

**АО «Медицинский Университет Астана»
Кафедра интернатуры внутренних болезней**

СРС

Тема: Дезагреганты

Подготовила: Курмангалиева У.,
785ВБ

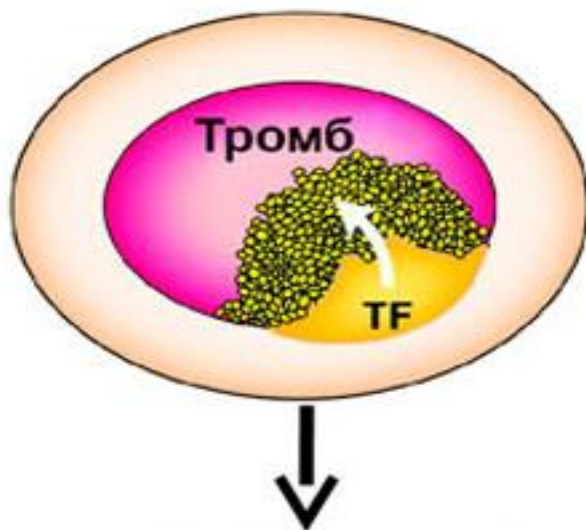
Астана 2017

- **группа фармакологических препаратов, ингибирующих тромбообразование** путем торможения агрегации тромбоцитов и подавления их адгезии к внутренней поверхности кровеносных сосудов.
-

- Имеется разница между антиагрегантами и антикоагулянтами.
 - Антиагреганты – это лекарственные средства, которые препятствуют агрегации (слипанию) клеток и предупреждают образование тромбов. Они даются людям, у которых имеется высокий риск образования кровяных сгустков. Антиагреганты имеют более мягкое действие.
 - Антикоагулянты – это препараты, которые мешают коагуляции. Чтобы уменьшить развитие инфаркта или инсульта назначаются антикоагулянты. Это тяжелая артиллерия для борьбы с тромбозом.
-

Повреждение эндотелия и активация тромбоцитов

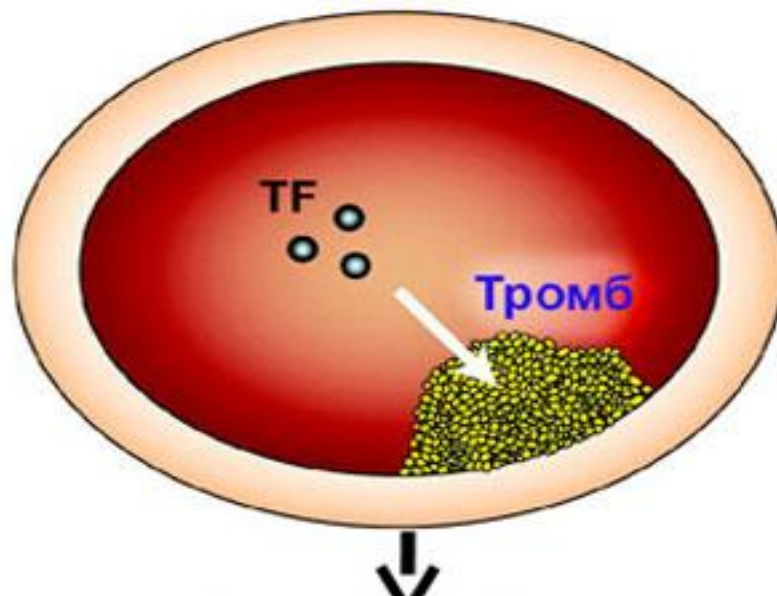
Артерии



Дезагреганты

Активация коагуляции, венозный застой и повреждение эндотелия

Вены



Антикоагулянты

- Под воздействием антиагрегантов эластичность мембран эритроцитов снижается, они деформируются и легко проходят через капилляры. Текучесть крови улучшается, риск развития осложнений уменьшается. **Антиагреганты максимально эффективны на начальных стадиях свертывания крови,** когда происходит агрегация тромбоцитов и формирование первичного тромба.
-

- **1. Дезагреганты (антитромбоцитарные)**
- 1.1. Ингибиторы эйкозаноидного каскада
- 1. Неселективные ингибиторы циклооксигеназы (**Аспирин**);
- 2. Селективные ингибиторы тромбоксансинтетазы (Трифузал (600 мг/сут); Сульфинпиразон (Антуран)-600 мг./сут.; Индометацин-75 мг./сут.; Напроксен).
- 1.2. Стимуляторы синтеза Простаглицина (производные Пирозолина; **Трентал**; Кальцитонин; Ангиотензин-2; дериваты Кумарина и Никотиновой кислоты).
- 1.3. Простаноиды (Синтетические Простаглицины Е-2,Д-2; Простаглицин (в дозе 2,5-20 мкг/кг /мин.); **Вазопростан** (Алпростадил)).
- 1.4. Ингибиторы высвобождения тромбоцитарных компонентов (Пирацетам 750-1000 мг/сут. до 10 гр./сут.; Сулоктидил (Сулоктон) 600 мг./сут.).
- 1.5. Блокаторы АДФ-рецепторов (АДФ-ингибиторы,ингибиторы активации гликопротеиновых комплексов; блокаторы образования фибриновых мостиков) **Тиклид,Клопидогрел**).
- 1.6. Ингибиторы фосфодиэстеразы (цАМФ-модуляторы) (Дипиридомол,Трентал)
- 1.7. Антагонисты (блокаторы) гликопротеиновых β_2 / α -рецепторов:
- 1. Для в/в введения :
- 1. естественные (природные) необратимого действия – Абциксимаб(РеоПро)-0,2% раствор для инъекций во флаконах по 5 и 20 мл..
- 2. синтетические пептиды и их аналоги - Ламифибан, Тирофибан, Интегрилин (Эптифибатид).
- 1. Для перорального применения - Ксемилофибан; Лефрадафибан; Сибрафибан; Орбофибан; Фрадафибан.
- 1.8. Полиненасыщенные жирные кислоты класса Омега (3;6).
- 1.9. Моноклональные антитела против фактора Виллибрандта (8 ф.с.) торможение адгезии.
- ~~1.10. Антагонисты Кальция.~~

• Показания

- Показания к проведению антиагрегантной терапии:
 - Ишемические нарушения,
 - Склонность к тромбообразованию,
 - Атеросклероз,
 - Нестабильная стенокардия,
 - ИБС,
 - Гипертоническая болезнь,
 - Облитерирующий эндартериит,
 - Плацентарная недостаточность,
 - Тромбоз периферических артерий,
 - Церебральная ишемия и дисциркуляторная энцефалопатия,
 - Состояние после гемотрансфузии и шунтирования сосудов.
-

- **Противопоказания**

- Антиагреганты противопоказаны женщинам во время беременности и в лактационном периоде; лицам, не достигшим 18 лет; а также страдающим следующими заболеваниями:
 - Эрозивно-язвенное поражение ЖКТ,
 - Дисфункция печени и почек,
 - Гематурия,
 - Сердечная патология,
 - Активное кровотечение,
 - Бронхоспазм,
 - «Аспириновая триада»,
 - Тромбоцитопения,
 - С- и К-витаминная недостаточность,
 - Острая аневризма сердца,
 - Анемия.
-

• Побочные эффекты

- К побочным эффектам антиагрегантов относятся: Различные проявления аллергии;
 - Общие признаки интоксикации;
 - Геморрагические осложнения — кровотечения и кровоизлияния, васкулиты, гипотензия;
 - Диспептические расстройства;
 - Болевой синдром — кардиалгия, миалгия, артралгия;
 - Сердечная недостаточность — аритмия, боль в сердце, одышка;
 - Печеночно-почечная дисфункция — дизурия, гематурия, гепатоспленомегалия;
 - Психопатология — эмоциональная неустойчивость, нарушения сна, парестезии, тремор.
-

- **Фармакодинамика**
- В основе механизма антиагрегационного действия АСК лежит необратимое ингибирование ЦОГ-1, в результате чего блокируется синтез тромбоксана А₂ и подавляется агрегация тромбоцитов. Антиагрегационный эффект наиболее выражен в тромбоцитах, т.к. они не способны повторно синтезировать ЦОГ. Считается, что АСК имеет и другие механизмы подавления агрегации тромбоцитов, что расширяет область ее применения при различных сосудистых заболеваниях.
- АСК оказывает также противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие.



- **Показания препарата Аспирин® Кардио**

- первичная профилактика острого инфаркта миокарда при наличии факторов риска (например сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, курение, пожилой возраст) и повторного инфаркта миокарда;
- нестабильная стенокардия (включая подозрение на развитие острого инфаркта миокарда) и стабильная стенокардия;
- профилактика инсульта (в т.ч. у пациентов с преходящим нарушением мозгового кровообращения);
- профилактика преходящего нарушения мозгового кровообращения;
- профилактика тромбоза эмболии после операций и инвазивных вмешательств на сосудах (например аортокоронарное шунтирование, эндартерэктомия сонных артерий, артериовенозное шунтирование, ангиопластика и стентирование коронарных артерий, ангиопластика сонных артерий);
- профилактика тромбоза глубоких вен и тромбоза эмболии легочной артерии и ее ветвей (в т.ч. при длительной иммобилизации в результате обширного хирургического вмешательства).

- **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к АСК, вспомогательным веществам препарата и другим НПВС;
 - бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и НПВС, аспириновая триада (сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости АСК);
 - эрозивно-язвенные поражения ЖКТ (в стадии обострения), желудочно-кишечное кровотечение;
 - геморрагический диатез;
 - сочетанное применение с метотрексатом в дозе 15 мг в неделю и более;
 - беременность (I и III триместр);
 - период грудного вскармливания;
 - детский и подростковый возраст (до 18 лет);
 - выраженная почечная недостаточность (С1 креатинина <30 мл/мин);
 - выраженная печеночная недостаточность (класс В и выше по шкале Чайлд-Пью);
 - хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по классификации NYHA.
-

- **Способ применения и дозы**

- *Внутрь*, перед едой, запивая большим количеством жидкости. Аспирин® Кардио предназначен для длительного применения. Таблетки следует принимать 1 раз в сутки. Длительность терапии определяется лечащим врачом.
- *Первичная профилактика острого инфаркта миокарда при наличии факторов риска* — 100 мг/сут или 300 мг через день.
- *Профилактика повторного инфаркта, стабильная и нестабильная стенокардия* — 100–300 мг/сут.
- *Нестабильная стенокардия (при подозрении на развитие острого инфаркта миокарда)* — начальная доза — 100–300 мг (первую таблетку необходимо разжевать для более быстрого всасывания) должна быть принята пациентом как можно скорее после того, как возникло подозрение на развитие острого инфаркта миокарда. В последующие 30 дней после развития инфаркта миокарда должна поддерживаться доза 200–300 мг/сут. Через 30 дней следует назначить соответствующую терапию для профилактики повторного инфаркта миокарда.
- *Профилактика инсульта и преходящего нарушения мозгового кровообращения* — 100–300 мг/сут.
- *Профилактика тромбоэмболии после операций и инвазивных вмешательств на сосудах* — 100–300 мг/сут.
- *Профилактика тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и ее ветвей* — 100–200 мг/сут или 300 мг через день.
- *Действия при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата*
- Необходимо принять пропущенную таблетку сразу, как только пациент вспомнит об этом, Во избежание удвоения дозы не принимать пропущенную таблетку, если приближается время приема следующей.
- *Особенности действия препарата при первом приеме и при его отмене.* Особенностей действия препарата при первом приеме и при его отмене не наблюдалось.

- Клопидогрел - ингибитор агрегации тромбоцитов, антиагрегант. Препятствует агрегации тромбоцитов посредством ингибирования связывания аденозиндифосфата (АДФ) с рецепторами, расположенными на поверхности тромбоцитов (**Агрегаль; Зилт; Клопидогрел; Клопидогрела гидросульфат; Клопидогрель; Лопирел; Плавикс.**)
- При продолжительном применении Клопидогреля в дозе 75 мг в сутки заметное торможение агрегации тромбоцитов происходит уже в 1-й день лечения; статистически значимое и зависящее от дозы торможение агрегации тромбоцитов наблюдается уже через 2 ч после приема внутрь разовой дозы Клопидогреля. Антиагрегационное действие стабилизируется через 3-7 недель от начала терапии. При продолжительном применении Клопидогреля в терапевтической дозе средний уровень торможения агрегации тромбоцитов составляет 40–60%. После прекращения лечения влияние Клопидогреля на агрегацию и продолжительность кровотечения исчезает, как правило, через 7 дней (время обновления тромбоцитов).



- **Показания:**
профилактика ишемических нарушений у больных атеросклерозом (инфаркта миокарда, инсульта, тромбоза периферических артерий, внезапной сосудистой смерти) в т.ч. при перенесенном ишемическом инсульте (от 7 дней до 6 месяцев), инфаркте миокарда (от нескольких дней до 35 дней после инфаркта), на фоне диагностированных заболеваний периферических артерий; острый коронарный синдром (ОКС) без подъема сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), в комбинации с ацетилсалициловой кислотой.
 - **Способ применения и дозы:**
Клопидогрель принимают внутрь по 75 мг в сутки, вне зависимости от приема пищи. Лечение Клопидогрелем следует начинать в сроки от нескольких дней до 35 дней у больных после инфаркта миокарда и от 7 дней до 6 месяцев у больных после ишемического инсульта. У больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST лечение Клопидогрелем должно быть начато однократной дозой 300 мг, а затем продолжено дозой 75 мг в сутки в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в дозе 75-325 мг в сутки. Коррекции дозы Клопидогреля у пациентов пожилого возраста и пациентов с почечной недостаточностью не требуется. Продолжительность лечения Клопидогрелем не установлена, но используются схемы лечения до 12 месяцев. Максимальный эффект отмечают через 3 месяца приема препарата.
 - **Противопоказания:**
гиперчувствительность к Клопидогрелю или другим компонентам препарата;
состояния с повышенным риском кровотечения, острое кровотечение или геморрагический синдром (пептическая язва, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, внутричерепное кровоизлияние, неспецифический язвенный колит, туберкулез, опухоли легких, гиперфибринолиз и др.);
выраженные нарушения функции печени (тяжелая печеночная недостаточность);
беременность, период лактации, неонатальный период;
возраст до 18 лет (безопасность и эффективность применения не определены).
Клопидогрель применяют с осторожностью:
умеренная печеночная и/или почечная недостаточность;
травмы;
предоперационное состояние.
-

- **Способ применения и дозы**
- *Внутрь.*
- Препарат Брилинта® можно принимать вне зависимости от приема пищи.
- Применение препарата Брилинта® следует начинать с однократной нагрузочной дозы 180 мг (2 табл. по 90 мг) и затем продолжать прием по 90 мг 2 раза в сутки.
- Пациенты, принимающие препарат Брилинта®, должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту от 75 до 150 мг при постоянном приеме (см. «Фармакодинамика»), если отсутствуют специфические противопоказания.
- Следует избегать перерывов в терапии. Пациент, пропустивший прием препарата Брилинта®, должен принять только 1 табл. 90 мг (следующая доза) в намеченное время.



- **Показания:**

- Брилинта[®], применяемая одновременно с ацетилсалициловой кислотой, показана для профилактики атеротромботических событий у пациентов с острым коронарным синдромом (нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST или инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI), включая больных, получавших лекарственную терапию, и пациентов, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству или аортокоронарному шунтированию).

- **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к тикагрелору или любому из компонентов препарата;
 - активное патологическое кровотечение;
 - внутричерепное кровоизлияние в анамнезе;
 - умеренная или тяжелая печеночная недостаточность;
 - совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами СYP3A4 (например кетоконазол, кларитромицин, нефазодон, ритонавир и атазанавир);
 - детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения у данной группы пациентов).
-

- **Фармакодинамика**

- Обладает **сосудорасширяющим** действием (преимущественно коронарные сосуды), тормозит склеивание **тромбоцитов**, улучшает микроциркуляцию, увеличивает скорость кровотока и оказывает **ангиопротекторное** действие. Способствует развитию коллатерального кровообращения в сосудах сердца.
- Нормализует венозный отток, в связи с чем снижается риск возникновения тромбоза в послеоперационном периоде. Снижает тонус сосудов мозга, поэтому применяется при транзиторных ишемических атаках. Улучшает плацентарное кровообращение, что устраняет гипоксию плода.
- Механизм действия Дипиридамола заключается в усилении активности **аденозина** и снижении захвата его тканями. Аденозин влияет на мускулатуру сосудов и блокирует высвобождение **нораэпинефрина**, который вызывает сужение сосудов, повышение **АД** и ОПСС.
- Блокируя фосфодиэстеразу, уменьшает освобождение активаторов агрегации из тромбоцитов, что препятствует их склеиванию. Снижение адгезивности тромбоцитов делает невозможным образование тромбов в сосудах. Как дезагрегант используется в комбинации с ацетилсалициловой кислотой.

- **Фармакокинетика**

- Максимальная концентрация — через 1 час после приема. Накопление происходит в миокардиоцитах. В печени подвергается **метаболизму**. Возможна кумуляция при нарушении функции печени.



- Показания к применению
 - профилактика окклюзии стентов и шунтов;
 - хроническая *коронарная недостаточность*;
 - *инфаркт миокарда* (не в острой стадии);
 - приступы *стенокардии*;
 - артериальные и венозные *тромбозы*;
 - профилактика *тромбоэмболий* после операций на сердце;
 - ишемический *инсульт*;
 - дисциркуляторная *энцефалопатия*;
 - плацентарная недостаточность;
 - нарушения микроциркуляции любой этиологии;
 - *атеросклероз* сосудов нижних конечностей;
 - ДВС-синдром у детей при токсикозах и сепсисе;
 - *гломерулонефрит*.
-

- Противопоказания
 - *нестабильная стенокардия;*
 - *артериальная гипотензия;*
 - *гиперчувствительность;*
 - *острый инфаркт миокарда;*
 - *декомпенсированная ХСН;*
 - *тяжелые формы аритмий;*
 - *геморрагический диатез;*
 - *печеночная недостаточность;*
 - *язвенная болезнь желудка со склонностью к кровотечениям.*
 - *С осторожностью применяется в период лактации и у детей до 12 лет. Нельзя применять внутривенно при коллапсе.*
 - Побочные действия
 - *сердцебиение;*
 - *головная боль;*
 - *шум в голове;*
 - *тахикардия;*
 - *гиперемия лица;*
 - *снижение АД (при в/в введении);*
 - *диспептические расстройства;*
 - *тромбоцитопения;*
 - *повышенная кровоточивость или кровотечения;*
 - *аллергические реакции.*
-

- Дипиридамо́л, инструкция по применению (Способ и дозировка)
 - Дипиридамо́л принимают внутрь за 1 ч до еды, со стаканом воды. Для уменьшения раздражающего действия на слизистую желудка можно запивать молоком.
 - Для профилактики тромбозов — по 75 мг до 6 раз в сутки. СД 300-450 мг.
 - Коронарная недостаточность — 25-50 мг трижды в сутки. СД при этом состоянии 150-200 мг.
 - Для профилактики тромбирования стента и шунтов — 50 мг с АСК, с переходом на 100 мг 4 раза в день. Применяют до операции и в течение недели после операции.
 - При облитерирующих заболеваниях сосудов конечностей — 75 мг трижды в сутки.
 - Для детей СД — 5-10 мг/кг веса.
 - Инструкция по применению Дипиридамо́ла предупреждает об ограничении употребления кофе и чая, которые ослабляют действие препарата.
-

- **ТИКЛОПИДИН** (Ticlopidine)*.
 - 5-[(2-Хлорфенил)метил-4,5,6,7-тетрагидропиридо[3,2-с]пиридин. Синонимы: **Тиклид**, Angregal, Caudalin, Iriflexin, Panaldine, Ticlid, Ticlidan, Ticlopin, Ticlosan, Tilcid. Новый препарат, считающийся "чистым" (избирательным) антиагрегантом, превосходящим по действию ацетилсалициловую кислоту. Тиклопидин ингибирует агрегацию и адгезивность тромбоцитов и эритроцитов, оказывает дезагрегационное действие, стимулирует образование простагландинов E1 и D2 и простациклина, улучшает микроциркуляцию. Применяют тиклопидин для профилактики тромбозов при ишемических цереброваскулярных заболеваниях, ишемической болезни сердца, после перенесенного инфаркта миокарда, при ишемических заболеваниях конечностей, связанных с атеросклеротическими изменениями сосудов, при ретинопатии у больных сахарным диабетом, для профилактики тромбообразования после шунтирования кровеносных сосудов. Получены также положительные результаты при применении тиклопидина у больных посттромботической ретинопатией. Назначают внутрь во время еды по 0,25 г (250 мг) 2 раза в день. Принимают при необходимости и хорошей переносимости длительно (2 - 6 мес и более). При применении тиклопидина могут наблюдаться понос, боли в области желудка, кожные аллергические реакции, головокружение, в отдельных случаях желтуха. Возможны геморрагические явления, тромбопения, лейкопения, агранулоцитоз. В процессе лечения необходимо систематически проводить гематологические исследования и контроль за функцией печени. Нельзя назначать препарат одновременно с антикоагулянтами и другими антиагрегантами (ацетилсалициловой кислотой и др.). Препарат противопоказан больным с повышенным риском кровотечения, при обострении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, остром геморрагическом инсульте, заболеваниях печени, беременности и кормлении грудью. Форма выпуска - таблетки по 0,25 г.
-

- **Способ применения и дозы**
- *Внутрь*, проглатывая целиком, во время или сразу после приема пищи, запивая достаточным количеством воды.
- Дозировка устанавливается врачом в соответствии с индивидуальными особенностями больного.
- Обычная доза — по 1 табл. препарата Трентал® 100 мг 3 раза в сутки с последующим медленным повышением дозы до 200 мг 2–3 раза в сутки. Максимальная разовая доза — 400 мг; максимальная суточная — 1200 мг.
- У пациентов с нарушенной функцией почек (С1 креатинина ниже 30 мл/мин) дозировка может быть снижена до 1–2 табл./сут.
- Уменьшение дозы с учетом индивидуальной переносимости необходимо у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени.
- Лечение может быть начато малыми дозами у пациентов с низким АД, а также у лиц, находящихся в группе риска ввиду возможного снижения АД (пациенты с тяжелой формой ИБС или гемодинамически значимыми стенозами сосудов головного мозга). В этих случаях доза может быть увеличена только постепенно.

