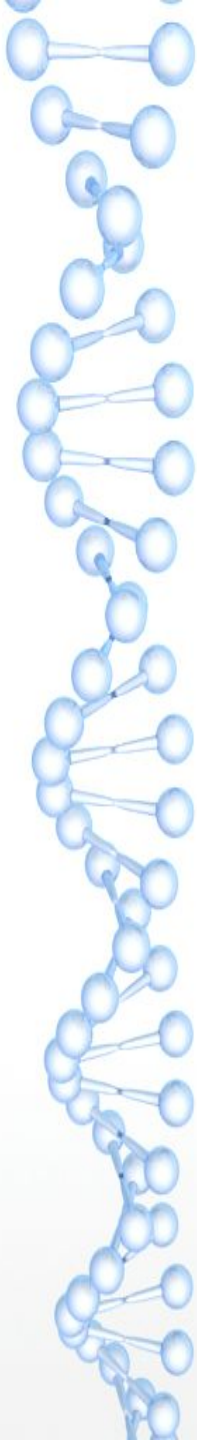


Лекция 18.

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ
гемостаза**



Гемостаз – это процесс, направленный на

- **сохранение крови в сосудах в жидком состоянии,**
- **предотвращение кровоточивости и**
- **восстановление кровотока при окклюзии сосуда тромбом.**

Компоненты гемостаза

- **Форменные элементы трц и эрц**
- **плазменные белки**, синтезируемые в печени;
- **сосудистая стенка.**

Системы гемостаза

- **Свертывающая система**
- **Противосвертывающая система**
- **Фибринолитическая система**

Плазменные факторы свертывания крови

Фактор	Название	Активная форма, функция
I	Фибриноген	Образует полимер фибрин
II	Протромбин	Тромбин, фермент. Полимеризуется в фибриноген, активирует факторы V, VIII, XIII, стимулирует противосвертывающую систему
III	Тромбопластин (фермент)	Кофактор фактора VII
IV	Ионы кальция	Участвует в активировании и агрегации тромбоцитов, полимеризации фибриногена, стабилизации фибрина. Связывает факторы протромбинного комплекса с фосфолипидами
V	Проакцелерин (плазменный Ас-глобулин)	Регуляторный белок, активирует фактор X
VI	Исключен из классификации	
VII	Проконвертин	Активирует фактор X, ускоряет превращение протромбина в тромбин
VIII	Антигемофильный глобулин	Кофактор фактора X
IX	Плазменный компонент тромбопластина (Кристмас-фактор)	Участвует в качестве катализатора, активирует фактор X в комплексе с фактором VIII и IV
X	Фактор Стюарта — Пауэра	Участвует в образовании протромбиназы, превращающей протромбин в тромбин
XI	Предшественник плазменного тромбопластина	Участвует в активировании факторов VIII и IX
XII	Фактор Хагемана	Участвует в активировании фактора XI, превращении прекалликреина в калликреин
XIII	Фибриназа	Стабилизирует фибрин, участвует в формировании плотного сгустка

Наименование	Механизм действия
Ингибитор внешнего пути свертывания (TFPI)	Ингибирует комплекс «ТФ+VIIa+Xa+Ca ²⁺ »
α_2 -макроглобулин*	Синтезируемый гепатоцитами ингибитор комплекса «ТФ+VIIa», тромбина, пламина, калликреина
α_1 -антитрипсин*	Синтезируемый гепатоцитами ингибитор трипсина, тромбина, пламина, калликреина**
Тромбомодулин	Рецепторный белок эндотелиальных клеток, связывающий и инактивирующий тромбин; в комплексе с тромбином активирует протеины C и S
Антитромбин III*	Нейтрализует тромбин, факторы Xa и IXa; плазменный кофактор гепарина
Кофактор гепарина II*	Образует комплекс с гепарином; активен в плазме, лишенной антитромбина III
Гепарин	Являясь компонентом сосудистой стенки, активирует антитромбин III, в комплексе с антитромбином III ингибирует тромбин, стимулирует высвобождение TFPI эндотелиальными клетками
Протеин C	Синтезируемый гепатоцитами витамин К-зависимый ингибитор факторов Va и VIIa (во взаимодействии с протеином S при активации тромбином и комплексом «тромбомодулин+тромбин»), стимулирует фибринолиз (эндогенный активатор плазминогена)
Протеин S	Синтезируемый гепатоцитами витамин К-зависимый кофактор протеина C, участвует в протеолитической деградации факторов Va и VIIa

Процесс гемостаза делят на 4 этапа:

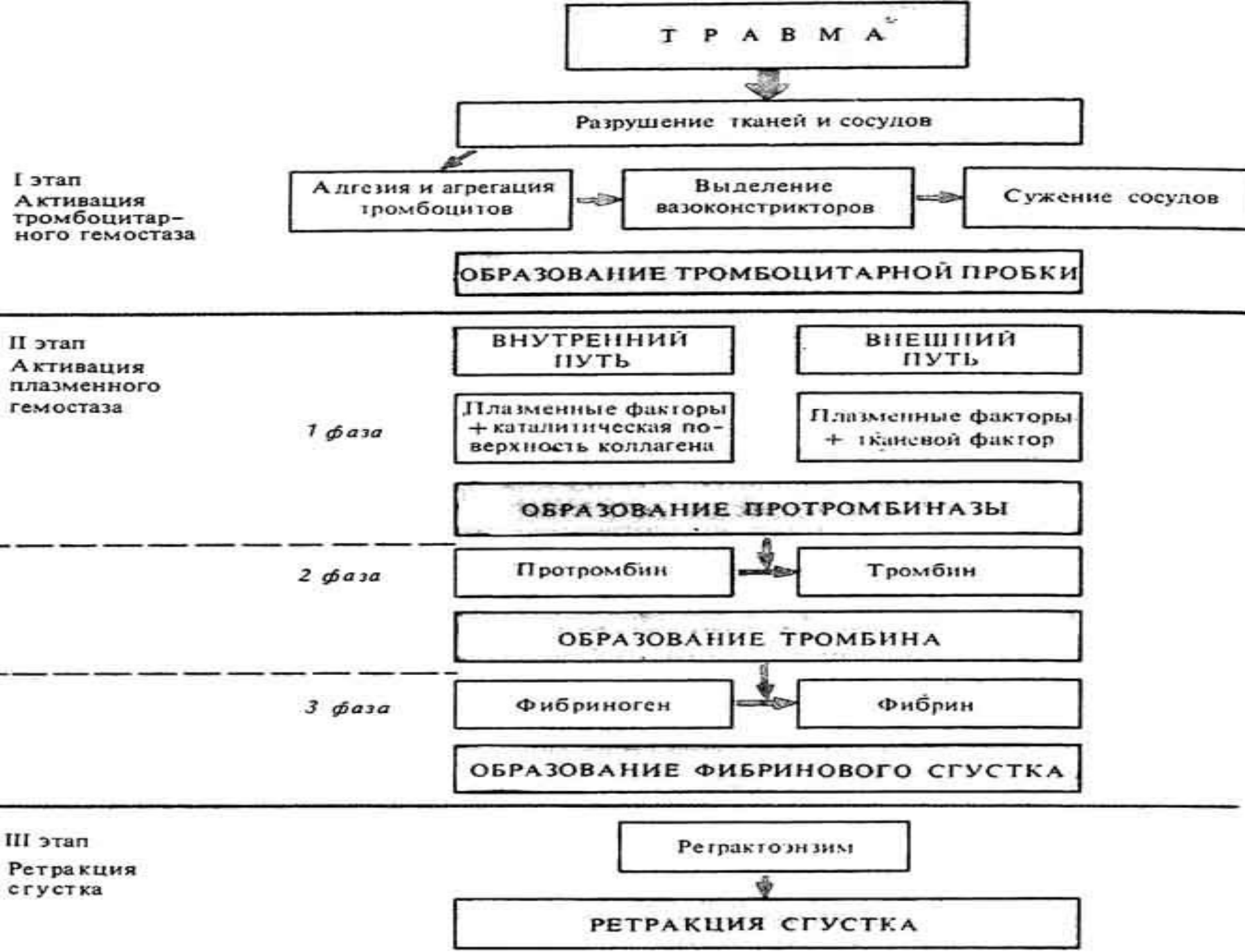
1. Локальная вазоконстрикция.
2. Адгезия, агрегация ТЦ и образование ТЦ тромба.
3. Активация ССК и образование фибрина, который укрепляет тромбоцитарный тромб.

Повреждение сосуда $\rightarrow \uparrow$ ТП

$\downarrow$
ПТР $\rightarrow$ ТР

$\downarrow$
ФГ $\rightarrow$ ФН.

4. Удаление тромбов из просвета сосудов (фибринолиз) и восстановление кровотока.





Нарушения **СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА** делят на 3 группы

1. Геморрагии, для лечения и профилактики применяют гемостатические средства

2. Тромбозы, для лечения и профилактики применяют антитромботические средства

3. Тромбогеморрагии – ДВС-синдром





Классификация средств,

РЕГУЛИРУЮЩИХ ГЕМОСТАЗ И ФИБРИНОЛИЗ

АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ

1. АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Средства, понижающие
свёртываемость крови

2. АНТИАГРЕГАНТЫ

Средства, уменьшающие
агрегацию тромбоцитов

3. ФИБРИНОЛИТИКИ = ТРОМБОЛИТИКИ

Средства, усиливающие
фибринолиз

ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ

1. КОАГУЛЯНТЫ

Средства, повышающие
свёртываемость крови

2. АГРЕГАНТЫ

Средства, увеличивающие
агрегацию тромбоцитов

3. АНТИФИБРИНОЛИТИКИ=ИНГИБИТОР Ы ФИБРИНОЛИЗА

Средства, угнетающие Фибринолиз

Классификация антитромботических средств

Антикоагулянты	Антиагреганты	Фибринолитики
<u>Прямого действия</u> Зависимые от АТIII: Гепарины: • высокомолекулярные -гепарина Na кальципарин, • низкомолекулярные: Эноксапарин Надропарин Дальтепарин <u>Препарат антитромбина III</u> Антитромбин III (Тромбэйт III) <u>Независимые от АТIII:</u> <u>блокаторы активного центра тромбина</u>: Ксимелагатран (per os), Лепирудин <u>прямой ингибитор фактора Ха</u> Ривароксабан <u>Гепариноид</u> - сулодексид <u>Комплексоны</u> Ca^{2+} (IV) Натрия цитрат, <u>Na2ЭДТА</u> <u>Непрямого действия</u> • <u>Производные кумарина</u> Этилбискумацетат(неодикумарин) Варфарин (кумадин) Аценокумарол (синкумар) • <u>Производные индандиона</u> Фениндион (фенилин)	<u>Ингибиторы тромбоксановой системы</u> Ингибиторы ЦОГ - АСК Ингибитор Тр-синтетазы - Дазоксибен <u>Модуляторы системы АД-азы/цАМФ</u> Дипиридамомл (курантил) Пентоксифиллин (трентал) <u>Блокаторы АДФ-рецепторов TP</u> Тиклопидин Клопидогрель <u>Блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов TP</u> Абциксимаб Тирофибан <u>Активаторы ПГ системы</u> Эпопростенол <u>Разные</u> Гепарин, антуран	<u>Прямого действия</u> Фибринолизин Активированный плазминоген <i>in vitro</i> <u>Непрямого действия</u> (Активаторы эндогенного плазминогена) <u>I поколение</u> Стрептолиаза Стрептодеказа Урокиназа <u>II поколение</u> Алтеплаза Тенектеплаза Рекомбинантные проурокиназа и стафилокиназа

Антикоагулянты - средства, понижающие свертывание крови

Прямого действия

1. Зависимые от АТ –III

Гепарины

- Нефракционные : кальципарин, гепарина Na
- Фракционные = *низкомолекулярные*

Эноксапарин Дальтепарин

Надропарин (Фраксипарин)

Препараты антитромбина III –

Антитромбин III (Тромбэйт III)

2. Независимые от АТ-III

блокаторы активного центра

тромбина : Ксимелагатран (*per os*)

Гирудин, Лепирудин,

прямой ингибитор фактора Ха

Ривароксабан

Гепариноид - сулодексид

3. Комплексоны Ca^{2+} (IV) Натрия

цитрат, Na2ЭДТА

Непрямого действия

Производные 4-оксикумарина

Этилбискумацетат (неодикумарин)

Варфарин (кумадин)

Аценокумарол (синкумар)

Производные индандиона

Фениндион (фенилин)

Анизиндион (марадон)

АНТИКОАГУЛЯНТЫ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Групповые признаки:

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

Гидроцитрат натрия- 4 – 5% раствор, связывает Ca^{2+} , 1 мл на 10-20 мл крови. нарушает образование тромбина, применяют только для консервирования крови, в организме нарушает процесс сокращения, изменяет РН.

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

Механизм действия: прямо связывается с активным центром тромбина



избирательно и обратимо инактивирует тромбин



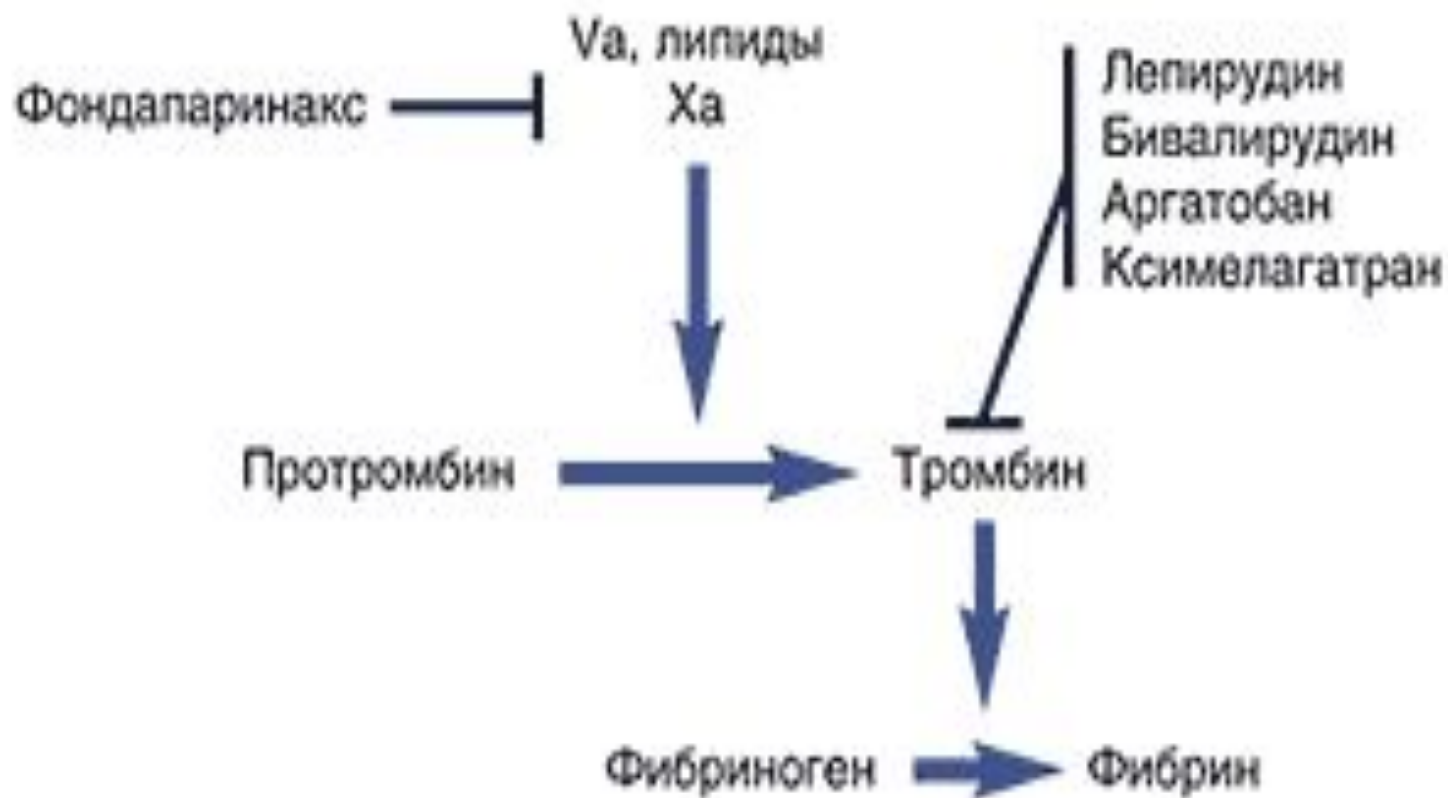
нарушает $\text{ФГ} \rightarrow \text{ФН}$, агрегацию ТР;

• обладает **антикоагулянтным и противовоспалительным** действием.

• Применяют местно для профилактики тромбозов

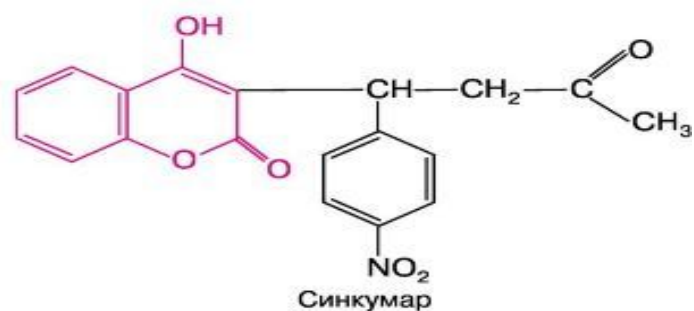
Рекомбинантный гирудин – **лепигирудин** получают из культуры дрожжевых клеток, применяют как дополнительное средство тромболитической терапии острого инфаркта миокарда, травматологии

Протромбиназа



Химические структуры некоторых веществ, влияющих на свертываемость крови и фибринолиз

Антикоагулянты



Антифибринолитическое средство



Гепарины- кислые полимукосахариды,

отличаются молекулярной массой:

высокомолекулярные=нефракционные (*Мм от 2000 до 30000Д*)

низкомолекулярные = фракционные (*Мм от 4000 до 6000Д*)

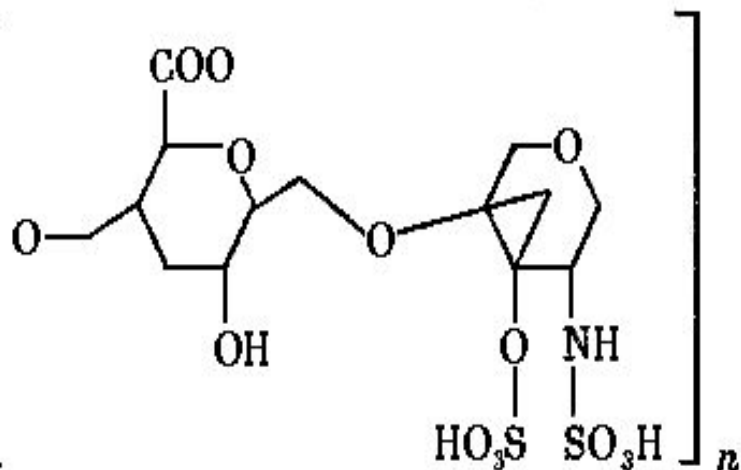
- числом остатков серной кислоты;
- депонируется в тучных клетках, откуда поступают в кровь;
- получают из легких и печени свиней (Са соль- кальципарин) и крупнорогатого скота (Na соль)

1 МЕ – количество гепарина, которое препятствует коагуляции

4 мл крови в течение 24 час

1 МЕ соответствует 0,0077 мг чистого гепарина.

на поверхности клеток и внеклеточном матриксе находятся
гепариноиды - гепаран и дерматан - входят в состав сулодексида и данапароида.



За счет групп SO_4^- Г. имеют отрицательный заряд и адсорбируется на эндотелии сосудов и поверхности ТРЦ, электростатически соединяются с положительно заряженными аминогруппами белков свертывающей системы.

1. Инактивация тромбина.

2. Г. необратимо связывается и ингибирует сериновые протеазы IXa, Xa, 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 (в высоких дозах).



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=мочегонное, калийсберегающее, подавляет **чрезмерную** активность альдостерона;
5. изменяет активность гормонов (усиливает действие паратгормона, уменьшает – адреналина =гипотензивное) 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, гипогликемическое

Фармакокинетика гепарина (5000, 10000 и 20000 МЕ/мл)

Начало и продолжительность действия зависят от пути введения

Путь введения	Начало действия	Длительность действия
Внутривенно 25-50 тыс. МЕ в изотоническом растворе хлорида натрия или 5% растворе глюкозы.	1 мин	4 –5 час (4-6 раз в сут.)
Внутримышечно	15 – 30 мин	6 час
Подкожно по 5 тыс. МЕ (в кожную складку верхней части живота, строго перпендикулярно)	40 – 60 мин	8 час
Ингаляционно *	18 – 20 час	1- 2 недели (2-3 раза в неделю)
Местно (мази, гели-Лиотон)		

*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

Нежелательные эффекты и осложнения

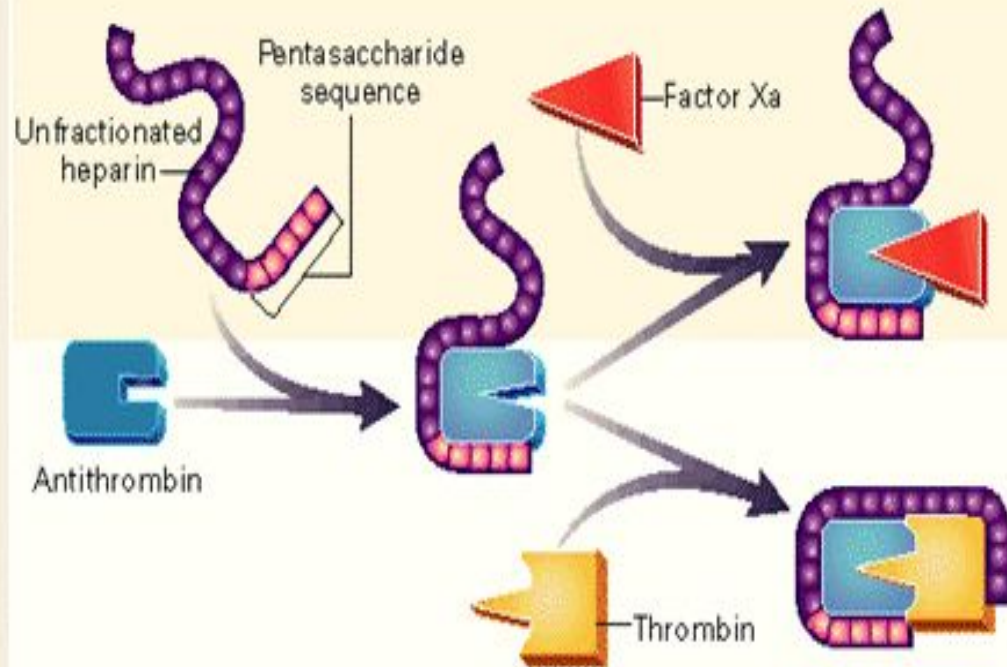
- геморрагии (при повышенной чувствительности или передозировке)
Контроль осуществляют по времени свертывания крови (допустимо увеличение до 11-14 мин), исследованию мочи и кала на эритроциты и скрытую кровь, тромбоэластограмме.
- головокружения
- гипотензия (связывание аминов – Серотонина, Адреналина),
- 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 м.
- 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.
Контролировать число тромбоцитов! На НМГ редко вырабатываются АТ, они значительно реже вызывают тромбоцитопению 2 типа
- гепарининдуцированный тромбоз и эмболия, начинается с появления болей в спине, животе)
- синдром отмены (усиление тромбообразования).
Отменять постепенно «под прикрытием» не прямых антикоагулянтов

Низкомолекулярные гепарины

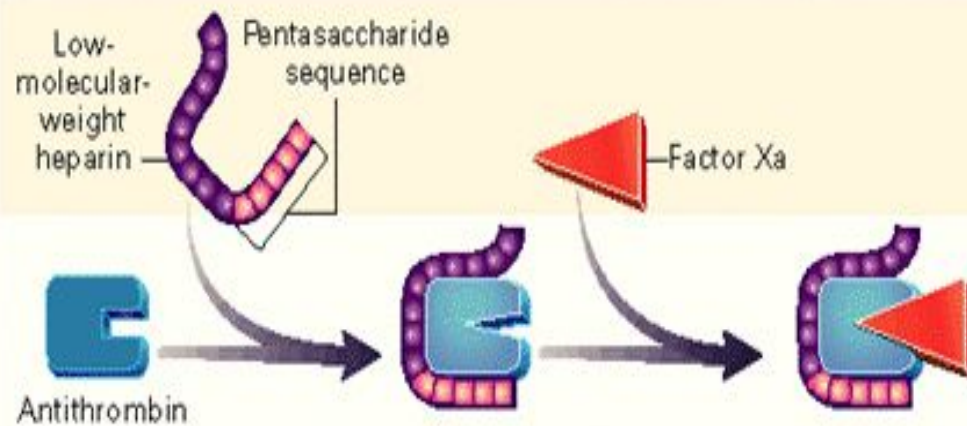
- не влияют на инактивацию тромбина, ингибируют Ха и нарушают переход ПТР в ТР, не влияя на сам ТР;
- более эффективны (связывание 1 ед. Ха предотвращает образование 50 ед. Тромбина); не снижают агрегацию Тр;
- имеют больший терапевтический эффект, т.к. интенсивнее захватываются эндотелиальными клетками;
- 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)

Выпускаются в виде шприцев по 0,2 – 1,2 мл раствора. Вводятся подкожно. Дозируются в МЕ «антиХа» активности (аХа МЕ).

Heparin



LMWH



Свойства и особенности применения гепаринов

Показатель	Нефракционированный	Низкомолекулярный
Молекулярная масса	15 000 дальтон	4000–6000 дальтон
Биодоступность	25–30 %	90–95 %
Период полувыведения	1,5 ч	3 ч
Связывание с белками плазмы, эндотелием, макрофагами	Значительное	Незначительное
Различия в индивидуальной чувствительности	Значительные	Незначительные
Ингибирование факторов Ха/IIa	1/1	Около 3/1
Эффективный путь введения	Лечение — постоянно в/в Профилактика — п/к 2–3 раза в сут	Лечение — п/к 2 раза в сут. Профилактика — п/к 1–2 раза в сут
Лабораторный контроль подбора дозы	Добиться увеличения АЧТВ в 1,5–2,5 раза	В большинстве случаев не требуется
Контроль за безопасностью лечения	Количества тромбоцитов в крови	Количество тромбоцитов в крови
Осложнения	Синдром отмены, тромбоцитопения, остеопороз	Редко — тромбоцитопения, синдром отмены

Антагонисты гепарина

Протамина сульфат - низкомолекулярный белок с (+) зарядом взаимодействует с гепарином, имеющим (-) заряд, образуя малодиссоциирующее соединение.

Вводится в/венно медленно в виде 1%-го раствора.

Обычно вводят 150 мг протамин-сульфата в течение 10 мин.

1 мг протамин-сульфата нейтрализует в циркулирующей крови 85-100 МЕ гепарина.

Малотоксичен, при быстром и избыточном введении

- аллергические реакции,
- снижение АД,
- брадикардия.

Полибрен – полимер, образует с гепарином малодиссоциирующий комплекс.

1 мг полибрена блокирует действие 150-170 МЕ гепарина.

Больше побочных эффектов.

Показания к применению

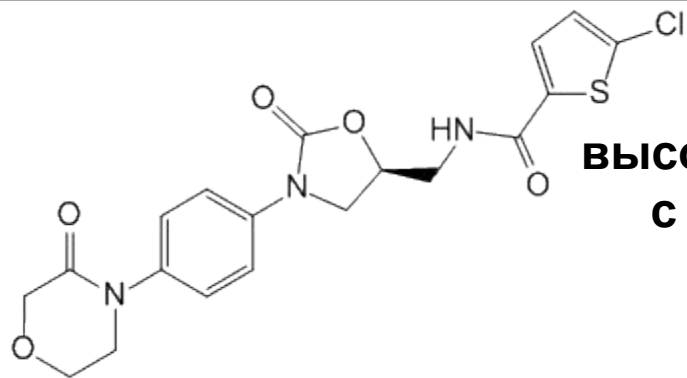
профилактика (п/к) и лечение (в/в) тромбозов

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)



Ривароксабан (Ксарелто®)

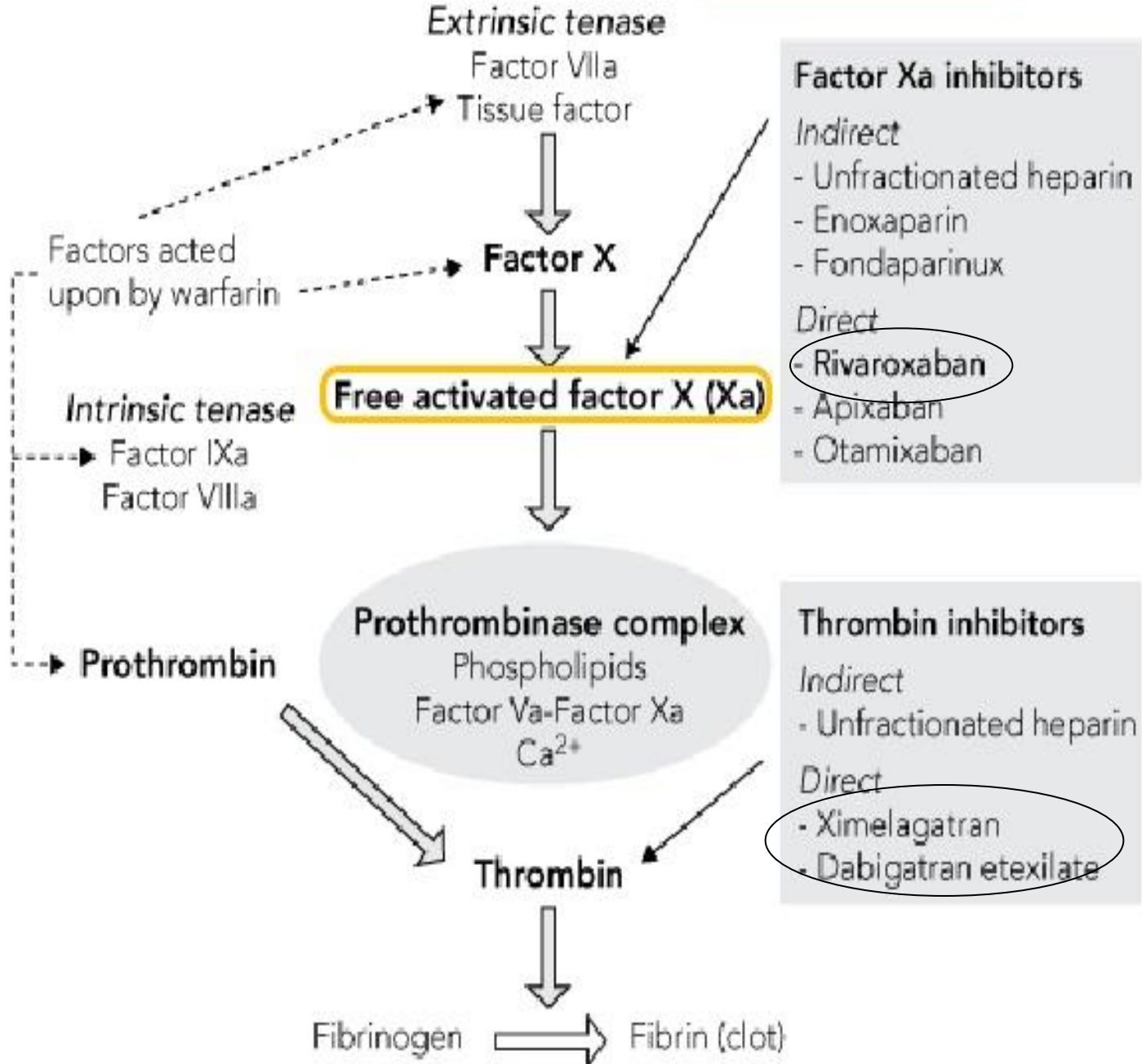
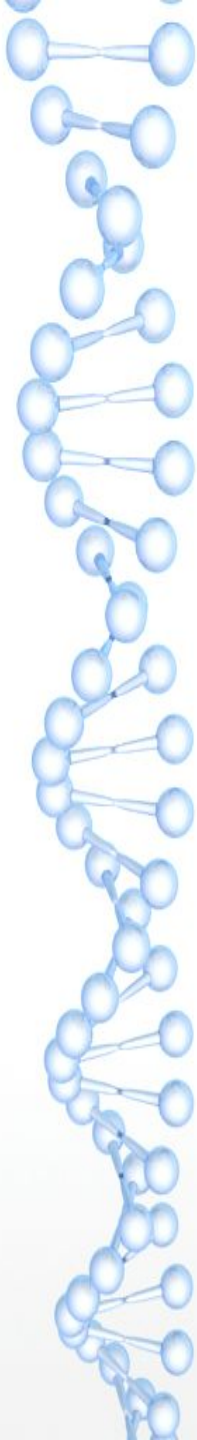
**высокоселективный прямой ингибитор Ха фактора
с высокой биодоступностью при приеме внутрь**

Фармакологическое действие - ингибирующее фактор Ха, антикоагулянтное.

Фактор Ха является компонентом формирующегося протромбиназного комплекса, который приводит к превращению протромбина в тромбин, формированию фибринового тромба и активации тромбоцитов тромбином.

Одна молекула фактора Ха катализирует образование более 1000 молекул тромбина - «тромбиновый взрыв». Скорость реакции связанного в протромбиназе фактора Ха увеличивается в 300000 раз по сравнению с таковой свободного фактора Ха, что обеспечивает резкий скачок в уровне тромбина.

Селективные ингибиторы фактора Ха могут остановить «тромбиновый взрыв», Ривароксабан оказывает дозозависимое ингибирование активности фактора Ха.



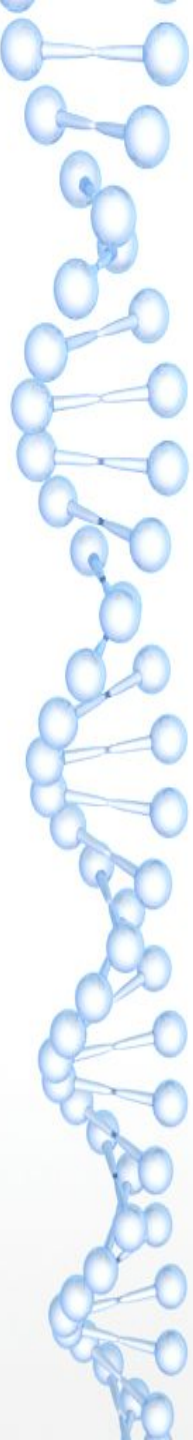


Фармакокинетика Ривароксабана

- быстро всасывается;
- С_{тах} достигается через 2–4 ч после приема таблетки,
- биодоступность 80–100% вне зависимости от приема пищи.
- на 92–95% связывается с белками плазмы
- при приеме внутрь 2/3 от дозы подвергается метаболизму и выводится равными частями с мочой и калом. остальное выводится посредством прямой почечной экскреции в неизменном виде
- Метаболизируется изоферментами CYP3A4, CYP2J2 и независимыми от цитохромов механизмами. Основными участками биотрансформации являются окисление морфолиновой группы и гидролиз амидных связей.

Показания к применению

- профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения;
- лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика их рецидивов.



Побочные действия Ривароксабана

- тахикардия,
- снижение АД, головокружение, головная боль, обморок,
- кровоизлияние в глаз, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение, кровоизлияние в мышцу, гемартроз, внутримозговые и внутричерепные кровоизлияния, кровотечение из урогенитального тракта, носовое кровотечение, кровохарканье, кожные и подкожные кровоизлияния
- боли в области ЖКТ и в животе, диспепсия, сухость во рту, нарушение функции печени, желтуха,
- аллергическая реакция, кожный зуд, сыпь, крапивница, лихорадка, периферический отек,
- снижение общей мышечной силы и тонуса, ухудшение общего самочувствия, боли в конечностях

АНТИКОАГУЛЯНТЫ непрямого действия

В 1924 году канадский ветеринар Шефильд установил связь между кровотечением у коров 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).

Производные 4-оксикумарина : Этилбискумацетат (неодикумарин)

Варфарин (кумадин) Аценокумарол (синкумар)

Производные индандиона Фениндион (фенилин) Анизиндион (марадон)

Групповые признаки АНТИКОАГУЛЯНТов непрямого действия:

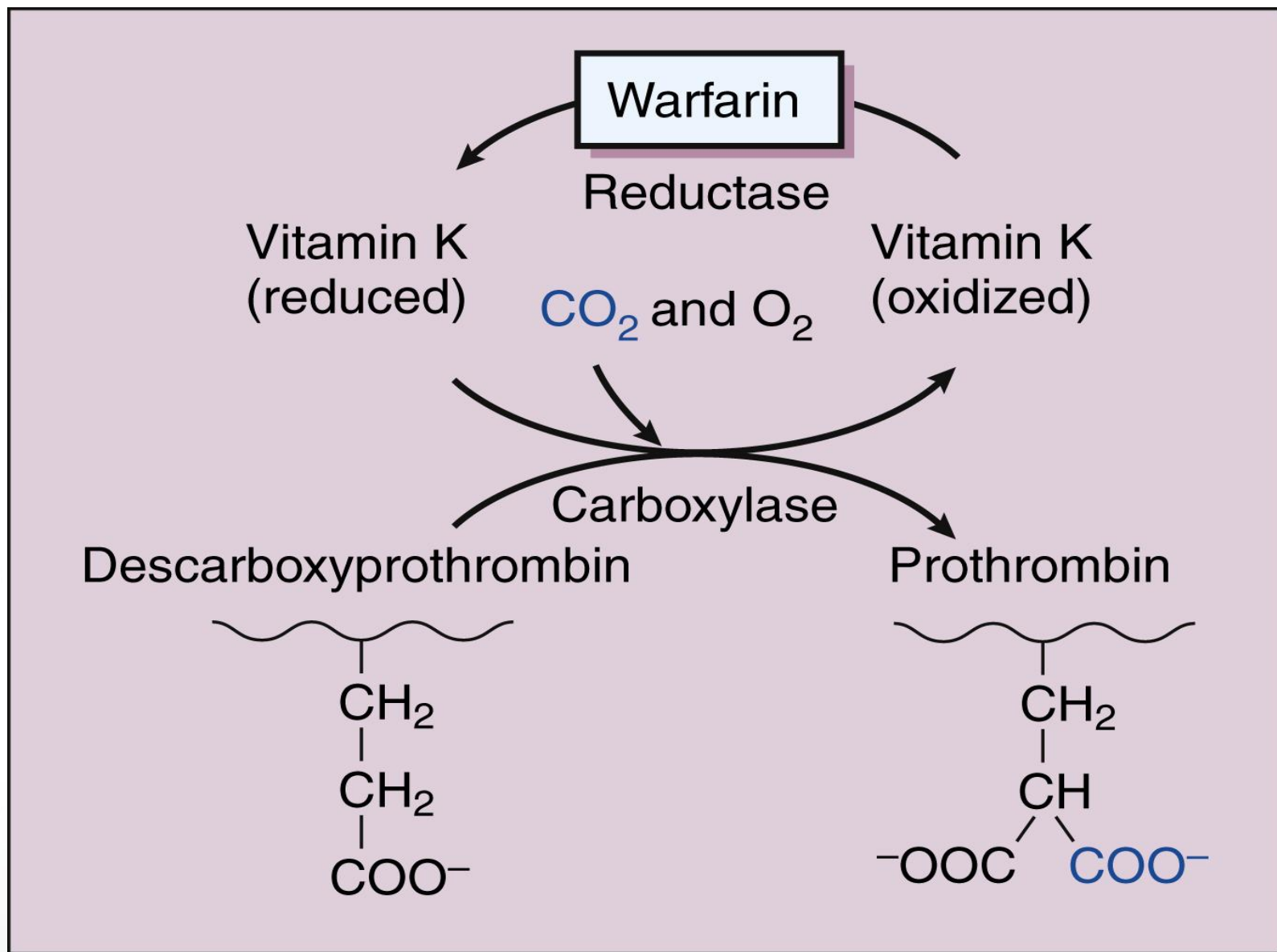
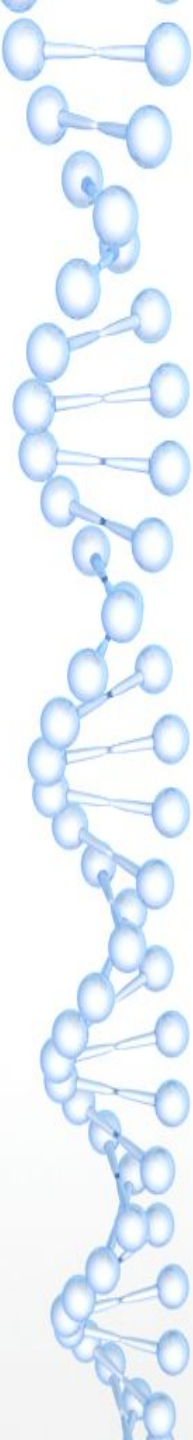
- действуют in vivo, не действуют in vitro
- имеют латентный период (действуют через 12-24-78ч) эффект наступает постепенно, т.к. действуют факторы, синтезированные ранее;
- кумулируют, связываются с альбуминами, из связи их могут вытеснять СА, ННА и тогда эффект НАК возрастает.
- продолжительность действия после отмены 24 –72 ч
- вводят как внутрь, в ЖКТ всасывается быстро, так и парентерально - Na соли

Механизм действия антикоагулянтов непрямого



- **АКНД – конкурентные антагонисты витамина К**, его стереоструктурные аналоги.
- **Блокируют НАДФ Н зависимую эпоксидредуктазу**, восстанавливающую эпоксидную форму вит.К в активную гидрохиноновую формы и циклическое превращение Вит К .
- 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**, и противосвертывающих протеинов С и S.





Побочные эффекты:

- **геморрагии** (также повышают проницаемость сосудов), при кровотечениях: - отменить препарат,
 - назначить витамины 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 с. до 35—40 с. (в 1,5-2,5р),
протромбинового индекса **ПВ до лечения** $\times 100\% = 30\%$

ПВ после лечения

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

Показания к применению АКНД

профилактика

тромбообразования

- при тромбофлебите,
- тромбоэмболии,
- инфаркте миокарда,
- ревматических пороках

сердца, часто

одновременно с

гепарином

Противопоказания к применению АКНД

НА 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 геморрагиям,
- при ЯБЖ и ДПК
- геморрагических диатезах.

Варфарин – 100% биодоступность.
Максимальный эффект – через 36-72 часа.

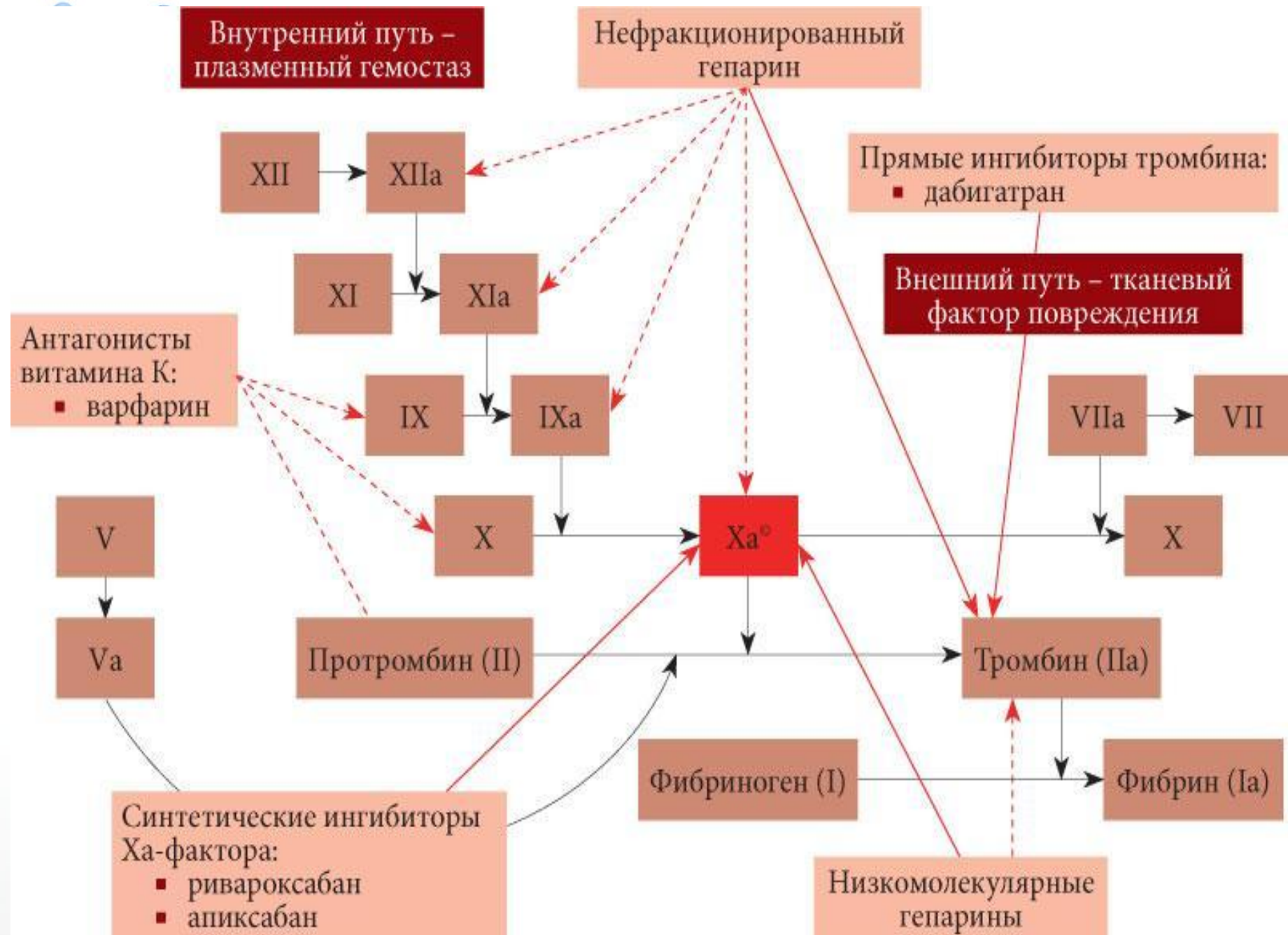
Этилбискумацетат=Неодикумарин
Быстрое, непродолжительное действие.
Максимальный эффект через 18-30 часов.
Продолжительность действия 2-3 дня.

Фепромарон
Длительность действия – до 7-14 дней.
Максимальная выраженность эффекта – на 2-3 сутки.
Это препарат выбора для продолжительной терапии.

Аценокумарол=Синкумар
Наибольший эффект через 36-48 часов.
Умеренное мочегонное действие.

Фениндион=Фенилин
Максимальный эффект – через 24-48 часов.
Длительность действия 1-3 дня.

Омефин
Наибольший эффект через 12-20 часов,
длится 4-5 дней.



Фибринолитическая система

ФИБРИНОЛИТИЧЕСКАЯ активность крови **зависит от:**

1. Содержания плазминогена и его активаторов
2. Содержания ингибиторов фибринолиза

Тканевые активаторы плазминогена (ТАП):

- ТАП 1 - протеазы (85% фибринолитической активности)
- ТАП 2 - урокиназа (15% фибринолитической активности)

ТАП активирует те молекулы плазминогена, которые адсорбированы на нитях фибрина. Образовавшийся плазмин лизирует фибрин.

Ингибиторы активаторов плазминогена - протеазы:

- 1 Тип связывает ТАП, образование повышено при воспалительных процессах, при ИМ.
- 2 Тип угнетает урокиназную активность, продуцируется клетками злокачественных опухолей

Антиплазмины

- инактивируют плазмин
- находятся в плазме в избытке (альфа2-гликопротеид с Мм 65000 – 70000 Д)

В течение 0,1 с

- необратимо нейтрализует циркулирующий плазмин
- препятствует связыванию плазмينا с фибрином

Фибринолитическая система





ФИБРИНОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА –

способствуют растворению фибриновых тромбов.

Прямого действия

Фибринолизин - *Активированный in vitro плазминоген*

Непрямого действия (*Активаторы эндогенного плазминогена*)

I поколение

- **Стрептолиаза**
- **Стрептодеказа**
- **Урокиназа**

II поколение

- **Алтеплаза**
 - **Тенектеплаза**
 - **Рекомбинантные проурокиназа и стафилокиназа**
- 

Фибринолизин - прямой фибринолитик.

- получают из донорской крови, путем активации трипсином профибринолизина;
- протеолитический фермент расщепляет фибрин и фибриноген и ликвидирует свежие тромбы,
- Действует преимущественно в венах и на поверхности тромба;

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

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



Показания к применению и способ введения

свежие тромбозы вен и
артерий

- при ИБС,
- ишемических

инсультах (лучше в течение 1-х
суток, эффективен в течение 5-7 дн)

Вводят в/в капельно в
5% растворе глюкозы или
изотоническом растворе
хлорида натрия (100-160
ЕД ф. на 1 мл) с гепарином
10-15 кап/мин

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) – непрямой ФЛ

- продукт гемолитических стрептококков;
- активируется взаимодействуя 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 ФЛ

Показания к применению

- лечение свежих тромбозов, до 5 дн, тромбоэмболии

Побочные эффекты и осложнения

- геморрагии (применение с гепарином опасно)
- аллергические реакции (является антигенном)
 - **Может вызывать гемолиз!**
 - **Нефротоксическое действие**



Стрептодеказа - иммобилизированная на водорастворимой полисахаридной матрице СК. Защищена от естественных ингибиторов, ниже токсичность и антигенность (меньше побочных эффектов). Постепенная биodeградация молекулы полисахарида обеспечивает равномерное и пролонгированное высвобождение.

- 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_{1/2} 20 минут.
- Антигенные свойства менее выражены, чем у СК, поэтому меньше аллергических реакций.

Фибринолитическая система



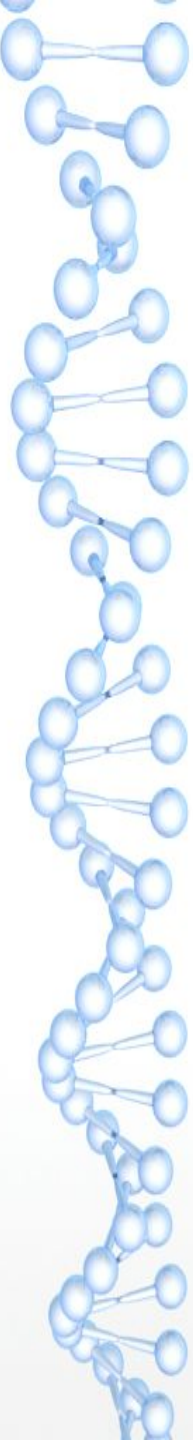
Рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (актилизе, алтеплаза) - фибринспецифический тромболитик

- получают методом генной инженерии, аналог вещества,
вырабатываемого эндотелием, человеческого тканевого
активатора плазминогена

NB!!! уникальное свойство – высокая избирательность в отношении плазминогена, связанного с фибрином;

до момента связывания с фибрином находится в
неактивной форме, после активации, переводит
плазминоген в плазмин и растворяет тромб, действует в
тромбе.

- системное действие не выражено,
- низкие антигенные свойства
- вводят в/в,
- высокая тромболитическая активность,
- высокий риск реокклюзии,
- сложный режим введения.

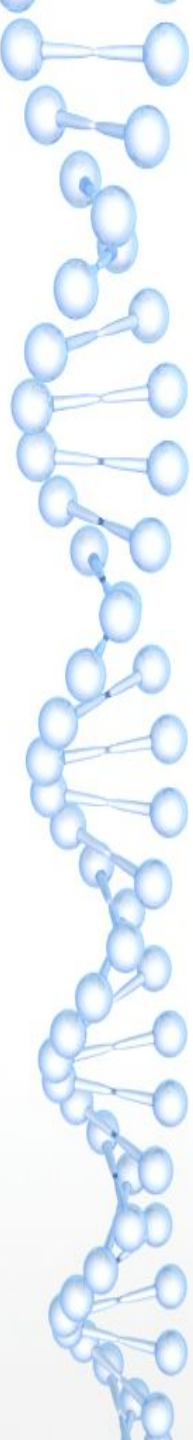


Тенектеплаза (Метализе® Metalyse®) — рекомбинантный фибринспецифический активатор плазминогена, производное естественного тканевого активатора плазминогена, модифицированного в трех участках.

Связывается с фибриновым компонентом тромба и избирательно катализирует превращение связанного с тромбом плазминогена в плазмин, который разрушает фибриновую основу тромба.

В сравнении с естественным тканевым активатором плазминогена тенектеплаза обладает

- более высоким сродством к фибрину**
- устойчивостью к инактивирующему действию эндогенного ингибитора активатора плазминогена I.**



Нежелательные эффекты ФЛ

Наиболее частым побочным эффектом является кровотечение:

- наружное из мест пункций кровеносных сосудов - очень часто ($>1/10$)

- внутренние: часто ($>1/100$, но $<1/10$) — экхимозы, носовое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, тошнота, рвота, кровотечение из мочеполовых путей, повышение температуры тела, необходимость в переливании крови

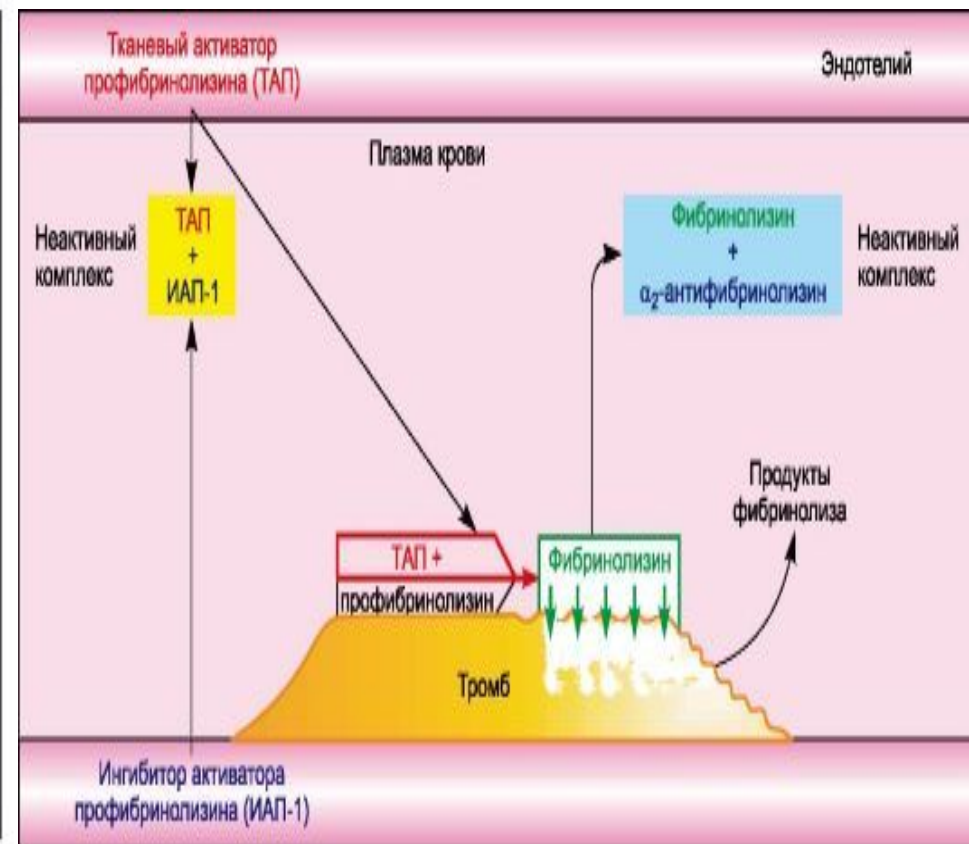
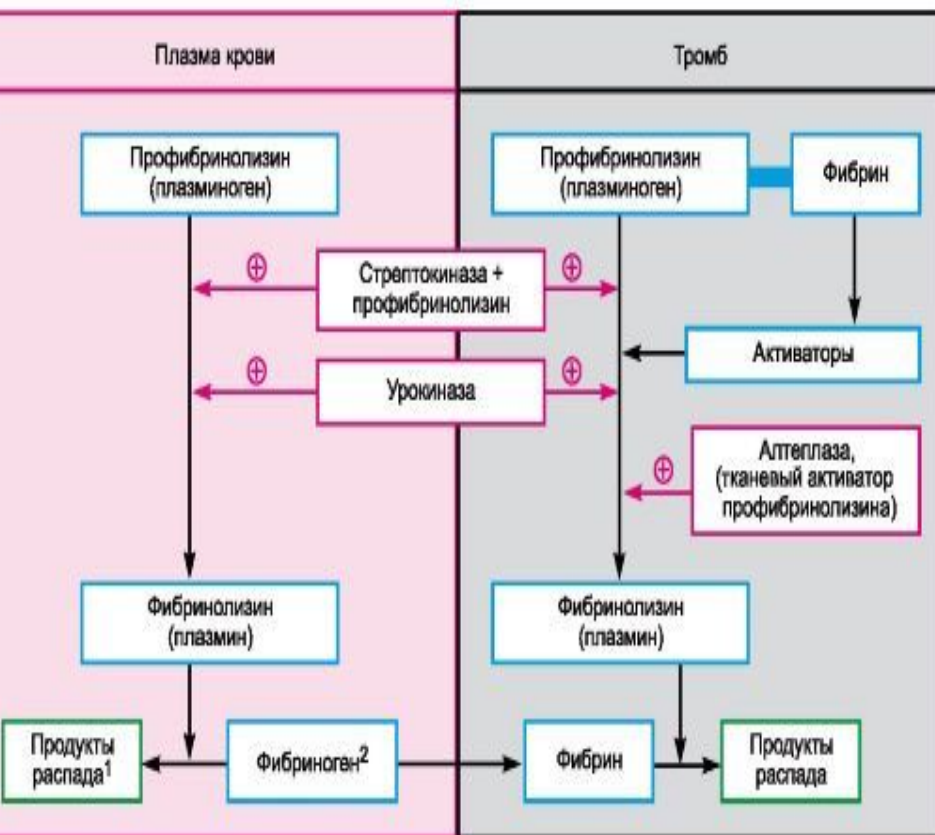
Нечасто ($>1/1000$, но $<1/100$) — внутричерепное кровоизлияние, тромбоэмболии, легочное кровотечение, кровоизлияние в забрюшинное пространство,

- анафилактоидные реакции (сыпь, крапивница, бронхоспазм, отек гортани).

- диспепсия

- аллергические реакции

Фибринолитики имеют высокую стоимость!



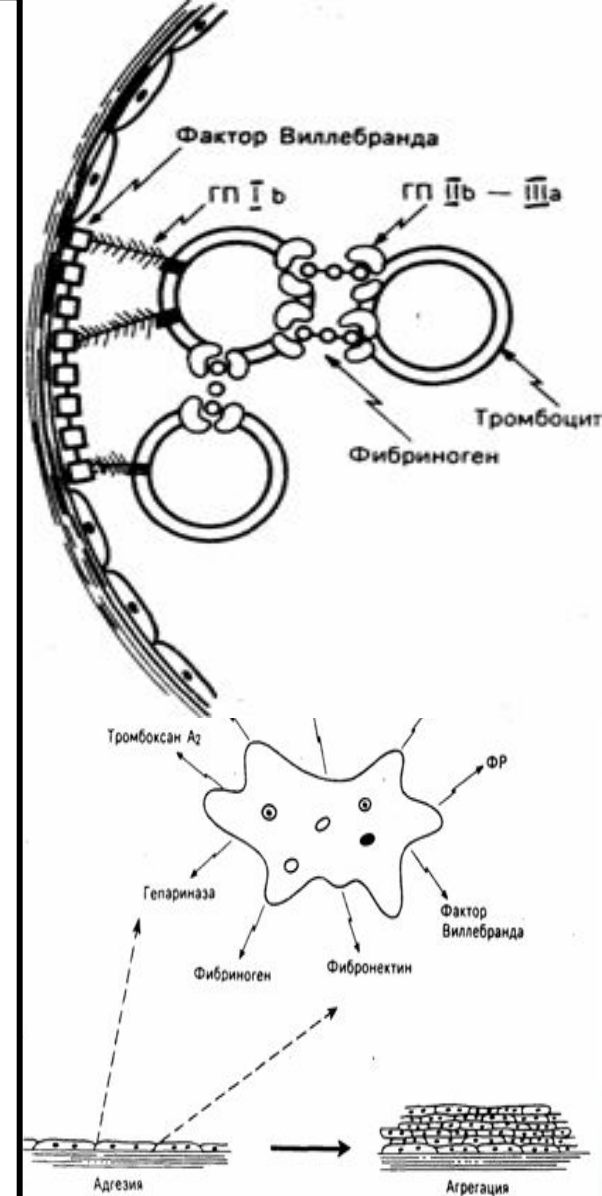
тканевой активатор плазминогена до момента связывания с фибрином неактивен, после активации способствует переводу плазминогена в плазмин и растворению тромба, действует в тромбе.

СРЕДСТВА, ПРЕПЯТСТВУЮЩИЕ АГРЕГАЦИИ ТРЦ (АНТИАГРЕГАНТЫ)

На ТР имеются

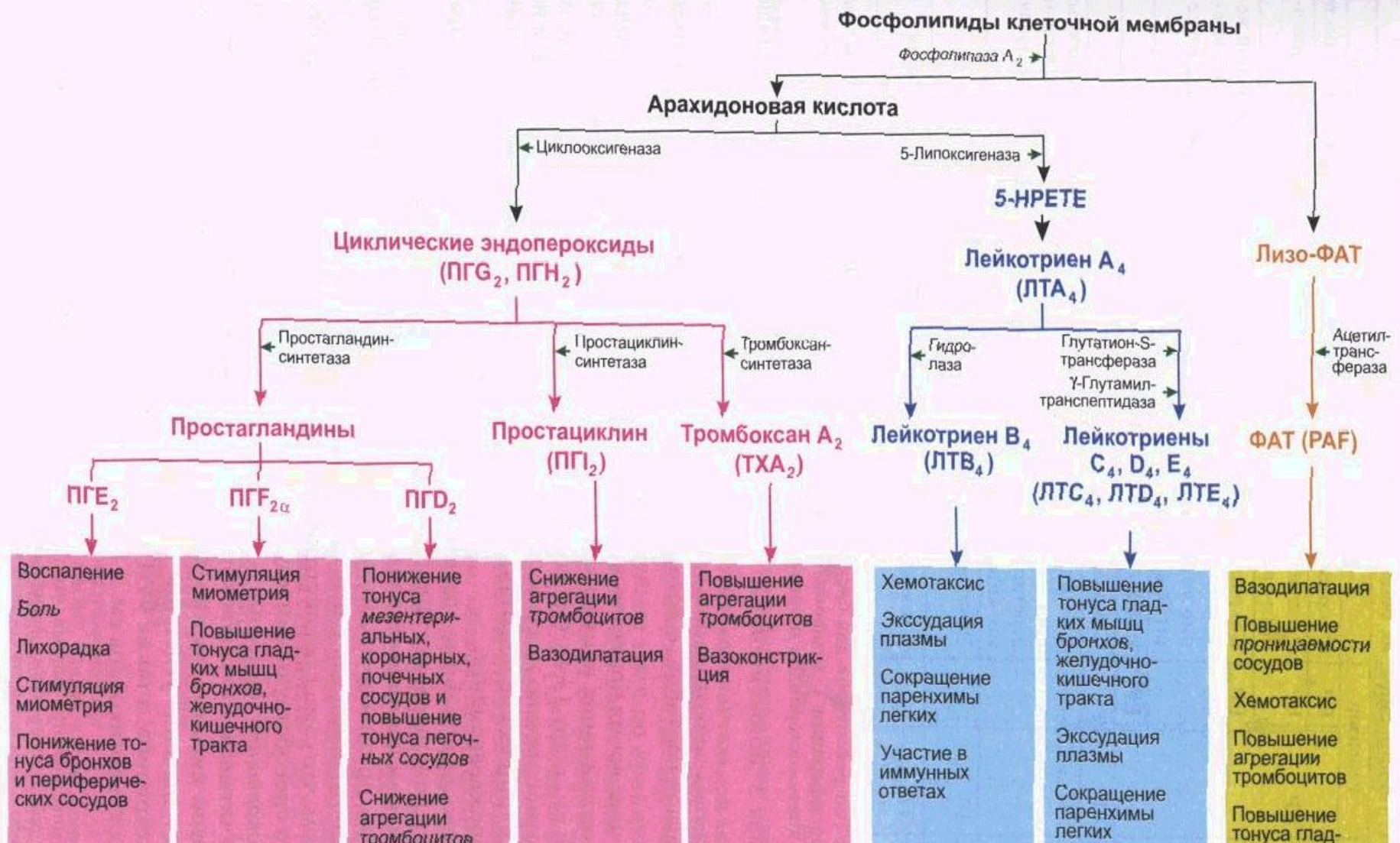
- Р-рц (пуриновые),
- 5-НТ (серотониновые),
- GPIb, GPIIb/IIIa (гликопротеидные) и др. рецепторы
- При повреждении эндотелия происходит активация ТР, которые приобретают сферическую форму с псевдоподиями, синтезируют ТхА₂, ФАТ, выделяют из депо Са²⁺, АДФ, серотонин.
- На мембране ТР увеличивается количество фосфолипидов, происходит экспрессия GPIIb/IIIa рецепторов и абсорбция плазменных факторов свертывания крови.
- Активированные ТР объединяются в агрегат нитями фибрина, который взаимодействует с GPIIb/IIIa рецепторами соседних ТР.

Механизм функционирования GPIIb/IIIa рецепторов-узнавание 2-х последовательностей АК: **арг-гли-асп** и **лиз-гли-алн-гли-асп-вал**.



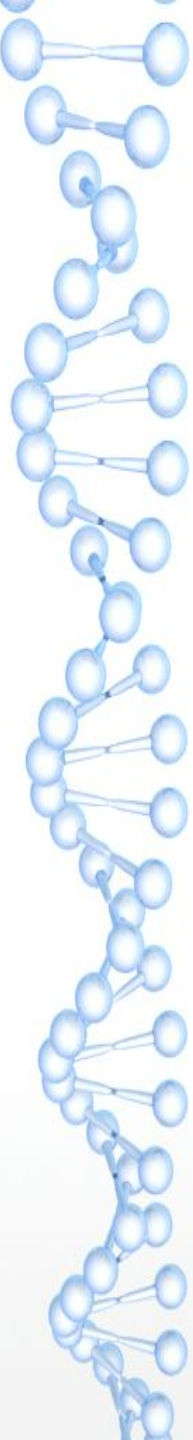
Тромбоцитов (неполный перечень)

Рецепторы	Агонисты
GP1b/IX/V	Фактор Виллебранда (ФВ), тромбин
GP1Ib/IIIa	Фибриноген, ФВ, фибриноген...
GP1c/IIa	Фибронектин, ламинин
VN/R	Витронектин, тромбоспондин
GP1a/IIa	Коллаген
GP1IIb	Тромбоспондин
GPVI	Коллаген
P2Y ₁₂	АДФ
A2/adr/R	Адреналин
5/HT2/R	Серотонин
H1R	Гистамин



ТР-A2 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, ↓ агрегацию ТР и расширяет сосуды



АНТИАГРЕГАНТЫ

Ингибиторы тромбоксановой системы

Ингибиторы ЦОГ - АСК

Ингибитор Тр-синтетазы -

Дазоксибен

Модуляторы системы АД-азы/цАМФ

Дипиридамол (курантил)

Пентоксифиллин (трентал)

Блокаторы АДФ-рецепторов TP

Тиклопидин

Клопидогрель

Блокаторы GP IIb/IIIa

рецепторов TP

Абциксимаб

Тирофибан

Активаторы ПЦ системы

Эпопростенол

Разные

Гепарин,
антуран

АНТИАГРЕГАНТЫ



- Ингибиторы ЦОГ

- Ингибитор
Тр-азы и Тр-рец

-Блокаторы 5-HT рецепторов TR

- Блокаторы АДФ-рецепторов TR

- Блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов TP

- Модуляторы системы АД-азы/цАМФ

Разные Гепарин, антуран

⊖ — угнетающее действие
⊕ — активирующее действие

— фибриноген

GPIIb/IIIa — гликопротеиновые рецепторы

ПР — простациклиновые рецепторы (IP)

ТР — тромбоксановые рецепторы (TR)
П — пуриновые рецепторы (P_{2y})
СР — серотониновые рецепторы (5-НТ₂)
5-НТ — серотонин
АДФ — аденозиндифосфат

1. Ингибиторы тромбоксановой системы

АСК (аспирин)

необратимо ингибирует ЦОГ-1 ТЦ (ввиду отсутствия ядра в ТР воспроизведение этого фермента не происходит)



↓ образование Тх А2

(мощный агрегант суживающего действия).

В системном кровотоке циркулирует недолго, концентрация уменьшается быстро, поэтому на ЦОГ в сосудистой стенке действует мало и там продолжается синтез ПЦ, который предотвращает агрегацию ТР и вызывает расширение сосудов.

NB!!! АСК – действует на ЦОГ ТЦ в микродозах (находится в системе воротной вены и стенке кишечника). Антиагрегантный эффект наступает при введении 100-300 мг в сутки.

Повышение дозы подавляет синтез ПЦ в стенке сосудов и усиливает тромбообразование.

- АСК- антагонист витамина К, нарушает образование факторов свертывания крови в печени.

Блокаторы пуриновых рецепторов (P-рецепторы) тромбоцитов

Тиклопидин, Клопидогрель (плавикс) в 6 раз сильнее тиклопидина

- селективно и необратимо блокирует P-рц, ингибируют агрегацию ТЦ, вызванную АДФ.

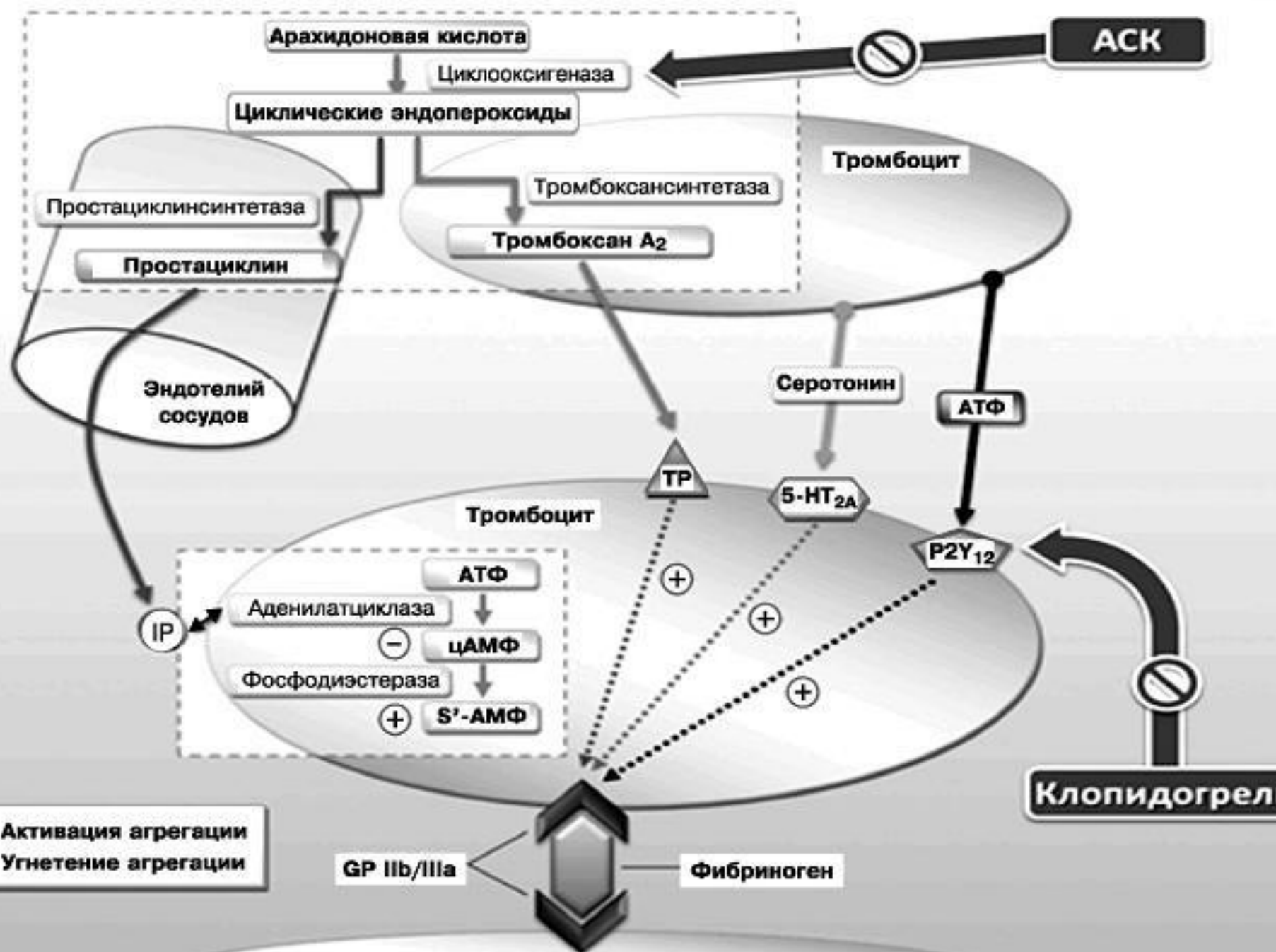
- уменьшает количество функционирующих АДФ-рецепторов (без повреждения),

- препятствует сорбции фибриногена и ингибирует агрегацию тромбоцитов.

↓ P-рецепторы и препятствуют стимулирующему действию АДФ на пуриновые рецепторы, ↓ тормозящее действие АДФ на АД-циклазу => ↑ Аденилатциклазу => ↑ цАМФ => ↓ высвобождение Ca^{2+} => ↓ экспрессия GP рецепторов и взаимодействие с ФГ

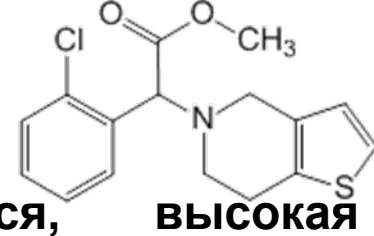
Применение: вторичная профилактика инфаркта и инсульта, диабетическая ангиопатия, облитерирующий эндартериит

Нежелательное действие: тромбоцитопения, кровоточивость, аллергические реакции, гипотензия, диспепсия.





Клопидогрел Clopidogrelum



При приеме внутрь быстро всасывается,

высокая

биодоступность, C_{max} - около 1ч.

Является пролекарством, биотрансформируется в печени с образованием активного метаболита. $T_{1/2}$ составляет около 8 ч.

Выводится с мочой и фекалиями.

Ингибирование агрегации начинается спустя 2ч после приема (40% ингибирования), регистрируется при начальной дозе 400 мг.

Максимальный эффект (60% подавления агрегации) наблюдается через 4–7 дней постоянного приема в дозе 50–100 мг/сут.

Антиагрегантный эффект сохраняется весь период жизни тромбоцитов (7–10 дн.).

При наличии атеросклеротического поражения сосуда препятствует развитию атеротромбоза, независимо от характера сосудистого процесса.

Блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов TP (Средства, угнетающие связывание фибриногена с GP IIb/IIIa)

Абциксимаб (реопро) - фрагмент моноклональных антител,

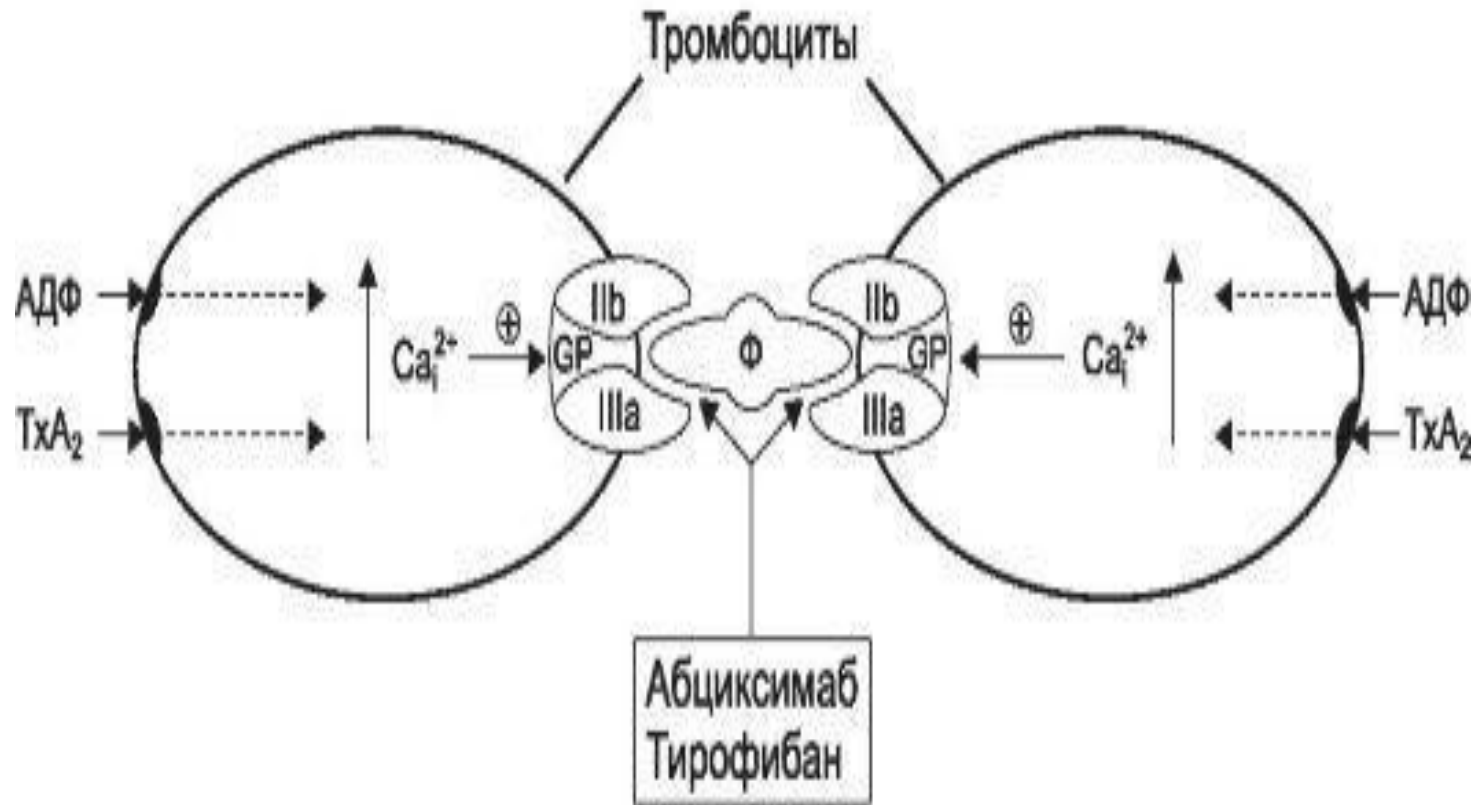
Тирофибан (агростат) - синтетический непептид, вводят внутривенно, действуют быстрее короче, 2-8 часов).

Эптифибатид (интегрилин) - синтетический циклический гептапептид, содержащий 6 аминокислот и меркаптопропионово́й остаток — дезаминоцистеинил.

неконкурентные блокаторы GP-рц, препятствует связыванию с ними фибриногена. Вызывает конформационные изменения связывающего аргинин-глицин-аспарагинат-участка рецептора и препятствует фиксации фибриногена, фактора Виллебранда и других адгезивных молекул с активированным гликопротеиновым комплексом GP IIb/IIIa на тромбоцитах, нарушая конечный этап их агрегации.

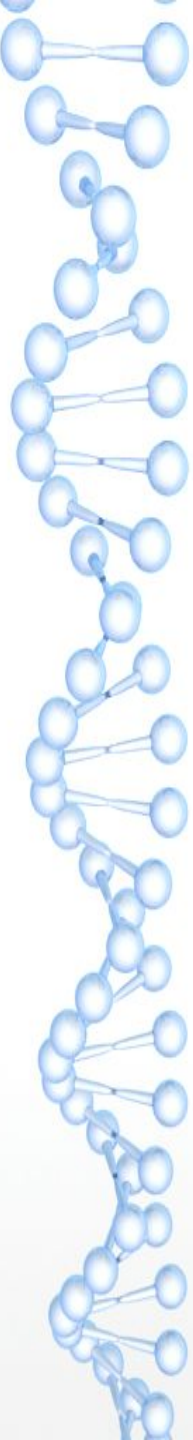
- оказывает антиагрегантное и антикоагулянтное действие.

- Макс. эффект - через 2 часа, сохраняется до 1 суток, остаточные явления до 10 дней.



Применение Блокаторов $GP_{IIb/IIIa}$ рецепторов ТР

- Тромбофилические состояния, в т.ч. острый инфаркт миокарда, постинфарктная стенокардия, нестабильная стенокардия.
- Состояние после ангиопластики коронарных артерий или атерозэктомии



Нежелательное действие:

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

Противопоказания:

- гиперчувствительность,
- геморрагический диатез,
- артериальная гипертензия (сАД более 200 мм, дАД более 110 мм рт.ст.) на фоне гипотензивной терапии;
- большие хирургические вмешательства в течение предыдущих 6 нед,
- инсульт в предшествующие 30 дней или геморрагический инсульт в анамнезе, применение другого ингибитора рецепторов IIb/IIIa для парентерального введения



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

Дальтробан – блокирует Т-рецепторы.

Ридогрел - ингибирует тромбоксансинтазу и
блокирует тромбоксановые рецепторы



2.Активаторы простациклиновой системы.

Стимуляторы простациклиновых рецепторов:

Илопрост (T_{1/2} — 1/2 ч).

Эпопростенол (T_{1/2} =3 мин);

- препятствует агрегации, в больших дозах - адгезию Тр
- вызывает вазодилатацию.

↑ ПЦ-рецепторы = ↑ Аденилатциклазу = ↑цАМФ

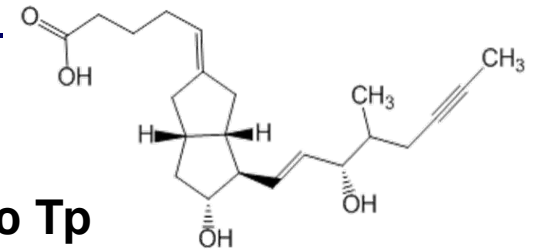


↓ высвобождение Ca²⁺

- активирует фибринолиз,
- подавляет адгезию и миграцию лейкоцитов после повреждения эндотелия,
- уменьшает образование свободных радикалов кислорода.

Показания к применению

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



Дипиридамо́л (курантил)

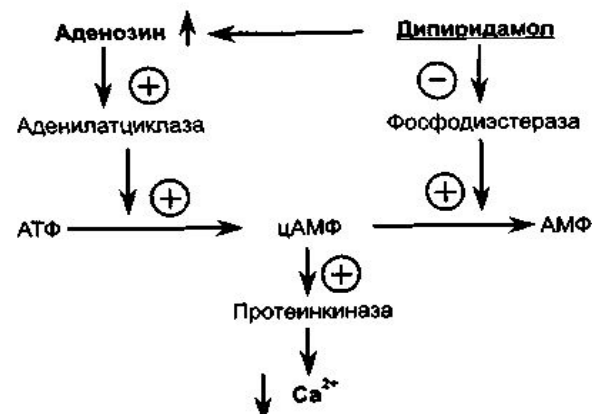
- Потенцирует активность аденозина усиливаются сосудорасширяющий и антиагрегантный эффект.
- Ингибирует фосфодиэстеразу – увеличивает концентрацию цАМФ, удерживает кальций в связанном состоянии в ТЦ.
- В результате из ТЦ снижается высвобождение активаторов агрегации: Тх А2, серотонина
- увеличивается синтез ПЦ 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)

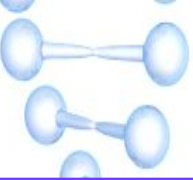
- уменьшает агрегацию ТЦ и ЭР
- облегчает изгибаемость ЭР (деформируемость) и проходимость по капиллярам
- увеличивает синтез и выброс ПЦ,
- уменьшает синтез и выброс Тх А2,
- блокирует ФДЭ, увеличивая концентрацию ц АМФ, уменьшает высвобождение Са⁺
- временно уменьшает уровень фибриногена
- Дает стойкий 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.

Коагулянты	Ингибиторы фибринолиза	Стимуляторы агрегации трц
прямые Тромбин Фибриноген непрямые Викасол Фитоменадион	Кислота эпсилон-аминокапроновая Кислота транексамовая Амбен Контрикал Пантрипин Ингитрил гордокс	Серотонин Соли кальция Адроксон этамзилат



Средство, повышающее вязкость крови

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

Растения, обладающие гемостатическим

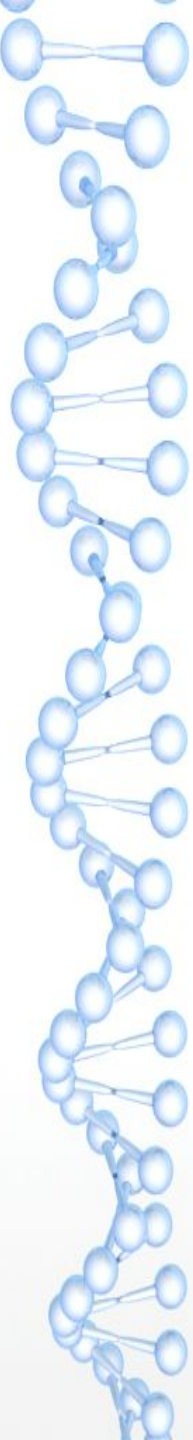
действием: зайцегуб опьяняющий, крапива, тысячелистник, водяной перец, кора калины, трава горца почечуйного, цветы арники.

Для остановки кровотечений используют гемостатические губки с различными наполнителями:

Губка гемостатическая: нативная плазма + тромбопластин

Губка коллагеновая: масса коллагеновая, р-р коллагена, борная кислота, левомицетин

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 ТЦ.

Применяют для

- остановки кровотечения местно при поверхностных, паренхиматозных геморрагиях,
- **внутри** 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
- 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 викасола





- Витамин К вызывает эффект только в организме,
- существует в виде переходящих гидрохинона, эпоксида и хинона, активирует карбоксилазу и карбоксилирует остатки глутаминовой кислоты прокоагулянтов: II (протромбина), VII (проконвертина), IX, X факторов СК в гепатоцитах, после чего белки начинают функционировать.
 - γ-карбоксиглутаминовая кислота, является Са-связывающей и необходима для функционирования кальцийсвязывающих белков: II, VII, IX, X факторов, протеина С и S для Са-индуцированного взаимодействия с клеткой;
 - На N-конце зрелого протромбина и других К-зависимых белков содержится 10-12 остатков γ- карбоксиглутаминовой кислоты. Домены с такими участками высоко структурированы и включают в себе линейно расположенные ионы кальция.
 - Без витамина К синтезируются неактивные белки, т.н. акарбоксии факторы (акарбоксии II является антагонистом активного протромбина).

Фармакологические эффекты препаратов витамина К

- антигеморрагическое
- антигипоксанта́ное 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 К2,
- **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.

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

Нежелательные эффекты:

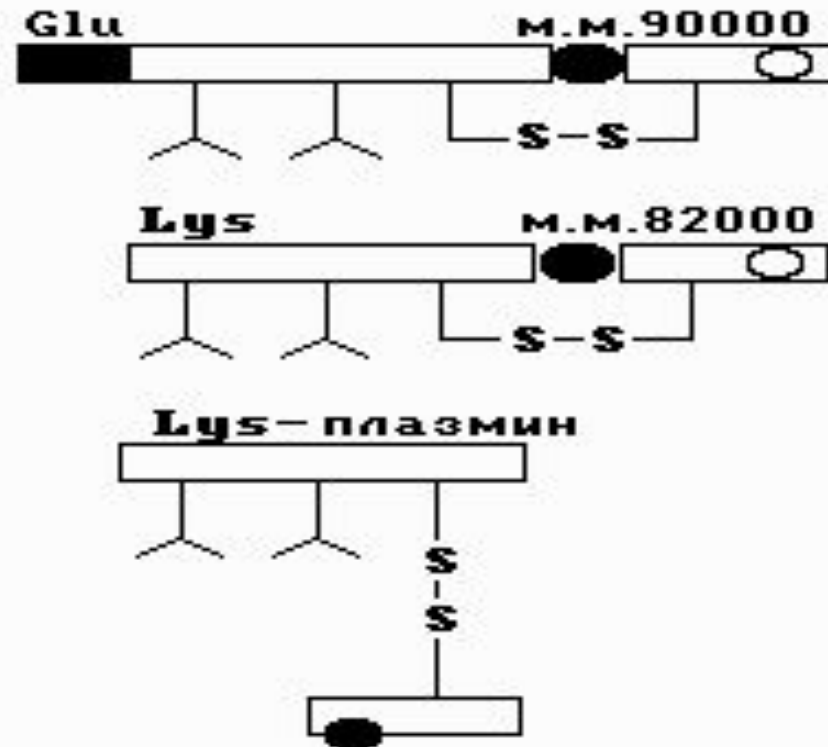
- **гемолиз эритроцитов** (производные нафтохинона являются сильными окислителями)
 - **образование метгемоглобина** (викасол новорожденным вводят не более 3-х дней).
 - **дисфункция тромбоцитов**
- NB!!!** У Фитоменадиона этих осложнений нет

Противопоказания

- **гемолитическая желтуха**
- **тромбоцитопении**

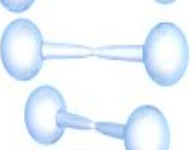
Ингибиторы фибринолиза

ε- (Эпсилон) - аминокaproновая кислота (АКК),
транексамовая кислота (циклокапрон, трансамча)
Кислота п-аминометилбензойная (амбен, памба).

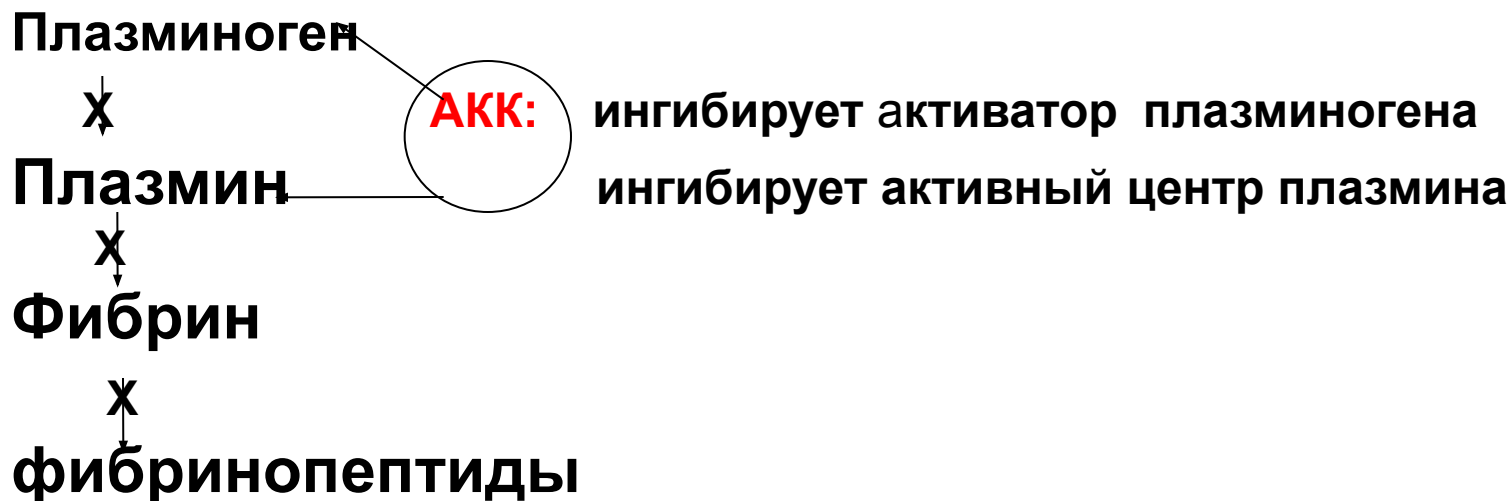


В молекуле фибриногена и фибрина содержится, лизин с ним взаимодействует плазминоген и плазмин, подвергая их гидролизу.

- **АКК** - производное аминокислоты лизин, по конкурентному типу взаимодействует с активными центрами
- пламина и пламиногена, 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.
- обладает **противошоковым действием** (↓ протеолитические ферменты, ↑ обезвреживающую функцию печени)
- **ингибирует систему комплемента**, применяется при заболеваниях, связанных с образованием иммунных комплексов (гломерулонефрит)
- **противоаллергическое, противовоспалительное, противовирусное** действия



Система фибринолиза

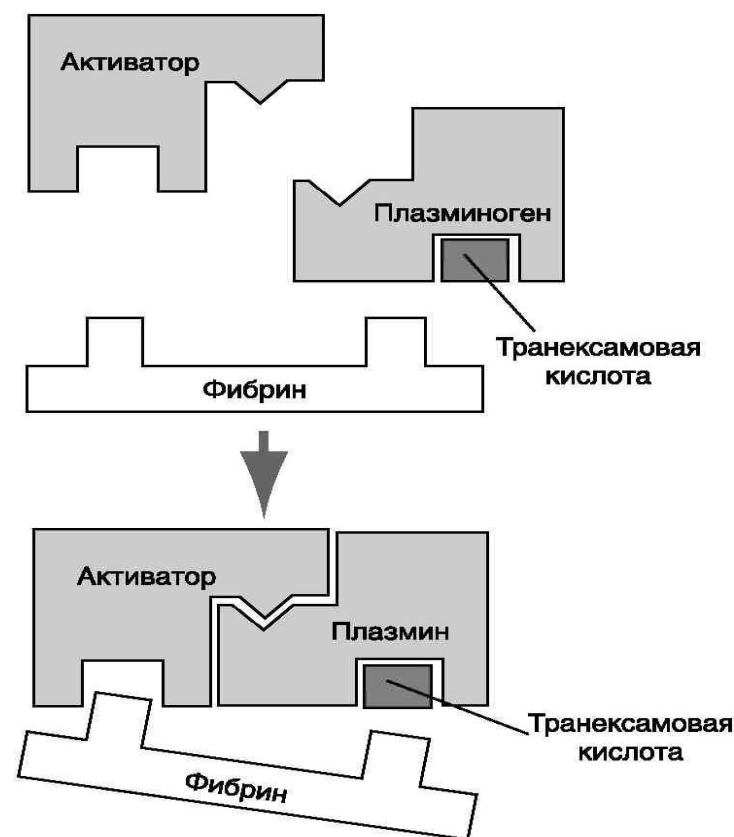
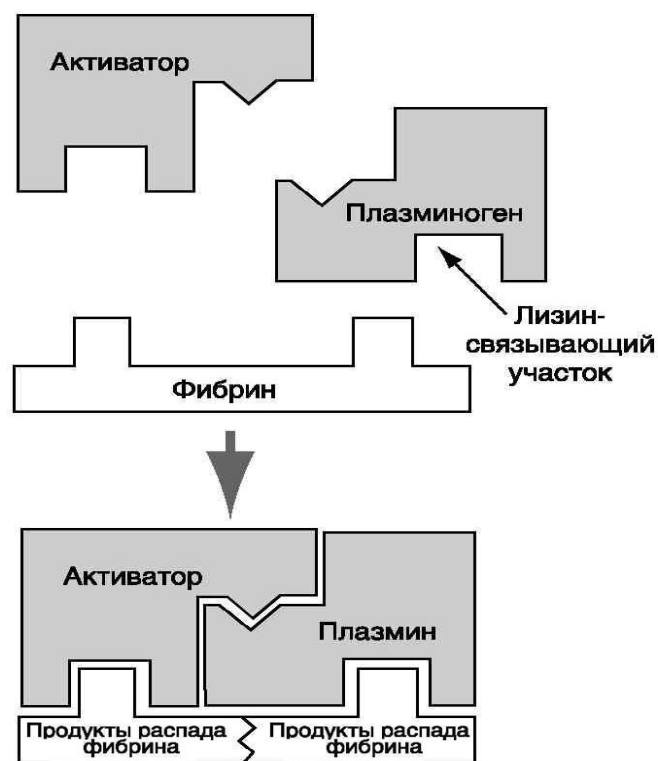


Фармакокинетика:

- 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.

Кислота транексамовая (циклокапрон)

- Эффективнее кислоты аминокaproновой
- действует более продолжительно.
- Вводят энтерально и внутривенно.
- При введении внутрь биодоступность 30-50%.
- Незначительно связывается с белками плазмы (~ 3%)
- При внутривенном введении $t_{1/2} \sim 2$ ч.
- Выводится почками



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.

Нежелательные эффекты АКК:

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

Противопоказания АКК:

- Склонность к тромбозам,
- заболевания почек



Ингибиторы протеаз природного происхождения *Контрикал, пантрипин, ингитрил, гордокс*

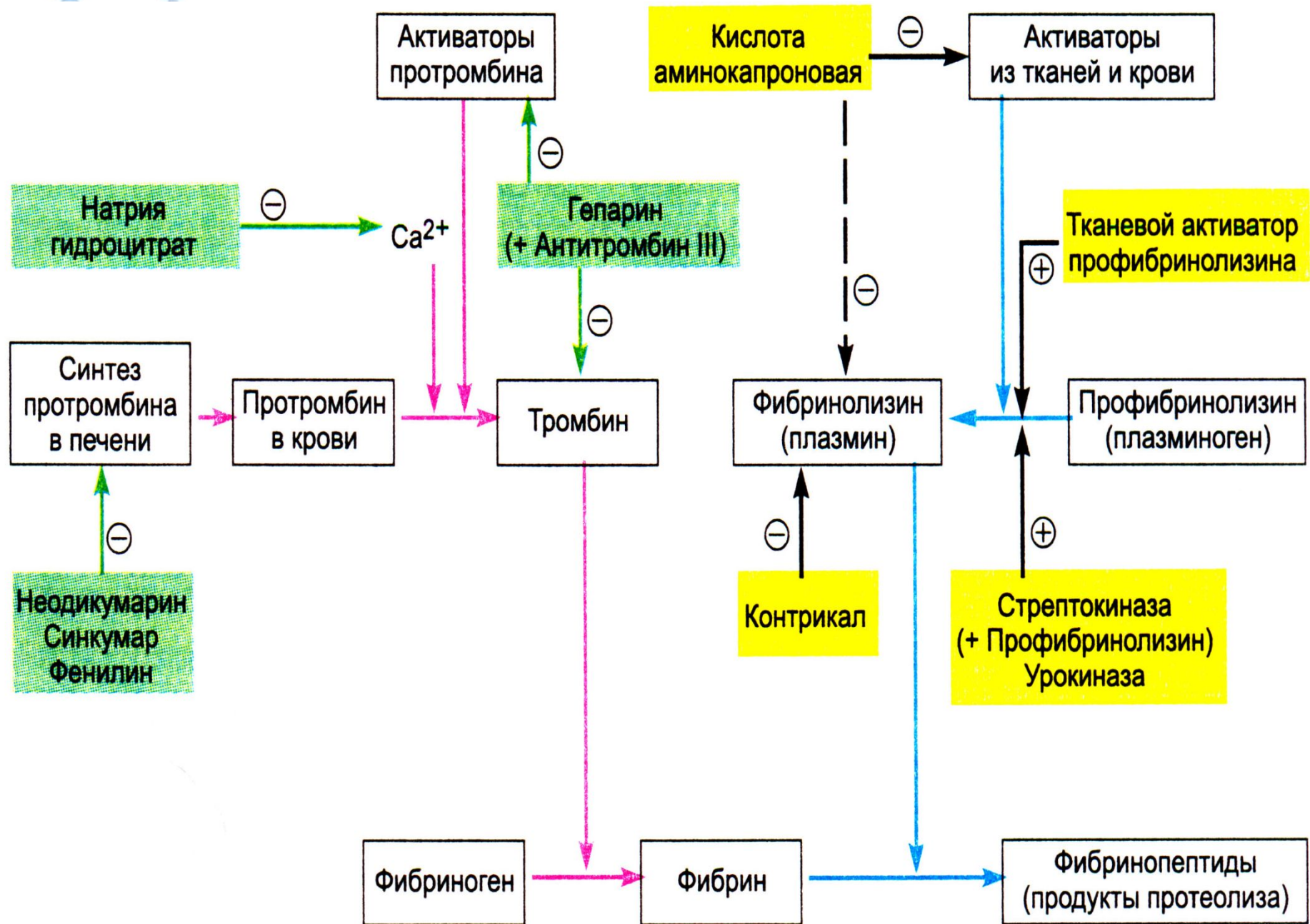
- антиферментные препараты полипептидной природы,
- получают из поджелудочной, околоушной желез, легких убойного скота.
- содержат апротинин, ингибирует активность плазмина, трипсина, химотрипсина, калликреина и других протеаз, в т.ч. гепарин.

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).





ЛС, стимулирующие агрегацию и адгезию ТР

Этамзилат (дицинон)— производное диоксибензола,

- ингибирует эффекты ПЦ 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 внутримозгового кровотечения, способствуя сохранению целостности сосуда.

!!! При повреждении сосудов неэффективен.



Адроксон

- метаболит адреналина, не стимулирует АР и не повышает АД
- повышает плотность сосудистой стенки
- стимулирует агрегацию ТРЦ, взаимодействует с АР на их поверхности, увеличивает концентрацию Ca^{2+} , активирует сократительный аппарат ТР и способствует выделению агрегантов.
- Вводят местно, внутрь, п/к,

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

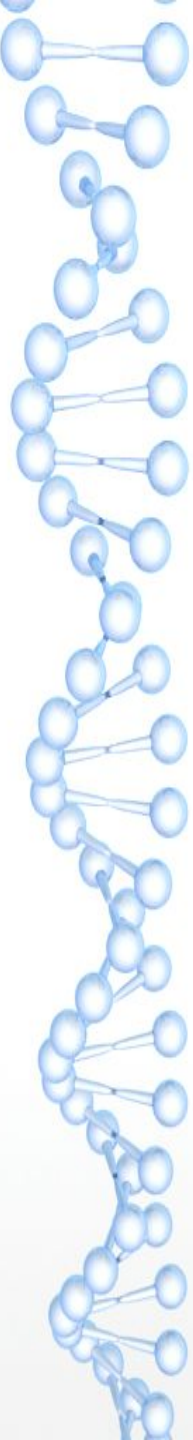
Серотонин

- 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



БЛАГОДАРЮ за ВНИМАНИЕ!