

**Лекарственные препараты
влияющие на
свертываемость крови**

**Кандидат фармацевтических наук
*Скорнякова Анжелика Борисовна***

- В организме процесс остановки кровотечения, т. е. систему гемостаза, образует специальная тромбообразующая система, которая в нормальных условиях находится в динамическом равновесии с тромболитической системой.

Тромбоксан-простациклиновая система.

- Особая роль отведена тромбоцитам

В 1 мм³ крови содержится 150000-300000 тромбоцитов

Тромбоциты циркулируют в периферической крови 5-11 сут→разрушаются в печени, селезенке, легких.

Функции тромбоцитов:

- Свертывание крови (адгезия и агрегация)
- Фагоцитоз инородных тел, вирусов
- Формирование иммунных реакций (серотонин, гистамин в составе влияет на величину проницаемости сосудов)
- Процесс свертывания крови представляет собой цепную биохимическую, аутокаталитическую реакцию, в которой принимают участие факторы свертывания крови.

Процесс свертывания крови включает 4 этапа:

1. Кратковременный спазм сосудов
2. Стадия адгезии – прилипание к сосудистой стенке.
3. Стадия образования рыхлого тромба.
4. Стадия необратимой адгезии.

Тромбоз - патологическая закупорка сосуда агрегатом тромбоцитов или фибриновым тромбом.

Артериальные тромбозы приводят к ишемическим некрозам тканей (инфаркт миокарда при тромбозе коронарной артерии).

Венозные тромбозы приводят к воспалению тканей (тромбоз глубоких вен).

Повышенная склонность тромбоцитов к адгезии и агрегации наблюдается при:

-атеросклерозе

-сахарном диабете

-гипертонической болезни

Свертывание крови в стеклянной пробирке (*in vitro*)

Происходит в течение 4-8 минут.

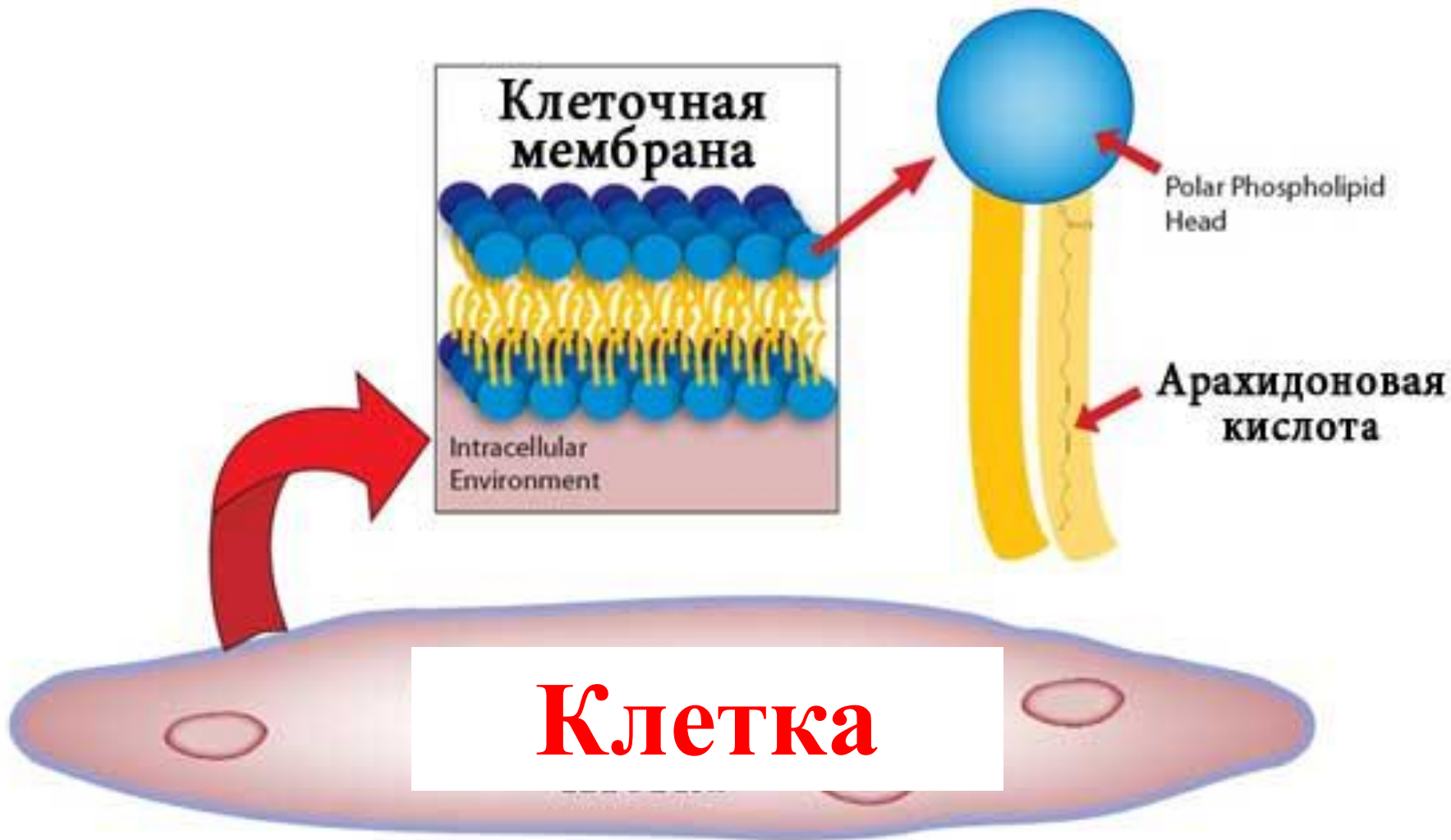
Его можно предотвратить веществами, связывающими ионы кальция (цитрат, ЭДТА). При добавлении к такой плазме кальция (рекальцификация) образуется кровяной сгусток (через 2-4 минуты). Отделяем сгусток, получаем плазму.

Свертывание рекальцифицированной плазмы запускается добавлением тромбопластина.

Это время называется **протромбиновое время** (в норме 12-14с).

Средства влияющие на тромбообразование

- I. Средства, применяемые для профилактики и лечения тромбоза
 - 1. Средства уменьшающие агрегацию тромбоцитов (антиагреганты)
 - 2. Средства, понижающие свертывание крови (антикоагулянты)
 - 3. Фибринолитические средства (тромболитические средства)
- II. Средства, способствующие остановке кровотечений (гемостатики)
 - 1. средства, повышающие свертываемость крови
 - А. для местного применения
 - Б. системного действия
 - 2. Антифибринолитические средства



Патология системы гемостаза встречаются часто

Все нарушения делят на 3 группы

- Геморрагии
- Тромбозы
- Тромбогеморрагии-ДВС-синдром

Геморрагии возникают при

- повреждении сосудов
- дефиците витамина К
- болезнях Верльгофа, Виллебранда, гемофилии
- при активации системы фибринолиза
- при приеме лекарств

Для лечения и профилактики геморрагий назначают гемостатические средства.

Опасность тромбозов возрастает

- при повреждении эндотелия сосуда (атеросклероз)
- повышении активности прокоагулянтов (постоперационный период, опережающая реакция на боль и страх)
- при снижении активности антикоагулянтов (при приеме жирной пищи, гепарин – участвует в расщеплении жиров),
- снижении активности фибринолиза,

например, при АГ, интоксикации табаком, в пожилом возрасте, при повышении t окружающей среды, повторном применении алкоголя, интенсивном умственном труде и т.д

Для лечения и профилактики тромбозов применяют антикоагулянты.

Тромбы по локализации делят на артериальные, венозные, тромбоэмболии.

Антиагреганты

- ЛП, препятствующие тромбообразованию за счет уменьшения функциональной активности тромбоцитов.
- Регулируется системой тромбоксан-простациклин. Оба соединения образуются из циклических эндопероксидов, являющихся продуктами превращения в организме арахидоновой кислоты, и действуют соответственно на тромбоксановые и простациклиновые рецепторы.
- Тромбоксан А₂ (ТХА₂) повышает агрегацию тромбоцитов и вызывает выраженную вазоконстрикцию.
- Прямо противоположную роль играет простациклин (ПГ₁₂). Он препятствует агрегации тромбоцитов и вызывает вазодилатацию.

Классификация антиагрегантов

1. Средства угнетающие тромбоксановую систему

а) Угнетающие ЦОГ1

- АСК (аспирин)

б) Угнетающие синтез тромбоксана (Тромбоксантинтазу)

- Дазоксибен

2. Повышающие активность простациклиновой системы (синтезируется эндотелием сосудов, стимул. рец. \uparrow цАМФ \rightarrow \downarrow Са)

- Трентал (Пентоксифиллин)
- Эпопростенол

Классификация антиагрегантов продолжен.

3. Антагонисты пуринергических рецепторов (2PY12)

- Тиклопидин
- Клопидогрель (Плавикс, Лопирел)
- Тикагрелор (Брилинта)
- Прасугрель (Эффиент)

4. Ингибиторы Фосфодиэстеразы

- Дипиридамол (Курантил)
- Анагрелид

5. Ингибиторы Gr IIb/IIIa рец.

- Абциксимаб (Реопро)
- Тирофибан (Агграстат)
- Эптифибатид (Интегрилин)

Активный компонент аспирина был впервые обнаружен в коре ивы (*Salix*) в 1763 году Эдвардом Стоуном из Уэдхем-Колледжа, Оксфорд. Доктор открыл салициловую кислоту, активный метаболит аспирина. Аспирин был впервые синтезирован Феликсом Хоффманом, из коры Осины (*Aspen*) химиком из немецкой компании Bayer, в 1897 году.



1. Ингибиторы тромбоксановой системы

■ АСК (АСПИРИН КАРДИО)

необратимо ингибирует ЦОГ тромбоцитов (ввиду отсутствия ядра в ТР воспроизведение этого фермента не происходит), уменьшается образование тромбксана А₂, который является мощным агрегантом и обладает сосудосуживающим действием.

ВВ!!! АСК – действует на ЦОГ Тр в микродозах (находясь в системе воротной вены и стенке кишечника). Антиагрегантный эффект наступает при введении 20–40 мг в сутки.

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

■ *Ацетилсалициловая кислота обладает противовоспалительным, обезболивающим, жаропонижающим и антиагрегационным действием. Уменьшение содержания тромбксана А₂ в тромбоцитах приводит к необратимому подавлению агрегации, сохраняется в течение 7 суток после однократного приема.*

■ ПЭ: Гастропатии

Эрозивные поражения желудка и 12-ПК (ульцерогенное действие)

Синдром Рэйе в детском возрасте на фоне вирусной инфекции развивается энцефалопатия, нейротоксичность, гепатотоксичность.

Кровотечения

Бронхиальная астма

Дозы аспирина

Нагрузочная (ударная) Постоянный прием

доза (150-325мг)

50-150 мг

Внутри таблетку не п/о внутри обычные тбл

разжевать, и проглотить

тбл п/о

растворенная в воде

тбл АСК+Mg

Механизм язвообразования при использовании антиагрегантов

Местное повреждение
слизистой оболочки

Системное действие

Снижение уровня
простагландинов

Необходимо
угнетение
ЦОГ-1 и ЦОГ-2

- Аспирин в дозе ≤ 325 мг/сутки действует в основном на ЦОГ-1
- Ульцерогенный эффект аспирина растет в сочетании с любым НПВС



угнетение заживления

Эрозии и мелкие язвы в желудке



Helicobacter pylori



Соляная кислота



Желчные кислоты



Препараты

АКТИВАТОРЫ ПРОСТАЦИКЛИНОВОЙ СИСТЕМЫ.

Повышающие активность простаглицлиновых рецепторов:

Эпопростенол ($T_{1/2} = 5$ мин);

- ПГ₂ синтезируется в эндотелии сосудов, препятствует агрегации ТР, в больших дозах угнетает адгезию Тр (прилипание к сосудистой стенке), вызывает вазодилатацию.
- Стимулирует ПЦ-рецепторы = ↑ Аденилатциклазу = ↑ цАМФ = ↓ высвобождение Ca²⁺
- Показания к применению
- облитерирующий эндартериит,
- проведение гемодиализа, гемосорбции вместо гепарина, т.к. уменьшает адгезию Тр на диализной мембране и не вызывает кровотечений.
- Легочная гипертензия, благодаря сосудорасширяющему действию.

Пентоксифиллин (Трентал) ($T_{1/2} = 0,5-1,5$ ч)

Нарушения периферического кровообращения. Ишемический церебральный инсульт; нарушения кровообращения мозга вследствие атеросклероза, ДЭП. Диабетическая ангиопатия. Нарушения кровообращения в сосудах глаза, нарушения функции среднего уха сосудистого генеза, сопровождающиеся тугоухостью.

Выпускается в тбл (200,400,600 мг), р-р д/инъекций. Мах сут доза 1200 мг.

Пентоксифиллин (трентал) уменьшает агрегацию тромбоцитов и эритроцитов

- облегчает изгибаемость ЭР (деформируемость) и проходимость по капиллярам
- увеличивает синтез и выброс ПЦ,
- уменьшает синтез и выброс тромбоксана 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.

Антагонисты пуринергических рецепторов
Клопидогрель (плавикс) в 6 раз сильнее
тиклопидина
селективно и необратимо блокирует
пуринергические рецепторы ($2P\Upsilon_{12}$), уменьшая
АДФ-зависимую экспрессию GP-рецепторов и
нарушает связывание с ними фибриногена.

Эффект развивается через 2 недели, стартовая доза 300 мг → 75 мг

Нагрузочная доза 600 мг

ПЭ: Угнетение ККМ, кровотечения, тромбоцитопеническая
пурпура

| | Тиклопидин | Клопидогрел |
|--|--|---|
| Всасывание | <ul style="list-style-type: none"> • пища ↑ 20% • антациды ↓ 20% | Не зависит от приема пищи |
| Ощутимое угнетение агрегации тромбоцитов | <ul style="list-style-type: none"> • 250 мг 2 раза/сут: постепенно нарастает за 4-11 суток • 500 мг: быстрее | <ul style="list-style-type: none"> • 75 мг 1 раз/сут: постепенно нарастает за 3-7 суток • 300 мг: первые 4-5 часов • 600 мг: первые 2-3 часа |
| Влияние на кроветворение | <ul style="list-style-type: none"> • Нейтропения 2,4% * • Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (≈1 случай на 1600 леченных; обычно в первые 3 месяца) * | <ul style="list-style-type: none"> • Нейтропения <0,1% • Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (≈1 случай на 200 000 леченных; чаще в первые 2 недели) |

* развернутый анализ крови каждые 2 недели в первые 3 месяца

Тикаргелор (Брилинта)

Пероральный Тбл. 90 мг

Нагрузочная доза 180 мг на фоне АСК

Действует непосредственно (не нуждается в метаболизме)

Обратимо блокирует рецепторы к АДФ

$T_{1/2}=12$ ч (2 раза в сутки)

$C_{max}=1-3$ ч

По сравнению с клопидогрелем более выраженное угнетение агрегации тромбоцитов

Более быстрое наступление эффекта

Быстрое прекращение эффекта после отмены

ПП: кровоизлияния, кровотечения, нарушения функции печени, беременность

Возможные эффекты тикагрелора



- асистолия
- цитопротекция
- апоптоз
- вазодилатация

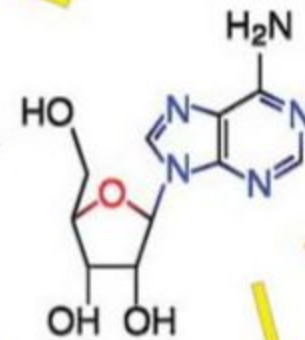
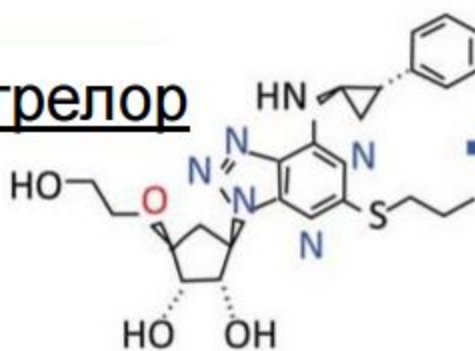


- одышка
- бронхоспазм



- возбуждение
- тревога

Тикагрелор



Рецепторы:

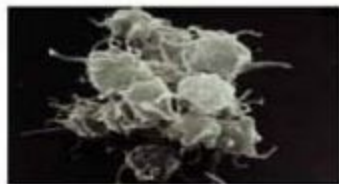
A1

A2A

A2B

A3

Аденозин



Угнетение
рецептора
P2Y₁₂



↑ мочевой
кислоты
↑ креатинина



- Внутри: тикагрелор
- Внутривенно: кангрелор

- Внутри:
- SCH 530348
 - E 5555



Ингибиторы фосфодиэстеразы

Дипиридамо́л (Курантил)

Показания: лечение и профилактика нарушений кровообращения по ишемическому типу, ДЭП, профилактика плацентарной недостаточности, Индуктор INF, нарушения микроциркуляции.

ПЭ: Нарушение сердечного ритма, синдром коронарного обкрадывания, раздражение ЖКТ, ↓АД.

Анагрелид

Противопоказан при беременности

↑Трансаминазы печени

Средства угнетающие связывание фибриногена с тромбоцитарными гликопротеиновыми рецепторами (GP IIb/IIIa):

Абциксимаб (РеоПро)

$T_{1/2}=26$ мин; обратимость 12 ч.

- является фрагментом моноклональных антител,
- неконкурентный блокатор GP рецепторов,
- препятствует связыванию фибриногена с этими рецепторами,
- оказывает антиагрегантное и антикоагулянтное действие.

Максимальный эффект наступает через 2 часа, сохраняется до 1 суток, остаточные явления до 10 дней.

Нежелательное действие:

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

ПЭ: Угнетение ККМ, кровотечения,
↓АД

Выпускаются только в растворах для в/в введения

Показания: Коронарная ангиопластика

Средства угнетающие связывание фибриногена с тромбоцитарными гликопротеиновыми рецепторами (GPIIb/IIIa):

Эптифибатид (Интегрилин) - синтетический пептид, открытый при исследовании компонентов яда змеи.

Тирофибан (Агграстат) - синтетический непептидное соединение.

Препараты вводят внутривенно, они действуют быстрее и короче (2-8 часов).

$T_{1/2}=2\text{ч.}$, обратимость 4-6 ч.

ПЭ: Угнетение ККМ, кровотечения,

↓АД

Выпускаются только в растворах для в/в введения

Показания: Коронарная ангиопластика

В клинической практике Антиагреганты применяют для профилактики тромбозов коронарных сосудов у пациентов с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда, профилактики тромбозов у пациентов после аортокоронарного шунтирования, операций на клапанах сердца, профилактики тромбозов у больных с атеросклерозом сосудов и профилактики венозных тромбозов.

АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Антикоагулянты прямого действия – прямо инактивируют тот или иной фактор. Активны в организме и вне его. Действуют быстро.

Антикоагулянты непрямого действия – тормозят в печени синтез факторов свёртывания крови.

Активны только в организме. Действуют медленно.

Антикоагулянты – это ЛП препятствующие образованию нитей фибрина.

Пусковым механизмом гемостаза является повреждение сосудистой стенки (механическая травма, гуморальный агент, комплекс антиген-антитело, атеросклероз, васкулиты). Повреждение вызывает в сосудах ряд процессов, среди которых различают :

- *Первичный (сосудисто-тромбоцитарный) гемостаз*
- *Вторичный (процесс свертывания крови).*

При агрегации тромбоциты секретируют содержимое своих гранул в плазму. Высвобождение тромбоцитарных факторов играет важную роль в процессе остановки кровотечения.

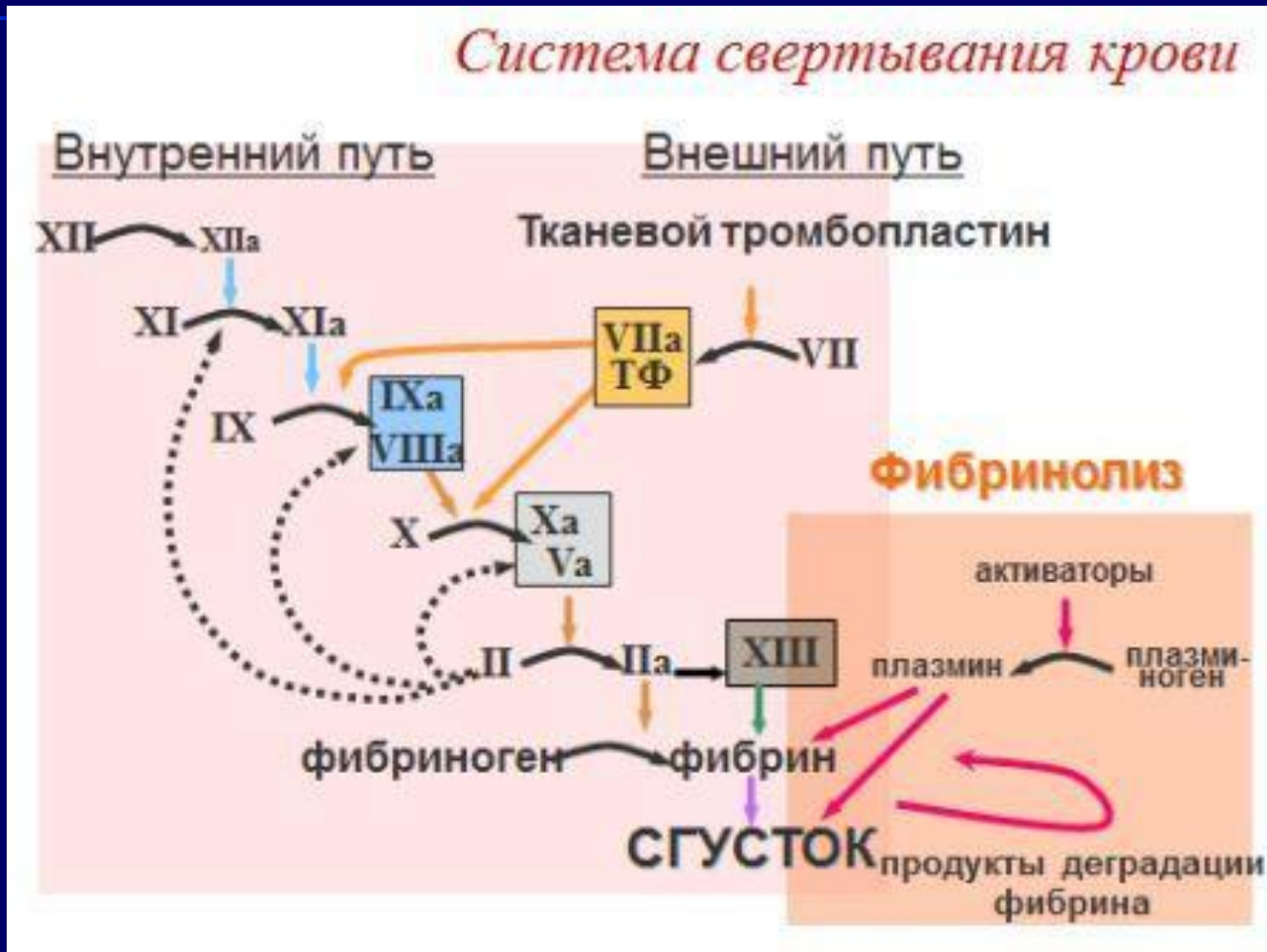
При *вторичном гемостазе* в процесс вовлекается **более 20** различных белков – факторов свертывания крови.

I фактор – фибриноген – белок, переход которого из жидкой фазы в твердую – фибрин, составляет сущность свертывания

II фактор – протромбин – неактивный фермент, который превращаясь в тромбин - активный фермент, способствует переходу фибриногена в фибрин.

- **Фактор III** – тромбопластин – фосфолипопротеин, служит матрицей для реакций, направленных на образование протромбиназы по внешнему механизму
- **Фактор IV** – ионизированный кальций – участник всех процессов активации ферментов.
- **Фактор V** – проакцереин – стимулирует активацию фактора II
- **Фактор VII** – проконвертин (образуется в печени при содействии витамина К, принимает участие в образовании тромбопластина)
- **Фактор VIII** – антигемофилийный глобулин А, стимулирует активацию фактора X.
- **Фактор IX** – антигемофильный глобулин В, стимулирует фактор X
- **Фактор X** – Стюарта-Прауэра, переводит фактор II в IIa
- **Фактор XI** – неактивный предшественник плазменного тромбопластина, активирует фактор IX
- **Фактор XII** – Хагемана, активатор фактора XI
- **Фактор XIII** – стабилизатор фибрина.

Свертывание крови может функционировать по 2 механизмам:
Внешний путь – повреждение тканей
Внутренний путь – повреждение сосудов



Антикоагулянты

Прямого действия

(влияющие на факторы свертывания в крови)

1. Гепарины

А. Нефракционированные гепарины

Гепарин

Б. Низкомолекулярные гепарины

Эноксапарин (Клексан, гемопаксан)

Фраксипарин (надропарин кальция)

Фрагмин (Далтепарин Na)

Кливарин (Ревипарин Na)

Фондапаринукс Na (Арикстра)

Индрапаринукс

В. Гепариноиды

Сулодексид (Вессел Дуэ)

2. Прямые ингибиторы тромбина Па

Дабигатран (Прадакса)

3. Прямые ингибиторы фактора Ха

Ривароксабан (Ксарелто)

Апиксабан (Эликсвис)

Непрямого действия

(угнетающие синтез факторов свертывания крови в печени) антагонисты вит.К

1. Производные кумарина

Варфарин

Неодикумарин

Синкумар

Фепромарон

2. Производные фенилиндантиона

Омефин

Фенилин

Ингибиторы гепаринов (кроме фондапаринукс Na) – Протамина SO₄;

Полибрен

Ингибиторы АКНД – витамин К

Цитрат Na, ЭДТАNa – для консервации крови

ФИБРИНОЛИТИЧЕСКИЕ ЛС

Это ЛП способствующие лизису фибринных тромбов.

Активаторы фибринолиза

- Стрептокиназа (Стрептолиаза)
- Стрептодеказа
- Целиаза
- Урокиназа
- Фибринолизин
- Алтеплаза (Актилизе)
- Никотиновая кислота

ЛП ПОВЫШАЮЩИЕ СВЕРТЫВАЕМОСТЬ КРОВИ

Ингибиторы фибринолиза

Кислота аминокaproновая

Аминометилбензойная кислота (Амбен, Памба)

Транексамовая кислота (Транексам)

Апротинин (Контрикал, Гордокс, Трасилол, Ингитрил)

Коагулянты различного действия

д/системного применения

Этамзилат (Дицинон)

Кальция хлорид, лактат, глюконат

Серотонин, Андроксон

Местно

Тромбин, Статин

Губка гемостатическая

Губка Желатиновая

Препараты растительного происхождения

Лагохилус опьяняющий

Крапива двудомная

Трава тысячелистника

Трава горца почечуйного и перечного (настойка перца водного)

Витаминные препараты

Викасол (К₃)

Аскорбиновая кислота

Рутин

Фитоменадион (К₁)

Направленность действия веществ, влияющих на свертываемость крови и процесс фибринолиза



АНТИКОАГУЛЯНТЫ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Групповые признаки:

1. действуют на различные компоненты свертывающей системы крови
2. эффективны как *in vivo*, так и *in vitro*
3. эффект наступает быстро

Гепарины- депонируется в тучных клетках, откуда поступают в кровь.

На поверхности клеток и внеклеточном матриксе находятся гепариноиды (гепаран и дерматан).

Сулодексид содержит в своем составе гепариноиды (гепаран и дерматан)

Гепарины получают из легких и печени свиней (Ca соль-кальципарин) и крупнорогатого скота (Na соль)

Они отличаются молекулярной массой (высокомолекулярные=нефракционные и низкомолекулярные = фракционные) и числом остатков серной кислоты.

Гепарин ингибирует практически все фазы процесса свёртывания крови.

Ключевое звено – активация естественных антикоагулянтов (антитромбин III и гепарин-кофактор II).

Механизм противосвертывающего действия гепарина

Гепарин активирует естественные антикоагулянты (антитромбин III и гепарин-кофактор II).

Угнетает переход протромбина в тромбин

Влияет на сосудистую стенку, поддерживая отрицательный заряд

За счет групп SO_4^{2-} Г. имеют отрицательный заряд и связываются с гепариновыми рецепторами эндотелия сосудов и адсорбируется на поверхности ТР, соединяются с положительно заряженными аминокетонами белков свертывающей системы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА ГЕПАРИНА

| Путь введения | Начало действия | Длительность действия |
|--|------------------------|--|
| Внутривенно | 1 мин | 4 –5 час (4-6 раз в сут.) |
| Внутримышечно | 15 – 30 мин | 6 час |
| Подкожно (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

Показания к применению Гепарина

- Профилактика (п/к) и лечение (в/в) тромбозов.
- Инфаркт, мерцательная аритмия, после протезирования клапанов сердца.

-ТЭЛА

- тромбоз глубоких вен нижних конечностей.
- проведение процедуры гемодиализа

Противопоказания

- кровотечения
- тяжелая патология печени и почек
- тромбоцитопения, лейкоз
- ЯБЖ
- операции
- беременность (↑ частоту мертворождений)
- АГ

Нежелательные эффекты и осложнения

ГЕМОРРАГИИ (при повышенной чувствительности или передозировке)

При передозировке применяют *ПРОТАМИНА СУЛЬФАТ* из расчета, что 1 мг ПС связывают 85-100 ЕД Г.

Контроль осуществляют по времени свертывания крови (допустимо увеличение до 11-14 мин), исследованию мочи и кала на эритроциты и скрытую кровь.

- **ГОЛОВОКРУЖЕНИЯ, ГИПОТЕНЗИЯ**
- **АНОРЕКСИЯ, ТОШНОТА, РВОТА**
- **ВРЕМЕННАЯ АЛОПЕЦИЯ** или **ПОСЕДЕНИЕ** при длительном назначении
- **ОСТЕОПОРОЗ И КАЛЬЦИФИКАЦИЯ МЯГКИХ ТКАНЕЙ** (т.к. гепарин усиливает действие паратгормона и связывает ионизированный кальций)
- **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
- **ГЕПАРИНИНДУЦИРОВАННЫЙ ТРОМБОЗ И ЭМБОЛИЯ**, начинается с появления болей в спине, животе) **Контролировать число тромбоцитов!**
- **СИНДРОМ ОТМЕНЫ** (усиление тромбообразования).

Отменять постепенно под прикрытием непрямых антикоагулянтов

Низкомолекулярные гепарины

Являются частью молекулы гепарина и занимают примерно 1/3 от ее размера. Получены *путём деполимеризации стандартного гепарина.*

Уменьшение размеров молекулы за счет деполимеризации приводит к:

Менее частые введения –1-2раза в сутки.

Не связываются с эндотелиальными клетками, что обеспечивает больший период полужизни в плазме.

Преимущество перед гепарином

1. Лучше всасывается.
2. Более выраженное антикоагулянтное действие.
3. В 4 раза бóльший период полувыведения.
4. Бóльшая биодоступность.
5. Меньшая токсичность.

Антикоагулянтные свойства

Не влияют на инактивацию тромбина, ингибируют Ха и нарушают переход ПТР в ТР, не влияя на сам ТР

Не вызывают в терапевтических дозах заметных изменений свертываемости.

Редкая частота кровотечений.

Действие на тромбоциты.

имеют меньшую аффинность к фактору Виллебранда, что способствует уменьшению их влияния на тромбоциты и снижению частоты геморрагических осложнений.

Вводятся только подкожно имеют большую биодоступность при подкожном введении меньше связываются с белками плазмы, чем гепарин, что обеспечивает лучшую биодоступность небольших доз и быструю всасываемость из подкожных депо.

Выпускаются в виде шприцев по 0,2 – 1,2 мл раствора.

Применение

-Профилактика тромбозов

-Лечение уже развившегося глубокого венозного тромбоза.

Фондапаринукс – в 7 раз превышает действие низкомолекулярных гепаринов. Протамина сульфат не действует как антидот.

Вводится подкожно 1 раз в день.

Индапаринукс – более сильное связывание с фактором Ха, благодаря чему более длительное действие.

Вводится 1 раз в неделю п/к.

Вессел Дуэ (Сулодексид)

Антикоагулянт прямого действия. Кофактор Антитромбина III, ингибирует фактор Ха. Является натуральным продуктом, экстрагированным и выделенным из слизистой оболочки кишечника свиньи.

Показания к применению: повышенный риск тромбообразования, нарушения мозгового кровообращения, в т.ч. Острый период ишемического инсульта, ДЭП обусловленный атеросклерозом, ГБ, поражения артерий, в т.ч. диабетического генеза, тромбозы глубоких вен, ангиопатии, антифосфолипидный синдром (совместно с АСК)

Противопоказания: беременность I триместр.

Лечение назначают с в/м, в/в введения в теч. 15-20 дней, затем в течение 30-40 дней назначают по капсул. 2 раза в сутки. Курс повторяют 2 раза в год.

ПЭ. Гастропатии.

Контроль коагулограммы.

Прямые ингибиторы тромбина и фактора Ха

Дабигатран (Прадакса), Ривароксабан (Ксарелто), Апиксабан (Эликвис)

Дабигатран – пролекарство, мало связывается с белками плазмы.

Биодоступность 6-6,5%, $t_{1/2}=12-16$ ч. Назначается 2 раза в сутки.

Выводится почками в неизменном виде.

П.Э. кровотечения, тромбоцитопения, нарушения функции печени.

Ривароксабан – принимается 1 раз в сутки, биодоступность

80-100%. Связь с белками 95%. Не требует постоянного контроля свертывания крови. Метаболизирует в системе цитохрома.

Выводится почками в виде метаболитов.

Апиксабан назначают 2 раза в сутки внутрь, биодоступность 50%,

связь с белками 85%, $t_{1/2}=12$ ч. выводится кишечником, мониторингования не требует.

Показания: профилактика венозных тромбозов после ортопедических операций, профилактика инсульта и системных тромбозов у пациентов с фибрилляцией предсердий. Терапия пожизненная.

АНТИКОАГУЛЯНТЫ непрямого действия

Групповые признаки:

- действуют *in vivo*, не действуют *in vitro*
- имеют латентный период (действуют через 12-24-78ч)
- кумулируют
- вводят как правило внутрь

Фармакокинетика.

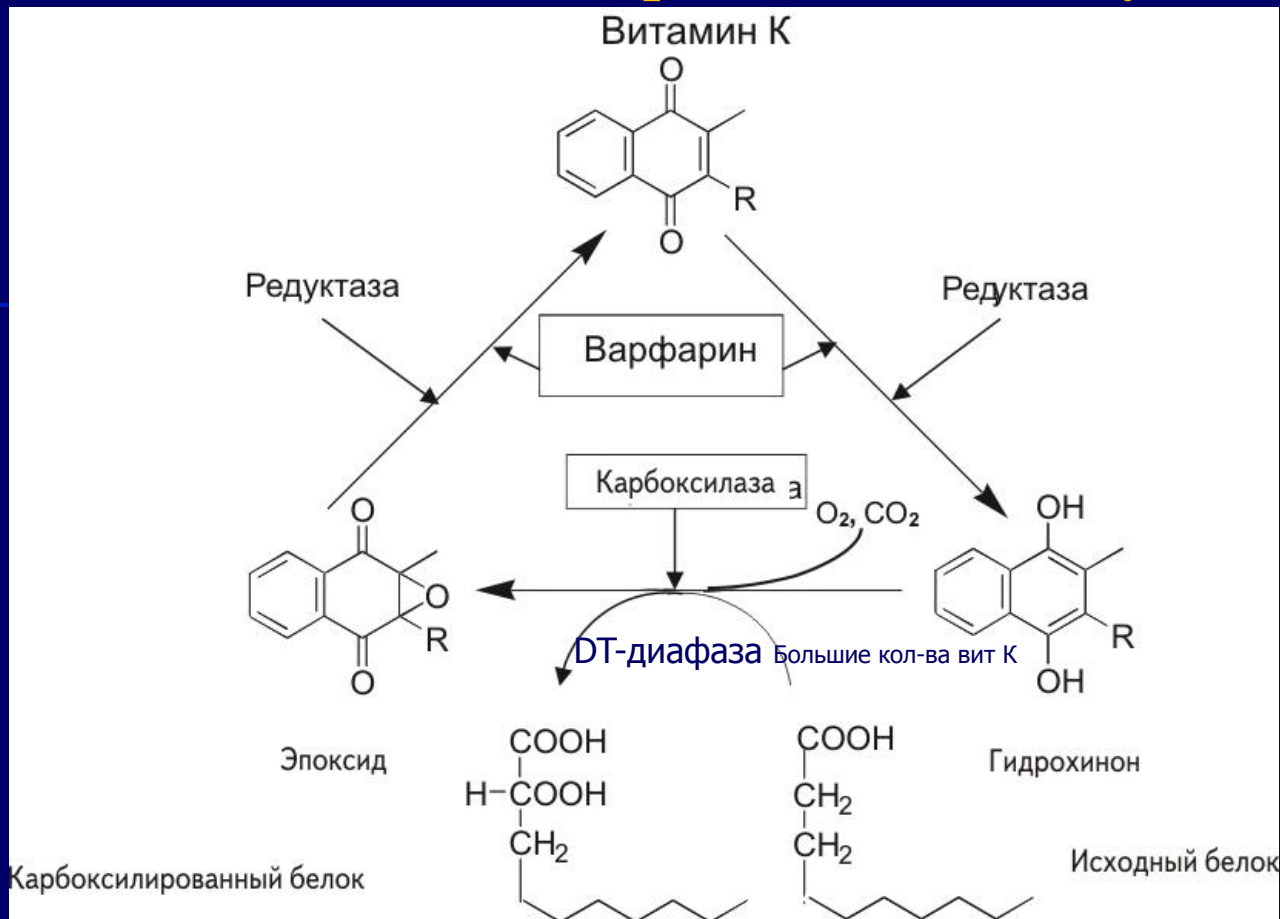
- НАК плохо растворимы в воде, вводится внутрь, парэнтерально
Na соли
- в ЖКТ всасывается быстро,
- эффект развивается постепенно, т.к. действуют факторы, синтезированные ранее
- связываются с альбуминами, из связи их могут вытеснять сульфаниламиды, ненаркотические анальгетики и тогда эффект не прямых антикоагулянтов возрастает.
- продолжительность действия после отмены препарата 24 –72 часа.

Показания к применению

- профилактика тромбообразования
- при тромбофлебите,
- тромбоэмболии,
- инфаркте миокарда,
- ревматических пороках сердца, часто одновременно с гепарином

- В печени **витамин К**, присутствует по меньшей мере в трех различных формах. Сам по себе **витамин К1 (хинон)** не обладает биологической активностью. Активным он становится лишь после восстановления в форму **гидрохинона**, которое происходит в микросомах печени под действием **хинонредуктазы**. В процессе карбоксилирования зависимых от витамина К белков витамин К-гидрохинон превращается в витамин К-эпоксид, который под действием эпоксидредуктазы вновь превращается в витамин - К-хинон. Таким образом, три известные формы витамина К1 последовательно превращаются одна в другую, образуя цикл витамина К.
- **Непрямые антикоагулянты нарушают** функционирование цикла **витамина К**, **подавляя** активность фермента **К-эпоксидредуктазы** и, возможно, **хинонредуктазы**. При этом **не происходит** образования активной формы витамина К1 и в итоге **уменьшается синтез** всех четырех зависимых от витамина К **факторов свертывания** (II, VII, IX, X), в том числе эндогенных антикоагулянтов протеина С и S

Механизм действия непрямых антикоагулянтов



- АКНД – конкурентные антагонисты витамина К, его стереоструктурные аналоги.
- Блокируют НАДФ Н зависимую эпоксидредуктазу, восстанавливающую эпоксидную форму витамина К в хиноновую и гидрохиноновую формы, нарушая циклическое превращение витамина и его активную форму.
- В результате 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, необходимых для свертывания крови и противосвертывающих протеинов С и S.

Побочные эффекты:

- **ГЕМОМОРРАГИИ** (также повышают проницаемость сосудов), при кровотечениях следует отменить препарат, вводить витамин 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.
Механизм. Варфарин ↓ синтез белка С (эндогенный антикоагулянт), у лиц с наследственным дефицитом протеина С варфарин вызывает прежде всего резкое снижение концентрации протеина С. Это приводит к временному повышению свертываемости крови и тромбозу сосудов кожи с последующим инфарктом кожи.
- **ПРИ ВНЕЗАПНОЙ ОТМЕНЕ - РЕТРОМБОЗЫ**, отменять постепенно уменьшая дозу, назначая через день.
- Диспепсические расстройства, боли в животе
- аллергическая сыпь, алопеция,
- **ТОКСИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК.**
- **ТЕРАТОГЕННЫЙ ЭФФЕКТ**

Противопоказания к применению АКНД

- 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 язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки
- геморрагических диатезах.

Препараты эффективны только в организме.

Скорость, с которой снижаются в плазме концентрации зависимых от витамина К факторов свертывания после начала антикоагулянтной терапии, зависит от их $T_{1/2}$ который для протромбина (т.е. фактора II) составляет от 80 до 120 ч, для факторов IX и X - 20-30 ч и для фактора VII - 3-7 ч.

Латентный период у разных препаратов составляет 24-72 часа.

- Эффект наблюдается в течение нескольких суток (1-5).
- Критерии эффективности лечения – МНО
- **Фармакологические антагонисты** – препараты витамина К.

МНО (международное нормализованное отношение) - показатель свертываемости крови, который исследуют перед назначением варфарина и как контроль эффективности терапии, а также для коррекции дозировок и оценки рисков осложнения лечения. Это производное протромбинового времени (за которое сворачивается кровь), как и ПТИ (протромбиновый индекс), который в норме составляет 95-105%.

- **МНО** – это соотношение протромбинового времени пациента к стандартному протромбиновому времени. Чем больше МНО, тем хуже свертываемость крови.
- Норма МНО 0,85-1,25. Во время терапии варфарином нужно достичь МНО 2-3

При подборе дозы Варфарина используют титрование дозы (постепенный подбор дозы).

Все пациенты подразделяют по чувствительности на три группы:

- **Высокочувствительные:** быстро в течение суток достигаются целевые значения МНО, дальнейшие попытки повышения дозы приводят к высоким рискам кровотечения.
- Лица с **обычной чувствительностью**, достигают целевых значений МНО в течение недели
- Пациенты с **пониженной чувствительностью**, даже на высоких дозах в течение 2-3 недель не дают адекватного отклика.

МНО проверяется перед началом приема Варфарина, затем на 2-5 сутки. В среднем на подбор дозы и достижения целевых значений МНО (2-3) уходит до 10 дней. В дальнейшем контроль проводится один раз в 2-4 недели.

Если МНО < 2 , доза варфарина недостаточна, повышают на 2,5 мг (1 тбл)

Если МНО > 3 , то дозу варфарина понижают на 1 тбл, контроль через 3 дня

Если МНО $> 4,5-6$ дозу варфарина снижают на 1 тбл, контроль МНО через день.

Если МНО > 6 , варфарин отменяют.

Применение

Лечение и профилактика тромбообразования.

1. Для предупреждения тромбообразования при инфаркте миокарда и стенокардии.
2. Лечение и профилактика тромбозов.
3. Предупреждение тромбообразования при облитерирующем эндартериите.
4. Лечение цереброваскулярных синдромов
5. Предупреждение тромбоза при пороках сердца, осложненных аритмией, после протезирования сердечных клапанов и сосудов и т.д.

ВАРФАРИН

Наиболее широко применяется в США и странах Западной Европы. Назначают в виде натриевой соли, имеющей 100%-ю биодоступность. Максимальный эффект – через 36-72 часа.

НЕОДИКУМАРИН

Быстрое, но непродолжительное действие. Максимальный эффект через 18-30 часов.

Продолжительность действия 2-3 дня.

Хорошо всасывается в ЖКТ.

ФЕПРОМАРОН

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

СИНКУМАР

Небольшая длительность действия, наибольший эффект через 36-48 часов. Умеренное мочегонное действие.

ФЕНИЛИН (ФЕНИНДИОН)

Быстро всасывается в ЖКТ.

Максимальная выраженность эффекта – через 24-48 часов. Длительность действия 1-3 дня.

Выражен кумулятивный эффект.

Окрашивание кожи ладоней, а также мочи в красно-оранжевый цвет.

ОМЕФИН _Наибольший эффект через 12-20 часов, длится 4-5 дней.

Антагонист антикоагулянтов непрямого действия Витамин К1, К3

Применяют антикоагулянты для профилактики и лечения тромбозов и эмболий (при тромбофлебите, тромбоэмболии, инфаркте миокарда, стенокардии). Если нужно быстро понизить свертываемость крови, вводят гепарины. Для более длительного лечения целесообразно назначать антикоагулянты непрямого действия. Нередко назначают сначала гепарины и одновременно дают антикоагулянты непрямого действия. Учитывая, что у НАК более отсроченное действие, первые 2-4 дня продолжают вводить гепарины, затем их инъекции отменяют и в дальнейшем продолжают лечение НАК.

Так же длительно используют **Дабигатран**, **Ривароксабан** – препараты выбора, т.к. не требует контроля МНО (**недостатки – высокая цена**)

ПРЕПАРАТЫ СВЯЗЫВАЮЩИЕ ИОНИЗИРОВАННЫЙ КАЛЬЦИЙ

Ионы кальция – необходимый компонент свёртывания крови, поэтому инактивация ионизированного кальция сопровождается антикоагулянтным эффектом.

НАТРИЯ ГИДРОЦИТРАТ

Применяется только для консервирования донорской крови из расчёта 1 мл 4-5% раствора на 10-20 мл крови.

Не применяется парентерально в связи с тем, что избыточная инактивация ионизированного кальция приводит к нарушению сократимости и возбудимости сердечной мышцы, скелетных и гладких мышц.

НАТРИЯ ЭТИЛЕНДИТЕТРААМИН (ЭДТА)

Применяется для консервирования донорской крови. Может вводиться парентерально.

АНТАГОНИСТЫ ГЕПАРИНА

Вещества, блокирующие антикоагулянтное действие или препятствующие его проявлению.

ПРОТАМИНА СУЛЬФАТ

Низкомолекулярный белок с высоким положительным зарядом.

Взаимодействуя с гепарином, имеющим выраженный отрицательный заряд, образует малодиссоциирующее комплексное соединение.

Вводится внутривенно медленно в виде 1%-го раствора. Обычно вводят 150 мг протамина-сульфата в течение 10 мин.

При передозировке

гепарина : 1 мг протамина-сульфата нейтрализует 85-100 МЕ гепарина
низкомолекулярного гепарина 0,6 мл 1% р-ра протамина-сульфата нейтрализует 0,1 мл препарата.

- Протамина-сульфат малотоксичен, однако при быстром и избыточном введении возможны аллергические реакции, снижение АД, брадикардия.

ПОЛИБРЕН

Полимер. Образует с гепарином малодиссоциирующий комплекс.

- 1 мг полибрена блокирует действие 150-170 МЕ гепарина.
- По выраженности нейтрализующего эффекта полибрена превосходит протамина-сульфат. Однако, полибрена оказывает больше побочных эффектов.

Фибринолитические ЛС

Это ЛП способствующие лизису фибринных тромбов.

Активаторы фибринолиза

- Стрептокиназа (Стрептолиаза)
- Стрептодеказа
- Целиаза
- Урокиназа
- Фибринолизин
- Алтеплаза (Актилизе)
- Никотиновая кислота

Фибринолитические средства

Способствуют растворению фибриновых тромбов

В первые часы тромбы нестабильные, затем происходит их стабилизация.

Венозные тромбы лизируются легче, чем артериальные

Фибринолизин

Прямой фибринолитик

Получают из донорской крови.

Протеолитический фермент, расщепляющий фибрин и фибриноген → лизис тромбов, преимущественно в венах.

Действует на поверхности тромба. Может активировать свертывающую-противосвертывающую систему (вводят совместно с гепарином)

Применение: ТЭЛА, тромбозы периферических сосудов, острый инфаркт миокарда, острый тромбофлебит.

в/в капельно в 5% р-ре глюкозы в течение 2-12 час.

ПЭ: антигенные свойства (аллергии, лихорадка), геморрагии

Стрептокиназа (Стрептолиаза), Целиаза

Фермент, продуцируемый бета-гемолитическим стрептококком.

Активирует превращение плазминогена в плазмин.

Плазмин обладает способностью расщеплять фибрин тромба и фибриноген, циркулирующий в крови.

Это превращение катализируется комплексом, который образует стрептокиназа с неактивной фракцией плазминогена.

Действует медленнее, чем фибринолизин, но проникает внутрь тромба.

Показания: Лечение свежих тромбов до 5 дней, тромбоэмболии

ПЭ: гемorragии, антигенность, нефротоксичность

Применение с ГЕПАРИНОМ опасно!

Стрептодеказа

Пролонгированная стрептокиназа (на водорастворимой полисахаридной матрице).

Постепенная биodeградация молекулы полисахарида обеспечивает равномерное и пролонгированное высвобождение и действие фермента в течение 48-72 ч.

Водится однократно, в/в, струйно

ПЭ: геморрагический синдром возникает реже

УРОКИНАЗА

Фермент, синтезируется в почках и содержится в моче.

Более активен, чем стрептокиназа

Активирует фибринолиз внутри тромба

Лечение начинают не позднее 4-х часов и продолжают в течение 3 дней

МД: Активирует плазминоген

Не обладает выраженными антигенными свойствами.

Действие непродолжительное – 15 мин

Показания: глубокий тромбоз вен, эмболии, острый инфаркт миокарда.

Высокая стоимость, трудность получения

Алтеплаза (Актилизе)

Фермент, синтезируемый клетками млекопитающих

Превращает плазминоген в плазмин в присутствии фибрина.

Получают методом генной инженерии.

До момента связывания с фибрином остается в неактивной форме.

Активирует фибринолиз внутри тромба.

Не обладает антигенностью!

Показания: ТЭЛА, острый инфаркт миокарда, тромбоз периферических артерий нижних конечностей.

Вводится в/в болюсно, затем капельно, параллельно с гепарином и АСК.

Высокая стоимость!

Никотиновая кислота (вит РР)

При в/в введении активирует тканевый активатор плазминогена.

Применение: при малых ТЭЛА 0,3-0,6г, трижды в день в виде микроструйной инфузии на фоне антикоагулянтной терапии гепаринами.

Ведется активный поиск новых фибринолитических средств. Получены **Стафилокиназа** (из *Staphylococcus aureus*) и ее рекомбинанты, обладающие высокой специфичностью к фибрину.

Создано производное тканевого активатора профибринолизина **Тенектеплаза** - более стойкое соединение и более специфичное к фибрину.

Алфимеплаза – выделена из яда змеи – оказывает прямое фибринолитическое действие

ЛП повышающие свертываемость крови

Ингибиторы фибринолиза (антифибринолитические средства)

Кислота аминаокапроновая

Аминометилбензойная кислота (Амбен, Памба)

Транексамовая кислота (Транексам)

Апротинин (Контрикал, Гордокс, Трасилол, Ингитрил)

Коагулянты различного действия

д/системного применения

Фибриноген

Кальция хлорид, лактат, глюконат

Местно

Тромбин

Губка гемостатическая

Губка Желатиновая

Этамзилат (Дицинон)

Серотонин

Андроксон (Карбазохром)

Ингибиторы фибринолиза

МД: Угнетают фибринолиз за счет конкурентного блокирования активаторов плазминогена.

и уменьшают активность образовавшегося плазмина.

Это препятствует лизированию сформированного фибринового сгустка.

Показания: Кровотечения, недостаточное фибринообразование (васкулиты, фибринолитическая пурпура на фоне травматического и анафилактического шока), обширные ожоги, гемотрансфузии.

Синтетические: Эпсилонаминокапроновая кислота (ЭАКК), парааминометилбензойная кислота (Амбен, Памба), транексамовая кислота (транексам).

Животного происхождения: контрикал, трасилол, ингитрил, гордокс

Кислота аминокaproновая (эпсилон аминокaproновая кислота, ЭАКК)

Торможение физиологической секреции урокиназы или повышение уровня эндогенного плазмина

Внутрь по 0,6-1,0 4-6 раз в сутки, в/в капельно 5% р-р (6,0-12,0 препарата)

Стимулирует тромбоцитопоз. В высоких дозах дезагрегация.

ПЭ: мало токсична.

Парааминометилбензойная кислота (Амбен, Памба)

В 5 раз активнее ЭАКК

в/в, в/м 50-100мг, внутрь 0,25 3-4 раза в сутки

Транексамовая кислота (Транексам)

в/в капельно, струйно 15мг/кг массы тела каждые 6-8 ч., внутрь 250-500 мг 2-3 раза в сутки

Ингибиторы фибринолиза животного происхождения

Апротинин (Контрикал, трасилол, ингитрил, гордокс)

Получают из легких, поджелудочной железы крупного рогатого скота. Действующее начало полипептид апротинин.

МД: торможение плазминоген-активирующих факторов (плазмин, трипсин, хмотрипсин, калликреин, гепарин), образует неактивный комплекс с плазмином.

ПЭ: спазм бронхов, ↓АД, нарушение мозгового кровообращения

Применение: При повышении активности протеолитических ферментов в плазме крови или тканях (острый панкреатит), ДВС.

Коагулянты различного действия

Этамзилат (Дицинон), CaCl₂ (лактат, глюконат), фибриноген

Этамзилат (Дицинон) Нормализует проницаемость сосудистой стенки и улучшает микроциркуляцию

МД: Активирует тромбопластин

Действует на капилляры и тромбоциты без выраженного прямого влияния на коагуляцию.

Эффективен только при повреждении сосудов мелкого калибра!!!

Применение: профилактика и остановка капиллярных кровотечений, геморрагических диатезах.

Ионы Кальция повышают активность тромбоцитов и способствуют гемостазу. Концентрация внутриклеточного кальция в тромбоцитах определяет интенсивность агрегации.

Серотонин

Увеличивает приток ионов кальция.

Показан при геморрагиях, связанных с тромбоцитопенией.

ПЭ: бронхоспазм, боли в животе, понос, головная боль, ↑АД.

Андроксон

Метаболит адреналина, не стимулирует АР.

Повышает концентрацию ионов кальция, повышает плотность сосудистой стенки, активизирует тромбоцит

Вводят местно, внутрь, п/к.

Применяют при тромбоцитопенической пурпуре, паренхиматозных, капиллярных кровотечениях.