

**СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ
НАРУШЕНИЯХ
ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ**

Образование тромба

— защитная реакция

- — обеспечивает остановку кровотечения (гемостаз) при повреждении сосудистой стенки
- — происходит при участии двух основных процессов:
 - ✓ агрегации тромбоцитов и
 - ✓ свертывания крови (гемокоагуляции) –

назначаем гемостатические средства.

Образование тромба

Но причиной образования тромбов могут быть патологические изменения эндотелия:

- атеросклероз сосудов
- ↑ артериального давления,
- аритмии
- ↓ белков, препятствующих тромбообразованию –

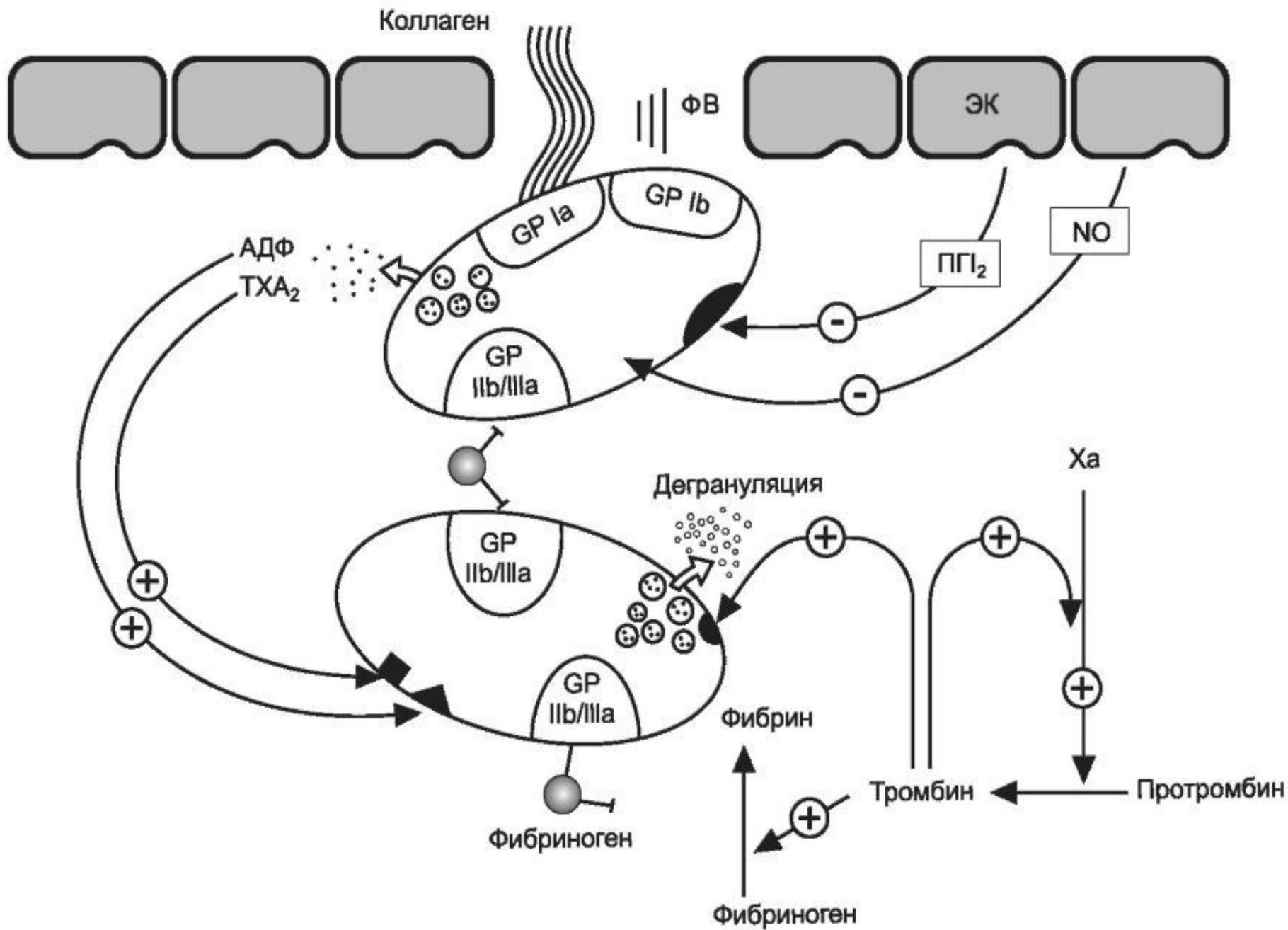
назначаем антитромбические средства.

Группы средств, влияющих на тромбообразование:

- на агрегацию тромбоцитов**
 - на свертывание крови**
 - на фибринолиз**

Агрегация тромбоцитов

- Тромбоциты связываются в месте повреждения с белком коллагеном сосудистой стенки
- это стимулирует их объединение в конгломераты (агрегаты) нитями фибриногена с помощью GP рецепторов (гликопротеиновые рецепторы IIb/IIIa)
- Для ↑ аффинитета GP рецепторов к фибриногену необходимо ↑ уровня кальция в тромбоцитах



Агрегация тромбоцитов

- ↑ уровня кальция в тромбоцитах способствуют:
 - тромбоксан A_2 – тромбоксановые рецепторы
 - аденозиндифосфат (АДФ) – пуринергические рецепторы
- Формируется тромбоцитарный тромб –
- Укрепляется нитями фибрина, который образуется в процессе свертывания крови
- Препятствуют агрегации тромбоцитов:
 - простаглицлин и
 - эндотелиальный релаксирующий фактор, которые образуются клетками эндотелия сосудов и высвобождаются в кровоток.

Адгезия тромбоцитов

Активация тромбоцитов

Синтез и выделение
тромбоксана A_2

Выделение АДФ

Стимуляция рецепторов на мембране тромбоцитов

Повышение уровня Ca^{2+} в цитоплазме тромбоцитов

Изменение конформации гликопротеинов IIb/IIIa
мембран тромбоцитов

Связывание гликопротеинов IIb/IIIa
тромбоцитов с фибриногеном

Агрегация тромбоцитов

Классификация антиагрегантов

□ I. Угнетение активности тромбоксановой системы

- 1. Снижение синтеза тромбоксана A₂
- ✓ а. Ингибиторы циклооксигеназы (*кислота ацетилсалициловая*)
- ✓ б. Ингибиторы циклооксигеназы и тромбоксансинтетазы (*индobufен*)

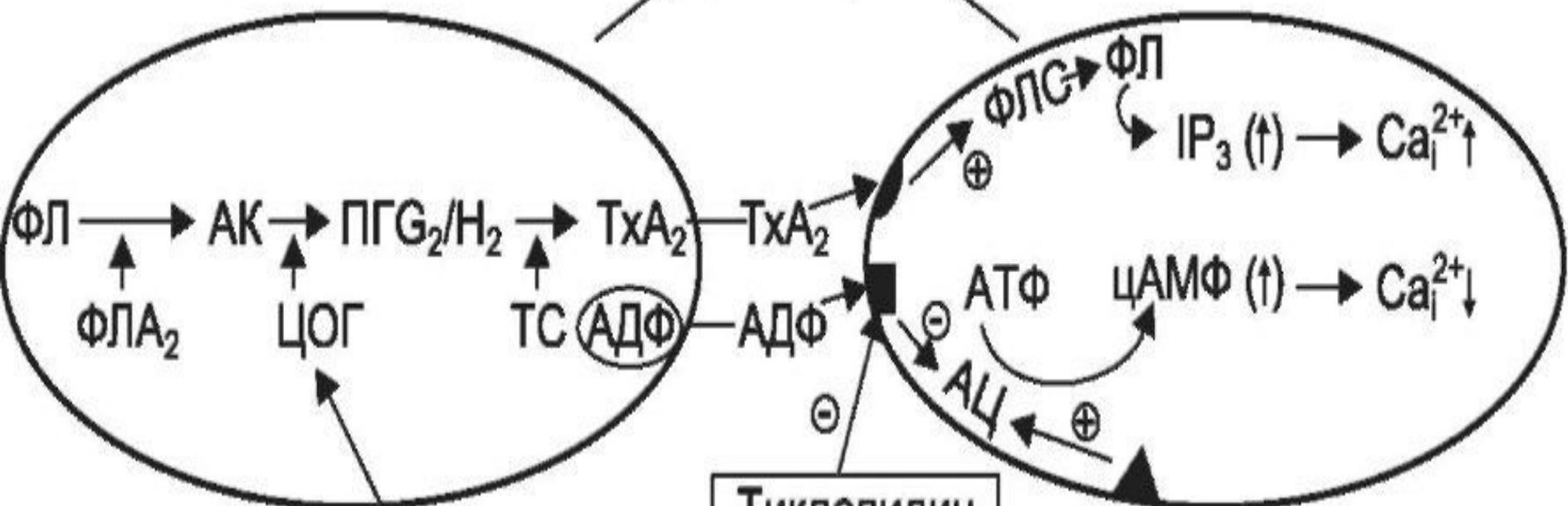
□ II. Повышение активности простаглицлиновой системы

- 1. Средства, стимулирующие простаглицлиновые рецепторы (*эпопростенол*)

Классификация антиагрегантов

- III. Средства, угнетающие связывание фибриногена с тромбоцитарными гликопротеиновыми рецепторами (GP IIb/IIIa)
 - **1. Антагонисты гликопротеиновых рецепторов GP:**
 - ✓ - моноклональные антитела: **(абциксимаб)**
 - ✓ - синтетические блокаторы **(тирофибан, эптифибатид)**
 - **2. Средства, блокирующие пуриновые рецепторы тромбоцитов и препятствующие стимулирующему действию на них АДФ **(тиклопидин, клопидогрель)****
- IV. Средства разного типа действия **(дипиридамол, антуран, кетотифен, танакан,**

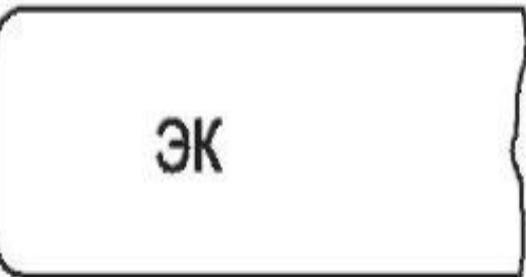
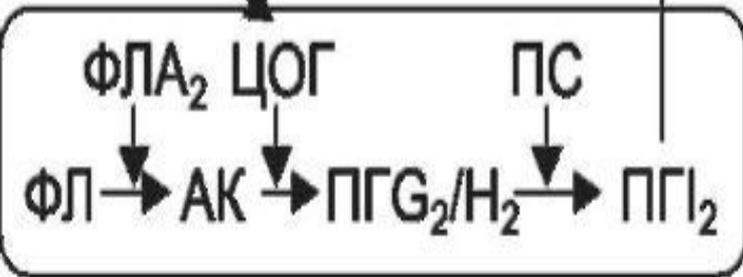
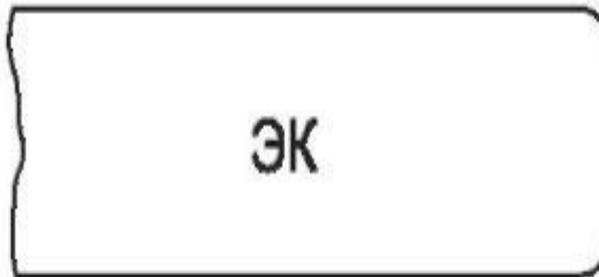
Тромбоциты



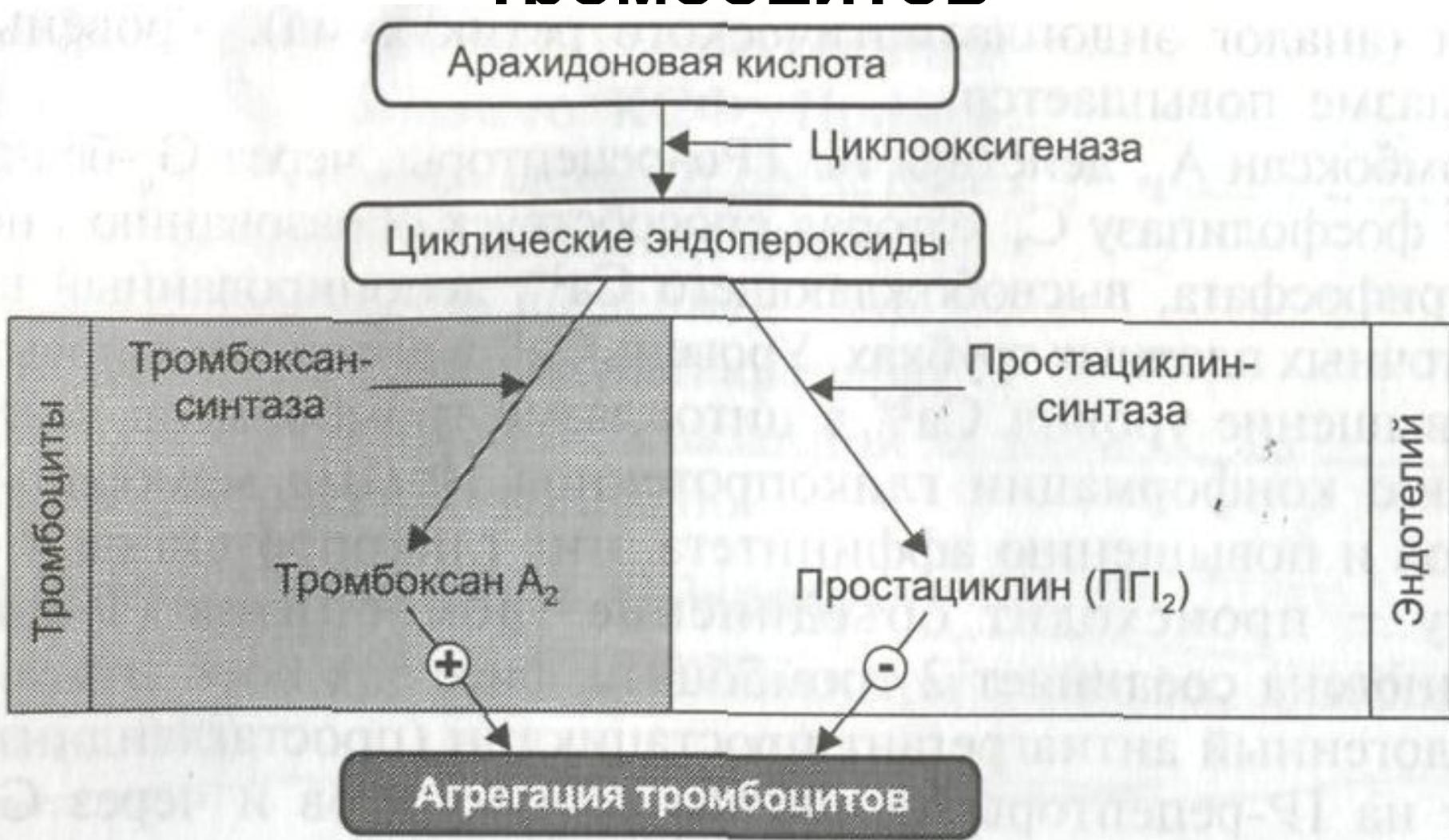
Ацетилсалициловая кислота

Тиклопидин
Клопидогрел

Эпопростенол

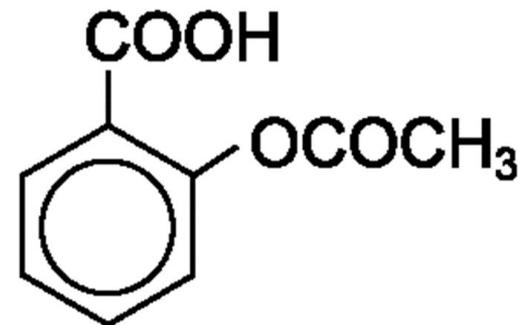


Влияние тромбоксана A_2 и простациклина на агрегацию тромбоцитов



Антиагреганты

- Препараты **ацетилсалициловой кислоты** для профилактики тромбозов — 50-325 мг - **Ацекардол, Аспикор, Кардиопирин, Аспирин кардио, Новандол, Тромбо АСС** и др. Антиагрегантное действие наступает в течение 20-30 мин.



Кислота ацетилсалициловая

Антиагреганты

□ Побочные эффекты ацетилсалициловой кислоты

- может вызвать повреждение эпителия желудка и двенадцатиперстной кишки (ульцерогенный эффект).
- возможны желудочно-кишечные кровотечения и другие геморрагические осложнения
- кровоточивость является общим осложнением при применении антиагрегантов
- у больных бронхиальной астмой может провоцировать начало приступа («аспириновая астма»).
- возможны аллергические реакции.

Эпопростенол (простациклин)

- не нашел широкого применения в качестве антиагреганта
- быстро разрушается в крови ($T_{1/2}$ около 2 мин)
- возможная область использования - профилактика агрегации тромбоцитов при экстракорпоральном кровообращении
- следует вводить инфузионно
- вызывает вазодилатацию и снижение артериального давления — при легочной гипертензии

Антиагреганты

• Тиклопидин

Назначают при:

- нестабильной стенокардии,
 - для профилактики инфаркта миокарда и ишемического инсульта,
 - ангиопластике,
 - атеросклерозе периферических артерий.
- ✓ применяют внутрь 2 раза в сутки во время еды

Побочные эффекты:

- ✓ Диспептические расстройства (20%), боли в животе
 - ✓ кожные высыпания (11-14%)
 - ✓ повышение в плазме крови содержания атерогенных ЛП
 - ✓ нейтропения 1-2,4% в течение первых трех месяцев лечения
 - ✓ возможны тромбоцитопения, агранулоцитоз,
 - ✓ очень редко - апластическая анемия -
- необходим систематический контроль крови.

Антиагреганты

• *Клопидогрел (Плавикс[□])*

- сходен с тиклопидином по химической структуре, основным эффектам и механизму действия.
- превосходит по активности -
 - в суточной дозе 75 мг вызывает такой же эффект, что и тиклопидин в суточной дозе 500 мг.
 - Применяют в основном по тем же показаниям, что и другие антиагреганты,
 - внутрь 1 раз в день, независимо от приема пищи
 - побочные эффекты выражены в меньшей степени (диарея 4,5%, сыпь 6%)
 - меньше риск возникновения такого серьезного осложнения, как нейтропения (0,1%).
 - можно сочетать с препаратами аспирина, так как при совместном применении они усиливают действие друг друга, влияя на разные механизмы агрегации тромбоцитов
 - Однако велика вероятность усиления развития геморрагических осложнений

Антиагреганты

Абциксимаб[□] (РеоПро[□])

- представляет *Fab* - фрагмент мышинных антител к GP, соединенный с Fc- фрагментом иммуноглобулина человека
- неконкурентно ингибирует GP
- агрегация нормализуется через 48 ч после однократного введения
- вводят внутривенно
- ✓ при ангиопластике коронарных артерий,
- ✓ при нестабильной стенокардии
- ✓ для профилактики инфаркта

ПЭ:

- ◆ кровотечения, в том числе внутренние (желудочно-кишечные, внутричерепные, в мочеполовых путях),
- ◆ тошнота, рвота,
- ◆ гипотензия, брадикардия,
- ◆ аллергические реакции вплоть до анафилактического шока, тромбоцитопения.

Антиагреганты

• э п т и ф и б а т и д (интегрилин)

- Синтетический блокатор гликопротеинов IIb/IIIa.
 - получен на основе **барборина** (из яда карликовой гремучей змеи)
 - имитирует аминокислотную последовательность цепи **фибриногена**,
 - связывается с гликопротеинами IIb/IIIa.
 - конкурентно вытесняет фибриноген
 - вызывая обратимое нарушение агрегации тромбоцитов.
- вводят внутривенно в виде инфузии;
 - эффект через 5 мин — 6-12 ч после прекращения введения.
- Рекомендован при :
 - ✓ чрескожной коронарной ангиопластике,
 - ✓ нестабильной стенокардии,
 - ✓ для профилактики инфаркта миокарда.
- Осложнения:
 - кровотечение; возможна тромбоцитопения.

Тирофибан (агратат) –

- непептидный конкурентный блокатор гликопротеинов IIb/IIIa,
- аналог тирозина
- Вводят внутривенно (инфузионно).
- Скорость наступления эффекта, продолжительность действия, показания, осложнения такие же, как у **эптифибата**.

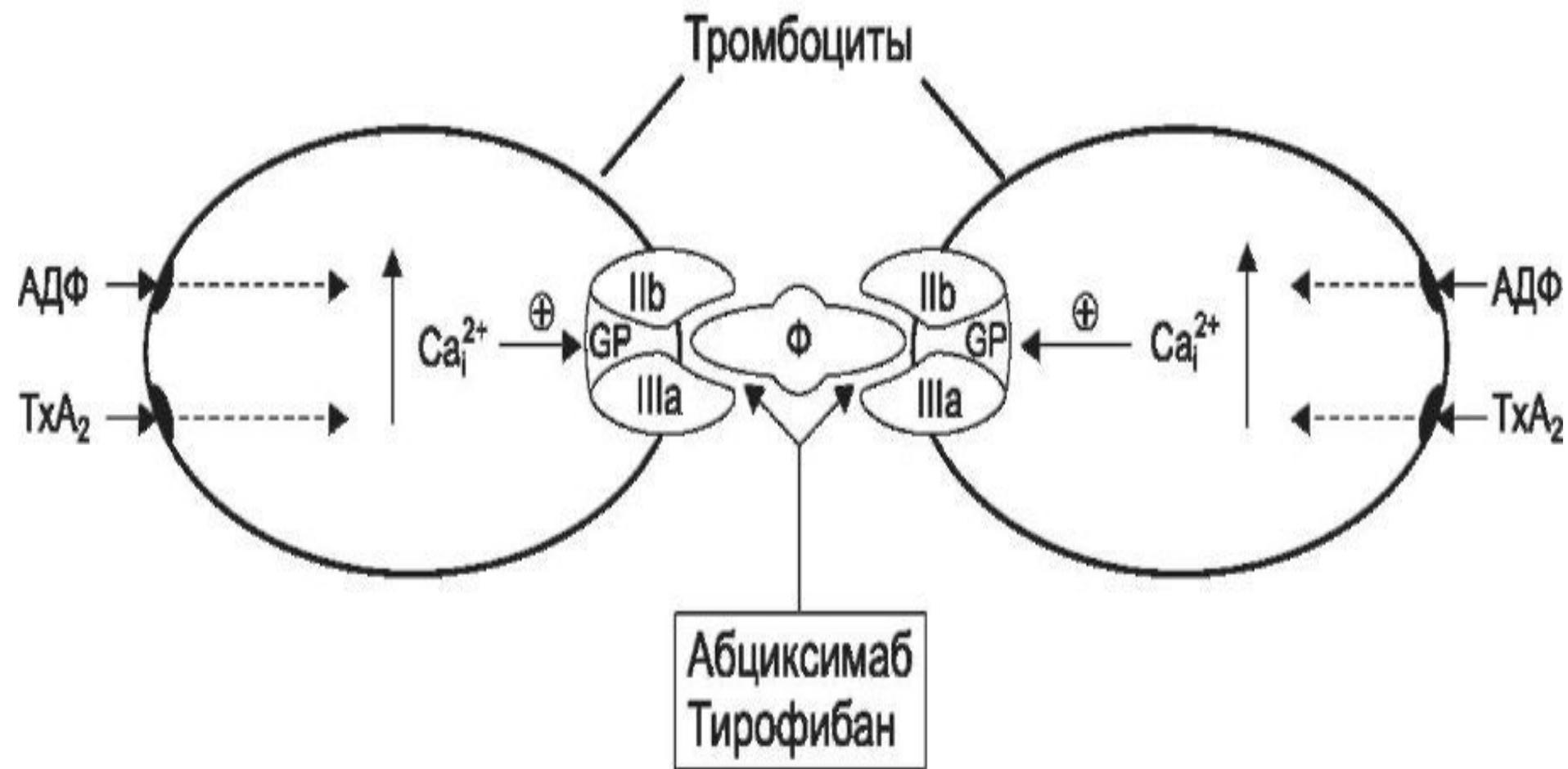
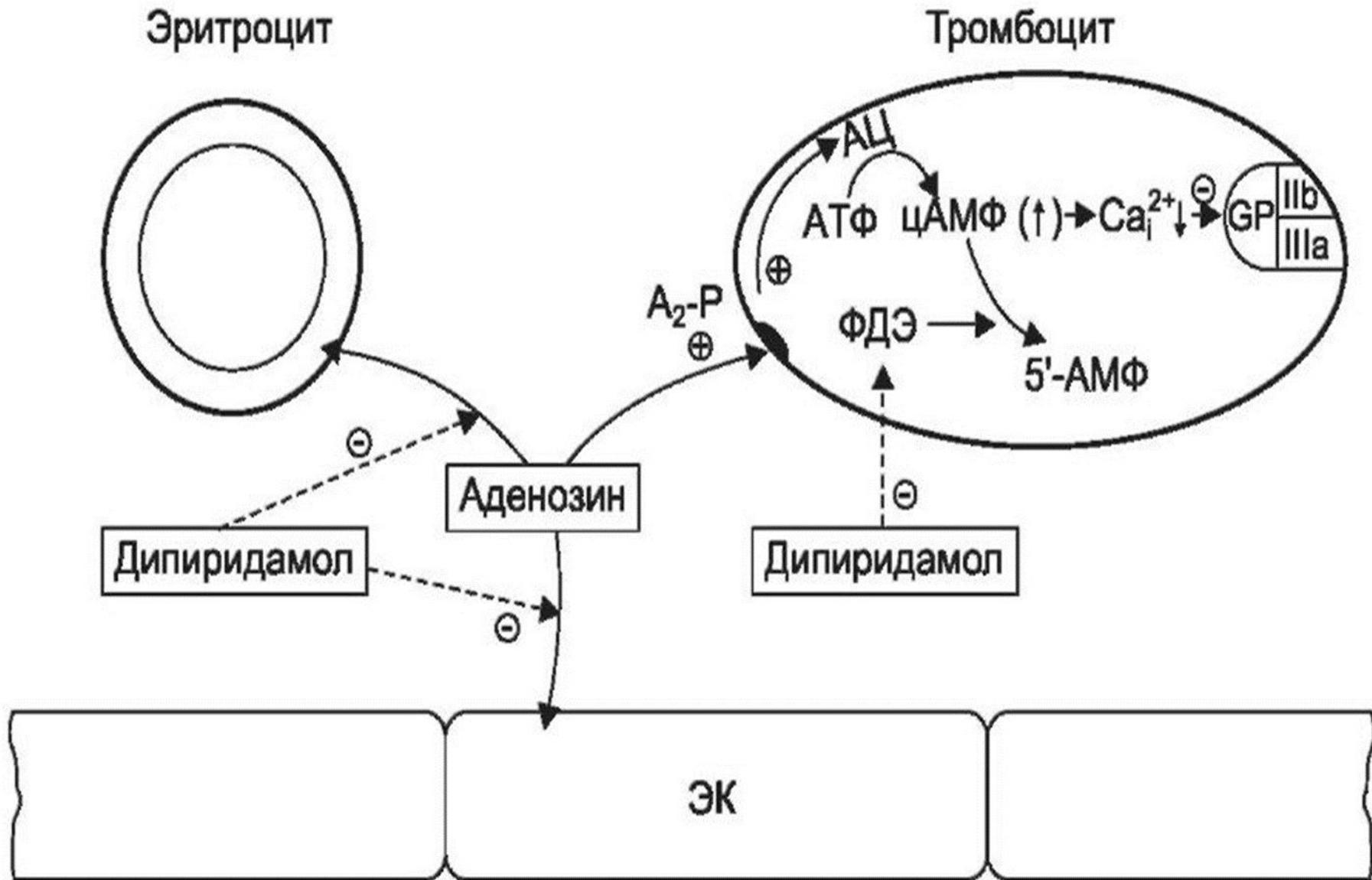


Рис. 27-3. Механизм агрегации тромбоцитов и антиагрегантное действие блокаторов гликопротеинов IIb/IIIa: ТхА₂ — тромбоксан А₂; Ф — фибриноген; ⊕ — изменение конформации гликопротеинов IIb/IIIa

Антиагреганты



Средства, влияющие на свертывание крови

□ снижающие свертывание крови (антикоагулянты)

- **Антикоагулянты прямого действия**
(действуют на факторы свертывания крови)
- **Антикоагулянты непрямого действия**
(нарушают синтез протромбина (II) и VII, IX, X факторов свертывания в печени)

Антикоагулянты прямого действия

Гепарин стандартный (нефракционированный).

- ***Низкомолекулярные гепарины:***

- ***эноксапарин натрия***
- ***надропарин кальция***
- ***далтепарин натрия и др.***

- ***Гепариноиды:***

- ***сулодексид***
- ***данапароид***

- ***Препарат антитромбина III.***

- ***Препараты гирудина:***

- ***лепирудин****

- ***Активированный протеин С:***

- ***дротрекогин альфа.***

Антикоагулянты непрямого действия

Производные кумарина:

- **аценокумарол (синкумар) ;**
- **варфарин (варфарекс) .**

- Производные индандиона:

- **фениндион (фенилин) .**

Средства, влияющие на свертывание крови

- В печени образуется **протромбин** при участии витамина К
- Протромбин превращается в **тромбин** под влиянием активаторов – **фактора Ха** и **кальция**
- Тромбин способствует образованию из **фибриногена** нерастворимых нитей **фибрина**
- Антитромбин III ↓ действие **тромбина** и **фактора Ха**
- Гепарин ↑ активность **антитромбина III**

Международная номенклатура факторов свертывания крови

- I. Фибриноген
- II. Протромбин
- III. Тромбопластин
- IV. Ионы Ca⁺⁺
- V. АС-глобулин
- VII. Проконвертин
- VIII. Антигемофильный глобулин
- IX. Кристмас-фактор
- X. фактор Стюарта-Прауэра
- XI. Предшественник тромбопластина
- XII. фактор Хагеманна
- XIII. Фибриназа
Фибрин-стабилизирующий фактор.
- **Витамин "К"**-зависимые факторы: **II, VII, IX, X.**
- Чувствительные к **тромбину** факторы: **I, V, VIII, XIII.**

Факторы свертывания крови



Гепарин

- Получают из тканей животных (легкие)
- В комплексе с антитромбином III снижается активность **тромбина** и нарушается его образование из **протромбина**
- Длительность действия в зависимости от пути введения: п/к 4-12 ч; в/в 2-6 ч.

Эффекты гепарина, помимо антикоагулянтного

- Гиполипидемическое
- Противовоспалительное
- Антиаллергическое
- Гипогликемическое
- Увеличивает скорость коронарного кровотока
- Антитоксическое действие

В больших дозах или длительных курсах: лейко-, тромбоцитопения, угнетение ТТГ, рефрактерность вследствие дефицита антитромбина III

Средства, влияющие на свертывание крови

- **Применение гепаринов:**
 - Нестабильная стенокардия
 - Инфаркт миокарда
 - Ишемический инсульт
 - Тромбоз глубоких вен, тромбоз легочной артерии
 - Для профилактики тромбоэмболии после хирургических операций
 - Лечение ДВС-синдрома
- Антагонист гепаринов при их передозировке – **протамина сульфат** (1 мг нейтрализует 80-100 ЕД гепарина)

Низкомолекулярные гепарины

□ Отличаются от гепарина :

- избирательно угнетают активность фактора Ха, в меньшей степени вызывают геморрагии;
- обладают большей биодоступностью при подкожном введении (низкомолекулярные гепарины - около 90%, стандартный гепарин - 20%);
- действуют более продолжительно около 18-24 ч, что позволяет вводить их 1-2 раза в сутки;
- имеют меньшее сродство к фактору 4 тромбоцитов, поэтому реже вызывают тромбоцитопению;
- реже вызывают остеопороз.

Лепирудин (рефлюдан)

- **Рекомбинантный препарат гирудина, выделенного из секрета желез медицинских пиявок**
- **Оказывает прямое ингибирующее действие на тромбин**
- **Не вызывает тромбоцитопению**

Средства, влияющие на свертывание крови

Антикоагулянты непрямого действия

Синкумар, Варфарин, фенилин

- Действуют как антагонисты витамина К
- Нарушают образование в печени факторов свертывания крови II, VII, IX, X

Применяют:

- для длительной профилактики и лечения тромбозов глубоких вен,
- тромбозэмболии легочной артерии (ТЭЛА),
- тромбозэмболических осложнений при мерцательной аритмии предсердий.

Препарат выбора – **варфарин** 2,5-5 мг в сутки.

- При передозировке препаратов применяют **фитоменадион (K₁)** или **викасол (K₃)**

Средства, влияющие на свертывание крови

Дротрекогин альфа (зигрис) –

- **рекомбинантная форма человеческого активированного белка С (класс сериновых протеаз):**
- **↓ образование тромбина,**
- **↓ факторы свертывания крови VIIIa и Va**
- **↓ ингибитора активации плазминогена — проявление непрямо́й профибринолитической активности**
- **↓ высвобождение из моноцитов фактора некроза опухоли — противовоспалительная активность**
- **Применяется при лечении септического шока (воспаление и повышение свертываемости крови) с высокой степенью угрозы для жизни**
- **Побочное действие:**
- **Высокий риск развития тяжелого кровотечения**

Средства, влияющие на свертывание крови

□ Средства, повышающие свертывание крови

- Синтез факторов II, VII, IX, X осуществляется в печени
- с участием витамина К:
 - ✓ K_1 – филлохинон (содержится в растениях),
 - ✓ K_2 – менахинон (вырабатывается микрофлорой кишечника),
 - ✓ K_3 – менадион (предшественник витамина K_2)
- Препараты витамина К:
 - **фитоменадион (K_1), викасол (K_3)**
 - Применяют:
 - при кровотечениях связанных с гипопротромбинемией
 - при передозировке непрямым антикоагулянтов

Средства, влияющие на свертывание крови

□ Препараты факторов свертывания крови

- при недостаточности одного или нескольких факторов свертывания крови.

□ **Криопреципитат** - концентрат белков плазмы крови, в состав которого входят факторы:

- VIII,
- Виллебранда,
- фибронектин,
- небольшие количества фибриногена

□ Применяется:

- для заместительной терапии при болезни Виллебранда (наследственная недостаточность)
- афибриногенемии.

□ вводят внутривенно

Средства, влияющие на свертывание крови

- Антигемофильный фактор свертывания крови **гемофил М, иммунат** и др. —
 - сухой концентрат из плазмы крови доноров,
 - после двойной вирусинактивации,
 - более активен и безопасен, чем **криопреципитат**
 - вводят внутривенно при:
 - наследственной (гемофилия А)
 - приобретенной недостаточности фактора VIII

Средства, влияющие на свертывание крови

- Побочные реакции препаратов факторов свертывания крови:
 - тахикардия, артериальная гипотензия, одышка,
 - аллергические реакции (крапивница, повышение температуры тела, анафилактический шок),
 - гемолиз эритроцитов.
- Все препараты факторов свертывания, получаемые из плазмы крови, имеют существенный недостаток - возможность передачи вирусных инфекций (ВИЧ, гепатита).
- В настоящее время получены рекомбинантные препараты фактора VIII и фактора Виллебранда, применение которых снижает риск инфицирования.

Средства, влияющие на свертывание крови

□ при легкой форме гемофилии А и болезни Виллебранда применяют

десмопрессин:

- повышает содержание фактора Виллебранда в плазме крови,
- увеличивает активность фактора VIII
- вводят парентерально

□ Фактор свертывания крови IX

агемфил В, иммунин, октанайн – очищенная фракция человеческой плазмы, обогащенная фактором IX.

Применяют при :

- врожденном (гемофилия В)
- приобретенном дефиците фактора IX
- передозировке антикоагулянтов непрямого действия.

□ Побочные эффекты такие же, как и у препаратов фактора VIII

Эптаког альфа активированный (новосэвен) –

- рекомбинантный фактор свертывания крови VIIa

Применяют при : недостаточности фактора VII и других факторов свертывания (V, II, IX, X).

Средства, влияющие на свертывание крови

- **Повышающие свертывание крови**
 - **Фибриноген** в/в, капельно
 - **Желатин медицинский** в/в
 - **гемофобин** (раствор пектинов) внутрь
 - **Гемостатическая коллагеновая, желатиновая губки, биопластик, тромбин** – применяются местно при капиллярных кровотечениях (носовых, стоматологических кровотечениях и др.) получают из плазмы крови доноров
- **Для остановки маточных, легочных, почечных, кишечных и других кровотечений используют препараты лекарственных растений в виде настоев, настоек и экстрактов внутрь и местно :**
 - **листья крапивы, траву тысячелистника, траву горца перечного, траву горца почечуйного, кору калины,**

Средства, влияющие на свертывание крови

□ Ангиопротекторы:

- **Этамзилат**

- стимулирует превращение протромбина в тромбин,
- активатор образования тромбопластина
- увеличивает образование тромбоцитов
- обладает ангиопротекторными свойствами и улучшает микроциркуляцию.

- **Добезилат-кальций**

- уменьшает проницаемость капилляров, активность кининов и гиалуронидазы,
- усиливает гемостатическое действие тромбоцитов.

□ Применяются при паренхиматозных и капиллярных кровотечениях и тромбоцитопении

Средства, влияющие на фибринолиз

- **Естественный фибринолитик –**
 - **фибринолизин (плазмин – фермент, разрушающий нити фибрина)**
 - **Образуется из профибринолизина (плазминогена) под влиянием**
- **тканевого активатора профибринолизина**
 - **его активность ↑ в присутствии фибрина**

Фибринолитические средства

Альтеплаза, тенектеплаза, стертокиназа, антистреплаза, урокиназа

- **Стимулируют превращение профибринолизина в фибринолизин**

Стрептокиназа

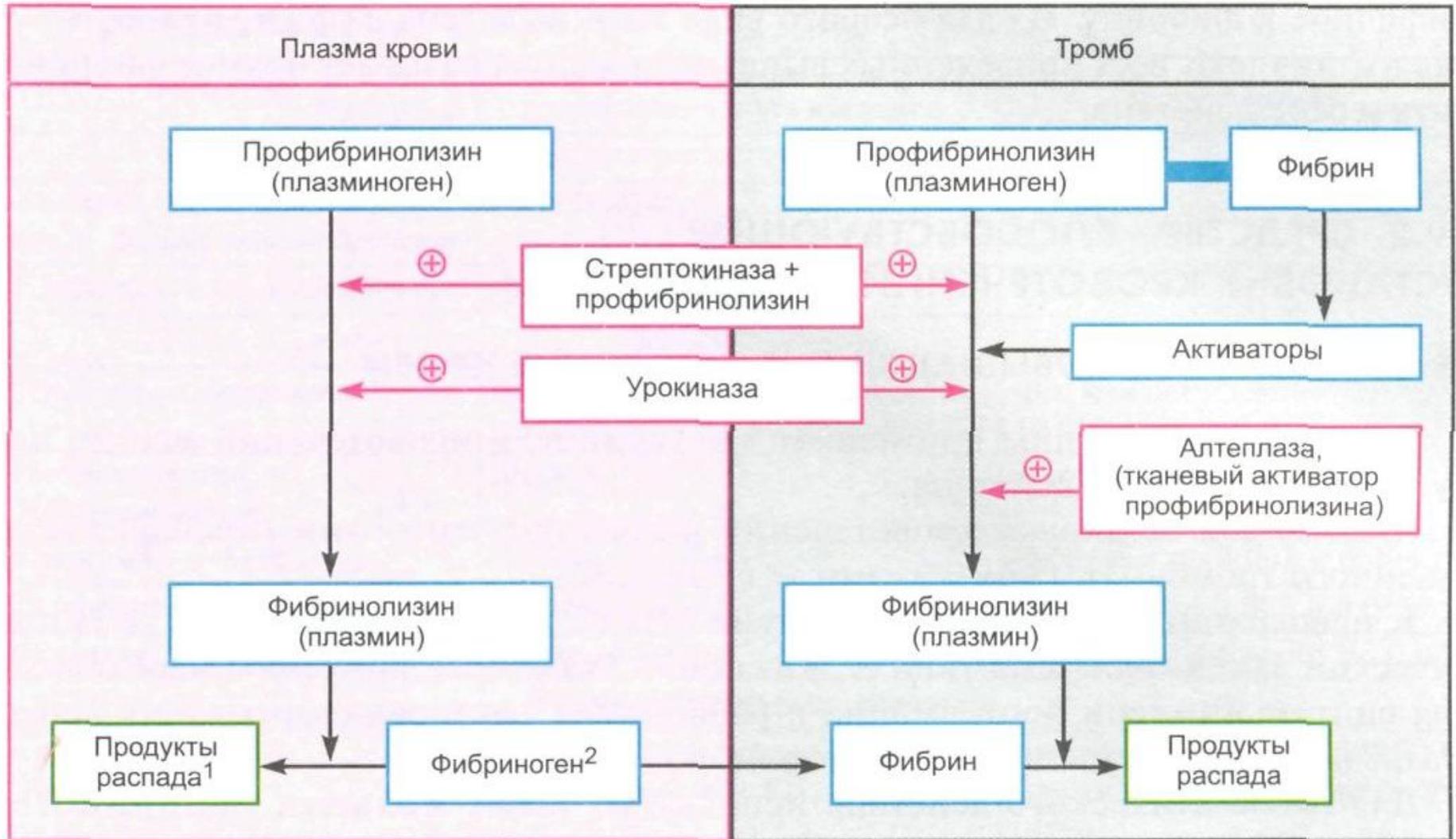
- **Выделена из культуры β -гемолитического стрептококка А**
- **способствует превращению профибринолизина в фибринолизин в области тромба и в плазме крови**
- **Фибринолизин в плазме крови разрушает фибриноген – уменьшается агрегация тромбоцитов**
- **Продукты превращения фибриногена снижают свертываемость крови (системный фибринолиз)**
- **Побочные эффекты: кровотечения (системный фибринолиз), реакции гиперчувствительности, брадикардия, снижение АД, нейропатии.**

Альтеплаза (активаза, актилизе)

- **Рекомбинантный препарат тканевого активатора профибринолизина**
- **Действует только в области тромба (в присутствии фибрина)**
- **Способствует растворению тромба**
- **Вводят в/венно в течение часа до 100 мг (по схеме) в первые часы при инфаркте миокарда, ишемическом инсульте, острой ТЭЛА**
- **Возможны кровотечения, связанные с растворением физиологических тромбов**



Механизм действия фибринолитических средств



Анистреплаза

- **Комплекс стрептокиназы с профибринолизинном**
- **Вводят в/в**
- **Длительность действия 4-6 часов**

Урокиназа

- **Препарат естественного фибринолитика, получаемый из культуры почечных клеток человека**
- **Избирательностью действия на тромб не обладает**
- **Не антигенен (антитела не образуются)**
- **Вводят в/в**

Антифибринолитические средства

Транексамовая кислота, аминокaproновая кислота (ПАБК), (амбен, ПАМБА)

Ингибируют тканевой активатор профибринолизина и препятствует превращению профибринолизина в фибринолизин

- **Вводят в/в при кровотечениях связанных с повышенным фибринолизом (после экстракции зуба, при простатэктомии, операциях на печени, при желудочно-кишечных кровотечениях, при передозировке фибринолитиками**

Антиферментные препараты (ингибиторы пртеаз)

Апротинин (контрикал), трасилол, гордокс

- **Ингибирует фибринолизин**
- **Применяют при кровотечениях, связанных с гиперфибринолизом**
- **Вводят в/в**

ИНФУЗИОННО-ТРАНСФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ

(классификация кровезаменителей)

- **1. Кровь, ее компоненты и препараты**
 - **2. Кровозаменители
(плазмозаменители)**
 - **3. Препараты для парентерального питания**
-
- **В России зарегистрировано около 70 различных препаратов**

Кровь состоит:

- из жидкой части (плазмы 55%)
- форменных элементов (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты).
- В 1 л крови содержится $3,4-5,6 \times 10^{12}$ эритроцитов, $3,2-11,3 \times 10^9$ лейкоцитов, $180-320 \times 10^9$ тромбоцитов.

Кровь участвует в регуляции функций органов и систем:

- гуморальной,
- трофической,
- экскреторной,
- дыхательной
- защитной
- поддерживает постоянство внутренней среды организма (гомеостаз),
- Обеспечение всех функций крови возможно только при поддержании на оптимальном уровне объема плазмы, достаточного количества форменных элементов крови и всех ее компонентов

Требования, предъявляемые к плазмозаменителям:

- **Изоосмолярность**
- **Изоионичность**
- **Изоколлоидальность**

Классификация плазмозаменителей

1. Кровозаменители гемодинамического (противошокового) действия (коллоиды)

1.1. Растворы желатины

- Желатиноль, гелофузин, модежель
- повышают вязкость крови,
- Усиливают процессы свертывания

1.2. Растворы декстрана

Полиглюкин, полифер, реополиглюкин, реоглюман

- **Декстран** – полисахарид, построенный из остатков глюкозы, получаемой из культур бактерий-продуцентов,
- **Полюглюкин** – 6% раствор декстрана (M=60 000 Д) в изотоническом растворе натрия хлорида. Ф. 100, 200, 400 мл. Длительность объемного действия 4-6 ч.

Недостатки:

- Отрицательное действие на систему свертывания крови (зависит от молекулярной массы).
- Снижает способность тромбоцитов к адгезии и агрегации, снижает активность факторов II, V, VIII.
- При ограниченном диурезе быстрое выведение декстрана приводит к повышению вязкости мочи, падению гломерулярной фильтрации, вплоть до

1.3. Растворы гидроксиэтилкрахмала (ГЭК)

- **Волекам, инфукол ГЭК 6% (10%), гемохес, рефортан, стабизол и др.**
- (ГЭК) – природный полисахарид, получаемый из амилопектинового крахмала и состоящий из остатков глюкозы.
- Готовые лекарственные формы имеют 3%, 6% или 10% концентрацию ГЭК.
- Для ГЭК характерна низкая частота побочных реакций (в 3 раза ниже, чем у желатина и 2,4 раза чем у растворов декстрана).
- Показания к применению:
- Профилактика и лечение гиповолемии
- Профилактика и лечение шока различного генеза
- Терапевтическая гемодилюция
- Противопоказания:
- Застойная сердечная недостаточность
- Тяжелые нарушения коагуляции
- Внутричерепные кровотечения
- Отек легких
- Аллергия к крахмалу и др.

1.4. Препататы полиэтиленгликоля

Полиоксидин - показания:

- Массивная кровопотеря и пролонгированная гипотензия
- Шок различного генеза

Противопоказания: черепно-мозговая травма

2. Кровозаменители дезинтоксикационного действия (препараты поливинилпирролидона)

- Гемодез, неогемодез, глюконеодез, полидез**

3. Синтетические переносчики кислорода

Перфторан - субмикронная эмульсия с газотранспортной функцией, $T_{1/2}=24$ ч, несовместим с коллоидными плазмозаменителями, но совместим с плазмой крови

Показания к назначению:

- Острая и хроническая гиповолемия
- Нарушения микроциркуляции и кровообращения (изменение тканевого газообмена, ишемический отек мозга и др.)
- Противоишемическая защита донорских органов
- Анемическая гипоксия
- Местно: лаваж легких, промывание гнойных ран, орошение слизистых

4. Регуляторы водно-солевого и кислотно-основного состояния (кристаллоиды)

- Раствор натрия хлорида 0,9%, *дисоль*, *лактосол* (варианты: Рингер-лактат, раствор Гартмана, раствор Лабори), *трисамин*, *трисоль*, *ацесоль*, *хлосоль*, *квинтасоль* и др.