

АО «Медицинский Университет Астана»

ПРЕЗЕНТАЦИЯ


НА ТЕМУ:

Классификация аннтиагрегантов, показания и противопоказания к назначению антиагрегантов, побочные эффекты. Современные подходы к проведению фибринолитической терапии.

Подготовила: Ткачук Л.В 777 ВБ

Антиагреганты - ЛС, воздействующие на плазменные факторы свертывания крови и в конечном итоге противодействующие влиянию тромбина на фибрин. Антикоагулянты препятствуют тромбообразованию; при этом образовавшийся тромб может подвергнуться обратному развитию за счет активации обратного фибринолиза.



- 
- Антиагреганты ингибируют агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, уменьшают их способность к склеиванию и прилипанию (адгезии) к эндотелию кровеносных сосудов. Снижая поверхностное натяжение мембран эритроцитов, они облегчают их деформирование при прохождении через капилляры и улучшают текучесть крови. Антиагреганты способны не только предупреждать агрегацию, но и вызывать дезагрегацию уже агрегированных кровяных пластинок.
 - Применяют их для предупреждения образования послеоперационных тромбов, при тромбофлебитах, тромбозах сосудов сетчатки, нарушениях мозгового кровообращения и др., а также для предупреждения тромбоэмболических осложнений при ишемической болезни сердца и инфаркте миокарда.

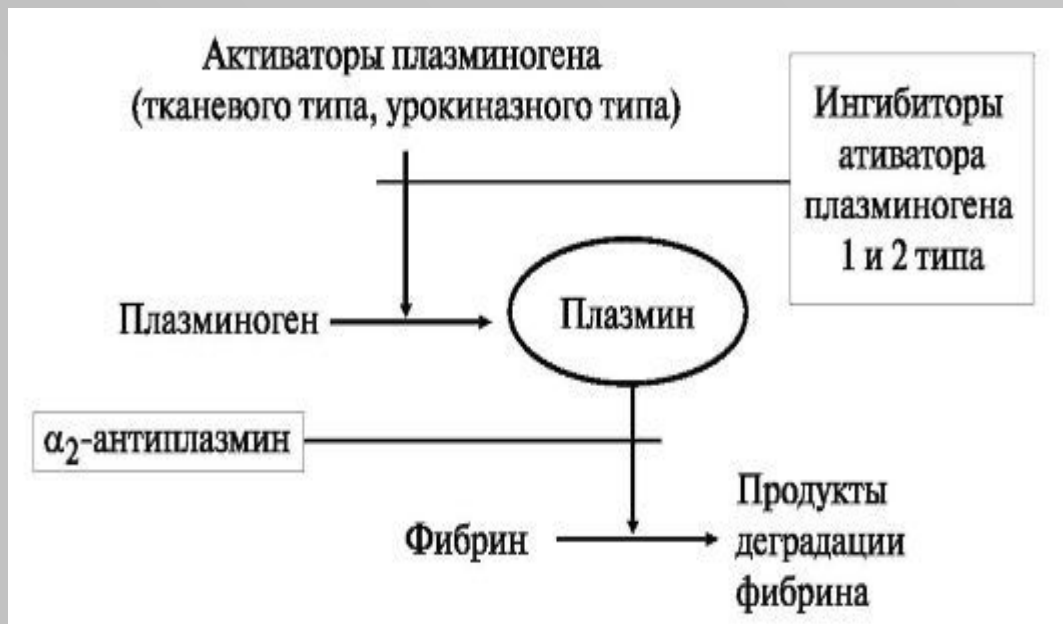
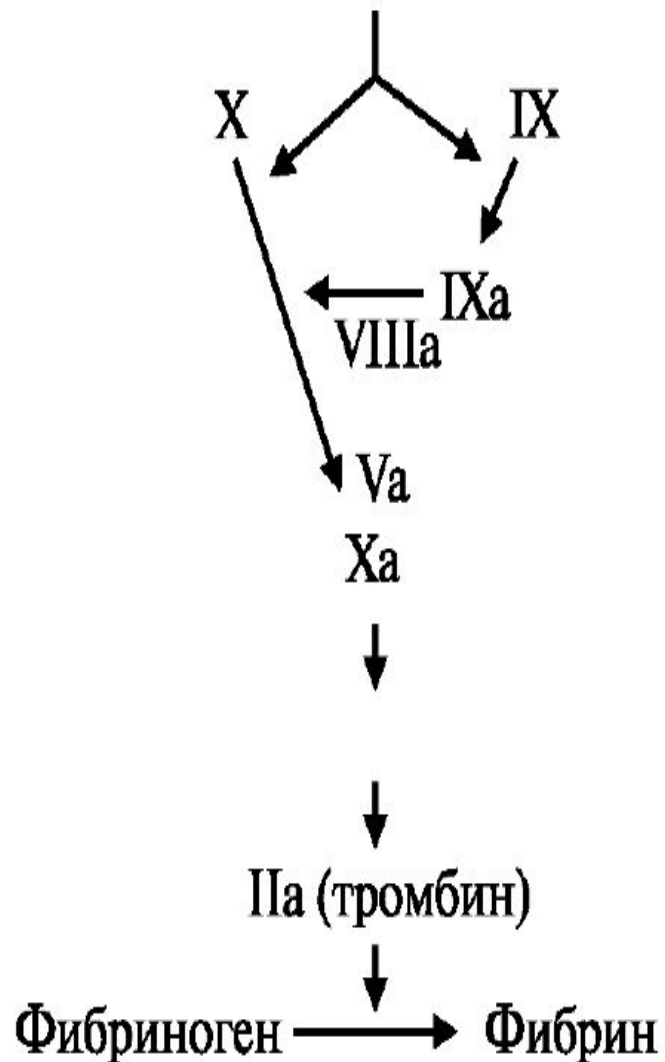


СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ И ПРОТИВОСВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМ КРОВИ

- В процессах тромбообразования участвует система свертывания крови, тромбоциты и развитие эндогенного фибринолиза.
- Факторы свертывания крови (ФСК) - белки, участвующие в осуществлении последовательности биохимических реакций, приводящих к образованию фибрина, составляющего основу тромба.
- Ключевую роль в нем отводят двум ФСК: активированному ФСК X (Xa) и активированному ФСК II (IIa), или тромбину. Тромбин - многофункциональная молекула, которая участвует в превращении фибриногена в фибрин, по механизму обратной связи регулирует интенсивность тромбообразования, влияет на выраженность процессов фибринолиза и вызывает активацию тромбоцитов. Практически важно, что процесс свертывания крови носит «лавинообразный» характер. Так, одна молекула ФСК Xa способствует образованию нескольких десятков молекул тромбина. Поэтому нейтрализация ФСК на более ранних этапах каскада коагуляции может эффективнее противодействовать образованию фибрина.

- В организме существуют возможности противодействия процессу свертывания крови. Среди них - выделение клетками эндотелия простациклина и оксида азота, наличие в плазме крови антитромбина III, ингибитора пути тканевого фактора, а также система протеинов C, S и тромбомодулина. Образующийся фибрин может разрушаться сериновой протеазой плазмином - ключевым ферментом эндогенной системы фибринолиза. Плазмин образуется из циркулирующего в крови плазминогена под влиянием активаторов плазминогена, которые выделяются клетками эндотелия. Этим процессам противодействуют ингибиторы активатора плазминогена и а₂-антиплазмин.

Тканевой фактор/VIIa




■ Классификация

- 1. Антикоагулянты прямого действия: нефракционированный гепарин, препараты низкомолекулярного гепарина (далтепарин натрия, надропарин кальция, эноксапарин натрия), фондапаринукс натрия и ингибиторы тромбина прямого действия (в Российской Федерации не зарегистрированы).
- 2. Антикоагулянты непрямого действия. В зависимости от химической структуры выделяют производные монокумарина (варфарин, аценокумарол), производные индандиона (фениндион) и производные дикумарина (этил бискумацетат).
- 3. Антиагреганты: ацетилсалициловая кислота, производные тиенопиридина (клопидогрел, тиклопидин), дипиридамол, блокаторы гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов (абциксимаб, тирофибан, эптифибатид).
- 4. Фибринолитики. По механизму действия выделяют не прямой активатор плазминогена стрептокиназу, рекомбинантный тканевой (прямой) активатор плазминогена алтеплазу и ее производные, полученные с помощью генной инженерии (тенектеплаза), а также рекомбинантный предшественник прямого активатора плазминогена урокиназного типа (проурокиназа). В зависимости от избирательности в отношении фибрина фибринолитики разделяют на не фибрин-специфичные (стрептокиназа) и относительно фибринспецифичные препараты (алтеплаза, тенектеплаза, проурокиназа рекомбинантная).

- **Механизм действия и фармакодинамика**

Антикоагулянты препятствуют тромбообразованию за счет воздействия на ФСК в плазме крови, что в конечном итоге приводит к уменьшению числа активно функционирующих молекул тромбина и подавлению образования фибрина.

- 1. Антикоагулянты прямого действия. Антикоагулянты прямого действия нейтрализуют ФСК в плазме крови.
- **Нефракционированный гепарин.** Он представляется собой смесь сульфатированных полисахаридов (гликозамингликанов) разной молекулярной массы (от 3000 до 30000 Дальтон, в среднем около 15000 Дальтон). Около трети полисахаридов, входящих в состав нефракционированного гепарина, могут связываться с антитромбином III. В результате многократно увеличивается способность антитромбина III образовывать соединение с рядом активированных ФСК (IIa, IIIa, Xa, XIa и XIIa). Для инактивации ФСК Xa достаточно связи с антитромбином III участка молекулы гепарина, содержащего последовательность из 5 моносахаридов (пентасахарид). Для инактивации тромбина требуется образование связи молекулы гепарина как с антитромбином III, так и с тромбином при участии еще как минимум 13 моносахаридов. Соответственно молекулы, содержащие менее 18 моносахаридов, не
- способны катализировать инактивацию тромбина. Почти все полисахариды в составе нефракционированного гепарина содержат как минимум 18 моносахаридов, и соотношение активности против фактора Xa к активности против фактора IIa у нефракционированного гепарина составляет 1:1.



Нефракционированный гепарин оказывает также ряд других эффектов:

- • стимулирует высвобождение ингибитора пути тканевого фактора;
- • инактивирует фактор фон Виллебранда;
- • угнетает формирование остеобластов и стимулирует остеокласты, что лежит в основе развития остеопороза;
- • связывается с тромбоцитами и тромбоцитарным фактором 4, что лежит в основе развития иммунной тромбоцитопении;
- • стимулирует высвобождение липопротеинлипазы и может оказывать гипотриглицеридемическое действие;
- • может увеличить проницаемость сосудистой стенки.

- 2. Антикоагулянты непрямого действия угнетают ферменты, преобразующие витамин К в его эпоксидную форму, необходимую для карбоксилирования ряда ФСК, образующихся в печени (протромбин, VII, IX и X). В результате синтезируются частично декарбоксилированные протеины со сниженной коагуляционной активностью. Одновременно нарушается синтез протеинов С и S, обладающих антикоагулянтными свойствами. Среди лекарственных средств, воздействующих на процессы свертывания крови и доступных на практике, это пока единственные препараты для приема внутрь. Поэтому антикоагулянты непрямого действия называют ингибиторами синтеза факторов свертывания крови, зависящих от витамина К, а также антикоагулянтами для приема внутрь.
- Быстрота наступления эффекта зависит не только от влияния антикоагулянтов непрямого действия, но и от времени сохранения в плазме крови образовавшихся ранее полноценных ФСК (табл. 15.3). $T_{1/2}$ ФСК VII, IX и X составляет 6-24 ч, протромбина 60-72 ч. Антитромботический эффект препаратов этой группы связывают в первую очередь с уменьшением содержания в крови протромбина. С учетом $T_{1/2}$ данного ФСК полный эффект антикоагулянтов непрямого действия ожидается не ранее, чем через 4 суток от начала подбора дозы. $T_{1/2}$ протеина С составляет около 8 ч. Поэтому выраженное снижение его содержания в крови может возникнуть до проявления достаточного антитромботического эффекта антикоагулянтов непрямого действия. В результате в начале лечения у некоторых больных возможно возникновение тромботических осложнений.



- Классификация:
- 1. Ингибиторы метаболизма арахидоновой кислоты (ацетилсалициловая кислота, индобуфен, трифлузал)
- 2. Препараты увеличивающие содержание циклического аденазинмонофосфата в тромбоцитах (дипиридамол, трифлузал)
- 3. Блокаторы аденозиндифосфат-рецепторов (тиклопидин, клопидогрел)
- 4. антагонисты гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов (ламифибан, фрамон)

Таблица 1. Этапы клеточной (сосудисто–тромбоцитарной) коагуляции

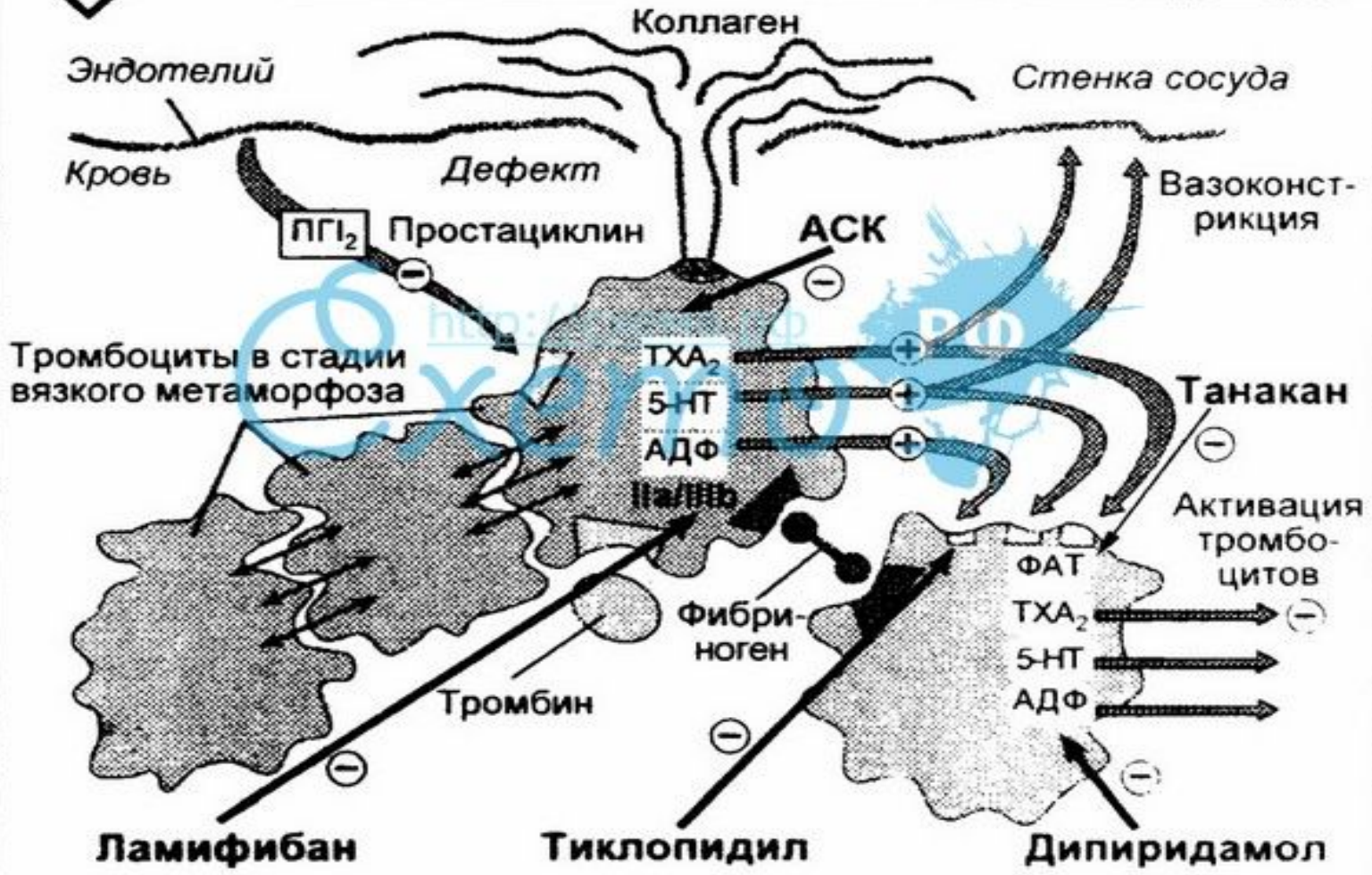
Этапы	Процессы
Адгезия	Тромбоциты прилипают к обнаженному (вследствие повреждения эндотелия) субэндотелиальному слою артерий. Процесс адгезии осуществляется благодаря наличию специфических гликопротеидных комплексов – рецепторов GP Ib – в мембране тромбоцита
Активация тромбоцитов и высвобождение активных биологических веществ	Секреция тромбоцитами и сосудистой стенкой активных веществ – индукторов агрегации тромбоцитов: аденозиндифосфата (АДФ), серотонина, фактора 4 тромбоцитов, тромбоцитарного фактора роста и др.
Агрегация	Построение тромбоцитарного агрегата, представляющего собой множество активированных тромбоцитов, соединенных между собой молекулами фибриногена и фиксированных к месту повреждения эндотелия посредством фактора Виллебранда

Таблица 2. Классификация антиагрегантов

Классы антиагрегантов	Препараты
1. Ингибиторы метаболизма арахидоновой кислоты	Неселективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ) – ацетилсалициловая кислота (АСК), индobufен, трифлузал
	Блокаторы тромбксана – пикотамид, ридогрел, вапипрост
2. Препараты, увеличивающие содержание циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в тромбоцитах	Ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) тромбоцитов – дипиридамоп, трифлузал
	Стимуляторы аденилатциклазы – илопрост
3. Блокаторы аденозиндифосфат(АДФ)–рецепторов	Тиенопиридины – тиклопидин, клопидогрел
4. Антагонисты IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов	Абциксимаб, эптифибатид, тирофибан, ламифибан, фрамон



АНТИАГРЕГАНТЫ





АНТИАГРЕГАНТЫ

Показания к назначению

- ◆ Профилактика возникновения тромбов
- ◆ Протезирование клапанов сердца, шунтирование сосудов
- ◆ ИБС, нарушения мозгового, периферического кровообращения, болезнь Рейно
- ◆ Для профилактики ДВС-синдрома при инфекционных токсикозах, септицемии (шок)
- ◆ Обезвоживание, гемодиализ

Нежелательные эффекты


- Кровотечения, тромбоцитопения
- Лейкопения, анемии, гемолиз эритроцитов
- Диспепсия, ulcerогенность, гепатиты (АСК, тиклопидин, пентоксифиллин)
- Покраснение лица, головокружение, головная боль, тахикардия
- Аллергия и др.



- **Ацетилсалициловая кислота**(аспирин) необратимо ингибирует (ковалентное ацетилирование) циклооксигеназу в тромбоцитах и эндотелии сосудов и таким образом нарушает образование тромбксана и простаглицлина.
- При использовании аспирина в малых дозах преобладает угнетающее влияние ацетилсалициловой кислоты на синтез тромбксана A_2 . Во-первых, при приеме внутрь ацетилсалициловая кислота начинает действовать на тромбоциты еще в системе воротной вены, до достижения системного эндотелия. Так как биодоступность ацетилсалициловой кислоты 70%, ее концентрация в крови воротной вены выше, чем в общем кровотоке.
- Во-вторых, тромбоциты — безъядерные клетки, в них отсутствует система ресинтеза циклооксигеназы. Ацетилсалициловая кислота необратимо ингибирует циклооксигеназу тромбоцитов и синтез тромбксана A_2 в тромбоцитах нарушается на все время их существования – 7-10 дней (можно было предположить, что ацетилсалициловая кислота будет действовать как антиагрегант 7—10 дней, но препарат действует 2 дня, так как через 2 дня образуется полный пул новых тромбоцитов). В то же время в эндотелии сосудов при необратимом ингибировании циклооксигеназы уже через несколько часов происходит синтез нового фермента.

Свойства \ Препараты	Ацетилсалициловая кислота*	Тиклопидин	Клопидогрел	Дипиридамол
Механизм действия	Необратимая модификация циклооксигеназы	Необратимая модификация рецептора к АДФ	Необратимая модификация рецептора к АДФ	Угнетение фосфолипазы и другие
Биодоступность	40–50%	>80%	>50%	27–66%
Связывание с белками	50–80%	98% (тиклопидин) 40–50% (метаболиты)	98% (клопидогрел) 94% (основной метаболит)	91–99%
T _{1/2}	15–20 мин	8–13 ч (однократный прием) 4–5 сут (после 2 недель регулярного приема)	8 ч (основной метаболит)	Около 10 ч
Метаболизм/активные метаболиты	Желудочно-кишечный тракт, кровь, печень/-	Печень/+	Печень/+	Печень/-
Элиминация	Почки	Почки (60%), кал (23%)	Почки (50%), кал (46%)	В основном желчь


- Полное ингибирование циклооксигеназы тромбоцитов ацетилсалициловая кислота вызывает в дозе 160 мг. Выраженное снижение агрегации происходит при приеме ацетилсалициловой кислоты в дозах 75—320 мг 1 раз в сутки (чаще назначают 100 мг 1 раз в сутки). При увеличении дозы антиагрегантное действие не повышается и может даже снижаться, так как в этом случае сказывается угнетающее влияние ацетилсалициловой кислоты на синтез простаглицлина.
- В настоящее время в распоряжении врачей имеются препараты ацетилсалициловой кислоты, предназначенные для профилактики тромбозов, которые содержат 50—325 мг действующего вещества - Аспирин кардио, Буферин, Новандол, Тромбо АСС.
- В качестве антиагреганта ацетилсалициловую кислоту применяют с первых же часов при остром инфаркте миокарда, для профилактики инфаркта миокарда, при нестабильной стенокардии, после коронарной ангиопластики или стентирования, при нарушениях мозгового кровообращения по ишемическому типу, для профилактики тромбообразования при мерцательной аритмии предсердий в случае противопоказаний к назначению антикоагулянтов.



Побочные эффекты: раздражающее действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта - боль в животе, изжога, тошнота и рвота, диарея, возникновение эрозий и язв, кровотечения; аллергич. реакции (бронхоспазм, отёк Квинке, крапивница и др.).


При длит. приёме - нарушение функции печени и почек, тромбоцитопения, головокружение, головная боль, шум в ушах, нарушения зрения.

Противопоказания: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; желудочно-кишечные кровотечения; анемия; геморрагические диатезы; "аспириновая триада" (бронхиальная астма, полипоз носа и непереносимость аспирина); беременность (особенно третий триместр); выраженные нарушения функции почек; повыш. чувствительность к салицилатам.



Тиклопидин (тиклид) по антиагрегантному действию превосходит аспирин, применяется для профилактики ишемических нарушений у больных с выраженным атеросклерозом сосудов мозга, нижних конечностей; в реабилитационном периоде инфаркта миокарда, субарахноидального кровоизлияния; после аортокоронарного шунтирования, для профилактики ретинопатии при сахарном диабете; профилактики и коррекции тромбоцитарных нарушений, обусловленных экстракорпоральным кровообращением (напр., при гемодиализе). Побочное действие: кровоточивость, изменения картины крови, диарея, боли в животе, редко - повышение уровня трансаминаз, холестатическая желтуха, аллергические реакции.

Противопоказания: геморрагический диатез, склонность к кровотечениям (язвенная болезнь, геморрагия, инсульты и т.п.), заболевания крови, сопровождающиеся повыш. кровоточивостью, непереносимость тиклопидина.




Пентоксифиллин (трентал) уменьшает агрегацию тромбоцитов, повышает деформируемость эритроцитов, уменьшает их адгезию (способность к склеиванию и прилипанию к эндотелию кровеносных сосудов) и вязкость крови.

Показания к применению: болезнь Рейно, диабетич. ангиопатия, нарушения мозгового кровообращения.

Побочные эффекты: снижение АД при парентеральном введении; диспепсия, тошнота, рвота; тахикардия; гиперемия кожных покровов; головокружение, головная боль, нервозность, сонливость или бессонница; аллергич. реакции; отёки; кровотечения.

Противопоказания: острый инфаркт миокарда, кровотечения, беременность.




Клопидогрель (плавике) угнетает агрегацию тромбоцитов, показан для профилактики ишемических нарушений (**инфаркт миокарда, инфаркт мозга, тромбоз периферических артерий**) у больных атеросклерозом, эффективен при нестабильной стенокардии и мелкоочаговом инфаркте миокарда, после имплантации коронарного стента. По сравнению с тиклопидином вероятность развития побочных эффектов ниже. Противопоказания: активное кровотечение, повышенная чувствительность к препарату, тяжелые заболевания печени, **язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, беременность, детский и юношеский (до 18 лет) возраст.**

- 4. Фибринолитики (активаторы плазминогена) переводят содержащийся в крови неактивный белок плазминоген в активный фермент плазмин, вызывающий лизис фибрина и разрушение недавно образовавшегося тромба (тромболитики). Препараты этой группы не предупреждают дальнейшего тромбообразования, могут способствовать увеличению образования тромбина и усилению агрегации тромбоцитов.
- **Стрептокиназа** - непрямого активатор плазминогена, получаемый из культуры β -гемолитического стрептококка. Первоначально молекула стрептокиназы образует соединение с молекулой плазминогена, которая приобретает способность активировать другие молекулы плазминогена, как связанные с тромбом, так и циркулирующие в крови. В результате в плазме крови снижаются уровни фибриногена, плазминогена, ФСК V, VIII и возникает гипокоагуляция, сохраняющаяся некоторое время после прекращения введения препарата. Через несколько суток после однократного введения стрептокиназы в крови могут появиться антитела, способные сохраняться много лет.

- **Тканевой активатор плазминогена** - сериновая протеаза, идентичная человеческому активатору плазминогена, синтезируемому эндотелием сосудов. В настоящее время используется преимущественно одноцепочечная рекомбинантная молекула тканевого активатора плазминогена (алтеплаза). Алтеплаза обладает повышенным сродством к фибрину. На его поверхности она становится значительно более активной и избирательно воздействует на находящийся рядом связанный с фибрином плазминоген, превращая его в плазмин. Системное влияние этого фибринолитика намного менее выражено. Кроме того, по сравнению со стрептокиназой алтеплаза способна разрушать фибрин с более выраженными перекрестными связями, входящий в состав дольше существующих тромбов. Действию алтеплазы препятствуют ингибиторы активатора плазминогена. В отличие от стрептокиназы препарат не иммуногенен.
- **Тенектеплаза** - производное алтеплазы, созданное с помощью генной инженерии за счет замены аминокислотных остатков в трех участках исходной молекулы. Это привело к увеличению фибринспецифичности и появлению устойчивости к влиянию ингибитора активатора плазминогена 1 типа.

Свойства / Препараты	Стрептокиназа	Алтеплаза	Тенектеплаза	Проурокиназа рекомбинантная
Воздействие на плазминоген	Непрямое	Прямое	Прямое	Прямое
Фибрин-специфичность	-	++	+++	++
$T_{1/2}$	23 мин	<5 мин	20–24 мин	30 мин
Антигенность	+	-	-	-

- **Фибринолитики. Противопоказания.** Аллергия или гиперчувствительность; геморрагический диатез; продолжающееся или недавно перенесенное кровотечение (кроме месячных); недавняя травма или хирургическое вмешательство; подозрение на расслаивающую аневризму аорты; геморрагический инсульт в анамнезе; ишемический инсульт в ближайшие несколько месяцев; острые язвы желудочно-кишечного тракта с угрозой кровотечения; тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое АД >180 мм рт.ст. и/или диастолическое АД >120 мм рт.ст.); активное деструктивное заболевание легких; тяжелое заболевание печени; беременность. Стрептокиназу не рекомендуют использовать повторно, если после первого введения прошло более 5 суток.
- **Побочные эффекты.** Основным осложнением при введении фибринолитиков являются кровотечения. Частота внутримозговых кровотечений заметно больше в пожилом возрасте, при повышенном систолическом и/или диастолическом АД, у больных с низкой массой тела, инсультом в анамнезе, у женщин, чернокожих, а также при использовании тканевого активатора плазминогена и его производных. Для режимов введения фибринолитиков, применяемых для лечения острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ, риск внутримозгового кровотечения наиболее низкий при использовании стрептокиназы без гепарина. Серьезное кровотечение требует прекращения инфузии фибринолитика; в ряде случаев может быть оправдано введение свежезамороженной плазмы крови, ФСК и антифибринолитических средств.

- 
- Возможны также аллергические реакции (обычно при введении стрептокиназы), тошнота, рвота, боль в спине. При лечении острого инфаркта миокарда могут возникнуть реперфузионные аритмии. При введении стрептокиназы не исключено возникновение артериальной гипотонии, что связывают с образованием брадикинина. Для ее устранения обычно достаточно поднять ноги больного, снизить скорость инфузии либо временно остановить введение препарата. В отдельных случаях может потребоваться внутривенное введение жидкости и/или инфузия прессорных аминов.
 - *Предостережения.* Риск кровотечений увеличивается при пункции сосудов, не поддающихся прижатию, инвазивных вмешательствах, наружном сдавлении грудной клетки во время сердечно-легочной реанимации, недавнем или продолжающемся использовании антикоагулянтов.

- ИСТОЧНИК: <http://medbe.ru/materials/klinicheskaya-farmakologiya-v-sskh/antikoagulyanty-nepryamogo-deystviya-klassifikatsiya-mekhanizm-deystviya/>
© medbe.ru