

Характеристики	Ривароксабан
Место приложения	Х а фактор
Доза	20 мг - 15 мг
Кратность	Один раз в день
Стах	2-4 часа
Т 1/2	5-9 часов у молодых, 11-13 - у пожилых
Взаимодействия	CYP3A4, 2J2, Р-гликопротеин
Почечная элиминация	33% прямая почечная экскреция, 2\3 поровну печенью и почками

Фондапаринукс (Арикстра) –

синтетический
пентасахарид.

В комплексе с

антитромбином 3

блокирует фактор **Xa.**

При **п/к** введении

биодоступность 100%,

T_{1/2}-15 час, длительность

действия 24 часа

Показания: ОИМ, ТЭЛА



Лекарственные препараты, используемые для антикоагулянтной терапии

Оральные

Парентеральные

АВК ингибируют синтез II, VII, IX, X факторов коагуляции в печени

Ривароксабан

Апиксабан

Эдоксабан

Дабигатран

прямой ингибитор тромбина



Натрия

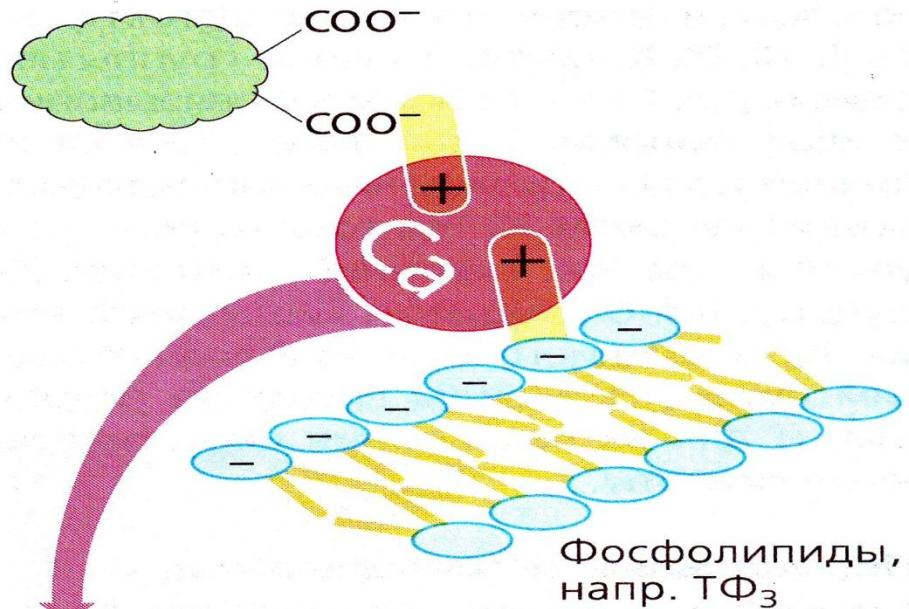
гидроцитрат в крови взаимодействует с Ca^{2+} с образованием недиссоциируемого Ca цитрата \rightarrow \downarrow содержание в крови Ca^{2+} , \downarrow свертывание крови

Показание –

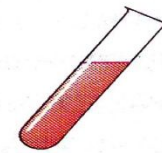
депонирование донорской кров

– Б. Ингибирование свертывания путем связывания Ca^{2+}

Фактор свертывания



Образование комплексов Ca^{2+}
Цитрат
ЭДТА
Оксалат

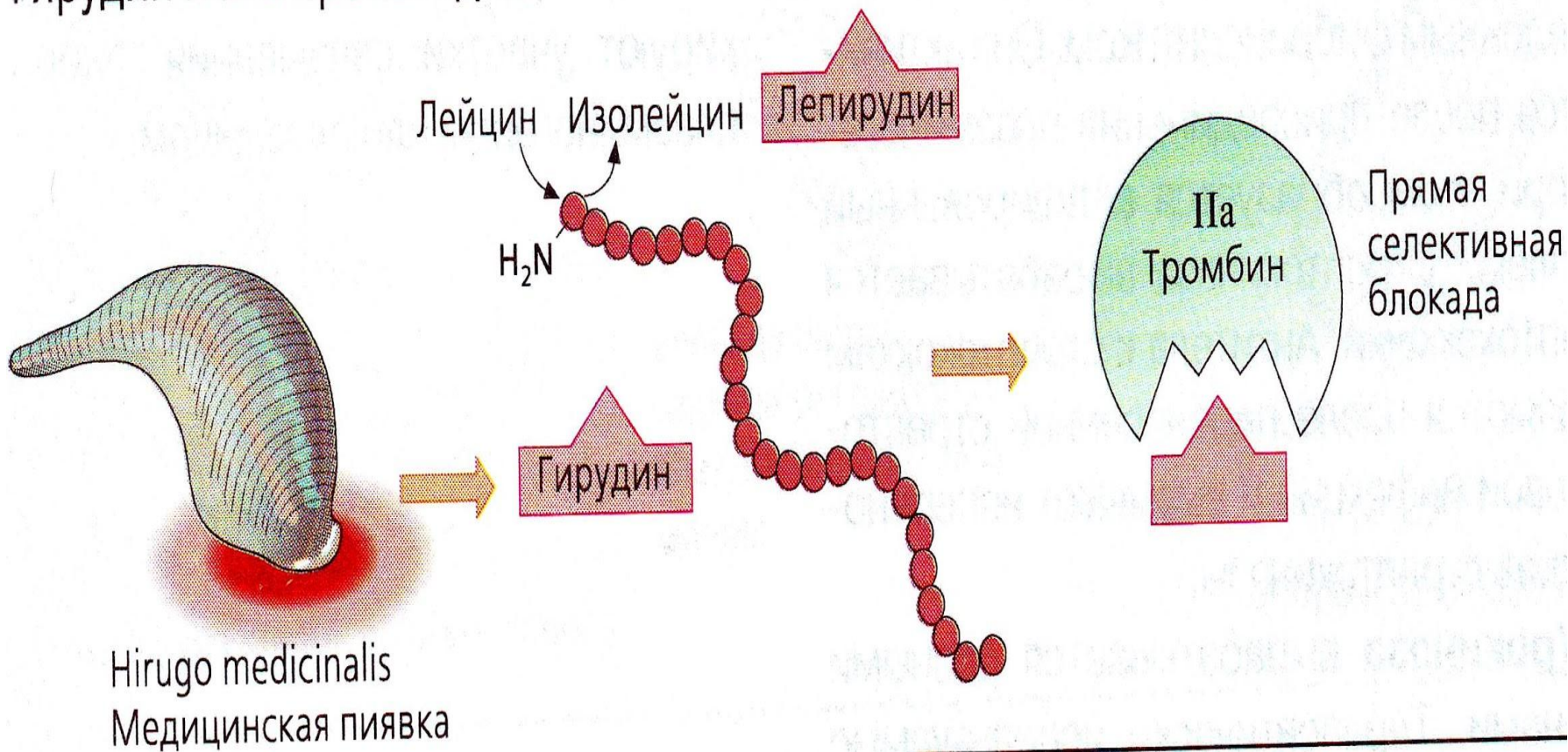


Только in vitro

Гирудин

Вырабатывается слюнными железами пиявки, в крови блокирует **тромбин (IIa)**, нарушая 3 фазу образования фибринового тромба



Гирудин и его производные



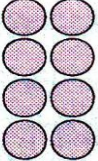
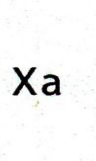
Блокада каскада свертывания крови in vivo

XII  →  XIIIa

XI  →  XIa

IX  →  IXa

VIII + Ca²⁺ + ФЛ

X  →  Xa

V + Ca²⁺ + ФЛ

Протромбин II 

VIIa  ←  VII

Ca²⁺ + ФЛ (фосфолипиды)

Ингибируется также низкомолекулярным гепарином и фондапаринуксом

IIa Тромбин 

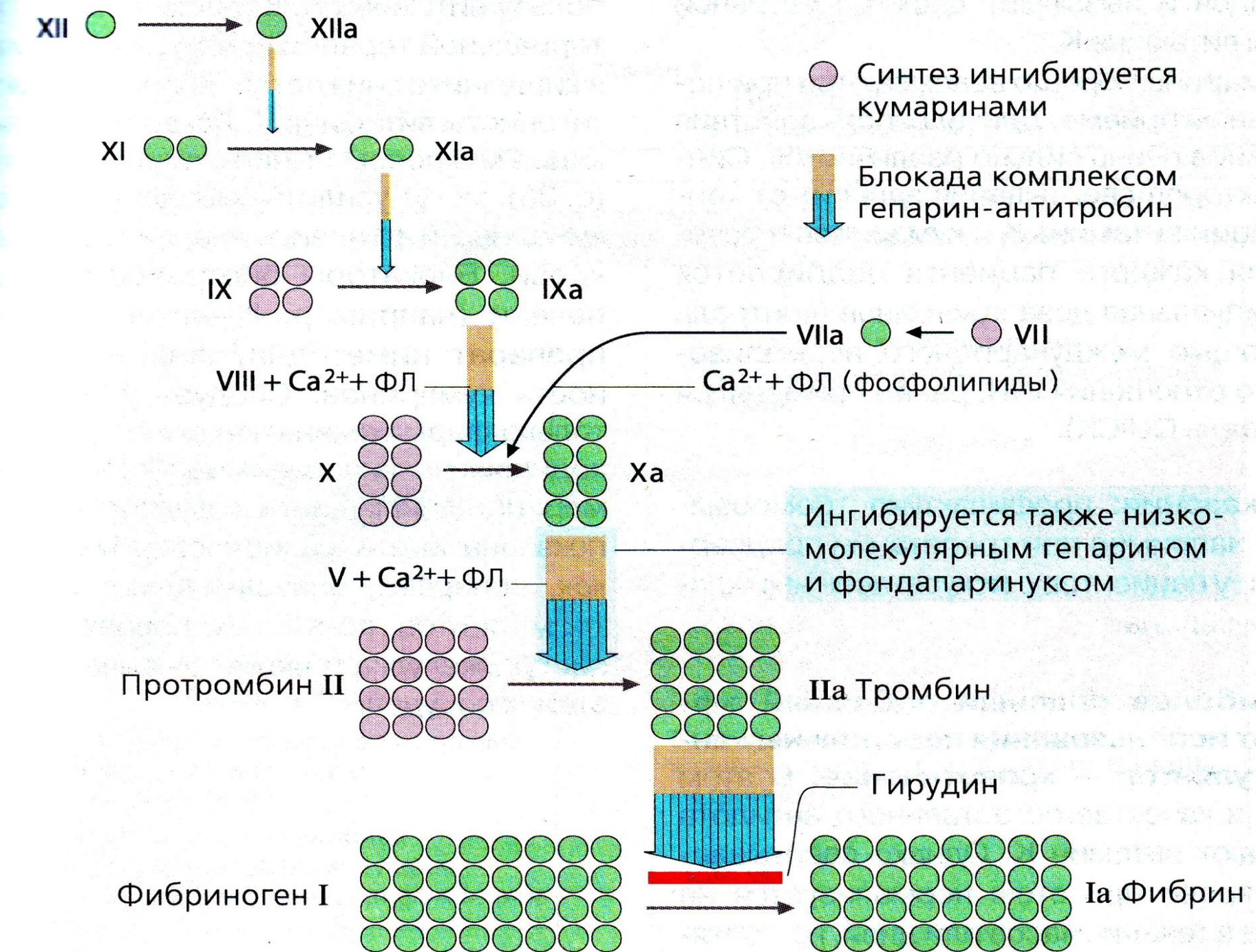
Фибриноген I 

Гирудин

Ia Фибрин 

 Синтез ингибируется кумаринами

 Блокада комплексом гепарин-антитромбин



Непрямые антикоагулянты

- **Производные кумарина:**
 - **Варфарин**
 - Этилбискумацетат (**Неодикумарин**)
 - **Аценокумарол (Синкумар)**
- **Производные индандиона:**
 - **Фениндион (Фенилин)**
 - Омефен

История Варфарина

1924 г. - штат Дакота (США) - выявлен случай геморрагического заболевания коров после употребления сладкого клевера

1939 г. - выделен агент, идентифицированный как дикумарол

1948 г. - синтезирован более мощный препарат - варфарин

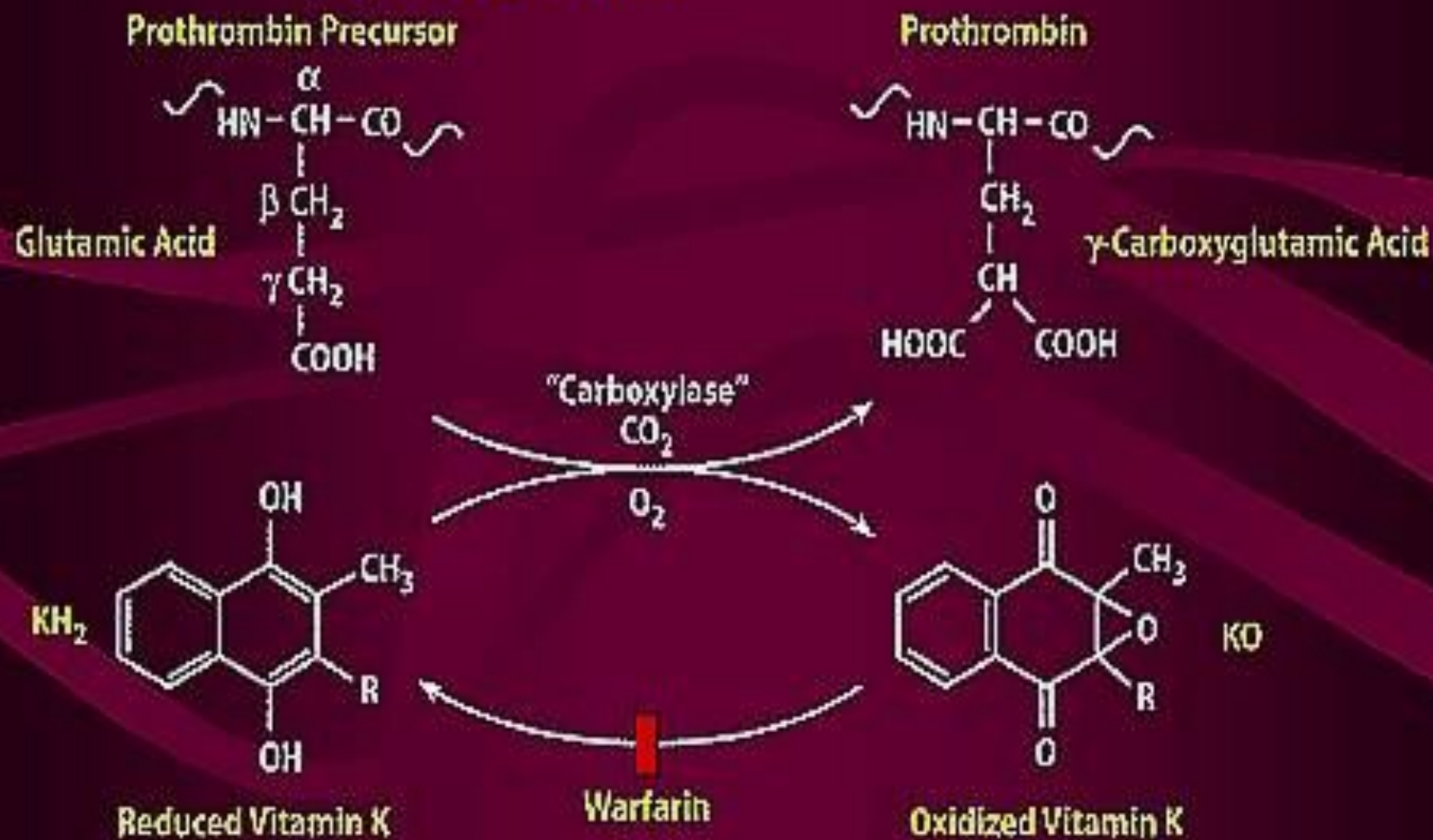
С 1950-х годов - непрямые антикоагулянты стали играть главную роль в профилактике тромбозов

Непрямые антикоагулянты

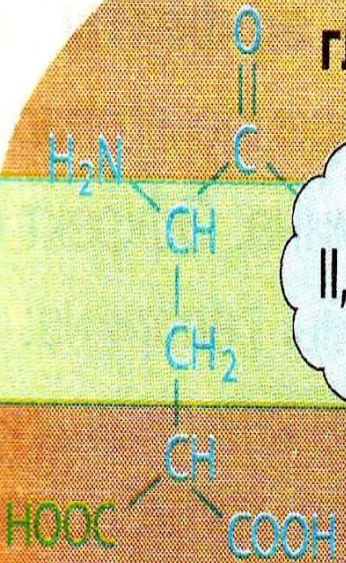
Механизм действия:

- Имеют структурное сходство с витамином К
- В печени **конкурируют с витамином К за фермент эпоксидредуктазу**, *препятствуют восстановлению K1-оксида в активный витамин К, тем самым:*
- **Препятствует участию витамина К в синтезе профакторов свёртывания: 2, 7, 9, 10**
 - ↓ *опасность образования фибринового тромба*
- **Показания: фибриляция предсердий (мерцательная аритмия), ИБС**
- **Помощь при передозировке : Менадион (Викасол),
витамины С и Р**

Варфарин. Механизм действия



Карбоксилирование остатков глутаминовой кислоты

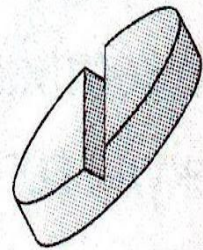
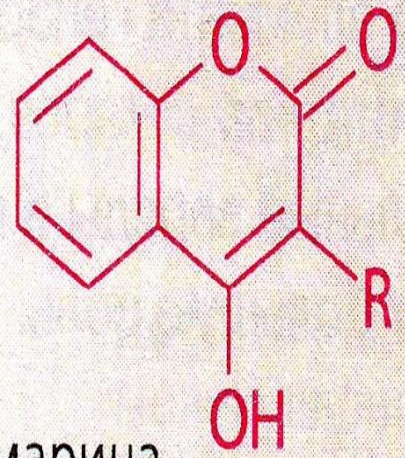
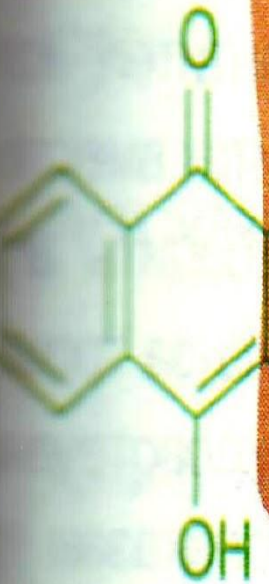


II, VII, IX, X

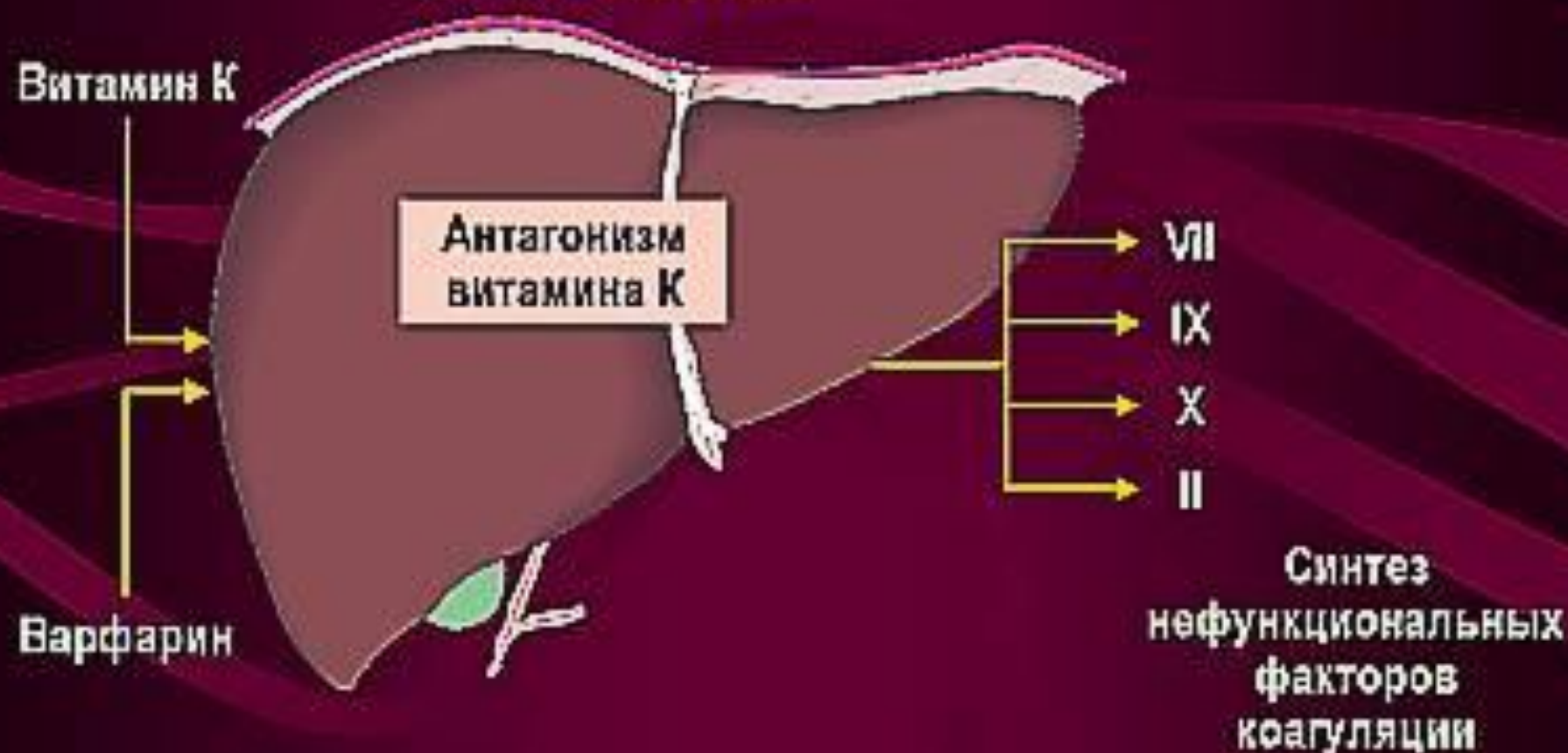
Эпоксипроизводные
витамина К

Витамин К

Производные
4-гидроксикумарина



Варфарин. Механизм действия



Непрямые антикоагулянты

- ✓ Эффективны при введении ч/з рот
- ✓ Имеют большой латентный период (12-24 часа);
- ✓ Действуют длительно, **кумуляруют**, после отмены эффект сохраняется 2-3 дня;



Непрямые антикоагулянты

Средство	Латентный период, часы	Длительность действия после отмены, часы	T_{1/2} элиминации, часы
Варфарин	12 – 72	36 – 72	42
Неодикумарин	12 – 24	24 – 48	2
Синкумар	24 – 48	48 – 72	9
Фенилин	8 - 10	24 - 72	10

ПРИ ПРИМЕНЕНИИ НЕПРЯМЫХ
АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРОВЕРЯЮТ
ПРОТРОМБИНОВОЕ ВРЕМЯ (ПВ),
ПРОТРОМБИНОВЫЙ ИНДЕКС (ПТИ: N 70-100%;
для профил. тромбоза 25-45%)

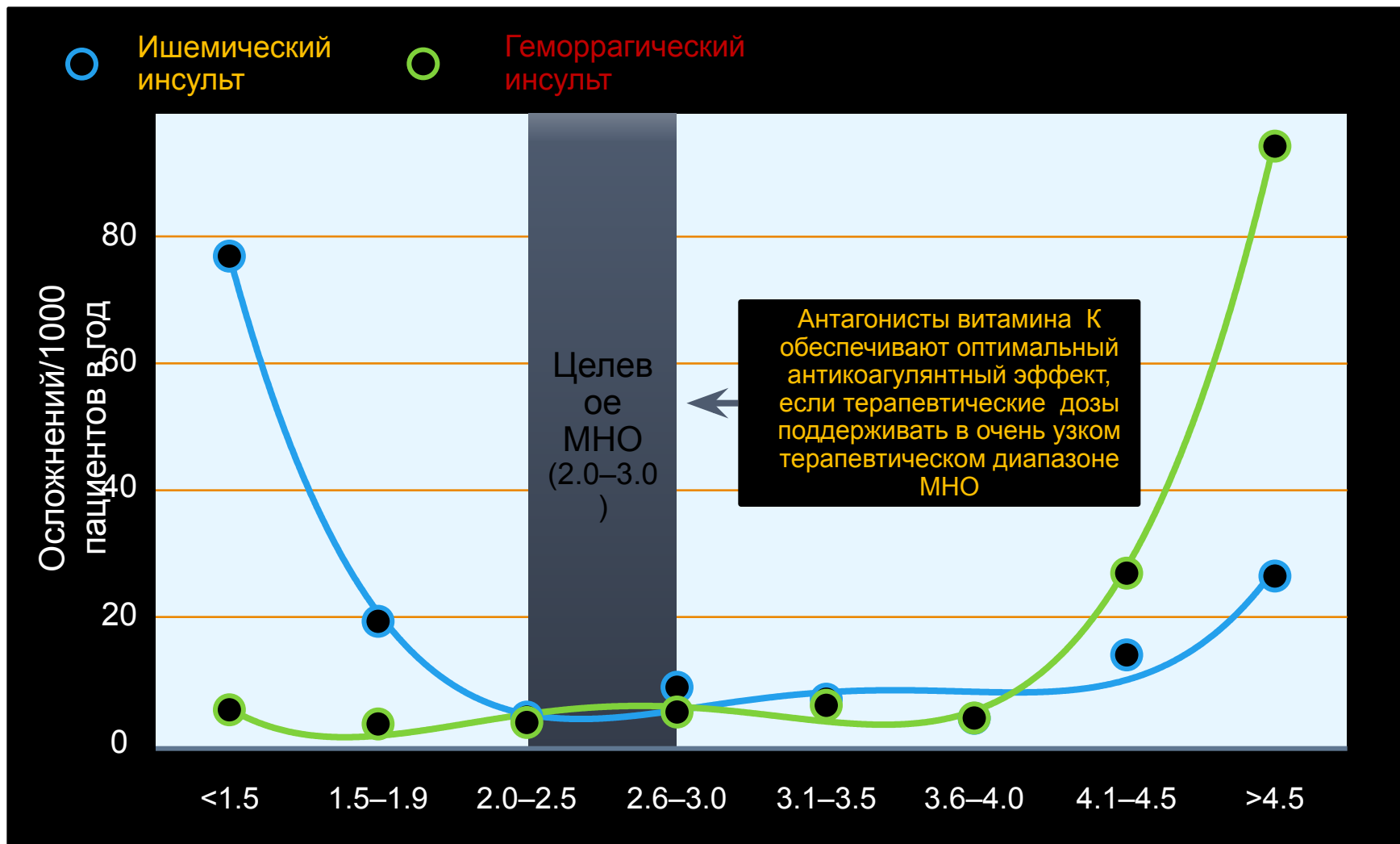
**МНО (международное нормализованное
отношение) = $\frac{ПВ \text{ б-го}}{ПВ \text{ донора}}$**

N = 1; для профилактики тромбоза = 2 – 3

Кровоизлияния
на фоне
применения
непрямых
антикоагулянтов



Узкий терапевтический диапазон антагонистов витамина К



МНО = международное нормализованное отношение; АВК = антагонист витамина К.
Hylek EM, et al. *N Eng J Med* 2003;349:1019-1026.

Опасность тромбоза

Оптимальное состояние

Опасность кровотечения

Повышенное потребление
витамина К с пищей

Усиление

Действие
витамина К

Ослабление

Блокада всасывания кумарина с помощью адсорбентов, напр. антацидов, активированного угля

Усиление метаболизма кумарина в печени: ферментативная индукция, напр., прием карбамазепина, рифампицина

Повреждение антибиотиками бактериальной флоры, продуцирующей витамин К

Ослабление

Действие
гидроксикумарина

Усиление

Блокада метаболизма кумарина в печени, напр., с помощью циметидина, метронидазола