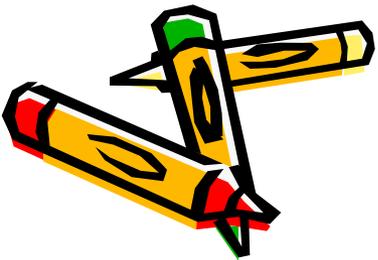


Лекция 18.

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ  
гемостаза**



**Гемостаз** – это процесс, направленный на

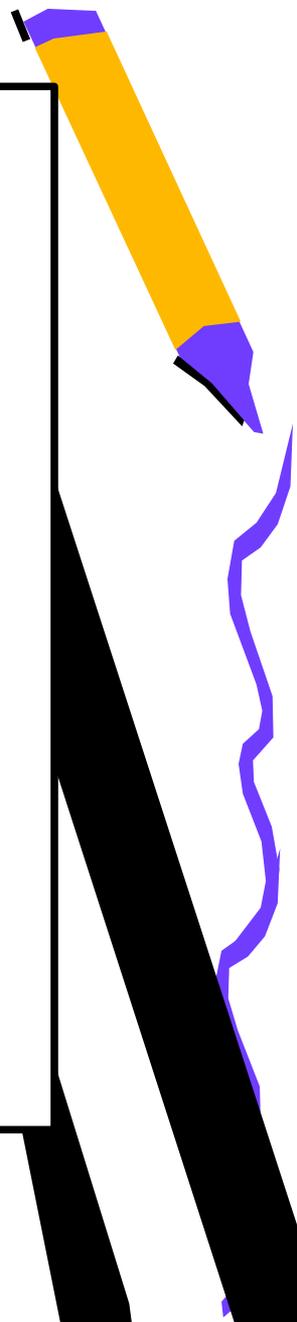
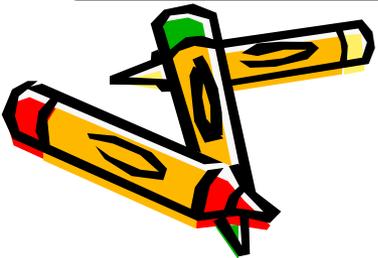
- сохранение крови в сосудах в жидком состоянии,
- предотвращение кровоточивости и
- восстановление кровотока при окклюзии сосуда тромбом.

### Компоненты гемостаза

- *Форменные элементы трц и эрц*
- *плазменные белки*, синтезируемые в печени;
- *сосудистая стенка.*

### Системы гемостаза

- *Свертывающая система*
- *Противосвертывающая система*
- *Фибринолитическая система*



## Плазменные факторы свертывания крови

Фактор	Название	Активная форма, функция
I	Фибриноген	Образует полимер фибрин
II	Протромбин	Тромбин, фермент. Полимеризуется в фибриноген, активирует факторы V, VIII, XIII, стимулирует противосвертывающую систему
III	Тромбопластин (фермент)	Кофактор фактора VII
IV	Ионы кальция	Участвует в активировании и агрегации тромбоцитов, полимеризации фибриногена, стабилизации фибрина. Связывает факторы протромбинного комплекса с фосфолипидами
V	Проакцелерин (плазменный Ас-глобулин)	Регуляторный белок, активирует фактор X
VI	Исключен из классификации	
VII	Проконвертин	Активирует фактор X, ускоряет превращение протромбина в тромбин
VIII	Антигемофильный глобулин	Кофактор фактора X
IX	Плазменный компонент тромбопластина (Кристмас-фактор)	Участвует в качестве катализатора, активирует фактор X в комплексе с фактором VIII и IV
X	Фактор Стюарта — Пауэра	Участвует в образовании протромбиназы, превращающей протромбин в тромбин
XI	Предшественник плазменного тромбопластина	Участвует в активировании факторов VIII и IX
XII	Фактор Хагемана	Участвует в активировании фактора XI, превращении прекалликреина в калликреин
XIII	Фибриназа	Стабилизирует фибрин, участвует в формировании плотного сгустка

## Процесс гемостаза делят на 4 этапа:

1. Локальная вазоконстрикция.
2. Адгезия, агрегация ТЦ и образование ТЦ тромба.
3. Активация ССК и образование фибрина, который укрепляет тромбоцитарный тромб.

Повреждение сосуда → ↑ ТП

↓  
ПТР → ТР

↓  
ФГ → ФН.

4. Удаление тромбов из просвета сосудов (фибринолиз) и восстановление кровотока.



# Схема образования тромба

Повреждение эндотелия сосудистой стенки

Обнажение компонентов субэндотелиального матрикса

коллаген

Фактор Виллебранда

Монокл АТ ФВ

тканевой тромбопластин

1. Адгезия тромбоцитов

2. Изменение формы тромбоцитов, перемещение фосфолипидов к наружной поверхности мембраны, активация рецепторов для фибриногена

активация ССК

ГРДН ГТРН

ТКЛПД

Монокл АТ IIb/III Ia

3. первичная агрегация тромбоцитов

ПТР

тромбин

ФГ → ФН

4. Реакция «высвобождения»

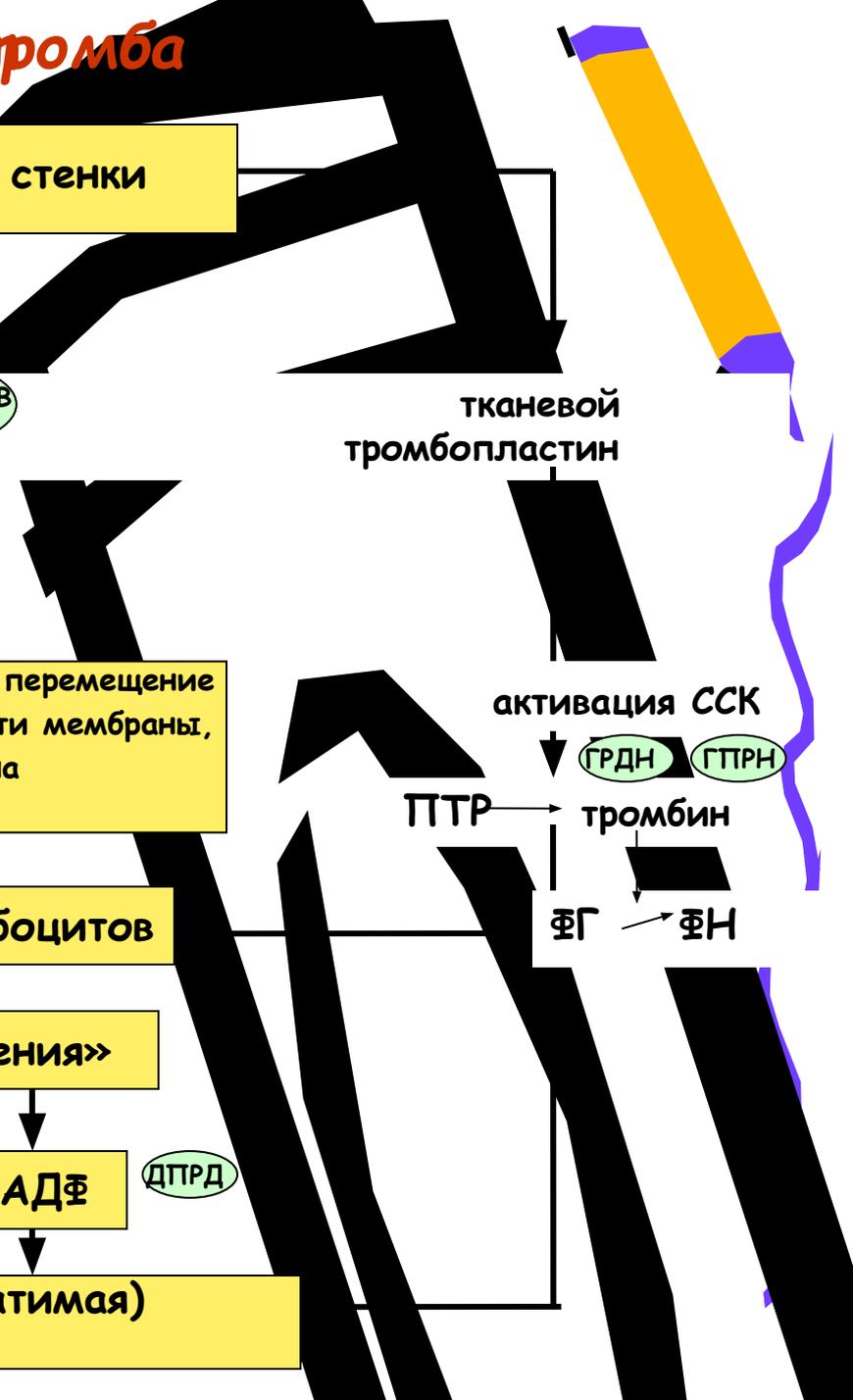
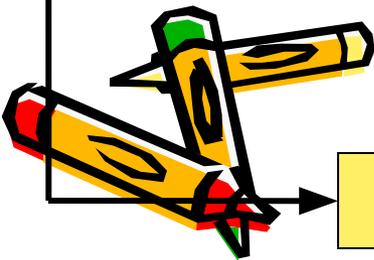
АСК

Тромбоксан А2

АДФ

ДПРД

Вторичная адгезия (необратимая) тромбоцитов

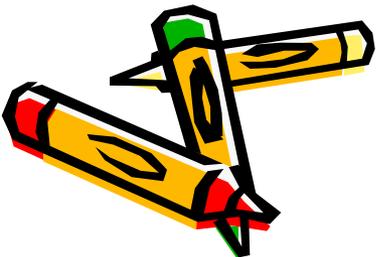


Нарушения **СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА** делят на 3 группы

1. Геморрагии, для лечения и профилактики применяют гемостатические средства

2. Тромбозы, для лечения и профилактики применяют анти тромботические средства

3. Тромбогеморрагии - ДВС-синдром



РЕГУЛИРУЮЩИХ ГЕМОСТАЗ И ФИБРИНОЛИЗ

***A.АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ***

1. Средства, понижающие  
свёртываемость крови

**АНТИКОАГУЛЯНТЫ**

2. Средства, уменьшающие  
агрегацию тромбоцитов

**АНТИАГРЕГАНТЫ**

3. Средства, усиливающие фибринолиз

**ФИБРИНОЛИТИКИ = ТРОМБОЛИТИКИ**

***B. ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ***

1. Средства, повышающие  
свёртываемость крови

**КОАГУЛЯНТЫ**

2. Средства, увеличивающие агрегацию  
тромбоцитов

**АГРЕГАНТЫ**

3. Средства, угнетающие Фибринолиз

**АНТИФИБРИНОЛИТИКИ=ИНГИБИТОРЫ  
ФИБРИНОЛИЗА**

# Классификация антитромботических средств



Антикоагулянты	Антиагреганты	Фибринолитики
<p><u>Прямого действия</u> Зависимые от АТIII</p> <p><u>Гепарины:</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Нефракционный гепарин: кальципарин, гепарина Na</li><li>• Низкомолекулярные гепарины Эноксапарин Надропарин (Фраксипарин) Дальтепарин</li></ul> <p><u>Независимые от АТIII</u> Гепариноиды сулодексид Гирудин, лепирудин Гидроцитрат натрия</p> <p><u>Непрямого действия</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <u>Производные кумарина</u> Этилбискумацетат (неодикумарин) Варфарин (кумадин) Аценокумарол (синкумар)</li><li>• <u>Производные индандиона</u> Фениндион (фенилин)</li></ul>	<p><u>Ингибиторы тромбоксановой системы</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ингибиторы ЦОГ - АСК</li><li>• Ингибитор Тр-синт-азы Дазоксiben</li></ul> <p><u>Модуляторы системы АД-азы/цАМФ</u></p> <p>Дипиридамол (курантил) Пентоксифиллин (трентал)</p> <p><u>Блокаторы АДФ-рецепторов TP</u></p> <p>Тиклопидин Клопидогрель</p> <p><u>Блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов TP</u></p> <p>Абциксимаб Тирофибан</p> <p><u>Активаторы ПГ системы</u></p> <p>Эпопростенол</p> <p><u>Разные</u></p> <p>Гепарин, антуран</p>	<p><u>Прямого действия</u></p> <p>Фибринолизин</p> <p>Активированный <i>in vitro</i> пламиноген</p> <p><u>Непрямого действия</u> (Активаторы эндогенного пламиногена)</p> <p><u>I поколение</u></p> <p>Стрептолиаза Стрептодеказа Урокиназа</p> <p><u>II поколение</u></p> <p>Алтеплаза Рекомбинантные проурокиназа и стафилокиназа</p>

# **Антикоагулянты - средства, понижающие свертывание крови**

## **Прямого действия**

### **1. Зависимые от АТ –III**

#### **Гепарины**

**Нефракционные :**

кальципарин, гепарина Na

• Фракционные = *низкомолекулярные*

Эноксапарин Дальтепарин

Надропарин (Фраксипарин)

#### **Препараты антитромбина III –**

Антитромбин III (Тромбэйт III)

### **2. Независимые от АТ-III - блокаторы активного центра тромбина**

**Гепариноиды** сулодексид

**Олигопептиды** – Гирудин,  
Лепирудин, Ксимелагатран (*per os*)

### **3. Комплексоны Ca<sup>2+</sup> (IV) Натрия цитрат, Na<sub>2</sub>ЭДТА**

## **Непрямого действия**

**Производные 4-оксикумарина**

Этилбискумацетат (неодикумарин)

Варфарин (кумадин)

Аценокумарол (синкумар)

**Производные индандиона**

Фениндион (фенилин)

Анизиндион (марадон)

# АНТИКОАГУЛЯНТЫ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

## Групповые признаки:

- 1.действуют на различные компоненты ССК
- 2.эффективны как *in vivo*, так и *in vitro*
- 3.действуют быстро

Гидроцитрат натрия- 4 – 5% раствор, связывает  $Ca^{2+}$ , 1 мл на 10-20 мл крови. нарушает образование тромбина, применяют только для консервирования крови, в организме нарушает процесс сокращения, изменяет pH.

Гирудин - фермент слюнных желез пиявок, одноцепочечный пептид (66-66 аминокислот);

Механизм действия: прямо связывается с активным центром тромбина



избирательно и обратимо инактивирует тромбин



нарушает ФГ → ФН, агрегацию ТР;

обладает **антикоагулянтным и противовоспалительным** действием.

Применяют местно для профилактики тромбозов

Рекомбинантный гирудин – **лепигирудин** получают из культуры дрожжевых клеток, применяют как дополнительное средство тромболитической терапии острого инфаркта миокарда, травматологии

**Гепарины**- кислые полимукосахариды, отличаются молекулярной массой:

высокомолекулярные=нефракционные (Мм от 2000 до 30000Д)

низкомолекулярные = фракционные (Мм от 4000 до 6000Д)

- числом остатков серной кислоты;
- депонируется в тучных клетках, откуда поступают в кровь.

получают из легких и печени свиней

(Са соль- кальципарин) и

крупнорогатого скота (Na соль)

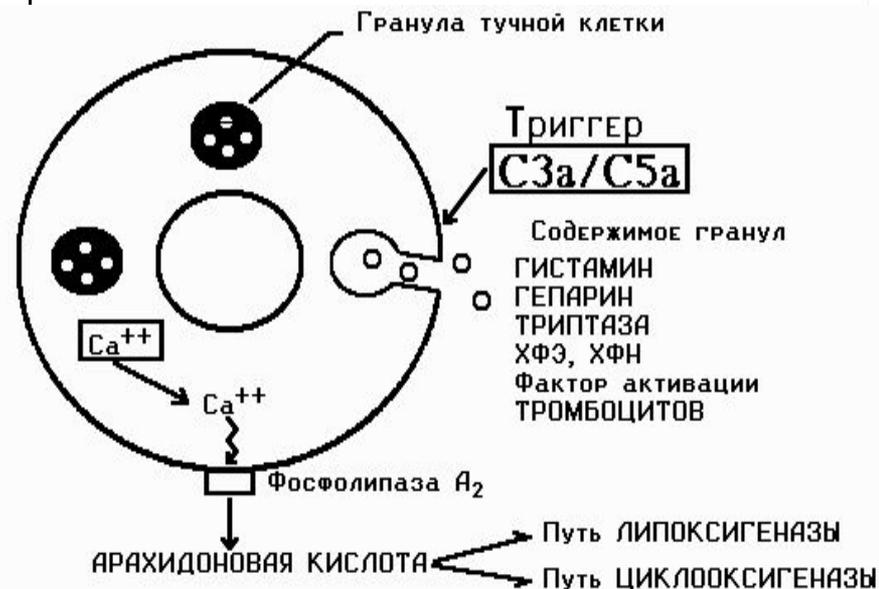
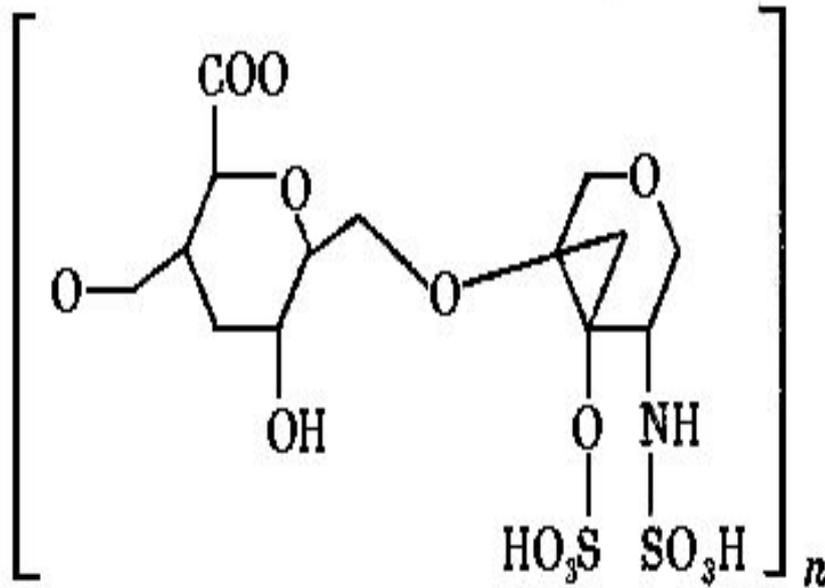
1 МЕ – количество гепарина,

которое препятствует коагуляции

4 мл крови в течение 24 час

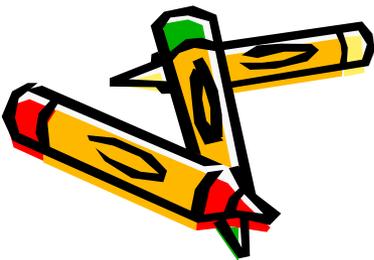
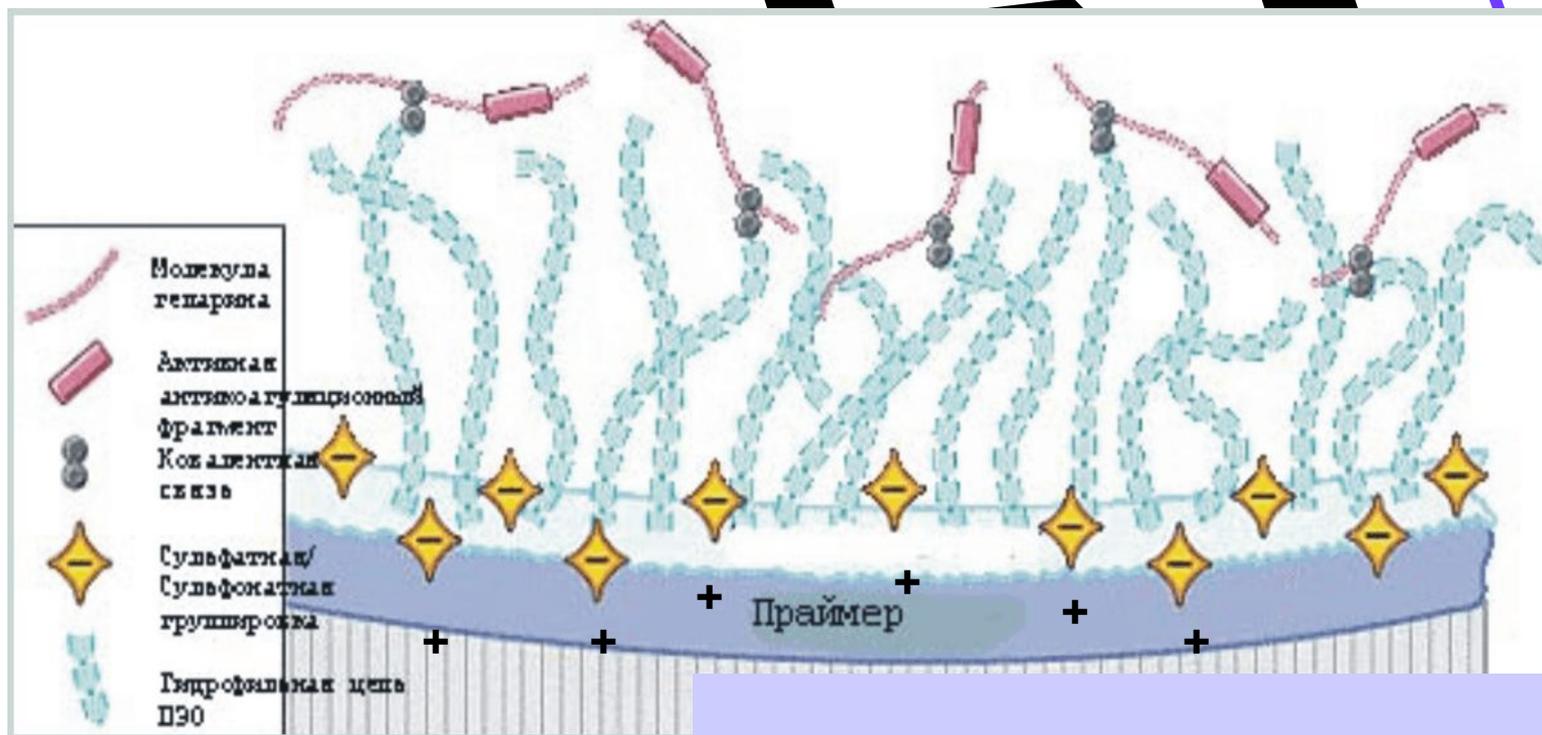
1 МЕ соответствует 0,0077 мг чистого гепарина.

- на поверхности клеток и внеклеточном матриксе находятся гепариноиды - гепаран и дерматан - входят в состав сулодексида и данапароида.



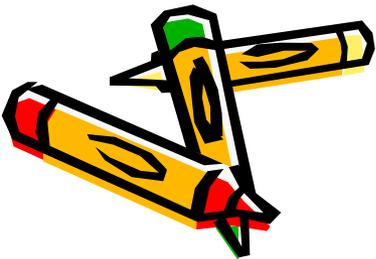
## Механизм протвисвертывающего действия гепарина

За счет групп  $\text{SO}_4^-$  Г. имеют отрицательный заряд и связываются с гепаритиновыми рецепторами эндотелия сосудов и адсорбируется на поверхности ТРЦ, соединяются с положительно заряженными аминокруппами белков свертывающей системы.





Связывает тромбин; эта реакция имеет электростатическую природу и в значительной степени зависит от длины молекулы гепарина; только небольшая часть молекулы г. имеет сродство с АТIII, что и обеспечивает в основном его антикоагуляционную активность. Торможение тромбина антитромбином — медленный процесс; образование комплекса гепарин-АТIII значительно ускоряется за счет прямого связывания гепарина гамма-аминолизидовыми частями молекулы АТIII и вследствие взаимодействия между тромбином (через серин) и комплексом гепарин-АТIII (через аргинин); после завершения реакции торможения тромбина гепарин высвобождается из комплекса гепарин-АТIII и может снова использоваться организмом, а остающиеся комплексы удаляются эндотелиальной системой; снижает вязкость крови, уменьшает проницаемость сосудов, стимулированную брадикинином, гистамином и другими эндогенными факторами, и препятствует таким образом развитию стаза; на поверхности клеток эндотелия обнаружены специальные рецепторы для эндогенных аналогов гепарина;

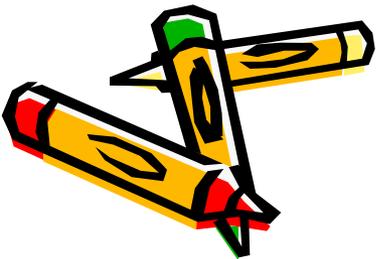


2. Г. необратимо связывается и ингибирует сериновые протеазы IXa, Xa, XIa, XIIa факторы свертывания крови, т.о. тормозят коагуляцию крови и уменьшают образование фибринных тромбов;

3. уменьшает вязкость крови и стаз;

4. сорбируется на мембранах эндотелия сосудов и форменных элементов крови и препятствует агрегации и адгезии эритроцитов, тромбоцитов и высвобождению из них агрегирующих факторов;

5. активирует фибринолитическую систему крови, образуя комплекс с антиплазмином (в высоких дозах).



Гепарин оказывает  
антикоагулянтное,  
антиагрегантное,  
фибринолитическое действие

## Фармакологические эффекты гепарина

- 1. Антиатерогенный** (индуцирует липопротеиновую липазу, которая катализирует гидролиз ЛПОНП, тормозит пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов);
- 2. противоаллергический, иммунодепрессивный** (уменьшает кооперацию Т- и В – Лф и образование Ig, ингибирует систему комплимента, связывает гистамин);
- 3. связывает сурфактант**, представляет опасность для новорожденных;
- 4. увеличивает диурез=мочегонное, калийсберегающее**, подавляет **чрезмерную** активность альдостерона;
- 5. изменяет активность гормонов** (усиливает действие паратгормона, уменьшает – адреналина =**гипотензивное**) и **ферментов** (увеличивает активность пепсиногена, ДНК- полимеразы, снижает – гиалуронидазы, миозиновой АТФ-азы, пепсина, РНК – полимеразы);
- 6. способствует поддержанию N структуры клубочков почек**, препятствует пролиферации мезангиальных клеток;
- 7. обезболивающее, противовоспалительное, коронаролитическое, гипогликемическое**

# Фармакокинетика гепарина (5000, 10000 МЕ)

Начало и продолжительность действия зависят от пути введения

Путь введения	Начало действия	Длительность действия
<b>Внутривенно</b> 25-50 тыс. МЕ в изотоническом растворе хлорида натрия или 5% растворе глюкозы.	1 мин	4 –5 час (4-6 раз в сут.)
<b>Внутримышечно</b>	15 – 30 мин	6 час
<b>Подкожно</b> по 5 тыс. МЕ (в кожную складку верхней части живота, строго перпендикулярно)	40 – 60 мин	8 час
<b>Ингаляционно *</b>	18 – 20 час	1- 2 недели (2-3 раза в неделю)
<b>Местно</b> (мази, гели-Лиотон)		

\*При ингаляционном пути введения Г. захватывается макрофагами альвеол, накапливается и постепенно попадает в системную кровотоку, что исключает геморрагии (применяется для лечения ревматоидного артрита).

Инактивируется в печени гепариназой.  
Выводится в виде метаболитов почками.

## Нежелательные эффекты и осложнения

**геморрагии** (при повышенной чувствительности или передозировке)

Контроль осуществляют по времени свертывания крови (допустимо увеличение до 11-14 мин), исследованию мочи и кала на эритроциты и скрытую кровь, тромбоэластограмме.

• **головокружения** (связывание аминов – С, А), **гипотензия**

• **анорексия, тошнота, рвота**

• **временная алопеция** или **поседение** при длительном назначении

• **остеопороз и кальцификация мягких тканей** (связывание  $Ca^{2+}$ , увеличение активности паратгормона, при длительном применении-6 м.

• **тромбоцитопения**

1 типа на 2-4 день-транзиторная, исчезает без отмены препарата;

2 типа на 6-12 день, связана с образованием антител, вызывающих агрегацию тромбоцитов.

Контролировать число тромбоцитов! На НМГ редко вырабатываются АТ, они значительно реже вызывают тромбоцитопению 2 типа

• **гепарининдуцированный тромбоз и эмболия**, начинается с появления болей в спине, животе)

• **синдром отмены** (усиление тромбообразования).

Отменять постепенно под прикрытием не прямых АК

## Антагонисты гепарина

Протамина сульфат - низкомолекулярный белок с (+) зарядом взаимодействует с гепарином, имеющим (-) заряд, образуя малодиссоциирующее соединение.

Вводится в/венно медленно в виде 1%-го раствора.

Обычно вводят 150 мг протамин-сульфата в течение 10 мин.

1 мг протамин-сульфата нейтрализует в циркулирующей крови 85-100 МЕ гепарина.

Малотоксичен, при быстром и избыточном введении аллергические реакции, снижение АД, брадикардия.

Полибрен – полимер, образует с гепарином малодиссоциирующий комплекс.

1 мг полибрена блокирует действие 150-170 МЕ гепарина.

Больше побочных эффектов

## Показания к применению

### профилактика (п/к) и лечение (в/в) тромбозов

при

- ДВС – синдроме,
- Инфаркте миокарда,
- мерцательной аритмии, эндокардите, после операции по протезированию клапанов,
- ТЭЛА
- Тромбозе глубоких вен нижних конечностей
- Проведении экстракорпорального гемодиализа, гемосорбции
- лечении нефритов, ожогов
- ревматизма и бронхиальной астмы, в комплексной терапии гломерулонефрита.

## Противопоказания к применению гепарина

- кровотечения не связанные с ДВС-синдромом;
- повышенная проницаемость сосудов
- тяжелая патология почек и печени (уменьшение элиминации Г.)
- тромбоцитопения, лейкоз
- ЯБЖ
- поздние сроки беременности
- операции
- АГ (АД выше 180/120)

## Свойства и особенности применения гепаринов

Показатель	Нефракционированный	Низкомолекулярный
Молекулярная масса	15 000 дальтон	4000–6000 дальтон
Биодоступность	25–30 %	90–95 %
Период полувыведения	1,5 ч	3 ч
Связывание с белками плазмы, эндотелием, макрофагами	Значительное	Незначительное
Различия в индивидуальной чувствительности	Значительные	Незначительные
Ингибирование факторов Ха/IIa	1/1	Около 3/1
Эффективный путь введения	Лечение — постоянно в/в Профилактика — п/к 2–3 раза в сут	Лечение — п/к 2 раза в сут. Профилактика — п/к 1–2 раза в сут
Лабораторный контроль подбора дозы	Добиться увеличения АЧТВ в 1,5–2,5 раза	В большинстве случаев не требуется
Контроль за безопасностью лечения	Количества тромбоцитов в крови	Количество тромбоцитов в крови
Осложнения	Синдром отмены, тромбоцитопения, остеопороз	Редко — тромбоцитопения, синдром отмены

## Низкомолекулярные гепарины

- не влияют на инактивацию тромбина, ингибируют Ха и нарушают переход ПТР в ТР, не влияя на сам ТР; Более эффективны (связывание 1 ед. Ха предотвращает образование 50 ед. Тромбина); не снижают агрегацию Тр;
- имеют больший терапевтический эффект, т.к. интенсивнее захватываются эндотелиальными клетками;
- продолжительное действие (при подкожном введении назначают 1-2 раза в сутки)  $T_{1/2}$  для НФГ=90 мин, НМГ- в 2-4 раза выше;
- имеют большую биодоступность (до 90%), по сравнению с НФГ (15-20%);
- низкую степень связывания с белками крови;
- дают постоянный эффект без проведения лабораторного мониторинга,
- применяют для длительной терапии с меньшим риском осложнений (геморрагии и тромбоцитопения)

Выпускаются в виде шприцев по 0,2 – 1,2 мл раствора. Вводятся подкожно. Дозируются в МЕ «антиХа» активности (аХа МЕ).

**Ривароксабан (Ксарелто®) — высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха, обладающий высокой биодоступностью при приеме внутрь.**

Активация фактора X с образованием фактора Ха через внутренний и внешний пути свертывания играет центральную роль в коагуляционном каскаде. Фактор Ха является компонентом формирующегося протромбиназного комплекса, действие которого приводит к превращению протромбина в тромбин. Эти реакции приводят к формированию фибринового тромба и активации тромбоцитов тромбином. Одна молекула фактора Ха катализирует образование более 1000 молекул тромбина, что получило название «тромбинового взрыва». 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», ривароксабан оказывает дозозависимое ингибирование активности фактора Ха.

**Фармакокинетика** Ривароксабан быстро всасывается; C<sub>max</sub> достигается через 2–4 ч после приема таблетки, его биодоступность при приеме таблеток 2,5 и 10 мг высокая (80–100%) вне зависимости от приема пищи.

**Показания препарата** Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тенопиридинами (клопидогрелом или тиклопидином)

## Побочные действия

тахикардия, кровоизлияние в глаз, кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение, боли в области ЖКТ и в животе, диспепсия; сухость во рту, лихорадка, периферический отек, снижение общей мышечной силы и тонуса, ухудшение общего самочувствия, локальный отек, нарушение функции печени, желтуха, аллергическая реакция, кровотечение после медицинской манипуляции, выделение конъюгированного билирубина, боли в конечностях; гемартроз; кровоизлияние в мышцу, головокружение, головная боль, внутримозговые и внутричерепные кровоизлияния, обморок, кровотечение из уrogenитального тракта, носовое кровотечение, кровохарканье, кожный зуд, сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, крапивница, выраженное снижение АД.



## **АНТИКОАГУЛЯНТЫ непрямого действия**

В 1924 году канадский ветеринар Шефильд установил связь между кровотечением у коров и и кормлением их заплесневелым клевером.

1939 год - К. Линк выделил дикумарин и доказал, что он служил причиной болезни «сладкого клевера».

1941 год – дикумарин начал применяться в медицинской практике.

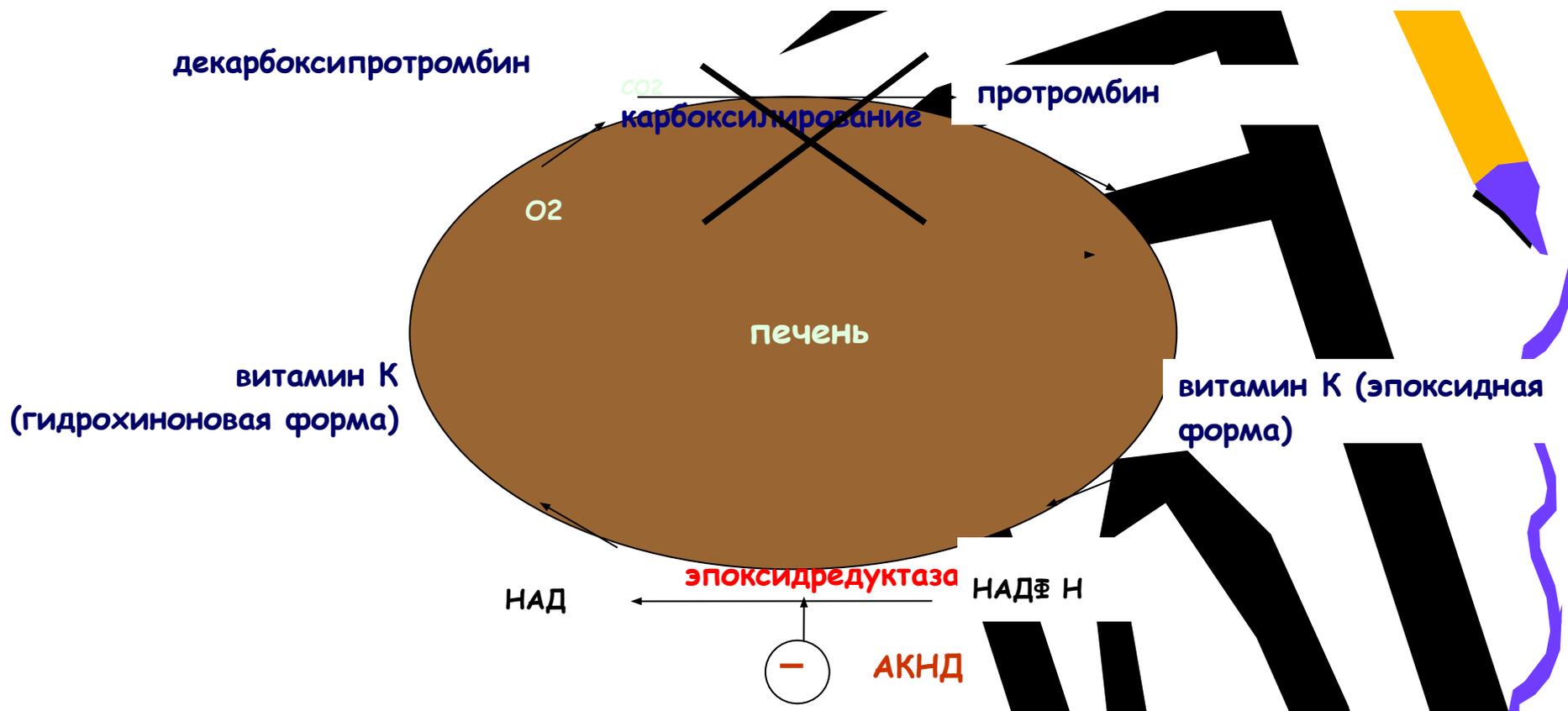
1947 год - варфарин применен для лечения ОИМ (занимает 11 место по выписываемым средствам в мире)

### **Групповые признаки и Фармакокинетика:**

- **действуют in vivo, не действуют in vitro**
- **имеют латентный период (действуют через 12-24-78ч) эффект наступает постепенно, т.к. действуют факторы, синтезированные ранее;**
- **кумулируют, связываются с альбуминами, из связи их могут вытеснять СА, ННА и тогда эффект НАК возрастает.**
- **продолжительность действия после отмены 24 –72 ч**
- **вводят как внутрь, в ЖКТ всасывается быстро, так и парентерально - Na соли;**

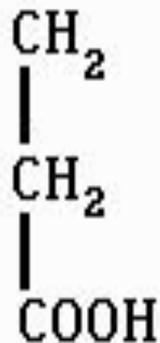


# Механизм антикоагулянтов непрямого действия



- АКНД – конкурентные антагонисты витамина К, его стереоструктурные аналоги.
- Блокируют НАДФ Н зависимую эпоксидредуктазу, восстанавливающую эпоксидную форму вит.К в активную гидрохиноновую формы и циклическое превращение Вит К .
- Ограничивается перенос карбоксильных групп и нарушается витамин К-зависимая активация белков свертывающей системы крови (протромбина – II фактор, проконвертина VII, антигемофильного глобулина- IX и тромботропина -X) в печени, и противосвертывающих протеинов С и S.

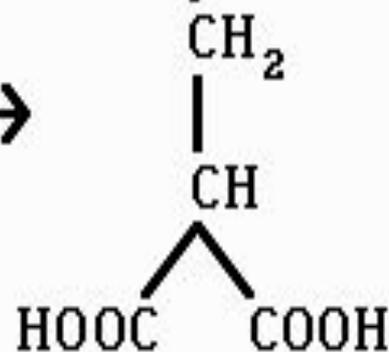
ПРЕДШЕСТВЕННИК  
ФАКТОРА СВЕРТЫВАНИЯ



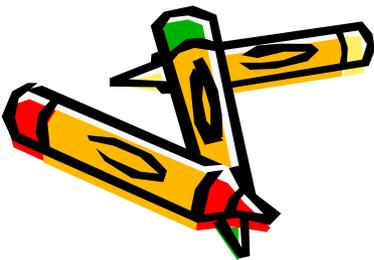
ГЛУТАМИЛОВЫЙ  
ОСТАТОК



АКТИВНЫЙ  
ФАКТОР СВЕРТЫВАНИЯ



Гамма-КАРБОКСИГЛУТАМИЛОВЫЙ  
ОСТАТОК



## Побочные эффекты:

- геморрагии (также повышают проницаемость сосудов), при кровотечениях: - отменить препарат,  
- назначить витамин К, С, РР,  
- переливание 75-150 мл свежей крови.
- Кумариновые некрозы мягких тканей (щек, ягодиц, грудных желез), возникает на 4-10 день лечения.  
Для профилактики вводят свежзамороженную кровь, богатую протеинами С и S.
- При внезапной отмене ретромбозы, отменять постепенно уменьшая дозу, назначая через день.
- Диспепсические расстройства, боли в животе
- аллергическая сыпь, алопеция,
- токсическое поражение печени и почек.

## Критерии безопасности применения АКН

Терапия НАК проводится под контролем протромбинового времени, которое увеличивается с 12-22 с. до 35–40 с. (в 1,5-2,5р),  
протромбинового индекса  $\text{ПВ до лечения} \times 100\% = 30\%$

**ПВ после лечения**

**При увеличении ПИ > 60% - повышается  
кровоточивость через неповрежденную стенку сосудов.**

## Показания к применению АКНД

### профилактика

### тромбообразования

- при тромбофлебите,
- тромбоэмболии,
- инфаркте миокарда,
- ревматических пороках

сердца, часто

### одновременно с

### гепарином

## Противопоказания к применению АКНД

НА не назначают

- новорожденным, т.к. у них низок уровень витамина К,
- беременным т.к. проникают через плаценту, у плода могут привести к опасным порокам развития скелета и геморрагиям,
- при ЯБЖ и ДПК
- геморрагических диатезах.

**Варфарин** – 100% биодоступность.  
Максимальный эффект – через 36-72 часа.

**Этилбискумацетат=Неодикумарин**  
Быстрое, непродолжительное действие.  
Максимальный эффект через 18-30 часов.  
Продолжительность действия 2-3 дня.

**Фепромарон**  
Длительность действия – до 7-14 дней.  
Максимальная выраженность эффекта – на 2-3 сутки.  
Это препарат выбора для продолжительной терапии.

**Аценокумарол=Синкумар**  
Наибольший эффект через 36-48 часов.  
Умеренное мочегонное действие.

**Фениндион=Фенилин**  
Максимальный эффект – через 24-48 часов.  
Длительность действия 1-3 дня.

**Омефин**  
Наибольший эффект через 12-20 часов,  
длится 4-5 дней.



# Фибринолитическая система

**ФИБРИНОЛИТИЧЕСКАЯ** активность крови **зависит от:**

1. Содержания плазминогена и его активаторов
2. Содержания ингибиторов фибринолиза

Тканевые активаторы плазминогена:

- ТАП 1 - протеазы (85% фибринолитической активности)
- ТАП 2 - урокиназа (15% фибринолитической активности)

ТАП активирует те молекулы плазминогена, которые адсорбированы на нитях фибрина. Образовавшийся плазмин лизирует фибрин.

Ингибиторы активаторов плазминогена - протеазы:

- 1 Тип связывает ТАП, образование повышено при воспалительных процессах, при ИМ.
- 2 Тип угнетает урокиназную активность, продуцируется клетками злокачественных опухолей

Антиплазмины

- инактивируют плазмин
- находятся в плазме в избытке (альфа2-гликопротеид с Мм 65000 – 70000 Д)

В течение 0,1 с

- необратимо нейтрализует циркулирующий плазмин
- препятствует связыванию плазмина с фибрином

# Фибринолитическая система

ск, сд,  
ук, ап

↑ тканевой активатор плазминогена

ингибитор тканевого активатора  
плазминогена

Плазминоген

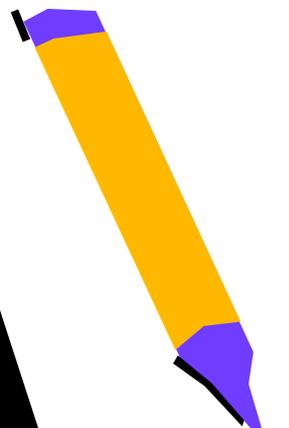
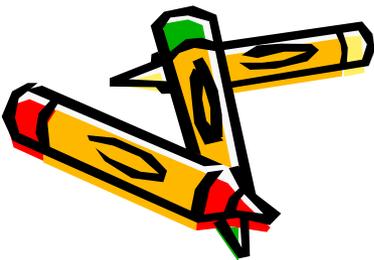
↑ Плазмин

Фибрин

Продукты деградации фибрина

проявляют

- антитромбиновое действие
- тормозят полимеризацию фибринмономера
- тормозят агрегацию тромбоцитов



## **ФИБРИНОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА –**

способствуют растворению фибриновых тромбов.

### **Прямого действия**

**Фибринолизин - *Активированный in vitro плазминоген***

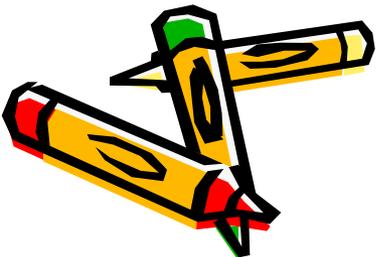
### **Непрямого действия** (*Активаторы эндогенного плазминогена*)

#### ***I поколение***

- Стрептолиаза
- Стрептодеказа
- Урокиназа

#### ***II поколение***

- Алтеплаза
- Рекомбинантные проурокиназа и стафилокиназа

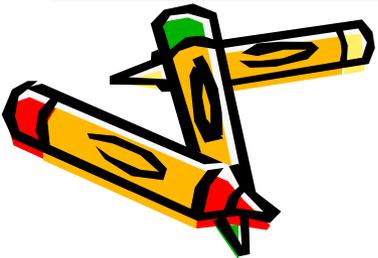


**Фибринолизин** - прямой фибринолитик.

- получают из донорской крови, путем активации трипсином профибринолизина;
- протеолитический фермент расщепляет фибрин и фибриноген и ликвидирует свежие тромбы,
- Действует преимущественно в венах и на поверхности тромба;

Растворимые продукты тромба – антикоагулянты, т.к. ингибируют полимеризацию фибрина – мономера и снижают образование тромбопластина.

***! Может вызвать активацию свертывающей антифибринолитической системы крови  
(вводят вместе с гепарином)***



## Показания к применению и способ введения

свежие тромбозы вен и  
артерий

- при ИБС,
- ишемических

**инсультах** (лучше в течение 1-х  
суток, эффективен в течение 5-7 дн)

Вводят в/в капельно в  
5% растворе глюкозы или  
изотоническом растворе  
хлорида натрия (100-160  
Ед ф. на 1 мл) с гепарином  
10-15 кап/мин

Продолжительность  
курса до 10-14 дн.

## Нежелательные эффекты

- геморрагии (для лечения  
вводят АКК, плазму, свежую  
кровь, протамина сульфат),
- аллергические реакции  
(гиперемия лица, боль по  
ходу вен, боли за грудиной и  
в животе, озноб, повышение  
температуры, крапивница.  
Для профилактики вводят  
гистаминолитики).

### Противопоказания

- геморрагии,
- ЯБЖ и ДПК.

## Стрептолиаза (-киназа, авелизин) – непрямой ФЛ

- продукт гемолитических стрептококков;
- активируется взаимодействуя с профибринолизином;
- стимулирует проактиватор и ускоряет образование активатора и переход профибринолизина в фибринолизин (непрямое действие);
- действует медленнее, чем фибринолизин.
- проникает вглубь тромба, выгодно отличаясь от ФЛ

## Показания к применению

- лечение свежих тромбозов, до 5 дн, тромбоэмболии

## Побочные эффекты и осложнения

- гемorragии (применение с гепарином опасно)
- аллергические реакции (является антигенном)
  - **Может вызывать гемолиз!**
  - **Нефротоксическое действие**

**Стрептодеказа**, иммобилизованная на водорастворимой полисахаридной матрице СК. Защищена от естественных ингибиторов, ниже токсичность и антигенность (меньше побочных эффектов). Постепенная биodeградация молекулы полисахарида обеспечивает равномерное и пролонгированное высвобождение.

- препарат **СК пролонгированного действия** (при однократном введении обеспечивает повышение фибринолитической активности **на 48-72 часа**),
- вводят в/в струйно.

### **Урокиназа**

- получают из культур **клеток почек человека** или методом **генной инженерии**,
- активирован плазминоген, переводя его в плазмин,
- эффект наступает **быстрее**, чем от СК,
- активирован фибринолиз **внутри тромба**;
- T<sub>1/2</sub> 20 минут.
- Антигенные свойства менее выражены, чем у СК, поэтому **меньше аллергических реакций**.

# Фибринолитическая система

ск, сд,  
ук, ап

↑тканевой активатор плазминогена

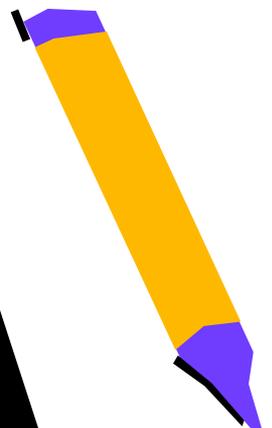
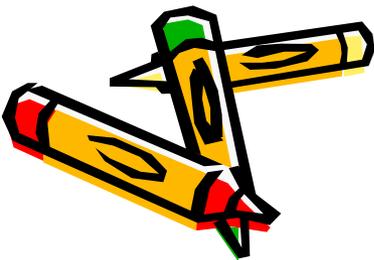
ингибитор тканевого активатора  
плазминогена

Плазминоген

↑Плазмин=фибринолизин

Фибрин

Продукты деградации фибрина



## Рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (актилизе, алтеплаза) - фибринспецифический тромболитик

- получают методом генной инженерии, аналог вещества, вырабатываемого эндотелием, человеческого тканевого активатора плазминогена

**NB!!! уникальное свойство – высокая избирательность в отношении плазминогена, связанного с фибрином;**

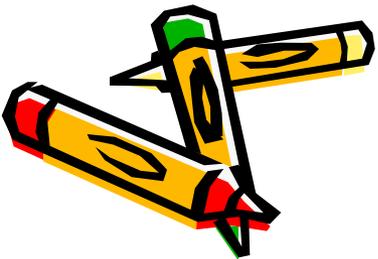
до момента связывания с фибрином находится в неактивной форме, после активации переводит плазминоген в плазмин и растворяет тромб, действует в тромбе.

- системное действие не выражено,
- низкие антигенные свойства
- вводят в/в,
- высокая тромболитическая активность,
- высокий риск реокклюзии, сложный режим введения.

## Нежелательные эффекты редко

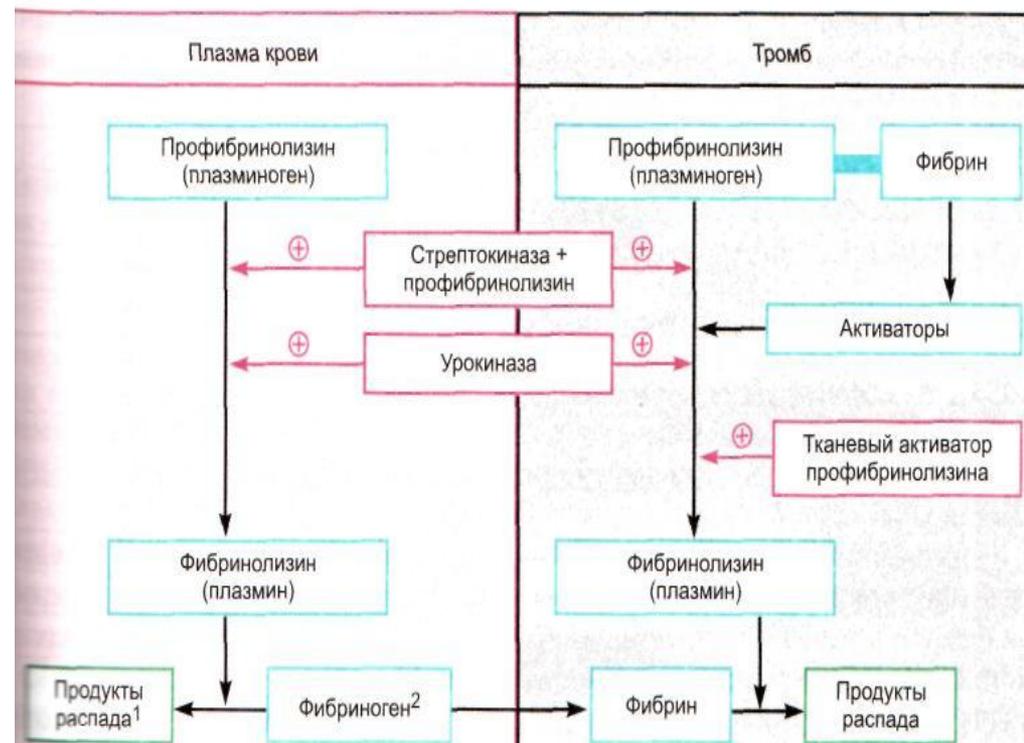
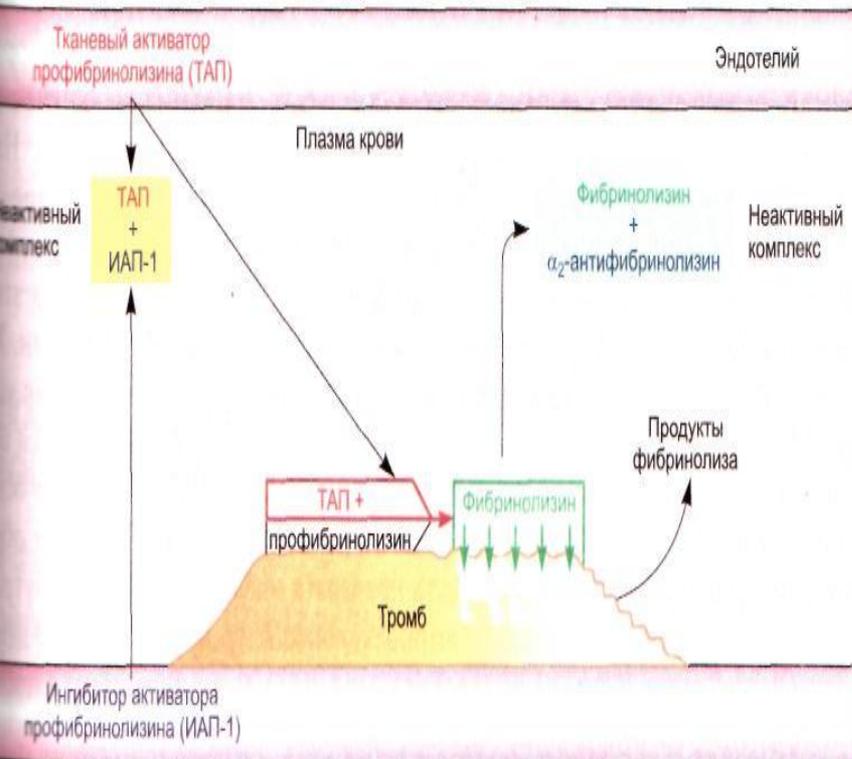
- Диспепсия
- аллергические реакции
- головная боль,
- кровотечения (для лечения применяют ингибиторы фибринолиза)

**Фибринолитики имеют высокую стоимость!**



# Механизм действия

- тканевой активатор плазминогена до момента связывания с фибрином неактивен
- после активации способствует переводу плазминогена в плазмин и растворению тромба, действует в тромбе.



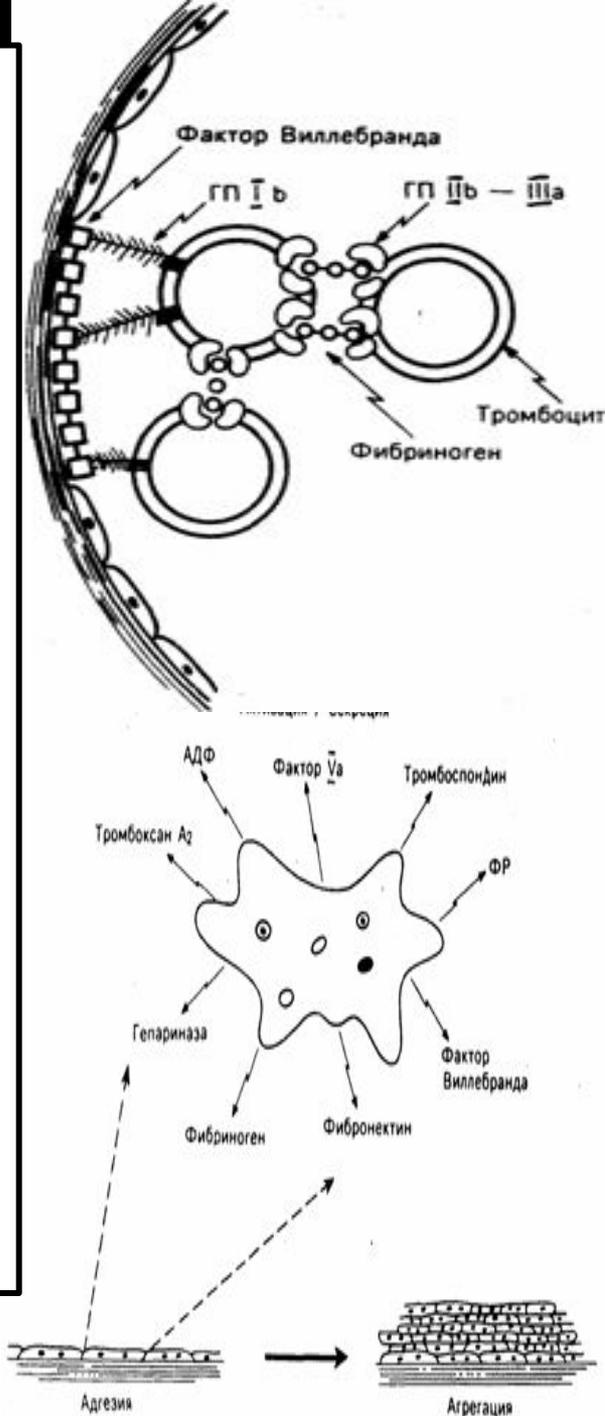
## СРЕДСТВА, ПРЕПЯТСТВУЮЩИЕ АГРЕГАЦИИ ТРЦ (АНТИАГРЕГАНТЫ)

На ТР имеются Р-рц, 5-НТ, GPIb, GPIIb/IIIa и др.

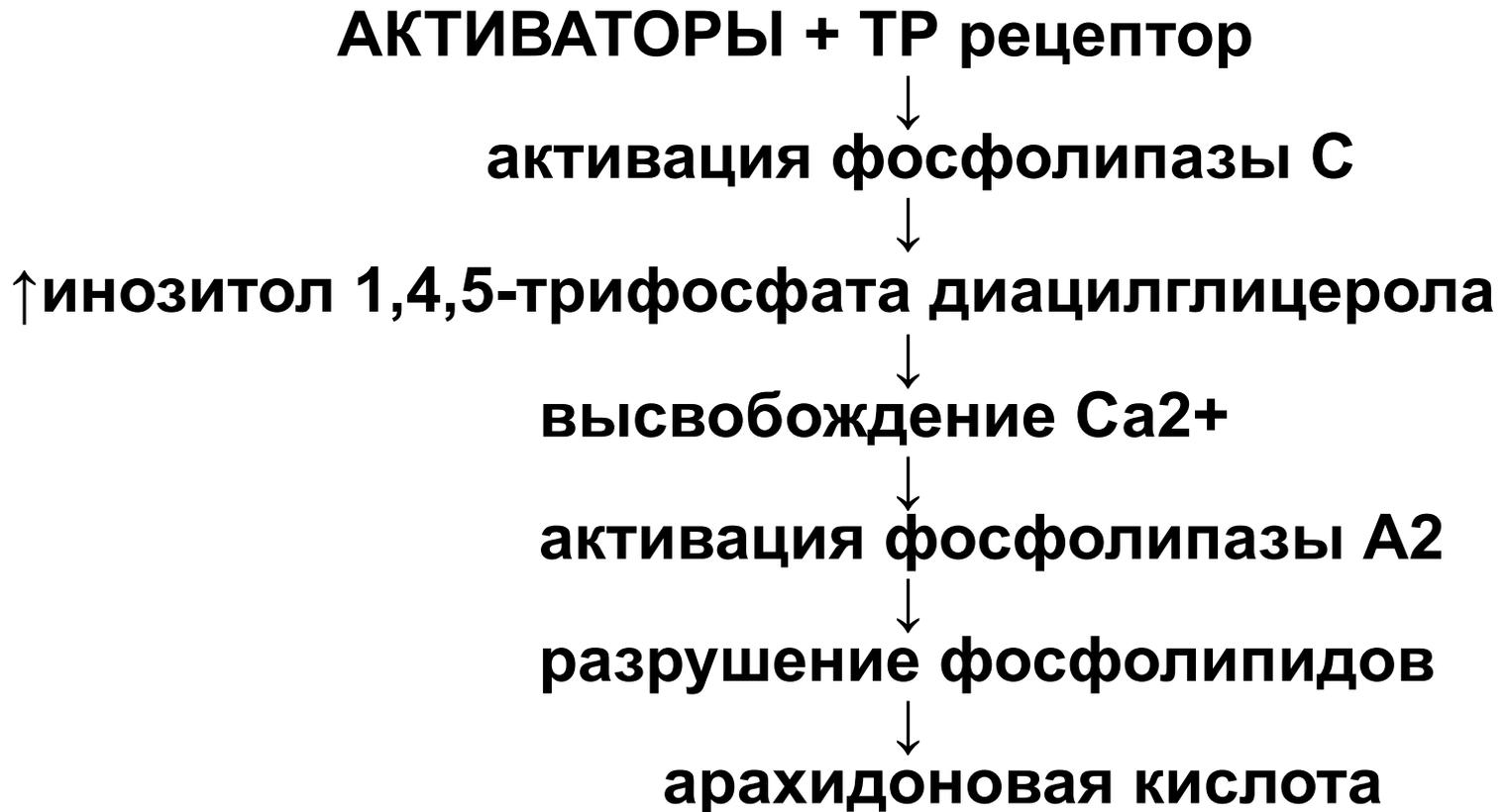
При повреждении эндотелия происходит активация ТР, которые приобретают сферическую форму с псевдоподиями, синтезируют ТхА<sub>2</sub>, ФАТ, выделяют из депо Са<sup>2+</sup>, АДФ, серотонин.

- На мембране ТР увеличивается количество фосфолипидов, происходит экспрессия GPIIb/IIIa и абсорбция плазменных факторов свертывания крови.
- Активированные ТР объединяются в агрегаты нитями фибрина, который взаимодействует с GPIIb/IIIa соседних ТР .

**Механизм функционирования GPIIb/IIIa -**  
узнавание 2-х последовательностей АК:  
арг-гли-асп и лиз-гли-алн-гли-асп-вал.



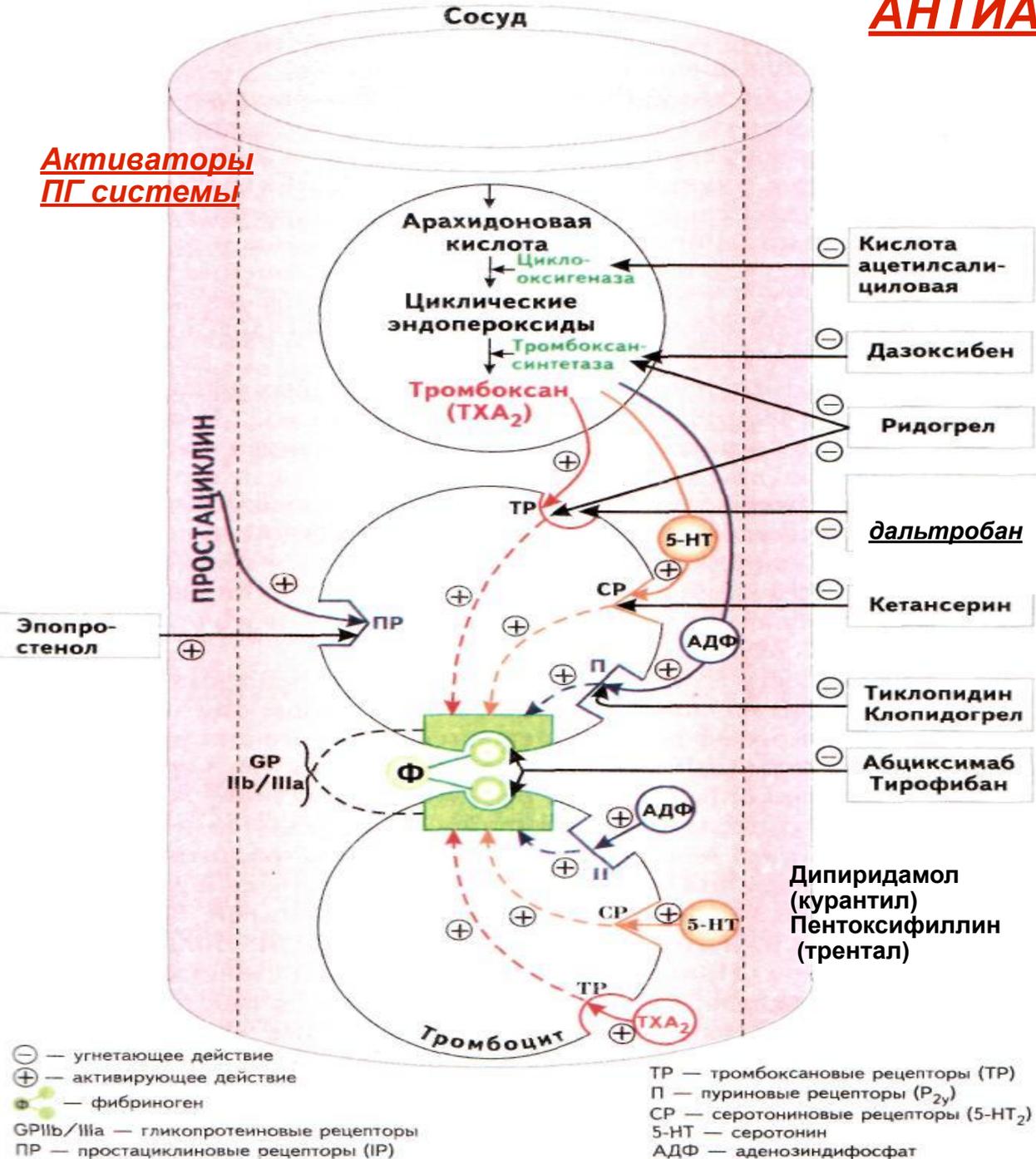
**Активаторами тромбоцитарных рецепторов** являются коллаген, АДФ, тромбин, система Тх-А2 , СТ, ПГ Е2, КА.





# АНТИАГРЕГАНТЫ

## Активаторы ПГ системы



## Ингибиторы тромбоксановой системы

- Ингибиторы ЦОГ

- Ингибитор Тр-азы

- Ингибитор Тр-азы и Тр-рец

- Блокаторы TP рецепторов

- Блокаторы 5-НТ рецепторов TP

- Блокаторы АДФ-рецепторов TP

- Блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов TP

- Модуляторы системы АД-азы/цАМФ

Разные  
Гепарин, антуран

# **1. Ингибиторы тромбоксановой системы** **АСК (аспирин)**

необратимо ингибирует ЦОГ-1 ТЦ (ввиду отсутствия ядра в ТР воспроизведение этого фермента не происходит)



↓ образование Тх А2

(мощный агрегант сосудосуживающего действия).

В системном кровотоке циркулирует недолго, концентрация уменьшается быстро, поэтому на ЦОГ в сосудистой стенке действует мало и там продолжается синтез ПЦ, который предотвращает агрегацию ТР и вызывает расширение сосудов.

**NB!!!** АСК – действует на ЦОГ ТЦ в микродозах (находится в системе воротной вены и стенке кишечника). Антиагрегантный эффект наступает при введении 20–40 мг в сутки.

Повышение дозы подавляет синтез ПЦ в стенке сосудов и усиливает тромбообразование.

- АСК- антагонист витамина К, нарушает образование факторов свертывания крови в печени.

## Средства угнетающие связывание фибриногена с гликопротеиновыми рецепторами ( GPIIb/IIIa ) ТРЦ-тов

**Абциксимаб (реопро)** - фрагмент моноклональных антител,

- неконкурентный блокатор GP-рц, препятствует связыванию с ними фибриногена. Вызывает конформационные изменения связывающего аргинин-глицин-аспарагинат-участка рецептора и препятствует фиксации фибриногена, фактора Виллебранда и других адгезивных молекул с активированным гликопротеиновым комплексом GPIIb/IIIa на тромбоцитах, нарушая конечный этап их агрегации
- оказывает антиагрегантное и антикоагулянтное действие.
- Макс. эффект - через 2 часа, сохраняется до 1 суток, остаточные явления до 10 дней.

### Применение:

- аортокоронарное шунтирование, ИБС

### Нежелательное действие:

- тромбоцитопения, кровоточивость,
- аллергические реакции,
- гипотензия,
- диспепсия.

**Эптифибатид (интегрилин)** - Синтетический циклический гептапептид, содержащий 6 аминокислот и меркаптопропиононовый остаток — дезаминоцистеинил, **тирофибан (агростат)** - синтетический непептид, **вводят внутривенно, действуют быстрее короче, 2-8 часов).**

Предупреждают связывание фибриногена, фактора Виллебранда и других адгезивных лигандов с гликопротеиновыми IIb/IIIa рецепторами тромбоцитов, обратимо подавляет агрегацию тромбоцитов.

### **Побочные действия вещества Эптифибатид**

Малые кровотечения (сопровождающиеся понижением уровня гемоглобина более чем на 40 г/л), в т.ч. макрогематурия, гематемезис — 13,1% (7,6% — плацебо);

большие кровотечения (сопровождающиеся понижением уровня гемоглобина более чем на 50 г/л) — 10,8% (9,3% — плацебо), включая угрожающие жизни (желудочно-кишечные и легочные) — 1,9% (1,1% — плацебо); тромбоцитопения (100·10<sup>9</sup> /л или понижение числа тромбоцитов на 50% и более от исходного уровня) — 1,2% (0,6% — плацебо).

**Противопоказания:** гиперчувствительность, геморрагический диатез, выраженная артериальная гипертензия (сАД более 200 мм рт.ст. или дАД более 110 мм рт.ст.) на фоне гипотензивной терапии; большие хирургические вмешательства в течение предыдущих 6 нед, инсульт в предшествующие 30 дней или геморрагический инсульт в анамнезе, применение другого ингибитора рецепторов IIb/IIIa для парентерального введения, проведение гемодиализа при почечной недостаточностью.

## Абциксимаб

Fab-фрагмент химерных человеческо/мышинных моноклональных антител 7E3. мембране тромбоцитов, нарушая конечный этап агрегации тромбоцитов.

При в/в введении постоянная концентрация абциксимаба в плазме поддерживается только при непрерывной инфузии, а после ее прекращения падает в течение 6 ч быстро, а затем медленно, на протяжении 10 дней, что обусловлено наличием фракции, связанной с тромбоцитами. В/в болюсное введение приводит к угнетению АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Через 2 ч после введения высоких доз блокируется более 80% рецепторов GPIIb/IIIa. Среднее время кровотечения увеличивается до 30 и более мин. После прекращения инфузии агрегация нормализуется через 48ч, время кровотечения — через 24ч. Использование при чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластике снижает смертность, частоту острых инфарктов миокарда (в среднем на 35%), необходимость повторных ангиопластических операций, установки протеза и аортокоронарного шунтирования. На 51% уменьшает риск смертельного исхода или возникновения тяжелых сердечных приступов в течение шести месяцев после установки стента. Риск смерти, сердечного приступа или необходимости реваскуляризации в пределах шести месяцев снижается с 18,3% в группе стентов и плацебо до 13,0% в группе стентов и абциксимаба, а у пациентов с сопутствующим диабетом в аналогичных группах — с 25,2% до 13,0%. При нестабильной стенокардии понижает летальность и частоту возникновения острого инфаркта миокарда. В ходе комбинированного лечения нестабильной стенокардии в комбинации с гепарином и аспирином улучшает клиническое течение заболевания. Повышает частоту кровотечения в месте пункции бедренной артерии и при последующем аортокоронарном шунтировании в месте шунта в 2 раза. Создает

## Блокаторы пуриновых рецепторов тромбоцитов

Тиклопидин, *Клопидогрель (плавикс)* в 6 раз сильнее тиклопидина - селективно и необратимо блокирует P-рц, ингибируют агрегацию ТЦ, вызванную АДФ. Уменьшает количество функционирующих АДФ-рецепторов (без повреждения), препятствует сорбции фибриногена и ингибирует агрегацию тромбоцитов.

- ↓ тормозящее действие АДФ на АД-циклазу и ↓ выделение  $Ca^{2+}$
- препятствуют стимулирующему действию АДФ на пуриновые рецепторы, в результате GP рц не активируются и не происходит взаимодействия с фибриногеном.

↓ P-рецепторы и ↓ АДФ => ↑ Аденилатциклазу => ↑ цАМФ => ↓ высвобождение  $Ca^{2+}$  => ↓ экспрессия GP рецепторов и взаимодействие с ФГ

**Применение:** вторичная профилактика инфаркта и инсульта, диабетическая ангиопатия, облитерирующий эндартериит

**Нежелательное действие:** тромбоцитопения, кровоточивость, аллергические реакции, гипотензия, диспепсия.

## **Клопидогрел Clopidogrelum**

**При приеме внутрь быстро всасывается, высокая биодоступность, Стах - около 1ч.**

**Является пролекарством, биотрансформируется в печени с образованием активного метаболита. T1/2 составляет около 8 ч.**

**Выводится с мочой и фекалиями.**

**Ингибирование агрегации начинается спустя 2ч после приема (40% ингибирования), регистрируется при начальной дозе 400 мг.**

**Максимальный эффект (60% подавления агрегации) наблюдается через 4–7 дней постоянного приема в дозе 50–100 мг/сут.**

**Антиагрегантный эффект сохраняется весь период жизни тромбоцитов (7–10 дн.).**

**При наличии атеросклеротического поражения сосуда препятствует развитию атеротромбоза, независимо от характера сосудистого процесса**

**При лечении клопидогрелом в сравнении с аспирином относительный суммарный риск ишемического инсульта, инфаркта миокарда и сосудистой смерти снижается на 8,7%.**



Дазоксибен – избирательно блокирует  
тромбоксансинтазу и уменьшает синтез  
тромбоксана Малоэффективен в связи с  
накоплением циклических эндопероксидов  
проагрегантного действия.  
Применяют с АСК.

Дальтробан – блокирует Т-рецепторы.

Ридогрел - ингибирует тромбоксансинтазу и  
блокирует тромбоксановые рецепторы



## 2.Активаторы простацikliновой системы.

### Стимуляторы простацikliновых рецепторов:

**Эпопростенол** (T1/2 =3 мин);

- препятствует агрегации, в больших дозах - адгезию Тр
- вызывает вазодилатацию.

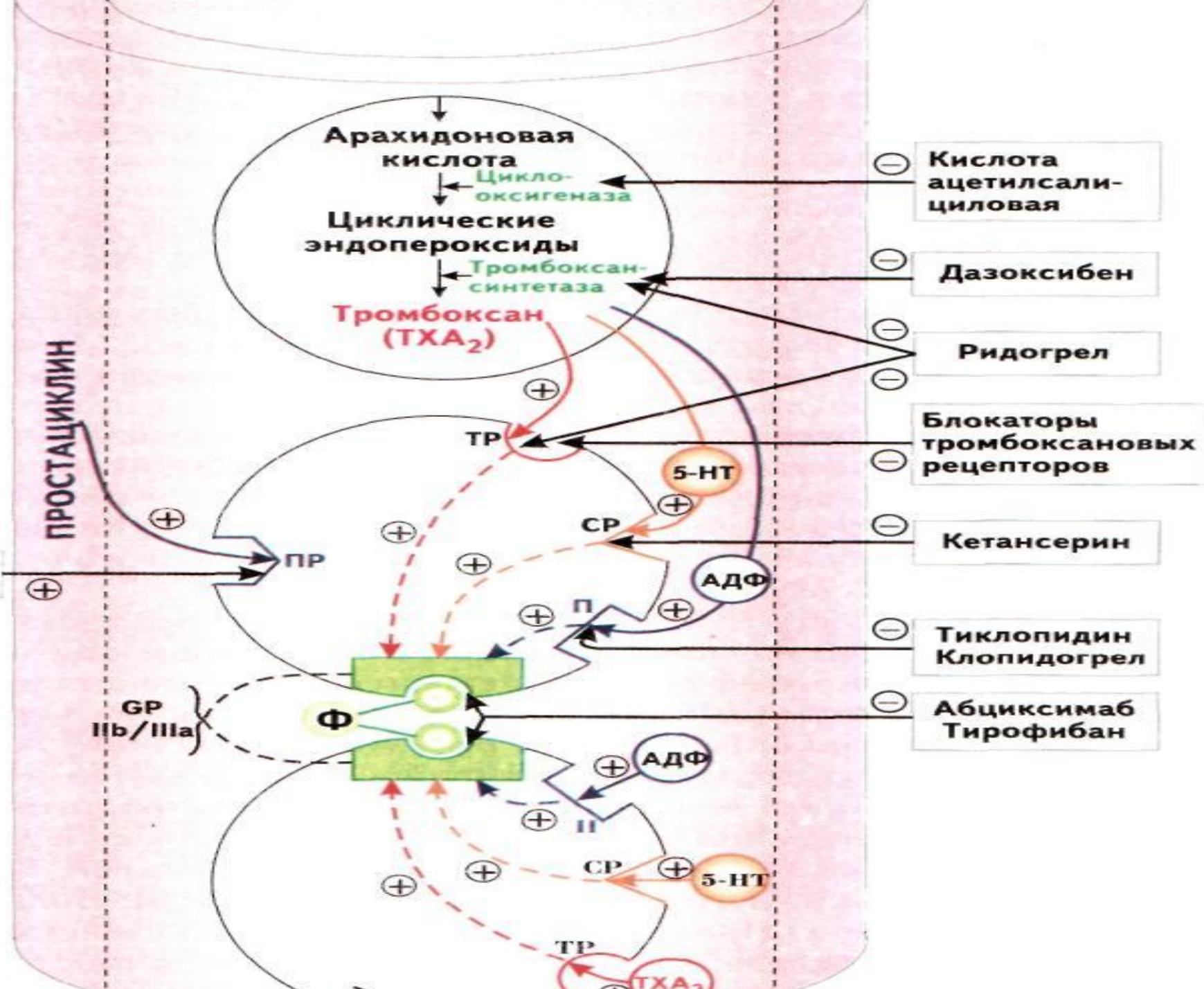
↑ ПЦ-рецепторы = ↑ Аденилатциклазу = ↑цАМФ



↓ высвобождение Ca<sup>2+</sup>

### **Показания к применению**

- облитерирующий эндартериит,
- проведение гемодиализа, гемосорбции вместо гепарина, уменьшает адгезию Тр на диализной мембране и не вызывает кровотечений.
- Легочная гипертензия, благодаря сосудорасширяющему действию.



## Дипиридамол (курантил)

Потенцирует активность **аденозина** усиливаются сосудорасширяющий и антиагрегантный эффект.

Ингибирует фосфодиэстеразу – **увеличивает концентрацию цАМФ**, удерживает кальций в связанном состоянии в ТЦ.

В результате из ТЦ снижается высвобождение активаторов агрегации: Тх А2, серотонина

**увеличивается** синтез **ПЦ** эндотелием сосудистой стенки, что уменьшает агрегацию и адгезию ТЦ

### Применяется

для предупреждения тромбозов

мозговых сосудов,

в послеоперационном периоде,

при инфаркте миокарда,

с целью профилактики ДВС – синдрома.

### Нежелательные эффекты:

- головная боль,
- гипотензия,
- аллергия,
- покраснение лица,
- местнораздражающее действие

## Пентоксифиллин (трентал)

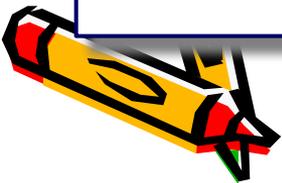
- уменьшает агрегацию ТЦ и ЭР
- облегчает изгибаемость ЭР (деформируемость) и проходимость по капиллярам
- увеличивает синтез и выброс ПЦ,
- уменьшает синтез и выброс Тх А2,
- блокирует ФДЭ, увеличивая концентрацию ц АМФ, уменьшает высвобождение Са<sup>+</sup>
- временно уменьшает уровень фибриногена
- Дает стойкий эффект через 2-4 недели.

Применяется для профилактики тромбозов

- при болезни Рейно,
- диабетической ангиопатии,
- нарушениях мозгового и коронарного кровообращения.

### Побочные эффекты.

- Диспепсия,
- головокружение, покраснение лица, снижение АД,
- аллергия.



# **Классификация ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ**

используют для остановки или профилактики кровотечений.

<b>Коагулянты</b>	<b>Ингибиторы фибринолиза</b>	<b>Стимуляторы агрегации трц</b>
<b>прямые</b> Тромбин Фибриноген <b>непрямые</b> Викасол Фитоменадион	Кислота эпсилон-аминокапроновая Амбен  Контрикал Пантрипин Ингитрил гордокс	Серотонин Соли кальция Адроксон этамзилат

**Средство, повышающее вязкость крови**

**Желатин** – продукт гидролиза коллагена хрящей и костей животных, повышает вязкость и замедляет ток крови, способствует образованию тромбов.

**Растения, обладающие гемостатическим**

**действием:** зайцегуб опьяняющий, крапива, тысячелистник, водяной перец, кора калины, трава горца почечуйного, цветы арники.

**Для остановки кровотечений используют гемостатические губки с различными наполнителями:**

**Губка гемостатическая:** нативная плазма +  
тромбопластин

**Губка коллагеновая:** масса коллагеновая, р-р  
коллагена, борная кислота, левомицетин

**Губка желатиновая:** обработанный желатин +  
фурациллин

## Прямые коагулянты

Тромбин – протеолитический фермент, получаемый из плазмы доноров.

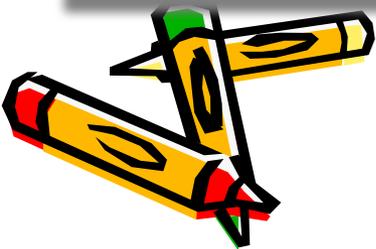
- отщепляет от фибриногена боковые пептиды, превращая его в фибрин-мономер на поврежденной поверхности сосуда, а затем в фибрин-полимер
- активирует XIII фактор, превращающий полимер фибрина в стабильный фибриновый тромб
- Активирует агрегацию ТЦ.

Применяют для

- остановки кровотечения местно при поверхностных, паренхиматозных геморрагиях,
- внутрь при желудочных кровотечениях,
- ингаляционно при кровотечении из дыхательных путей.

**! NB Исключить попадание в системный кровоток (распространенный тромбоз).**

- Хорошо сочетается с АКК и адроксоном.



Фибриноген – белок свертывающей системы, получают из донорской крови.

Под действием тромбина превращается в фибрин (составляет основу тромба)

### Применяют

- местно в виде пленки
- вводят в системный кровоток (в/в) для остановки! кровотечения **при гипо- и афибриногенемии**,
- во II-III стадию ДВС-синдрома
- для остановки кровотечения в хирургической, гинекологической практике
- профилактически подготовки больных с гипофибриногенемией к операции

Противопоказан при тромбозах, увеличении свертываемости крови, инфаркте миокарда.

Местно – на гнойных ранах и глубоких ожогах.

## Коагулянты непрямого действия

**Витамин К** – объединенное название для группы производных нафтохинона.

### **Витамин К1- филлохион**

содержится в зеленых частях растений (шпинат, цветная капуста, плоды шиповника, хвоя, корки апельсинов, зеленые томаты).

### **Витамин К2 - менахион,**

содержится в животной пище, синтезируется кишечной микрофлорой.

В качестве лекарственных средств применяют:

бисульфитное производное синтетического **витамина К3 – викасол (менадион),**

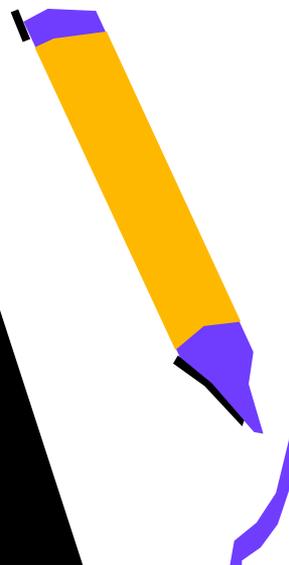
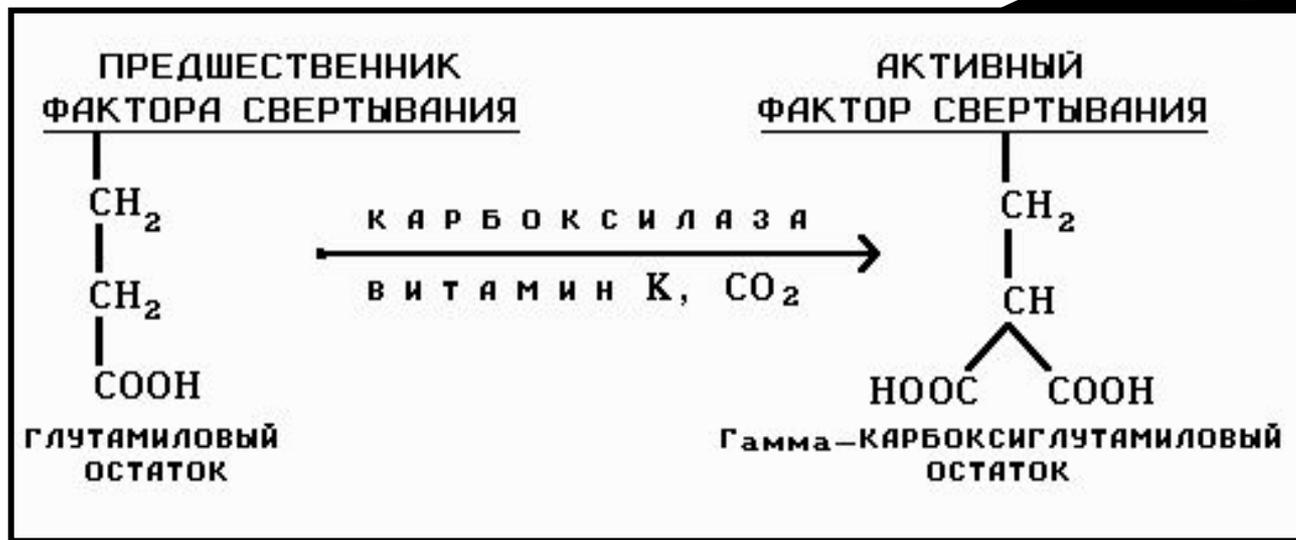
- **!!!NB растворим в воде**
- в печени из него образуются витамины К1 и К2.

**Фитоменадион** –синтетический аналог витамина К1



# Механизм действия викасола





Витамин К вызывает эффект только в организме,

существует в виде переходящих гидрохинона, эпоксида и хинона, активирует карбоксилазу и карбоксилирует остатки глутаминовой кислоты прокоагулянтов: II (протромбина), VII (проконвертина), IX, X факторов СК в гепатоцитах, после чего белки начинают функционировать.

γ-карбоксиглутаминовая кислота, является Са-связывающей и необходима для функционирования кальцийсвязывающих белков: II, VII, IX, X факторов, протеина С и S для Са-индуцированного взаимодействия с клеткой;

На N-конце зрелого протромбина и других К-зависимых белков содержится 10-12 остатков γ- карбоксиглутаминовой кислоты. Домены с такими участками высоко структурированы и включают в себе линейно расположенные ионы кальция.

Без витамина К синтезируются неактивные белки, т.н. акарбоксии факторы (акарбоксии II является антагонистом активного протромбина).

## **Фармакологические эффекты препаратов витамина К**

- антигеморрагическое
- антигипоксантное действие,
- облегчает синтез АТФ в митохондриях,
- стимулирует синтез альбуминов, фактора эластичности сосудов, миофибриллярных белков.

## **Фармакокинетика.**

- **викасол водорастворим**, жир для всасывания не нужен.
- **всасывается медленно**, эффект оказывают образующиеся из викасола витамины К1 и К2,
- имеют латентный период действия: **викасол действует через 24ч**, **фитоменадион - через 10 ч.**
  - **Викасол вводят внутрь, в/в, в/м.**
  - **Фитоменадион назначают внутрь 3-4 р. в день, всасывается быстро, необходимы жиры, желчь.**

## Показания к применению.

- **Геморрагический синдром при дефиците вит. К** (обструкция желчных путей, нарушение всасывания витамина К, диарея, применением АСК, химиотерапевтических средств, угнетающих микрофлору в кишечнике, непрямым антикоагулянтам)
- ВОЗ рекомендует назначать всем **новорожденным для профилактики ГБН** (уменьшает количество неврологических осложнений, связанных с геморрагическими явлениями и дефицитом вит. К)
- **Заменное переливание консервированной крови.**
- **псевдогемофилия** (врожденный дефицит II и VII ф.
- **мышечная слабость, атония кишечника, СН, вызванные применением антагонистов вит. К;рахит.**

## Нежелательные эффекты:

- **гемолиз эритроцитов** (производные нафтохинона являются сильными окислителями)
- **образование метгемоглобина** (викасол новорожденным вводят не более 3-х дней).
- **дисфункция тромбоцитов**  
**NB!!!** У Фитоменадиона этих осложнений нет

## Противопоказания

- **гемолитическая желтуха**
- **тромбоцитопении**



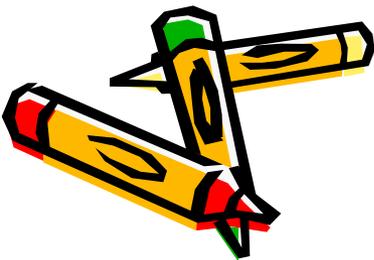
- АКК - производное аминокислоты лизин, по конкурентному типу взаимодействует с активными центрами
- плазмина и плазминогена, устраняя их действие;
- блокирует активатор профибринолизина и нарушает его превращение в фибринолизин, препятствуя деградации фибрина.
- способствует сохранению фибринных тромбов, экономии белков ССК и остановке кровотечения, особенно при повышении активности системы фибринолиза, в условиях дефицита ССК.
- *Стимулирует тромбоцитопоз*, повышает чувствительность их рецепторов к агрегантам. В высоких дозах дезагрегация.
- АКК обладает *противошоковым действием* (↓ протеолитические ферменты, ↑ обезвреживающую функцию печени)
- *ингибирует систему комплемента*, применяется при заболеваниях, связанных с образованием иммунных комплексов-гломерулонефрит
- *противоаллергическое,* *противовоспалительное,*

## Система фибринолиза



### Фармакокинетика:

- Хорошо всасывается в ЖКТ, вводят внутрь, растворив в сладкой воде, а также
- в/в капельно, в/м, 4 раза в сутки.
- Действие на фибринолиз сохраняется 1-3 дня.
- Амбен по ФД похож на АКК, активнее в 3-7 раз.
- Хорошо сочетаются с тромбином и адроксоном, фибриногеном.



## Показания:

- применяется для  
остановки  
кровотечения
- при операционных вмешательствах,
  - усилении активности фибринолитической системы после операций на легких, предстательной, поджелудочной, щитовидной железах, преждевременном отслоении плаценты, заболеваниях печени, панкреатитах, переливании крови,
  - внутрь при желудочных кровотечениях.

## Нежелательные эффекты АКК:

- аллергические реакции (першение в горле, заложенность носа, кожная сыпь)
- Головокружение при быстром введении, ортостатическая гипотония, аритмия
- Тошнота, понос
- тромбозы, эмболии
- Миопатии

## Противопоказания АКК:

- Склонность к тромбозам,
- заболевания почек

## Ингибиторы протеаз природного происхождения

### *Контрикал, пантрипин, ингитрил, гордокс*

- антиферментные препараты полипептидной природы,
- получают из поджелудочной, околоушной желез, легких убойного скота.
- содержат апротинин, ингибирует активность плазмина, трипсина, химотрипсина, калликреина и других протеаз, в т.ч. гепарин.

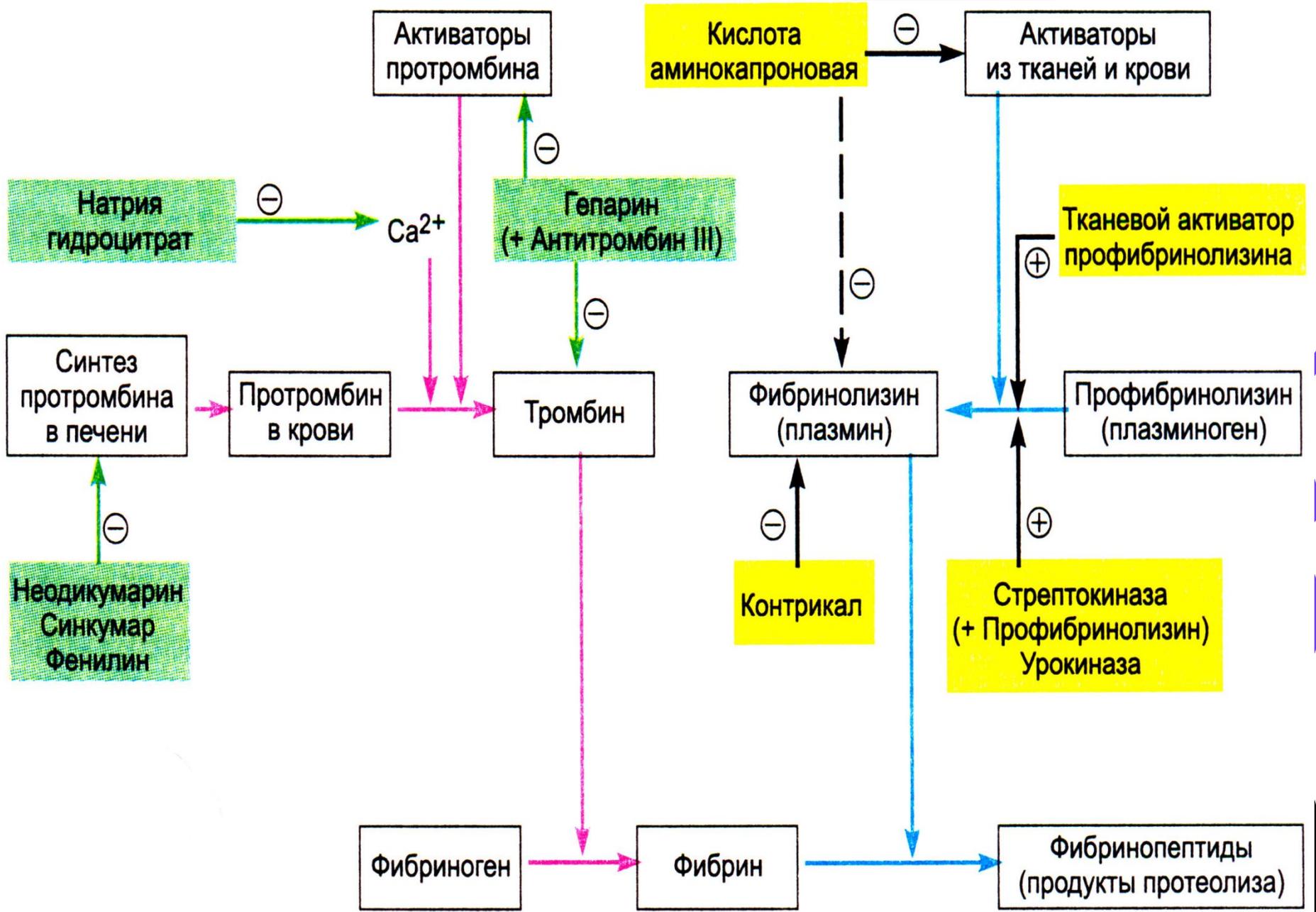
Поливалентная **антипротеазная активность**

позволяет применять эти препараты

- при панкреатите, панкреонекрозе,
- для профилактики фибринолитических ж/кишечных кровотечений
- Вводят в/в капельно или струйно

### Нежелательные эффекты:

- Аллергические реакции (снижение АД, бронхоспазм, нарушения МК).



## ЛС, стимулирующие агрегацию и адгезию ТР

Этамзилат (дицинон)– производное диоксибензола,

- ингибирует эффекты ПЦ и увеличивает агрегацию ТР
- уменьшает **проницаемость** сосудов, транссудацию и экссудацию жидкой части плазмы;
- уплотняет базальные мембраны, способствует полимерации гиалуроновой кислоты;
- увеличивают образование тромбопластина

### Применяют

- при капиллярном кровотечении,
- понижает опасность внутричерепного кровотечения, способствуя сохранению целостности сосуда.

**!!! При повреждении сосудов неэффективен.**

## Адроксон

- метаболит адреналина, не стимулирует АР и не повышает АД
- повышает плотность сосудистой стенки
- стимулирует агрегацию ТРЦ, взаимодействует с АР на их поверхности, увеличивает концентрацию  $Ca^{2+}$ , активирует сократительный аппарат ТР и способствует выделению агрегантов.
- Вводят местно, внутрь, п/к,

Применяют при Тр-цитопенической пурпуре, паренхиматозных и капиллярных кровотечениях, кишечных, кожных геморрагиях.

## Серотонин

- стимулирует серотониновые рецепторы на ТРЦ
- увеличивает приток Са, стимулирует агрегацию Тр
- способствует набуханию тканей вокруг сосуда и его сдавление
- повышает реакции ТРЦ на другие агреганты.

Показан при геморрагиях, связанных с тромбоцитопенией

### Нежелательные эффекты:

Бронхоспазм, боли в животе, понос  
головная боль, повышение АД

БЛАГОДАРЮ за ВНИМАНИЕ!

