

Средства, влияющие на систему крови.



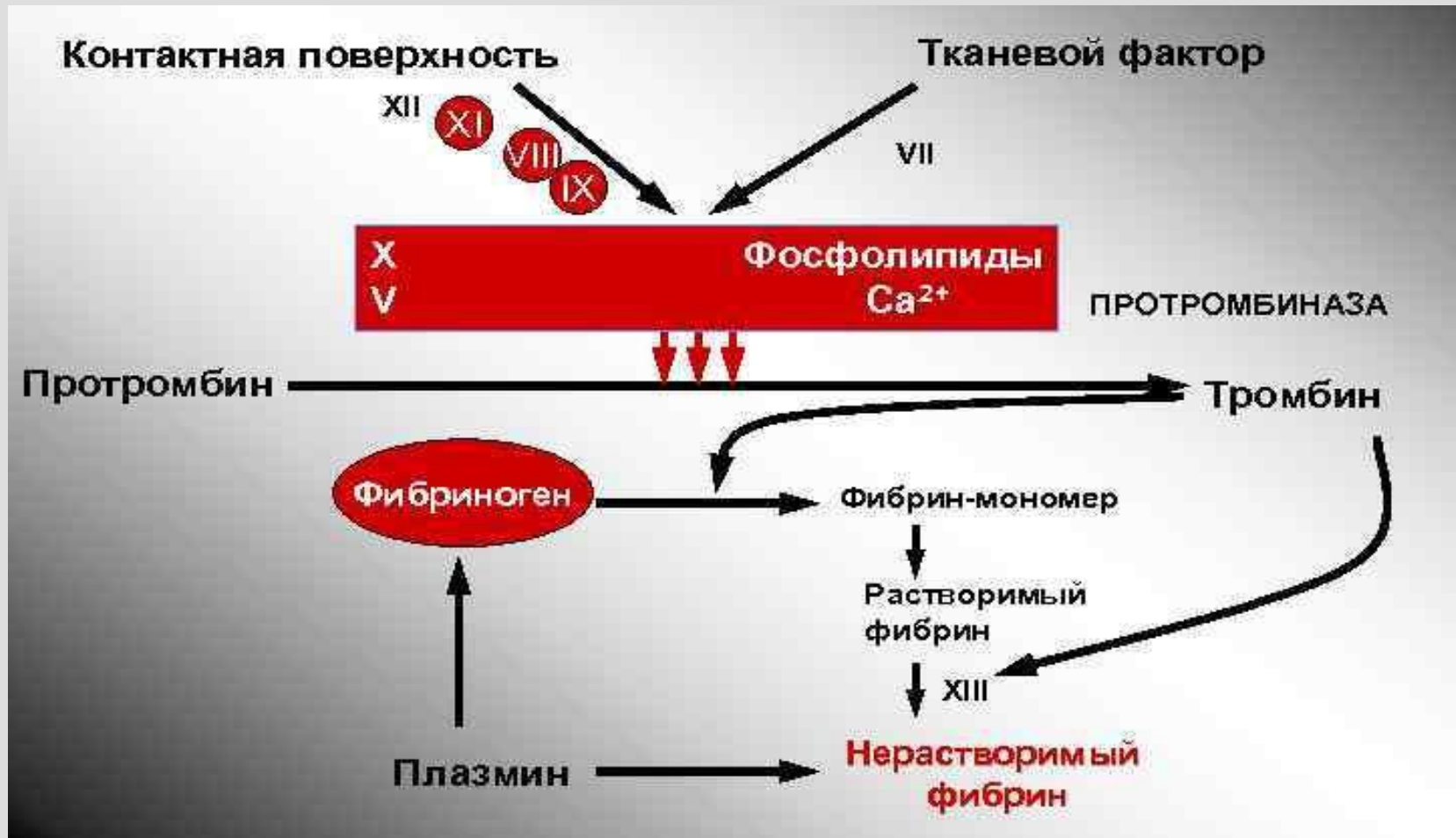
КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГИИ

Средства, влияющие на тромбообразование

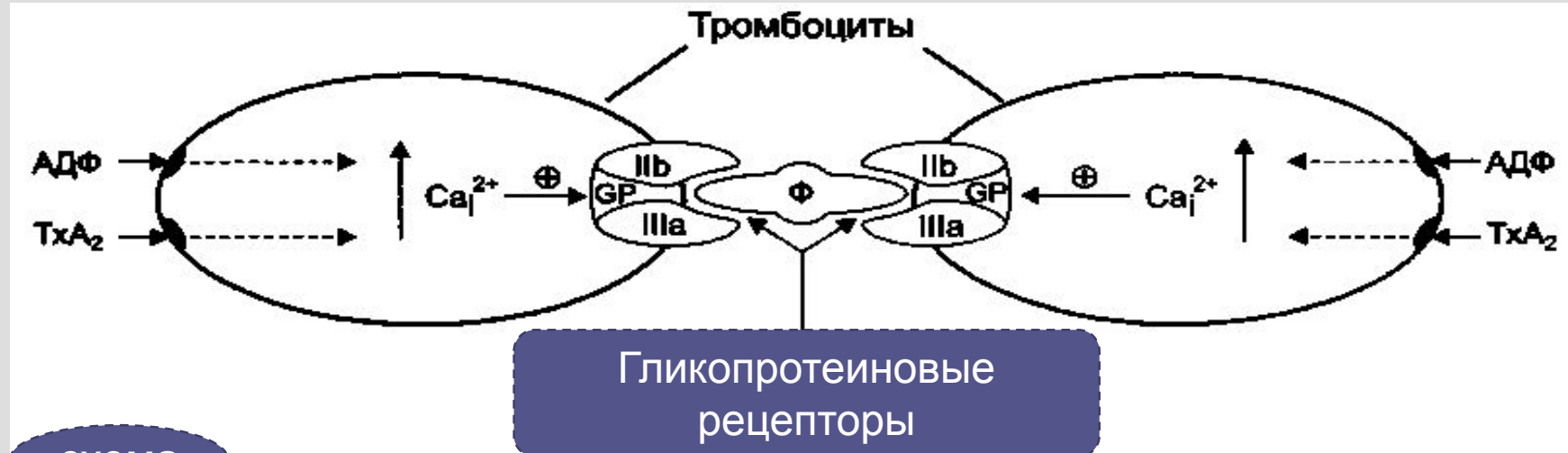


- Это группа лекарственных средств, оказывающих влияние на адгезию и агрегацию тромбоцитов, активацию плазменных факторов свертывания крови и формирование фибриновых сгустков.

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:

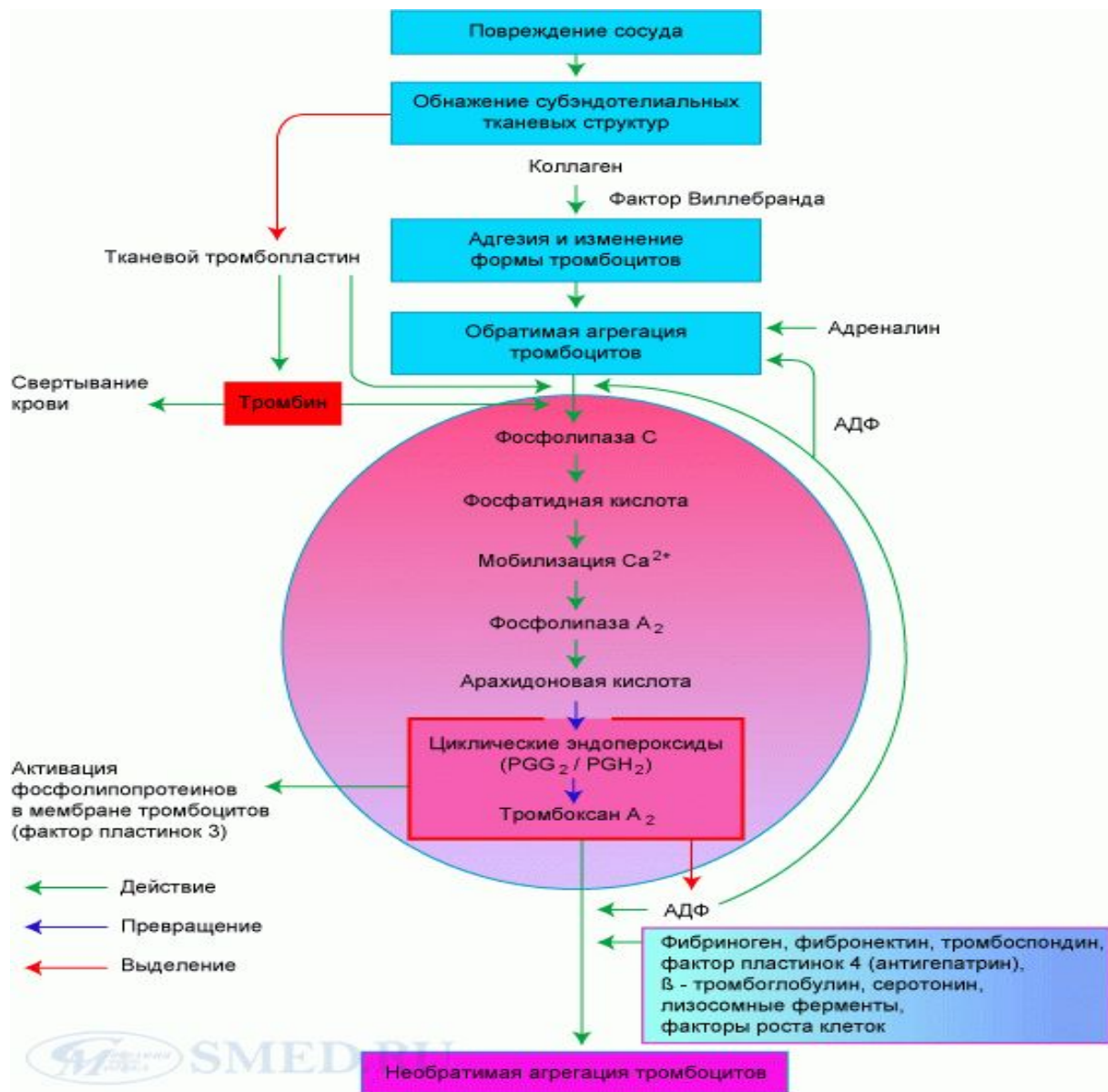
- тромбин
- АДФ
- серотонин
- ПГ E₂
- катехоламины

Тромбоксан A₂

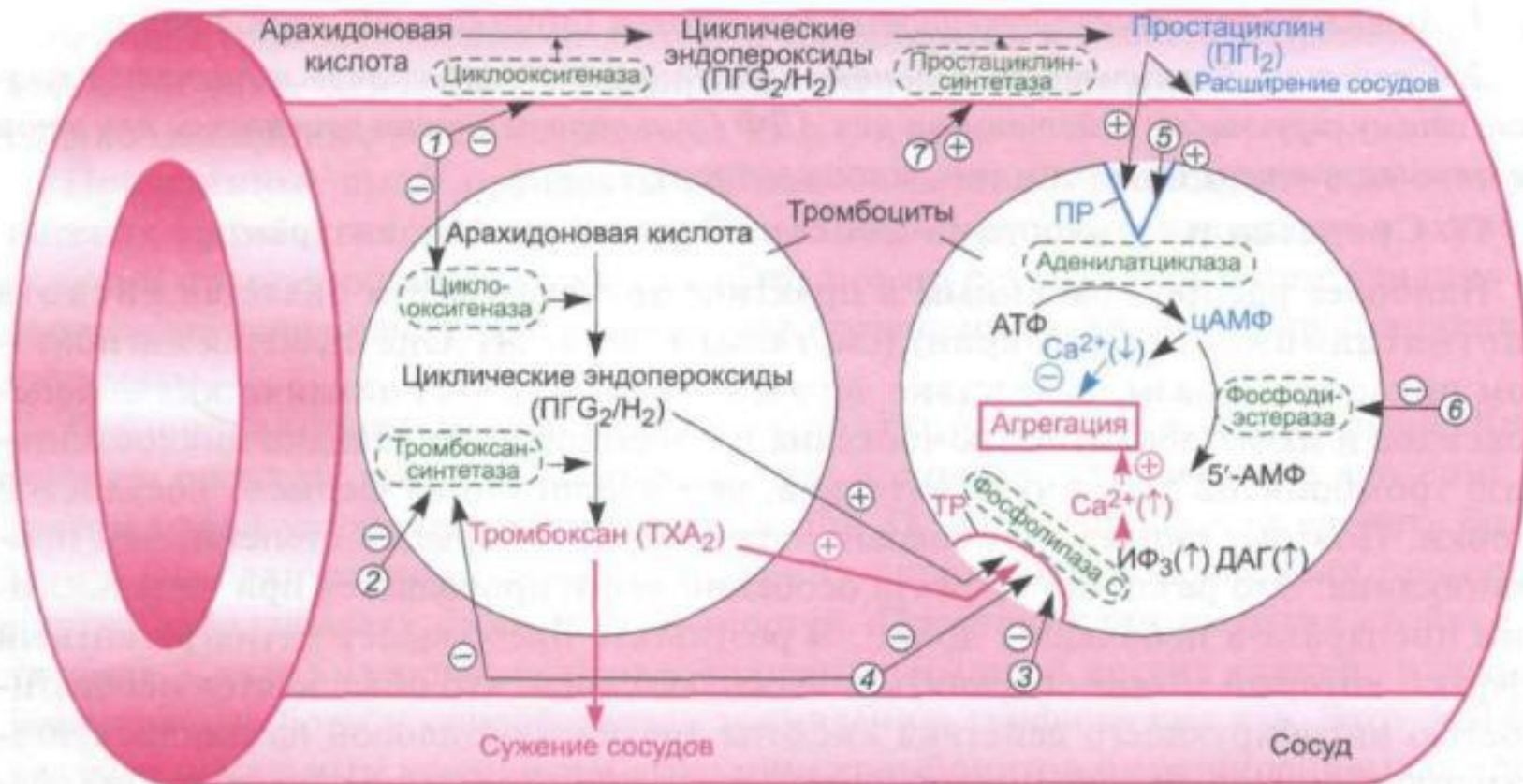
Одну из центральных позиций в управлении агрегацией тромбоцитов играет ТхА₂, который является одним из метаболитов циклооксигеназного метаболизма арахидоновой кислоты, синтезируется в активированных тромбоцитах и вызывает через стимуляцию специфических рецепторов:

1) агрегацию тромбоцитов

2) вазоконстрикцию



Агрегация тромбоцитов и возможности её регуляции



Агрегация тромбоцитов



- Данные рецепторные эффекты ТхА₂ 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 ТхА₂ компенсируются простациклином (P_g I₂), который образуется из арахидоновой к-ты (циклооксигеназный метаболизм) в сосудистой стенке, является наиболее активным эндогенным ингибитором агрегации тромбоцитов, а также вызывает вазодилатацию. P_g I₂ 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



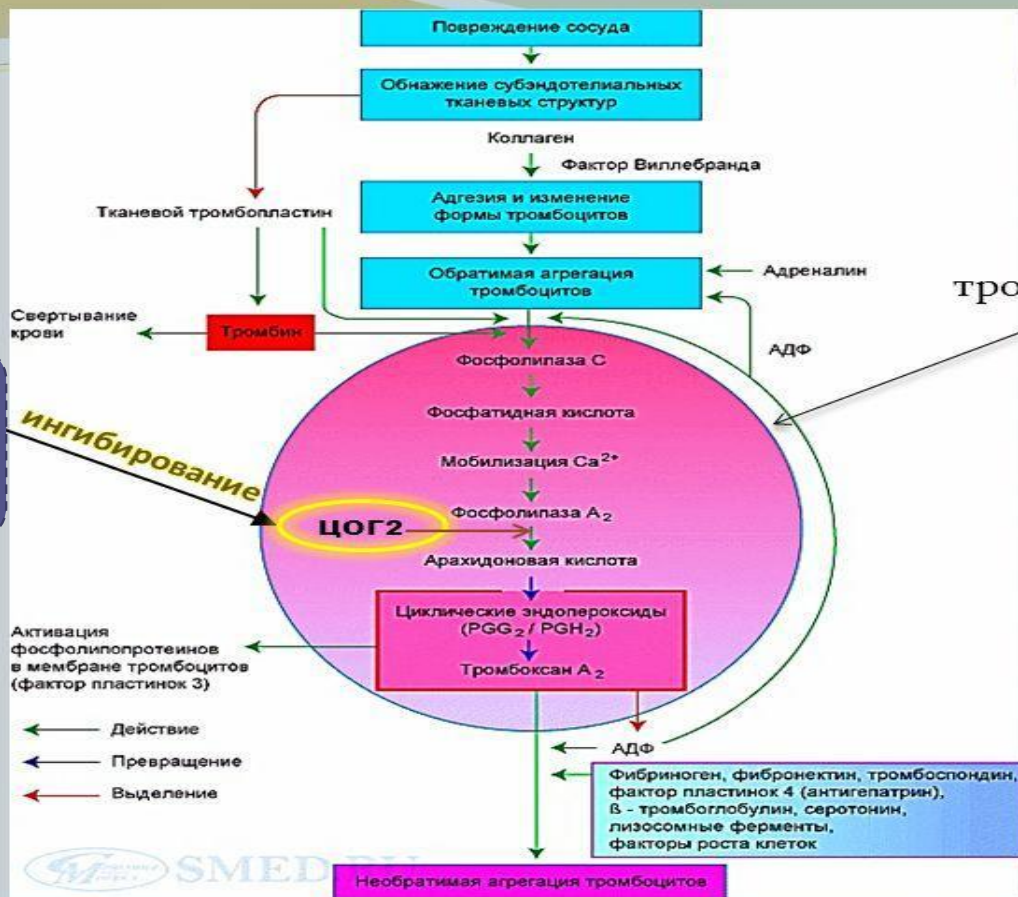
АНТИАГРЕГАНТЫ

Антиагреганты



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

КИСЛОТА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ



Кислота ацетил-салициловая

ингибирование ЦОГ2

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 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

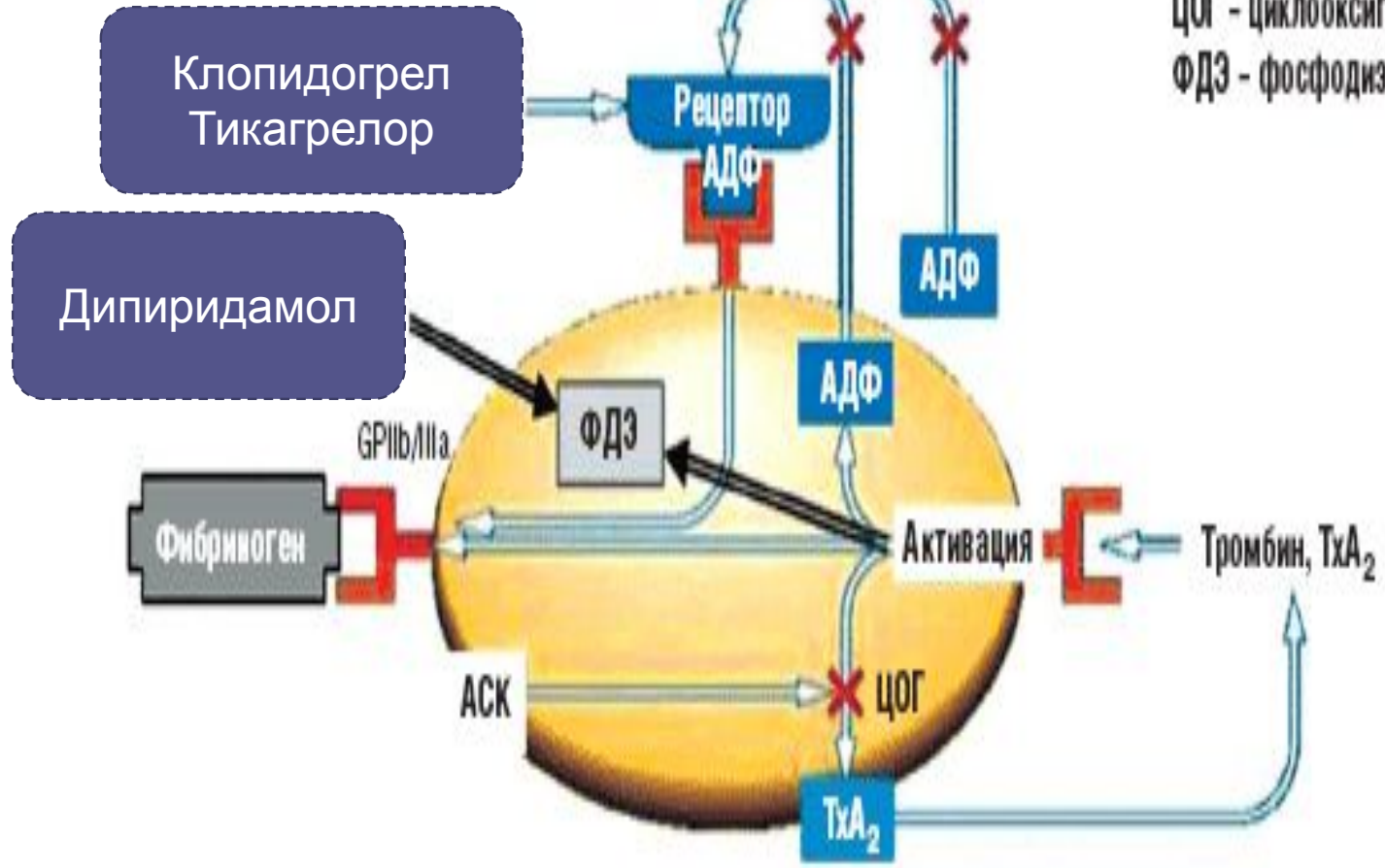


Побочные эффекты

- 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



ТхА₂ - тромбоксан А₂
 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

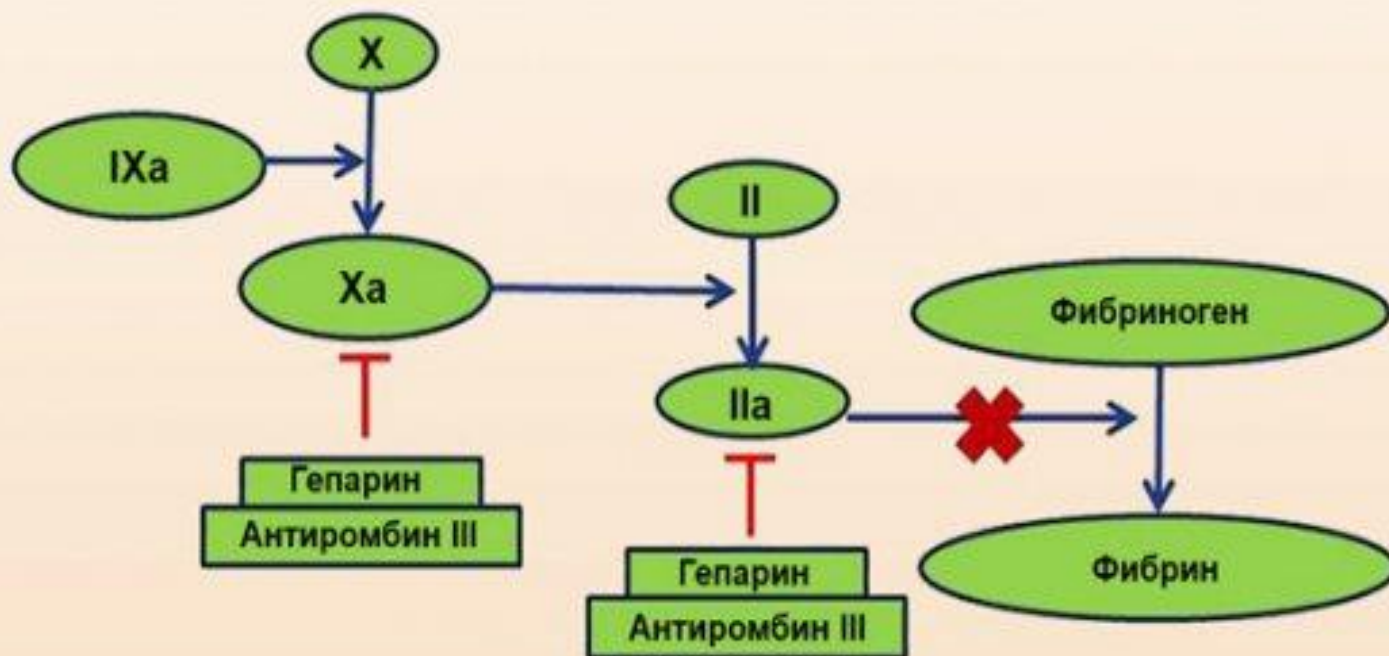
- является кислым сульфатированным мукополисахаридом
- является высокополярным соединением, характеризуется высоким отрицательным зарядом
- имеет молекулярную массу 15-20 тысяч дальтон.

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

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 К₃.

- Механизм действия - активирует 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

