

# 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)

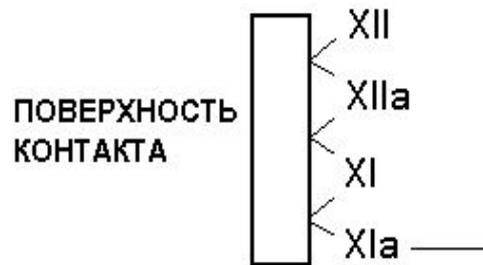
- Средства, повышающие свертываемость крови
- Антифибринолитические средства

# МЕХАНИЗМЫ АКТИВАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

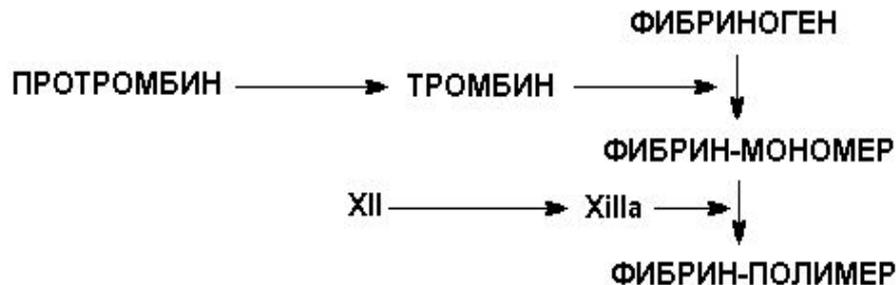
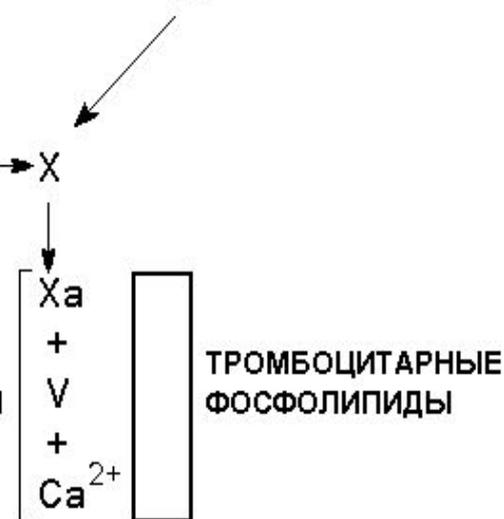


# СХЕМА АКТИВАЦИИ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ.

## 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)

- a. обычный нефракционированный гепарин (НФГ)**
- b. низкомолекулярные гепарины (НМГ)**
  - **эноксапарин (клексан)**
  - **надропарин (фраксипарин)**
  - **дальтепарин (фрагмин)**
  - **ревипарин (кливарин)**
  - **тинзапарин (логипарин)**
- c. сулодексид (вессел)**
- d. данапароид (ломопарин)**

#### 1.2. Независимые от антитромбина III

- **гирудин, гируген, гирулог**
- **олигопептиды**
  - a. тромстоп**
  - b. аргатробан**
  - c. 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./мм<sup>3</sup>)
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 две фазы элиминации – быструю и медленную). Основным путем 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 тромбосансинтетазы  
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.

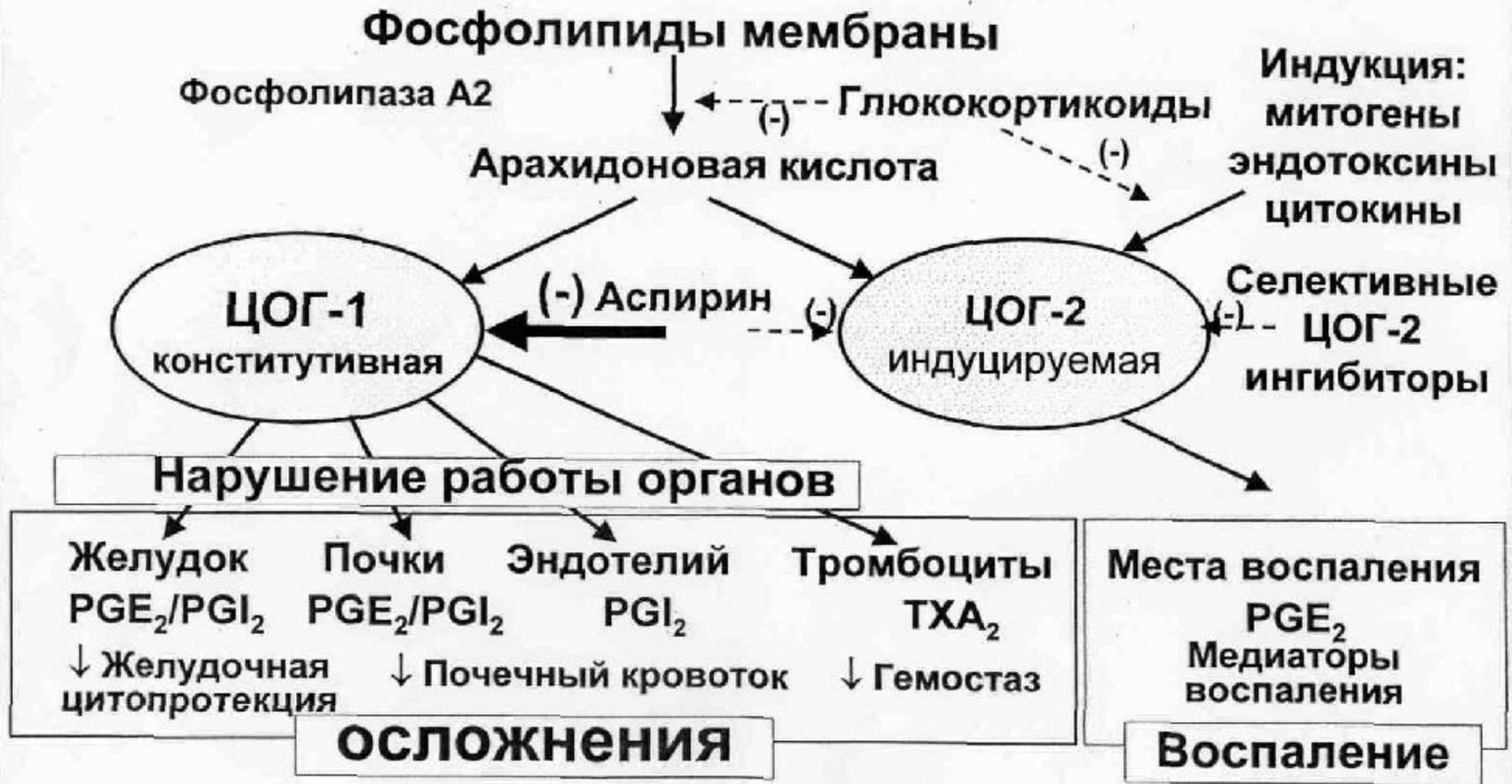
## Механизм действия

Блокирует ЦОГ и нарушает при этом синтез тромбоксана А<sub>2</sub> (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

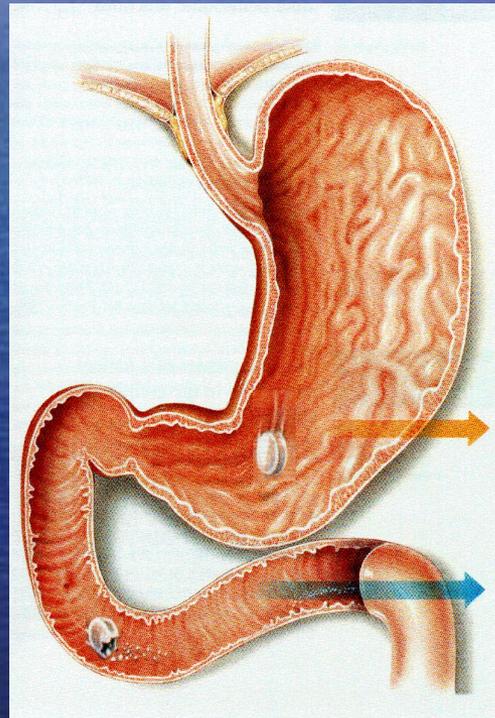
- Снижение дозы АСК до минимально эффективной (75-150 мг/сут)
- Назначение гастропротекторов: ИПП, антагонистов H2 гистаминовых рецепторов, антацидов, синтетических аналогов простагландина E
- Использование модифицированных лекарственных форм:
  - Накожная форма
  - Растворимая АСК
  - АСК с антацидами
  - 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./мм<sup>3</sup>)
- 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.

<b>Препарат</b>	<b>Механизм действия</b>	<b>Дозировка</b>	<b>Побочные эффекты</b>	<b>Показания</b>
<b>Аминокапроновая кислота</b>	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.

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

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