

Тема лекции:

**Лекарственные средства,
влияющие на агрегацию
тромбоцитов, свертывание
крови и фибринолиз**

**Доцент кафедры общей и клинической
фармакологии с курсом ФПК и ПК**

Владимир Михайлович Концевой

Нормальное кровообращение обеспечивается следующими факторами:

1. Целостность и достаточный тонус кровеносных сосудов
2. Адекватная сила и частота сокращений сердца
3. Жидкое состояние крови при ее способности к свертыванию и фибринолизу

Реологические свойства крови в основном поддерживаются равновесием между ее коагулянтными и антикоагулянтными факторами.

При нарушении этого равновесия происходит либо внутрисосудистое свертывание крови (тромбоз), либо развивается опасное кровотечение.

Для коррекции указанных нарушений применяют лекарственные средства, влияющие на агрегацию тромбоцитов, свертывание крови и фибринолиз.

Классификация

I. Средства для профилактики и устранения тромбозов

1. Антиагреганты
2. Антикоагулянты
3. Фибринолитики

II. Средства для профилактики и устранения кровотечений

1. Коагулянты
2. Ингибиторы фибринолиза

Антиагреганты

Это лекарственные средства, которые снижают агрегацию тромбоцитов и препятствуют образованию тромба.

Факторы, вызывающие агрегацию тромбоцитов

- Тромбоксан
- Коллаген сосудистой стенки
- Тромбин
- АДФ
- Серотонин
- Катехоламины
- ПГЕ₂

Механизм агрегации тромбоцитов

Синтез и высвобождение тромбоксана A_2 из тромбоцитов



Активирование тромбоксановых рецепторов тромбоцитов



Активирование фермента ФЛС в тромбоцитах



Увеличение концентрации ИТФ и ДАГ в тромбоцитах



Увеличение концентрации Ca^{++} в тромбоцитах



Активирование гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов



Агрегация тромбоцитов

Факторы, препятствующие агрегации тромбоцитов

- Простаглицлин
- ПГЕ₁ и ПГД
- Оксид азота
- Гепарин
- АМФ
- Аденозин
- Антагонисты серотонина, катехоламинов и др.

Механизм антиагрегации

Синтез и высвобождение простациклина эндотелием сосудов



Активирование простациклином ПГ-рецепторов тромбоцитов



Активирование фермента АЦ в тромбоцитах



Увеличение концентрации цАМФ в тромбоцитах



Снижение концентрации Ca^{++} в тромбоцитах



Снижение агрегации тромбоцитов

К антиагрегантам относят

1. Кислота ацетилсалициловая
2. Дипиридамол
3. Тиклопидин

Кислота ацетилсалициловая

Вводят внутрь. Всасывается в ЖКТ.

Необратимо блокирует циклооксигеназы.

Снижает образование тромбоксана A_2 в тромбоцитах, который является проагрегантом.

Снижает агрегацию тромбоцитов и образование тромба в месте повреждения сосуда.

Применяется для профилактики тромбоза – внутрисосудистого свертывания крови.

Кроме того, используется как НПВС.

Форма выпуска

Acidum acetylsalicylicum

Синоним: *Aspirin*

Таблетки 325 мг

Вводят внутрь 1 раз в день после
еды

Дипиридамол

Вводят внутрь. Всасывается в ЖКТ.

Ингибирует ФДЭ в тромбоцитах и других тканях, способствует накоплению цАМФ, снижает содержание Ca^{++} в тромбоцитах и ГМК, подавляет агрегацию тромбоцитов, расширяет сосуды.

Применение:

Для снижения агрегации тромбоцитов при угрозе развития тромбоза.

Форма выпуска

Dipyridamol

Синоним: *Curantyl*

Таблетки 25 и 75 мг

Вводят внутрь 4 раза в день за 1 час до еды

Тиклопидин

Синтетическое соединение.

Вводят внутрь. Всасывается в ЖКТ.

Снижает агрегацию тромбоцитов, вызванную АДФ.

На содержание цАМФ, ТХА₂ в тромбоцитах не влияет.

Применение:

Профилактика тромбозов

Форма выпуска

Ticlopidine

Синоним: *Ticlid*

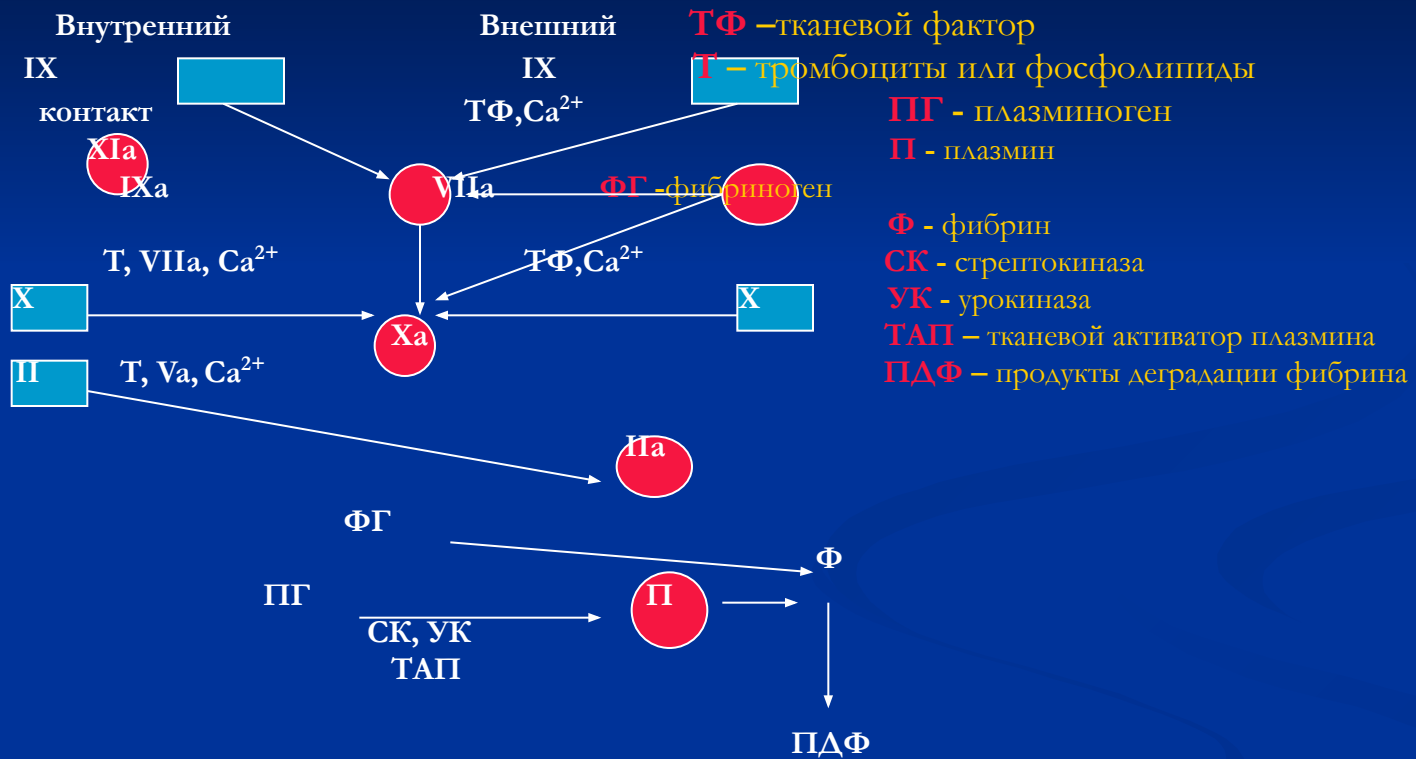
Таблетки 250 мг

Вводят внутрь 2 раза в день во
время еды

Антикоагулянты

Лекарственные средства, которые снижают свертывание крови и препятствуют образованию фибринового тромба.

Основные реакции свертывания



Антикоагулянты

делят на две группы

I. Прямые антикоагулянты

1. Гепарин
2. Эноксапарин
3. Гирудин

II. Непрямые антикоагулянты

4. Неодикумарин
5. Варфарин
6. Фенилин

Гепарин

Кислый мукополисахарид, который образуют тучные клетки.

Получают из легочной ткани животных.

Вводят в/в и п/к.

В крови связывается с антитромбином III. Образуется комплекс, который реагирует с тромбином, VIIa, IXa и Xa факторами свертывания крови и инактивирует их коагулянтное действие.

Применение

Для снижения свертывания крови
in vivo и *in vitro*

Действие развивается быстро и
длится около 6 часов после
однократного введения.

При передозировке гепарина (кровотечение) вводят антагонист гепарина - протамина сульфат, который образует с гепарином неактивное соединение.

При корректном дозировании гепарина активированное парциальное тромбопластиновое время (аПТВ) увеличивается в 1,5-2,5 раза.

Форма выпуска

Нерарин

Флаконы 25000 ЕД

Вводят в/в по 10000 ЕД через 6
часов 4 раза в сутки

Антагонист гепарина

Протамина сульфат

Форма выпуска

Protamini sulfas

Ампулы 5% - 5 мл

Вводят в/в

Эноксапарин

Низкомолекулярная фракция гепарина.

Вводят п/к по 20-40 мг 1 раз в день для профилактики тромбозов.

Отличие от обычного гепарина:

1. Инактивирует только Ха фактор свертывания крови, но не тромбин
2. Хорошо всасывается при п/к введении
3. Действие более длительное

Форма выпуска

Епохарарин sodium

Синоним: *Clexane*

Ампулы 20 и 40 мг

Вводят п/к

Гирудин

Рекомбинантный белок пиявок.

Вводят в/в.

Метаболизируется в почках, выводится с мочой.

Инактивирует тромбин без участия антитромбина III.

Применяется для профилактики тромбозов.

Форма выпуска

Нурдин

Синоним: *Lepirudin*

Флаконы 50 мг

Вводят в/в

Непрямые антикоагулянты

К ним относят лекарственные средства, которые угнетают процесс карбоксилирования предшественников II, VII, IX и X факторов свертывания в печени, блокируя превращение эпоксидной формы витамина К в его восстановленную.

Действие непрямых антикоагулянтов развивается медленно в течение 2-3 дней. Это обусловлено скоростью снижения содержания протромбина в крови, период полужизни которого около 50 часов.

При лечении непрямыми антикоагулянтами регулярно определяют протромбиновый индекс и производят анализ мочи. Подавление в моче эритроцитов (микрогематурия) и снижение содержания протромбина ниже 50% свидетельствует о передозировке. Антикоагулянты при этом состоянии временно отменяют. При необходимости вводят препараты витамина К.

Форма выпуска

Neodicumarinum

Таблетки 50 и 100 мг

Вводят внутрь

Форма выпуска

Warfarin

Таблетки 5 и 10 мг

Вводят внутрь

Форма выпуска

Phenylinum

Таблетки по 30 мг

Вводят внутрь

Антагонист непрямым антикоагулянтов

Фитоменодион

Phytomenadionum

Форма выпуска

Капсулы 10 мг, внутрь

Ампулы 1% - 1 мл в/в

Фибринолитики

Лекарственные средства,
которые разрушают нити
фибрина и способствуют
растворению тромбов в
кровеносных сосудах

К фибринолитикам относят

1. Стрептокиназа
2. Урокиназа
3. Альтеплаза

Стрептокиназа

Белок β -гемолитического стрептококка.

Вводят в/в. В крови и тромбе соединяется с плазминогеном и активирует его способность разрушать фибрин, что приводит к лизису тромба и восстановлению кровотока в сосуде.

Применяют при тромбозах и тромбоземболии.

Побочный эффект – аллергические реакции (чужеродный белок).

Форма выпуска

Streptokinase

Синоним: *Kabikinase*

Флаконы 250'000 МЕ

750'000 МЕ

Вводят в/в

Урокиназа

Получают из культуры ткани почек человека.

Ферментативно активизирует плазминоген в тромбе.

Вызывает разрушение только свежих тромбов.

Вводят в/в.

Применяют при тромбозах и тромбозэмболии.

Форма выпуска

Urokinase

Синоним: *Albokinase*

Флаконы: 5'000 МЕ

100'000 МЕ

600'000 МЕ

Вводят в/в

Альтеплаза

Генноинженерный продукт тканевого активатора плазминогена человека.

Вводят в/в.

Активирует плазминоген только в тромбе, который связан с фибрином, поэтому действует как избирательный фибринолитик.

Высокая стоимость.

Применяют при тромбозах и тромбоземболии.

Форма выпуска

Alteplase

Синоним: *Actilyse*

Флаконы 20 и 50 мг

Вводят в/в

Ингибиторы фибринолиза

Это лекарственные средства, которые снижают активность фибринолизина (плазмина) и способствуют образованию тромба при повышенном фибринолизе.

Ингибиторы фибринолиза

1. Кислота аминокaproновая
2. Контрикал

Кислота аминокапроновая

Вводят внутрь и в/в.

Блокирует активный центр плазмина,
снижает фибринолиз.

Применение:

- Кровотечение при повышенном фибринолизе.

Форма выпуска

Acidum aminosarponicum

Порошок вводят внутрь

Флаконы 5% - 100 мл в/в

Контрикал

Полипептидный ингибитор протеаз.
Получают из легких животных.

Блокирует активный центр плазмина. В итоге прекращается разрушение фибрина, формируется тромб и останавливается кровотечение.

Применение:

1. Как ингибитор фибринолиза
2. При остром панкреатите (снижает активность трипсина и его повреждающее действие на ткани поджелудочной железы)

Форма выпуска

Contrykal

Синоним: *Aprotinin*

Флаконы 10000 ЕД

Вводят в/в

Коагулянты

Лекарственные средства,
способствующие
свертыванию крови и
остановке кровотечения

Коагулянты

Прямые

1. Фибриноген
2. Тромбин

Непрямые

3. Викасол
4. Фитоменадион

Форма выпуска

Fibrinogenum

Флаконы 1000 мг

2000 мг

Вводят в/в

Форма выпуска

Thrombinum

Ампулы 125 ЕА

Применяют местно

Форма выпуска

Phytomenadionum

Синоним: *Vitaminum K*

Капсулы 10 мг, вводят внутрь

Ампулы 1% - 1 мл, в/в

Форма выпуска

Vikasolum

Синтетический Vitaminum K,
растворимый в воде

Таблетки 15 мг, вводят внутрь.

Ампулы 1% - 1 мл, в/м.

Благодарю за
внимание!