Слайд-лекция №30

Средства влияющие на свертывающую систему крови

Механизмы коагуляции крови

- **Тромбогенез.**

- Тромбоциты занимают центральное место во всех тромбоэмболических заболеваниях.

Белый тромб

- Первоначально развивается в артериях, где красные кровяные пластинки приклеиваются к сосудистой стенке. Процесс склейки сопровождается выделением АДФ - мощного индуктора агрегации тромбоцитов. Растущий тромб снижает кровоток. Локальное сужение сосуда запускает процесс образования фибрина и вокруг белого тромба возникает красный.

Красные тромбы

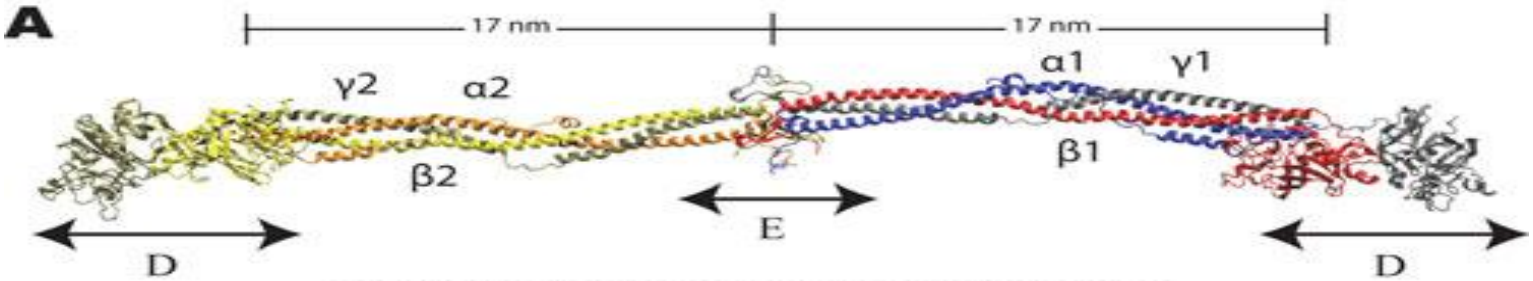
- Развиваются в венах, где давление ниже чем в артериях. Этот процесс чаще всего протекает в клапанном аппарате венозной системы. На первичных тромбах образуются вторичные, которые состоят из нитей фибрина, в которые вплетены эритроциты. Такие тромбы могут отрываться и уноситься с кровотоком в различные места организма, приводя к возникновению эмболий.

Гемостаз

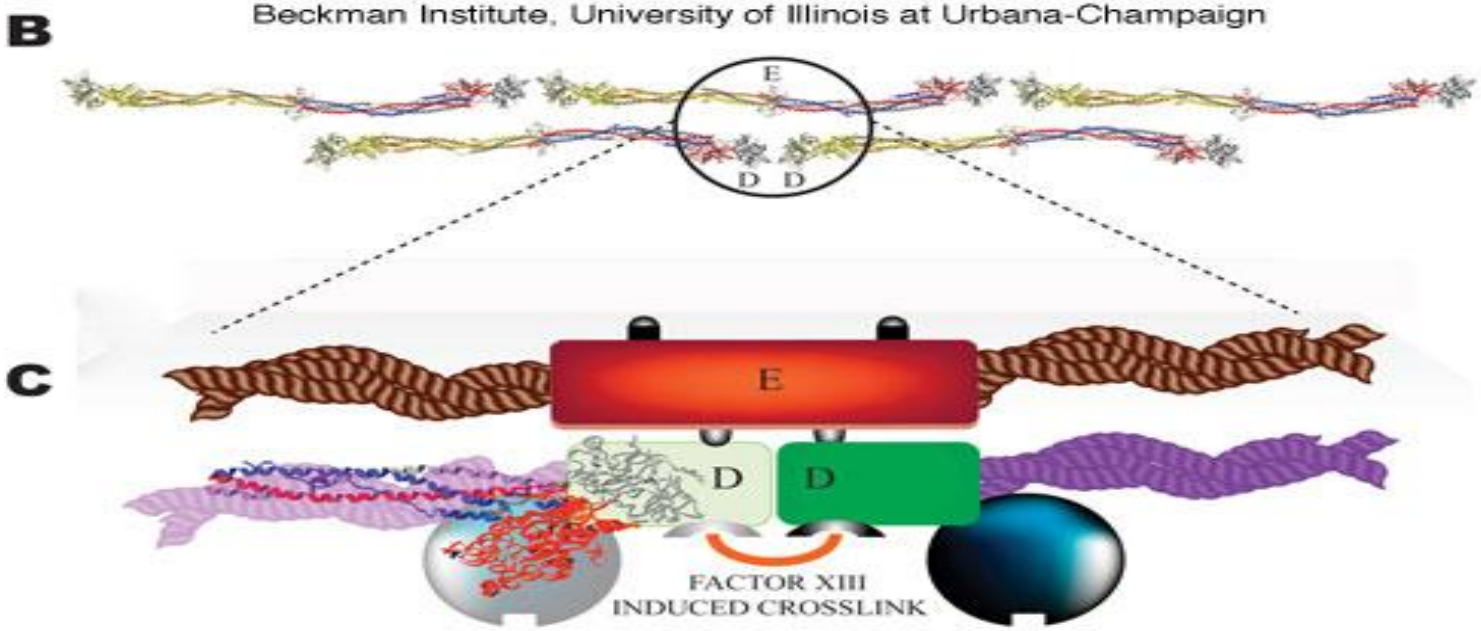
- Гемостаз - это процесс спонтанного прекращения кровотечения из места повреждения. Первичный гемостаз всегда сопряжен с вазоконстрикцией(1-я фаза).
- В течение 2-й фазы гемостаза тромбоциты склеиваются с коллагеном кровеносных сосудов (адгезия тромбоцитов). Затем мембраны тромбоцитов растворяются и они формируют единую желотинообразную массу, которая способствует прекращению кровотечения, однако, для того, чтобы укрепить образовавшийся тромб, он болжен быть насыщент фибриновыми нитями.

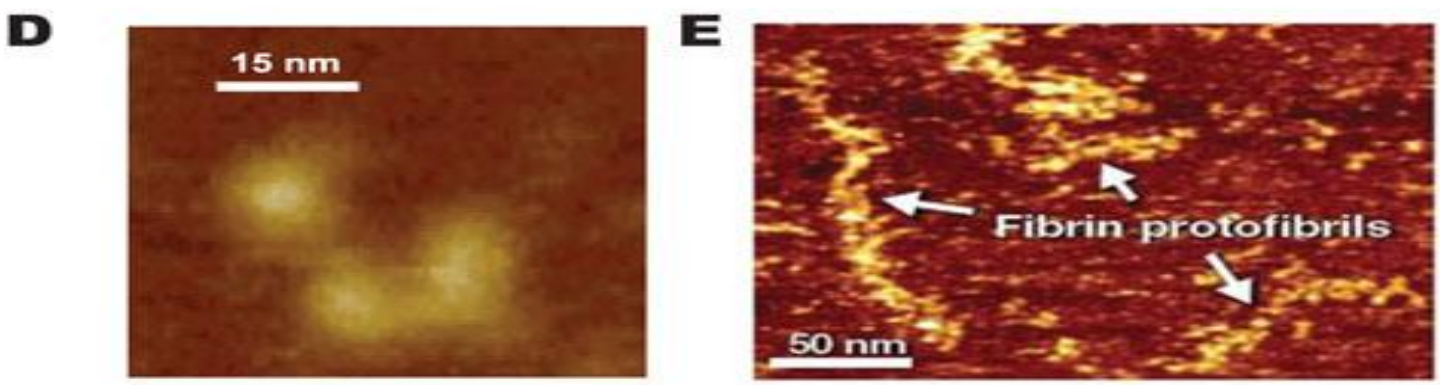
Фибриновые нити

- Процесс образования фибриновых нитей запускается при местном раздражении сосудов и является составной частью процесса коагуляции. Наряду с этим стимулируется выработка тромбина, способствующего выделению АДФ из тромбоцитов а также усиливается синтез простагландинов из арахидонойовй кислоты, содержащейся в мембранах тромбоцитов.



Theoretical and Computational Biophysics Group,
Beckman Institute, University of Illinois at Urbana-Champaign





Тромбоксан А2

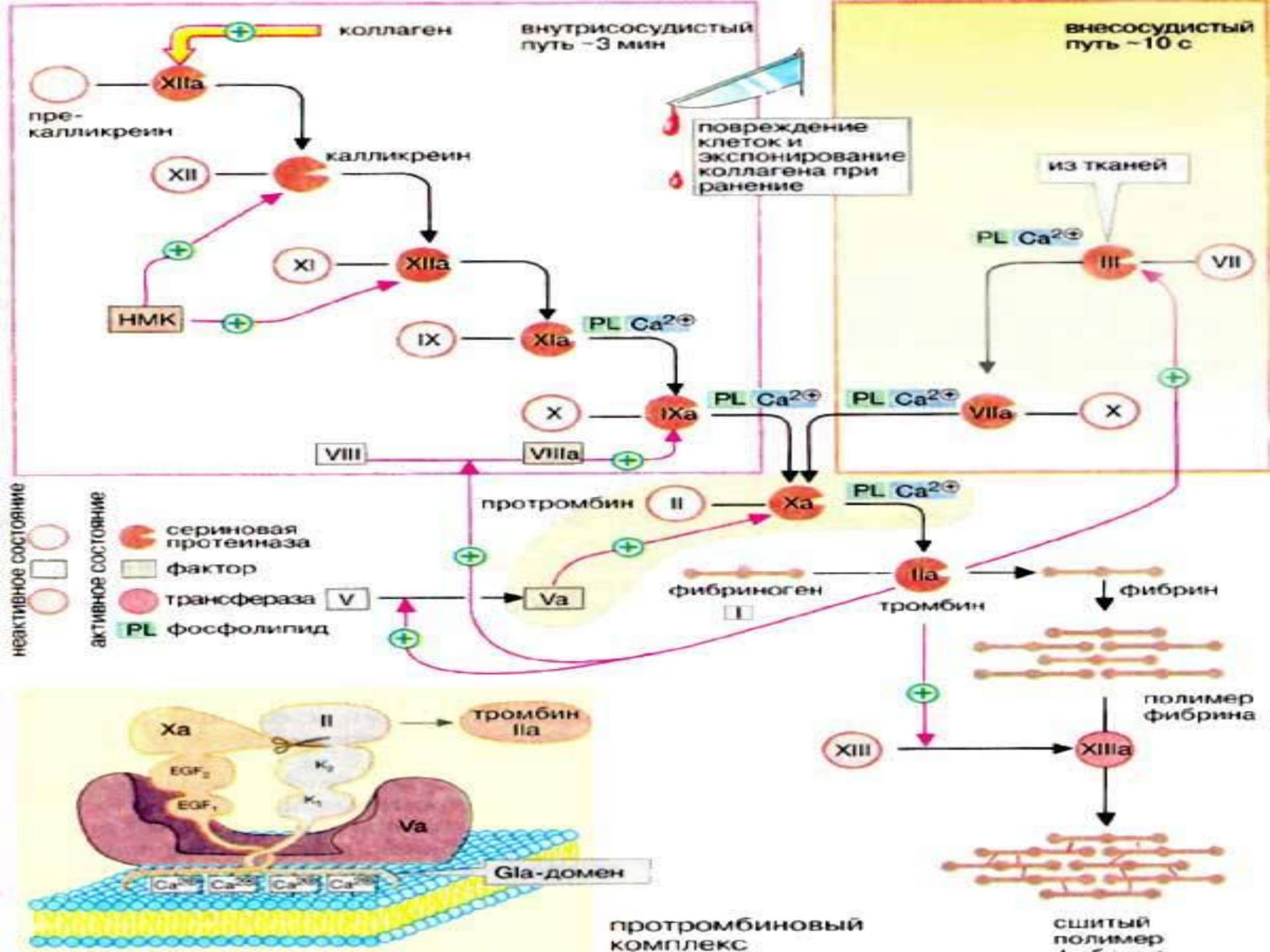
- Тромбоксан А2 синтезируется внутри тромбоцитов и индуцирует тромбогенез.

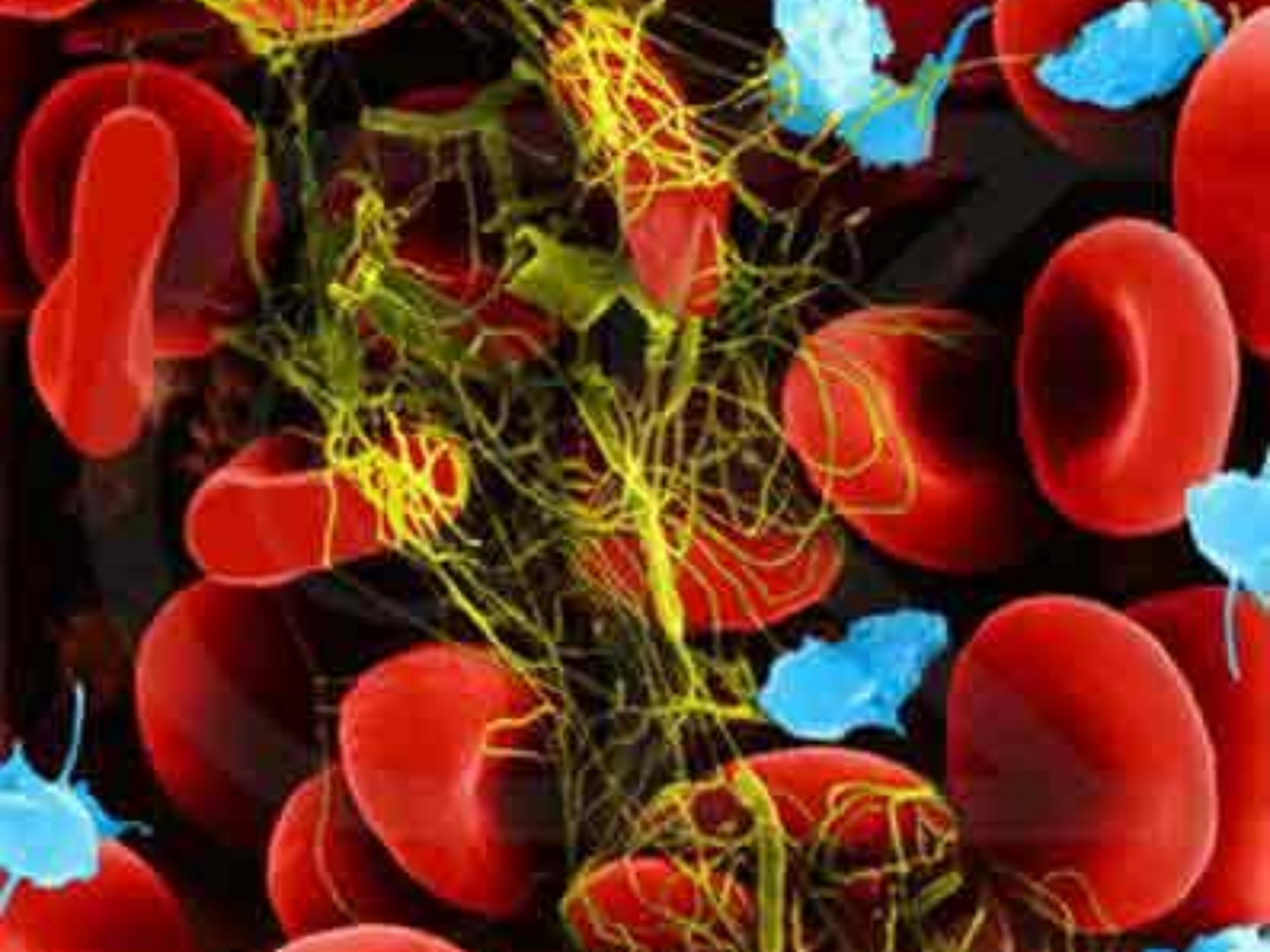
Простациклин

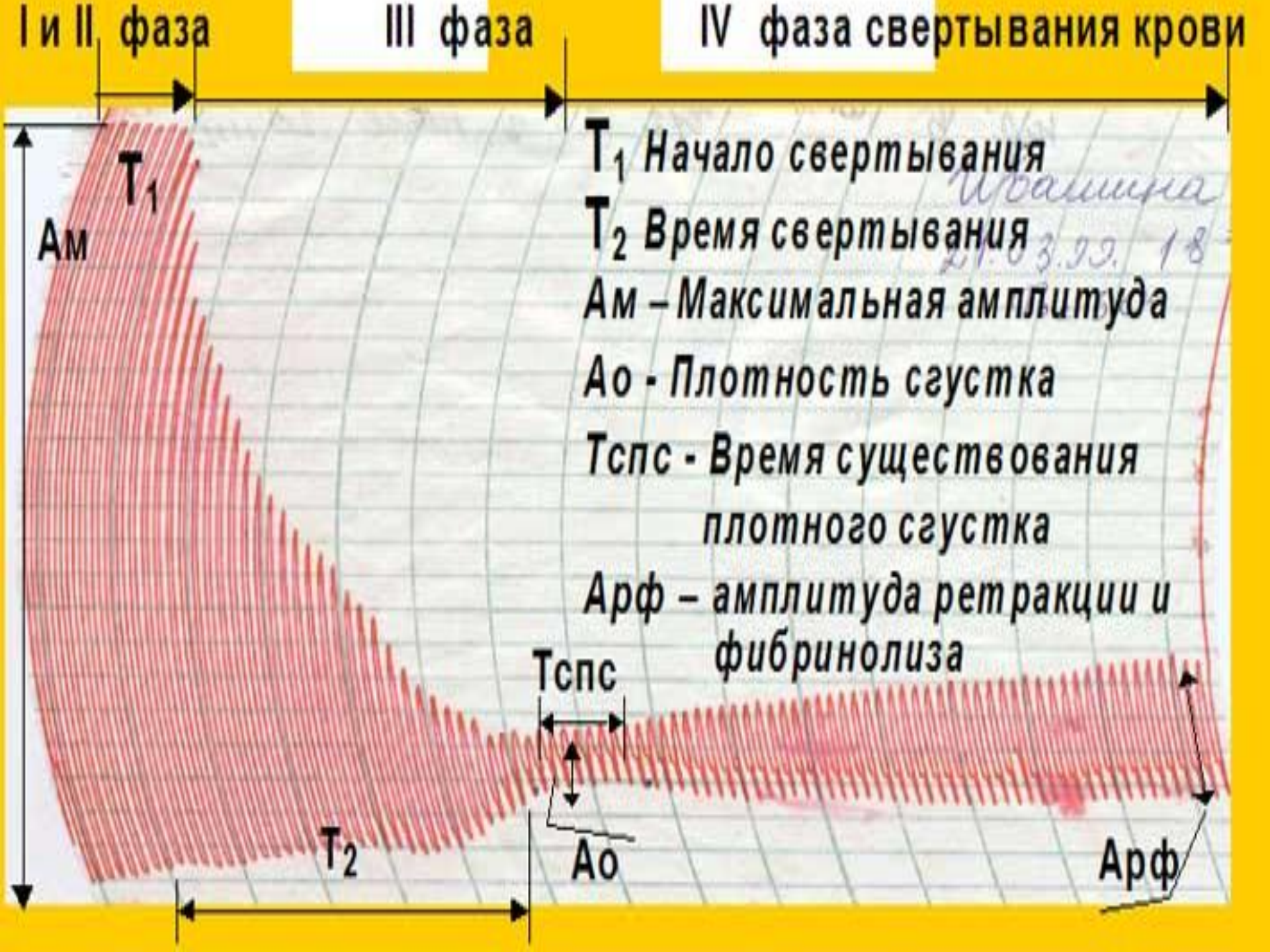
- Простациклин синтезируется внутри сосудистой стенки ее эндотелием и угнетает тромбогенез.

Коагуляция

- Коагуляцией крови называется превращение растворимого фибриногена в нерастворимый фибрин. Известно более пятнадцати белков, присутствующий в кровотоке, которые учавствую.т в сложном каскаде протеолитических реакций.


коллаген
внутрисосудистый путь ~3 мин
внесосудистый путь ~10 с
XIIa
пре-калликреин
калликреин
XII
повреждение клеток и экспонирование коллагена при ранение
из тканей
PL Ca2+
III
VII
XI
XIIa
HMK
IX
XIa
PL Ca2+
X
IXa
PL Ca2+
PL Ca2+
VIIa
X
VIII
VIIIa
протромбин
II
Xa
PL Ca2+
неактивное состояние
активное состояние
сериновая протеиназа
фактор
трансфераза
PL фосфолипид
V
Va
фибриноген
I
IIa
тромбин
фибрин
полимер фибрина
XIII
XIIIa
Xa
II
тромбин IIa
EGF2
K2
EGF1
K1
Va
Gla-домен
протромбиновый комплекс
сшитый полимер




I и II фаза
III фаза
IV фаза свертывания крови
T1 Начало свертывания
T2 Время свертывания
Ам – Максимальная амплитуда
Ао - Плотность сгустка
Тспс - Время существования плотного сгустка
Арф – амплитуда ретракции и фибринолиза
Ам
T1
Тспс
T2
Ао
Арф

Факторы свертывания и их синонимы

I	Фибриноген
I^	Фибрин мономер
II	Фибрин полимер
II^	Протромбин
III	Тканевой тромбопластин
IV	Кальций
V	Роакселерин
VII	Проконвертин
VIII	Антигемофильный глобулин
IX	Кристмас фактор; компонент тромбопластина плазмы
X	Фактор Стюарта-Прувера
XI	Предшественник плазматического тромбопластина

Факторы свертывания и их синонимы

- XII — Фактор Хагемана
- XIII — Фибрин-стабилизирующий фактор
- HMW-K — Кининоген с высоким молекулярным весом
- Pre-K — Прекалликреин, фактор Флетчера
- Ka — Калликреин
- PL — Тромбоцитарный фосфолипид

- На каждои этапе фактор профермент сгустка (т.е. фактор XII) подвергается ограниченному протеолизу и становится активной протеазой (т.е. фактором XIIa). Эта протеаза активирует следующий фактор формирования сгустка (фактор XI), до тех пор пока окончательно не сворми́руется плотный фибриновый сгусток.

Фибриноген

- Фибриноген (фактор I) - растворимый предшественник фибрина, является субстратом фермента тромбина (фактор IIa). Эта протеаза формируется в течение коагуляции посредством активации их профермента тротромбина (фактор II).

Протромбин

- Протромбин связывается с помощью кальция с фосфолипидной (PL) поверхностью тромбоцитов, где фактор X(Xa) в присутствии фактора V превращает его в тромбин крови.

Фактор X

- Фактор X активируется двумя различными путями.
- Внутренняя система обладает всеми факторами необходимыми для коагуляции, содержащиеся в циркулирующей крови.
- Внешняя ситема включает в себя неидентифицированный липопроеин называемый тканевым тромбопластином (фактр III), который высвобождается из поврежденной ткани в кровоток. Тканевой тромбопластин в присутствиии фактора активации VII (VIIa) превращается в фактор X, связывающийся с помощью кальция с поверхностью фосфолипида, в активный фактор X (Xa). Во внешней системе фактор Xa образуется в течение нескольких секунд, поскольку более ранние реакции, занимающие много времени уже завершились.

Регуляция коагуляции и фибринолиза

- Коагуляцию крови и формирование тромба должно быть ограничено минимально возможной областью для достижения локального гемостаза в ответ на кровотечение из травматического повреждения или зоны хирургического вмешательства. Эти процессы регулируются и ограничиваются двумя основными системами:
  - угнетение фибрина
  - фибринолиз.

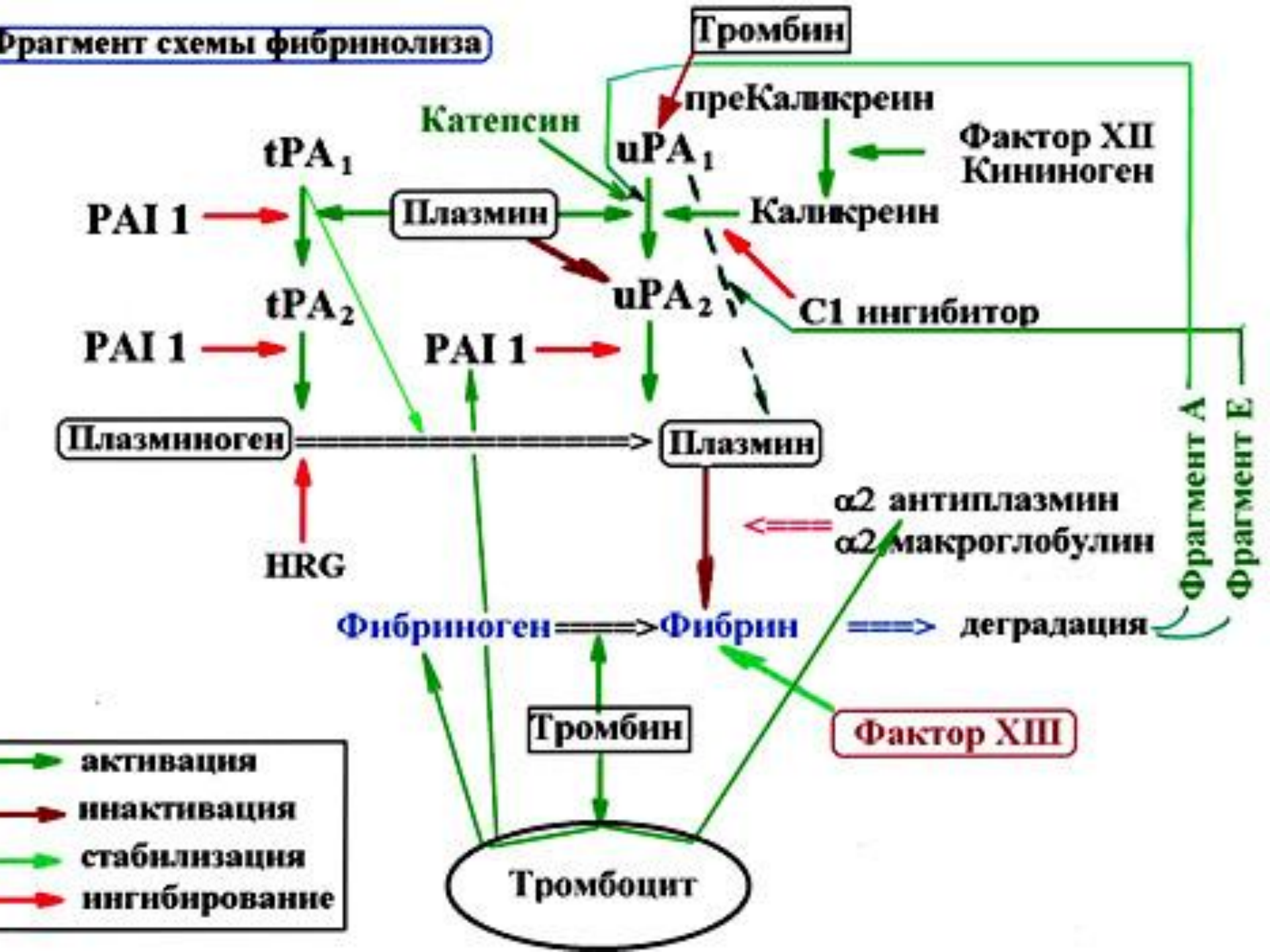
- Плазма содержит ряд ингибиторов протеаз, которые быстро инактивируют белки коагуляции, когда они покидают район поврежденного сосуда. Наиболее важные белки этой системы:
  - альфа1-антитрипсин
  - альфа2-макроглобулин
  - альфа2-антиплазмин
  - антитромбин III

- Когда эта система подавлена, может начаться общее внутрисосудистое свертывание крови. Этот процесс называют диссеминированной внутрисосудистой коагуляцией (ДВК) и он может начаться после массивного повреждения тканей, лизиса клеток злокачественных опухолей, некоторых акушерско-гинекологических манипуляций или бактериального сепсиса.

Фибринолиз.

- Центральное место в этом процессе занимает превращение неактивного плазминогена в протеолитический фермент плазмин. Этот процесс активируется в самом начале свертывания крови фактором XIIa.
- Поврежденные клетки выысвобождают активаторы плазминогена. Плазмин изменяет форму тромбов и ограничивает распространение тромбоза протеолитическим растворением фибрина. Возможность регуляции фибринолитической системы очень важна при проведении лечения. Повышение фибринолиза эффективно препятствует развитию тромбоза.

- Активаторами фибринолитической системы являются:
  - урокиназа
  - стрептокиназа
  - тканевые факторы плазминогена.


Фрагмент схемы фибринолиза
Тромбин
преКаликреин
Катепсин
uPA 1
Фактор XII
Кининоген
tPA 1
PAI 1
Плазмин
Каликреин
uPA 2
C1 ингибитор
tPA 2
PAI 1
PAI 1
Плазминоген
Плазмин
α2 антиплазмин
α2 макроглобулин
HRG
Фрагмент A
Фрагмент E
Фибриноген
Фибрин
деградация
Тромбин
Фактор XIII
Тромбоцит
активация
инактивация
стабилизация
ингибирование

- В свою очередь, обратный процесс - понижение фибринолиза, ~~защищает образовавшиеся сгустки~~ от лизиса и снижает кровотечение при дефицитах процессов гемостаза.
- В клинической практике в настоящее время используют ингибитор фибринолиза - аминокапроновую кислоту. Гепарин и пероральные антикоагуллянты не влияют на механизм фибринолиза.

Классификация

- . **Антикоагуляенты прямого действия:**
  - гепарин
  - гепариноиды

Классификация

n **Антикоагулянты непрямого действия**:

- неодикумарин,
- фепромарон
- синкумар
- фенилин

Гепарин

- **Гепарин представляет собой смесь кислых мукополисахаридов, вырабатываемых в органа тучными клетками.**

- **Его биологическая активность зависит от ингибитора плазматических протеаз антитромбина III, который является кофактором гепарина. Антитромбин ингибитует свертывающий фактор протеаз, образуя с ними эквимоляные стабильные комплексы. В отсутствие гепараина эта реакция протекает очень медленно, сам же гепарин усиливает ее тысячекратно. Высокоактивные молекулы гепарина связываются с антитромбином и вызывают конформационные изменения этого ингибитора. Эти конформационные изменения антитромбина способствуют лучшему взаимодействию его активного центра с протеазами. Гепарин катализирует антитромбин-протеазнуюреакцию, сам при этом не расходуясь. Как только антитромбин-протебазный комплекс сформирован, гепарин отщепляется от него и вступает в новую реакцию.**

Механизм действия

- **Противосвертывающее действие гепарина проявляется путем торможения торможения I, II и III фаз свертывания крови.**
- **Основным эффектом гепарина является выраженный антитромбиновый эффект и в норме он обеспечивает до 70% антитромбиновой функции крови.**
- **Гепарин способствует также адсорбции тромбина на фибрине и превращению тромбина в неактивный метатромбин.**
- **Антитромбопластиновое действие гепарина связано с торможением активности II, VII, IX, X, XI, XII факторов свертывания крови, тем самым нарушается образование активного тромбопластина.**
- **Гепарин препятствует переходу фибриногена в фибрин, вызывает быстрое склеинвание тромбоцитов с последующей тромбоцитопенией.**
- **Эстеро-сульфатные группы придают молекуле гепарина сильный отрицательный заряд, который создает электрически отрицательный заряд в сосудистой стенке и препятствует внутрисосудистому тромбообразованию.**

Фармакодинамика

- **Антикоагулянтное действие**
- **Антиатеросклеротическое действие. Препарат повышает активность липопропионовой липазы - фермента, функция которого заключается в выведении хиломикпронов из плазмы крови, и обуславливает феномен “прсветления плазмы” у больных атеросклерозом. Кроме того, гепарин снижает уровень холестерина и бета-липопротеидов в сыворотке крови, особенно при V типе гиперлипидемии.**
- **Липолитическое действие, выражающееся в растворении холестериновых камней в желчном пузыре.**

- **Противовоспалительное, проивоаллергическое и иммуносупрессивное действие обусловлено его антагонизмом к серотонину, гистамину, снижением активности гиалуронидазы, способностью препарата тормозить реакцию взаимодействия антиген-антитело, уменьшать активность комплемента, подавлять кооперативное взаимодействие Т и В лимфОЦИТОВ.**
- **Антидистрофическое и антигипоксическое действие реализуется за счет повышения процессов окислительного фосфорилирования и улучшения тем самым метаболизма внутри сосудистой стенки, костном мозге и др. тканях.**
- **Потенциирует сахараснижающие эффекты инсулина и др. противодиабетических средств.**
- **Диуретическое и калий-сберегающее действие**
- **Снижает сосудистый тонус и расширяет резистивные сосуда, что приводит к снижению артериальной гипертензии , особенно при склеротической гипертонии.**

Фармакокинетика.

- Концентрация гепарина, превышающая уровень 0.2 Ед\мл, обычно препытствуют развитию легочной эмболии у больных с установленным диагнозом венозного тромбоза

Дозирование.

- Гепарин плохо всасывается при приеме внутрь или под язык. При попадании в общий кровоток гепарин практически не связывается с альбуминами. Период полувыведения колеблеца от 50 минут при назначении низких доз гепарина (2500 - 5000 Ед), до 150 минут при высоких дощзах (свыше 30000 Ед). При внутривенном введении угнетение свертываемости наступает практически сразу и продолжается 4-6 часов. При внутримышечном введении эффект наступает через 15-20 мин и продолжается 6 часов. При подкожном введении действие наступает через 60 мин и продолжается 8-12 часов.

Побочные эффекты.

- **Основное осложненеи прни введении гепарина - кровотечения.**
- **Отеопороз при длительном применииии**
- **гипохолестеринемическое действие**
- **Обратимая тромбоцитопения**
- **Заболевания связанные с геморрагическими осложнениями:**
  - **язвенная болезнь желудка;**
  - **злокачественные опухоли**
  - **активный туберкулез**
- **лекарственная аллергия**

НЕПРЯМЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Производные оксикумарина:

- дикумарин
- неодикумарин
- синкумар
- фепромарон
- нитрофарин
- варфарин

НЕПРЯМЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

- **Производные фенилиндандиона**:
  - фенилин
  - омефин

НЕПРЯМЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

- По способности куммулировать:
  - 1. Быстро метаболизирующиеся
    - неодикумарин
    - синкумар
    - фенилин
  - 2. Медленно метаболизирующие
    - фепромарон
    - дикумарин
    - варфарин
    - маркумар.

НЕПРЯМЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

- **По продолжительности действия**

  - **. Препараты короткого действия:**
  - **неодикумарин (пелентан)**
  - **фенилин**
  - **синкумар**
  - **. Препараты средней продолжительности действия**
  - **омефин**
  - **. Препараты длительного действия**
  - **маркумар**
  - **варфарин**
  - **фепромарон**
  - **дикумарин**

Механизм действия

- **Кумариновые антикоагуляеты блокируют гамма-карбоксилирование ряда глютаминовых остатков протромбина и факторов VII, IX, X. Блокада этого процесса приводик к формированию неполноценных молекул, которые биологически неактивны при коагуляции. Карбоксилирование белков физиологически сопряжено с окислительной инактивацией витамина К. Антикоагулирующий эффект возникает в результате сохраняющегося равновесия между частичным угнетением синтеза и постоянным распадом 4-х витамин-К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X). Гиполтромбинемическиеский эффект зависит от скорости их дегенерации в системе кровообращения. Периоды полувыведения этих факторов следующие: для факторов VII, IX, X, II по возрастанию - 6, 24, 40 и 60 часов, соответственно.**
- **Между достижением максимальных концентраций непрямых антикоагулянтов в плазме крови и развитием их максимального гипопротромбинемического эффекта обычно проходит от 1 до 3 дней. Различия в действии различных непрямых антикоагулянтов заключаются в основном в различной длительности их периодов полувыведения.**

Фармакодинамика.

- **Кроме антикоагулянтного действия антикоагулянты непрямого типа могут:**
  - **расслаблять гладкую мускулатуру сосудов;**
  - **оказывать желчегонный эффект;**
  - **снижать активность ферментов поджелудочной железы;**
  - **тормозят процессы окислительного фосфорилирования; (повышают содержание трансаминаз);**
  - **снижают иммунореактивность организма;**
  - **снижают резистентность капилляров;**
  - **уменьшают агрегацию тромбоцитов;**
  - **проявляют анальгетическое и седативное действия.**

Фармакокинетика.

- Кумариновые антикоагулянты хорошо и почти полностью всасываются в ЖКТ. Терапевтический эффект начинает проявляться через 2-3 часа и достигает максимальных значений через 12-30 часов после приема. Выделяются в основном с мочей. Длительность действия препаратов составляет от 2 до 10 суток.

Побочные эффекты.

- 1.Кумариновые антикоагулянты проникают через плацентарный барьер, поэтому не применяются у беременных.
- 2.Геморрагические эффекты.
- 3.По частоте возникновения располагаются в следующем порядке:
  - гематурия
  - ингиворагии
  - петехии
  - гематомы от небольших травм
  - мелена
  - метрорагии
  - гемартрозы
  - энцефалорагии
  - апоплексия надпочечников
- 4.Внезапная отмена антикоагулянта, особенно с относительно низкой кумуляцией и быстрым выведением может привести к рикошетному тромбозу.
- 5.Аллергические реакции.
- 6.Диффузное облысение

ФИБРИНОЛИТИКИ

- Тромболитики, или фибринолитики - лекарственные средства разрушающие тромбы.

Классификация

- **1. Фибринолитики с прямым механизмом действия (которые действуют как in vivo, так и in vitro.**
- **а) Протеазы (фибринолизин, трипсин, химотрипсин).**
- **б) Лекарственные средства, активирующие процесс превращения плазминогена в плазмин (стрептокиназа, стрептодеказа, урокиназа).**
- **2 Фибринолитикки с непрямым механизмом действия, которые действиуют только in vivo (никотновая кислота, компламин). Механизм их действия связан с воздействием на сосудистую стенку или ткани, что способствует опосредованному выделению активатора плазминогена..**

ИНГИБИТОРЫ ФИБРИНОЛИЗА

1) лекарственные вещества, тормозящие активацию профибринолиза

аминокапроновая кислота,

амбен

2) лекарственные средства, тормозящие активность протеаз:

трасилол

контрикал

гордокс

Механизм фибринолиза

- **Механизм активации фибринолиза в организме можно представть следующим образом: при формировании фибриновых отложений на стенке сосуда в клетки эндотелия поступает сигнал, вызывающий высвобождение тканевого активатора плазминогена. Образуется комплекс фибрин - тканевой активатор плазминогена. Плазминоген, циркулирующий в крови фиксируется на образовавшемся комплексе. В результате разрыва пептьидной цепи образуется активнй плазмин, растворяющий фибрин тромба. Избыток активного плазмина инактивируется в кровеносном русле 2-антиплазмином, а избыток активатора плазминогена - печенью. Однако, активный плазмин лишен избирательности и может разрушать не только молекулы фибрина, но и молекулы фибриногена и др. факторов свертывания крови. Таким образом, плазмин наряду с разрушеним тромба способен вызвать распад белков, участвующих в физиологической реакции свертывания крови и вызвать кровотечение.**

Альтернативы фибринолиза

- **Цель тромболитическолй терапии заключается в востановлении кровотока по тромбированному руслу. Фибринолитические средства вызывают генерализованный лизис при внутривенном введении, поэтому они обеспечивают не только защиту от развития аозможного гемостаза, но и растворяют уже имеющиеся тромбы. С другой стороны, при этом также повышается риск развития кровотечений. Для устранения возможных побочных эффектов существует два современных подхода:**
  - **внутриартериальное (внутрикоронарное) введение;**
  - **использование тканевых активаторов плазминогена (т.е. без воздействия на системный фибринолиз или разрушение фибриногена.**

Фибринолизин

- Фибринолизин получают из III фракции плацентарной сыворотки крови, которую после извлечения из нее гамма-глобулина обрабатывают небольшими дозами трипсина. Фибринолизин по своей структуре является глобулином, его молекулярный вес колеблеца от 7500 до 12000 дальтон. Молекула фибринолизина состоит из двух аминокислотных цепочек.

Фармакодинамика.

В общепринятых дозах (40000 - 20000 ЕД) фибринолизин оказывает наружный лизис тромба в первые часы после его образования. Расчеты показывают, что для создания избытка фибринолизина необходимы дозы, в 1.5 раз превышающие общепринятые суточные. Назначение фибринолизина в таких дозах не применяется, так как приводит к резкому увеличению частоты геморрагических побочных эффектов.

Побочные эффекты.

- Геморрагические эффекты связаны в основном с его совместным введением с гепарином и устраняются введением протамин-сульфата. Изредка приходится добавлять 100 - 200 мг 5% раствора аминокапроновой кислоты, а в особо тяжелых случаях свежеконсервированной крови.
- Кроме того могут быть:
  - боли за грудиной
  - гиперемия лица
  - падение АД
  - повышение температуры до 40 градусо С (пирогенная реакция)
  - флебиты

Стрептокиназа

- **Стрептокиназа является белком, синтезируемым стрептококками. Этот ферментный комплекс катализирует процес превращения плазминогена в активный плазмин.**

Фибриногенолитический эффект стрептокиназы наблюдается в течение 36 часов после введения и способствует снижению вязкости крови. Длительное введение стрептокиназы вызывает разрушение микротромбов и развитие кровоточивости.

Стрептодеказа.

- Фибринолитический препарат пролонгированного действия. Препарат мобилизирован на водорастворимой матрице, которая защищает стрептазу от естественных ингибиторов.
- Приоднократном внутривенном введении высокая фибринолитическая яктивность и эффективная терапевтическая концентрация сохраняются в течение 48-72 часов. Постепенное высвобождение фермента позволяет сочетать его с гепараином или фибринолотиком другой группы.

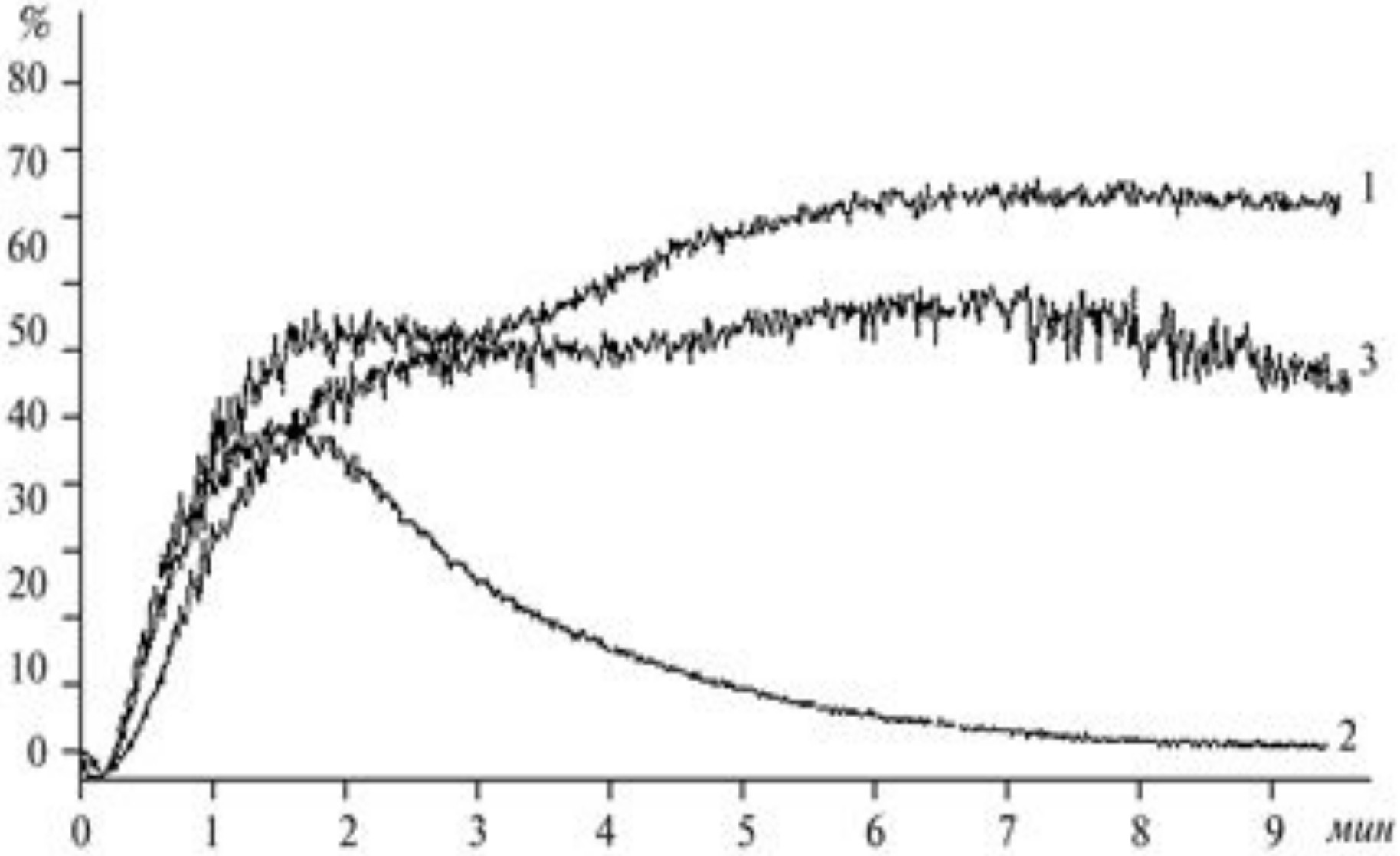
Урокиназа

- Урокиназа - фермент, синтезируемый в почках человека, непосредственно превращает плазминоген в активный плазмин.
- Урокиназа - препарат физиологического активатора фибринолиза. В организме урокиназа вырабатывается в эпителии почечных канальцев. В отличие от стрептокиназы урокиназа является прямым активатором плазминогена и не обладает антигенными свойствами, не вызывает сенсибилизации. При ее применении нет необходимости определять индивидуальную чувствительность к препарату , урокиназа может быть назначена повторными курсами. Действие урокиназы направлено главным образом на лизис фибрина.

Побочные эффекты.

- При успешном тромболизисе, как правило развивается резорбтивная лихорадка, связанная с посткплением в кровоток продуктов распада тромбов. Помимо пирогенной реакции возможны:
- аллергические реакции;
- кровоизлияния
- спонтанные кровотечения и т.д.

Агрегация тромбоцитов



Антиагреганты

- **1. Ингибиторы арахидонового метаболизма тромбоцитов:**
- **а) ингибиторы циклооксигеназы - НПВС:**
  - **ацетилсалициловая к-та**
  - **бутадион**
  - **индометацин**
  - **напроксен**
  - **бруфен**
- **б) ингибиторы фосфолипазы:**
  - **гидрокортизон**
  - **метиприд,**
  - **папаверин**
  - **акрихин**
- **в) селективные ингибиторы тромбоксансинтетазы:**
  - **имидазол**
  - **левамизол**

Антиагреганты

- **2. Средства повышающие концентрацию цАМФ:**

- **а) активаторы аденилатциклазы:**
  - **простоциклин (ПГ I2), ПГ D2, ПГЕ2.**
- **б) ингибиторы фосфодиестеразы:**
  - **дипиридамол,**
  - **курантил**

- **3. Ингибиторы синтеза и активности тромбина: поизводные кумаринового ряда**

Антиагреганты

- **4. Препараты с недостаточно изученным механизмом антиагрегационного действия:**

- **а) стимуляторы синтеза простациклина:**
  - **трентал,**
  - **производные никотиновой кислоты.**
- **б) антагонисты кальция:**
  - **нифедипин,**
  - **дилтиазем**
- **в) ингибиторы высвобождения тромбоцитарных компонентов%**
  - **пирацетам**
- **г) антибиотики пенициллинового ряда**
- **д) антигистаминные и антисеротонинергические средства (лидофлазин)**
- **е) трициклические антидепрессанты:**
  - **имипрамин**
  - **амитриптилин**
- **ж) нитропруссид натрия**

Механизмы действия

- **Функции тромбоцитов регулируются тремя видами веществ.**

- **Первая группа:**
  - **катехоламины**
  - **коллаген**
  - **тромбин**
  - **простациклиин (синтезируются в других органах организма)**

Механизмы действия

- **Вторая группа**
  - **АДФ**
  - **простагландины D, E**
  - **серотонин (синтезируются внутри самих тромбоцитов)**

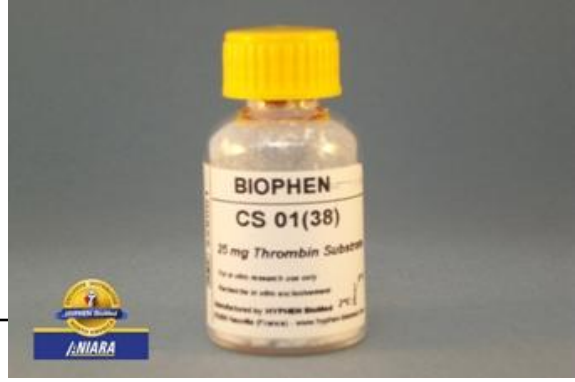
Механизмы действия

- **Третья группа**
  - **эндопероксиды простагландинов**
  - **Тромбоксан А2**
  - **цАМФ, цГМФ**
  - **ионы кальция (синтезируются внутри тромбоцитов и действуют там же).**

Ацетилсалициловая кислота

- **1) Необратимо ингибирует активность циклооксигеназы тромбоцитов и тем самым тормозит агрегацию и склеивание тромбоцитов (нарушается процесс выделения эндогенной АДФ, которая в условиях патологии являетсЯ катализатором процесса агрегации тромбоцитов).**
- **2) Тормозит синтез тромбоксана А2 (в условиях патологии также является катализатором адгезии тромбоцитов).**
- **3) Препятствует высвобождению ионов кальция и тромбоцитарных факторов (которые стимулируют процессы склеивания тромбоцитов).**
- **4) Тормозит высвобождение серотонина и брадикинина (факторы способствующие агрегации тромбоцитов).**

ЛЯНТЫ



- **1) Прямые коагулянты:**
  - тромбин
  - фибриноген
  - **2) Непрямые коагулянты:**
  - витамин К
  - **3) Антагонисты гепарина:**
  - протамина сульфат
  - **4) Ингибиторы фибринолиза:**
  - кислота аминокапроновая
  - амбен

Прямые коагулянты
Тромбин

- Тромбин является протеолитическим ферментом, который получают из донорской крови.
- Механизм связан с отщеплением боковых пептидных цепочек от фибриногена и превращение его в мономер а затем в полимер фибрин.

Фибриноген

- Также как и тромбин получают из донорской крови.
- Механизм связан с превращением в фибрин под влиянием тромбина. Ипосльзуют местно в виде пленок или внутривенно

Непрямые антикоагулянты Витамин К

- **При дефиците витамина К развиваются геморрагические явления. Витамин К влияет на биологическую активность протромбина и факторов VII, IX и X. Витамин К обнаруживается в пищевых продуктах в двух формах К1 и К2.**
- **Фармакокинентика. Для всасывания К1 и К2 из ЖКТ требуются желчные кислоты. Викасол - синтетический аналог витамина К - водорастворим. Эффект витамина К и викасола обнаруживается в организме в течение 3-5 дней после однократного приема.**
- **Побочные эффекты. При передозировках гипервитаминоз витамина К проявляется в гипертромбинемии.**

Антагонисты гепарина

- Протамина сульфат. Механизм связан с образованием комплексов с гепарином. Для нейтрализации 10000 ЕД гепарина требуется 4-5 мл 1% раствора протамина сульфата.

Ингибиторы фибринолиза Кислота аминокапроновая

- **Фармакодинамика.** **Аминокапроновая кислота (по своей химической структуре сходна с аминокислотой лизином) является синтетическим ингибитором. Она конкурентно угнетает лизин и препятствует его взаимодействию с профибринолизином. Угнетает эффекты высвободившегося фибринолизина. Повышает адгезию тромбоцитов, а также является ингибитором кининов.**
- **Фармакокинетика.** **При приеме внутрь она быстро всасывается в ЖКТ, максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2-3 часа. После внутривенного введения за 12 часов выводится 80%.**
- **Побочные эффекты.** **Головокружение, тошнота, ортостатическая гипотензия. После бастрого внутривенного введения: гипотензия, брадикардия, экстрасистолия.**

Амбен

- **Фармакодинамика. Гемостатический эффект препарата определяется тормозным влиянием на активацию плазминогена, вследствие чего угнетается образование плазмина.**
- **Фармакокинетика. Хорошо всасывается их ЖКТ. Обнаруживается в крови через 8 часов (после приема внутрь) и 4 часа (после внутривенного введения). После внутривенного введения эффект наступает быстро, но продолжается 3 часа. Выводится из организма почками.**
- **Побочные эффекты сходны с таковыми у аминокапроновой кислоты**