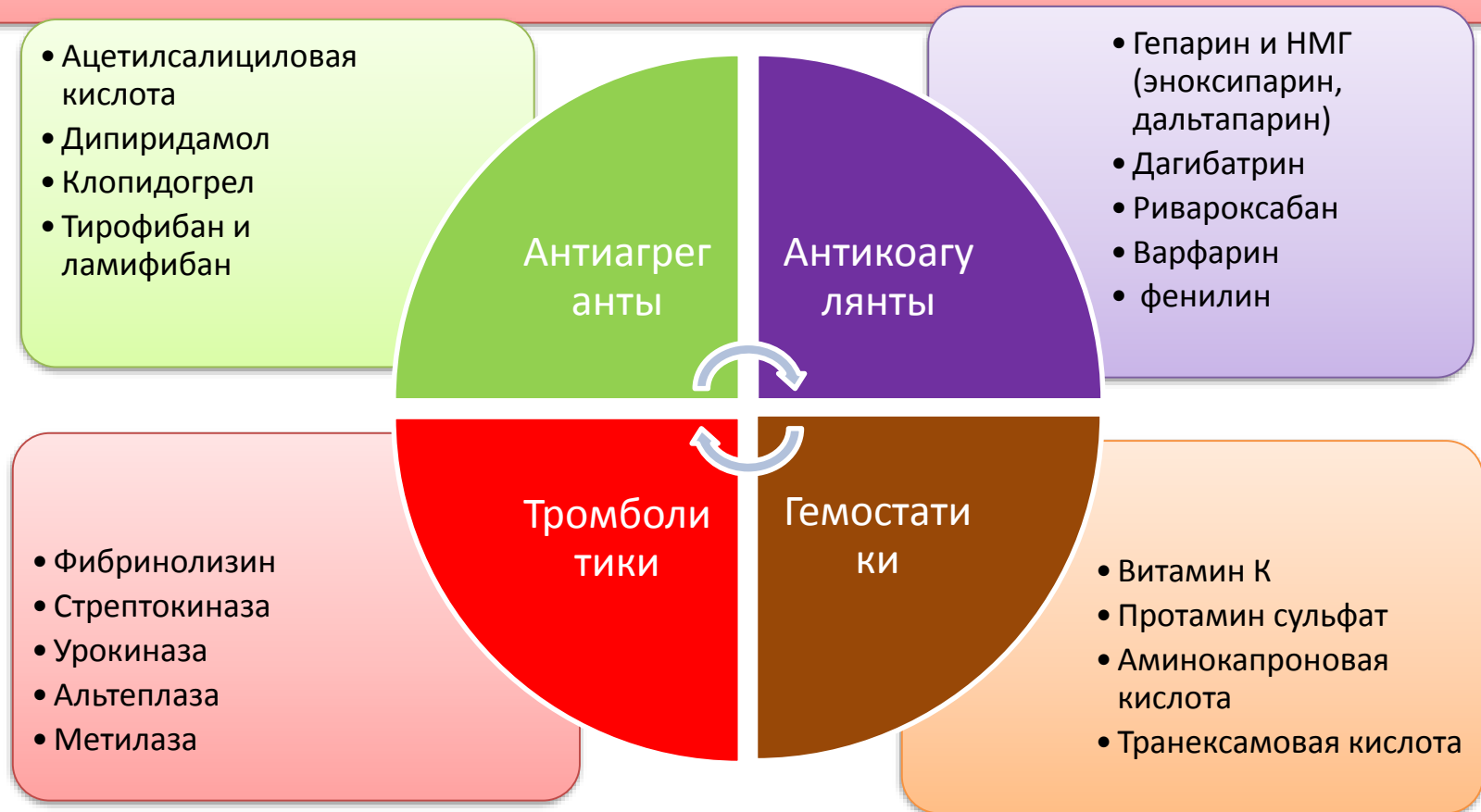


Антикоагулянты, антиагреганты и фибринолитические средства

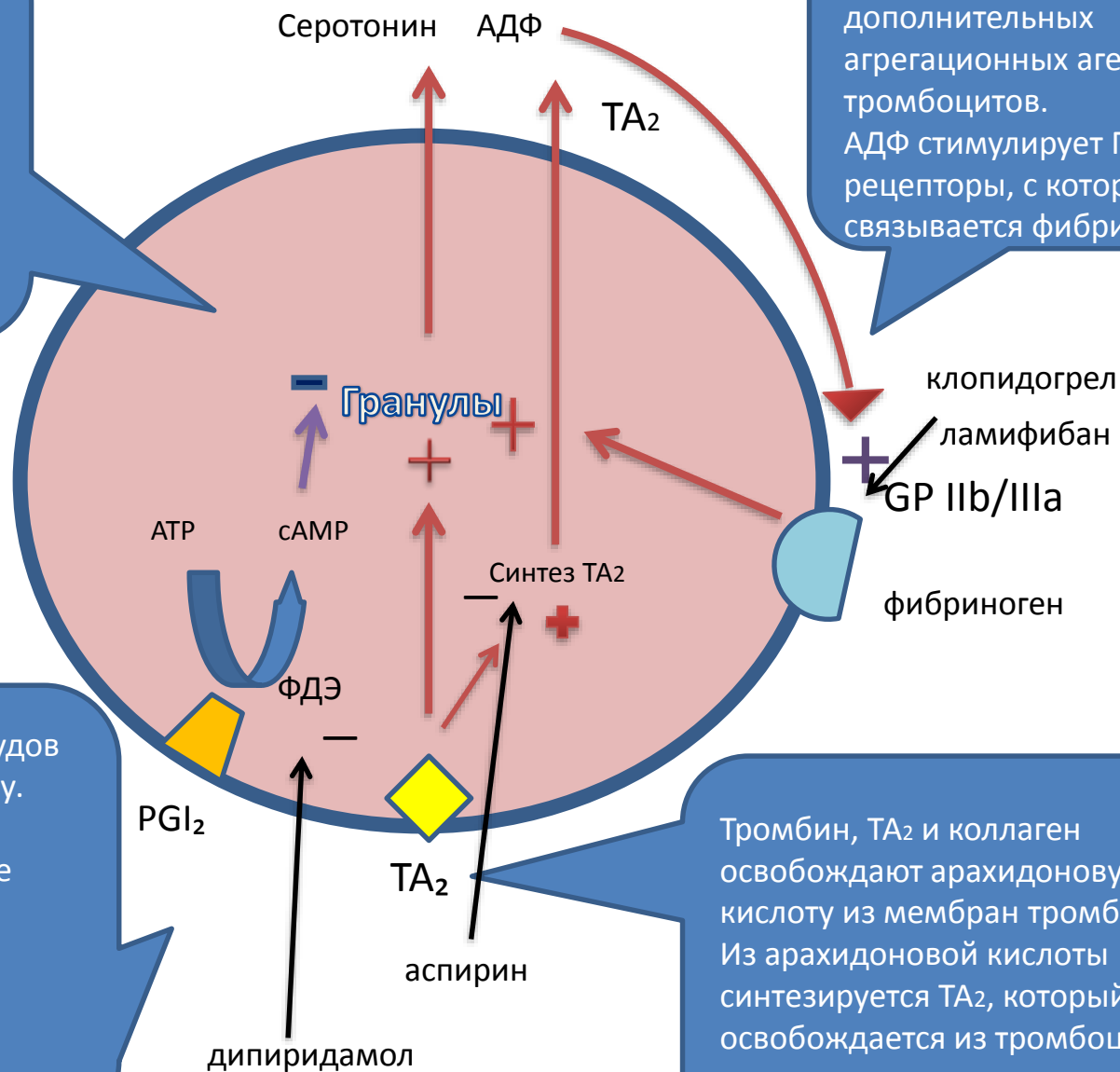
Лекция

Классификация препаратов, влияющих на свертывающую систему крови



Баланс между уровнем PGI_2 и TA_2 влияет на состояние тромбоцитов.

Интактный эндотелий сосудов освобождает PGI_2 в плазму. PGI_2 связывается с рецепторами на мембране тромбоцитов и вызывает синтез cAMP . cAMP ингибирует освобождение из гранул серотонина, АДФ.



TA_2 стимулирует освобождение дополнительных агрегационных агентов из тромбоцитов. АДФ стимулирует **GP** рецепторы, с которыми связывается фибриноген.

Тромбин, TA_2 и коллаген освобождают арахидоновую кислоту из мембран тромбоцитов. Из арахидоновой кислоты синтезируется TA_2 , который освобождается из тромбоцитов.

Антиагреганты

- ❑ **Ацетилсалициловая кислота** ингибирует ЦОГ в тромбоцитах и нарушает синтез тромбксана, что уменьшает агрегацию тромбоцитов.
- ❑ **Диметидамол** блокирует фермент фосфодиэстеразу в тромбоцитах, что приводит к увеличению цАМФ, снижению кальция в клетке и уменьшает выброс АДФ, серотонина, в конечном итоге приводит к снижению агрегации.
- ❑ **Клопидогрел и тиклопидин** блокируют индуцированную АДФ активность гликопротеиновых рецепторов $\text{II}\beta/\text{IIIa}$, с которыми связывается фибриноген.
- ❑ **Ламифибан и тирофибан** непептидные обратимые блокаторы гликопротеиновых рецепторов $\text{II}\beta/\text{IIIa}$. Блокада рецепторов длится 4-6 часов.
- ❑ **Абциксимаб** химерное моноклональное антитело, необратимо связывается с гликопротеиновыми рецепторами, препятствуя фиксации на этих рецепторах фибриногена.

Показания для антиагрегантов

- ❖ Для профилактики тромбозов и тромбоэмболий при нестабильной стенокардии;
- ❖ После операций на сердце и сосудах;
- ❖ Для профилактики инсультов и инфаркта миокарда.

Дозы различных антиагрегантов

Препарат	Дозы
Ацетилсалициловая кислота	0,1 – 0,325 в сутки
Тиклопидин	0,25 *2 раза в сутки
Клопидогрел	0,075 1 раз в сутки
Абциксимаб	0,2% раствор; в/в 0,125мкг/кг в мин в течении 12 часов.
Тирофибан	0,025% раствор; в/в 0,1мкг/кг в мин в течении 48 часов

Антикоагулянты

Прямые

Гепарин

НМГ: эноксипарин,
дальтепарин

Дагibatрин

Ривароксабан

Апиксабан

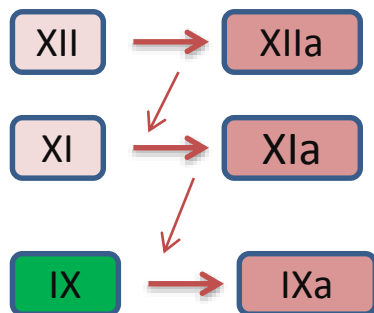
Непрямые

Варфарин

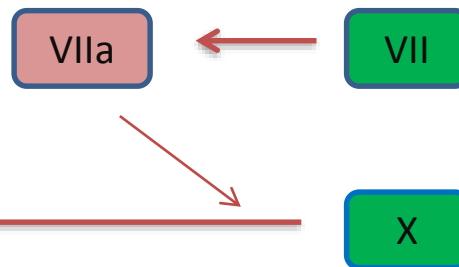
Фенилин

 К- зависимые факторы свертывания

Внутренний путь



Внешний путь



Xa

Протромбин (II)

Тромбин (IIa)

XIII

фибриноген

Фибрин раств.

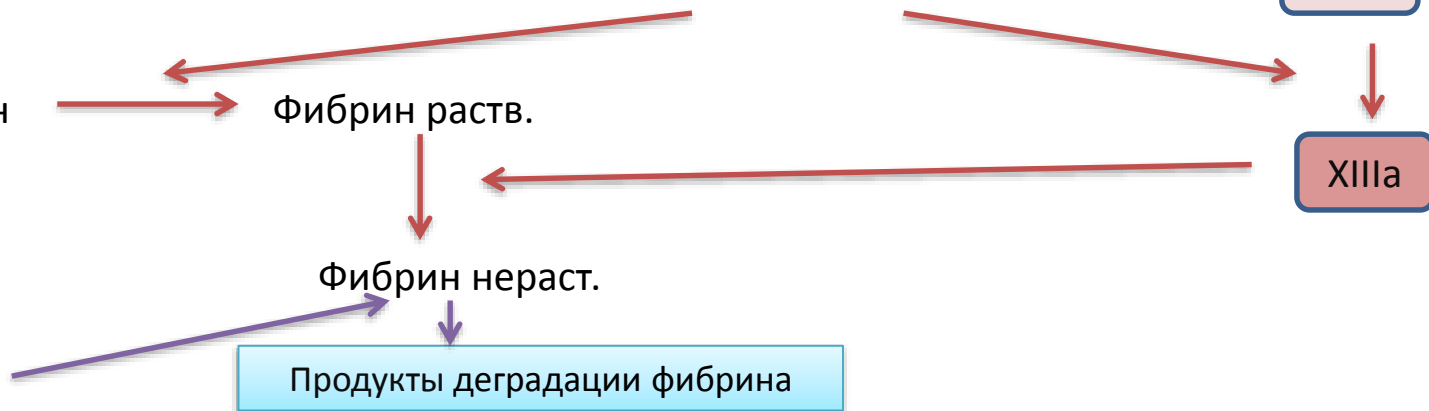
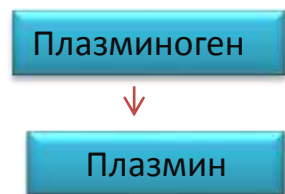
XIIIa

Плазминоген

Фибрин нераст.

Плазмин

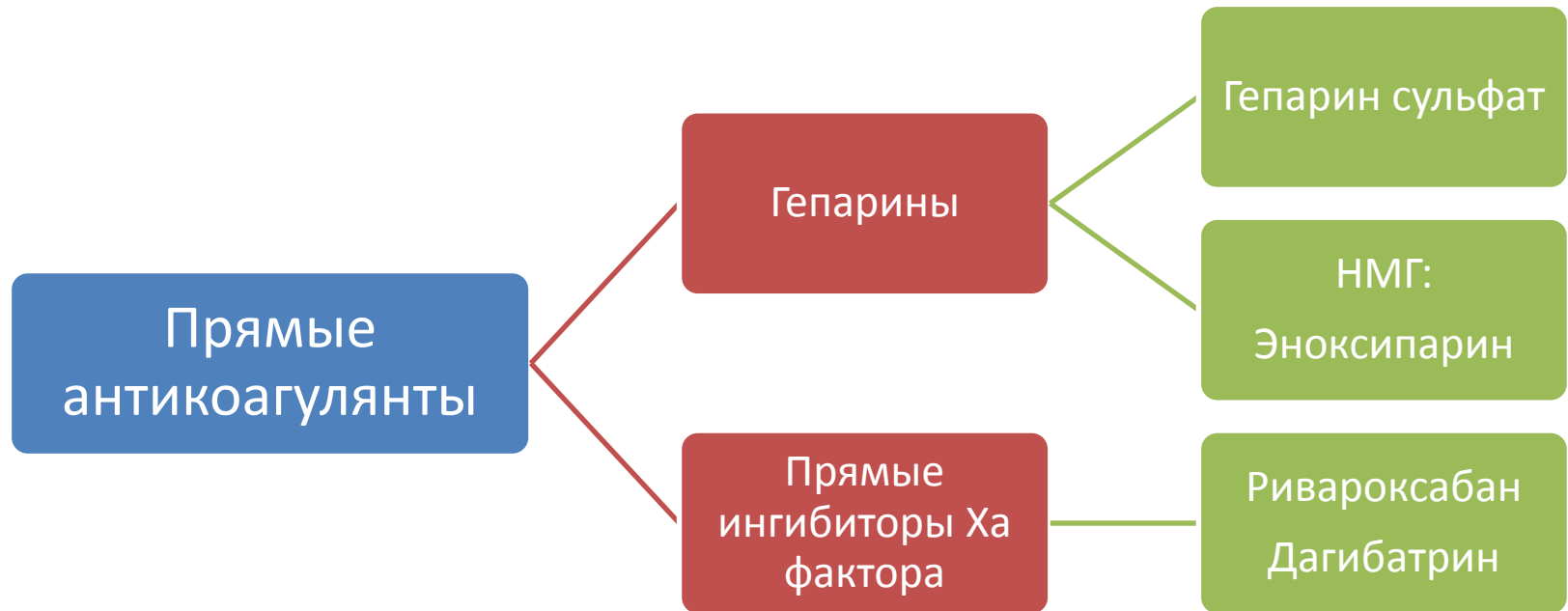
Продукты деградации фибрина



Механизм свертывания крови

- Процесс коагуляции крови может протекать по двум путям: 1. внешний путь и 2. внутренний путь.
- Внешний путь инициируется активацией фактора VII освободившимся тканевым тромбопластином, который является комплексом из фосфолипидов и белков.
- Внутренний путь запускается активацией фактора XII, обнажившимся коллагеном из субэндотелиального слоя поврежденных сосудов.
- Обе системы запускают каскад энзиматических реакций, где предшественник является субстратом для активированного фактора предшествующей стадии.
- Оба пути конвергируют на активации X фактора.
- Образуется тромбин – сериновая протеаза, которая играет ключевую роль в коагуляции, катализируя превращения фибриногена в фибрин и формирование тромба.
- Тромбин активирует XIII фактор, который стабилизирует фибрин, переводит его в нерастворимый.

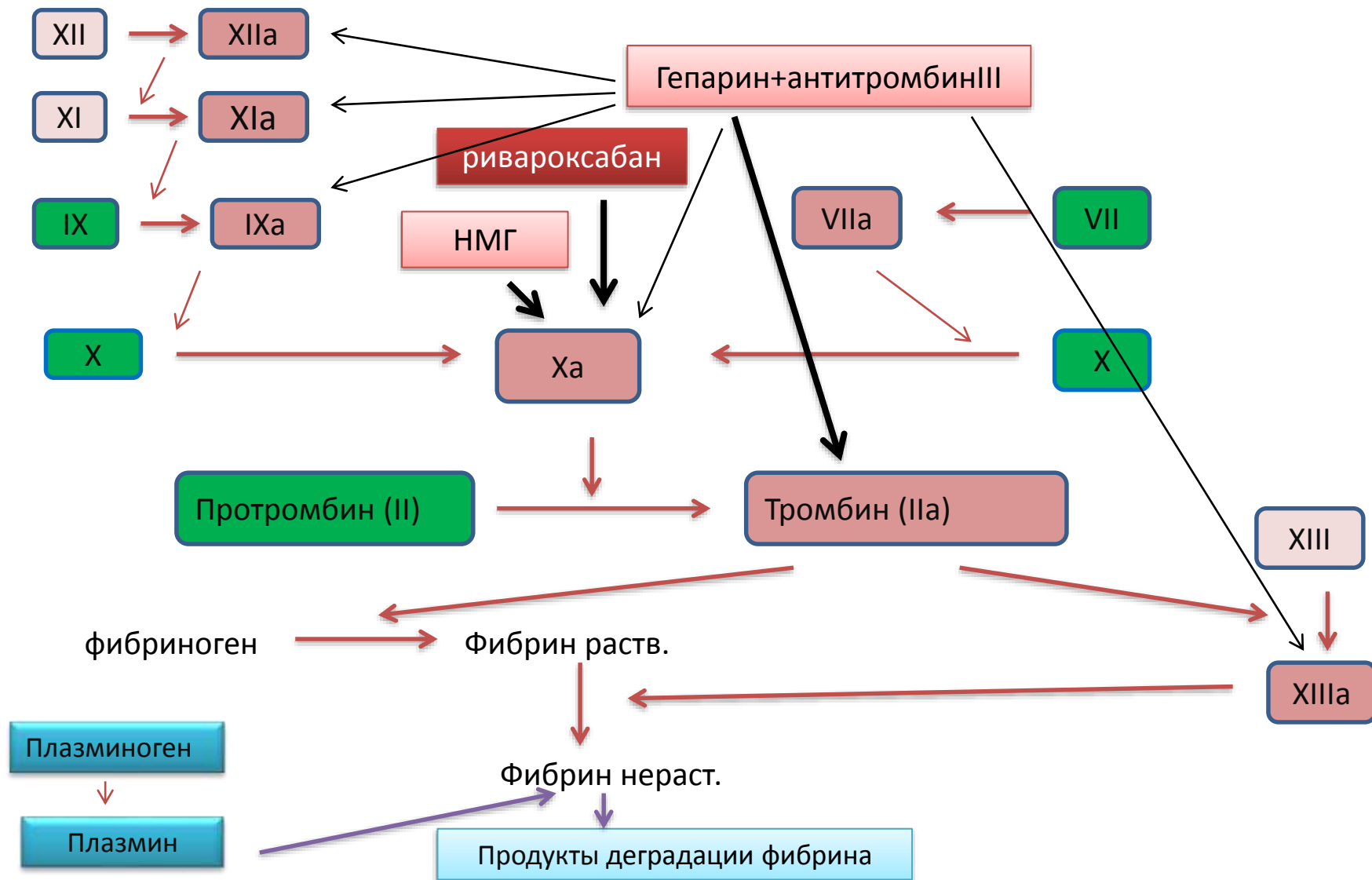
Прямые антикоагулянты



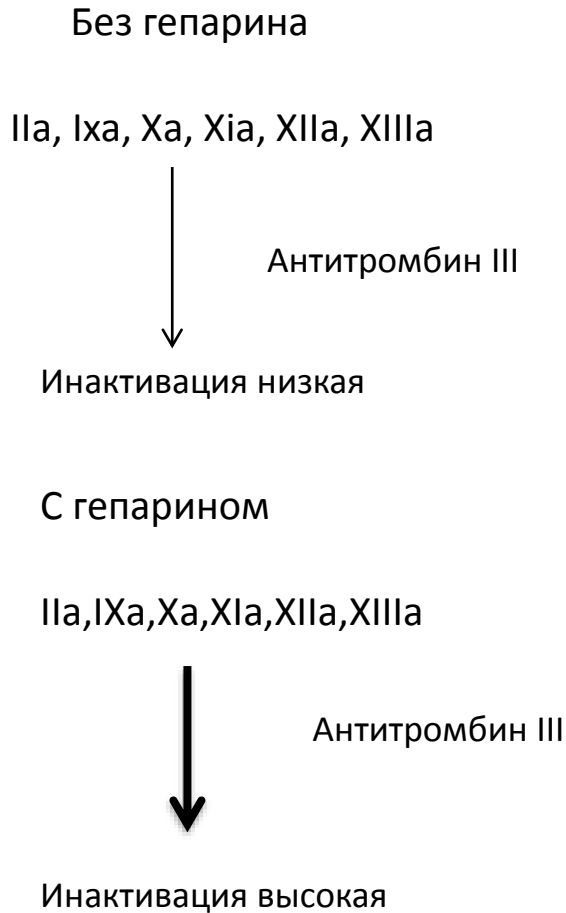
 К- зависимые факторы свертывания

Внутренний путь

Внешний путь



Гепарин



Гепарин содержится в тучных клетках вместе с гистамином, является гликозаминогликаном, имеет кислые свойства, т. к. содержит в молекуле сульфатные и карбоксильные группы. Гепарин непрямо связывается с антитромбином III, антикоагуляционный эффект после внутривенного введения развивается через несколько минут и сохраняется до 6 – 8 часов. Антитромбин III является кофактором гепарина, это α -глобулин, ингибирует сериновые протеазы, включая тромбин.

Применяют гепарин при тромбозах и тромбэмболиях и для профилактики этих состояний (послеоперационные венозные тромбозы и тромбэмболии, острый инфаркт миокарда).

Дозы гепарина 5000 – 20000 ЕД, в/в или п/к, при высоких дозах надо контролировать частичное тромбопластиновое время, которое должно отличаться от нормального 1,5-2,5 раза.

Побочные эффекты: кровотечения, аллергические реакции, тромбоцитопения, обычно на 8 день использования. При кровотечениях связанных с передозировкой гепарина используют протамин сульфат, который связывает гепарин и образует неактивный комплекс.

Противопоказания: алкоголизм, пациенты, перенесшие операции на головном мозге, спинном мозге, глазах, т.к. высокий риск внутримозговых кровоизлияний.

Ривароксабан

Механизм действия ингибирует прямо Ха фактор, который является одним из ключевых факторов в каскаде свертывания как по внешнему пути, так и по внутреннему пути свертывания.

В отличие от НМГ, которые в основном тоже инактивируют Ха фактор, и гепарина этот препарат применяется перорально. Дозы от 10 до 20 мг в сутки однократно.

Показание: при операциях на крупных суставах для профилактики тромбозов глубоких вен нижних конечностей, профилактика тромбоэмболий при мерцательной аритмии не клапанного генеза.

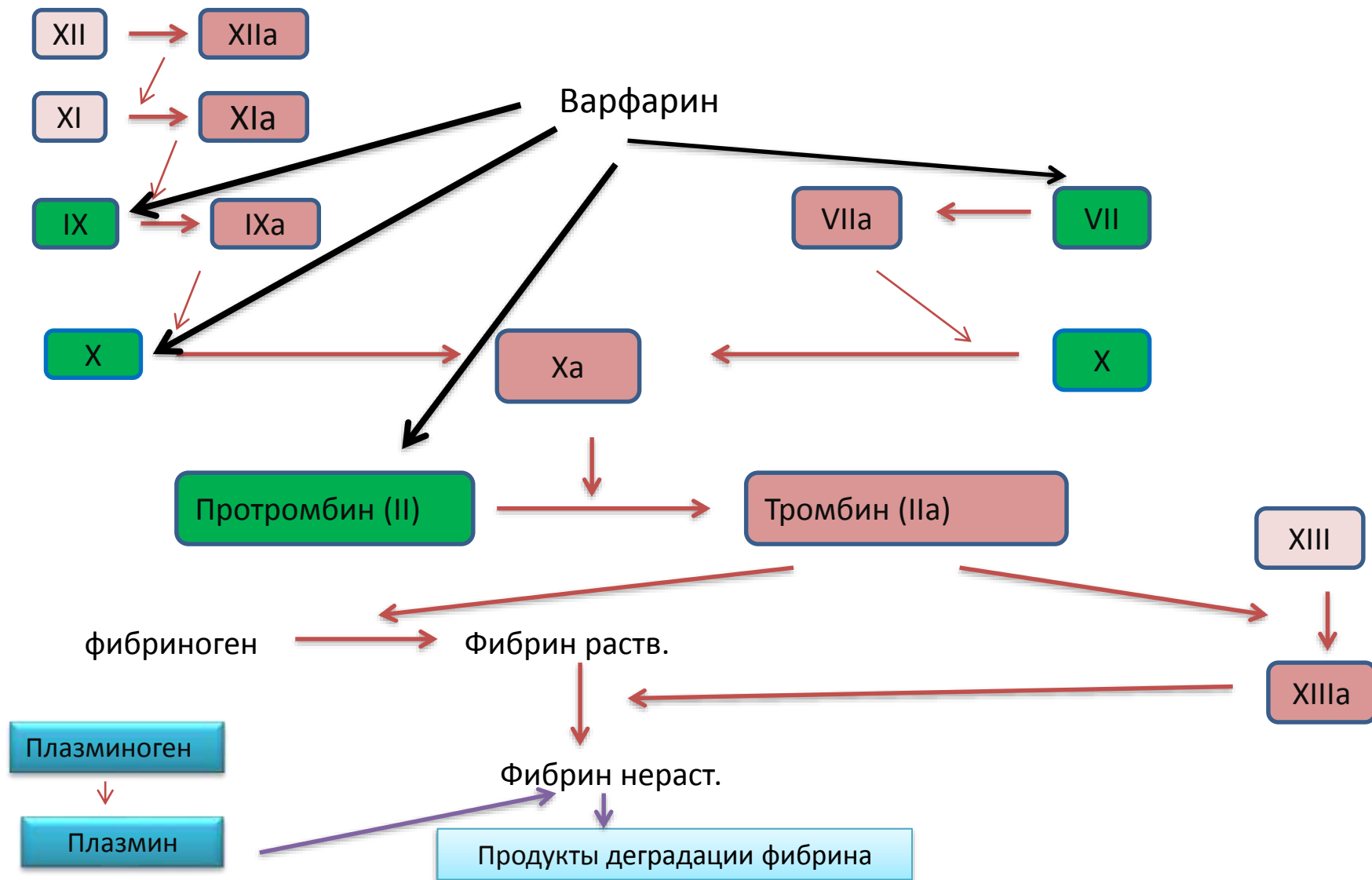
Фармакокинетика: биодоступность – 80- 100%, $C_{\text{мак}}$ – 2-4 ч, V_d -50 л, $T_{0,5}$ – 5-9 ч, биотрансформация в печени ферментами CYP3A4 и CYP212, ривароксабан является субстратом для белков переносчиков Р-гликопротеина. Ингибиторы этих ферментов повышают уровень ривароксабана, индукторы понижают.

Побочные эффекты кровотечения, антидота нет, при высокой угрозе – протромбиновый комплекс.

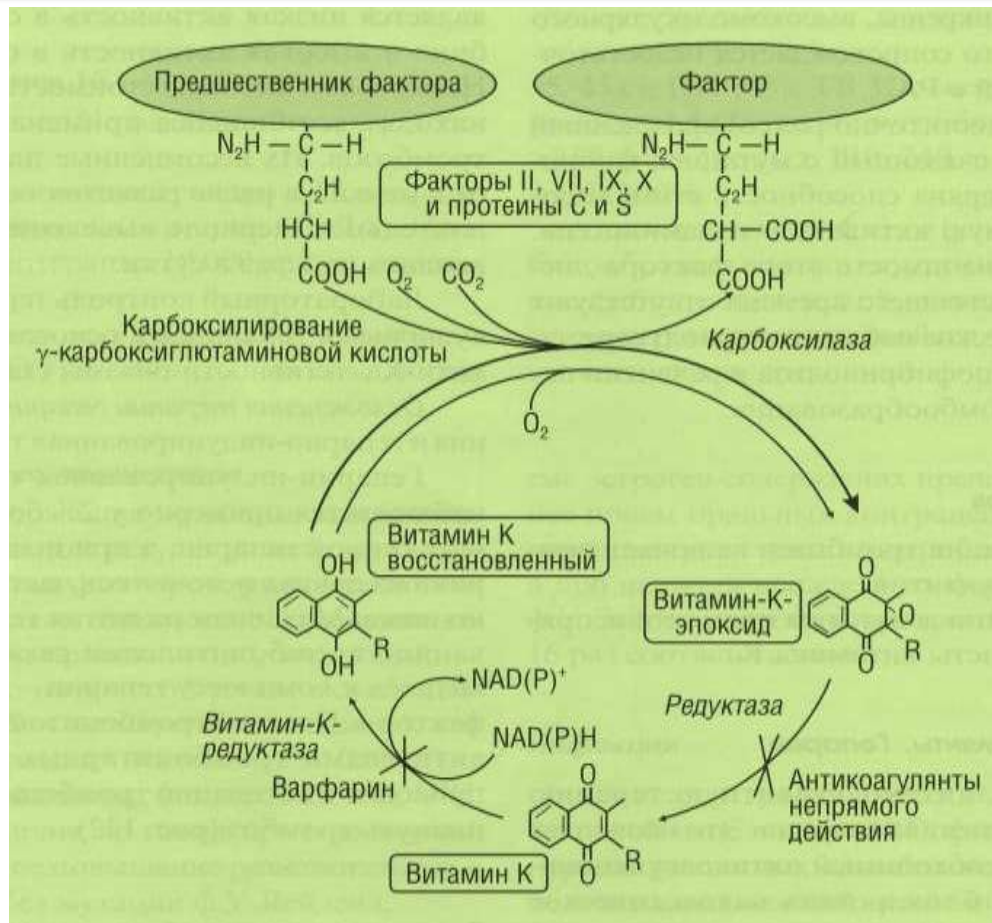
 К- зависимые факторы свертывания

Внутренний путь

Внешний путь



Непрямые антикоагулянты: варфарин



Взаимодействие варфарина

Усиление антикоагуляции

Ослабление антикоагуляции

Замедление
метаболизма

Циметидин
Хлорамфеникол
Клотримасзол
Метронидазол
дисульфирам

Аспирин

Варфарин

Барбитураты
Гризеофульвин
Рифампицин

Стимуляция
метаболизма

