



Средства, влияющие на свертывающую систему крови

Система гемостаза — это биологическая система в организме, функция которой заключается в сохранении жидкого состояния крови.

Комплекс физиологических процессов, обеспечивающих остановку кровопотери, в случае повреждения сосудистой стенки, а также поддержание крови в жидком состоянии.

ГЕМОСТАЗ



Нарушение системы гемостаза

(по направленности изменений)

ГИПОКОАГУЛЯЦИЯ

- - снижение способности крови сворачиваться с появлением склонности к повторным кровотечениям и кровоизлияниям (спонтанным или после незначительных травм)
- 1. ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ
- 2. ТРОМБОЦИТОПАТИЯ
- 3. ВАЗОПАТИЯ
- 4. КОАГУЛОПАТИЯ

ГИПЕРКОАГУЛЯЦИЯ

- повышенная способность крови образовывать сгустки в сосудах
- 1. ТРОМБОЗ
- 2. ДВС-СИНДРОМ

Классификация средств, влияющих на тромбообразование

I. Средства, применяемые для профилактики и лечения тромбоза

1. Средства, уменьшающие агрегацию тромбоцитов (антиагреганты)
2. Средства, понижающие свертывание крови (антикоагулянты)
3. Фибринолитические средства (тромболитические средства)

II. Средства, способствующие остановке кровотечений (гемостатики)

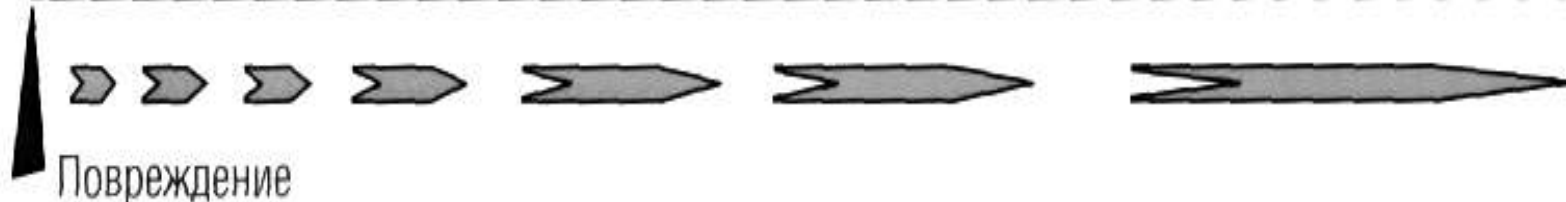
1. Средства, повышающие свертывание крови
 - а) для местного применения
 - б) системного действия
2. Антифибринолитические средства

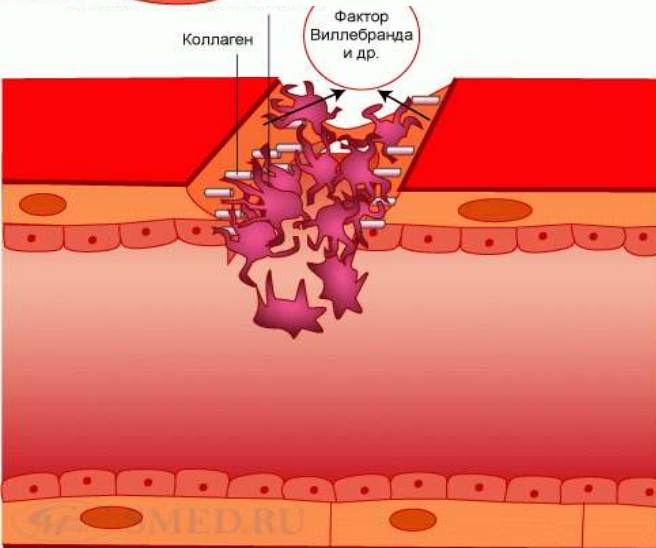
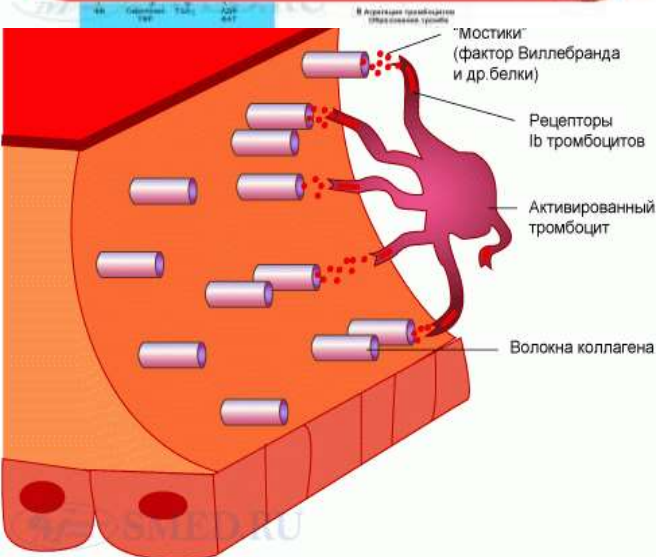
Морфологические компоненты системы гемостаза:

- 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.

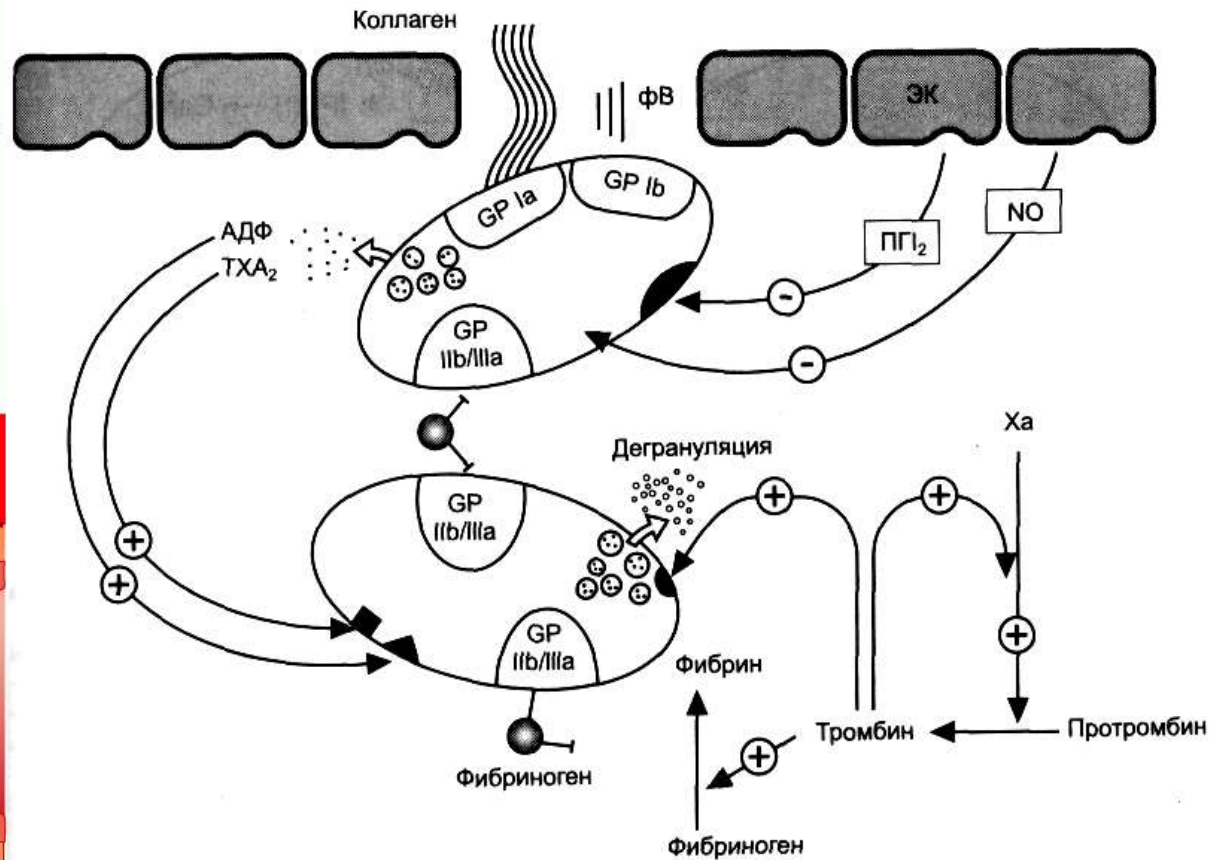
Последовательность развития гемостатических реакций в системе кровотока после повреждения сосудистой стенки

<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)

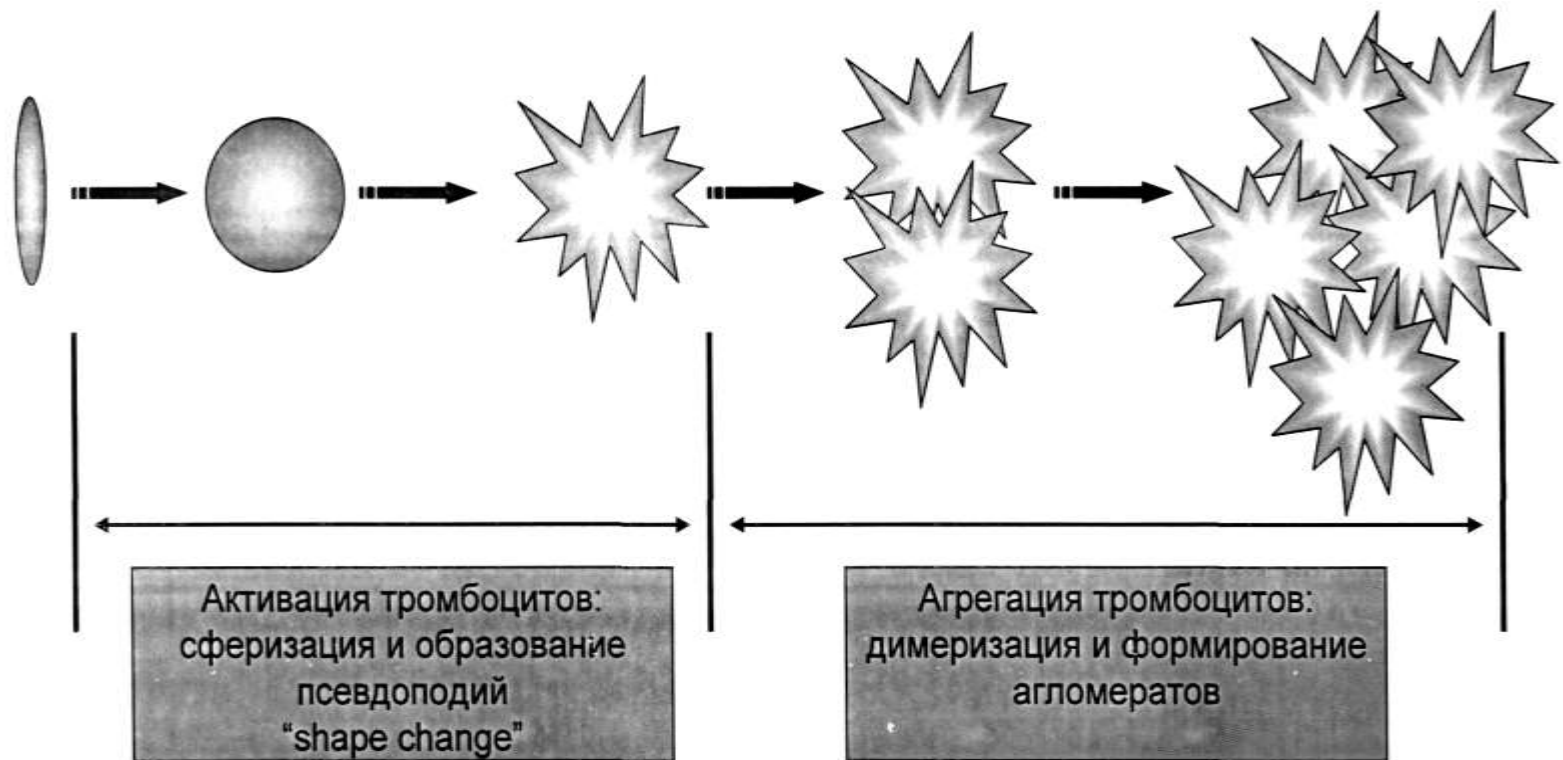




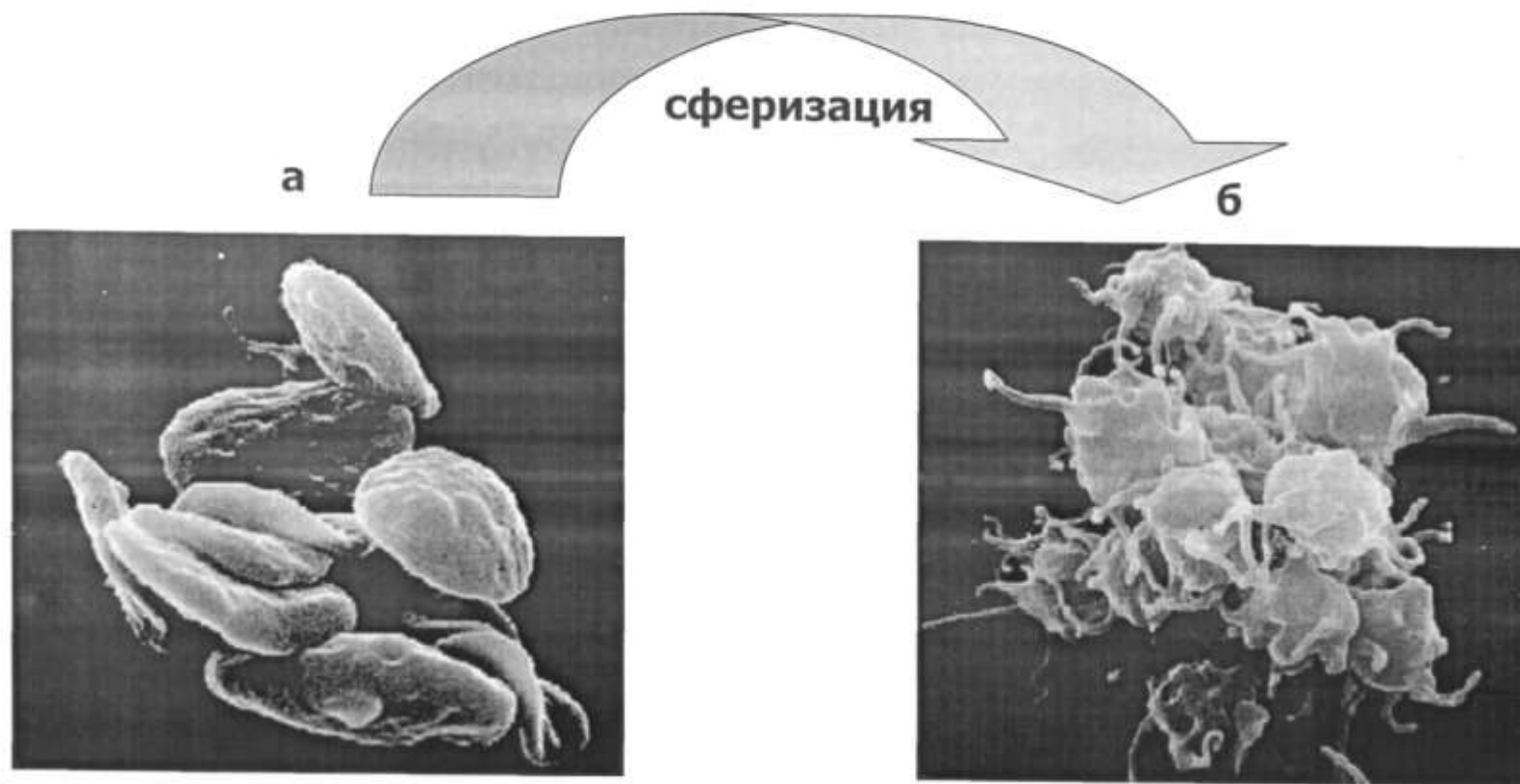
Адгезия и агрегация тромбоцитов при повреждении сосудистой стенки



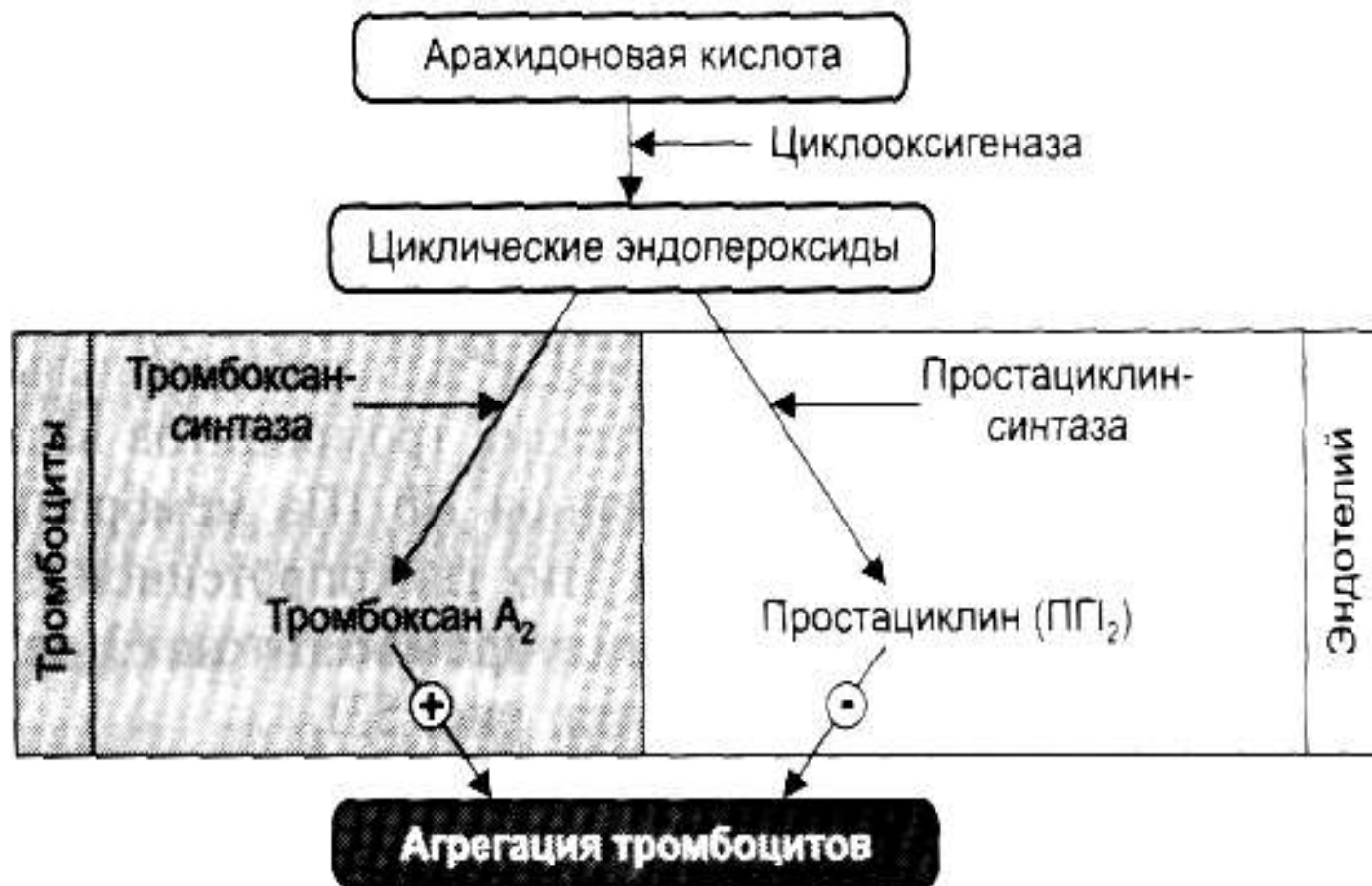
Кинетика агрегации тромбоцитов



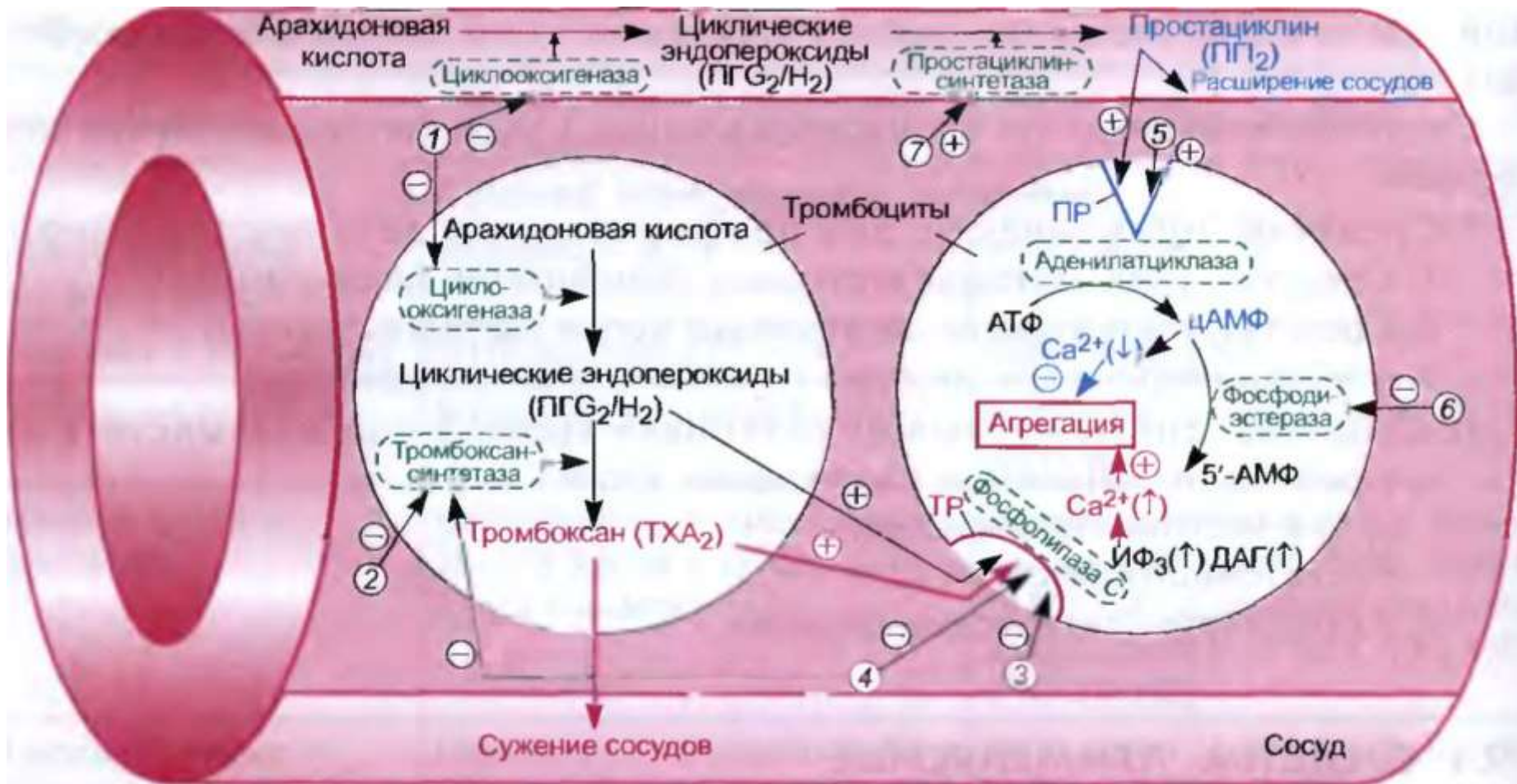
Тромбоциты человека в неактивном состоянии (а) и при активации (б) (данные электронной микроскопии)

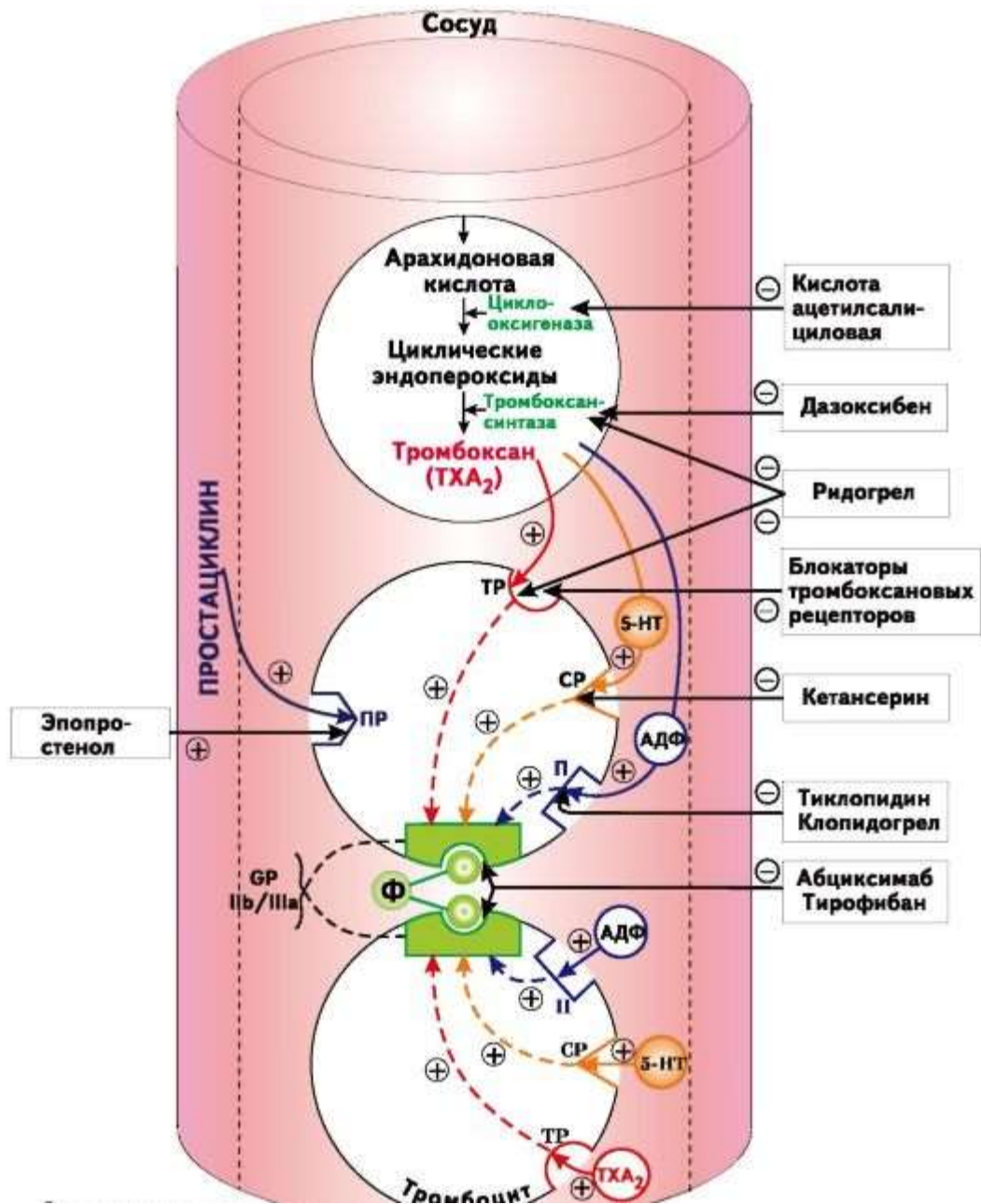


Влияние TxA_2 и PGI_2 на агрегацию тромбоцитов



Влияние TxA_2 и PGI_2 на агрегацию тромбоцитов





Механизм агрегации тромбоцитов



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

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

Агонисты простаглицлиновых рецепторов

Эпопростенол

- действует непродолжительно ($T_{1/2}$ около 2 мин)
- препарат следует вводить инфузионно

Показание:

- профилактика агрегации тромбоцитов при экстракорпоральном кровообращении
- при легочной гипертензии, т.к. вызывает вазодилатацию и снижает артериальное давления

Средства, препятствующие действию АДФ на тромбоциты

Тиклопидин

является пролекарством

максимальный эффект при постоянном приеме достигается через 3-7 сут, а после отмены препарата сохраняется весь период жизни тромбоцитов (7-10 сут)

Применение:

- при нестабильной стенокардии,
- для профилактики инфаркта миокарда и ишемического инсульта,
- для предупреждения тромбоза при аортокоронарном шунтировании,
- ангиопластике,
- атеросклерозе периферических артерий

Назначают внутрь 2 раза в сутки во время еды.

Побочные эффекты: снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея, боли в животе, кожные высыпания (11-14%). Повышение в крови атерогенных липопротеинов, Кровоточивость, нейтропения, тромбо-цитопения, агранулоцитоз, апластическая анемия (необходим систематический контроль крови)

Средства, препятствующие действию АДФ на тромбоциты

Клопидогрел

является пролекарством

максимальный эффект достигается через 4-7 сут, а после отмены сохраняется 7-10 сут

Клопидогрел превосходит тиклопидин по активности.

По эффекту доза 75 мг клопидогрела = тиклопидину дозе 500 мг

Назначают внутрь 1 раз в день, независимо от приема пищи.

Побочные эффекты: По сравнению с тиклопидином побочные эффекты клопидогрела выражены в меньшей степени, меньший риск возникновения нейтропении

Блокаторы гликопротеинов IIb/IIIa мембран тромбоцитов абциксимаб (РеоПро)

Агрегация тромбоцитов нормализуется через 48 ч после однократного введения

Препарат вводят внутривенно (в виде инфузии)

Применение:

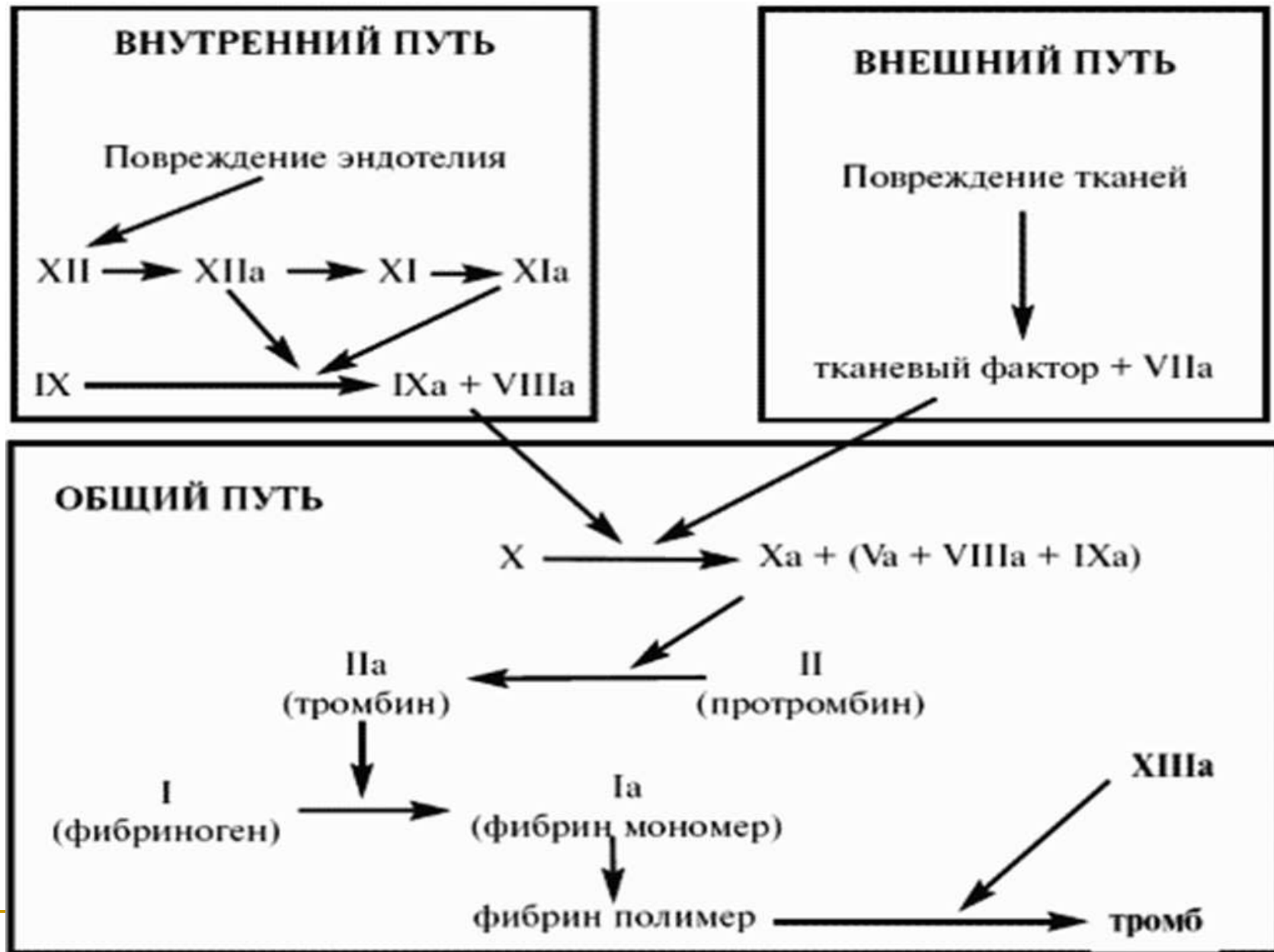
- для профилактики тромбоза при ангиопластике коронарных артерий
- при нестабильной стенокардии
- для профилактики инфаркта

Побочные эффекты: кровотечения, в том числе внутренние (желудочно-кишечные, внутричерепные, в мочеполовых путях), тошнота, рвота, гипотензия, брадикардия, аллергические реакции вплоть до анафилактического шока, тромбоцитопения

Эптифибатид (Интегрилин) синтетический, на основе барборина

Тирофибан (агратат) непептидный блокатор, аналог тирозина вводят внутривенно в виде инфузии; антиагрегантный эффект наступает в течение 5 мин и исчезает через 4-6 ч после прекращения инфузии. Побочные эффекты: кровотечения, тромбоцитопения.

Коагуляционный гемостаз



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*

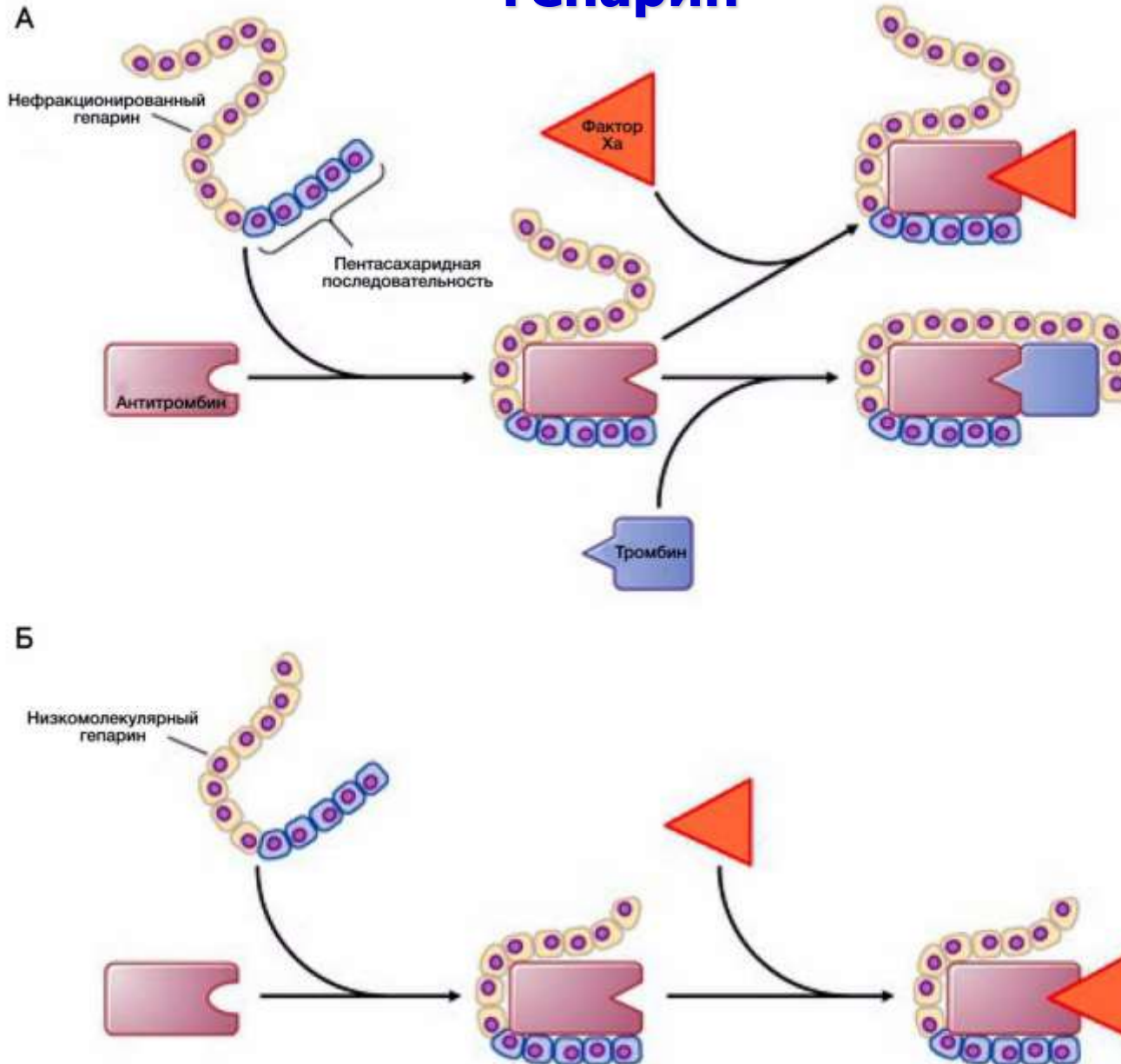
2. Производные индандиона

Фениндион (Фенилин)*

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

Высокомолекулярный и низкомолекулярный гепарин



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.

гепариноиды

Данапароид более выраженно ингибирует фактор Ха, чем протромбин. вводят под кожу при профилактике и лечении венозных тромбозов. Не вызывает тромбоцитопению.

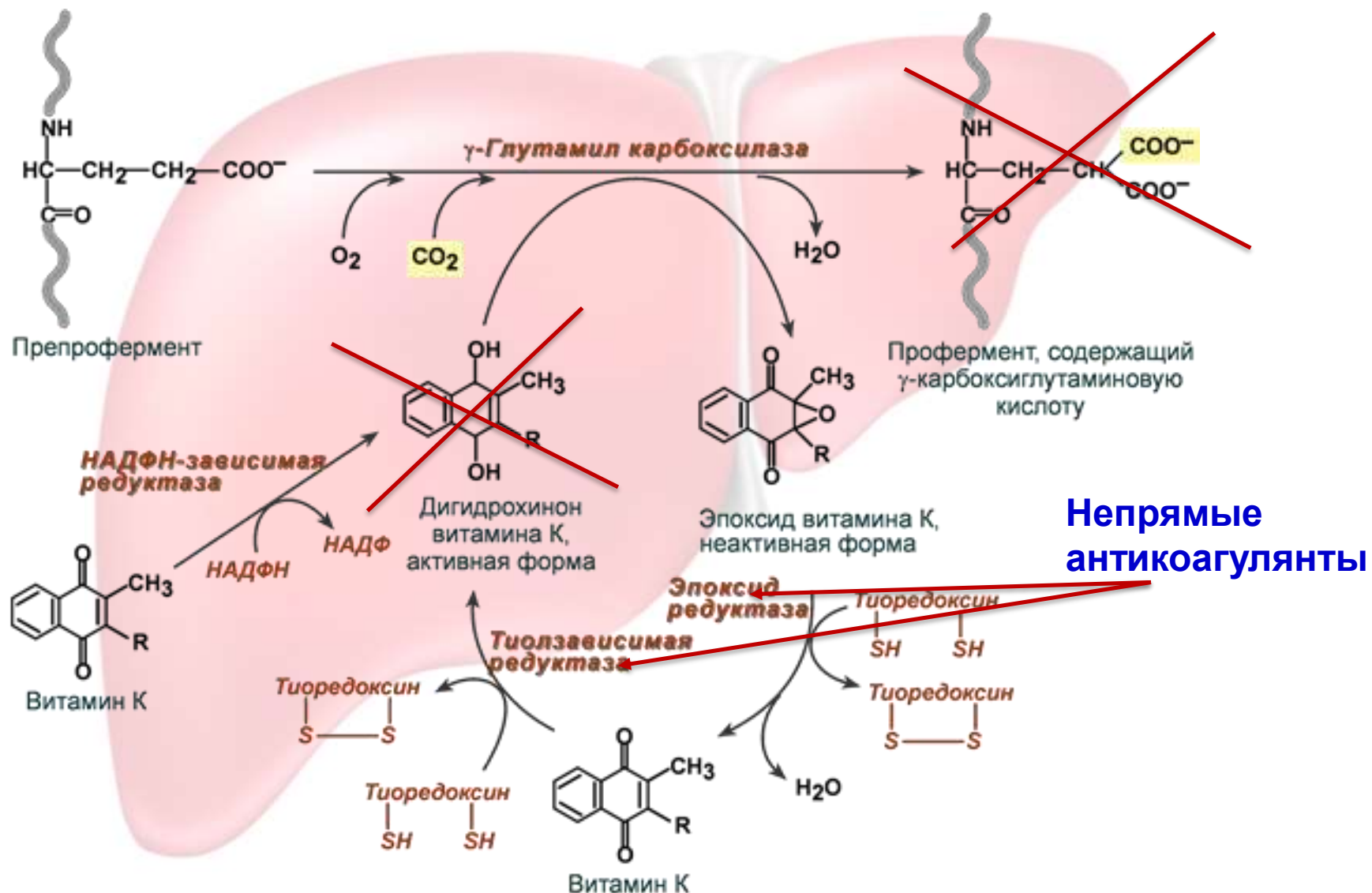
Сулодексид в большей степени снижает активность фактора Ха, мало влияя на активность протромбина. Повышает фибринолитическую активность, оказывает защитное действие на эндотелий сосудов, обладает гиполипидемическими свойствами. Применяют в/в, в/м и внутрь.

Антитромбин III необходим для проявления антикоагулянтного действия гепарина, низкомолекулярных гепаринов, и гепариноидов.

Применяют:

- при наследственной недостаточности антитромбина III (вводят в/в)
- при длительном применении гепарина

Роли витамина к в синтезе факторов свертывания в печени



Фибринолитические средства

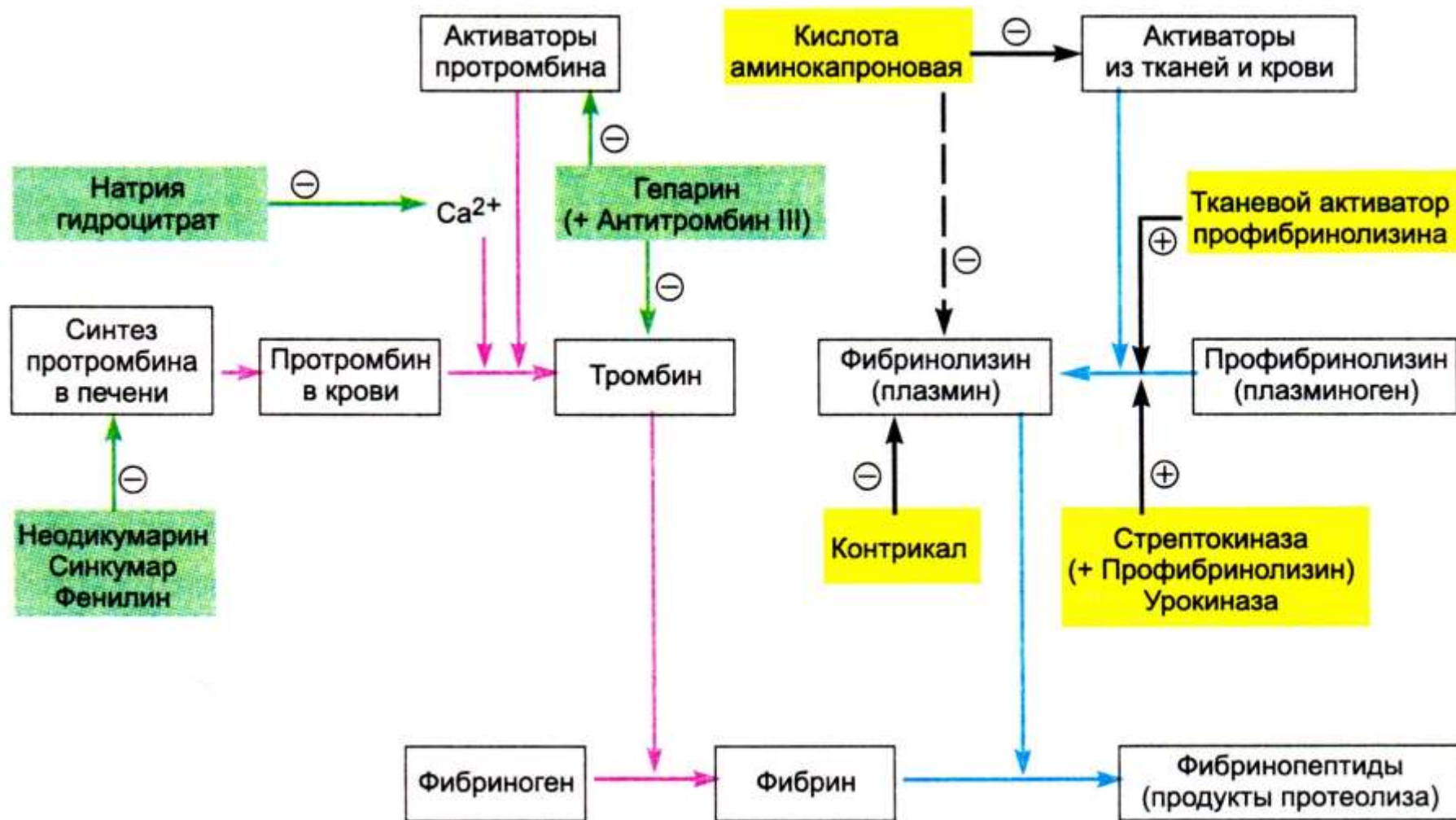
1. Препараты стрептокиназы

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

2. Препараты тканевого активатора плазминогена и урокиназы

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

Направленность действия веществ, влияющих на свертываемость крови и процесс фибринолиза.



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

Стрептокиназа

- Высокоочищенный белковый препарат, получаемый из культуры β-гемолитического стрептококка
- Стрептокиназу вводят внутривенно капельно
- Наиболее эффективна в первые 3-6 ч
- Дозируют стрептокиназу в МЕ.

Побочные эффекты:

кровотечения, тошнота, рвота, артериальная гипотензия. может вызвать аллергические реакции, включая анафилактический шок.

Препарат стрептокиназы пролонгированного действия - стрептодеказа. Продолжительность фибринолитического действия стрептодеказы составляет 48-72 ч

Гемостатики местного действия

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

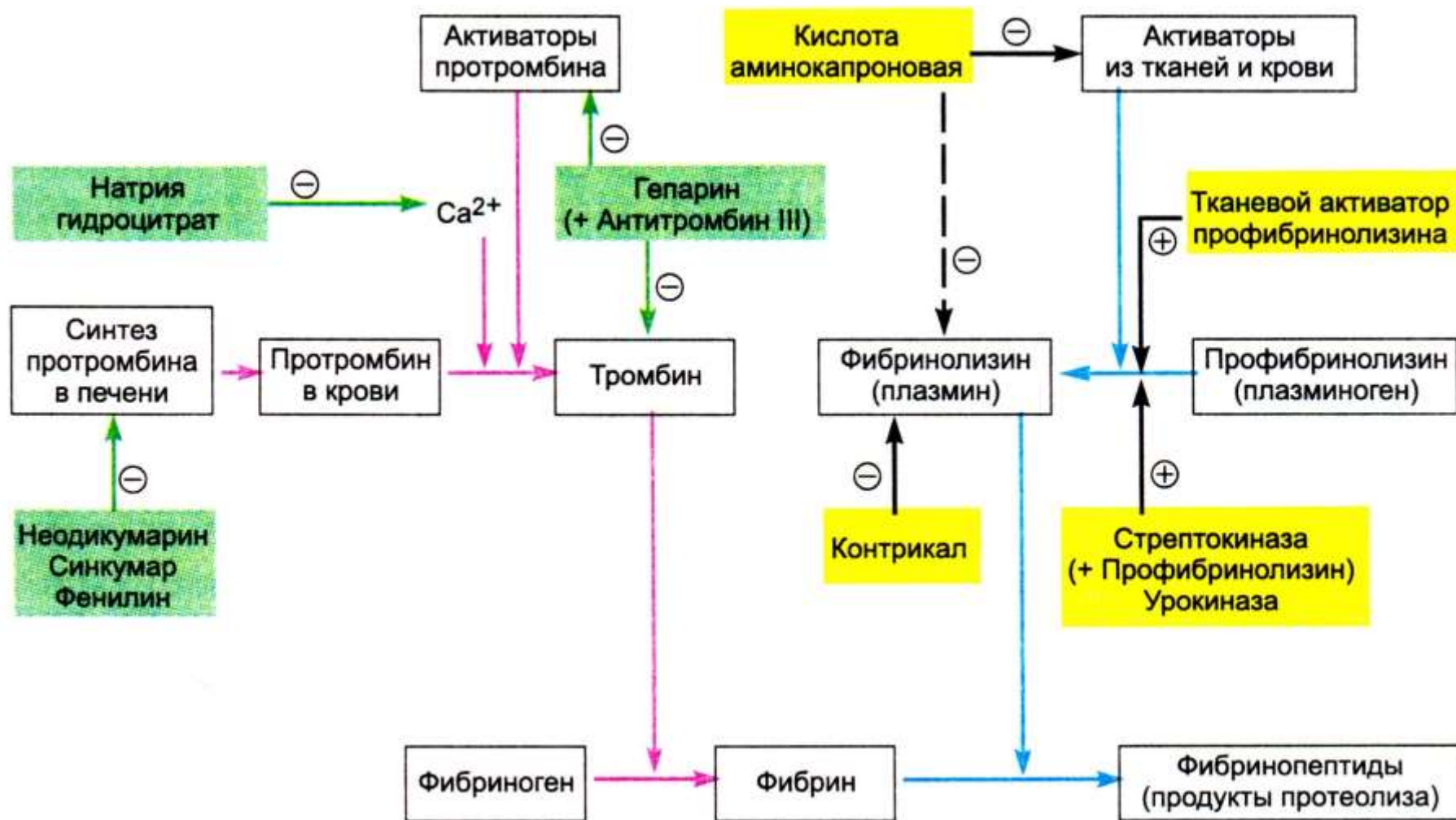
Гемостатики системного действия

- Фибриноген
- Витамин К (синтетический аналог – Викасол)*
- Препараты кальция
- Фактор свертывания крови VIII (Гемофил М) Гемофилия А
- фактор IX комплекса (Иммунин) Гемофилия В
- Медицинский желатин
- Гемофобин
- Карбазохром (Адроксон)
- Протамина сульфат* (Антагонист гепарина)

Капилляроукрепляющие средства (понижают проницаемости сосудов)

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

Направленность действия веществ, влияющих на свертываемость крови и процесс фибринолиза.



Показания к применению антифибринолитических средств

ε-аминокапроновая кислота, кислота транексамовая, контрикал, амбен (памба)

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