



Молекулярная фармакология средств, влияющих на систему крови

Медико-биологический факультет

Классификация

Лекарственные средства, влияющие на кроветворение

- А) средства, влияющие на лейкопоэз
- Б) средства, влияющие на эритропоэз

Лекарственные средства, влияющие на тромбообразование.

- А) Средства, снижающие агрегацию тромбоцитов (антиагреганты).
- В) Средства, влияющие на свертывание крови:
 - средства, понижающие свертывание крови (антикоагулянты)
 - средства, повышающие свертывание крови (гемостатики) С)
- Средства, влияющие на фибринолиз:
 - фибринолитические (тромболитические средства)
 - антифибринолитические средства (ингибиторы фибринолиза)

Морфологические компоненты системы гемостаза:

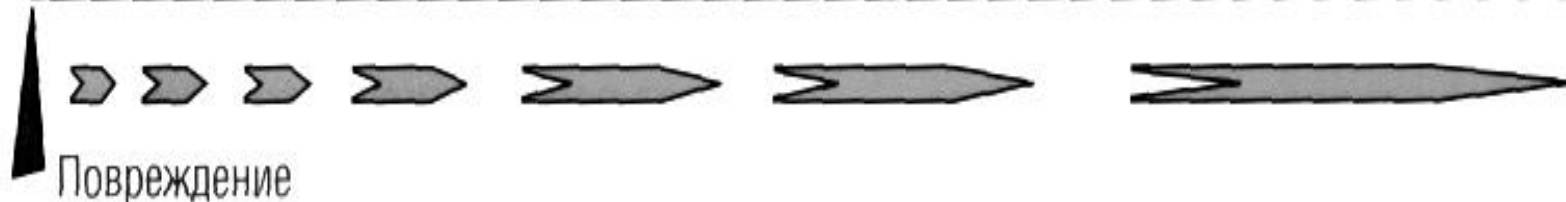
- Сосудистая стенка
- Тромбоциты и клеточные элементы крови
- Плазменные компоненты – белки, пептиды и небелковые медиаторы гемостаза, цитокины, гормоны.
- Костный мозг, печень, селезенка тоже могут рассматриваться как компоненты системы гемостаза, поскольку в них синтезируются тромбоциты и плазменные компоненты системы гемостаза.

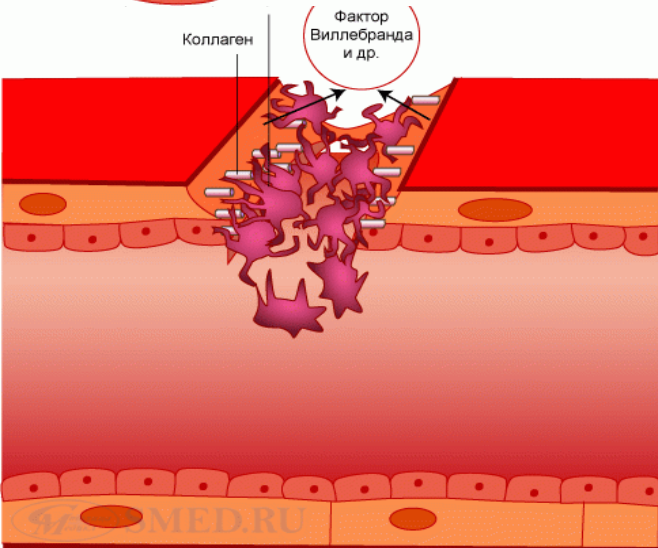
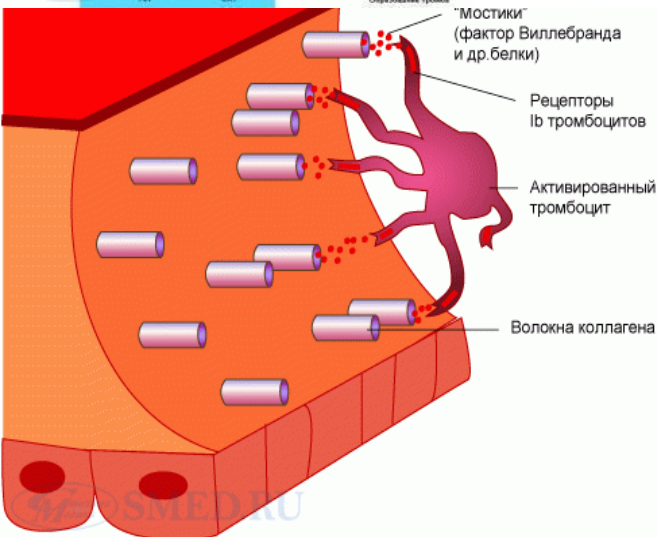
Функциональные компоненты системы гемостаза:

- Прокоагулянты
- Ингибиторы коагуляции, антикоагулянты.
- Профибринолитики.
- Ингибиторы фибринолиза.

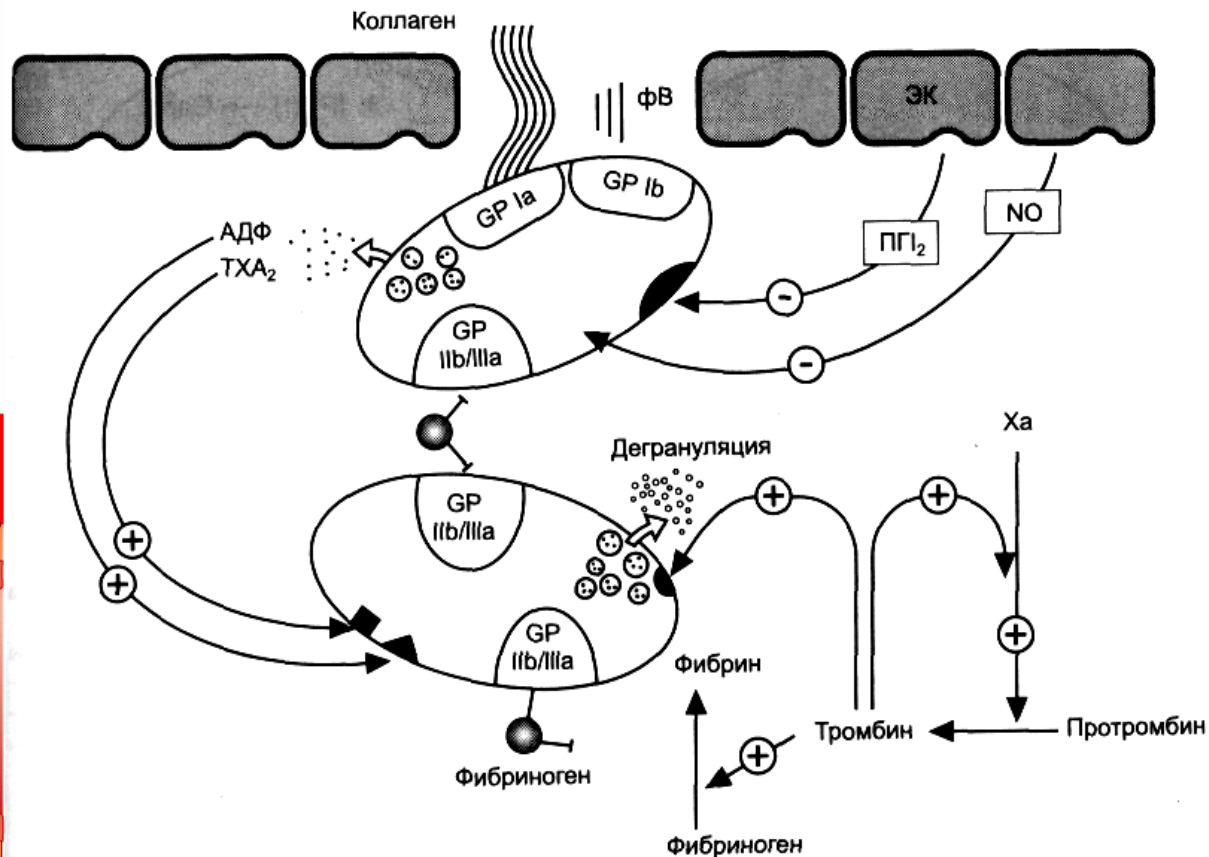
Последовательность развития гемостатических реакций в системе кровотока после повреждения сосудистой стенки

<u>Первичный гемостаз</u> (сосудисто-тромбоцитарный)	<u>Вторичный гемостаз</u> (плазменный)	<u>Фибринолиз</u>
● Вазоконстрикция (немедленно) ● Адгезия тромбоцитов (секунды) ● Агрегация тромбоцитов (минуты)	● Активация плазменных факторов свертывания ● Образование фибрина (минуты)	● Активация факторов фибринолиза (минуты) ● Лизис кровяного сгустка (часы)

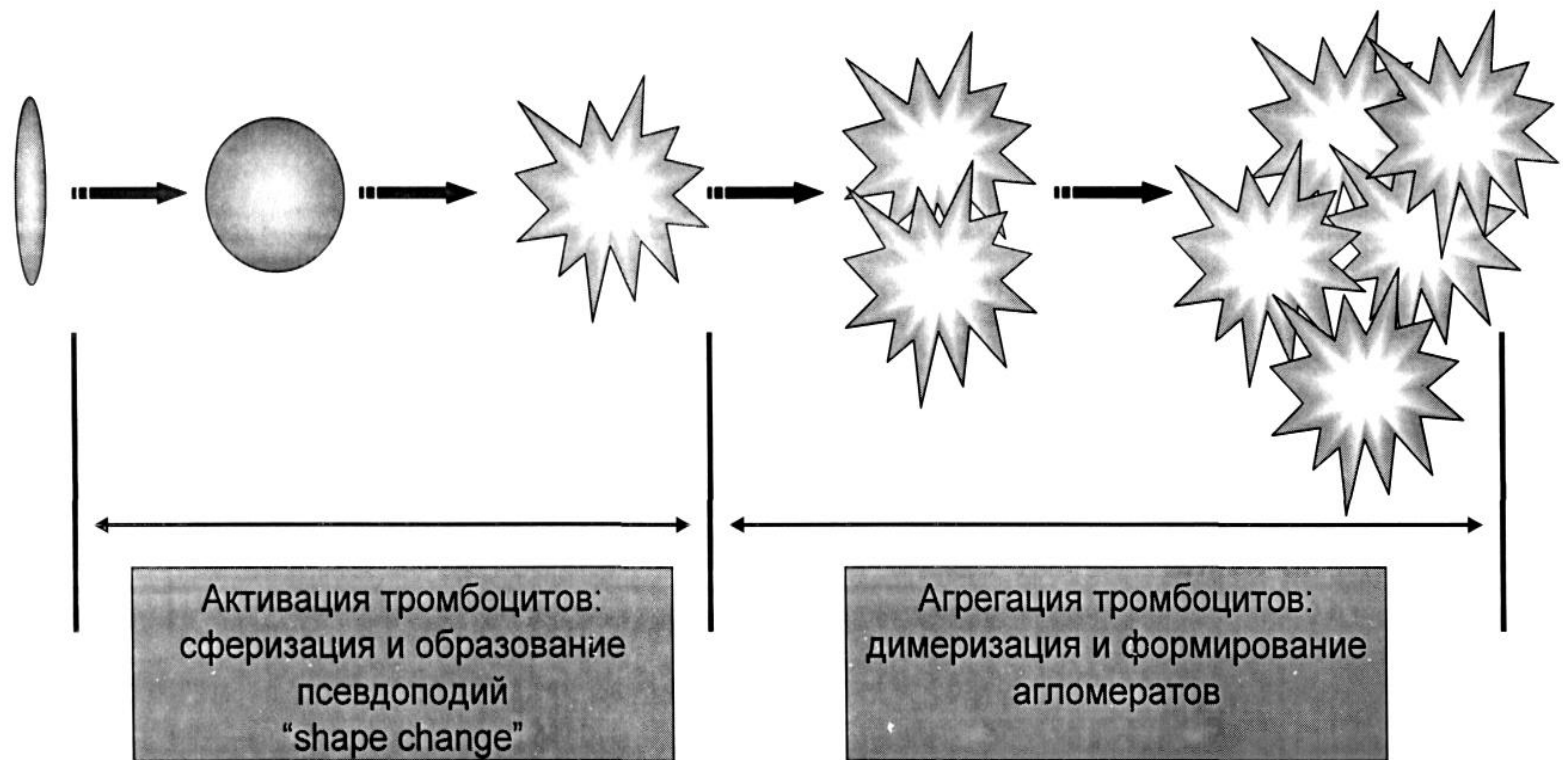




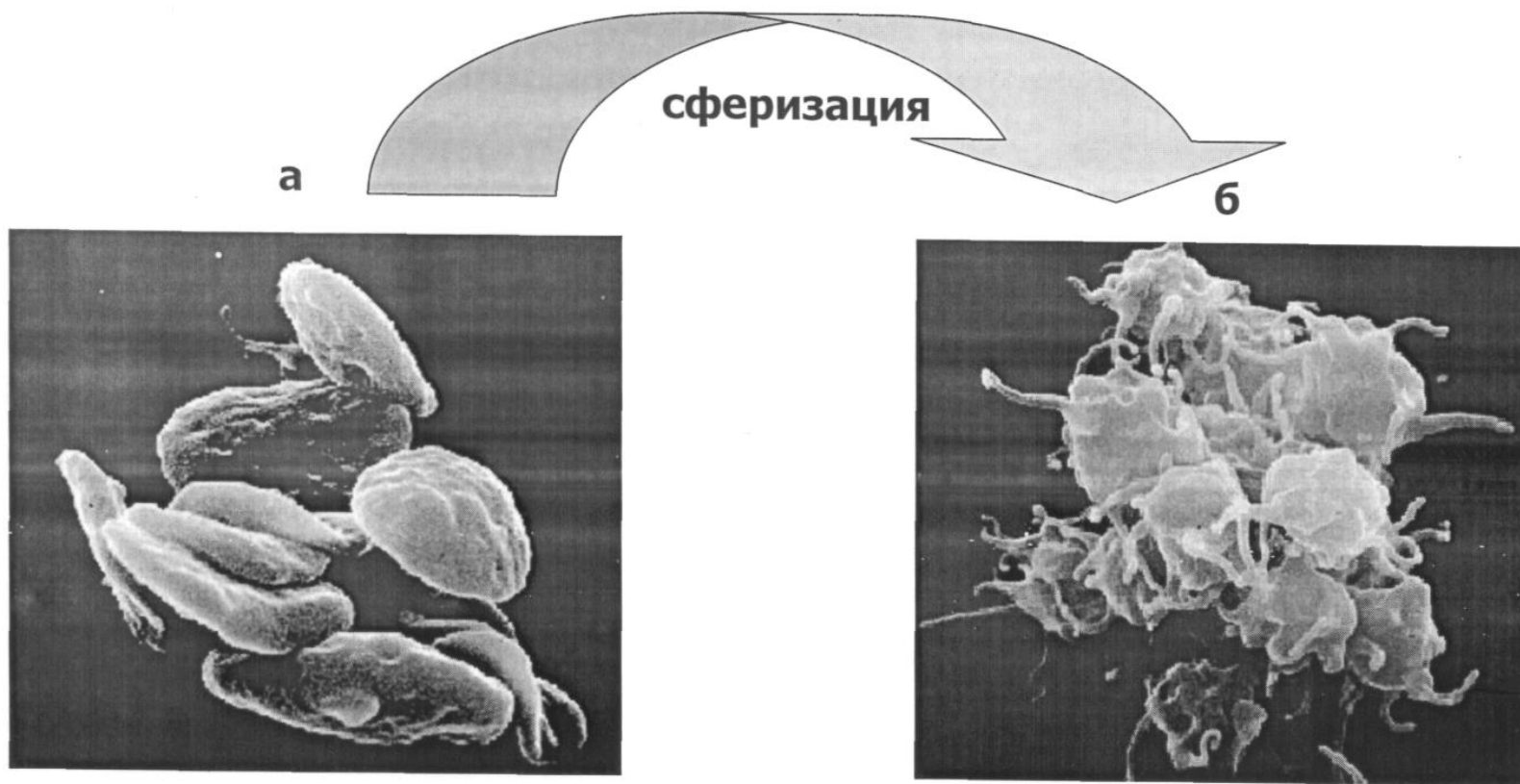
Адгезия и агрегация тромбоцитов при повреждении сосудистой стенки



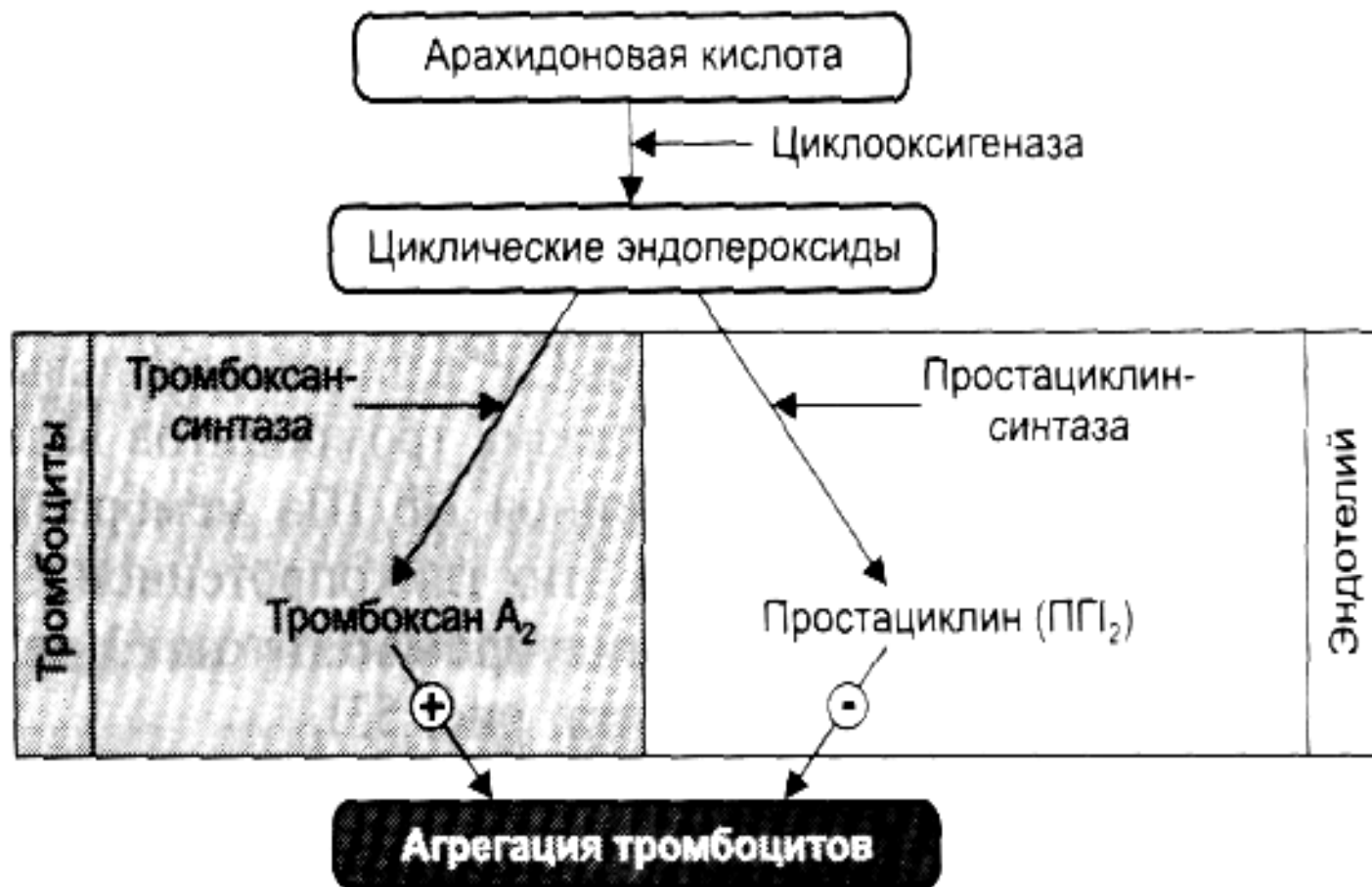
Кинетика агрегации тромбоцитов



Тромбоциты человека в неактивном состоянии (а) и при активации (б) (данные электронной микроскопии)



Влияние TxA_2 и PGI_2 на агрегацию тромбоцитов



Механизм агрегации тромбоцитов

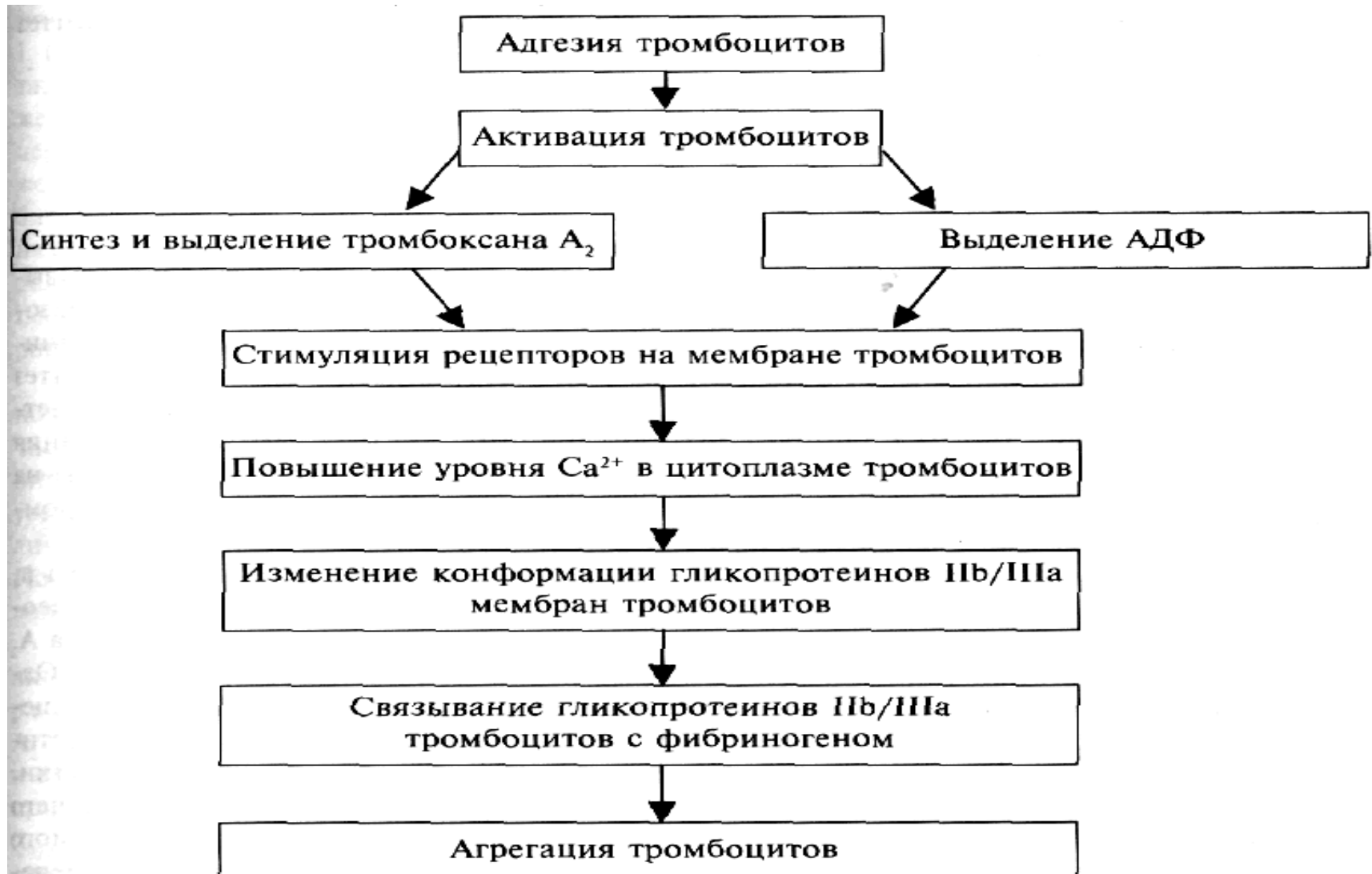
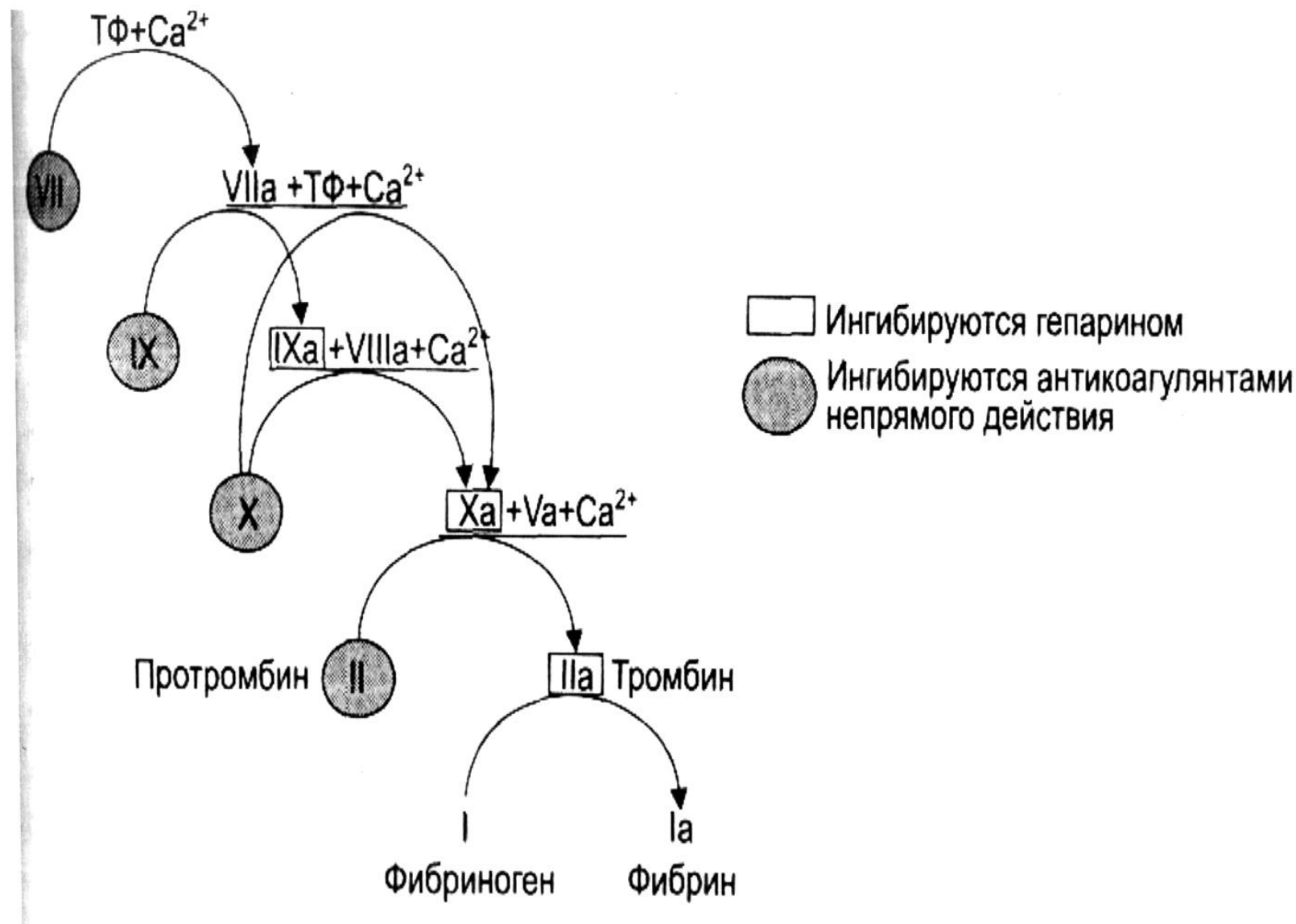


Схема активации свертывающей системы крови при повреждении сосудистой стенки



Динамическое равновесие



Гемостатики местного действия

1. Тромбин
2. Пленка фибринная
3. Губка гемостатическая
4. Губка гемостатическая коллагеновая
5. Гемостатическая марля
7. Адреномиметики (адреналина гидрохлорид)*
8. Перекись водорода
9. Вяжущие средства
10. Тахокомб
11. Алюминия хлорид (капрамин, алюмогель)

Гемостатики системного действия

1. Фибриноген
2. Витамин К (синтетический аналог – Викасол)*
3. Препараты кальция
4. Медицинский желатин
5. Гемофобин
6. Карбазохром (Адроксон)
7. Протамина сульфат*

Капилляроукрепляющие средства

1. Аскорбиновая кислота*
2. Рутин*
3. Растительные средства (лист крапивы, трава тысячелистника, водяной перец, кора калины, цветы арники)

Средства, понижающие свертывание крови

I. АНТИКОАГУЛЯНТЫ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ (действующие непосредственно в крови)

1. (Гепарин натрий) Гепарин стандартный (нефракционированный)*

2. Низкомолекулярные гепарины

Надропарин кальций (фраксипарин)*

Эноксапарин натрий (Эноксапарин, клексан) *

Далтепарин натрий (Далтепарин, фрагмин) *

Ревипарин натрий (Ревипарин, кливарин)

3. Гепариноиды

Сулодексид

Данапароид

4. Препарат антитромбина III

5. Препараты гирудина

Лепирудин (Рефлюдан)

Средства, понижающие свертывание крови

II. АНТИКОАГУЛЯНТЫ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ (угнетающие синтез факторов свертывания в печени)

1. Производные 4-оксикумарина

Этил бискумацетат (Неодикумарин)

Аценокумарол (Синкумар)*

Варфарин*

2. Производные индандиона

Фениндион (Фенилин)*

Недостатки стандартного гепарина

- относительная кратковременность действия, вследствие чего требуются многократные подкожные инъекции препарата.
- низкая биодоступность при подкожном введении (около 20%)
- гепарин не обладает последействием, после окончания его применения условия для образования тромба восстанавливаются, возможна активация тромботического процесса (феномен отдачи)

Недостатки стандартного гепарина

- трудности использования фиксированных доз гепарина, в результате возможны кровотечения, причиной которых может быть угнетение функции тромбоцитов или уменьшение их количества (тромбоцитопения), а также тромбоэмболические осложнения. Все это диктует необходимость проведения тщательного лабораторного мониторинга.
- при длительном введении гепарина (более 3 мес) может развиваться остеопороз
- гематомы, некрозы, абсцессы в местах введения, сыпь, бронхоспазм и анафилаксия
- гиперкалиемия (реже) в связи с ингибированием синтеза альдостерона в надпочечниках.

Преимущества низкомолекулярных гепаринов

- тормозят каскад свертывания крови на более высокой ступени – на уровне фактора Ха.
- большая продолжительность биологической активности, что позволяет назначать препараты 1-2 раза в сутки.
- обладают большей биодоступностью при подкожном введении (около 90%), т.к. в меньшей степени, чем стандартный гепарин связываются с белками плазмы и клетками эндотелия.

Преимущества низкомолекулярных гепаринов

- более медленный и равномерный клиренс, чем у стандартного гепарина.
- более предсказуемая антикоагулирующая реакция на введенную дозу и соответственно при их применении требуется меньший лабораторный контроль.
- имеют меньшее влияние на тромбоциты и поэтому реже вызывают тромбоцитопению.
- меньше опасность развития остеопороза.

Показания к применению антикоагулянтов

- Профилактика и лечение тромбоза глубоких вен
- Тромбоэмболия легочной артерии
- Нестабильная стенокардия
- Инфаркт миокарда
- Профилактика тромбоза периферических артерий
- Протезирование клапанов сердца
- Экстракорпоральное кровообращение
- Профилактика и терапия тромбозов в акушерской практике
- Предупреждение тромбообразования в послеоперационном периоде
- Ревматические пороки сердца

Средства, уменьшающие агрегацию тромбоцитов

I. СРЕДСТВА, УГНЕТАЮЩИЕ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОКСАНОВОЙ СИСТЕМЫ

1) ИНГИБИТОРЫ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ

Ацетилсалициловая кислота (Аспирин кардио, Буферин, Новандол, Тромбо АСС - содержат 50-325мг АК)*

2) ИНГИБИТОРЫ ТРОМБОКСАНСИНТЕТАЗЫ

Дазоксибен

3) ИНГИБИТОРЫ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ И ТРОМБОКСАН-СИНТЕТАЗЫ

Индобуфен

4) БЛОКАТОРЫ ТРОМБОКСАНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Дальтробан (в стадии исследования)

5) ИНГИБИТОРЫ ТРОМБОКСАНСИНТЕТАЗЫ И БЛОКАТОРЫ ТРОМБОКСАНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Ридогрел

Средства, уменьшающие агрегацию тромбоцитов

II. СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ПРОСТАЦИКЛИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

Эпопростенол

III. СРЕДСТВА, УГНЕТАЮЩИЕ СВЯЗЫВАНИЕ ФИБРИНОГЕНА С ТРОМБОЦИТАРНЫМИ ГЛИКОПРОТЕИНОВЫМИ РЕЦЕПТОРАМИ (GP IIb/ IIIa)

1) СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ ПУРИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ ТРОМБОЦИТОВ И ПРЕПЯТСТВУЮЩИЕ СТИМУЛИРУЮЩЕМУ ДЕЙСТВИЮ НА НИХ АДФ.

Тиклопидин*

Клопидогрел*

2) СРЕДСТВА, БЛОКИРУЮЩИЕ ГЛИКОПРОТЕИНЫ IIb/IIIa МЕМБРАН ТРОМБОЦИТОВ

А) МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА

Абциксимаб*

Б) СИНТЕТИЧЕСКИЕ БЛОКАТОРЫ ГЛИКОПРОТЕИНОВ IIb/IIIa

Эптифибатид*

Тирофибан*

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ АСПИРИНА (на сегодняшний день это антиагрегантное средство остается препаратом выбора N1)

- ИБС (безболевая ишемия миокарда, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда для снижения риска повторного инфаркта миокарда и смерти после инфаркта миокарда)
- Ишемия мозга, ишемический инсульт, вторичная профилактика ишемического инсульта и транзиторных ишемических атак.
- Протезирование клапанов сердца (профилактика и лечение тромбоэмболий)
- Тромбоэмболии
- Острый тромбоз вен
- Варикозное расширение вен
- Атеросклероз артерий нижних конечностей
- Шунтирование артерий нижних конечностей (в послеоперационном периоде)
- Экстракорпоральное кровообращение

Побочные эффекты аспирина

- Поражения слизистой оболочки ЖКТ (раздражение ЖКТ, обострение гастрита и язвенной болезни)
- Сосудистые осложнения сахарного диабета
- Тромбоцитопения
- Анемия (при длительном применении)
- Лейкопения
- “Аспириновая” бронхиальная астма
- Аллергические реакции
- Резистентность к аспирину (неспособность аспирина предотвращать атеротромботические осложнения, вызывать удлинение времени кровотечения, уменьшать выработку ТхА₂). Истинная частота феномена неизвестна, но полагают, что от 10 до 20% больных частично или полностью не чувствительны к АСК.

Показания к применению антиагрегантных средств

1.Профилактика тромбообразования при:

- а) тромбозах
- б) инфаркте миокарда
- в) нестабильной стенокардии
- г) нарушениях мозгового кровообращения
- д) аорто-коронарном шунтировании
- е) коронарной ангиопластике
- д) сахарном диабете

2. Профилактика тромбоэмболий

3. Нарушения микроциркуляции

Фибринолитические средства

1. Препараты стрептокиназы

- ❑ Стрептокиназа (целиаза, авелизин, стрептаза, кабакиназа, стрептолиаза)*
- ❑ Стрептодеказа
- ❑ Анистреплаза (эминаза)

2. Препараты тканевого активатора плазминогена и урокиназы

- ❑ Урокиназа
- ❑ Алтеплаза (активаза, актилизе)
- ❑ Саруплаза

Показания к применению фибринолитических средств

1. Инфаркт миокарда
2. Тромбоз глубоких вен
3. Острый тромбоз периферических артерий
4. Тромбоэмболия легочной артерии
5. Тромбозы сосудов сетчатки

Показания к применению антифибринолитических средств

1. Остановка кровотечений, вызванных повышенной активностью фибринолитической системы при:
 - a) Травмах
 - b) Хирургических вмешательствах
 - c) Родах (акушерская практика)
 - d) Заболеваниях печени
 - e) Простатитах
 - f) Меноррагиях
 - g) Передозировках фибринолитических средств (кровотечения)
 - h) Послеоперационных желудочно-
 - i) Кишечных кровотечениях
2. Адьювантная терапия гемофилии