

Фибринолитические препараты

Абатова Э.Б. 615 ВОП



Фибринолитические препараты

Фибринолитические (тромболитические) препараты - активаторы плазминогена переводят циркулирующий в крови неактивный белок плазминоген в активный фермент плазмин, вызывающий лизис свернувшегося фибрина и разрушение тромба (тромболиз).

Кроме этого, плазмин вызывает разрушение фибриногена (фибриногенолиз) и других белковых факторов свертывания крови, что ведет к риску развития геморрагических осложнений.

Фибринолитические препараты

Тромболитическая терапия показана:

- в остром периоде инфаркта миокарда,
- при массивной или субмассивной тромбоземболии,
- тромбозе крупных артерий (бедренных, подколенных, подключичных и др.),
- возможно, в первые часы после возникновения инсульта тромбоземболического происхождения.

Фибринолитические препараты

Не рекомендуется применение тромболитических препаратов для лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей, так как частичный лизис венозного тромба может повысить риск развития тромбоэмболии легочной артерии.

Фибринолитические препараты

Венозные тромбы, как правило, легче лизируются, чем артериальные, поэтому при лечении ТЭЛА требуются гораздо меньшие дозы тромболитических препаратов, чем при лечении острого инфаркта миокарда.

- В первом случае причиной заболевания служит венозный по происхождению тромб,
- Во втором - фибриновый тромб образуется в месте пораженной атеросклерозом коронарной артерии.

Фибринолитические препараты

Тромболитическая терапия направлена на то, чтобы по возможности быстро растворить фибриновый тромб и восстановить антероградный кровоток в соответствующем органе или части его.

Для этого необходимо повысить фибринолитическую активность крови больного.

Это достигается двумя путями:

- введением активированного *in vitro* плазмينا, увеличивая тем самым его содержание в крови;
- введением активаторов плазминогена, которые усиливают образование плазмина из эндогенного плазминогена.



Фибринолитические препараты

Фибринолитические средства можно разделить на 3 основные группы:

➤ препараты первого поколения, которые активируют и связанный с фибрином, и циркулирующий в крови пламиноген и имеют короткие $T_{1/2}$ (стрепто- и урокиназа);

➤ препараты второго поколения, обладающие относительной специфичностью к связанному с фибрином пламиногену и более продолжительными $T_{1/2}$ (рекомбинантная проурокиназа, АПСАК — анизоилированный пламиноген-стрептокиназный активаторный комплекс), рекомбинантный тканевый активатор пламиногена — ТАП);

➤ препараты третьего поколения, обладающие более высокой тромболитической активностью (негликозилированный рекомбинантный ТАП, химерные молекулы, содержащие различные участки ТАП и урокиназы, и др.).

Фибринолитические препараты

Стрептокиназа - непрямо́й активатор плазминогена, неферментный белок, образующий комплекс с плазмином,

Комплекс стрептокиназа-плазминоген играет роль фермента в превращении эндогенного плазминогена в плазмин, $T_{1/2}$ стрептокиназы 15- 25 минут.

Фибринолитические препараты

ТКАНЕВОЙ АКТИВАТОР ПЛАЗМИНОГЕНА (ТАП) представляет собой сериновую протеазу с молекулярной массой 72000 Д, которая синтезируется преимущественно эндотелиальными клетками сосудов.

В кровяное русло ТАП секретируется в виде одноцепочечной молекулы (молекулярная масса 700000 Д), которая превращается в двухцепочечную под действием плазмина, трипсина, калликреина или фактора *Xa* свертывающей системы крови.

Свойством ТАП является его очень высокая избирательность в отношении связанного с фибрином плазминогена, что обеспечивает преимущественную активацию на поверхности фибринового тромба.

Фибринолитические препараты

ТАП не обладает антигенными свойствами и не оказывает существенного влияния на гемодинамику; пирогенные и аллергические реакции в ответ на введение ТАП встречаются редко.

ТАП выделяют из ткани матки человека и культуры клеток человеческой меланомы.

В последние годы для клинического применения ТАП получают ДНК-рекомбинантным методом.

Препарат одноцепочечного ТАП, полученного рекомбинантным методом, получил название "альтеплаза" (alteplase), а двухцепочный ТАП - "дутеплаза" (duteplase).

Альтеплаза выпускается под патентованными названиями: "активаза" (activase) и "актилизе" (actilyse).

Фибринолитические препараты

В клинической практике используется одноцепочечный рекомбинантный ТАП или альтеплаза. $T_{1/2}$ ТАП составляет 4-8 минут.

Для лечения острого инфаркта миокарда альтеплазу назначают в общей дозе 100-150 мг в течение 3 ч, причем первые 6-10 мг препарата вводят в виде болюса в течение 2 минут.

В связи с тем, что альтеплаза в общей дозе 150 мг часто вызывает геморрагические осложнения, а 3-х-часовая инфузия слишком поздно приводит к реканализации инфаркт-связанной коронарной артерии, предложены две схемы введения рекомбинантного ТАП.

Фибринолитические препараты

Схема ускоренного введения альтеплазы (100 мг) при инфаркте миокарда в течение 6 ч от начала развития симптомов при массе тела более 65 кг следующая:

- 15 мг альтеплазы болюсно в течение 1-2 минут,
- затем инфузионно внутривенно 50 мг в течение 30 минут,
- затем 35 мг в течение 60 минут.

Фибринолитические препараты

До начала внутривенное введение гепарина 5000 МЕ + внутривенная инфузия гепарина 1000 МЕ/ч в последующие двое суток.

При ТЭЛА - внутривенная инъекция 10 мг альтеплазы в течение 1-2 минут, затем внутривенная инфузия 90 мг альтеплазы в течение 2-х ч.

Фибринолитические препараты

Лабораторный контроль при проведении тромболитической терапии включает определение концентрации фибриногена в плазме крови.

После окончания тромболитической терапии назначают гепарин по указанной выше схеме.

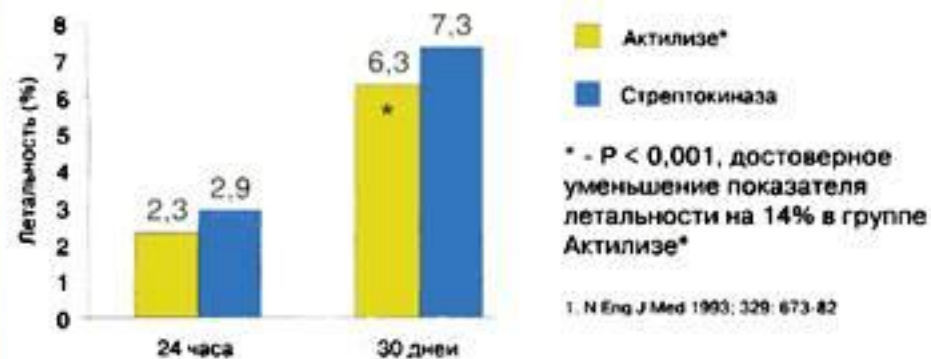
Эффект тромболитической терапии оценивается по:

- клиническим (уменьшение одышки, тахикардии, цианоза),
- электрокардиографическим (регресс признаков перегрузки правых отделов сердца) признакам,
- результатам повторной сцинтиграфии и др.

АЛТЕПАЗА



Рекомбинантный человеческий активатор плазминогена — полный аналог эндогенного вещества, вырабатываемого эндотелием. Повышает фибринолиз в ткани тромба.



Фибринолитические препараты

Показания

- инфаркт миокарда,
- ТЭЛА,
- тромбоз периферических артерий,
- острая артериальная тромбоэмболия,
- тромбоз глазных сосудов.

Фибринолитические препараты

Противопоказания

существующее или недавно перенесенное кровотечение, все формы пониженной свертываемости крови и другие геморрагические диатезы, перенесенная травма или хирургическое вмешательство перенесенный геморрагический инсульт, опухоль головного мозга, язвенные поражения ЖКТ, расслаивание аорты, кома, тяжелая АГ, деструктивные заболевания легких, острый панкреатит, тяжелые заболевания печени, гиперчувствительность к препарату, диабетическая микроангиопатия, фибрилляция предсердий, бактериальный эндокардит.

Фибринолитические препараты

Показанием к ТЛТ является ангинозная боль длительностью более 30 мин, сохраняющаяся несмотря на прием нитроглицерина, в сочетании с элевацией на 1 мм и более сегмента ST не менее чем в 2-х смежных отведениях ЭКГ или появлением полной блокады левой ножки пучка Гиса.

Фибринолитические препараты

Абсолютными противопоказаниями к ТЛТ являются:

- геморрагический инсульт в анамнезе,
- ишемический инсульт или
- динамическое нарушение мозгового кровообращения в течение последнего года,
- внутричерепная опухоль,
- активное внутреннее кровотечение,
- расслаивающая аневризма аорты.

Фибринолитические препараты

Побочные действия

- лихорадка,
- озноб и другие аллергические реакции,
- кровотечения,
- геморрагический инсульт,
- тошнота, рвота,
- боли в спине,
- реперфузионная аритмия,
- гипотензия,
- отек легких.

Фибринолитические препараты

Взаимодействия: при сочетании с антиагрегантами и антикоагулянтами увеличивается риск кровотечения и других геморрагических осложнений.

Способ применения и дозы: при ИТЭЛА - внутривенная инфузия 250000 МЕ за 30 минут, затем по 100000 МЕ/ч до 24 ч и более в зависимости от достигнутого тромболитического эффекта и уровня дефибриногенизации крови (фибриноген в плазме крови - не менее 1 г/л, или увеличение тромбинового времени в 2-4 раза).

Фибринолитические препараты

При инфаркте миокарда 1500000 МЕ в течение 60 минут.

В случае дополнительного применения гепаринотерапии контроль за лечением осуществляется по величине АЧТВ (увеличение показателя в 2-3 раза).

Стрептокиназа выпускается во многих странах мира под различными коммерческими названиями: "стрептаза", "кабикиназа", «авелизин», «целиаза» и др.