

# Средства, влияющие на систему крови.



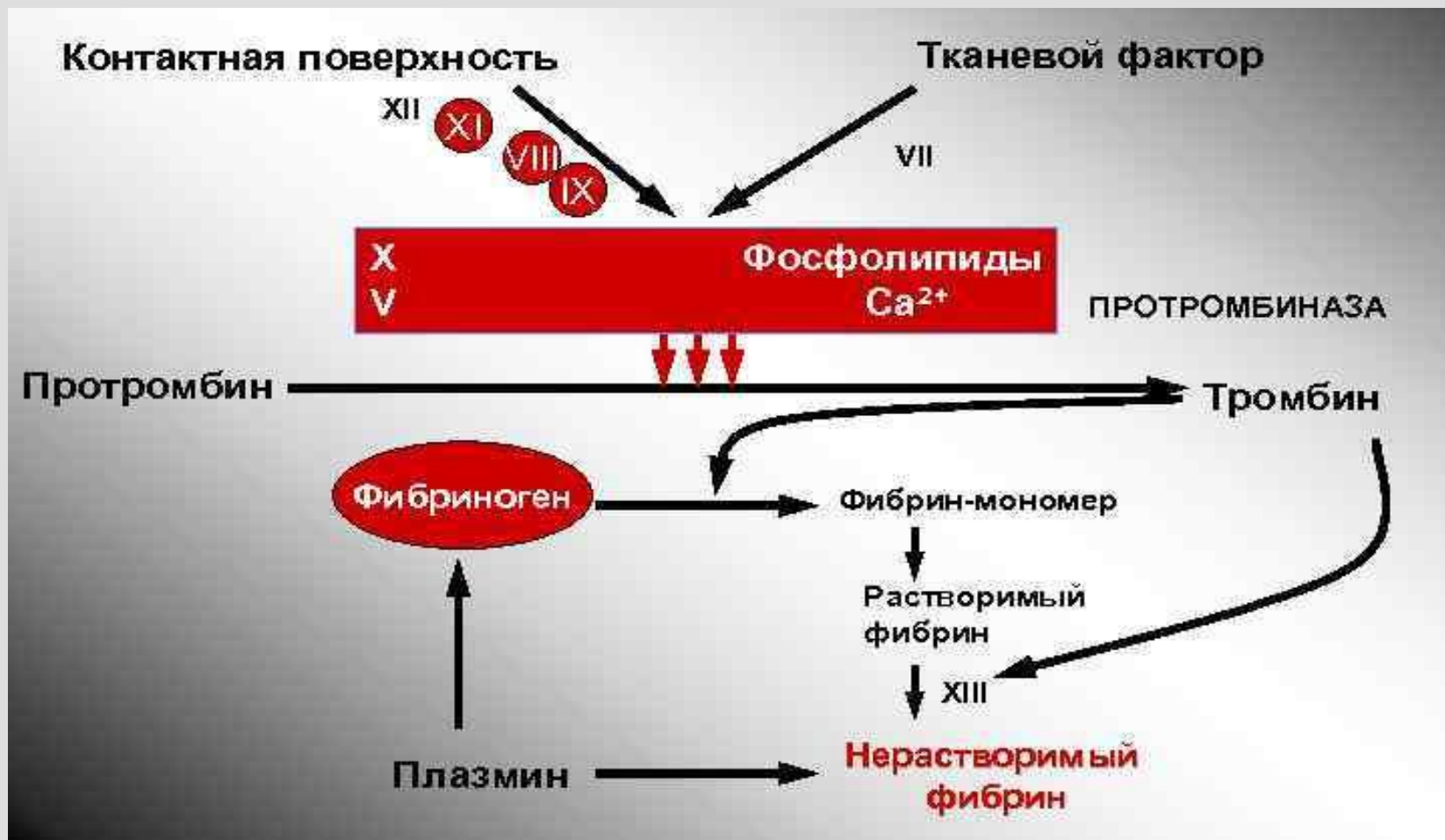
**КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГИИ**

# Средства, влияющие на тромбообразование

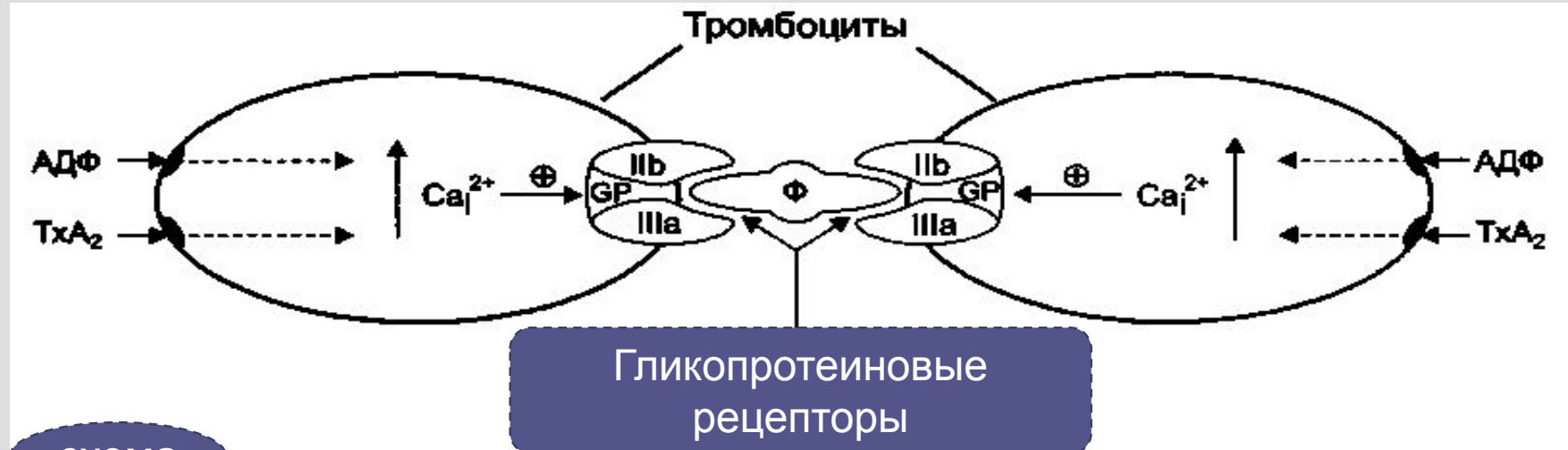


- Это группа лекарственных средств, оказывающих влияние на адгезию и агрегацию тромбоцитов, активацию плазменных факторов свертывания крови и формирование фибриновых сгустков.

# Узловые механизмы гемостаза и фибринолиза



# Агрегация тромбоцитов



схема

Механизм агрегации тромбоцитов и антиагрегантное действие блокаторов гликопротеинов IIb/IIIa.

$TxA_2$  – тромбоксан  $A_2$ ; Ф – фибриноген; ⊕ – изменение конформации гликопротеинов IIb/IIIa.

Наряду с функционированием системы гуморальных факторов свертывания крови в процессе гемокоагуляции значимую роль играет агрегация тромбоцитов. Агрегированные тромбоциты формируют комплекс с фибриновым сгустком и вносят свой вклад в формирование тромба.

# Агрегация тромбоцитов



- Действие факторов, стимулирующих агрегацию тромбоцитов, уравновешивается эндогенными антиагрегантными факторами, подобно тому, как система свертывания крови уравновешивается системой фибринолиза.
- Тромбоциты активируются при контакте с коллагеном поврежденной сосудистой стенки.

Значимый вклад в активацию тромбоцитов вносят также:

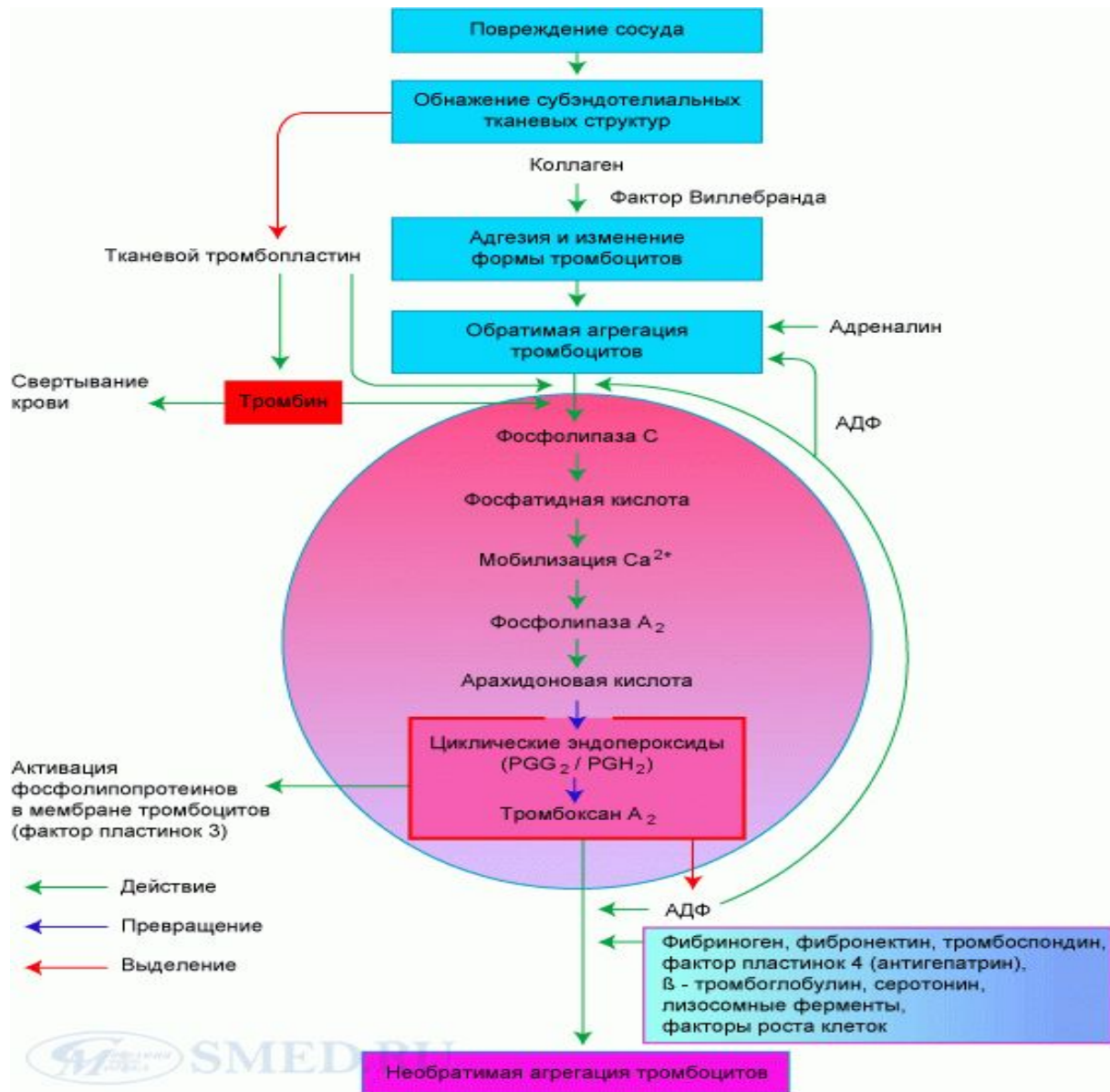
- тромбин
- АДФ
- серотонин
- ПГ E<sub>2</sub>
- катехоламины

# Тромбоксан А<sub>2</sub>

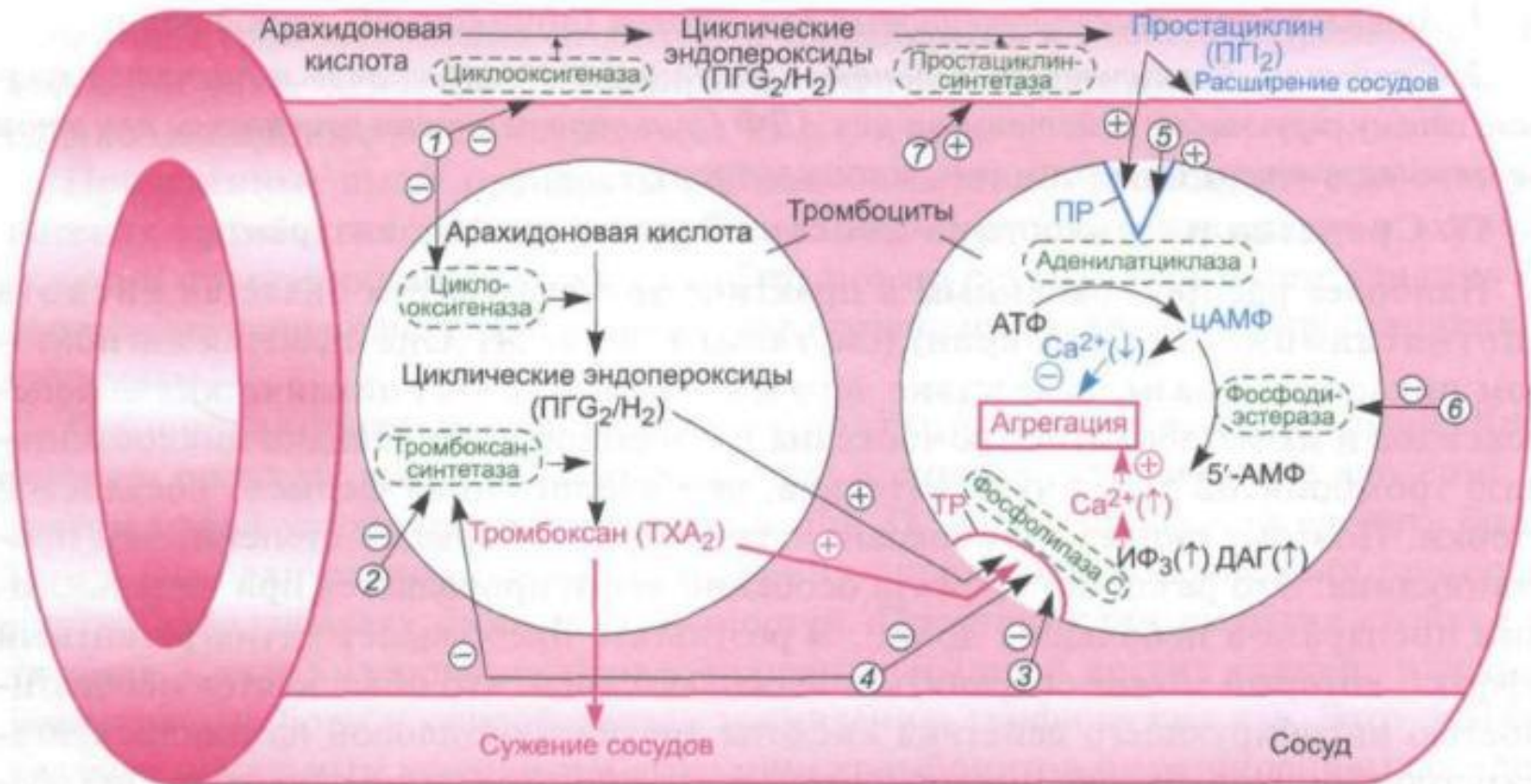
Одну из центральных позиций в управлении агрегацией тромбоцитов играет ТхА<sub>2</sub>, который является одним из метаболитов циклооксигеназного метаболизма арахидоновой кислоты, синтезируется в активированных тромбоцитах и вызывает через стимуляцию специфических рецепторов:

1) агрегацию тромбоцитов

2) вазоконстрикцию



# Агрегация тромбоцитов и возможности её регуляции





# Агрегация тромбоцитов



- Данные рецепторные эффекты ТхА<sub>2</sub> опосредуются через активацию фосфолипазы С, что приводит к увеличению уровня инозитол-трифосфата и диацилглицерола, что в свою очередь вызывает мобилизацию ионизированного кальция в тромбоцитах.
- Проагрегантные влияния ТхА<sub>2</sub> компенсируются простациклином (P<sub>g</sub> I<sub>2</sub>), который образуется из арахидоновой к-ты (циклооксигеназный метаболизм) в сосудистой стенке, является наиболее активным эндогенным ингибитором агрегации тромбоцитов, а также вызывает вазодилатацию. P<sub>g</sub> I<sub>2</sub> тоже оказывает свое действие через специфические рецепторы, стимуляция которых вызывает активацию аденилатциклазы, увеличение уровня 3,5-цАМФ, что в свою очередь ведет к снижению содержания ионизированного кальция.



## Нарушение сбалансированного функционирования систем, управляющих гемокоагуляцией, может вызвать две ситуации

1) несбалансированное преобладание процессов агрегации тромбоцитов и активации гуморальных факторов свертывания крови над процессами, препятствующими агрегации тромбоцитов и фибринолиза - это ведет к внутрисосудистому **тромбозу** и **тромбоэмболиям**

2) несбалансированное преобладание процессов дезагрегации тромбоцитов и фибринолиза над процессами агрегации тромбоцитов и процессами активации гуморальных факторов свертывания крови - это ведет к **кровотечениям**

# Принципы классификации



I. Средства, снижающие свертывание крови (для профилактики и лечения тромбозов)



- 1) антиагреганты
- 2) антикоагулянты
- 3) фибринолитические средства

II. Средства, повышающие свертывание крови (для остановки кровотечений, гемостатики)



- 1) коагулянты
- 2) ингибиторы фибринолиза

# Средства, снижающие свертывание крови



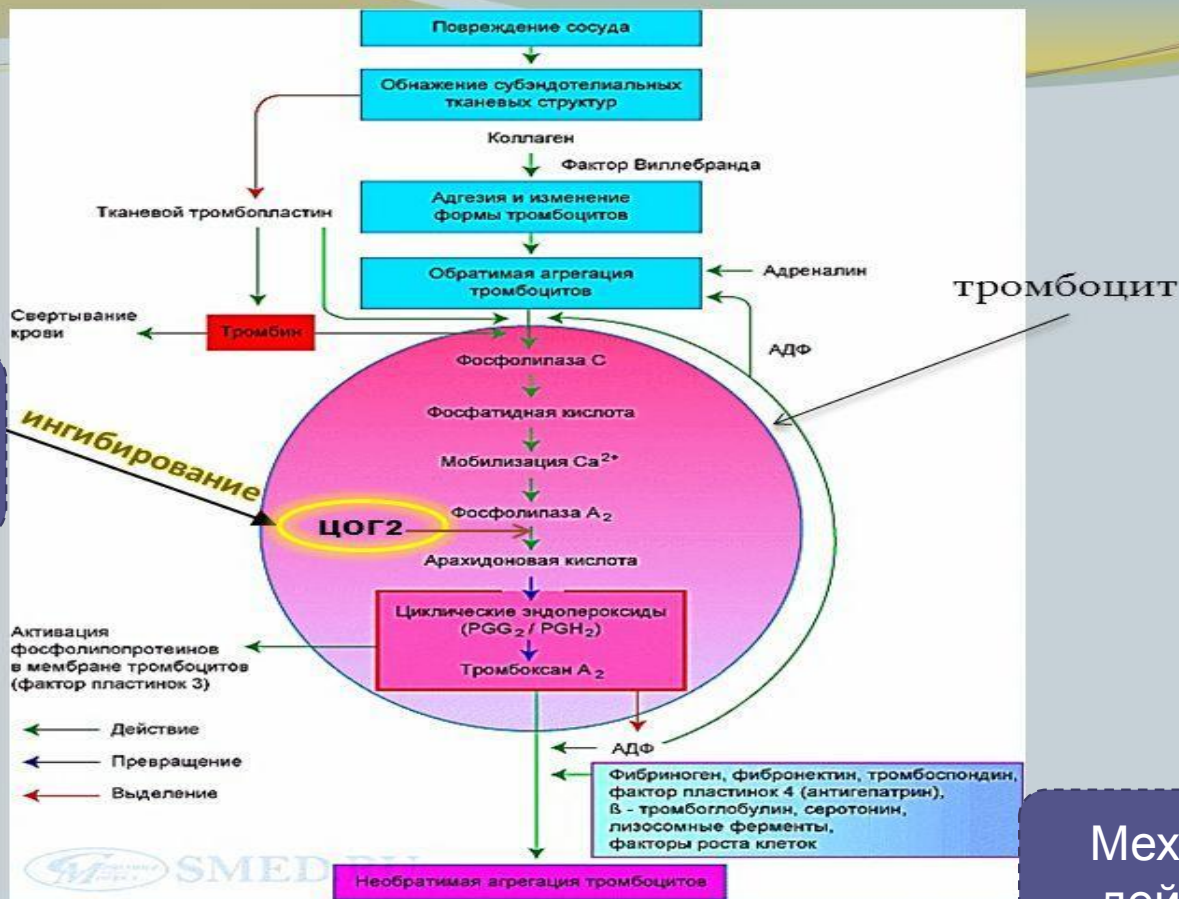
**АНТИАГРЕГАНТЫ**

# Антиагреганты



- Эти средства уменьшают индуцированную повреждением агрегацию тромбоцитов на самом начальном этапе тромбообразования.
- Эталонным представителем антиагрегантов является кислота ацетилсалициловая

# КИСЛОТА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ



Кислота ацетил-салициловая

Механизм действия

Схема тромбоцитарного гемостаза

# Механизм действия



- **в низких дозах** (0,1 - 0,3 г) блокирует циклооксигеназу (ЦОГ) тромбоцитов, что ведет к необратимой блокаде синтеза  $\text{TxA}_2$ . Это действие преобладает. Во-первых, при приеме внутрь кислота ацетилсалициловая начинает действовать на тромбоциты еще в системе воротной вены, до достижения системного эндотелия. Т.к. биодоступность ацетилсалициловой кислоты 70%, ее концентрация в крови воротной вены выше, чем в общем кровотоке. Во-вторых, тромбоциты-безъядерные клетки, в них отсутствует система ресинтеза ЦОГ. В то же время в эндотелии сосудов синтез нового фермента происходит уже через несколько часов. В результате антиагрегантные и вазодилататорные эффекты простаглицина начинают преобладать над проагрегантными и вазоконстрикторными эффектами тромбоксана.
- **в высоких дозах** (> 0,3 г) кислота ацетилсалициловая утрачивает избирательность действия на тромбоциты и подавляет ЦОГ как в тромбоцитах, так и в сосудистой стенке (параллельно угнетает синтез и тромбоксана и простаглицина).

# Показания



- Первичная профилактика острого инфаркта миокарда при наличии факторов риска (например, сахарный диабет, гиперлипидемия);
- Профилактика повторного инфаркта миокарда;
- Нестабильная стенокардия (включая подозрение на развитие острого инфаркта миокарда) и стабильная стенокардия;
- Профилактика инсульта (в том числе у пациентов с преходящим нарушением мозгового кровообращения);
- Профилактика преходящего нарушения мозгового кровообращения;
- Профилактика тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии и ее ветвей (например, при длительной иммобилизации в результате хирургического вмешательства);
- Профилактика тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии и ее ветвей (например, при длительной иммобилизации в результате хирургического вмешательства).



# ЭПТИФИБАТИД

Синтетический блокатор гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов мембран тромбоцитов, что приводит к предупреждению связывания с рецепторами фибриногена, фактора Виллебранда и других адгезивных лигандов и обратимому подавлению агрегации тромбоцитов.



# Показания



- острый коронарный синдром (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда)
- профилактика тромботической окклюзии пораженной артерии и острых ишемических осложнений при проведении чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики, включая интракоронарное стентирование.

# ЭПТИФИБАТИД

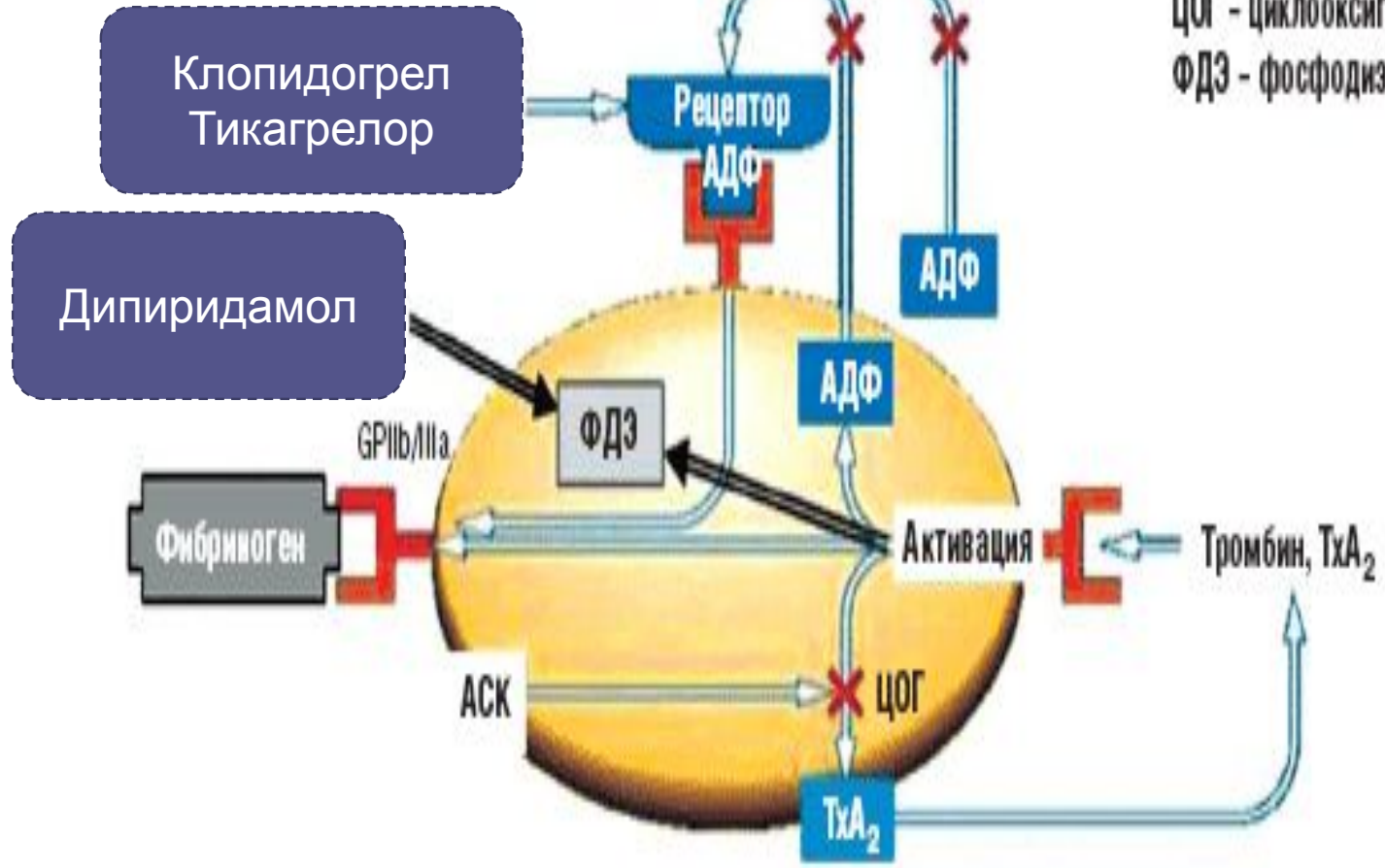


## Побочные эффекты

- тромбоцитопения
- макрогематурия, желудочно-кишечные и легочные кровотечения, кровоизлияния в головной мозг.
- аллергические реакции

## Противопоказания

- гиперчувствительность
- геморрагический диатез в анамнезе или выраженные кровотечения в предыдущие 30 дней
- геморрагический инсульт в предыдущие 30 дней
- выраженная артериальная гипертензия
- обширные хирургические вмешательства в течение предыдущих 6 недель
- период кормления грудью
- возраст до 18 лет



$TxA_2$  - тромбоксан  $A_2$   
 ЦОГ - циклооксигеназа  
 ФДЗ - фосфодизестераза

схема

Механизмы действия различных антиагрегантов (по Schafer A., 1995)

# Антикоагулянты



# Антикоагулянты



- Это средства, подавляющие коагулянтную систему крови либо путем прямого взаимодействия с факторами свертывания крови, либо путем подавления их образования.

Антикоагулянты подразделяются на:



антикоагулянты  
прямого действия

антикоагулянты  
непрямого действия



# Антикоагулянты прямого действия



## ГЕПАРИН

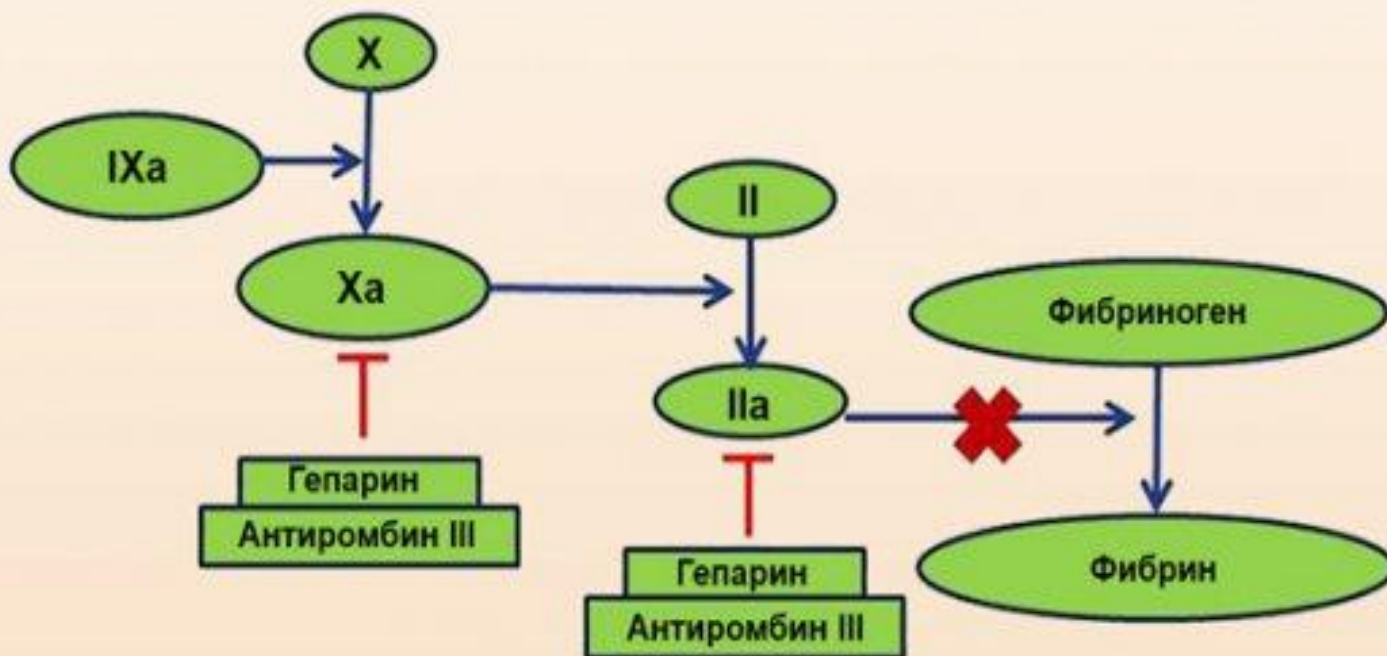
- является кислым сульфатированным мукополисахаридом
- является высокополярным соединением, характеризуется высоким отрицательным зарядом
- имеет молекулярную массу 15-20 тысяч дальтон.

# Механизм действия



- 1) связывается с антитромбином III, переводит его в активную форму, которая угнетает следующие факторы свертывания крови - Ха, XIa, XIIa, XIIIa, а также каллекреин и протромбин (фактор IIa). Угнетается переход протромбина в тромбин.
- 2) сорбируется на эндотелии и тромбоцитах - увеличивает их отрицательный заряд - в силу электростатического отталкивания препятствует адгезии тромбоцитов к сосудистому эндотелию и подавляет агрегацию тромбоцитов
- 3) в больших дозировках активирует фибринолиз

# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ГЕПАРИНА



# Другие эффекты гепарина



- 1) обладает слабым иммунодепрессивным действием
- 2) обладает слабым противоаллергическим действием
- 3) обладает слабым противовоспалительным действием
- 4) гиполипидемическим действием (за счет высвобождения липопротеидлипазы)

# ГЕПАРИН



- Вводят парентерально (чаще всего внутривенно, реже подкожно). При в/в введении действие развивается практически сразу.
- В зависимости от использованной дозы действие гепарина длится до 2-6 часов. При п/к пути введения действие длится до 6 часов.
- Инактивируется гепарин ферментом гепариназой в печени.

# ГЕПАРИН



## **Показания**

- профилактика и лечение тромбозов и тромбоэмболий

## **Нежелательные побочные действия**

- 1) кровоточивость
- 2) тромбоцитопения
- 3) аллергия

## **Противопоказания**

- 1) гипокоагуляция
- 2) состояния связанные с опасностью кровотечения (язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, распадающиеся опухоли, туберкулез легких)
- 3) нарушения функции печени и почек

# Передозировка



- При использовании больших доз гепарина (например, после операций на сердце с использованием аппарата искусственного кровообращения) необходимо с целью профилактики нежелательных побочных эффектов применять антагонист гепарина – **протамина сульфат**.
- Протамина сульфат - основной положительно заряженный белок, получаемый из молок рыб, связывает гепарин с образованием нерастворимого комплекса.

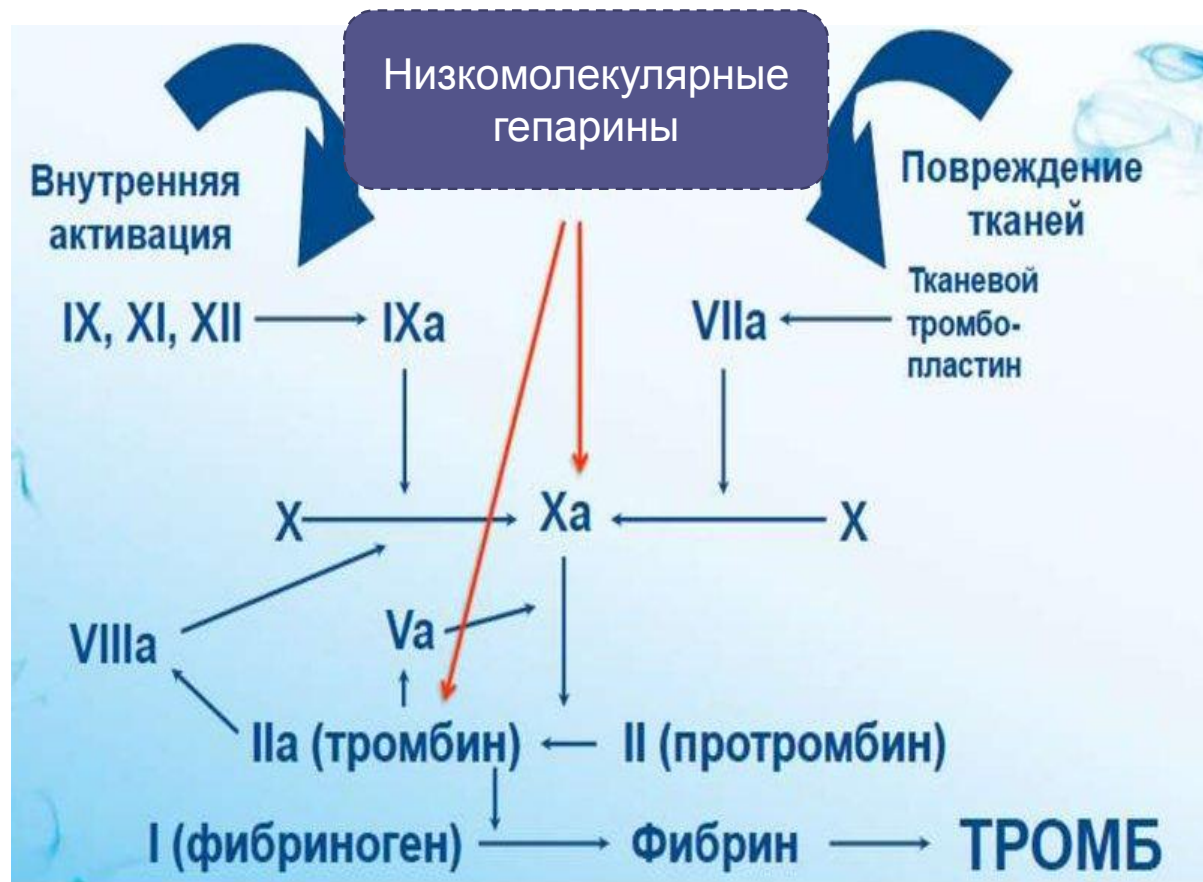


# Низкомолекулярные гепарины



- В настоящее время используется группа низкомолекулярных гепаринов (молекулярная масса - 2-6 тысяч дальтон)
- Характеризуются большей биологической доступностью при подкожном введении и действуют дольше (до 18 часов).

Они обладают выраженной антикоагулянтной активностью. Блокируют переход протромбин - тромбин за счет усиления угнетающего действия антитромбина III на фактор X (который обеспечивает переход протромбина в тромбин). В отличие от высокомолекулярных гепаринов, низкомолекулярные гепарины не влияют на тромбин.



## Точки приложения низкомолекулярных гепаринов

# Селективные ингибиторы фактора Ха



**ФОНДАПАРИНУКС НАТРИЯ (АРИКСТРА)**

**РИВАРОКСАБАН (КСАРЕЛТО)**

**АПИКСАБАН (ЭЛИКВИС)**

# РИВАРОКСАБАН



Селективный прямой ингибитор фактора Ха→эффективно блокирует усиленное образование тромбина→антикоагулянтное действие

- Фактор Ха является компонентом формирующегося протромбиназного комплекса, действие которого приводит к превращению протромбина в тромбин. В результате эти реакции приводят к формированию фибринового тромба и активации тромбоцитов тромбином. Одна молекула фактора Ха катализирует образование более 1000 молекул тромбина, что получило название «тромбиновый взрыв». Скорость реакции связанного в протромбиназе фактора Ха увеличивается в 300000 раз по сравнению с таковой свободного фактора Ха, что обеспечивает резкий скачок в уровне тромбина. Селективные ингибиторы фактора Ха могут остановить тромбиновый взрыв.
- Применяется энтерально

# Точка приложения



Селективные ингибиторы фактора Xa

Внутренняя активация

Повреждение тканей

Тканевой тромбопластин



# Показания



- профилактика венозной тромбоземболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях;
- профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен (ТГВ) или тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА) после как минимум 6 мес лечения ТГВ или ТЭЛА.

# Антикоагулянты непрямого действия



- Являются антагонистами витамина К, блокируют восстановление окисленной формы этого витамина. Это ведет к подавлению печеночного синтеза факторов II, VII, IX и X. В отличие от гепарина эффективны при энтеральном введении и не оказывают прямого действия на процесс свертывания крови. Эффект развивается постепенно - через 1-2 дня, общая продолжительность действия до 2-4 дней. Все антикоагулянты непрямого действия склонны к кумуляции.

# Антикоагулянты непрямого действия



## **Показания**

- долговременная профилактика тромбозов и тромбоэмболий

## **Нежелательные побочные действия**

- 1) геморрагические диатезы (склонность к кровотечениям)
- 2) нарушения функции печени и почек
- 3) диспепсия

## **Противопоказания**

- 1) состояния, связанные с опасностью кровотечения
- 2) выраженная недостаточность функций печени и почек
- 3) беременность (тератогенное действие)



# Фибринолитические средства



**ЭТИ СРЕДСТВА СПОСОБНЫ РАСТВОРЯТЬ (ТОЧНЕЕ  
ЛИЗИРОВАТЬ) ОБРАЗОВАВШИЕСЯ ТРОМБЫ.**

# УРОКИНАЗА



- Средство прямого фибринолитического действия. Является протеолитическим ферментом. Первоначально была выделена из мочи, сейчас её получают с помощью технологий генной инженерии.
- Вызывает переход профибринолизина в фибринолизин, обуславливает системный фибринолиз.

# Фибринолитические средства



## Механизм действия

### 1. Внутренний механизм (гуморальный)



### 1. Внутренний механизм (тканевой)

### 2. Внешний механизм

# СТРЕПТОКИНАЗА



Механизм действия - активирует активаторы и проактиваторы фибринолиза. Является фибринолитиком непрямого действия. Сама по себе не обладает протеолитической активностью, но формирует комплекс с профибринолизином, в результате чего, этот комплекс приобретает протеолитическую активность, и стимулирует переход профибринолизина в фибринолизин.

- Период полувыведения стрептокиназы около 1,5 часа, однако её эффект сохраняется несколько часов.
- Наиболее эффективна для борьбы со "свежими" тромбами (в первые 3 часа после тромбоза). Может оказать эффект в пределах до 3 суток после тромбоза.
- Лучше лизирует венозные тромбы.

# СТРЕПТОКИНАЗА



Нежелательные побочные действия:

- 1) аллергия (во избежание аллергических реакций повторное введение стрептокиназы допустимо не ранее чем через 6 месяцев)
- 2) кровотечения
- 3) пирогенные реакции

Противопоказания:

- 1) беременность
- 2) состояния, связанные с риском кровотечения

# АЛТЕПЛАЗА



- Механизм действия - активирует профибринолизин, связанный с фибрином тромба.
- Активирует переход профибринолизина в фибринолизин в самом тромбе. В меньшей степени вызывает системный фибринолиз, чем стрептокиназа и урокиназа. Меньше риск кровотечений.

# Гемостатики



**ЯВЛЯЮТСЯ ФАКТОРАМИ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ,  
ЛИБО УВЕЛИЧИВАЮТ ИХ ОБРАЗОВАНИЕ**

# Гемостатики



подразделяют на:

- а) прямого действия
- б) непрямого действия

## ТРОМБИН, ГУБКА ГЕМОСТАТИЧЕСКАЯ

- Являются препаратами белков крови, содержат факторы свертывания крови.
- Применяются для локальной остановки кровотечений при хирургических вмешательствах, в стоматологии, а также при кровоточащих ранах.



# МЕНАДИОН НАТРИЯ БИСУЛЬФИТ



Водорастворимый аналог витамина К<sub>3</sub>.

- Механизм действия - активизирует ферментные системы печени, осуществляющие синтез факторов II, VII, IX, X.

Показания:

- лечение кровотечений, связанных с дефицитом протромбина.
- Эффект развивается постепенно - в течение суток.

# МЕНАДИОН НАТРИЯ БИСУЛЬФИТ



Нежелательные побочные действия:

- склонность к тромбозам и тромбоэмболиям.

Противопоказания:

- 1) склонность к тромбозам
- 2) гемолитическая болезнь новорожденных



# КИСЛОТА АМИНОКАПРОНОВАЯ



Средство непрямого действия.

- Блокирует активатор профибринолизина, тормозит переход профибринолизина в фибринолизин. Оказывает также некоторое прямое угнетающее действие на фибринолизин.

Показания:

- кровотечения, связанные с повышенной фибринолитической активностью (травмы, операции, роды)
- передозировка фибринолитических средств

# КИСЛОТА АМИНОКАПРОНОВАЯ



## Нежелательные побочные действия

- 1) головокружение
- 2) тошнота
- 3) диарея

## Противопоказания

- 1) склонность к тромбозам
- 2) почечная недостаточность (возможна материальная кумуляция)

# ТРАНЕКСАМОВАЯ КИСЛОТА



- Ингибирует активацию плазминогена
- По эффективности превосходит аминокaproновую кислоту
- Действует более продолжительно. Может применяться энтерально



# АПРОТИНИН



- Антипротеазное средство, которое прямо ингибирует фибринолизин.

## Показания

- кровотечения, связанные с повышенной фибринолитической активностью (травмы, операции, роды)
- передозировка фибринолитических средств
- для терапии острого панкреатита

## Нежелательные побочные эффекты

- аллергия

## Противопоказания:

- 1) тромбозы
- 2) гиперчувствительность

# Спасибо за внимание

