

Гемостатические ЛС

Гемостаз – это процесс, направленный на сохранение крови в сосудистом русле, предотвращение кровоточивости и восстановление кровотока в случае окклюзии сосуда тромбом.

Классификация ЛС, влияющих на свертывающую систему крови.

1. ЛС для профилактики и лечения тромбозов

- Антиагреганты
- Антикоагулянты
- Фибринолитики (тромболитики)

2. Гемостатики (средства остановки кровотечений)

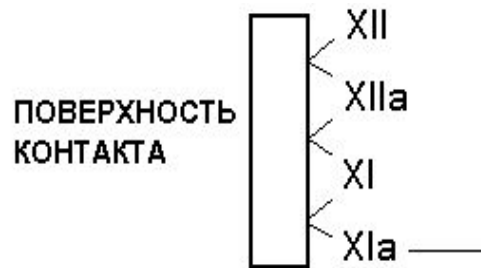
- Средства, повышающие свертываемость крови
- Антифибринолитические средства

МЕХАНИЗМЫ АКТИВАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

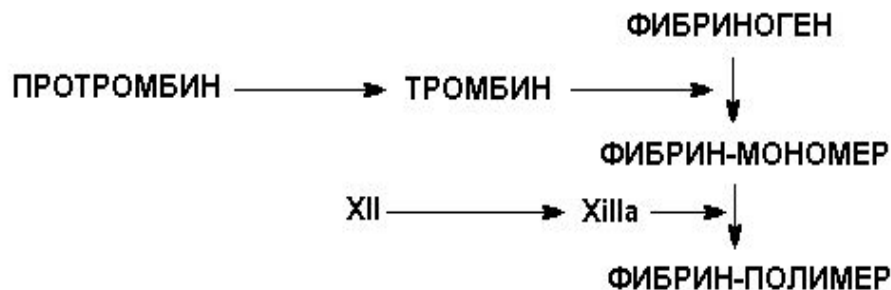


СХЕМА АКТИВАЦИИ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ.

Внутренний путь активации



Внешний путь активации



ТРОМБОЛИТИКИ.

I. Активированный *in vitro* плазминоген:

- фибринолизин

II. Активаторы эндогенного плазминогена

2. Поколение I (неселективные – в равной степени активируют плазминоген, циркулирующий в крови и связанный с фибрином):

- стрептокиназа
- урокиназа
- стрептодеказа

2. Поколение II (относительно селективные по отношению к связанному с фибрином плазминогену):

- **рекомбинантная проурокиназа**
- **анизолированный (ацетилированный) плазминоген – стрептокиназный комплекс – АПСК (анистреплаза)**
- **рекомбинантный тканевой активатор плазминогена – ТАП (альтеплаза)**
- **рекомбинантная стафилокиназа**

3. Поколение III (селективные и высокоактивные препараты в отношении связанного с фибрином плазминогена):

- **модифицированный рекомбинантный ТАП (ретеплаза)**
- **химерные молекулы, содержащие различные участки ТАП и урокиназы.**

Механизм действия тромболитиков.

Препараты напрямую или через образование комплекса с активатором плазминогена влияют на плазминоген, переводя его в плазмин, который вызывает лизис фибрина.

Методы контроля терапии тромболитиками.

- частично активированное тромбопластиновое время (ЧАТВ)
- содержание фибриногена
- концентрация продуктов деградации фибриногена

Побочные эффекты тромболитиков.

- геморрагические осложнения;
- аллергические реакции;
- стойкая гипотония.

ДЕФИБРИНИРУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ:

- анкрод
- рептилаза

Препараты этой группы оказывают влияние на превращение фибриногена в фибрин, отщипляя от фибриногена только фибринопептид А, что приводит к образованию атипичного фибрина, который быстро лизируется плазмином.

Наиболее эффективны при лечении больных с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей.

Методы контроля.

- 1) тромбиновое время**
- 2) уровень фибриногена**

АНТИКОАГУЛЯНТЫ.

Классификация.

1. Прямого действия

1.1.Зависимые от антитромбина III (АТ III)

- а.** обычный нефракционированный гепарин (НФГ)
- б.** низкомолекулярные гепарины (НМГ)
 - эноксапарин (клексан)
 - надропарин (фраксипарин)
 - дальтепарин (фрагмин)
 - ревипарин (кливарин)
 - тинзапарин (логипарин)
- с.** сулодексид (вессел)
- д.** данапароид (ломопарин)

1.2.Независимые от антитромбина III

- гирудин, гируген, гирулог
- олигопептиды
 - а.** тромстоп
 - б.** аргатробан
 - с.** новостан

АНТИКОАГУЛЯНТЫ.

Классификация.

2. Непрямого действия

а) производные кумарина

- **варфарин (кумадин)**
- **бисгидроксикумарол (дикумарин)**
- **этилбискумацетат (неодикумарин, пелентан)**
- **аценокумарол (синкумар)**

б) производные индандиона

- **омефин**
- **фениндион (фенилин)**

НЕФРАКЦИОНИРОВАННЫЙ ГЕПАРИН.

Гепарин взаимодействует с АТШ (а в высоких концентрациях и с «кофактором гепаринаII») и образовавшийся комплекс вызывает инактивацию тромбина (за счет связи комплекса с активным центром тромбина) и фактора Ха, причем снижение активности тромбина (фактор IIa) и фактора Ха происходит в равной степени. Вследствие вышеуказанного блокируется превращение фибриногена в фибрин.

Дополнительные эффекты гепарина:

- ✓ гипополипидемический
- ✓ антипролиферативный (на гладкую мускулатуру сосудов)
- ✓ антиагрегантный (хотя возможно и повышение агрегации тромбоцитов)
- ✓ диуретический
- ✓ антикомплементарный
- ✓ гипотензивный

Методы контроля.

1. ЧАТВ увеличивают в 1,5 – 2 раза
2. время свертывания крови увеличивают в 2 – 2,5 раза.
3. тромбиновое время
4. активированное время рекальцификации
5. тромбозластограмма, число тромбоцитов (не менее 100 тыс./мм³)
6. анализ мочи на гематурию

Побочные эффекты.

1. **кровотечение**
2. **тромбоцитопения**
3. **повышение активности трансаминаз**
4. **аллергические реакции**
5. **остеопороз**
6. **синдром отмены**

НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЕПАРИНЫ (НМГ).

Гепарины с молекулярной массой менее 7000 дальтон.

Отличия НМГ от НФГ:

1. Почти не влияет на инактивацию тромбина, но инактивирует фактор Ха, что более эффективно, т.к. связывание 1ед фактора Ха предотвращает образование 50ед тромбина. Соотношение инактивации фактора Ха:Па составляет 2:1 – 4:1.
2. Длительное действие. Возможность 1-2 кратного введения в сутки.
3. Высокая (90%) биодоступность после глубокого п/к введения (у НФГ биодоступность 15 – 20%).

4. Монофазовая (плавная) элиминация (НФГ имеет два фазы элиминации – быструю и медленную). Основной путь выведения – почки. При ХПН $T_{1/2}$ значительно увеличивается.
5. Низкая связь с белками плазмы, следовательно сохранение антикоагулянтной активности даже при введении небольших доз.
6. Низкая частота развития тромбоцитопении и геморрагических осложнений.
7. Отсутствие необходимости в тщательном лабораторном контроле безопасности лечения.

Тактика дозирования НМГ для лечения острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда.

Дальте- парин	120 антиХаЕД/кг (максимально 10000 анти ХаЕД/кг) подкожно каждые 12 ч.
Энокса- парин	1 мг (100 анти ХаЕД/кг) подкожно каждые 12 ч. Непосредственно перед первой подкожной инъекцией можно ввести внутривенно болюс в 30 мг (3000 анти ХаЕД)
Надро- парин	Внутривенно болюс 86 анти ХаЕД/кг, сразу за этим подкожно 86 анти ХаЕД/кг каждые 12 ч.

АНТИКОАГУЛЯНТЫ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Механизм действия.

Препараты этой группы блокируют печеночный синтез витамина К, необходимого для синтеза в печени факторов свертывания крови.

Фармакодинамика.

Латентный период 12 – 24 часа.

Максимум действия 24 – 48 час.

Характерно наличие кумулятивной способности.

Гипокоагулирующий эффект сохраняется в течение 2 – 4 дней после отмены препарата.

Тактика дозирования.

В первые 2 – 3 дня дают насыщающую дозу, затем – поддерживающую. Курс – 3 – 6 нед. и более в зависимости от показаний

Схема дозирования варфарина:

Начальная доза – 5 мг/сут, средняя – 10-30 мг/сут, поддерживающая – 5 – 10 мг/сут.

Методы контроля терапии непрямыми антикоагулянтами:

1. ЧАТВ – увеличивают в 2-4 раза от исходного; МНИ 2,0 – 3,5.
2. Протромбиновое время.
3. 1 р в 7 – 10 дней рекомендуют определять уровень фибриногена, фибринолитическую активность, продукты деградации фибриногена.

Побочные эффекты:

1. Геморрагические реакции
2. Аллергические реакции
3. Токсические реакции со стороны ЖКТ
4. Передозировка варфарина проявляется (на раннем этапе) образованием синяков, кровоточивостью десен, гематурией, обильными носовыми кровотечениями и месячными.

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИАГРЕГАНТОВ

- Ингибиторы ЦОГ
Кислота ацетилсалициловая
- Ингибиторы тромбоксансинтетазы
Дазоксибен
- Агонисты рецепторов простаглицлина
Эпопростенол
- Блокаторы рецепторов тромбоцитов
Тиклопидин, Клопидогрель (рецепторы АДФ); Кетотифен, Танакан, Кадсуренон (рецепторы ФАТ); Абциксимаб*, Эптифибатид**, Тирофибан, Ламифибан (гликопротеиновые рецепторы)
- ЛС, повышающие содержание цАМФ и аденозина
Дипиридабол, Пентоксифиллин

Примечание: *-моноклональные антитела
**-синтетический пептид

Требования к современному антиагреганту

- Доказанные высокая эффективность и положительное влияние на конечные точки
- Соответствие международным стандартам качества
- Безопасность при длительном применении
- Минимальное негативное влияние на качество жизни
- Приверженность пациентов терапии
- Удобство применения
- Экономическая доступность

Ацетилсалициловая кислота.

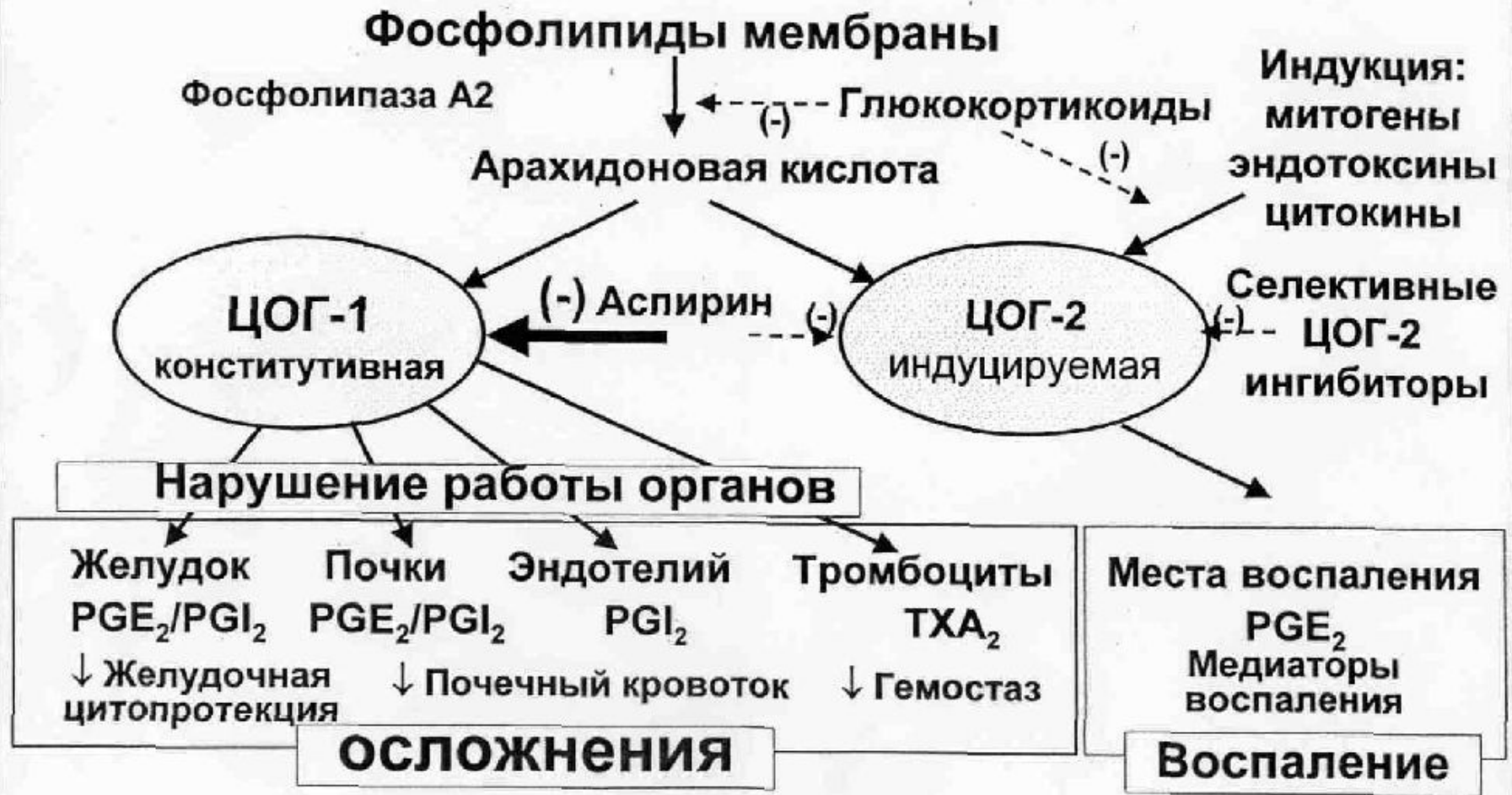
Механизм действия

Блокирует ЦОГ и нарушает при этом синтез тромбоксана А₂ (оказывает преимущественное влияние на агрегацию тромбоцитов). За счет необратимой блокады ЦОГ антиагрегантный эффект сохраняется в течение 5 – 7 дней после однократного приема аспирина.

Показания к применению: ИБС, аортокоронарное шунтирование, сосудистые заболевания головного мозга, протезированные клапаны сердца, облитерирующие заболевания нижних конечностей.

Механизм действия аспирина

в модификации по J.Vane, 1994 год



Концепция двух изоформ ЦОГ (Vane и соавт.1994)

Физиологические

Стимулы



Активность ЦОГ-1

PGE2

PGI2

TXA2

Гастропротекция

Функция тромбоцитов

Функция почек

Регуляция микроциркуляции

Медиаторы воспаления

(ИЛ-1, ФНО)



Экспрессия ЦОГ-2

PGE2



Воспаление

Лихорадка

Отек

Покраснение

Нарушение функции

Тактика дозирования: наиболее оптимальные режимы – 1 – 3 мг/кг массы, чаще 75-150 мг/сут.

Побочные эффекты: раздражающее действие на ЖКТ, аллергические реакции, гематотоксическое и гепатотоксическое действие, геморрагические реакции.

Пути снижения повреждающего действия АСК на желудочно-кишечный тракт

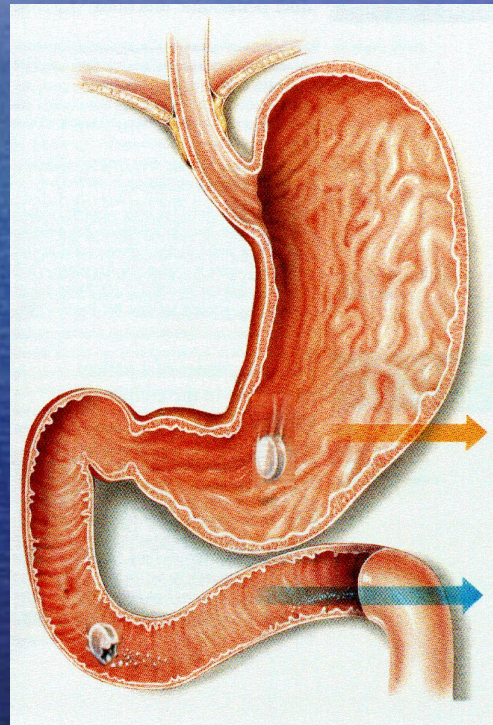
- Снижение дозы АСК до минимально эффективной (75-150 мг/сут)
- Назначение гастропротекторов: ИПП, антагонистов H2 гистаминовых рецепторов, антацидов, синтетических аналогов простагландина E
- Использование модифицированных лекарственных форм:
 - Накожная форма
 - Растворимая АСК
 - АСК с антацидами
 - Кишечнорастворимая форма

ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. Circulation. 2008;118:1894-1909.

АБСОРБЦИЯ КИШЕЧНОРАСТВОРИМОЙ ФОРМЫ АСК

Абсорбция простой формы АСК

- пик в плазме через 15-20 мин.
(*Hirsh et al., 1992*)



Всасывание АСК происходит в тонкой кишке, откуда она поступает по портальной вене в печень, где подвергается деацелированию

Биотрансформация ослабляет влияние АСК на тромбоцитарный гемостаз

Абсорбция кишечнорастворимого АСК
- пик в плазме после прохождения желудка 2 ч.
(*Jimenez et al., 1992*)

Лекарственная форма и резистентность к АСК

- Для снижения частоты побочных эффектов АСК и улучшения её переносимости разработано несколько модифицированных лекарственных форм этого препарата
- Каждая модифицированная форма характеризуется уникальными особенностями фармакокинетики АСК
- Данные особенности могут привести к снижению биодоступности АСК и развитию феномена резистентности

Awtry E., Loscalzo J. Aspirin. Circulation. 2000; 101: 1206-1218.

Влияние лекарственной формы на биохимические эффекты АСК

- В связи со сниженной биодоступностью кишечнорастворимые формы АСК характеризуются неполным подавлением ЦОГ-1 в тромбоцитах
- Таким образом, не происходит снижения до целевого уровня концентрации тромбоксана A_2 в крови и, следовательно, достаточного подавления агрегации тромбоцитов

Maree A., Curtin R., Dooley M. Platelet response to low-dose enteric-coated aspirin in patients with stable cardiovascular disease. JACC 2005; 47: 1258-63.

Выводы

1. «Истинная» резистентность к АСК встречается гораздо реже, чем считалось ранее
2. Подавляющее большинство случаев резистентности к АСК – «ложная» резистентность
3. Основная причина недостаточного подавления агрегации при приёме АСК – **особенности фармакокинетики кишечнорастворимых форм**
4. Немодифицированные формы АСК характеризуются более предсказуемым эффектом и низкой частотой «ложной» резистентности, чем кишечнорастворимые

Дипиридамол.

Механизм действия:

- тормозит ФДЭ, тем самым увеличивая содержание цАМФ в тромбоцитах;
- увеличивает высвобождение простациклина из ЭК;
- увеличивает содержание аденозина в крови, что приводит к стимуляции аденилатциклазы и увеличению содержания цАМФ в тромбоцитах;

Оказывает влияние и на адгезию и на агрегацию тромбоцитов.

Дозировка: 75 - 100мг * 3 - 4 раза в сут.

Основные показания:

1. Профилактика окклюзии аортокоронарных шунтов (в комбинации с аспирином)
2. Профилактика тромбозов у больных с протезами клапанов сердца (в комбинации с непрямыми антикоагулянтами или аспирином)
3. ИБС, нарушение мозгового кровообращения, облитерирующие заболевания периферических сосудов.

Побочные эффекты

1. раздражающее действие на ЖКТ
2. тромбоцитопения, кровоточивость
3. гипотония, брадикардия
4. синдром «обкрадывания» у больных с выраженным атеросклерозом коронарных артерий (дискутабельное побочное действие).

Тиенопиридины

Механизм действия:

- ингибируют АДФ обусловленную (а также обусловленную другими факторами - коллагеном, тромбином и т.д.) агрегацию тромбоцитов;
- тормозят «реакцию высвобождения» тромбоцитов

Фармакодинамика:

Антиагрегантный эффект появляется через 24 – 48 часов после приема внутрь, максимум – через 3 – 5 дней, сохраняется в течение 3 дней после отмены препарата.

Тактика дозирования тиенопиридинов

**Клопи-
догрел**

75 мг 1 раз в сутки; для более быстрого начала эффекта может быть использована нагрузочная доза 300 – 600 мг

**Тикло-
пидин**

250 мг 2 раза в сутки; для более быстрого начала эффекта может быть использована нагрузочная доза 500 мг.

Основные показания к применению.

Оптимально использование препаратов для профилактики ИБС, нарушения мозгового кровообращения, облитерирующих заболеваний нижних конечностей, после аортокоронарного шунтирования.

Побочные эффекты.

Кожные реакции (сыпь), геморрагические осложнения, раздражающее действие на ЖКТ, нейтропения, увеличение уровня трансаминаз.

Клопидогрел лучше переносится, чем тиклопидин (меньше число нейтропений и желудочно-кишечных кровотечений).

Блокаторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов

Механизм действия.

Препараты этой группы ингибируют IIb/IIIa рецепторы тромбоцитов, нарушая процесс связывания их с фибриновыми волокнами, тем самым тормозят агрегацию тромбоцитов.

Показания к применению.

- острый коронарный синдром (группа высокого риска),
- аортокоронарное шунтирование,
- чрезкожной реваскуляризации миокарда в качестве дополнения к традиционной антитромботической терапии.

Препарат выбора - абциксимаб.

Тактика дозирования препаратов при остром коронарном синдроме

Абциксимаб

Внутривенно болюс 0,25 мг/кг с последующей внутривенной инфузией 0,125 мкг/кг/мин (максимально 10 мкг/мин) в течение 12 – 24 ч

Основные побочные эффекты.

- кровотечение
- аллергические реакции
- желудочно-кишечные расстройства
- тромбоцитопения

Противопоказания.

- заболевания, сопровождающиеся или угрожаемые по кровотечению
- тромбоцитопения (менее 100 тыс./мм³)
- Хирургическая операция или травма
- тяжелая АГ

ГЕМАТОСТАТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ.

Классификация.

1. Проконгулянты прямого действия (антидоты прямых антиконгулянтов)
 - протамина сульфат
2. Проконгулянты непрямого действия (антидоты непрямых антиконгулянтов)
 - конакион (витамин К1)
 - викасол (витамин К3)
3. Ингибиторы фибринолиза (антидоты тромболитиков)
 - аминокaproновая кислота
 - аминoметилбензойная кислота
 - транексамовая кислота
 - трасилол
4. Тромбоцитарные проагреганты (антидоты антиагрегантов)
этамзилат (дицинон)

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Препарат	Механизм действия	Дозировка	Побочные эффекты	Показания
Протамина сульфат	Инактивирует гепарин за счет взаимодействия с ним.	1 мг протамина сульфата нейтрализует 85 – 100 ед гепарина. Суточная доза 5 – 8 мг/кг, в/в в 2 приема. Курс до 3 дней.	Брадикардия. Гипотония. Тошнота, рвота. Аллергия.	Передозировка гепарина. После операций на сердце и сосудах с экстракорпоральным кровообращением.

Препарат	Механизм действия	Дозировка	Побочные эффекты	Показания
Аминокапроновая кислота	Блокирует действие активаторов плазминогена, угнетает действие плазмина, частично ингибирует кинины.	Внутрь: 5 – 30 г/сут. в 3 – 6 приемов. В/в: 4 – 5 г в первый час, затем 1 г/час. Максимальная суточная доза 30 г.	Гипотензия. Брадикардия. Аритмии. Тошнота. Диарея.	Кровотечения при хирургических вмешательствах, тромболитической терапии. Массивные переливания консервированной крови.

Препарат	Механизм действия	Дозировка	Побочные эффекты	Показания
Викасол	Является синтетическим аналогом витамина К, восстанавливает процесс образования в печени факторов свертывания крови.	Внутрь: 30 – 60 мг/сут. Парентерально: 15 – 30 мг/сут. (в/м).	Гиперпротромбемия. Гипербилирубинемия.	Кровотечения, обусловленные дефицитом протромбина (в т.ч. индуцированные непрямыми антикоагулянтами).

Препарат	Механизм действия	Дозировка	Побочные эффекты	Показания
Этамзилат	Активирует образование тромбопластина, нормализует проницаемость сосудистой стенки.	Внутрь: 250 – 500 мг * 3 – 4 раза в день. Парентерально: 125 – 250 мг * 3 – 4 раза в день.	Изжога. Головокружение. Гиперемия лица. Гипотензия. Парестезии.	Капиллярные кровотечения.