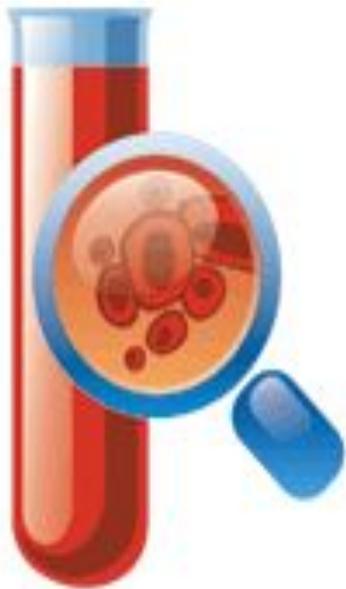


# Средства, влияющие на *систему крови*



**Лектор:**

***Коньшина Татьяна Михайловна***

кандидат медицинских наук,

доцент кафедры фармакологии

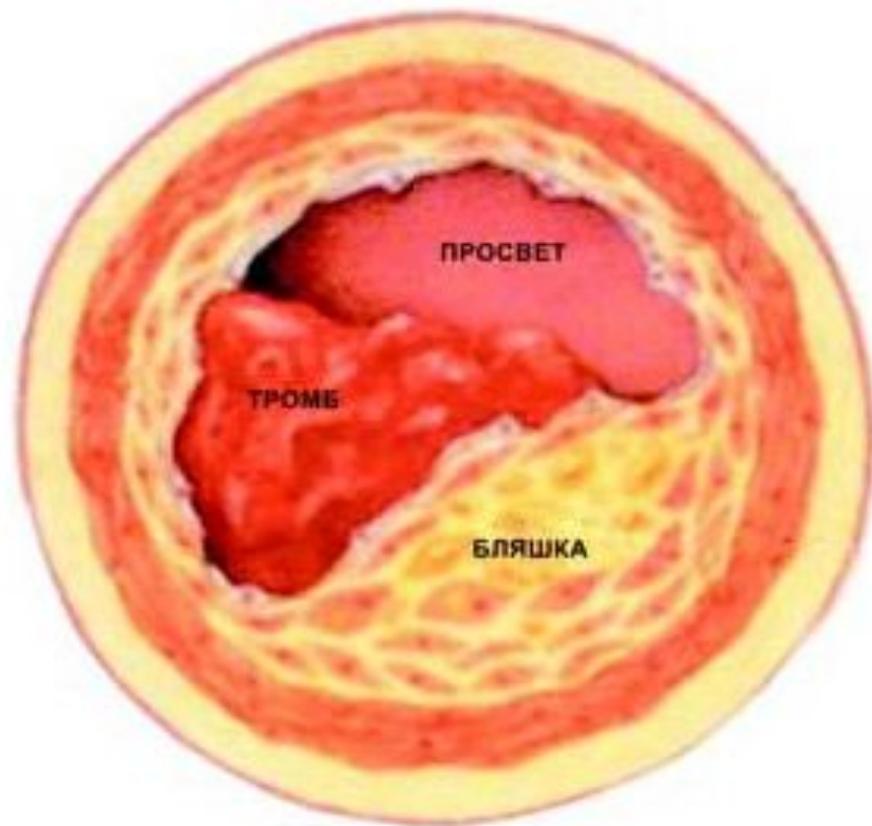
# Средства, влияющие на *систему крови*



- на  
свертывание  
крови

- на  
кроветворен  
ие

# **Средства, вливающие на свертывание крови**

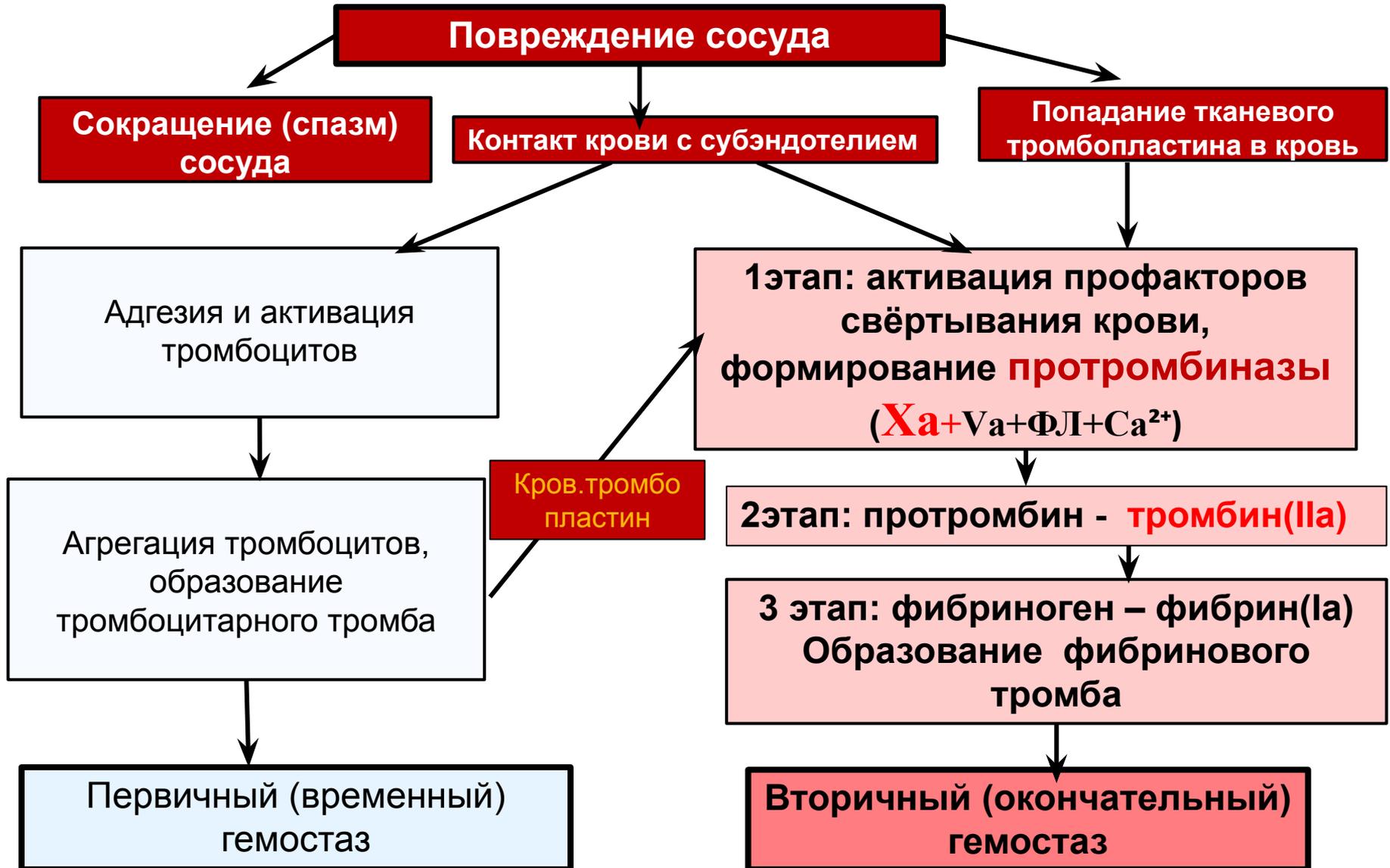


# Физиология свертывания крови

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

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

# Механизм свертывания крови



# Этапы коагуляции



## Фибринолитическая система

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

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

# Фибринолиз – растворение фибринового сгустка

плазминоген  
(профибринолизин)

Активатор плазминогена



плазмин  
(фибринолизин)

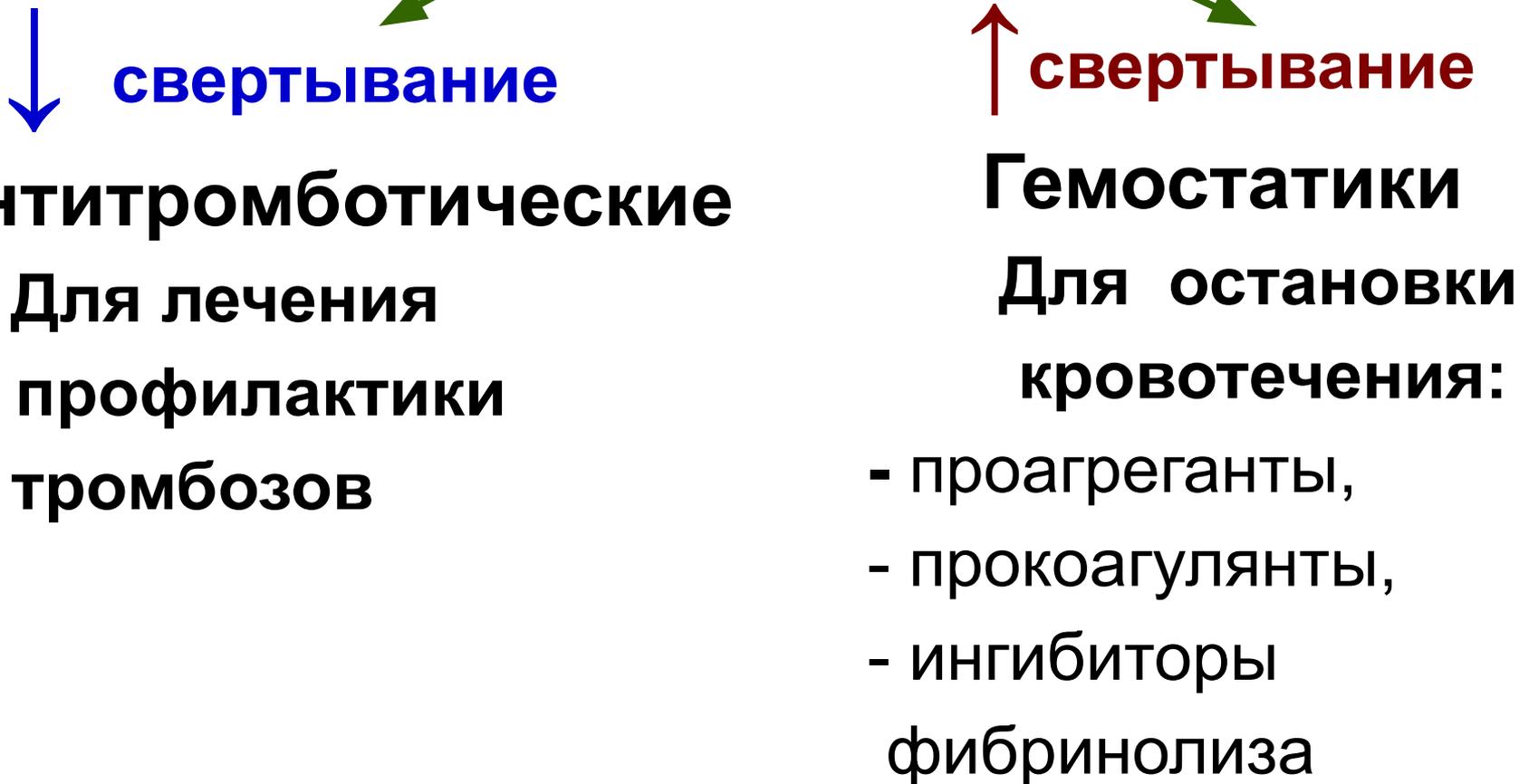


фибриновый тромб



растворимые белки

# Средства, влияющие на свертывание крови



# Антитромботические

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

**Антиагреганты**

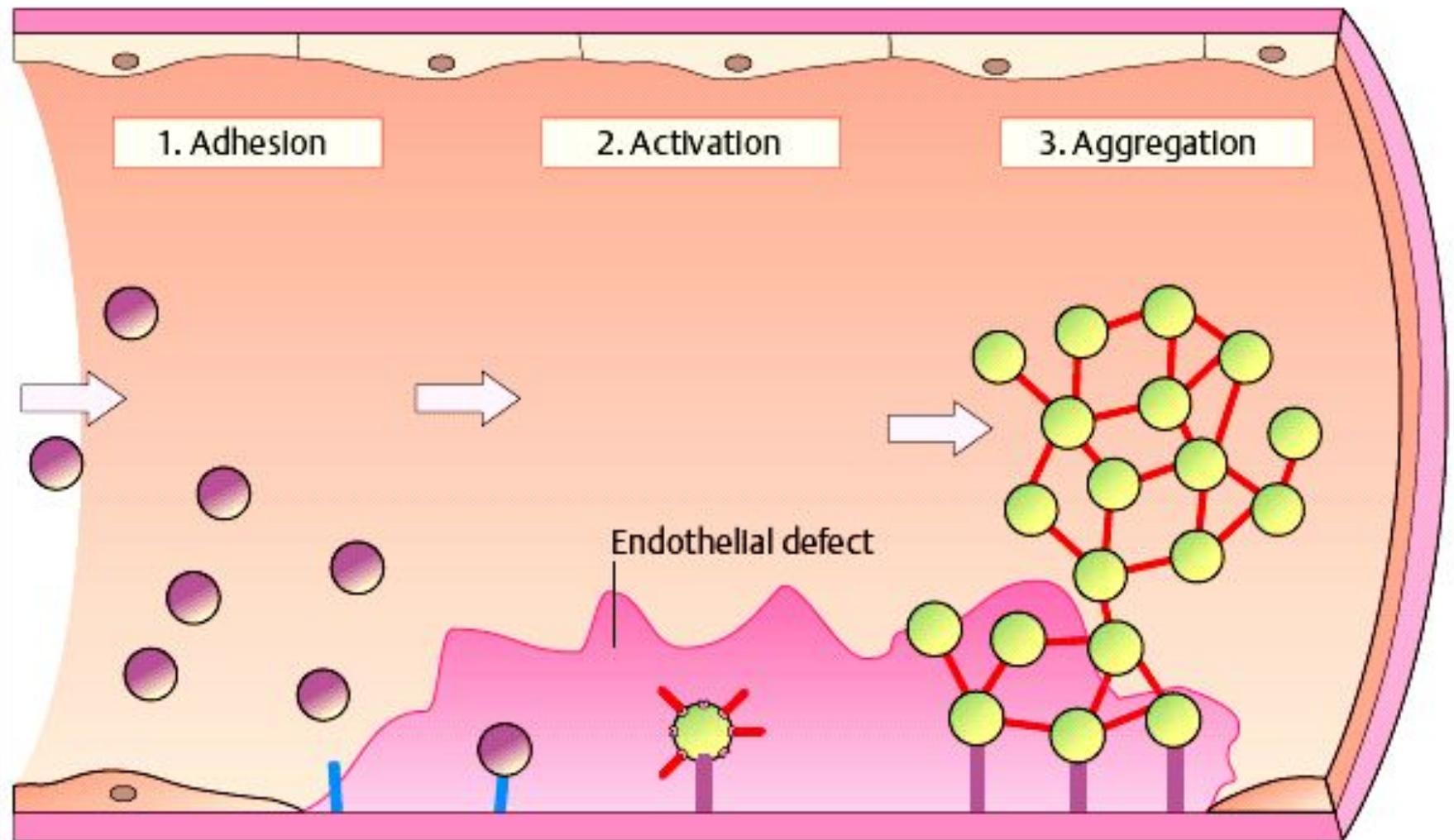
**Фибринолитики  
(Тромболитики)**

**Антикоагулянты**

# Эндогенные факторы, влияющие на агрегацию тромбоцитов

- Эндогенные **активаторы** агрегации:
  - Коллаген сосудистой стенки
  - Тромбоксан А<sub>2</sub> и ФАТ (фактор активации тромбоцитов)
  - АДФ, серотонин, адреналин, Са<sup>++</sup>
  
- Эндогенные **ингибиторы** агрегации:
  - Простаглицлин (ПГИ), ПГД, ПГЕ
  - Гепарин, АМФ, аденозин, оксид азота (NO)

# A. Thrombogenesis



1. Adhesion

2. Activation

3. Aggregation

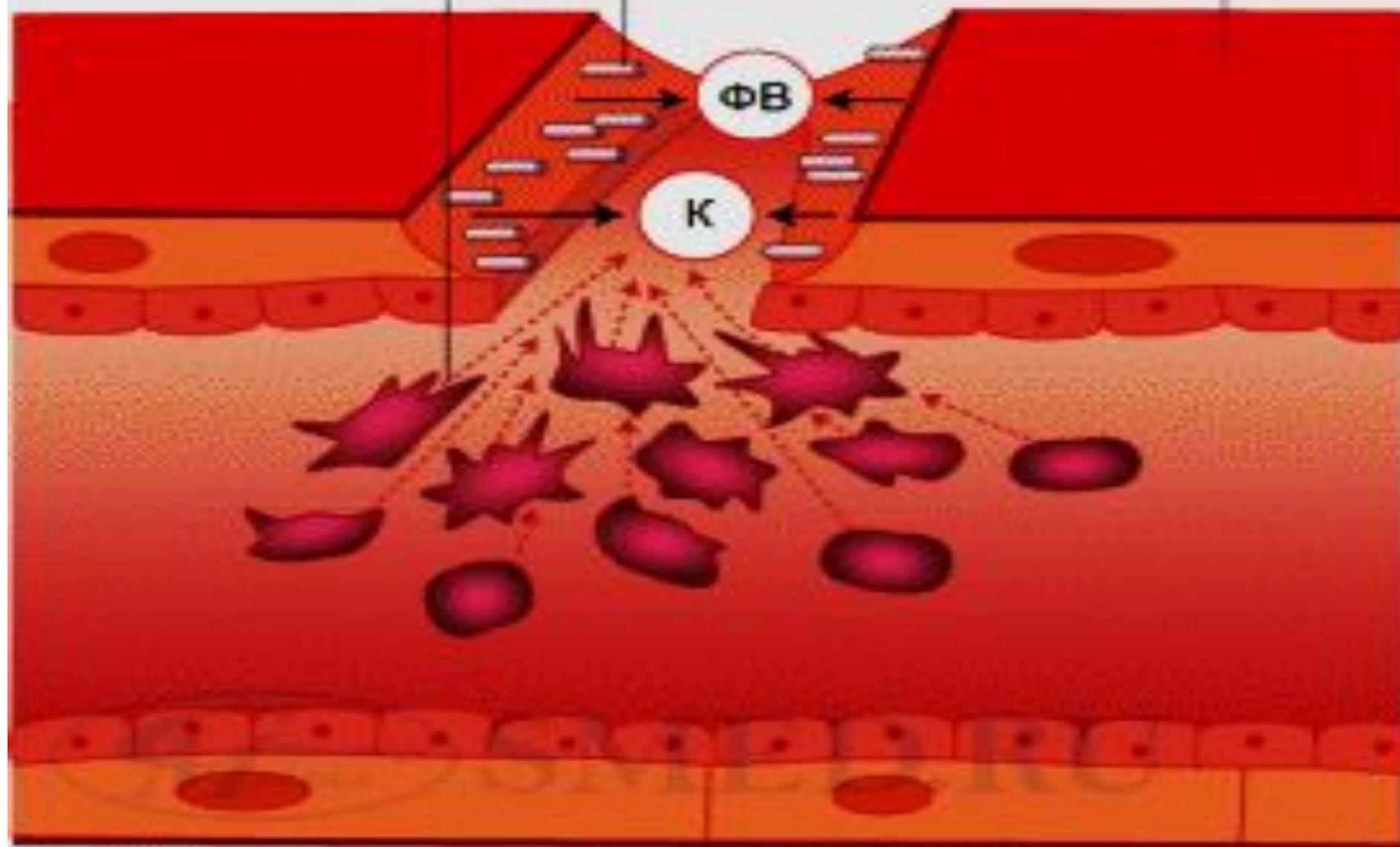
Endothelial defect

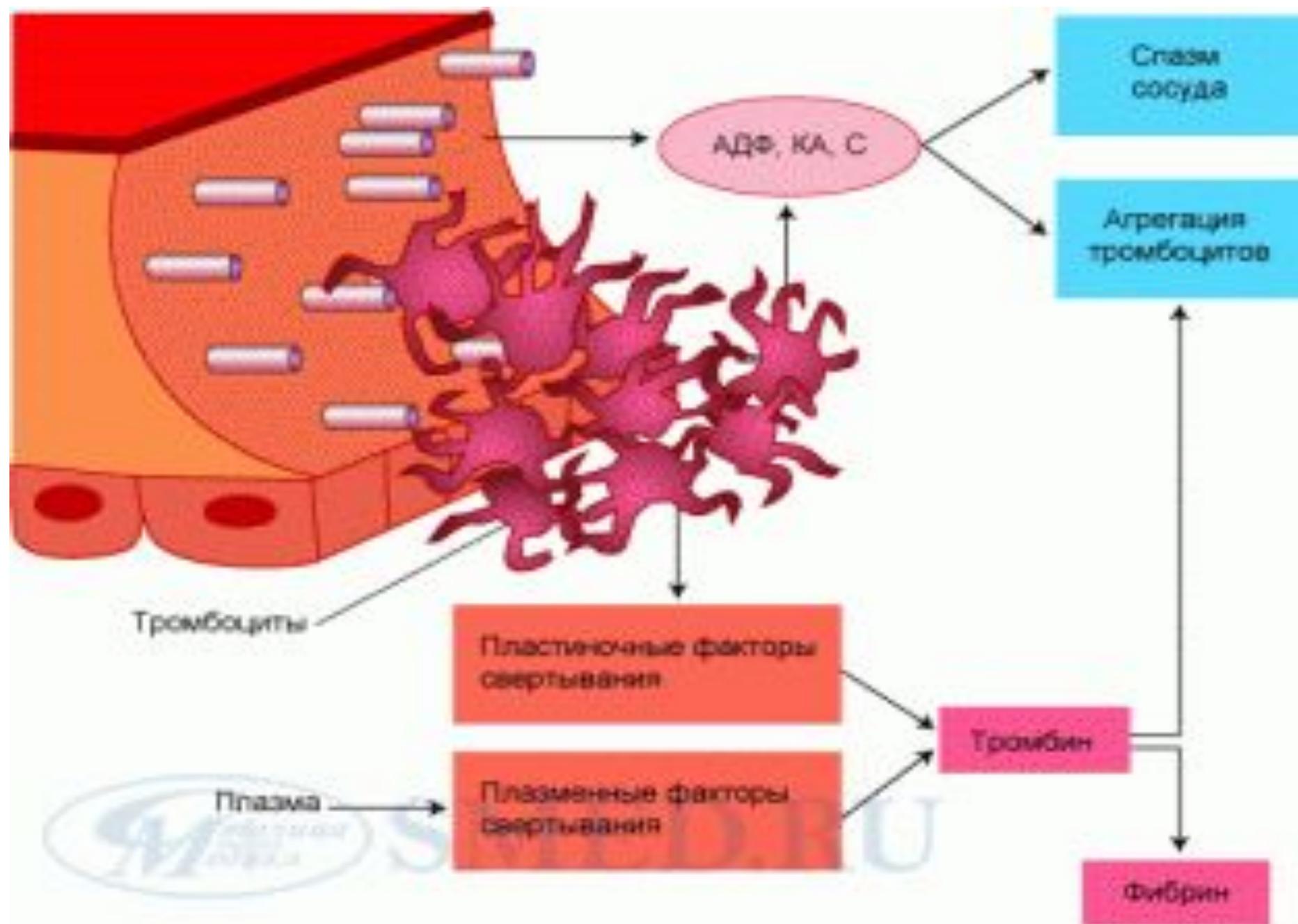
-  Platelet not activated
-  Activated platelet
-  von Willebrand factor
-  Collagen
-  Fibrinogen

Волокна коллагена

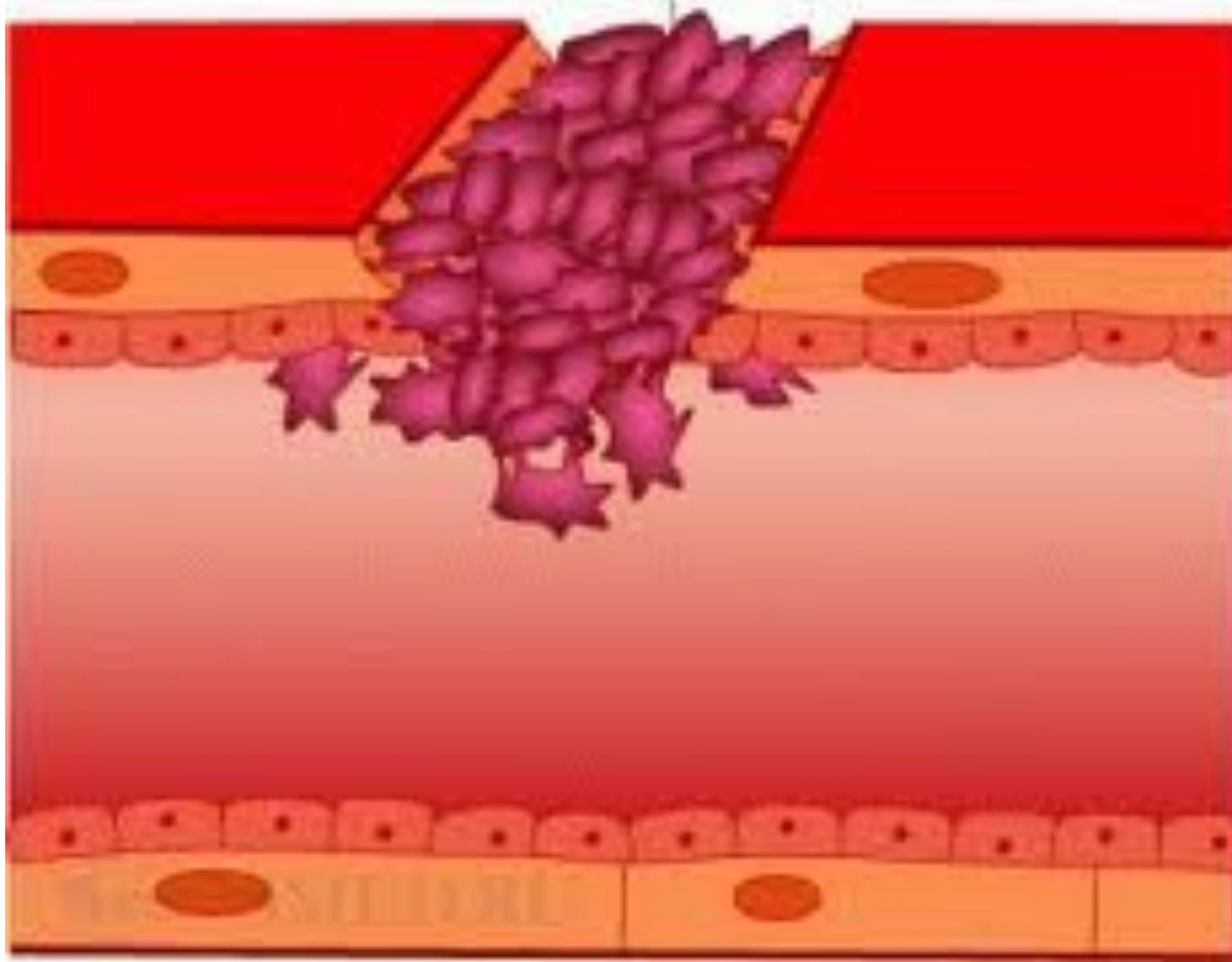
Стенка поврежденного сосуда

Активированные тромбоциты





Белый тромб



# Антиагреганты

## 1) Ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ1)

- Ацетилсалициловая кислота (АСК), (аспирин)

## 2) Блокаторы фосфодиэстеразы ( $\uparrow$ цАМФ)

- Дипиридамол (Курантил), Пентоксифиллин (Трентал)

## 3) Блокаторы пуриновых (АДФ) рецепторов

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

## 4) Блокаторы гликопротеиновых IIb/ IIIa –

рецепторов тромбоцитов: Абциксимаб, Тирофибан, Эптифибатид

## 5) Стимуляторы простацikliновых рецепторов:

Эпопростенол (Простациклин)

## 6) Разные: Блокаторы кальц. каналов, $\alpha$ -АБ, экстракт

⊖ — угнетающее действие

⊕ — активирующее действие

Ф — фибриноген

GP IIb/IIIa — гликопротеиновые рецепторы

IP — простаглицлиновые рецепторы (IP)

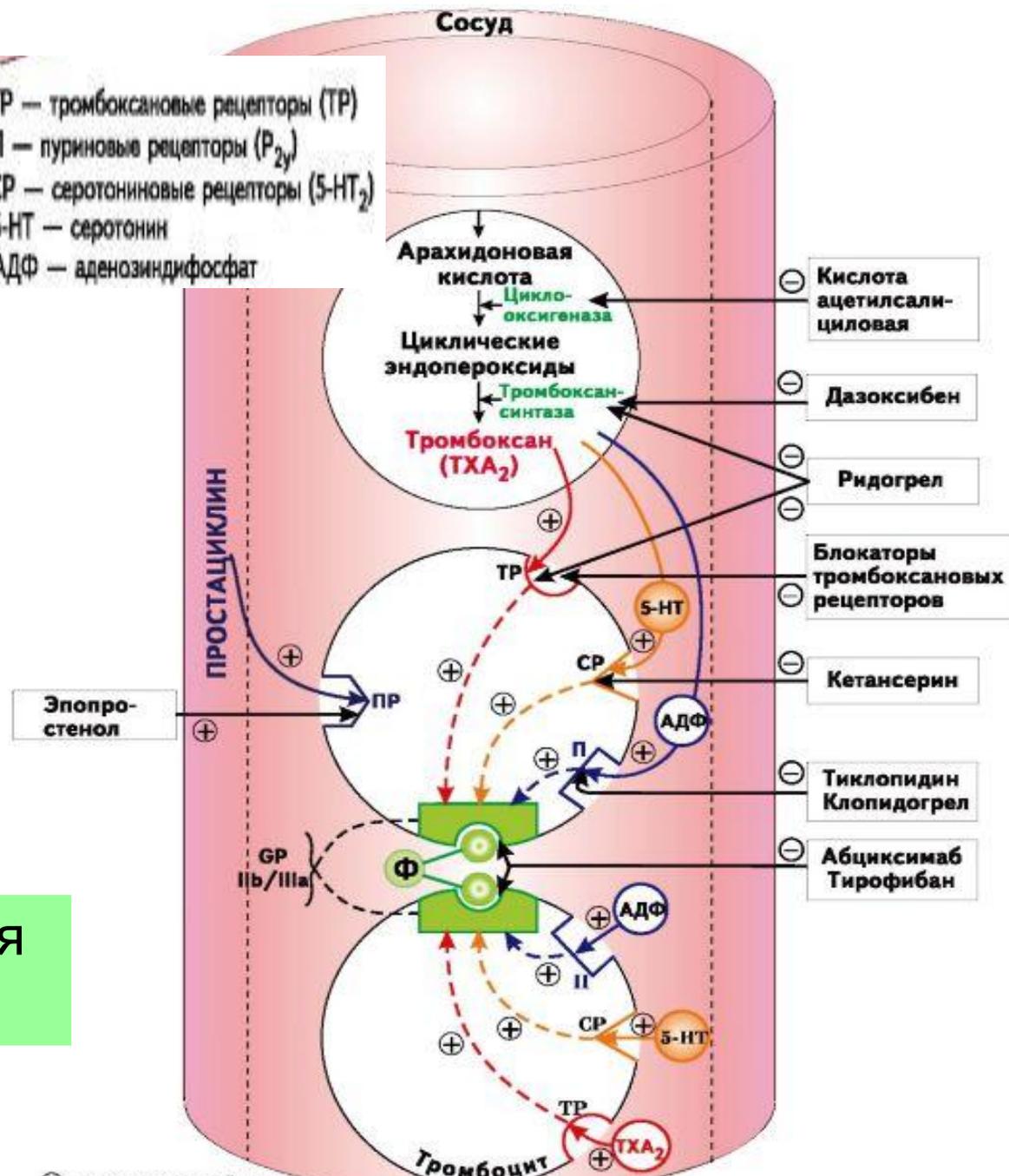
TR — тромбоксановые рецепторы (TR)

P — пуриновые рецепторы (P<sub>2y</sub>)

CR — серотониновые рецепторы (5-HT<sub>2</sub>)

5-HT — серотонин

АДФ — аденозиндифосфат



Локализация действия  
антиагрегантов

# Кислота ацетилсалициловая (АСК)

## ❑ Механизм действия:

- ❑ *Необратимо* блокирует **ЦОГ1** тромбоцитов, ↓ **синтез ТХА2**, - **триггера в реализации агрегационной функции тромбоцитов;**
- ❑ ↓ФЛ-аза-С - ↓инозитол-3-фосфат - ↓**Ca<sup>2+</sup>**;
- ❑ Из альфа-гранул ↓высвобождение **АДФ**, серотонина, НА;
- В результате:** ↓ **агрегацию тромбоцитов;**  
↓ **сосудосуживающее действие ТХА2**

## ❑ Особенности применения для профилактики тромбоза:

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

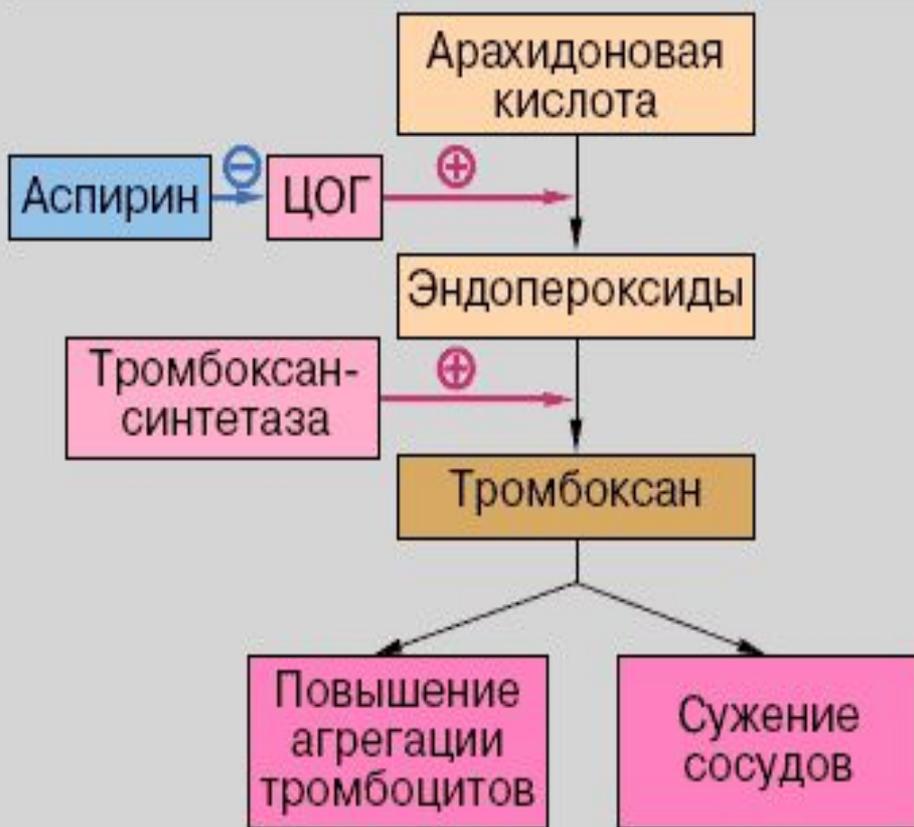
**Показания к длительному использованию:** ИБС, сахарный диабет, ГБ, операции на сосудах, клапанах сердца и т.д.

## ❑ **Экстренное применение:** ОКС, ОИМ (300 мг)

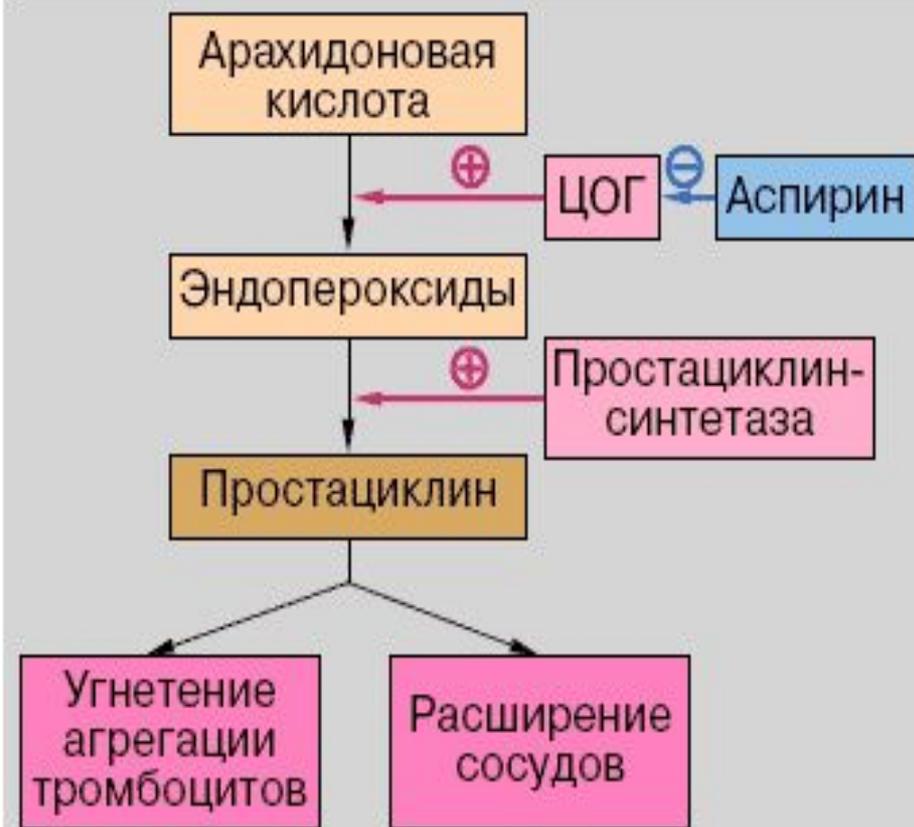
- ❑ **Побочные эффекты:** *ульцерогенность, аллергии, кровоточивость, с ↑дозы ↓синтез в печени протромбина.*

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

## Тромбоцит



## Эндотелий



# Ацетилсалициловая кислота

75-150



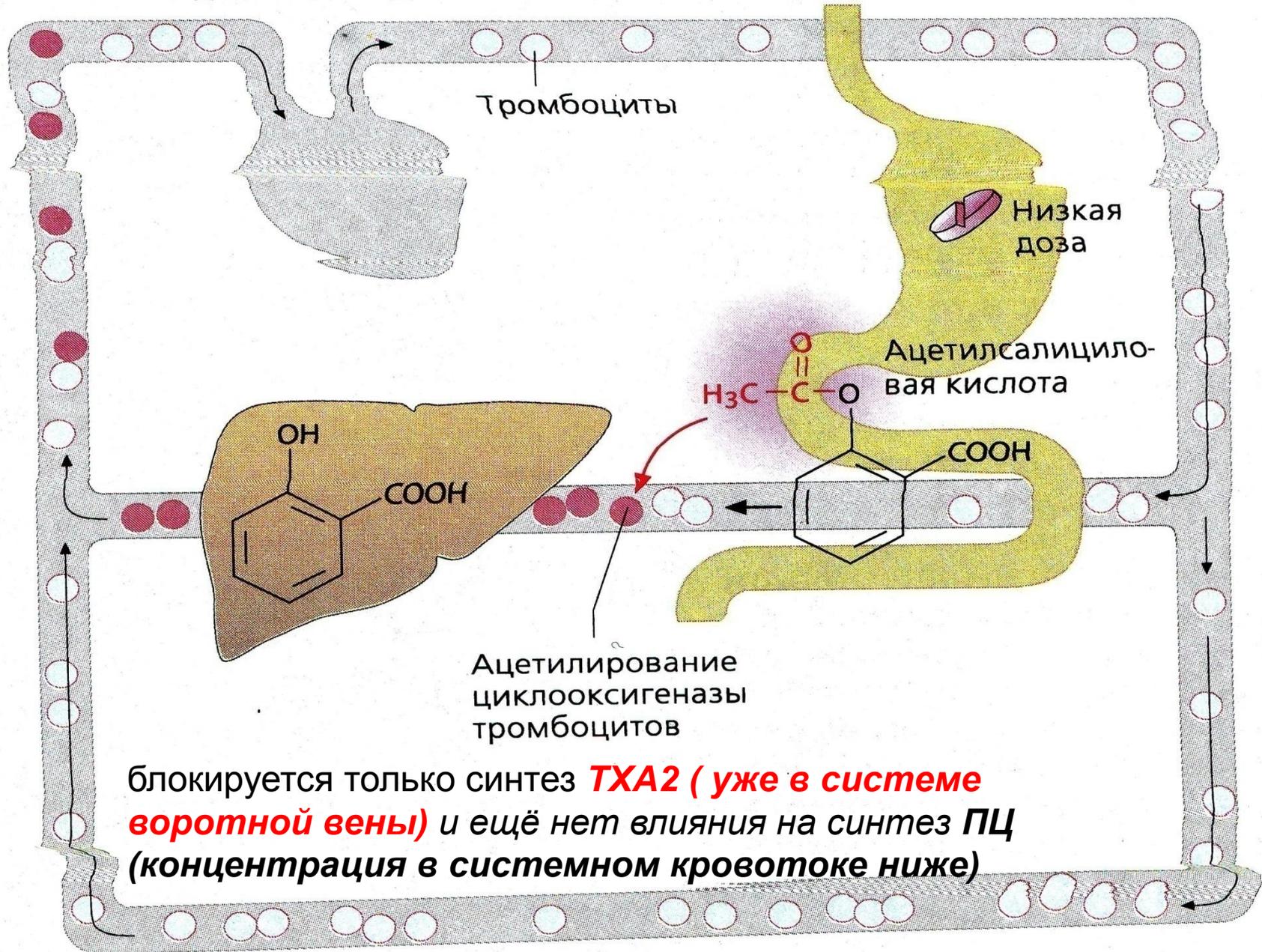
Кардиомагнил:  
АСК + MgOH  
(антацид),



Ацелизин- лизиновая  
соль АСК



# Пресистемное действие ацетилсалициловой кислоты



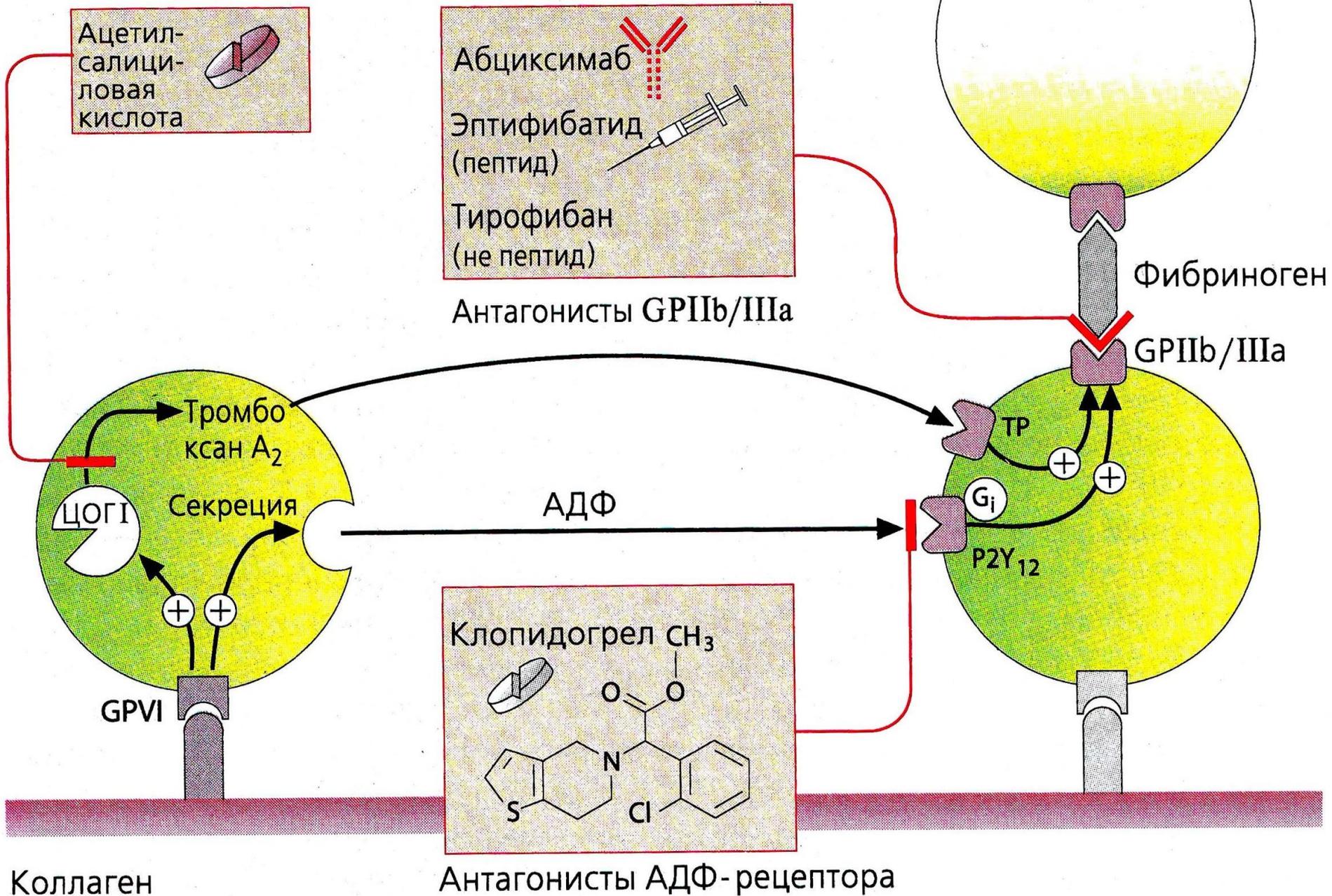
# Блокаторы пуриновых (АДФ) рецепторов тромбоцитов

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

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



# Ингибиторы агрегации тромбоцитов



# Блокаторы пуриновых (АДФ) рецепторов тромбоцитов

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

**Побочные эффекты:**

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



## **Фармакокинетика клопидогреля**

*является пролекарством*, после приема внутрь быстро абсорбируется из ЖКТ и биотрансформируется в печени под действием изоферментов цитохромной системы P450 до двух метаболитов: неактивного и активного. Активный метаболит быстро связывается с тромбоцитами.

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

*Применяют внутрь 1-2 р/день*

**Ингибиторы ферментов печени, например, ингибиторы протонной помпы (ИПП), нарушают образование активного метаболита.** Комбинация ИПП с клопидогрелем ↑ риск тромбоза: ОКС – на 70%, инсульта – на 48% (в сравнении с больными, не принимавшими ИПП), Поэтому рекомендуют использовать для гастропротекции вместо ИПП антациды или блокаторы H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина – ранитидин или фамотидин.

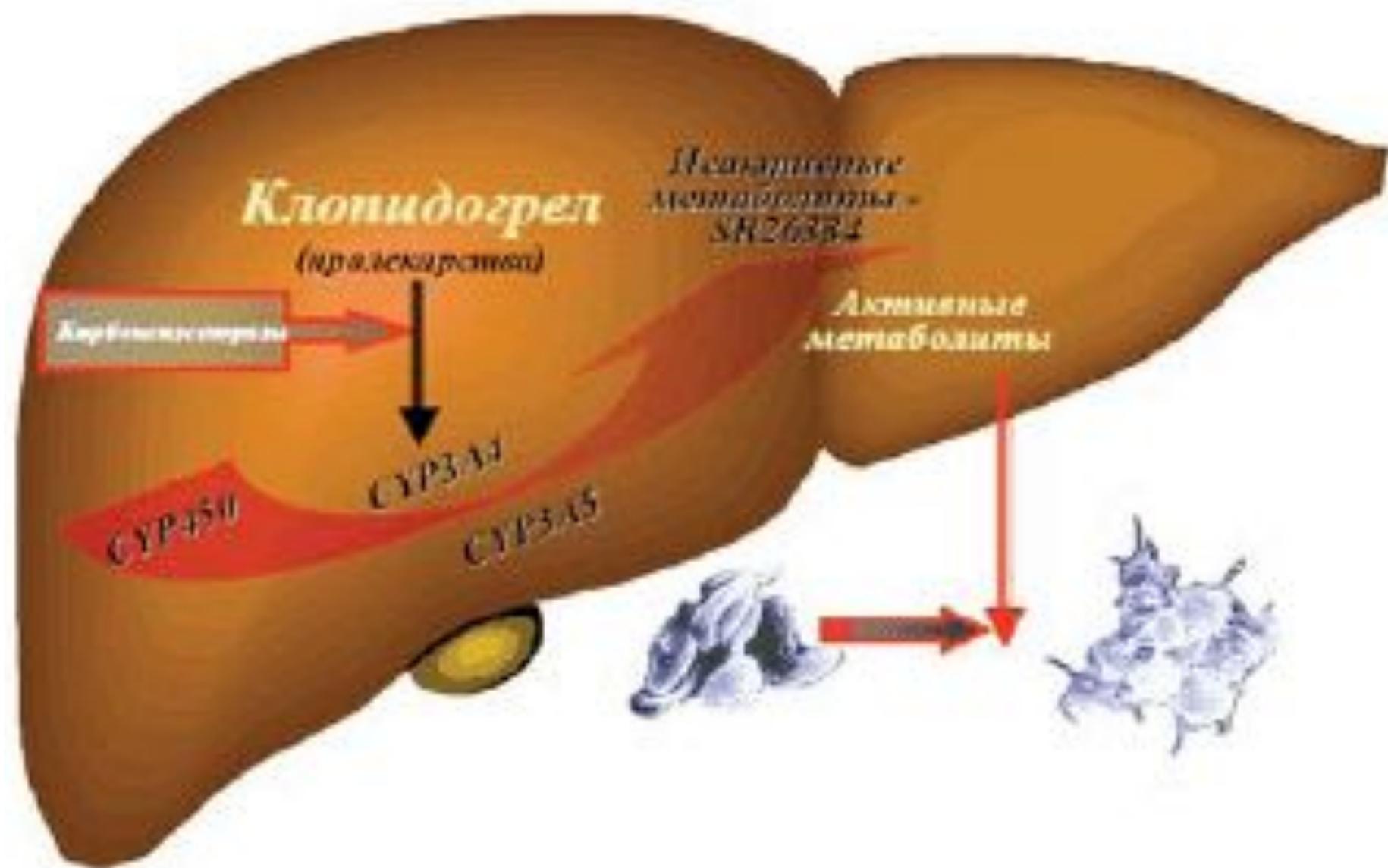


Рис. 3. Схема метаболизма клопидогрела

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

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

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



# Дипиридамо́л, Пентоксифи́ллин (Трентал)

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

# Дипиридамо́л, Трента́л



## Показания:

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

## Побочные эффекты:

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



# Абциксимаб

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

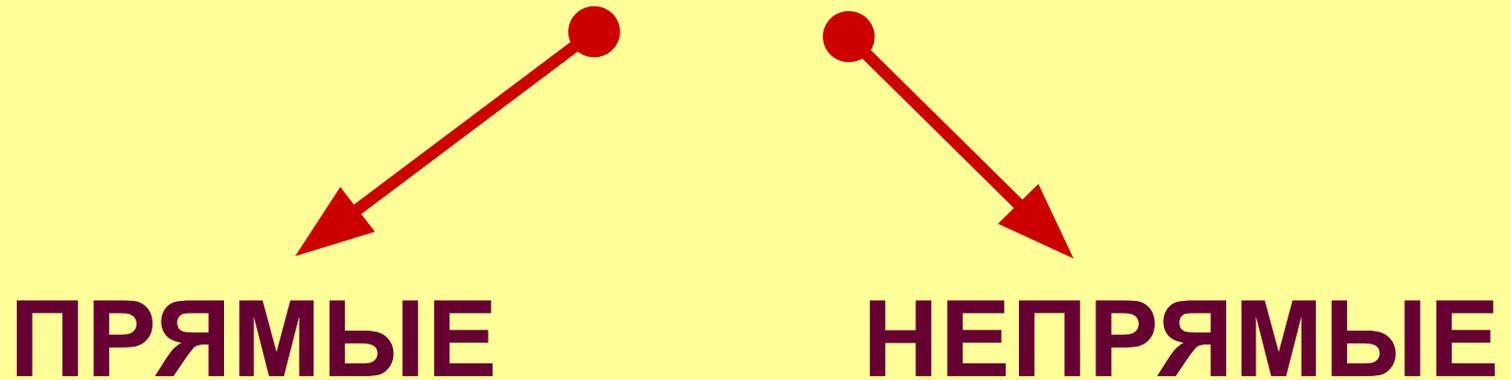
Побочные эффекты: кровотечения, ↓ АД, брадикардия, тромбоцитопения

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



# АНТИКОАГУЛЯНТЫ

- ЛП, ↓ образование фибрина



# Антикоагулянты

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

# Антикоагулянты прямого действия

## 1. Зависимые от антитромбина III:

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

## 2. Независимые от антитромбина III:

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

# Гепарин

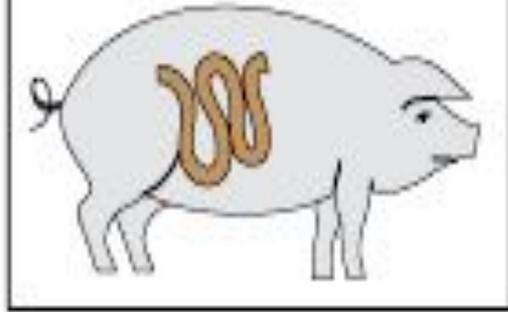
**Гепарин** (эндогенный, экзогенный) – *мукополисахарид* разной молекулярной массы от 2,5 до 20 тыс.дальтон, каждая молекула содержит **анион  $SO_3^-$** , придающий «-» заряд

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

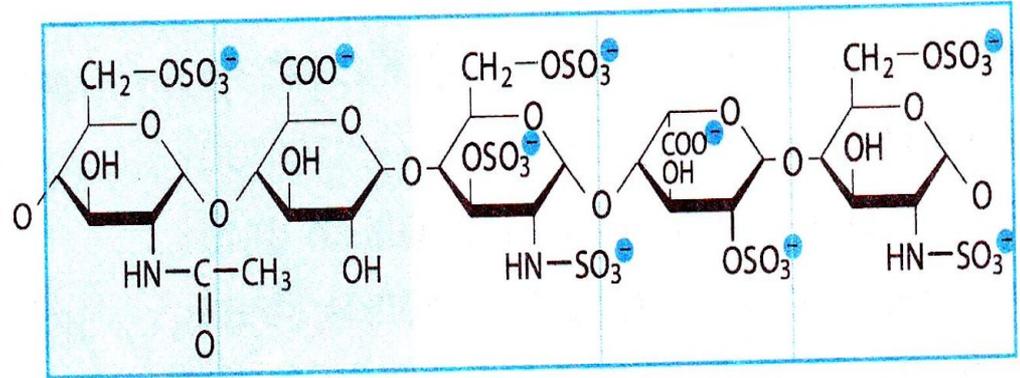
- **Нефракционный Гепарин натрий (НФГ)**-в/в, п/к, в/м, местно (Лиотон – гель наружно, ректальные суппоз.)
  
- **Фракционированные низкомолекулярные гепарины (НМГ)** - молекулярной массы до 7 тыс. дальтон – п/к

# Гепарин – полисахарид – из остатков глюкозамина и

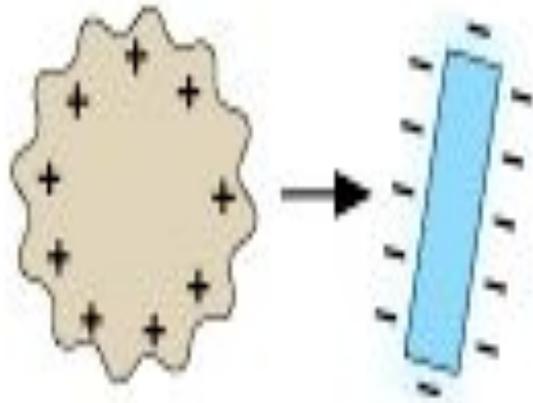
## глюкуроновой к-ты



Тучная  
клетка



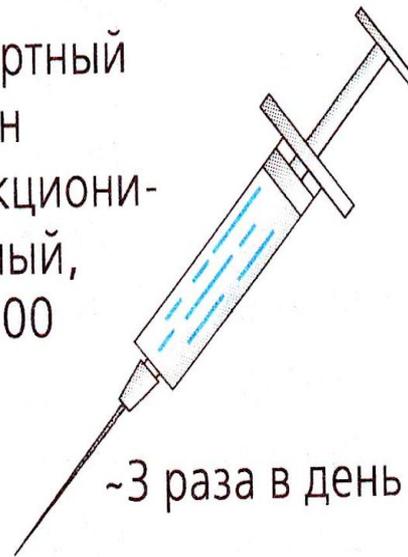
Пентасахаридное мономерное звено



Антидот-  
протамин  
сульфат

Гепарин

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



~3 раза в день п/к

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



~1 раз в день п/к

# Противосвертывающее действие гепарина

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

Непрямая ингибиция тромбина  
Гепарин/антитромбин/тромбиновый  
комплекс

Антитромбин

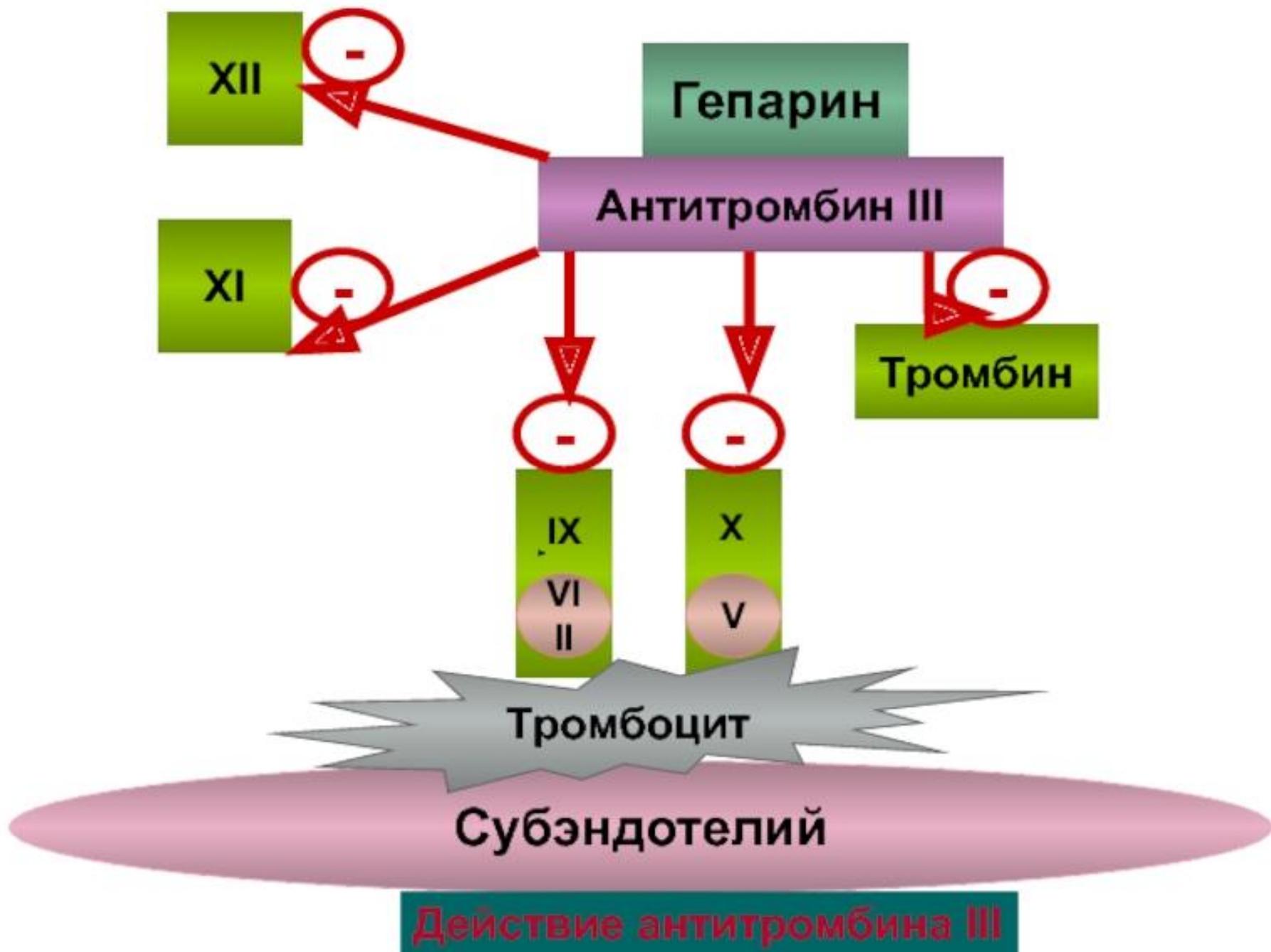
Тромбин

Гепарин



### Непрямая ингибиция тромбина

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



XII

Гепарин

Антитромбин III

XI

Тромбин

IX

X

VI

V

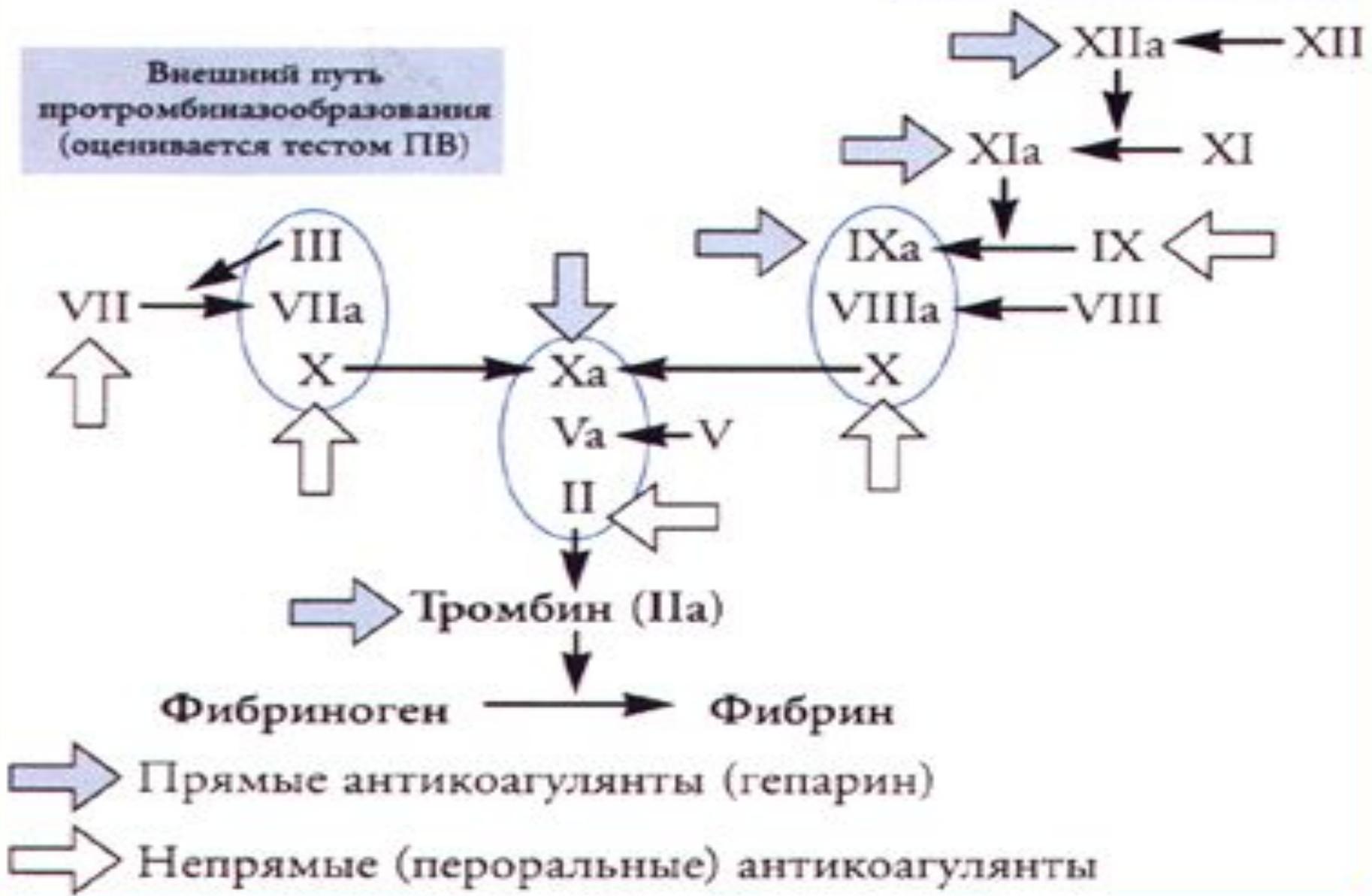
Тромбоцит

Субэндотелий

Действие антитромбина III

Внутренний путь протромбиназообразования (оценивается тестом АЧТВ)

Внешний путь протромбиназообразования (оценивается тестом ПВ)



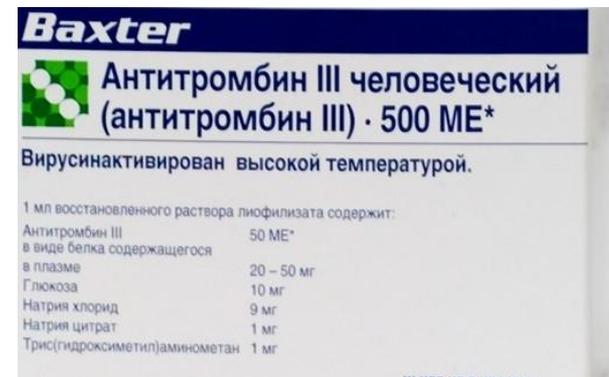
## Эффекты гепарина (продолжение)

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

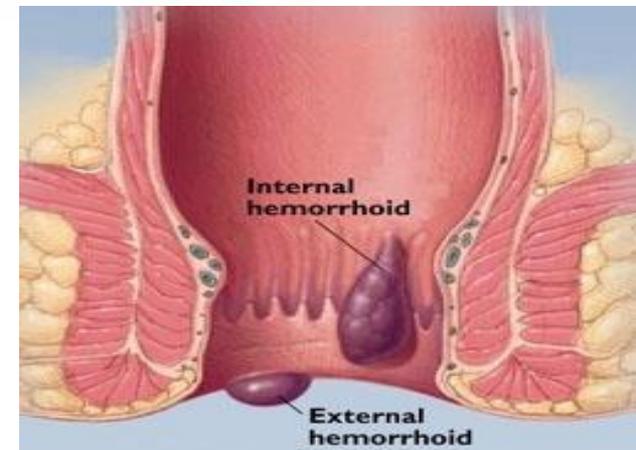
# Показания для гепарина

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

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



# Лекарственные формы гепарина



# Побочные эффекты Гепарина

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

✓ **Контроль эффективности и безопасности гепаринотерапии –**

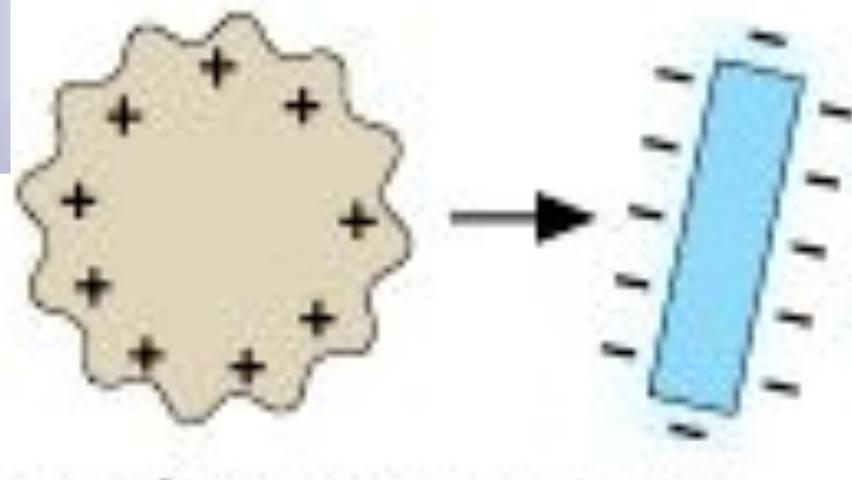
**АЧТВ** - *активированное частичное*

*тромбопластиновое время (35-45сек)*

**время свертывания крови** (*не >25 мин*)

# Гепарин-индуцированная тромбоцитопения типа II





Антидот-  
протамин  
сульфат

Гепарин

# Низкомолекулярные гепарины



# Гепариноиды

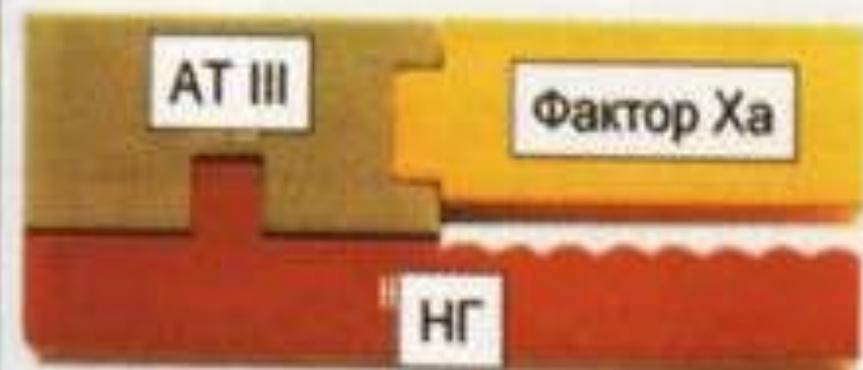


НГ

одинаково активен  
в отношении тромбина



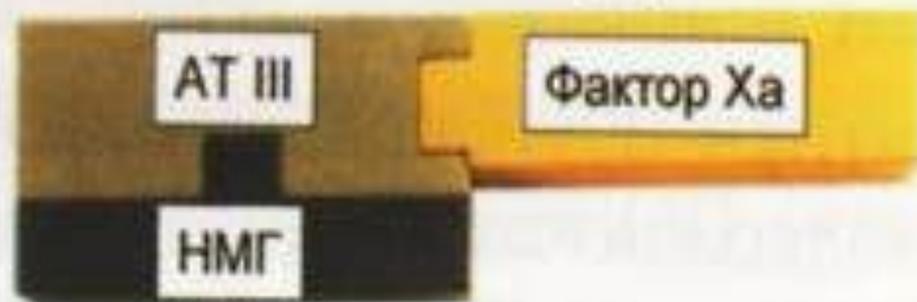
и фактора Ха...



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



Препарат активен в отношении  
фактора Ха, осуществляя  
анти тромботический эффект



# Сравнение гепаринов

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

# Пероральные прямые антикоагулянты

ЛС	Прямая блокада факторов
<b>Ривароксабан</b> (Ксарелто)	X
<b>Апиксабан</b> (Эликвис)	
<b>Дабигатран</b> этиксилат (Прадакса)	II

# Основные характеристики ривароксабана

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

# Фондапаринукс (Арикстра) –

синтетический  
пентасахарид.

В комплексе с

**антитромбином 3**

блокирует фактор **Xa.**

При **п/к** введении

биодоступность 100%,

T<sub>1/2</sub>-15 час, длительность

действия 24 часа

*Показания: ОИМ, ТЭЛА*



# Лекарственные препараты, используемые для антикоагулянтной терапии

**Оральные**

**Парентеральные**

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

**Ривароксабан**

**Апиксабан**

**Эдоксабан**

**Дабигатран**

прямой ингибитор тромбина



# Натрия

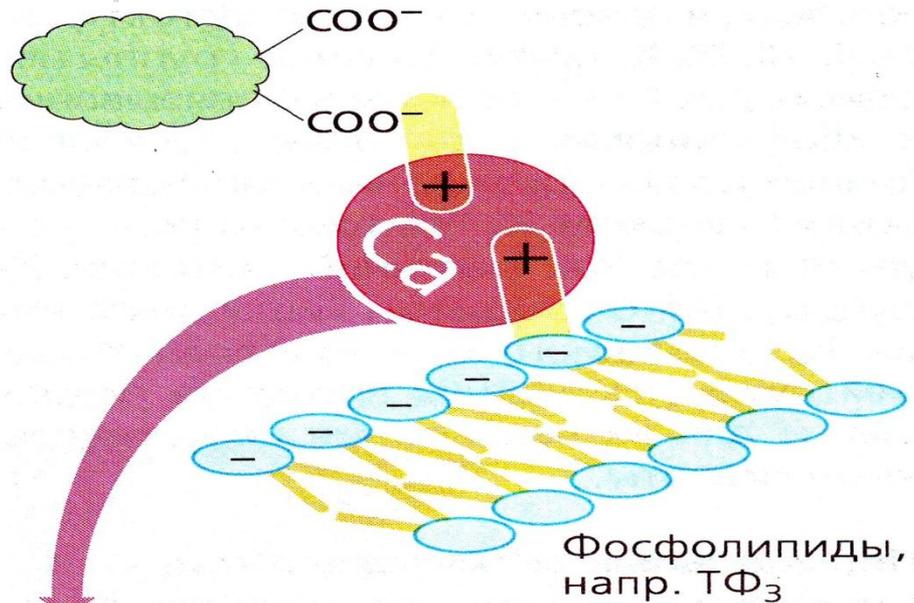
**гидроцитрат** в крови взаимодействует с  $\text{Ca}^{2+}$  с образованием *недиссоциируемого Са цитрата* → ↓ содержание в крови  $\text{Ca}^{2+}$ , ↓ свертывание крови

Показание –

**депонирование донорской кров**

– **Б. Ингибирование свертывания** путем связывания  $\text{Ca}^{2+}$

Фактор свертывания



Образование комплексов  $\text{Ca}^{2+}$   
Цитрат  
ЭДТА  
Оксалат

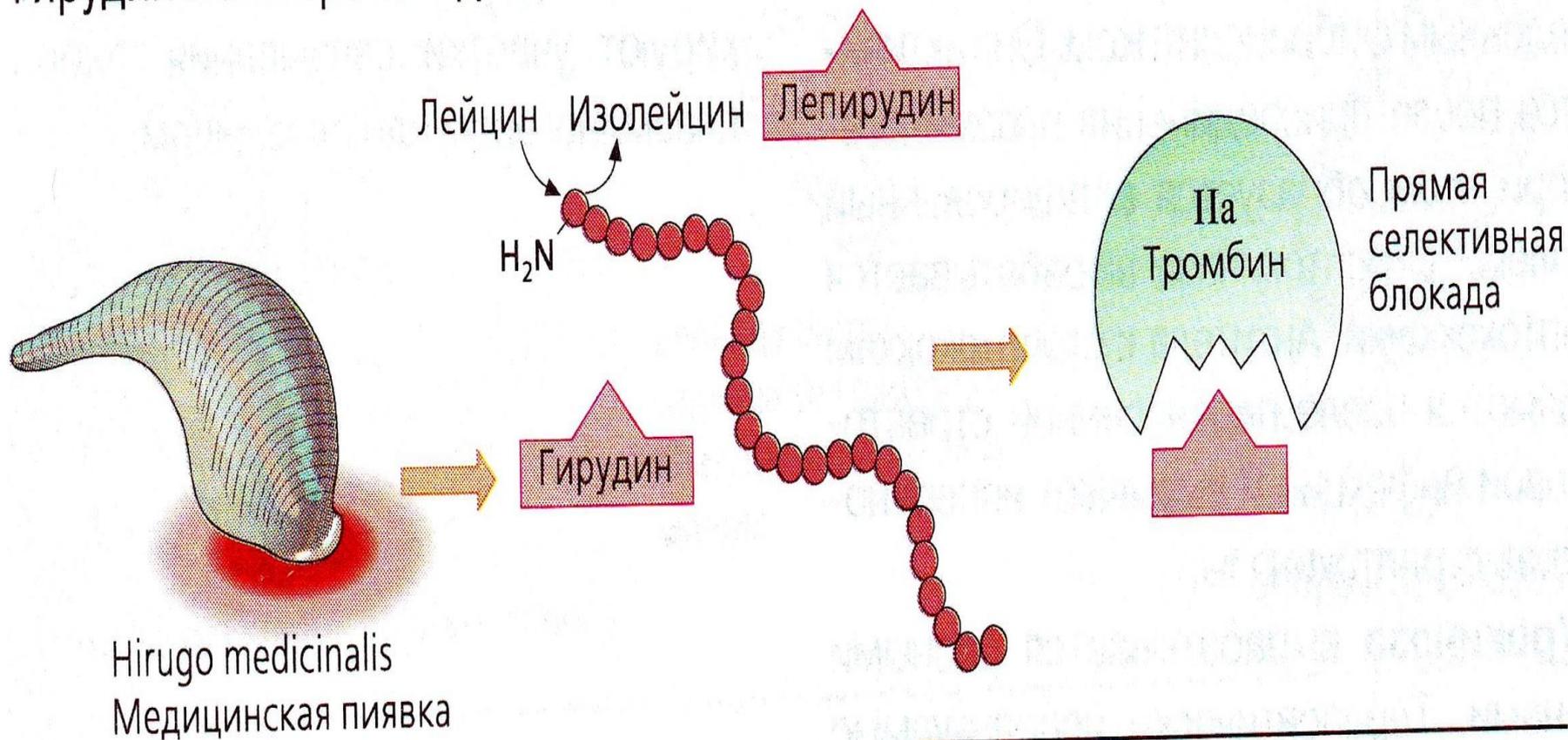


Только in vitro

# Гирудин

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

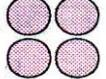
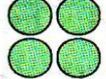
Гирудин и его производные



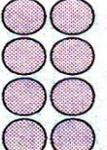
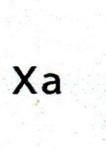
# Блокада каскада свертывания крови in vivo

XII  →  XIIIa

XI  →  XIa

IX  →  IXa

VIII + Ca<sup>2+</sup> + ФЛ

X  →  Xa

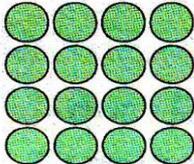
V + Ca<sup>2+</sup> + ФЛ

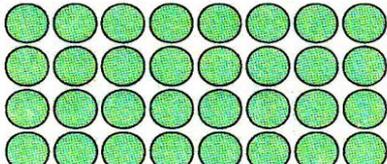
Протромбин II 

VIIa  ←  VII

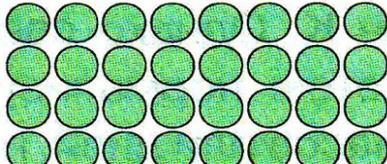
Ca<sup>2+</sup> + ФЛ (фосфолипиды)

Ингибируется также низко-молекулярным гепарином и фондапаринуксом

IIa Тромбин 

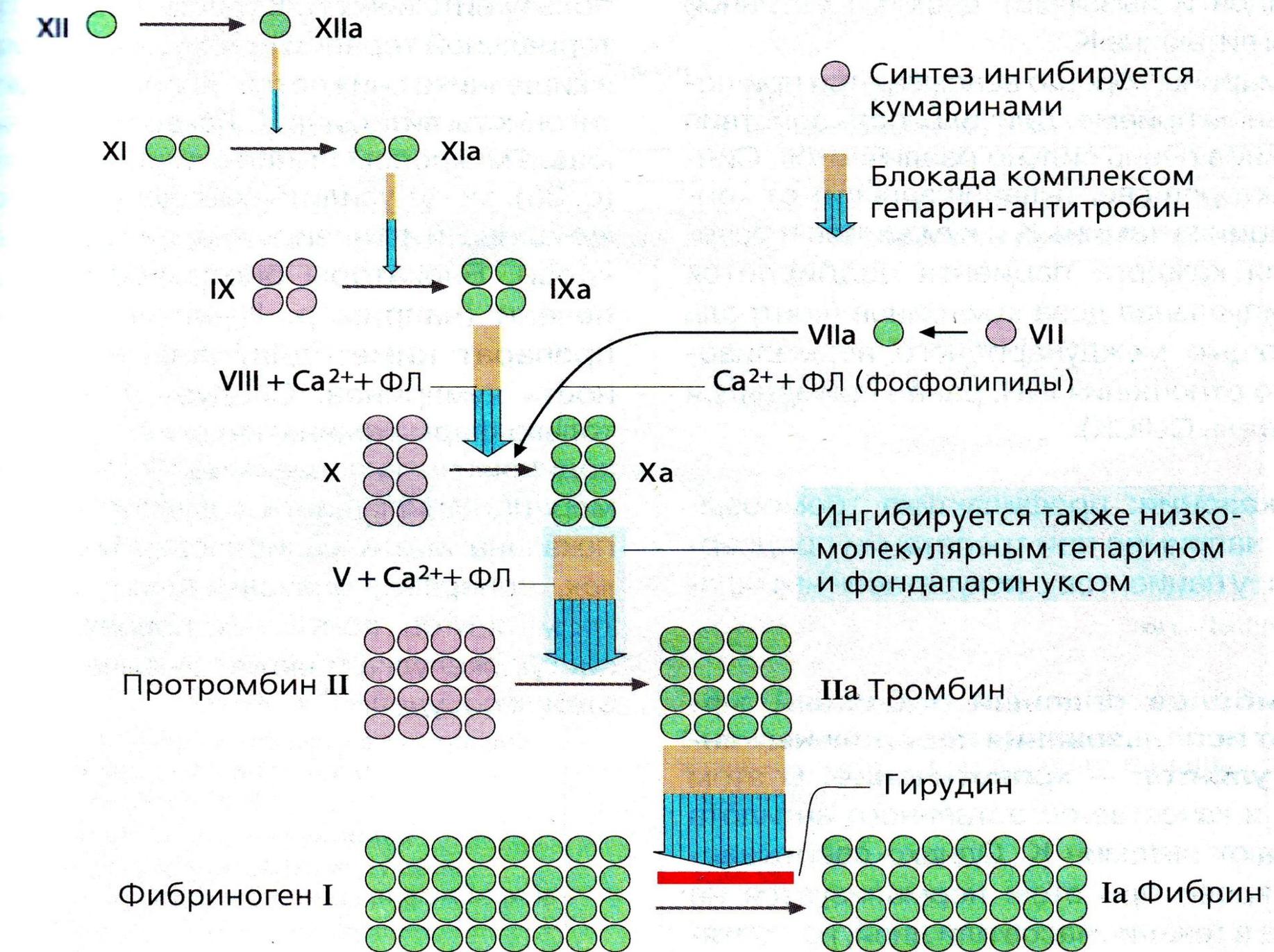
Фибриноген I 

Гирудин

Ia Фибрин 

 Синтез ингибируется кумаринами

 Блокада комплексом гепарин-антитробин



# Непрямые антикоагулянты

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

## История Варфарина

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

1939 г. - выделен агент, идентифицированный как дикумарол

1948 г. - синтезирован более мощный препарат - варфарин

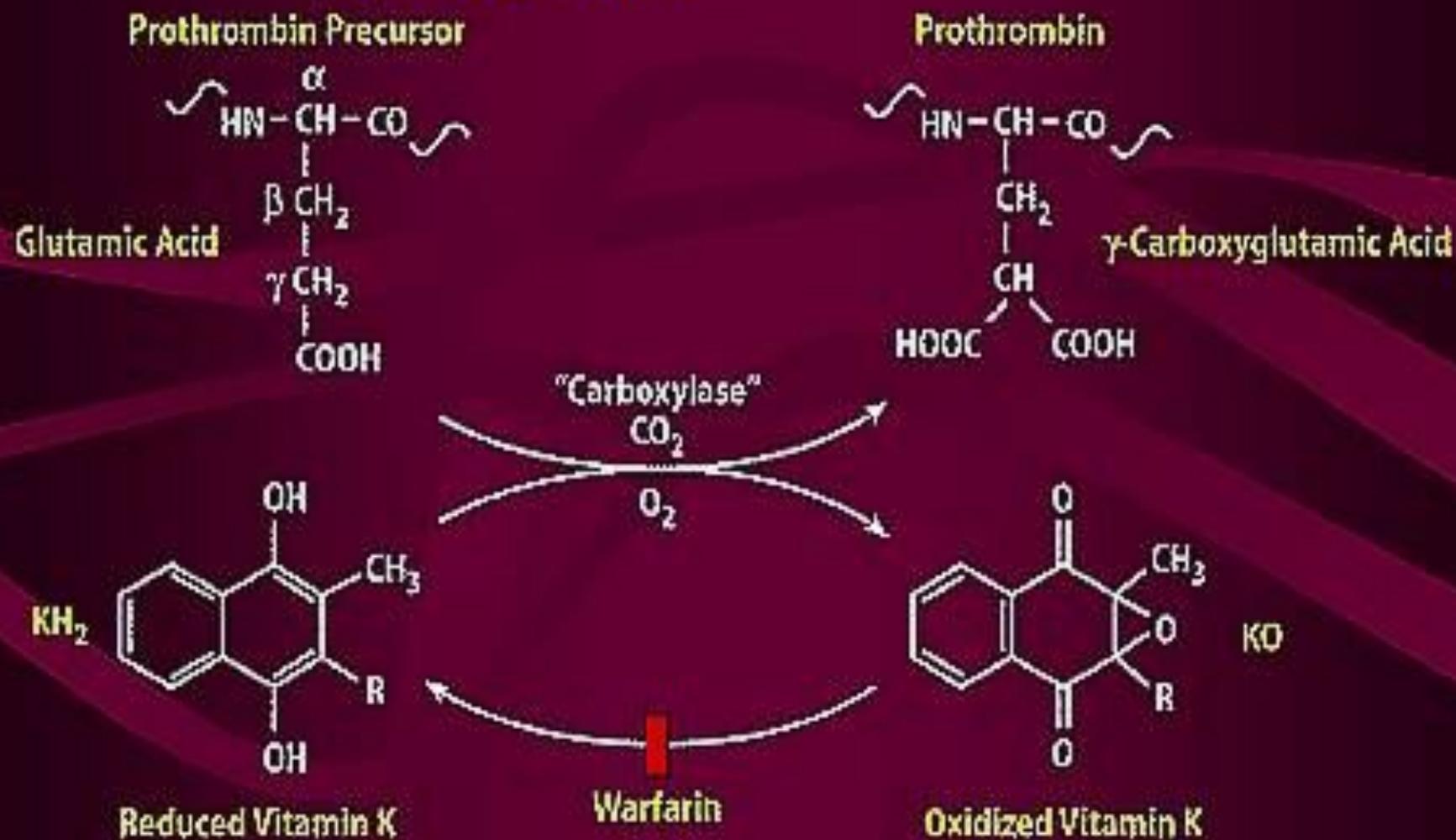
С 1950-х годов - непрямые антикоагулянты стали играть главную роль в профилактике тромбозов

# Непрямые антикоагулянты

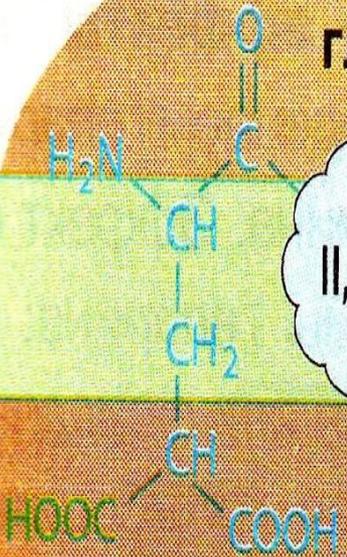
**Механизм действия:**

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

# Варфарин. Механизм действия



# Карбоксилирование остатков глутаминовой кислоты

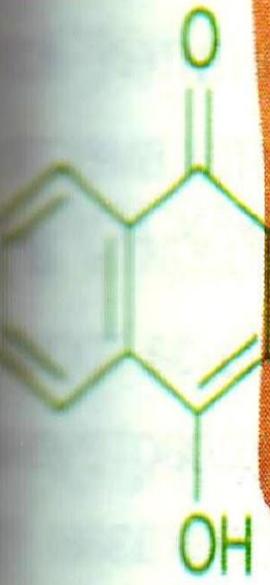


II, VII, IX, X

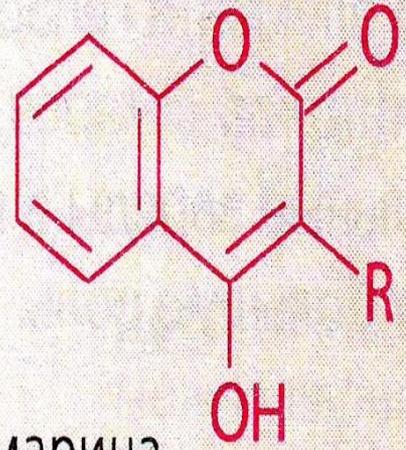
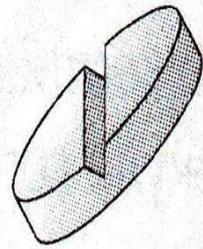
Эпоксипроизводные витамина К

Витамин К

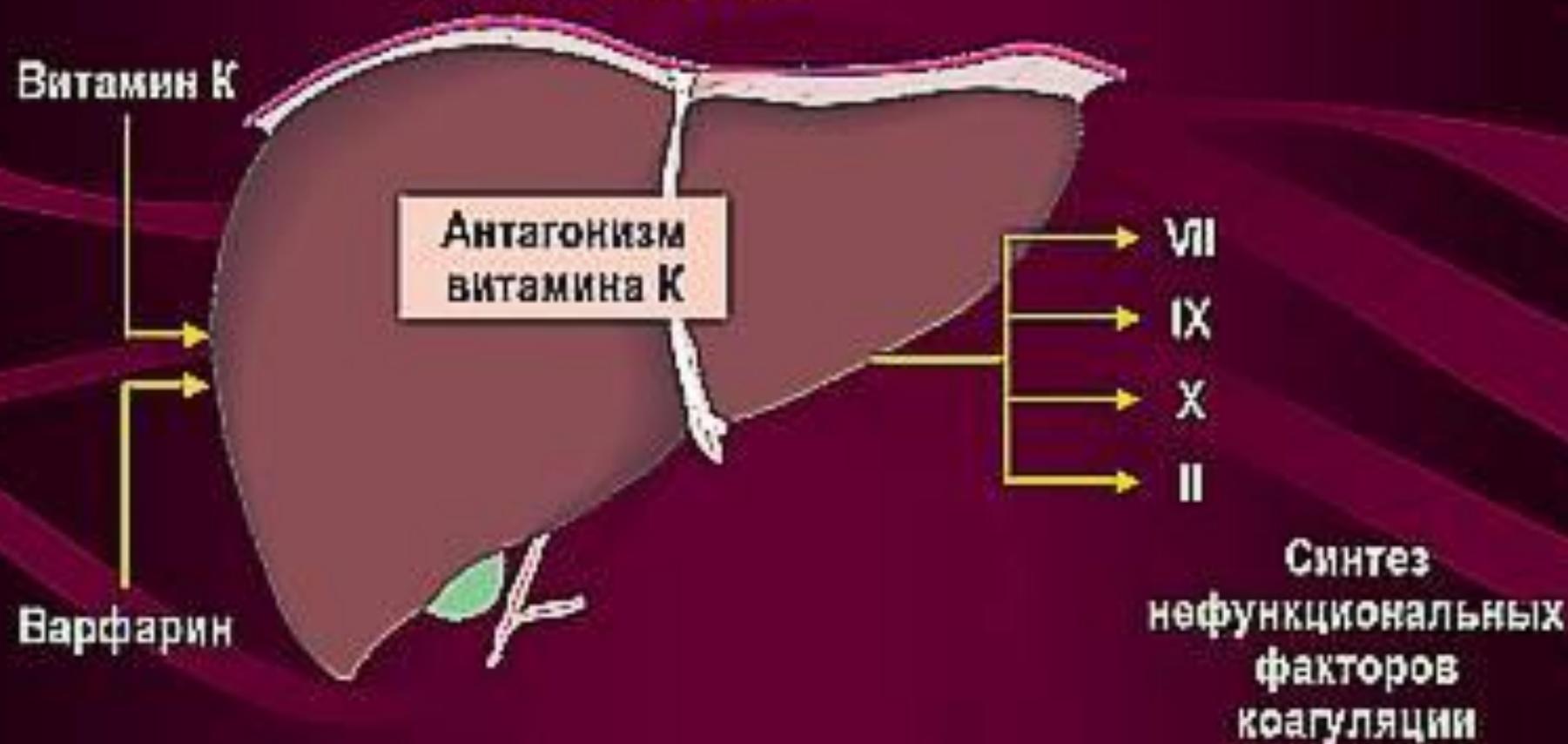
Производные 4-гидроксикумарина



Производные витамина К



# Варфарин. Механизм действия



# Непрямые антикоагулянты

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



# Непрямые антикоагулянты

<b>Средство</b>	<b>Латентный период, часы</b>	<b>Длительность действия после отмены, часы</b>	<b>T<sub>1/2</sub> элиминации, часы</b>
<b>Варфарин</b>	<b>12 – 72</b>	<b>36 – 72</b>	<b>42</b>
<b>Неодикумарин</b>	<b>12 – 24</b>	<b>24 – 48</b>	<b>2</b>
<b>Синкумар</b>	<b>24 – 48</b>	<b>48 – 72</b>	<b>9</b>
<b>Фенилин</b>	<b>8 - 10</b>	<b>24 - 72</b>	<b>10</b>

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

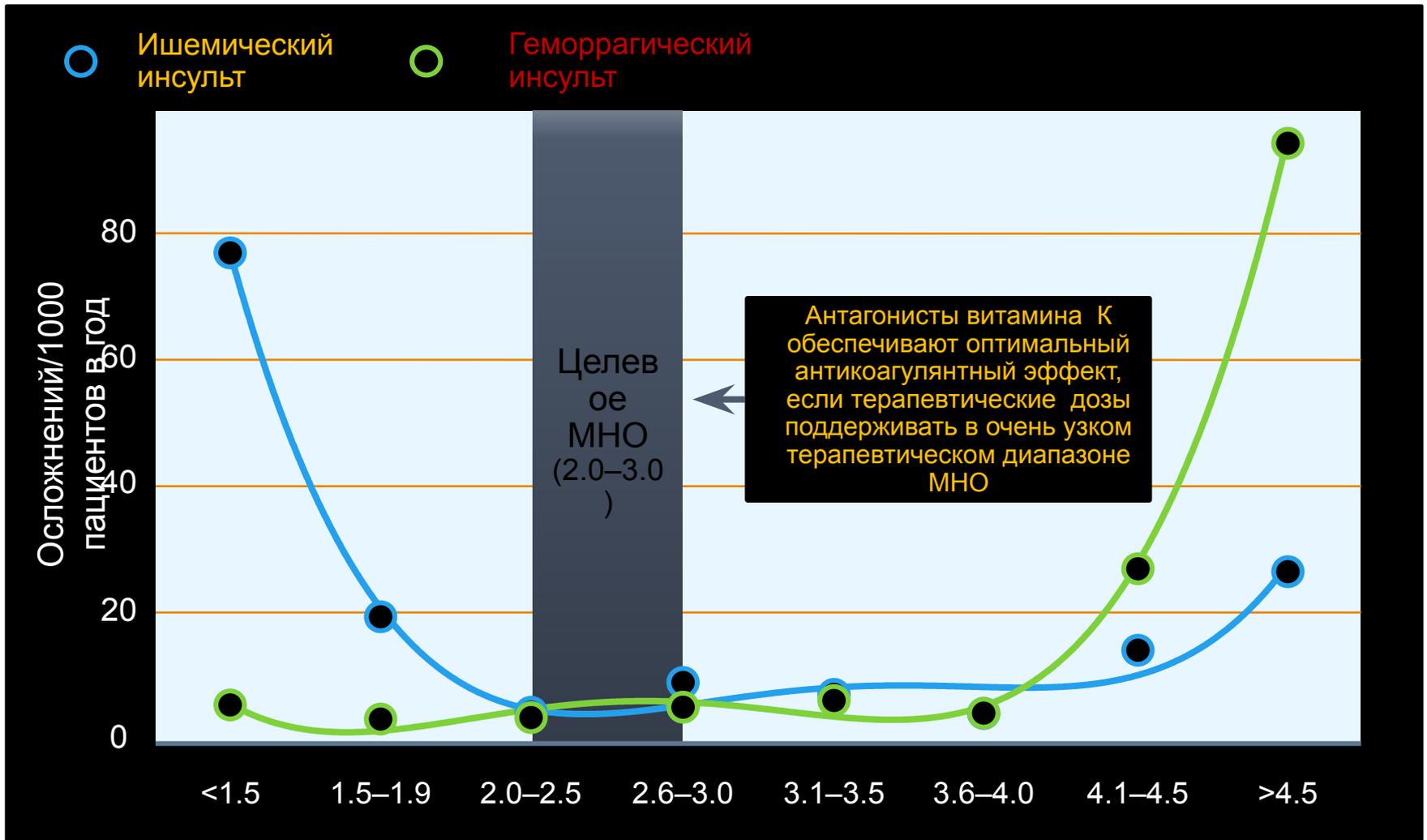
**МНО (международное нормализованное  
отношение) =  $PВ_{б-го} / PВ_{донора}$**

**N = 1; для профилактики тромбоза = 2 – 3**

Кровоизлияния  
на фоне  
применения  
непрямых  
антикоагулянтов



# Узкий терапевтический диапазон антагонистов витамина К



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

## Опасность тромбоза

## Оптимальное состояние

## Опасность кровотечения

Повышенное потребление  
витамина К с пищей

Усиление

Действие  
витамина К

Ослабление

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

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

Повреждение антибиотиками  
бактериальной флоры, продуцирующей  
витамин К

Ослабление

Действие  
гидроксикумарина

Усиление

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