ЛЕКЦИЯ

ТЕМА: ПРЕПАРАТЫ ВЛИЯЮЩИЕ НА СВЕРТЫВАЮЩУЮ СИСТЕМУ КРОВИ.

В последнее время на эту группу препаратов обращают большое внимание в связи с тем , что оказалось что при ряде патологических состояний, особенно при сердечно-сосудистой патологии изменения свертывания крови играют важную роль и в некоторых случаях нормализация свертывающей системы крови приводит к уменьшению патологического процесса. Считают что в местах стеноза (сужения артерий) образуются тромбоцитарные агрегаты и тромбы, и это приводит к нарушению гемостаза. На первом этапе в образовании тромба участвуют только тромбоциты и сосудистая стенка (первичный микроциркуляторный или сосудисто-тромбоцитарный механизм гемостаза). Этот механизм носит обратимый характер, и если в этот период введем те или иные препараты то образование тромба не происходит. Но если на этом этапе (первичного тромбоцитарного гемостаза) мы не окажем помощи то вовлекается второй механизм - макроциркуляторный механизм гемостаза (гемокоагуляционный). В эту систему вовлекается вся система свертывания крови (тканевая и кровяная системы).

Основные механизмы образования тромбов. Считают что в системе гемостаза выделяют три основных компонента: сосудистая стенка, тромбоциты, свертывающая и антисвертывающая система крови. Эти системы автономны и обладают саморегуляцией. Но в то же время общую регуляцию этих системы осуществляет нервная система, иммунная система , эндокринная система. Каждый компонент этой системы выполняет строго определенную роль, и заменить функцию одной системы другой фактически нельзя, поэтому при оценке состояния гемостаза мы должны оценивать состояние сосудистой стенки, тромбоцитов и свертывающей и антисвертывающей систем. Как правило, когда определяют состояние гемостаза у больного чаще всего определяют состояние какой-то одной системы, и поэтому при постановке диагноза возникает очень много ошибок. Сама система гемостаза выполняет несколько функций в организме:

1. регуляция проницаемости и резистентности сосудистой стенки, которые препятствуют избыточному поступлению жидкости в ткани, и наоборот выходу тканевой жидкости в кровь.
2. поддержание крови в жидком состоянии
3. остановка спонтанных и травматических кровоизлияний и кровопотерь и сохраняет тем самым постоянный ОЦК
4. устранение последствий постоянного внутрисосудистого свертывания крови и препятствует образованию тромбов и кровоизлияний
5. является важным звеном в процессах воспаления, регенарации , клеточного и гуморального иммунитета.

Практически при любом заболеваний происходит нарушение гемостаза , и в некоторых случаях нарушения гемостаза играют решающую роль в процессе. Например, если к сепсису присоединяется ДВС-синдром то как правило такие больные погибают; при сердечно-сосудистом заболевании развивается тромбоз сосудов , то также прогноз становится неблагоприятным.

Роль первого звена - сосудистой стенки. В этом звене основную роль играет эндотелий сосуда. В сосудистом эндотелии вырабатывается ряд веществ участвующих как в свертывающей , так и в антисвертывающей системе. В сосудистой стенке выделяются простациклины и простогландин Е - это один из компонентов оказывающих сосудорасширяющее и антиаггрегантное действие. Выделяется антитромбин 3 - ингибитор тромбина, гепарин и некоторые другие глюкозоамины. Гепарин и антитромбин образуют комплекс (гепарин-антитромбин-гепарин). Этот комплекс локализуется на рецепторах стенки сосуда и делает стенку сосуда не смачиваемой и тем самым способствует скольжению форменных элементов в стенке. Как правило при нарушении гемостаза в организме возникает дефицит антитромбина 3, особенно когда вводят большие дозы гепарина. Четвертый фактор - тканевой активатор фибринолиза, этот фактор вызывает лизис первично-образующихся тромбов и препятствует тромбообразованию на первом этапе. В свертывающей системе эндотелием сосуда выделяется тканевой тромбопластин - третий фактор свертывания крови (выделяется в ответ на повреждение сосуда); фактор Виллебранда (кофактор аггрегации и адгезиии тромбоцитов), кофактор плазминогена, коллагена, волокна 3-4 типа. Эти факторы участвуют в образовании атерогенных бляшек сосудов. Кроме того эндотелий способен поглащать из крови активные прокоагулянты и нейтрализовать их. Эндотелий также участвует в образовании тромбов и в их распаде. При повреждении сосудистой стенки или при повышении проницаемости стенки, образовании атерогенных бляшек свойства сосудистого эндотелия меняются и создаются условия для нарушения гемостаза для образования первичного тромба.

Второе звено - тромбоциты. Тромбоциты живут 7-9 дней, обладают 4 основными свойствами и выполняют следующую роль в тромбообразовании:

1. изменения в свойствах тромбоцитов является пусковым моментом при стенокардии и особенно при инфаркте миокарде. Тромбоциты способны адгезировать к поврежденной сосудистой стенке и тем самым являться пусковым механизмом в развитии пристеночного тромба.
2. тромбоциты способны аггрегировать друг с другом и образовывать первичный тромбоцитарный тромб , который может привести к окклюзии артерии с возникновением ишемии и некроза. Установлено что аггрегационная способность тромбоцитов повышается в утренние часы, и поэтому считают что большая частота ишемии миокарда встречающаяся в утренние часы связана в этим фактором.
3. сами тромбоциты способны синтезировать некоторые вещества влияющие на гемостаз: тромбоксан А - является одним из основным вазоконстриктором и аггрегантом. Тромбоксан А является антагонистом простациклина. Между этими двумя веществами имеется в норме равновесие. С возрастом соотношение тромбоксан-простациклин сдвигается в сторону увеличения образования тромбоксана - с возрастом повышается свертывание крови. Тромбоциты также выделяют серотонин, АДФ, бета-тромбоглобулин и др. Тромбоциты в крови находятся в двух состояниях - неактивные и активные формы. Неактивная форма как правило в образовании тромба не участвуют. Они представляют собой двояковыпуклые диски, не способны прилипать друг к другу и другим элементам. Неактивные тромбоциты постоянно поглощаются эндотелием сосудистой стенки и используются эндотелием для регуляции стойкости эндотелия и являются носителями энергии (именно при их появлении восстанавливается способность эндотелия к сокращению). при снижении содержания неактивных тромбоцитов сосудистая стенка становится хрупкой и легко повреждаемой. Активная форма тромбоцитов - шаровидной формы и отростками (шипами). Этими шипами тромбоциты образуются друг с другом мостики и они способны к полноценном адгезии и аггрегации. В основе активации тромбоцитов лежит содержание кальция. Считается что первичным механизмом активации тромбоцитов является повышение содержания ионизированного кальция в цитоплазме тромбоцитов. Вместе с повышением активности кальция увеличивается активность кальмодулина и эти два фактора способствуют превращению в активную форму. Под действием кальция происходит изменение миозиновых волокон и образование миозина с актином. Ионизированный кальция активирует фосфолипазу С и А (эти ферменты способствуют выделению из фосфолипидов арахидоновой кислоты) и тем самым запускается каскад метаболизма арахидоновой кислоты, в конце которого образование перикисных соединений и тромбоксана и простациклина. В норме в ответ на такую активацию тромбоцитов в сосудистой стенке усиливается образование простациклина и соотношение восстанавливается. Если выделение простациклина эндотелием нарушено, то повышение выделения тромбоксана приводит к образованию первичного микроциркуляторного тромба, который может явиться первичным механизмом для образования закупорки сосуда. Немалую роль в активации тромбоцитов играет соотношение нуклеотидов - цАМФ и цГМФ. Считают что увеличение цАМФ понижает аггрегацию тромбоцитов, уменьшает их активность и тем самым снижает свертывание крови. ЦГМФ обладает противоположным действием. В норме эти нуклеотиды находятся в равновесии. ЦАМФ - антиаггрегантное действие.

Таким образом, в образовании тромба и повышении свертывания крови первичную роль играет: состояние сосудистой стенки (выделение простациклина и гепарина, антитромбина 3), состояние тромбоцитов, соотношение циклических нуклетидов, соотношение простогландинов и активность кальция.

На втором этапе включается кровяная система свертывания, включается система протромбина-тромбина, фибриногена-фибрина.

Препараты влияющие на свертывание крови.

ПЕРВАЯ ГРУППА - антиаггреганты.

На сегодняшний день насчитывается десять групп, различных по механизму действия.

1. ингибиторы циклооксигеназы. Блокируя циклооксигеназу нарушают процесс метаболизма арахидоновой кислоты и предотвращают выделению тромбоксана, препятствуют превращению неактивных тромбоцитов в активные. В основном используются три препарата: аспирин, индометацин, пироксикам. В зависимости от дозы можно получить либо только антиаггрегантный эффект, при увеличении дозы нарушают синтез не только тромбоксана, но и простациклина, тем самым эффект их будет значительно снижаться. При введении аспирина в дозе от 40 до 126 мг блокируется преимущественно циклооксигеназа тромбоцитов и наршуется образование и выделение тромбоксана, при этом простациклиновый механизм практически не нарушается, следовательно получаем мощный антиаггрегантный эффект. Если доза аспирина будет увеличена до терапевтической дозы (0.5 по 3 раза в день) то будет блокироваться синтез тромбоксана и простациклини и эффект будет ослабляться. Поэтому для профилактики ИБС , инфаркте миокарде по рекомендации ВОЗ считают что целесообразно назначать аспирин в суточной дозе от 80 до 126 мг (максимально до 160 мг). Также имеется зависимость от формы аспирина - аспирин лучше всасывается в жидком виде, чем в виде таблеток. При назначении аспирина в этих дозах, он дает минимальное количество побочных эффектов - практически не проявляется ульцерогенный эффект, повреждающее действие на лейкопоэз.

Пироксикам рекомендуют при инфаркте миокарда и при стенокардии назначать по 0.05 мг на кг веса ( при 60 кг веса надо назначить 3 мг в сутки). Дозу можно разделить на два приема.

Применяют именно эти препараты потому что, ацетилсалициловая кислота блокирует циклооксигеназу необратимо, отсюда стабильный эффект. Пироксикам также блокирует циклооксигеназ на 18-20 часов.

При назначении этих препаратов желательно наблюдать свертывающую систему и максимальную дозу назначать профилактически, помня о том что аггрегации повышается в утренние часы.

Активаторы простациклинсинтетазы. Выделяют несколько подгрупп:

1. препараты содержащие никотиновую кислоту (ниацин,никошпан, ксантинола никотинат). Повышая активность фермента в эндотелии сосуда препарат способствует образованию простациклина и тем самым расширению сосудов и антиаггрегантному эффекту.
2. препараты , влияющие на содержание цАМФ - препараты , которые повышают ее содержание:
3. ингибиторы фосфодиэстеразы. За счет блокады фосфодиэстеразы мы препятствуем разрушению цАМФ (ксантины - трентал - обладает наиболее мощным эффектом). Трентал также является сосудорасширяющим препаратом , оказывает положительное влияние на форменные элементы крови - под действием трентала меняется эластичность мембраны эритроцита и др элементов. Эритроциты становятся более податливыми, легче проходят сквозь мелкие сосуды, поэтому под действием трентала улучшаются реологические свойства крови. Трентал назначают от 250 до 750 мг в сутки, длительность лечения обусловлена видом и течением заболевания.
4. стимуляторы аденилатциклазы - дипиридамол (курантил), простогландин Е. Считают что антиаггрегантная доза дипиридамола колеблется в пределах 150-250 мг (мнения расходятся).
5. Ингибиторы аденозиндифосфорной кислоты (АДФ) - фибраты - клофибрат, липонтил. Сами по себе как антиаггреганты используются редко, но в лечении атеросклероза проявляют антиаггрегантное действие, поэтому нужно снижать дозу других антиаггрегантов на 1/3 или на 1/2.
6. ингибиторы тромбоксансинтетазы - трапедил.
7. препараты уменьшающие адгезию и аггрегацию тромбоцитов - тиклид (тиклопидин). Уменьшает аггрегацию, препятствует образованию мостиков между тромбоцитами. Уменьшает выделение аденозина и за счет этого улучшаются реологические свойства крови. Обычно назначают по 250 мг 2 раза в сутки.
8. препараты - фальшивые заменители арахидоновой кислоты - ненасыщенные жирные кислоты (полиен содержит 25% декозогексаеновой кислоты, омега - 3). Также эти препараты можно заменить ненасыщенными жирными маслами, или рыбий жир, рыбные продукты (в глубоководных рыбах содержание декозопентаеновой и декогексаеновой кислот значительно больше чем в других сортах рыбы). Они как бы конкурируют с арахидоновой кислотой в метаболизм включается декозопентаеновая кислота и образуются тромбоксаны и простациклины, но тромбоксан при этом значительно менее активен. Суточная доза 2-6 г. эти препараты хорошо переносятся, применяются при лечении тромбоза, мозгового кровообращения, бронхиальной астмы и т.д.
9. кальциевые антагонисты. Уменьшают переход неактивных тромбоцитов и в активные. Стабилизируют мембраны эритроцитов, уменьшают образование аденодифосфорной кислоты. При лечении кальциевыми антагонистами подбор и назначение других антиаггрегантов должен быть под лабораторным наблюдением.
10. ингибиторы ангиотензипревращающего фермента. Механизм антиаггрегантного действия заключается в замедлении инактивацию простациклина, потому что он разрушается тем же ферментом.
11. антагонисты серотонина (ципрогептадин) - большого клинического значения как антиаггреганты не имеют.
12. бета-блокаторы, местные анестетики за счет стабилизации мембран тромбоцитов проявляются антиаггрегантное действие.

ВТОРАЯ ГРУППА - АНТИКОАГУЛЯНТЫ.

Делятся на прямые и непрямые. Из прямых наибольшее значение имеет гепарин. Гепарин вырабатывается тучными клетками, много гепарина выделяется в легочной ткани, кишечнике. Основная роль гепарина заключается в образовании комплекса гепарин-антитромбин 3 -гепарин. При введении больших доз гепарина создается дефицит антитромбина 3. Без антитромбина 3 сам гепарин мало активен. Гепарин также уменьшается вязкость крови, улучшает ее реологические свойства, уменьшает проницаемость сосудов и усиливает ток кровь. Гепарин за счет образования комплексов уменьшает аггрегацию и адгезию форменных элемнтов крови. Оказывается также липолитическое действие, диуретический эффект, улучшает почечный кровоток, коллатеральное кровоснабжение. Обладает противоспалительным действием. Метаболизм гепарина происходит в печени, и частично в неизменном виде экскретируется с мочой. Период полувыведения зависит от дозы. При ведении 5-10 тыс. Ед период полувыведения соответствует 2.5 - 3 часам (время действия около 6 часов). Контроль за эффектом гепарина проводят по времени свертывания крови и времени кровотечения. Время свертывания крови при нормальной дозировке гепарина должно увеличиваться в 1.5 - 2 раза. Первичная доза гепарина обычно 5-10 тыс. ЕД при внутривенном введении. В малых дозах гепарин оказывать коагулянтный эффект, поэтому дозы до 5 тыс являются коагулянтыми. Это свойство используется при паренхиматозных кровотечениях. Максимальная доза обычно 40 тыс. ЕД. При подкожном введении начальная доза 15 тыс. ЕД. Для профилактики вводят 5 тыс. ЕД каждые 12 часов. Отмену гепарина проводят на фоне непрямых антикоагулянтов. Постепенно уменьшают дозу и увеличивают интервалы между введениями так как при быстрой отмене возможен синдром отмены, которые проявляется возможностью образования тромбов. При передозировке гепарина возможны кровотечения, при длительном применении возможна тромбоцитопения. Поэтому если гепарин вводится более 1 недели, то обязательно проводится контроль за тромбоцитами. При введении гепарина возможно повышение АЛТ и АСТ. Возможны аллергические реакции - тошнота, рвота , потеря вкуса. При передозировке вводят протамин сульфат. Сейчас проводят хронотерапию с гепарином - вводят 5 тыс в 8 часов, и 10 тыс в 24 часа. Гепарин нельзя вводить вместе с антибиотиками , так как резко снижается их активность; с гликозидами, витаминами.

Низкомолекулярные гепарины - новая группа. Насчитывается 7 препаратов, отличаются между собой разными источниками и способами получения. Кливарин, праксипарин. Эти препараты отличаются от гепаринатем , что имеют меньшую молекулярную массу и это дает увеличение биодоступности, поэтому время действия возрастает и их вводят 1 раз в сутки. Обычно можно вводить в течение 7-10 дней. Эти препараты оказывают выраженный антитромбоцитарный и слабый антикоагулянтный эффект. Их вводят только под кожу (обычно под кожу живота). Доза подбирается индивидуально в зависимости от патологического состояния. Их нельзя комбинировать между собой и нельзя заменять друг другом ( при переходе с одного препарата на другой должен быть интервал не менее 2 дней). Острожность при почечной и печеночной недостаточности. Осложнения те же самые - некроз в области введения, поэтому вводят медленно. При передозировке вводят протамин сульфат.

Непрямые антикоагулянты: дикумарин, синкумар - кумариновые, некумариновые - фенилин. Механизм действия - конкуренция с витамином К. За счет чего уменьшается образование проконвертина, 9, 10 факторов. Назначают внутрь. Действие начинается через 8-12 часов, продолжается до 24-72 часов. Эти препараты значительно связываются с белками крови и выделяются из организма частично желчью и при этом повторно реабсорбируются. При назначении препаратов с более высоким аффинитетом к белкам надо помнить что концентрация свободных антикоагулянтов возрастает и наблюдается кровоточивость. Чаще это втречается при сочетании с нестероидными противовоспалительными средствами ( вытеснение и суммация эффектов). Подобный эффект может быть при назначении сульфаниламидных препаратов. Также при их назначении усиливается выделение мочевой кислоты, поэтому могут явления обострения у больных с артритами. Эти препараты расслабляют мускулатуру бронхов, кишечника, матки. При длительном лечении обязателен контроль за свертывающей системой (определение протромбина). Антагонистом является викасол ( эффект медленный и слабый).

В качестве антикоагулянтов могут быть использованы редкоземельные металлы - сканий и лантан (входят в состав многих поливитаминов).

Также антикоагулянтным действием обладают препараты из яда змей - аргин ( получают от гадюки).

Фибринолитики - прямые (фибринолизин, стрептокиназа, стрептодеказа) используются при тромбозах. Рекомендуют вводить вместе с гепарином.