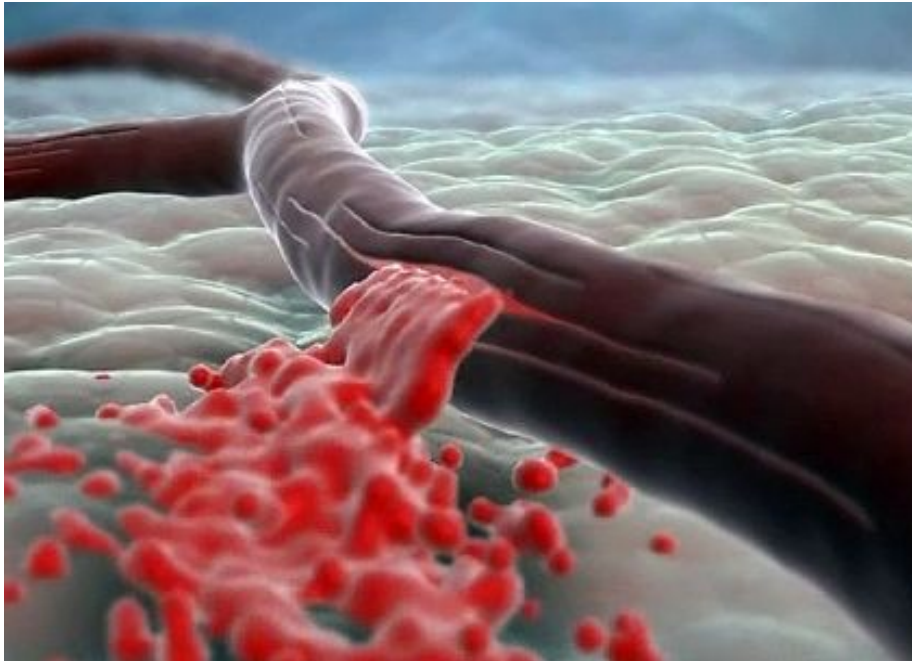




Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

кафедра фармакологии с курсом фармации ФДПО



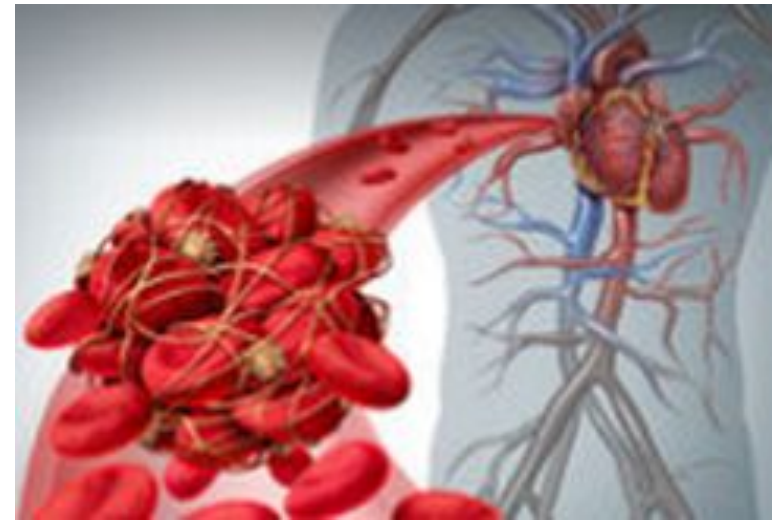
Средства, влияющие на свертывание крови

доцент, к.м.н. А.В. Щулькин



Функции системы гемостаза

1. Поддержание крови в сосудах в жидком состоянии, что необходимо для нормального кровоснабжения органов и тканей
2. Обеспечивает остановку кровотечения при повреждении сосудистой стенки





Физиологический гемостаз

1) локальный спазм сосудов ограничивает первоначальную кровопотерю и ведет к накоплению тромбоцитов и плазменных факторов свертывания в месте повреждения сосудистой стенки;

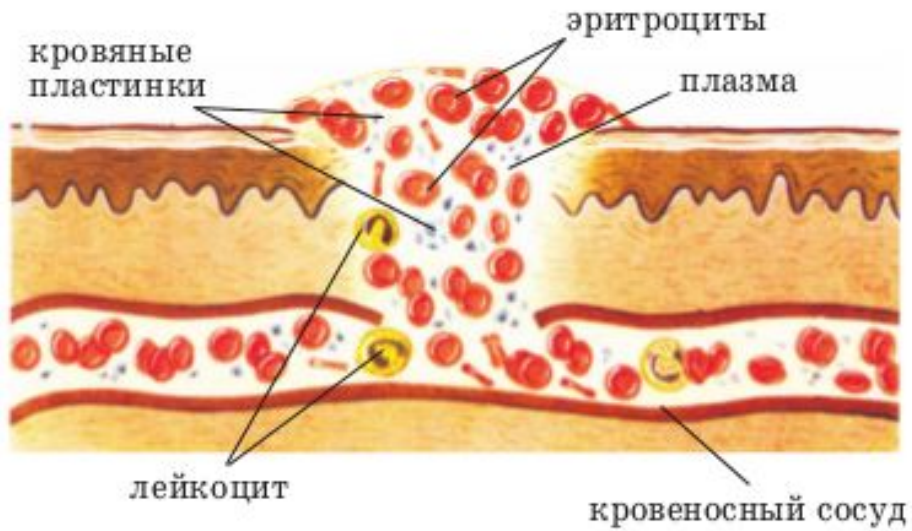
2) адгезия и агрегация тромбоцитов способствуют образованию тромбоцитарного тромба;

3) активация свертывающей системы крови сопровождается формированием фибринного тромба;

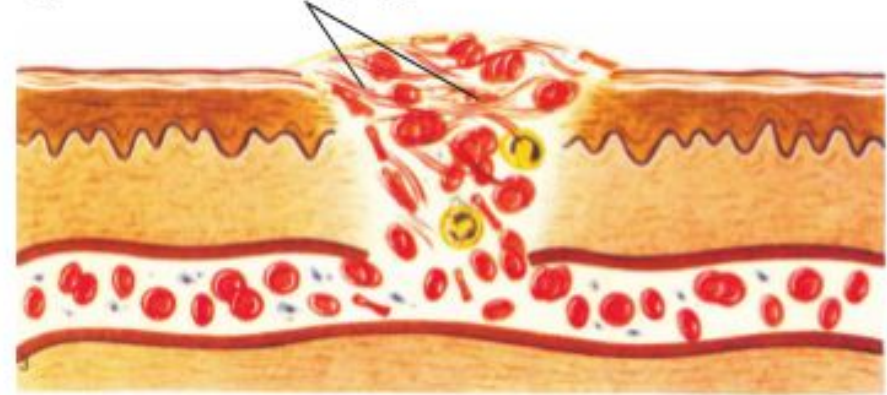
4) механизмы фибринолиза восстанавливают кровоток, удаляя из просвета сосудов тромботические массы



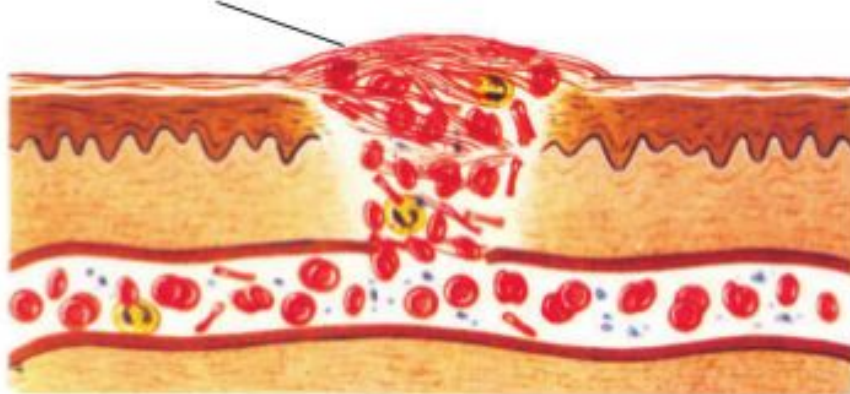
Физиологический гемостаз



образование нитей фибрина

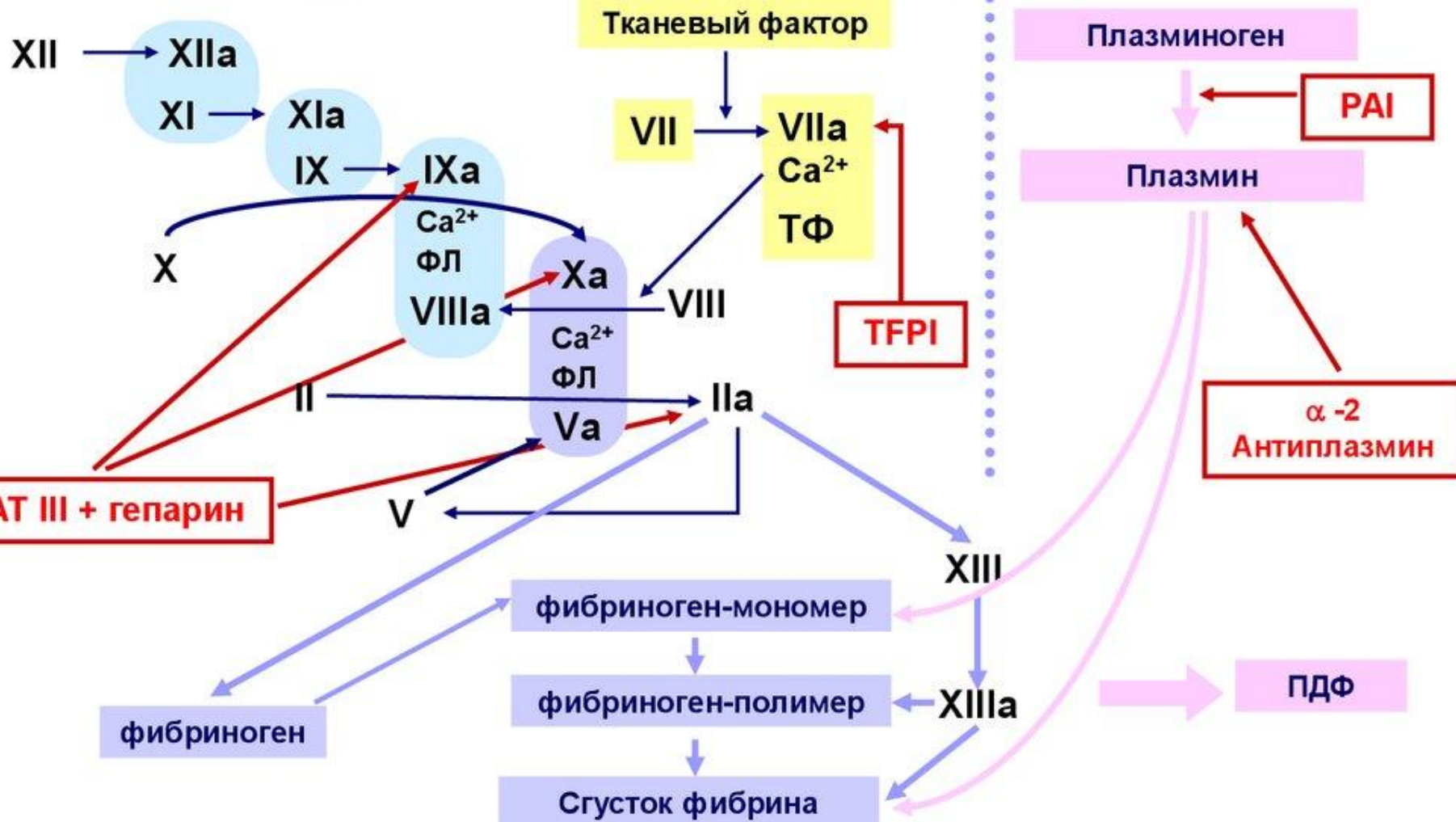


образование тромба



Активация и агрегация тромбоцитов







Классификация

I. Средства, снижающие свертывание крови

1. Антиагреганты

а) Ингибиторы циклооксигеназы:

**- аспирин (ацетилсалицилования
кислота)**

**б) Ингибиторы фосфодиэстеразы
тромбоцитов:**

- пентоксифиллин

- ксантинола никотинат

**в) Ингибиторы аденозиндезаминазы
тромбоцитов**

- дипиридамол (курантил)

**г) Стимуляторы аденилатциклазы (аналоги
простациклина)**



Классификация

д) Средства, препятствующие действию АДФ на тромбоциты (тиенопиридины)

- тиклопидин (тиклид)
- клопидогрел (плавикс)
- тикагрелор (брилинта)
- прасугрел (эффиент)

е) Антагонисты IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов:

- абциксимаб
- эптифибатид
- фрамон



Классификация

2. Антикоагулянты

А. прямого действия

а) гепарины

- гепарин

б) низкомолекулярные гепарины

- эноксапарин
- надропарин
- бемипарин
- далтепарин

в) препараты антитромбина-3

- антитромбин 3

г) синтетические средства (гепариноиды)

- сулодексид (Вессел Дуэ Ф)



Классификация

г) гирудины

- гирудин

д) активированный протеин С

- дротрекогин альфа

е) ингибиторы фактора Ха

- ривароксабан (ксарелто)

- апиксабан (эликвис)

- фондапаринукс натрия (арикстра)

ж) ингибиторы тромбина

- дабигатрана этексилат (прадакса)

- бивалирудин (ангиокс)



Классификация

Б. Антикоагулянты непрямого действия

- аценокумарол
- варфарин
- фениндион

3. Активаторы фибринолиза (фибринолитики)

- стрептокиназа
- проурокиназа
- тенектеплаза
- алтеплаза
- урокиназа



Классификация

II. Средства, повышающие свертывание крови

1. Проагреганты

- натрия алгинат
- коллаген
- желатин
- серотонин

2. Коагулянты

а) препараты факторов свертывания, их рекомбинантные аналоги

- тромбин
- фибриноген
- кальция глюконат
- фактор свертывания VII



Классификация

б) синтетические препараты

- этамзилат

в) препараты витамина К

- менадиона натрия бисульфит (викасол)

г) антагонисты гепарина

- протамина сульфат

д) препараты растительного происхождения

- крапивы листья

- горца перечного трава

3. Ингибиторы фибринолиза

- транексамовая кислота

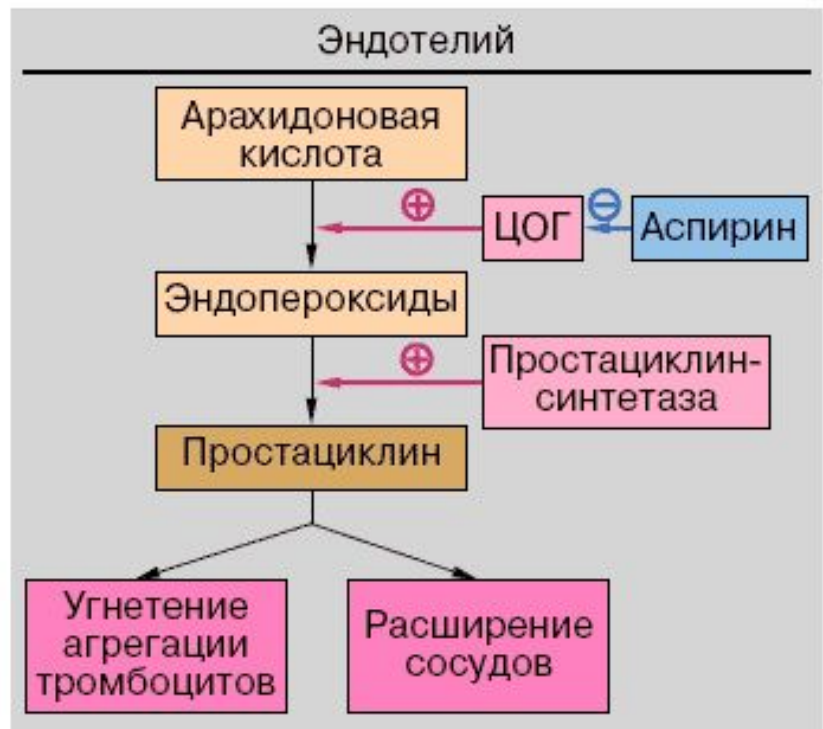
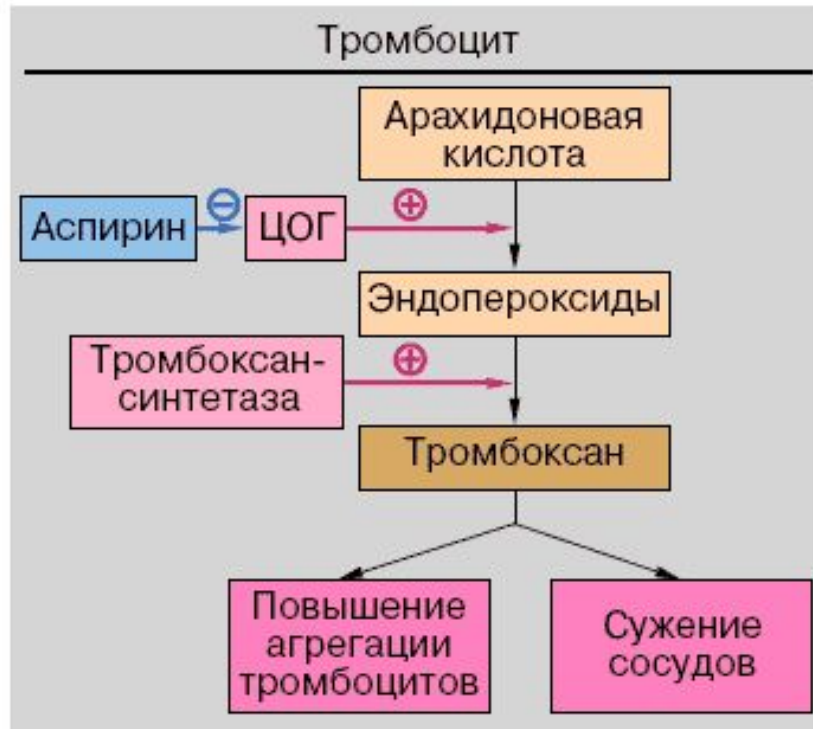
- аминокапроновая кислота

- апротинин



Аспирин (ацетилсалициловая кислота)

В основе механизма антиагрегантного действия аспирина лежит необратимое ингибирование ЦОГ-1, в результате чего блокируется синтез тромбоксана А₂ и подавляется агрегация тромбоцитов.





Показания

- ИБС: Стенокардия напряжения
- ОКС (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия)
- ЦВБ, профилактика инсульта
- Ишемический инсульт
- Профилактика тромбозэмболии после операций и инвазивных вмешательств на сосудах (ЧТКА и ЭП, АКШ)
- Профилактика тромбоза глубоких вен и тромбозэмболии легочной артерии и ее ветвей



Побочные эффекты

- Язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки
- Кровотечения
- Аллергические реакции (аспириновая бронхиальная астма)
- Нарушение функции почек
- Гемолитическая анемия



Механизм развития гастропатии





Клопидогрел

- Клопидогрел представляет собой пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов.
- Активный метаболит клопидогрела селективно ингибирует связывание АДФ с $P2Y_{12}$ -рецепторами тромбоцитов и последующую АДФ-опосредованную активацию гликопротеинового комплекса IIb/IIIa, приводя к подавлению агрегации тромбоцитов.



Показания

- Стенокардия напряжения при непереносимости аспирина
- ОКС (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия) – вместе с аспирином
- Профилактика тромбэмболии после операций и инвазивных вмешательств на сосудах (ЧТКА и ЭП, АКШ) - вместе с аспирином
- Профилактика тромбообразования при фибрилляции предсердий - вместе с аспирином



Побочные эффекты

- Кровотечения
- Тромбоцитопения
- Лейкопения



Тикагрелол

- Селективный и обратимый антагонистом $P2Y_{12}$ -рецептора к АДФ
- Предотвращает АДФ-опосредованную активацию и агрегацию тромбоцитов
- Тикагрелор активен при приеме внутрь и обратимо взаимодействует с $P2Y_{12}$ -АДФ-рецептором тромбоцитов.



Показания

- **ОКС (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия) – вместе с аспирином**
- **Профилактика тромбозов после операций и инвазивных вмешательств на сосудах (ЧТКА и ЭП, АКШ) - вместе с аспирином**



Гепарин

- Сульфатированный гликозаминогликан (мукополисахарид), состоящий из остатков D-глюкозамина и D-уроновой кислоты.
- Образуется тучными клетками во многих тканях
- Для медицинских целей гепарин выделяют из слизистой оболочки кишечника свиньи и из легких крупного рогатого скота.
- Основное действие комплекса гепарин—антитромбин III направлено против тромбина и фактора Ха,
- Для инактивации тромбина необходимо, чтобы гепарин связался как с молекулой антитромбина III, так и с молекулой тромбина. В то же время быстрая инактивация фактора Ха комплексом гепарин-антитромбин III не требует связывания этого фактора с гепарином.



Гепарин



Эффективное действие НФГ возможно только при сохраненном уровне АТ III



Гепарин

- Контроль осуществляют измерением **АЧТВ** (норма 35 — 40 с) или времени свертывания крови. Эти показатели допустимо увеличивать соответственно в 1,5 — 2 раза и 2 — 2,5 раза (до 11 — 14 мин).
- Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) является показателем измерения эффективности «внутреннего» (путь контактной активации) и общего пути свертывания.



АЧТВ

АЧТВ

факторы «внутреннего» пути и контроль
терапии НФГ



Протромбиновый тест

факторы «внешнего пути» и контроль
терапии АВК





Гепарин

- При передозировки гепарином используют химический антагонист гепарина— положительно заряженный белок **протамина сульфат**.
- Этот препарат вводят в вену, 1 мг протамина связывает 100 ЕД гепарина



Показания

- ОКС (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия)
- Профилактика тромбозов после операций
- Тромбоз легочной артерии
- ДВС-синдром
- Тромбоз глубоких вен
- Промывание венозных катетеров
- Фибрилляция предсердий



Побочные эффекты

- **Кровотечения**
- **Тромбоцитопения**
- **Остеопороз**



Низкомолекулярные гепарины

- Низкомолекулярные (фракционированные) гепарины состоят из фрагментов гепарина с молекулярной массой от 1000 до 10 000 Д (в среднем 4000-5000 Д).
- Получают их путем фракционирования, гидролиза или деполимеризации обычного (нефракционированного) гепарина.
- Эти препараты, также, как и гепарин, действуют на факторы свертывания в комплексе с антитромбином III, но отличаются от гепарина следующими свойствами:



Низкомолекулярные гепарины

- в большей степени угнетают активность фактора Ха
- обладают большей биодоступностью при подкожном введении (низкомолекулярные гепарины - около 90%, стандартный гепарин - 20%)
- действуют более продолжительно, что позволяет их вводить 1—2 раза в сутки
- имеют меньшее сродство к фактору 4 тромбоцитов и поэтому реже, чем стандартный гепарин, вызывают тромбоцитопению
- меньше опасность развития остеопороза

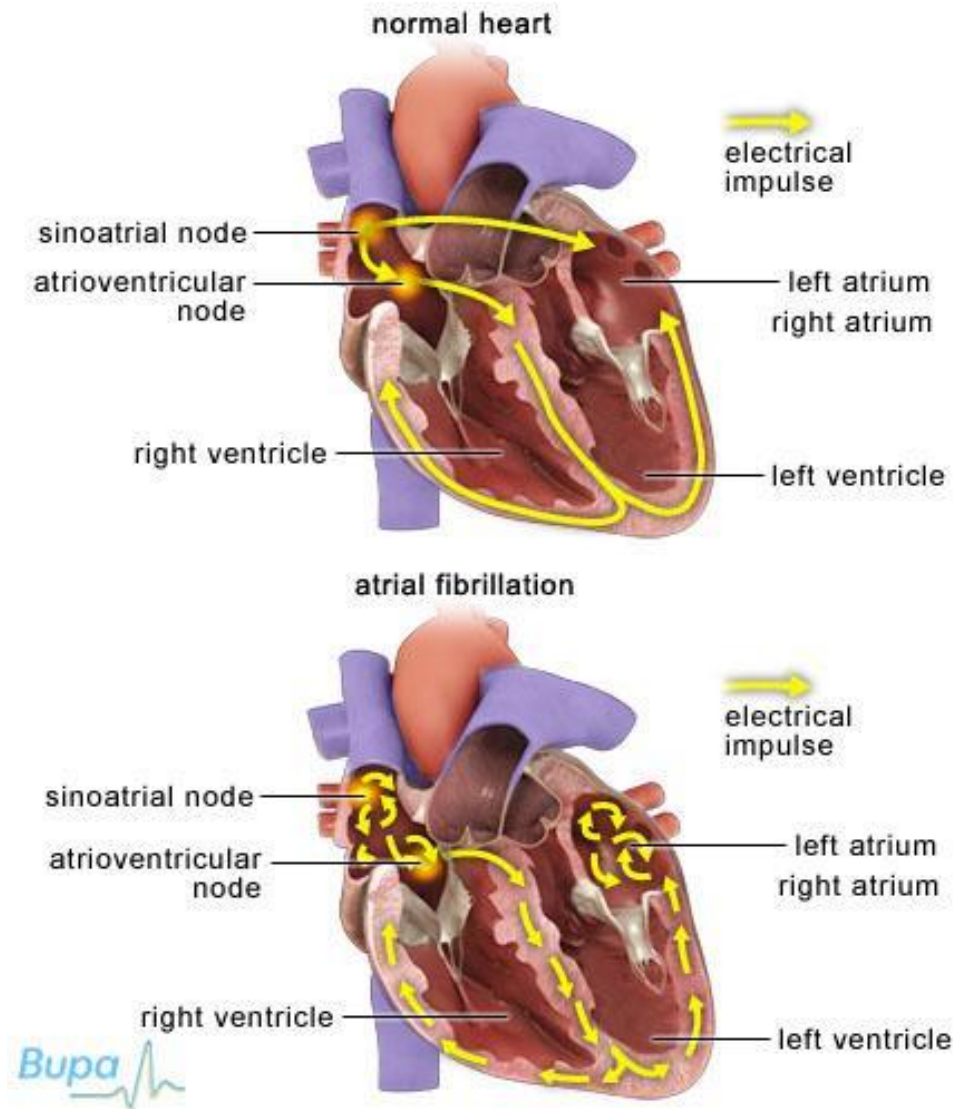


Показания

- ОКС (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия)
- Профилактика тромбозов после операций и инвазивных вмешательств на сосудах (ЧТКА и ЭП, АКШ)
- Тромбоз легочной артерии
- тромбоз (профилактика и лечение)
- Тромбоз глубоких вен
- Фибрилляция предсердий



Тромбообразование при фибрилляции предсердий





Побочные эффекты

- **Кровотечения**

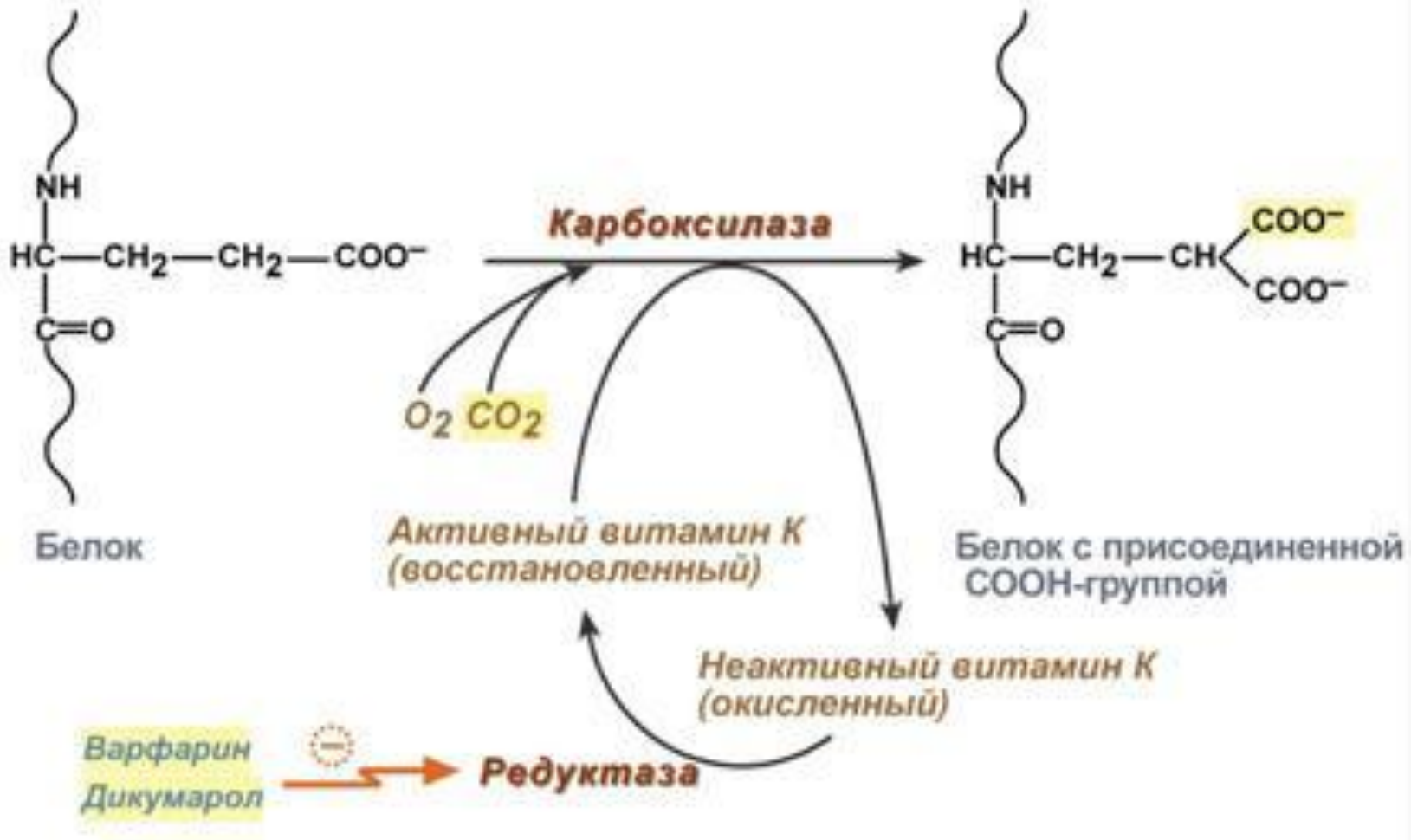


Непрямые антикоагулянты (варфарин)

- Они ингибируют синтез в печени белков плазмы крови, зависимых от витамина К - фактора II (протромбин), факторов VII, IX и X.
- Витамин К необходим для активации факторов, так как выполняет роль кофермента в реакции гамма-карбоксилирования остатков глутаминовых кислот.
- Коферментную активность проявляет восстановленная форма витамина К — гидрохинон. В процессе реакции карбоксилирования витамин К-гидрохинон окисляется с образованием неактивного витамин К-эпоксида. Антикоагулянты непрямого действия препятствуют обратному превращению (восстановлению) витамин К-



Непрямые антикоагулянты (варфарин)



Начало противосвертывающего действия наблюдается через 36–72 ч от начала приема препарата с развитием максимального эффекта на 5–7-й день от начала



Варфарин

- В латентном периоде свертывание крови может даже возрасти из-за быстро возникающего дефицита эндогенного антикоагулянта протеина С так как его период полуэлиминации короче, чем у факторов свертывания II, IX и X.



[Simman R](#) , [Gould N](#) and [Jackson SE](#) . Warfarin-Induced Tissue Necrosis (WITN): Case Report and Literature Review A Proposed Name Change
// JOURNAL OF SURGERY AND OPERATIVE CARE. May 13, 2015



Варфарин

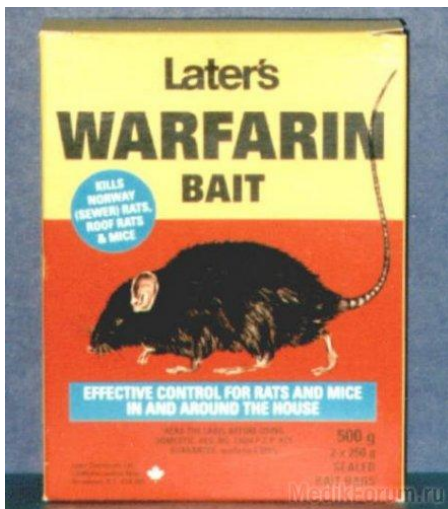
- Эффективность и безопасность терапии контролируется с помощью **МНО** (международное нормализованное отношение) или протромбинового времени (ПТВ). Это показатели, характеризующие внешний путь свёртывания крови.
- Результаты ПТВ у индивидумов варьируют в зависимости от типа реагента — тканевого фактора (тромбопластина). Показатель МНО был введён, чтобы стандартизировать результаты теста ПТВ.
- Рекомендуется поддерживать показатель МНО **от 2 до 3**. Более высокие показатели МНО от 2,5 до 3,5 рекомендуются при протезировании клапанов сердца механическими протезами.



Показания

- Острый и рецидивирующий венозный тромбоз
- Фибрилляция предсердий
- Профилактика тромбозэмболий при протезировании клапанов сердца
- Профилактика послеоперационных тромбозов

Профилактика тромбозэмболий





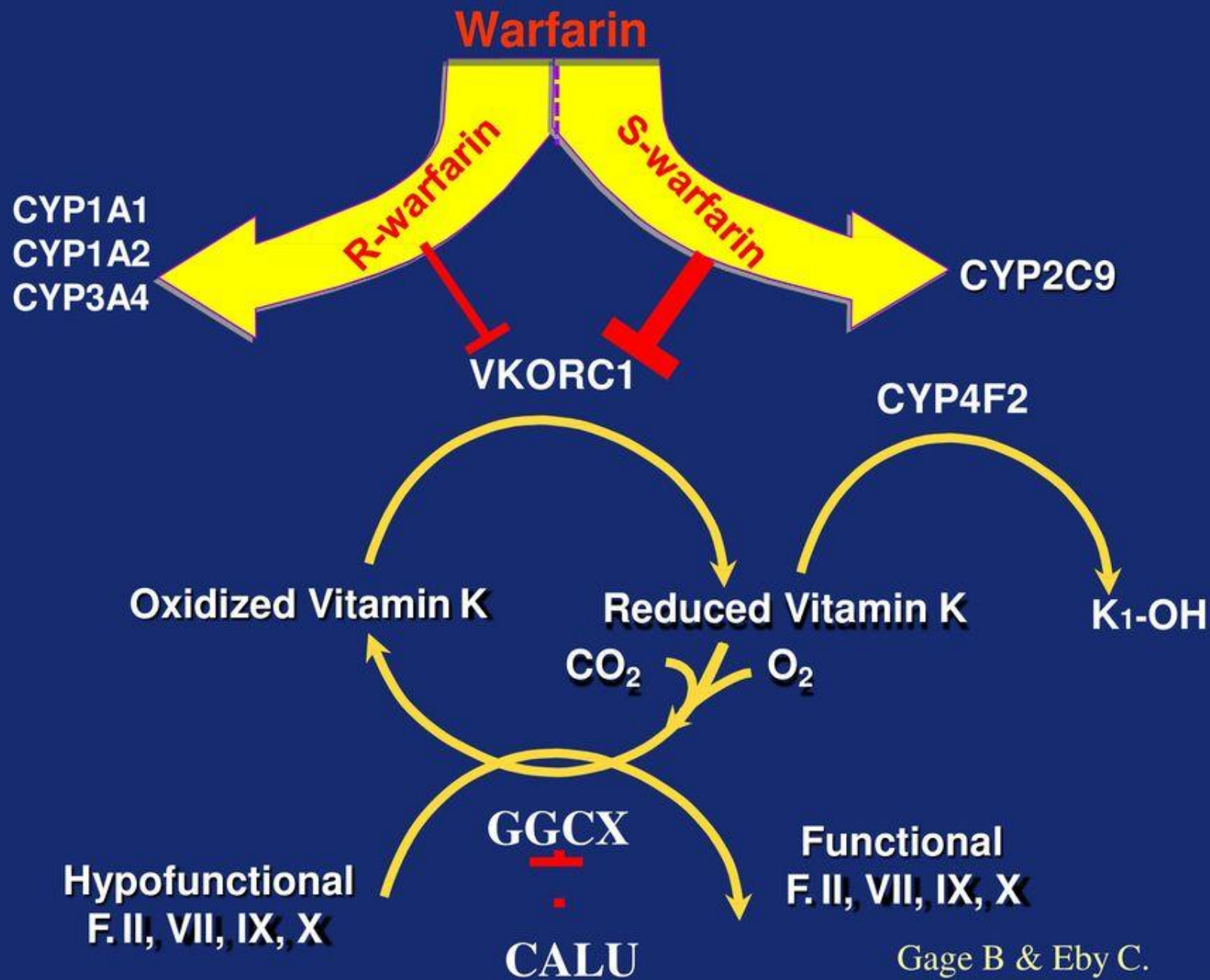
Побочные эффекты

- Кровотечения
- Варфариновый некроз кожи
- Аллергические реакции
- Тошнота, рвота , диарея



Противопоказания

- Кровотечения
- Дефицит белков C и S
- Тяжелые заболевания печени и почек
- Беременность
- Тромбоцитопения
- **Высокий риск развития кровотечений**
(Шкала HAS-BLED для оценки риска кровотечений при мерцательной аритмии)





Оптимизация фармакотерапии с позиций 4П медицины



Всероссийское научное общество
специалистов по клинической
электрофизиологии, аритмологии
и кардиостимуляции



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО



АССОЦИАЦИЯ
СПЕЦИАЛИСТОВ
КЛИНИЧЕСКОЙ КАРДИОЛОГИИ

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ

Таблица 19. Рекомендации FDA по величинам поддерживающих доз варфарина в зависимости от носительства полиморфизмов CYP2C9 и VKORC1.

VKORC1	CYP2C9					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
GG	5-7 мг	5-7 мг	3-4 мг	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2,0 мг
GA	5-7 мг	3-4 мг	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2,0 мг	0,5-2,0 мг
AA	3-4 мг	3-4 мг	0,5-2,0 мг	0,5-2,0 мг	0,5-2,0 мг	0,5-2,0 мг

Фармакогенетический модуль программы Pharm Suit 2009

(Кетова Г.Г., Цветов В.М., Челябинск)

Ввод данных

Возраст

Вес

Рост

"Целевое" МНО

Курение

Раса

Наличие тромбоза глубоких вен голени или ТЭЛА

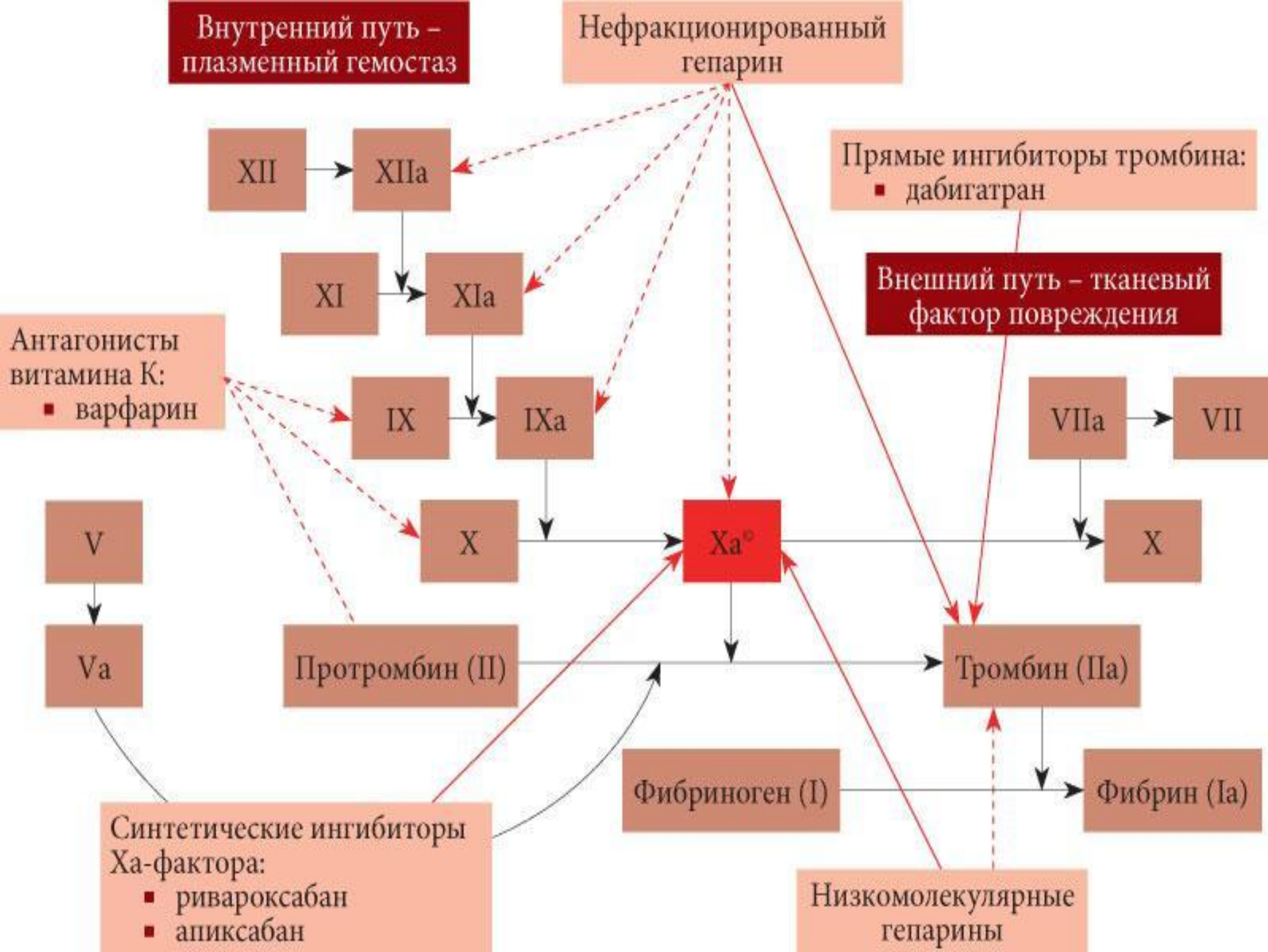
Прием амиодарона

Генотип по CYP2C9*2 / CYP2C9*3

Генотип по полиморфному маркеру G3673A гена VKORC1

 Далее

 Выход





Ривароксабан

- **Высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, обладающий высокой биодоступностью при приеме внутрь.**
- **В период лечения ривароксабаном проводить мониторинг параметров свертывания крови не требуется.**
- **Однако если для этого есть клиническое обоснование (например при передозировке препарата или в случае необходимости экстренного хирургического вмешательства), концентрация ривароксабана может быть измерена при помощи калиброванного количественного теста анти-фактора Ха (например STA — Liquid Anti-Ха)**



Показания

- Профилактика венозной тромбоземболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях.
- Фибрилляция предсердий
- Лечение острого тромбоза глубоких вен и/или тромбоземболии легочной артерии



Побочные эффекты

- Кровотечение



Дабигатрана этексилат

- Дабигатрана этексилат является низкомолекулярным, не обладающим фармакологической активностью предшественником активной формы дабигатрана.
- Дабигатран является сильным конкурентным обратимым прямым ингибитором тромбина и основным активным веществом в плазме крови.
- В период лечения дабигатраном проводить мониторинг параметров свертывания крови не требуется.
- Дабигатран удлиняет АЧТВ, экариновое время свертывания (ЭВС) и тромбиновое время (ТВ).



Показания

- Профилактика венозной тромбоземболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях.
- Фибрилляция предсердий
- Лечение острого тромбоза глубоких вен и/или тромбоземболии легочной артерии



Побочные эффекты

- Кровотечение



Тромболитики (стимуляторы фибринолиза)

- **Стимуляторы фибринолиза способствуют растворению фибриновых тромбов**



Классификация

- 1. тромболитические средства прямого действия**
 - фибринолизин (плазмин)
- 2. тромболитические средства непрямого действия— активаторы плазминогена**
 - стрептокиназа
 - алтеплаза
 - тенектеплаза
- 1. фибриннеспецифические**
 - фибринолизин
 - стрептокиназа
 - урокиназа
- 2. Фибринспецифические**
 - алтеплаза
 - тенектеплаза
 - проурокиназа



Стрептокиназа

- Стрептокиназа активируется после ковалентного связывания с плазминогеном.
- Комплекс стрептокиназа—плазминоген, активируя вторую молекулу плазминогена, образует плазмин внутри тромбов и в циркулирующей крови. Стрептокиназа катализирует эндотромболизис, а также лизис фибриногена и других факторов свертывания.
- Стрептокиназа как белок бактериального происхождения



Показания

- ОКС (инфаркт миокарда) с подъемом сегмента ST (первые 12 ч)
- Ишемический инсульт (первые 4,5 ч)
- Тяжелая тромбоэмболия легочной артерии



Побочные эффекты

- Кровотечения, в том числе геморрагический инсульт



Абсолютные противопоказания

- перенесенные ранее интракраниальные гемorragии или инсульты неизвестного типа независимо от давности;
- перенесенные ишемические инсульты в сроки до 3 месяцев;
- данные о наличии структурных нарушений церебральных сосудов (например, артериовенозных мальформаций);
- данные о наличии интракраниальных опухолей (первичных или метастатических);
- подозрение на наличие расслоения аорты;
- активное кровотечение (кроме месячных) или наличие заболеваний со склонностью к кровоточивости;
- перенесенные в течение ближайших 3 месяцев значимые закрытые травмы головы или травмы



Относительные противопоказания

- тяжелая, плохо контролируемая артериальная гипертензия в анамнезе;
- тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия в момент осмотра (систолическое АД > 180 мм рт.ст. или диастолическое АД > 110 мм рт.ст. (может быть абсолютным противопоказанием);
- наличие в анамнезе ишемических инсультов, перенесенных в сроки более 3 месяцев, деменции или любых других интракраниальных нарушений, не перечисленных среди абсолютных противопоказаний;
- перенесенные в течение ближайших 3 недель: травматическая или длительная (более 10 минут)
- сердечно-легочная реанимация; крупные хирургические вмешательства;
- недавно перенесенные (в сроки до 2-4 недель) внутренние кровотечения;
- наличие сосудистых доступов, которые невозможно подвергнуть компрессии;
- для стрептокиназы: использование стрептокиназы ранее (более 5 дней назад);
- беременность;
- активная язва желудка;
- применение пероральных антикоагулянтов (чем выше уровень международного нормализующего отношения - тем выше риск кровоточивости);
- инфекционный эндокардит;

Средства, повышающие свертывание крови



Викасол (менадиона натрия бисульфит)

- **Синтетический водорастворимый аналог витамина К**
- **Оказывает тромбогенное действие при приеме внутрь через 12 — 24 ч, после внутримышечной инъекции через 12–18 ч**
- **Повышает свертываемость крови за счет усиления выработки в печени факторов II, VII, IX, X**



Показания

- Кровотечение
- Передозировка непрямыми антикоагулянтами



Викасол (менадиона натрия бисульфит)

Противопоказания

- Гиперчувствительность
- Гиперкоагуляция
- Тромбоэмболия
- Гемолитическая болезнь новорожденных

Побочные действия вещества Менадиона натрия бисульфит

- Гемолитическая анемия
- Гипербилирубинемия
- Желтуха, особенно у недоношенных,
- Гемолиз у новорожденных детей с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.



Этамзилат

- Стимулирует образование тромбоцитов и их выход из костного мозга.
- Активирует образование тканевого тромбопластина (фактор III) в месте повреждения мелких сосудов, способствует адгезии и агрегации тромбоцитов, уменьшает кровоточивость.
- Увеличивает скорость образования первичного тромба и усиливает его ретракцию, практически не влияя на уровень фибриногена и ПВ. При повторных введениях тромбообразование усиливается.
- Восстанавливает патологически измененное время кровотечения.
- **На нормальные параметры системы гемостаза не влияет. Не вызывает гиперкоагуляции.**



Показания

- **кровотечение**



Противопоказания

- **Гиперчувствительность**
- **Тромбоз**
- **Тромбозэмболия**
- **Острая порфирия**



Аминокапроновая кислота

- **Производное лизина**
- **Активный центр плазмина, взаимодействуя с лизином в молекулах фибрина и фибриногена катализирует гидролиз этих белков.**
- **Кислота аминокапроновая по конкурентному принципу блокирует активный центр плазмина. При ее введении сохраняются фибрин и фибриноген, стабилизируются тромбы**



Антиферментные препараты

- Антиферментные средства получают из поджелудочной железы (ПАНТРИПИН, ГОРДОКС), околоушной железы (КОНТРИКАЛ) и легких (ИНГИТРИЛ) крупного рогатого скота
- В их состав входит полипептид основного характера—апронитин, образующий неактивные комплексы с трипсином, плазмином(в том числе ассоциированным со стрептокиназой), калликреином и гепарином.



Свойства

- подавляют фибринолиз
- уменьшают активацию фактора свертывания крови XII
- тормозят продукцию кининов при участии калликреина (брадикинина — в крови, каллидина—в тканях)
- ослабляют повреждающее влияние трипсина на поджелудочную железу при панкреатите



Показания

- Кровотечения
- Панкреатит
- Травматическое повреждение тканей

Средства, влияющие на лейко- и эритропоэз



Классификация

I. Средства, стимулирующие гемопоэз

1. Рекомбинантные эритропоэтины

- дарбэпоэтин альфа
- эпоэтин альфа
- эпоэтин бета

2. Препараты железа (II)

- гемофер
- сорбифер дурулес
- ферроплекс
- фенюльс



Классификация

3. Препараты железа (III)

- феррум лек
- мальтофер
- ликферр
- венофер

4. Препараты витаминов

- фолиевая кислота
- цианокобаламин



Классификация

II. Средства, стимулирующие лейкопоэз

1. Рекомбинантные колониестимулирующие факторы

- филграстим
- ленограстим
- мограмогестим

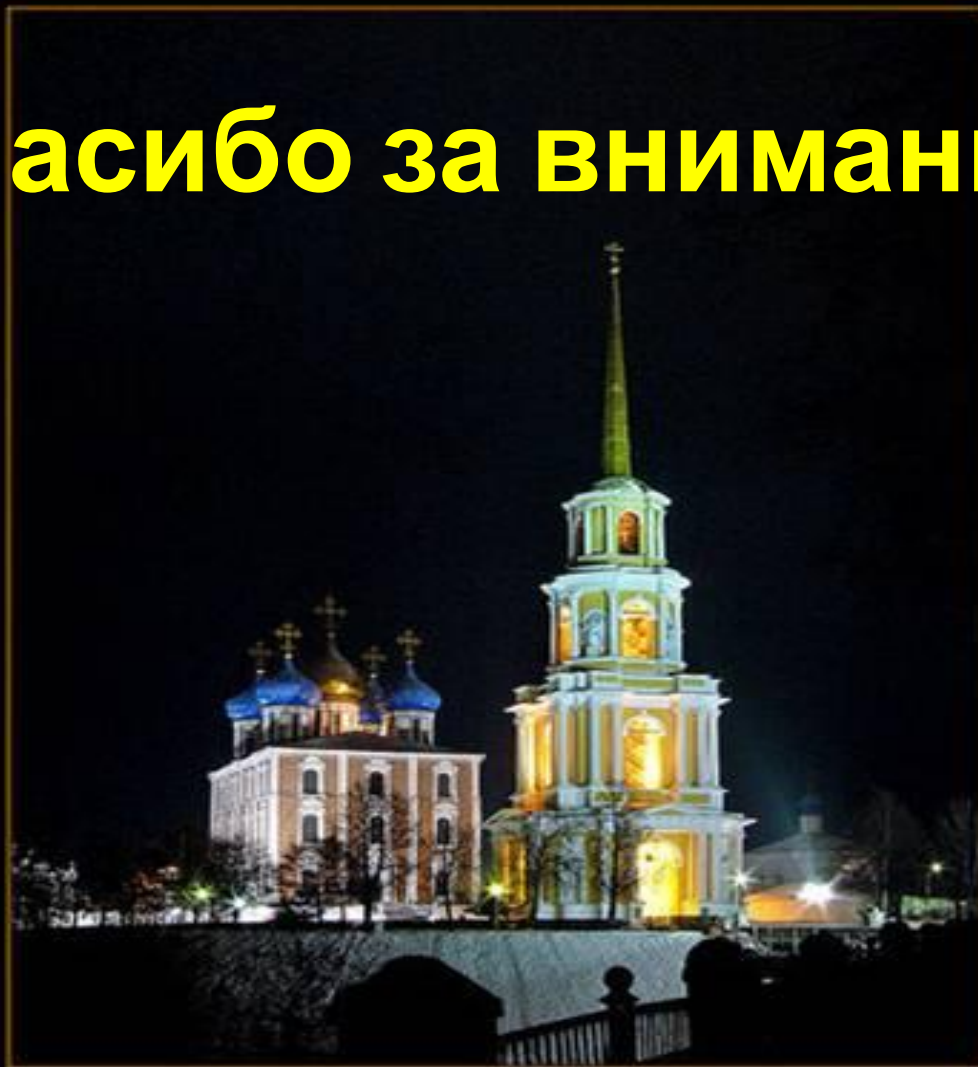
2. Препараты нуклеиновых кислот

- натрия нуклеинат

III. Средства, стимулирующие тромбоцитопоэз

- ромиплостим
- элтромбопаг

Спасибо за внимание!



доцент кафедры фармакологии РязГМУ,
к.м.н. А.В. Шулькин
E-mail: alekseysulkin@rambler.ru