СРЕДСТВА РЕГУЛИРУЮЩИЕ ГЕМОСТАЗ И ФИБРИНОЛИЗ

Общая классификация:

|  |  |
| --- | --- |
| АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ  Средства,  препятствующие тромбообразованию | ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ  Средства,  Усиливающие гемостаз |
| АНТИКОАГУЛЯНТЫ  Средства,  понижающие свёртываемость крови | КОАГУЛЯНТЫ  Средства,  повышающие свёртываемость крови |
| АНТИАГРЕГАНТЫ  Средства,  уменьшающие агрегацию тромбоцитов | АГРЕГАНТЫ  Средства,  увеличивающие агрегацию тромбоцитов |
| ФИБРИНОЛИТИКИ  ТРОМБОЛИТИКИ  Средства,  усиливающие фибринолиз | АНТИФИБРИНОЛИТИКИ  ИНГИБИТОРЫ ФИБРИНОЛИЗА  Средства,  угнетающие фибринолиз |

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ГЕМОПОЭЗ

Общая классификация:

|  |  |
| --- | --- |
| Средства для лечения ГИПЕРХРОМНЫХ АНЕМИЙ | Средства для лечения ГИПОХРОМНЫХ АНЕМИЙ |
| Средства для лечения ФОЛИЕВОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ  (мегалобластной) | Средства для лечения ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ |
| Средства для лечения  ВИТАМИН В12 – ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ  (пернициозной) |

**ГЕМОСТАЗ**

**Гемостаз – процесс остановки кровотечения при повреждении стенки сосуда.**

Многоступенчатый (каскадный) процесс

Последовательная цепь ферментативных реакций,

в которой участвуют многочисленные факторы свёртывания

с привлечением на ряде этапов ионов кальция.

Пусковым фактором являются тромбопластины,

освобождаемые при повреждении тканей, тромбоцитов, эритроцитов.

Суть каждого этапа гемокоагуляции – в переводе неактивных факторов в активные,

после чего осуществляется следующий этап.

**Гемостаз состоит из четырех последовательных процессов:**

1. Локальный спазм сосудов

2. Адгезия и агрегация тромбоцитов (Сосудисто-тромбоцитарный механизм)

3. Коагуляционный механизм

4. Фибринолиз (Ретракция тромба)

**1. Локальный спазм сосудов**

В ответ на повреждение сосуды отвечают спазмом (о*граничивает первоначальную кровопотерю)*.

Спазм обусловлен сокращением гладкомышечных клеток сосудов.

Поддерживается вазоспастическими агентами, секретируемыми эндотелием и тромбоцитами

Ведет к накоплению тромбоцитов и плазменных факторов свертывания

в месте повреждения сосудистой стенки

**2. Адгезия и агрегация тромбоцитов** (Сосудисто-тромбоцитарный механизм)

***Эндотелий***

В нормальных условиях эндотелий сосудов обладает высокой *тромборезистентностью*.

При застое крови, гипоксии, повреждении стенок сосудов, метаболических изменениях сосудистой стенки эндотелий обладает уникальной способностью менять свойства на *тромбогенные*.

Повреждение эндотелиального покрова происходит

-в месте ранения сосудов

-в месте появления атеросклеротических бляшек

***Субэндотелий***

Субэндотелий обнажается при гибели эндотелиальных клеток.

Субэндотелий содержит большое количество коллагена.

В контакте с ним происходят: -активация,

-адгезия,

-распластывание тромбоцитов,

-активация системы свертывания крови.

***Тромбоциты***

Продолжительность жизни тромбоцитов 7-10 дней.

После выхода из костного мозга тромбоциты

-циркулируют в крови

-частично депонируются в селезенке и печени (*оттуда - вторичный выход в кровь*).

Фосфолипидная мембрана окружает тромбоцит.

В мембрану встроены ***рецепторные гликопротеины***.

Они взаимодействуют со стимуляторами адгезии и агрегации.

Фактор Виллебранда

Синтезируется в эндотелии.

Поступает в кровь и субэндотелиальное пространство.

Адгезивно-агрегационная функция тромбоцитов зависит от

-транспорта в тромбоциты ***ионов кальция***

-образования из мембранных фосфолипидов ***арахидоновой кислоты***

-образования из мембранных фосфолипидов циклических производных ***простагландинов***

В тромбоцитах образуется *-****тромбоксан А2* – стимулятор агрегации***и ангиоспазма*

В эндотелиальных клетках образуется

-***простациклин*** (PGI2) – **антиагрегант***и вазодилататор*

***При повреждении эндотелия сосуда***

*Адгезия тромбоцитов* (прилипание) к сосудистой стенке –

начальный период формирования тромбоцитарного тромба.

*Происходит через 1-2 с после повреждения.*

*В артериях адгезию усиливает* ***фактор Виллебранда****.*

Активация тромбоцитов

Активированные тромбоциты образуются в процессе адгезии:

изменяется форма тромбоцитов, они превращаются в распластанные отростчатые клетки.

Синтезируют ***тромбоксан А2*** **стимулятор агрегации**,

сосудо-и бронхосуживающий фактор

Выделяют из внутриклеточных гранул ***ионы кальция***,

Выделяют из внутриклеточных гранул **АДФ.**

*Адгезии тромбоцитов к субэндотелию способствуют:*

*- замедление тока*

-*агрегация эритроцитов*

*- увеличение вязкости крови*

- *увеличение содержания в плазме крупнодисперсных белков и липидов*

*Адгезии тромбоцитов к эндотелию способствует*

*- фактор Виллебранда*

*Он образует «мостик» между нитями коллагена сосудистой стенки и*

*рецепторами тромбоцита.*

***Фосфолипаза А2*** отщепляет арахидоновую кислоту от фосфолипидов мембран тромбоцитов.

Арахидоновая кислота превращается в простагландины с помощью ЦОГ (циклооксигеназы).

Простагландины=циклические эндопероксиды трансформируются в тромбоксан А2

при участии тромбоксансинтетазы.

***В эндотелии***

Простагландины G2 и H2 переходят в ***простациклин*** (простагландин I2) **антиагрегант**.

Простациклин повышает активность аденилатциклазы тромбоцитов, стимулирует синтез **цАМФ**.

цАМФ ингибирует фосфолипазы А2 и С, протеинкиназу С, нарушает освобождение ионов Са2+.

Активированные тромбоциты объединяются в агрегат нитями фибриногена.

Образуется т р о м б о ц и т а р н ы й т р о м б.

Тромбоцитарный тромб – группа активированных тромбоцитов,

соединенных друг с другом молекулами фибриногена и

прикрепленных фактором Виллебранда к субэндотелиальному матриксу

в месте повреждения сосудистой стенки.

*Агрегация тромбоцитов* - соединение тромбоцитов друг с другом с образованием конгломератов (агрегатов) разной величины и плотности.

Во время агрегации активируется сократительный белок тромбоцитов – тромбостенин.

С его участием происходит изменение формы тромбоцитов и их максимальное приближение друг к другу в агрегатах, которые становятся малопроницаемыми для крови.

В зоне повреждения сосудистой стенки образуются нити нерастворимого фибрина,

которые способствуют формированию стабильного тромба.

Агрегации способствуют:

*арахидоновая кислота,*

*тромбин,*

*тромбоксан А2,*

*коллаген,*

*аденозиндифосфорная кислота (АДФ),*

*серотонин,*

*адреналин,*

*норадреналин.*

Тромбин, арахидоновая кислота, тромбоксан А2 и коллаген стимулируют секрецию содержимого гранул тромбоцитов – реакцию “высвобождения” и синтез циклических эндоперекисей в тромбоцитах

*Повышенная наклонность тромбоцитов к адгезии и агрегации наблюдается при:*

*- атеросклерозе*

*- сахарном диабете*

*- гипертонической болезни*

В процессе агрегации тромбоцитов выделяют 2 фазы – обратимую и необратимую.

1-я фаза – обратимая агрегация –

образование рыхлых тромбоцитарных агрегатов из 10-15 тромбоцитов с псевдоподиями.

Такие агрегаты легко разрушаются и уносятся током крови.

На этом этапе возможна спонтанная дезагрегация.

Наиболее выраженный дезагрегант – *простациклин.*

(он не инактивируется в лёгких в отличие от других простагландинов).

Концентрация простациклина в крови мала, но этого достаточно для предупреждения образования тромбоцитарных агрегатов в кровеносном русле.

При внутривенном введении синтетического простациклина частично удаётся разрушить свежие тромбоцитарные тромбы.

2-я фаза – необратимая агрегация– образование тромбоцитарных агрегатов.

Происходит при высокой концентрации веществ, вызывающих агрегацию.

*циклические эндоперекиси и тромбоксаны*

Циклические эндоперекиси (простагландины Pg2 PgH2) и тромбоксаны (ТхА2 и ТхВ2) являются

мощными индукторами агрегации.

**3. Коагуляционный механизм**.

Тромбоцитарный тромб способен останавливать кровотечение в капиллярах и мелких венах, но

он недостаточно прочен, чтобы противостоять высокому внутрисосудистому давлению

в артериальной системе.

Здесь тромбоцитарный тромб нуждается в быстром дополнительном укреплении фибрином,

который образуется в процессе ферментативного свертывания крови.

Тромбоциты вызывают местную активацию свертывания.

Образуется ф и б р и н н ы й т р о м б.

**4. Фибринолиз.** (Ретракция тромба)

По мере заживления раны тромбоцитарный и фибриновый тромбы растворяются.

Механизмы фибринолиза восстанавливают кровоток,

удаляя из просвета сосудов тромботические массы.

***Тромбоз*** - патологическая закупорка сосуда агрегатом тромбоцитов или фибриновым тромбом.

Артериальные тромбозы приводят к

ишемическим некрозам тканей

(инфаркт миокарда при тромбозе коронарной артерии).

Венозные тромбозы приводят к

отеку и воспалению тканей

(тромбоз глубоких вен).

*Свертывание крови в стеклянной пробирке (in vitro)*

Происходит в течение 4-8 минут.

Его можно предотвратить веществами, связывающими ионы кальция (цитрат, ЭДТА).

При добавлении к такой плазме кальция (рекальцификация) образуется кровяной сгусток

(через 2-4 минуты). Отделяем сгусток, получаем плазму.

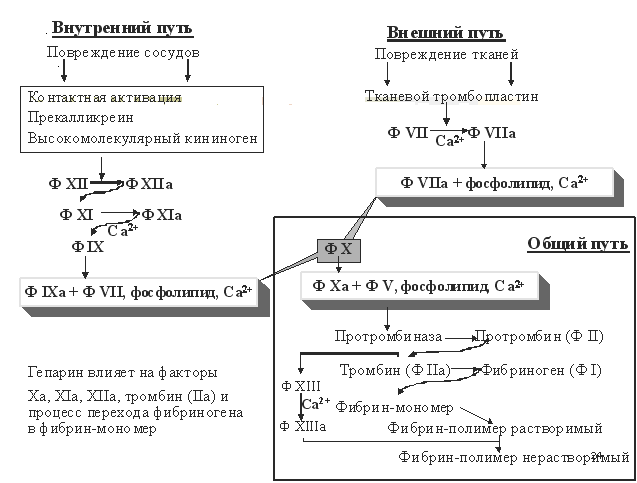
Свертывание рекальцифицированной плазмы запускается добавлением тромбопластина.

Это время называется *протромбиновое время*  (в норме 12-14 с).

Свертывание крови может функционировать по 2 механизмам:

Внешний путь – повреждение тканей

Внутренний путь – повреждение сосудов



АНТИКОАГУЛЯНТЫ

Антикоагулянты прямого действия – прямо инактивируют тот или иной фактор.

Активны в организме и вне его. Действуют быстро.

Антикоагулянты непрямого действия – тормозят в печени синтез факторов свёртывания крови.

Активны только в организме. Действуют медленно.

ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

*Гепарина натриевая соль* Производные кумарина:

Низкомолекулярные гепарины *Варфарин*

*Надропарин кальций = Фраксипарин*   *Этилбискумацетат=Неодикумарин*

# Эноксапарин натрий=Клексан Фепромарон

# Дальтепарин натрий=Фрагмин Аценокумарол=Синкумар

Препараты, связывающие ионизированный кальций Производные фенилиндандиона:

*Гидроцитрат натрия Фениндион=Фенилин*

*Na2ЭДТА*   *Омефин*

только для консервированиядонорской крови.

# Протамин-сульфат

*Полибрен*

АНТИКОАГУЛЯНТЫ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

#### Г е п а р и н а н а т р и е в а я с о л ь

Гепарин - смесь высокомолекулярных сульфатированных мукополисахаридов

-с молекулярной массой 5000-30 000 Дальтон,

*Наиболее выраженное антикоагулянтное действие – у гепарина с молекулярным весом 5400 Д.*

-имеющих значительный отрицательный заряд (обусловлено высоким содержанием сульфогрупп)

Как фармакологический препарат гепарин выпускается в виде

натриевой или

кальциевой соли (Кальципарин) с активностью 5000, 10000 и 20000 МЕ в 1 мл

*Гепарин ингибирует практически все фазы процесса свёртывания крови.*

1. Ключевое звено – активация естественных антикоагулянтов

(антитромбин III и гепарин-кофактор II).

Образуются комплексы, которые связывают тромбин в крови за несколько секунд.

2. Тормозит образование протромбиназы, угнетая активацию факторов XII, XI, IX, X.

3. Тормозится переход протромбина в тромбин в результате влияния гепарина на факторы

протромбиназного комплекса

4. Угнетает переход фибриногена в фибрин и стабилизирует фибрин.

Уменьшает взаимодействие тромбина с фибриногеном,

ингибирует фибринстабилизирующий фактор ф. XIIIа

(обладая сильным отрицательным зарядом).

5. Влияет на сосудистую стенку –

поддерживает высокий электроотрицательный потенциал интимы.

*Другие эффекты гепарина*: (обусловлены высокой реакционной способностью)

- Изменение липопротеинового состава крови

(активирует липопротеинлипазу, уменьшая содержание в сыворотке липопротеинов низкой

плотности).

- Изменение гормонального баланса

(увеличение секреции альдостерона, активация паратгормона).

- Противовоспалительное действие

(обусловлено ингибированием некоторых медиаторов воспаления – гистамин, серотонин) и

уменьшением проницаемости сосудов.

- Сосудорасширяющее, болеутоляющее, противогипоксическое действие.

Способы введения

Энтеральное введение - гепарин не всасывается в ЖКТ.

Внутривенное введение - угнетение свёртывания крови наступает сразу и продолжается 4-5 час

*Внутривенно капельно – в дозе 25-50 тыс. МЕ в изотоническом растворе хлорида натрия*

*или 5% растворе глюкозы. При необходимости болюсно 5-10 тыс. МЕ до капельного введения.*

Внутримышечное введение - эффект наступает через 15-30 минут и продолжается 6 часов.

*Внутримышечное введение не рекомендуется из-за возникновения гематом .*

Подкожное введение – через 40-60 минут и продолжается 8-12 часов.

*Подкожно – 5 тыс. МЕ при профилактическом назначении 2-3 раза в сутки.*

Местно

*Для лечения поверхностного тромбофлебита конечностей 2-3 раза в день тонким слоем.*

*Выводится*

почками в виде метаболита – урогепарина (25-50%) и в неизмененном виде.

***Активность***

определяется биологическим способом,

стандартизуется в МЕ (международных единицах).

# 1 МЕ – такое количество гепарина, которое препятствует коагуляции 4 мл крови в течение 24 час

*1 МЕ соответствует 0,0077 мг чистого гепарина.*

*Гепарин для инъекций выпускается активностью 5000, 10000 и 20000 МЕ в 1 мл.*

##### *Применение*

1. Состояния гиперкоагуляции, создающие условия для тромбоза.

При сепсисе, шоке, обширных операциях, ожогах, обморожении, искусственном

кровообращении.

2. Лечение тромбозов и тромбоэмболий различной этиологии.

При инфаркте миокарда, в предынфарктном состоянии, при лечении эмболии лёгочной артерии,

При тромбозе периферических вен и артерий, местно – при тромбофлебитах нижних

конечностей.

3. Для предупреждения свёртывания крови при экстракорпоральном кровообращении,

гемодиализе.

4. При острых нефритах у детей для улучшения почечного кровотока и диуреза.

*Чувствительность к гепарину* увеличивается у больных с заболеваниями печени, почек,

при артериальной гипотонии, в ближайшем послеоперационном периоде.

*Во всех случаях контролируется выраженность эффекта*

-по коагулограмме (времени свертывания крови) - должно быть в 2-2,5 раза выше нормы

-по изменению тромбоэластограммы

*Эффективность гепарина оценивается по времени свертывания или коагулограмме.*

*Безопасность – по времени свертывания.*

*При применении средних доз время свертывания проверяют не реже 2 раз в сутки.*

*При риске развития кровотечения – перед каждой инъекцией при дробном введении.*

##### *Побочные эффекты*

Геморрагии проявляются

-кровотечениями из ЖКТ,

-гематурией,

-гемартрозами,

-гематомами

Тромбоцитопения –

вследствие внутрисосудистой агрегации тромбоцитов, индуцированной гепарином.

Образование аутоантител к тромбоцитам.

Аллергические реакции.

Остеопороз – при применении свыше 6 месяцев

(т.к. гепарин усиливает действие паратгормона и связывает ионизированный кальций).

#### Н и з к о м о л е к у л я р н ы е г е п а р и н ы

Являются частью молекулы гепарина и

занимают примерно 1/3 от ее размера.

# **Получены**

# путём деполимеризации стандартного гепарина.

# Молекулярная масса 4000 – 6000 Д.

Уменьшение размеров молекулы за счет деполимеризации приводит к:

# 1. Менее частые введения – 1-2 раза в сутки.

*Не связываются с эндотелиальными клетками,*

*что обеспечивает больший период полужизни в плазме.*

#### 2. Антикоагулянтные свойства

#### Сильно ингибирует фактор Xa

*у обычного гепарина соотношение активностей антитромбин/анти-Ха-фактор равно 1/1,*

*у низкомолекулярных гепаринов – примерно 1/4.*

Дозируются в международных единицах «антиХа» активности (аХа МЕ).

# Не вызывают в терапевтических дозах заметных изменений свертываемости.

Редкая частота кровотечений.

3. Действие на тромбоциты.

*имеют меньшую аффинность к фактору Виллебранда,*

*что способствует уменьшению их влияния на тромбоциты и*

*снижению частоты геморрагических осложнений.*

#### 4.. Водятся только подкожно

#### имеют бòльшую биодоступность при подкожном введении.

*менее “жадно”, чем гепарин, связываются с белками плазмы,*

*что обеспечивает лучшую биодоступность небольших доз и*

*быструю всасываемость из подкожных депо.*

#### 5. Выпускаются в виде шприцев по 0,2 –1,2 мл раствора.

*Применение*

-Профилактика тромбоэмболий

# -Лечение уже развившегося глубокого венозного тромбоза.

#### 

Контроль свертываемости не является обязательным.

Дозу обычно рассчитывают с учетом массы тела больного.

# **Необходим контроль числа тромбоцитов в периферической крови.**

# **А н т а г о н и с т ы г е п а р и н а**

Вещества, блокирующие антикоагулянтное действие или препятствующие его проявлению.

# **П р о т а м и н – с у л ь ф а т**

# Низкомолекулярный белок с высоким положительным зарядом.

Взаимодействуя с гепарином, имеющим выраженный отрицательный заряд,

образует малодиссоциирующее комплексное соединение.

*Вводится* внутривенно медленно в виде 1%-го раствора.

Обычно вводят 150 мг протамин-сульфата в течение 10 мин.

При передозировке

*гепарина* 1 мг протамин-сульфата нейтрализует 85-100 МЕ гепарина.

*низкомолекулярного гепарина* 0,6 мл 1% р-ра протамин-сульфата нейтрализует 0,1 мл препарата.

Протамин-сульфат малотоксичен, однако

при быстром и избыточном введении возможны

аллергические реакции, снижение АД, брадикардия.

# **П о л и б р е н**

Полимер. Образует с гепарином малодиссоциирующий комплекс.

1 мг полибрена блокирует действие 150-170 МЕ гепарина.

По выраженности нейтрализующего эффекта полибрен превосходит протамин-сульфат.

Однако, полибрен оказывает больше побочных эффектов.

### П р е п а р а т ы, с в я з ы в а ю щ и е и о н и з и р о в а н н ы й к а л ь ц и й

Ионы кальция – необходимый компонент свёртывания крови, поэтому инактивация ионизированного кальция сопровождается антикоагулянтным эффектом.

Г и д р о ц и т р а т н а т р и я

***Применяется*** только для консервирования донорской крови

из расчёта 1 мл 4-5% раствора на 10-20 мл крови.

Не применяется парентерально в связи с тем, что

избыточная инактивация ионизированного кальция приводит к нарушению сократимости и возбудимости сердечной мышцы, скелетных и гладких мышц.

*N a 2 Э Д Т А*

*Применяется* для консервирования донорской крови.

Может вводится парентерально.

## *АНТИКОАГУЛЯНТЫ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ*

Производные кумарина

*Варфарин = Нафарин*

*Этилбискумацетат = Неодикумарин*

*Фепромарон = Маркумар*

*Аценокумарол = Синкумар*

Производные фенилиндандиона

*Фенилин* = *Фениндион*

*Омефин*

Механизм действия основан на антагонизме с витамином К.

Витамин К участвует в синтезе в печени

II (протромбина), VII, IX, X факторов свёртывания крови.

Антикоагулянты ингибируют витамин-К-редуктазу,

предотвращают восстановление витамина К в активную форму, что приводит к

нарушению синтеза факторов свертывания.

Раньше и сильнее страдает образование активного тромбопластина,

запускающего каскад, затем ключевого фактора X и протромбина.

Препараты эффективны только в организме.

Препараты действуют не сразу, поскольку в крови факторы свёртывания уже есть.

Латентный период у разных препаратов составляет 24-72 часа.

Эффект наблюдается в течение нескольких суток (1-5).

Критерии эффективности лечения – протромбиновое время и протромбиновый индекс.

*Фармакологические антагонисты* – препараты витамина К.

# **Побочные эффекты**

1. Кровотечение.

Содержание протромбина в крови определяют каждые 2-3 дня.

Исследуют мочу в связи с возможным развитием гематурии.

# 2. Диспептические расстройства – тошнота, рвота.

3. Кожные аллергические реакции.

**Применение**

Лечение и профилактика тромбообразования.

1. Для предупреждения тромбообразования при инфаркте миокарда и стенокардии.

# 2. Лечение и профилактика тромбофлебитов.

# 3. Предупреждение тромбообразования при облитерирующем эндартериите.

# 4. Лечение цереброваскулярных синдромов

5. Предупреждение тромбоза при пороках сердца, осложненных аритмией,

после протезирования сердечных клапанов и сосудов и т.д.

# После снижения уровня протромбина до 40-50% лечение продолжают малыми дозами.

Протромбиновое время должно увеличится в 1,5-2,5 раза относительно нормы.

Препараты хорошо всасываются в ЖКТ

Препараты проникают через плаценту, выделяются в молоко матери.

# **Принципы назначения препаратов**:

# - раннее начало лечения

# - назначение в оптимальных дозах

# (при недостаточной дозе возможно возникновение тромбоэмболии венозных и артериальных

# сосудов, в частности, лёгочных).

# - постоянный контроль за свёртываемостью крови

# (по изменениям параметров трмбоэластограммы, протромбинового времени, протромбинового

# индекса)

# Дозы антикоагулянтов подбирают таким образом, чтобы индекс протромбина смнизился до

# 40-60% и длительно удерживался на этом уровне.

# - при отмене препаратов дозы уменьшают постепенно.

# Внезапная отмена может вызвать резкое и быстрое компенсаторное повышение концентрации

# протромбина и других факторов свёртывания крови.

*- целесообразно комбинировать антикоагулянты непрямого действия с гепарином.*

**Варфарин**

Наиболее широко применяется в США и странах Западной Европы.

Назначают в виде натриевой соли, имеющей 100%-ю биодоступность.

Максимальный эффект – через 36-72 часа.

*Этилбискумацетат=Неодикумарин*

Быстрое, но непродолжительное действие.

Максимальный эффект через 18-30 часов.

Продолжительность действия 2-3 дня.

Хорошо всасывается в ЖКТ.

# **Фепромарон**

Большая длительность действия – до 7-14 дней.

Максимальная выраженность эффекта – на 2-3 сутки.

Это препарат выбора для продолжительной терапии.

# **Аценокумарол=Синкумар**

Небольшая длительность действия, наибольший эффект через 36-48 часов.

Умеренное мочегонное действие.

# **Фениндион=Фенилин**

Быстро всасывается в ЖКТ.

Максимальная выраженность эффекта – через 24-48 часов.

Длительность действия 1-3 дня.

Выражен кумулятивный эффект.

Окрашивание кожи ладоней, а также мочи в красно-оранжевый цвет.

# **Омефин**

Наибольший эффект через 12-20 часов, длится 4-5 дней.

# **АНТИАГРЕГАНТЫ**

Средства, влияющие на

-агрегацию тромбоцитов, индуцированную повреждениями эндотелия,

-тормозящие формирование тромба,

-растворяющие уже образовавшиеся тромбы.

***Ацетилсалициловая кислота***

Механизм действия

Антиагрегационное действие связано с влиянием на биосинтез, высвобождение и метаболизм **простагландинов**.

1) Необратимо подавляет активность циклооксигеназы

2) Нарушает синтез тромбоксана А2 стимулятора агрегации тромбоцитов.

Эффект возникает при использовании небольших доз препарата (0,1 – 0,3 г в сутки).

Большие дозы тормозят также образование простациклина,

что *нивелирует антиагрегационный эффект*.

3)Обладает небольшой антикоагулянтной активностью - антагонист витамина К.

Нарушает в печени активацию витамин К-зависиммых факторов свертывания крови (II, IV,IX,X)

4) Угнетает простагландинсинтазу,

уменьшает синтез простагландинов Н2, G2 – триггеров агрегации

*Поскольку АСК подавляет циклооксигеназу необратимо,*

*антиагрегантный эффект сохраняется на протяжении жизненного цикла тромбоцита- 5-7 дней.*

*Способность необратимо блокировать циклооксигеназу тромбоцитов*

*выгодно отличает АСК от ряда других антитромбоцитарных препаратов,*

*продолжительность действия которых не превышает нескольких часов.*

Препараты ацетилсалициловой кислоты

#### Тромбо АСС

Содержит 0,05 или 0,1 ацетилсалициловой кислоты.

Аспирин кардио

Содержит 0,1 или 0,3 ацетилсалициловой кислоты.

Применение

Для профилактики

тромбозов коронарных сосудов

тромбозов сосудов мозга

тромбозов нижних конечностей

Тромбоэмболические осложнения при инфаркте миокарда

Тромбозы вен и артерий

Сосудистые энцефалопатии

Повышенная спонтанная агрегация тромбоцитов

*Эффект отмечается при приеме 200-300 мг в сутки.*

*В дозах 1,0-1,6 в сутки – опасность кровотечения*

Побочные эффекты Обострение гастрита, язвенной болезни. Осторожно у лиц пожилого возраста *Cульфинпиразон = антуран*

Механизм действия

1. Угнетает синтез тромбоксана А2

2 .Угнетает реакцию высвобождения АДФ – тормозит обратимую фазу

агрегации

3. Угнетение агрегации до 72 часов

Применение

Назначается в дозе 200 мг 3-4 раза в сутки,

курсом до 1,5 месяцев и больше

*Более эффективен, чем АСК при инфаркте миокарда,*

*но менее эффективен при нарушении мозгового кровообращения*

Побочные эффекты Диспептические расстройства Обострение гастрита, язвенной болезни

*Дипиридамол*

Механизм действия

1. Ингибирует аденозиндезаминазу (фермент разрушающий аденозин).

Аденозин является антагонистом эндогенного агреганта – аденозинфосфата. АДФ

2.Ингибирует фосфодиэстеразу для цАМФ.

В результате в тромбоцитах возрастает его концентрация,

удерживая кальций в связанном состоянии.

В результате снижается освобождение из тромбоцитов активаторов агрегации.

Применение:

-При инфаркте миокарда

-При постоперационных тромбозах (с гепарином)

-Для профилактики тромбоэмболий в сердечно-сосудистой хирургии

*По антиагрегантной активности близок к ацетилсалициловой кислоте, но имеет меньше побочных эффектов.*

*Назначается по 300 мг в сутки (иногда 100-150 мг) в течение 4-6 недель*

*Вводят чаще внутрь.*

*Внутривенно обязательно медленно, т.к. возможно резкое снижение АД.*

*Внутримышечно.*

*Нельзя вводить в одном шприце с другими препаратми – осадок закупоривает просвет иглы.*

Побочные эффекты:

Головокружение, головные боли

Диспептические расстройства

*Ибустрин*

Механизм действия

1.Ингибирует циклооксигеназу и тробмоксансинтетазу.

2.Уменьшает образование тробмоксана А2

3.Угнетает адгезию и агрегацию тромбоцитов различного генеза.

(адреналин, коллаген, арахидоновая кислота)

4.Не влияет на факторы свертывания крови.

Применение

-Венозный тромбоз

-Профилактика тромбообразования (экстракорпоральное кровообращение)

-Ишемические церебрососудистые состояния

Побочные эффекты

Аллергические реакции

Диспептические расстройства

*Простациклин*

Механизм действия

1.Наиболее сильный ингибитор агрегации тромбоцитов

2. Действует на простациклиновые рецепторы

3.

Увеличивает активность аденилатциклазы и содержание цАМФ в тромбоцитах

4.Активный вазодилятатор

5. Не уменьшает синтез тромбоксана А2

Применение

“Острые” ситуации

Инфаркт миокарда

Нарушения мозгового кровообращения

Аортокоронарное шунтирование

Назначают внутривенно капельно

*Тиклопедин*

Механизм действия

1.Действует на мембрану тромбоцитов

2.Препятствует образованию межтромбоцитарных фибриногеновых мостиков

3.Селективно ингибирует АДФ-вызванную агрегацию

4. Очень сильно угнетает адгезию тромбоцитов

5. Улучшает реологию – снижает вязкость плазмы

Метаболизм в печени – активные метаболиты !

Эффективнее после энтерального введения, низкая активность *in vitro.*

Не влияет на метаболизм арахидоновой кислоты

Применение

Профилактика и лечение тромбоза коронарных, мозговых и периферических сосудов.

Ангиопатии

Экстракорпоральное кровообращение

Гемодиализ

*Назначается 500 мг в сутки (2,0 г в день)*

Побочные эффекты

Аллергические реакции

Агранулоцитоз (редко)

Тошнота

*С осторожностью комбинировать с аспирином и сульфинпиразином*

*(потенциирование эффекта – разные механизмы действия), возникновение геморрагий*

*Султробан*

Механизм действия

1.Антагонист рецепторов тромбоксана А2 и ПГ Н2

2. Усиливает действие стрептокиназы

3. Увеличивает активность тканевых активаторов плазминогена

4. Повышает фибринолитическую активность крови

Применение

Рационально комбинировать с ингибиторами тробмоксансинтетазы

Назначается 400 мг в сутки до 6 месяцев

*Дезоксибен*

Механизм действия

1. Селективное ингибирование тромбоксансинтетазы

Не влияет на синтез простациклинов и простагландинов

Большая эффективность – новый препарат

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФИБРИНОЛИЗ

### Фибринолиз

Фибрин, образующийся в процессе свертывания крови, подвергается расщеплению – фибринолизу.

Фибринолиз – защитный механизм.

Препятствует избыточному отложению фибрина и сохраняет нормальные условия для микроциркуляции.

*Фибринолитическая активность крови* зависит от:

1. Содержания плазминогена и его активаторов

2. Содержания ингибиторов фибринолиза

*Тканевые активаторы плазминогена* – 2 типа:

-тканевой (ТАП 1)

-урокиназный (ТАП 2)

ТАП 1 – протеазы (85% внешней фибринолитической активности)

-синтезируются в эндотелиальных клетках

-образуются в процессе микросомального и лизосомального окисления в органах (кроме печени)

-синтезируется в моноцитах, макрофагах и выделяется в кровь в небольших количествах

ТАП 2 – урокиназа (15% внешней фибринолитической активности)

-вызывает активацию циркулирующего плазминогена

ТАП активирует те молекулы плазминогена, которые адсорбированы на нитях фибрина.

Образующийся плазмин лизирует фибрин до продуктов деградации фибрина, которые проявляют

-антитромбиновое действие.

-тормозят полимеризацию фибринмономера

-тормозят агрегацию тромбоцитов

*Ингибиторы активаторов плазминогена* – 2 типа: (протеазы)

1 Тип

-связывают ТАП

-продуцируются эндотелиоцитами, гепатоцитами

-*их выработка повышена при воспалительных процессах, при инфаркте миокарда.*

2 Тип

-продуцируется эндотелиоцитами, моноцитами

-угнетает урокиназную активность

-*большое количество продуцируется клетками злокачественных опухолей*

Антиплазмины

-инактивируют плазмин

-находятся в плазме в избытке

Наибольшее значение – альфа2-гликопротеид с молекулярной массой 65.000 –70.000 Д.

*В течение 0,1 с*

*-необратимо нейтрализует циркулирующий плазмин*

*-препятствует связыванию плазмина с фибрином*

Ф И Б Р И Н О Л И Т И Ч Е С К И Е С Р Е Д С Т В А

Прямого действия

Фибринолизин

Стрептокиназа

Стрептодеказа

Урокиназа

Непрямого действия (тканевые активаторы плазминогена)

Альтеплаза

Активаза

Эминаза

*ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ (ТРОМБОЛИТИКИ)*

*Фибринолизин=Тромболизин*

Протеолитический фермент, получают из плазминогена плазмы доноров.

Механизм действия

Расщепление пептидных связей в молекуле полимеризированного фибрина

(в результате – фрагментация молекулы).

Кроме того, способствует активации эндогенного катализатора плазминогена (подобно плазмину)

Применение

При тромбоэмболических осложнениях внутривенно, капельно

(тромбоэмболии легочной артерии, периферических сосудов, остром инфаркте миокарда, остром тромбофлебите).

*Внутривенно капельно в 5% р-ре глюкозы в течение 2-12 час*

*в дозе до 80 000 - 100 000 ЕД/сут*

Побочные эффекты

1.Обусловлены антигенными свойствами: аллергические реакции, лихорадка.

*Стрептокиназа=Стрептаза=Целиаза*

Фермент, продуцируемый бета-гемолитическим стрептококком.

Лиофилизированный порошок.

Механизм действия.

Активирует превращение плазминогена в плазмин.

*Плазмин обладает способностью расщеплять фибрин тромба и фибриноген, циркулирующий в крови.*

Это превращение катализируется комплексом, который образует стрептокиназа с неактивной фракцией плазминогена.

Малые дозы стрептокиназы неэффективны (образуются лишь небольшие порции комплекса).

Применение

То же.

Внутривенно или внутриартериально.

Побочные эффекты

1.Обусловлены антигенными свойствами:

аллергические реакции, лихорадка

2. Боли в суставах, тошнота. рвота

3.Особая опасность – возможность кровотечений

(так как происходит быстрое образование в крови высоких концентраций плазмина).

*Тогда назначают ингибиторы фибринолиза – эпсилон-аминокапроновую кислоту.*

*Стрептокиназу нельзя вводить повторно в течение 1 года.*

*Стрептодеказа*

Это стрептокиназа, иммобилизированная на водораствормой полисахаридной матрице.

Стрептокиназа защищается от взаимодействия с естественными ингибиторами,

снижается токсичность и антигенность ее белкового компонента (меньше побочных эффектов).

Постепенная биодеградация молекулы полисахарида обеспечивает равномерное и пролонгированное высвобождение и действие фермента.

Вводится однократно, внутривенно, струйно.

Побочные эффекты

Геморрагический синдром возникает реже.

*Урокиназа*

Фермент, который синтезируется в почках и содержится в моче.

Механизм действия

Активирует плазминоген.

В отличие от стрептокиназы не обладает выраженными антигенными свойствми.

Действие непродолжительное (15 мин.)

Высокая стоимость, трудность получения.

*Альтеплаза*

Тканевой активатор плазминогена.

Фермент, синтезируюмый клетками млекопитающих .

Способен превращать плазминоген в плазмин в присутствии фибрина.

*Никотиновая кислота, анаболичесакие стероиды*

Обладают отчетливой фибринолитической активностью.



Применение

1.Острый распространенный тромбоз глубоких вен таза и нижних конечностей.

2. Острая массивная тромбоэмболия легочной артерии.

3. Менее выраженная трромбоэмболия на фоне нарушений функций дыхательной системы и ССС.

4. Артериальный тромбоз при невозможности хирургического вмешательства.

5. Хронические стенозы крупных артериальных сосудов.

*НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ*

Высокое сродство к фибрину, незначительное повышение общей фибринолитической активности.

**Непрямые фибринолитики (тромболитики)**

**(Тканевые активаторы плазминогена, ТАП)**

**Препараты:** Эминаза, Активаза, **Альтеплаза**, Ретеплаза

высокое сродство к фибрину и при незначительном повышение общей

фибринолитической активности крови.

короткий период полувыведения 3,5-4,5 минуты

(метаболизируются в основном в печени)

**Показания к применению**:

Инфаркт миокарда, тромбоз легочной артерии, периферических сосудов

В первые 12 ч после инфаркта миокарда альтеплазу вводят по схеме:

10 мг в/в болюсно за 1-2 мин; затем 50 мг за первый час, затем по 10 мг за 30 мин до общей дозы 100 мг

Если после инфаркта миокарда прошло не более 6 ч, то вводят по ускоренной схеме - за 90 мин до суммарной дозы 0,75 мг/кг (52,5 мг/70 кг)

*Тканевой активатор плазминогена (ТАП)*

Получают рекомбинантным путем, управляя синтезом ДНК-РНК определенного штамма кишечной палочки.

В отсутствие фибрина ТАП не взаимодействует с плазминогеном.

При тромбозе процесс расщепления фибрина происходит на тромбе и внутри его без системного фибринолиза, что определяет меньшее количество геморрагических осложнений.

ПРЕПАРАТ С АНТИТРОМБОТИЧЕСКИМ, ФИБРИНОЛИТИЧЕСКИМ И АНГИОПРОТЕКТИВНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

# **Сулодексид**

Смесь гепарин-сульфата (80%) и дерматан-сульфата (20%).

Экстракт из слизистой оболочки тонкой кишки животных.

Относится к гепариноидам.

Гепариноиды родственны гепарину по химическому строению.

Механизм антитроботического действия

Связан с подавлением активированного фактора Х,

уменьшением агрегации тромбоцитов,

уменьшением синтеза и секреции простациклина,

снижением концентрации фибриногена в плазме крови.

Механизм ангиопротективного действия

Связан с восстановлением структурной и функциональной целостности эндотелия сосудов,

восстановлением нормальной плотности отрицательного электрического заряда пор базальной мембраны сосудов.

Антикоагулянтное действие в высоких дозах.

За счет ингибирования гепарин кофактора II.

Показания

Ангиопатии с повышенным риском тромбообразования.

### или стимулируют их образование. Фицит прокоагулянтов Г Е М О С Т А Т И Ч Е С К И Е П Р Е П А Р А Т Ы

### ГИПОКОАГУЛЯЦИЯ

Гипокоагуляция – уменьшение свертываемости крови.

Является симптомом и осложнением многих заболеваний.

В синтезе факторов II, VII, IX, X на конечном этапе необходим витамин К.

*Эти факторы называются витамин К – звисимыми прокоагулянтами*.

Источник эндогенного витамина К – сапрофитная бактериальная флора кишки.

### К О А Г У Л Я Н Т Ы

Замещают дефицит прокоагулянтов или стимулируют их образование.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Коагулянты  прямого действия | Коагулянты  непрямого действия | Ингибиторы фибринолиза | Агреганты |
| Фибриноген | Препараты витамина К | -ε-Амино-капроновая кислота  Амбен(ПАМБА)  -Транексамо-вая кислота | Хлорид кальция  Глюконат кальция |
| Тромбин |  | Контрикал  Трасилол | Серотонин |

*ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ*

Естественные компоненты свертывания крови.

*Тромбин*

Один из основных естественных факторов свертывания крови.

Активность выражается в единицах активности.

1 ЕА – количество препарата, которое способно свернуть 1 мл свежей плазмы за 30 сек.

Применение

Только местно для остановки кровотечений из паренхиматозных органов и капилляров

(пропитывают губку или тампоны).

Для остановки легочных кровотечений иногда – в форме аэрозолей.

Дозируется в ЕА, за 1 ЕА принимают количествотромбина, способное свернуть 1 мл свежей плазмы за 30 сек

lРаствор тромбина готовят ex tempore и применяют только местно на гемостатической губке или тампоне

*Фибриноген*

# Естетственный компонент свертывания крови.

# Из плазмы крови доноров.

# Применение.

# Кровотечения при дефиците фибриногена

# (нарушение синтеза при заболеваниях печени, массивные кровопотери) **.**

Средство первой помощи при остром фибринолизе во время и после операций.

В акушерской практике при преждевременной отслойке плаценты.

Геморрагические диатезы.

lНаиболее эффективен при дефиците эндогенного фибриногена

lприменяют при остром фибринолизе во время и после операций на легких, поджелудочной или щитовидной железе; при преждевременной отслойке плаценты; при геморрагических диатезах

*Выпускается во флаконах по 1 ,0 (250 мл) и 2,0 (500 мл), р-р готовят ex tempore и вводят внутривенно (система с фильтром) в дозе от 1,0 до 8 ,0.*

# **НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ**

Препараты витамина К.

Витамин К играет существенную роль в биосинтезе протромбина, факторов VII, IX, X.

Существует в трех разновидностях: К1, К2, К3. К1, К2 – природные.

Поступают в организм с пищей, частично синтезируются микрофлорой толстого кишечника.

К3 – синтетический аналог.

Препараты витамина К

Витамины К (метилнафтохиноны) К1(Филлохинон); К2(Пренилменахинон); К3(Викасол)

Участвуют в синтезе полипептидов - предшественников факторов свертывания (VII, IX, X и II) и их трансформации:

*Викасол*

Механизм действия

Усиление биосинтеза протромбина и факторов VII, IX, X.

Действие ориентировано на стадию синтеза полипептидной цепи,

(транскрипция на рибосомах),

являющейся предшественником коагуляционных белков.

Применение

Профилактика кровотечений при заболеваниях печени и желчевыводящих путей.

Лечение геморрагических диатезов.

Остановка паренхиматозных и капиллярных кровотечений.

lПобочные эффекты: аллергические реакции, потливость, в редких случаях гемолиз эритроцитов

Десмопрессин

Химическая модификация вазопрессина. Повышает конц. ф. VIII и ТАП.

ИНГИБИТОРЫ ФИБРИНОЛИЗА = АНТИФИБРИНОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Гиперфибринолиз

-первичный

-вторичный

Первичный

-при резком поступлении тканевых активаторов плазминогена ТАП

(опухолевый процесс, тяжелая печеночная недостаточность)и

-резком уменьшении образования антиплазминов .

Возможен летальный исход.

-при ожогах, при стрессе.

Вторичный

Повышение фибринолитической активности крови в ответ на увеличение образования фибрина на фоне ДВС синдрома.

# Механизм действия

Угнетают фибринолиз за счет конкурентного блокирования активаторов плазминогена.

и уменьшают активность образовавшегося плазмина.

Это препятствует лизированию сформировавшегося фибринового сгустка.

Хорошо всасываются в кишечнике

*Т mах составляет при приеме внутрь 2-3 часа, при внутримышечном введении 30-60 мин,*

*в острых случаях можно вводить внутривенно.*

Применение

-Кровотечения, вызванные чрезмерной активацией фибринолитической системы.

-Недостаточное фибринообразование как следствия коагулопатий

Т.е. при васкулитно-пурпурном и гематомном типах кровоточивости.

·“фибринолитической пурпуре” на почве травматического, анафилактического шока,

обширных ожогов, гемотрансфузии,

·операциях на органах, содержащих большое количество активаторов плазминогена

(матке, легких, поджелудочной железе).

СИНТЕТИЧЕСКИЕ

Производные аминокарбоновых кислот.

# Эпсилонаминокапроновая кислота=ЭАКК

*Парааминометилбензойная кислота=ПАМБК=Амбен*

*Транексамовая кислота*

Применение

При кровотечениях, сопровождающихся первичным повышением фибринолитической активности крови и тканей.

Для профилактики геморрагий при хирургических вмешательствах, особенно на органах, богатых тканевыми активаторами фибринолиза.

При заболеваниях, связанных с образованием иммунных комплексов (гломерулонефрит).

При повышении активности системы кининов (травматический, геморрагический, септический шок, ожог, менингит, но должна быть исключена внутрисосудистая коагуляция – ДВС-синдром).

Эпсилонаминокапроновая кислота =ЭАКК

Торможение физиологической секреции урокиназы или повышение уровня эндогенного плазмина.

*внутрь по 0,6-1,0 4-6 раз в сутки; внутривенно капельно 5% раствор (до 6,0-12,0 препарата)*

Применение

При кровотечениях, связанных с первичным повышением активности фибринолитической активности крови и тканей, не вызывает резкой гиперкоагуляции, а только нормализует уровень фибриногена, время свертывания и тромбиновое время.

Побочные эффекты

ЭАКК мало токсична.

Возможны:

Аллергические реакции: катар верхних дыхательных путей, кожная сыпь.

При быстром внутривенном введении – снижение АД, брадикардия, аритмия.

*Парааминометилбензойная кислота=ПАМБК=Амбен*

В 5 раз активнее.

ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

### *Контрикал, Трасилол, Инипрол, Гордокс*

Получают из легких, поджелудочной железы крупного рогатого скота.

Действующее начало – полипептид *апротинин*.

Механизм действия

Торможение плазминоген-активирующих факторов.

Кроме того, образует неактивный комплекс с плазмином.

Уменьшение образования плазмина приводит к первичному подавлению фибринолиза.

Ингибирование плазмина, трипсина, химотрипсина - к вторичному подавлению фибринолиза.

Ингибирование калликреина – к первичному подавлению образования кининов.

Ингибирование трипсина и химотрипсина –к первичному подавлению их активности в воспаленной поджелудочной железе и в других поврежденных органах.

Ингибирование гепарина – к повышению активности свертывающей системы крови.

Антифибринолитическая активность выше по сравнению с синтетическими препаратами.

Активность выражают в *калликреин инактивирующих единицах*.

Побочные эффекты

Спазм бронхов.

Снижение АД.

Нарушение мозгового кровообращения.

Применение

При повышении активности протеолитических ферментов в плазме крови или тканях

(острый панкреатит, обострение хронического панкреатита, пневмония со стафиллоокковой деструкцией), ишемическая почка, синдром ДВС.

При чрезмерном образовании кининов.

### АКТИВАТОРЫ ОБРАЗОВАНИЯ ТРОМБОПЛАСТИНА

# **Этамзилат=Дицинон** Нормализует проницаемость сосудистой стенки и улучшает микроциркуляцию

Механизм действия

Активирующее влияние на формирование тромбопластина.

Действует на капилляры и тромбоциты без выраженного прямого влияния на коагуляцию.

Обладает антигиалуронидазной активностью, стабилизирует аскорбиновую кислоту

Применение

Профилактика и остановка капиллярных кровотечений при

оперативных вмешательствах, геморрагических диатезах.

### СТИМУЛЯТОРЫ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

Повышают функциональную активность тромбоцитов и способствуют гемостазу.

Ионы кальция – необходимый компонент сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза.

Концентрация внутриклеточного кальция в тромбоцитах определяет интенсивность агрегации

*Кальция хлорид*

Резкое раздражающее действие – инъекции под кожу и внутримышечно недопустимы.

Вводят внутривенно медленно.

! Быстрое внутривенное введение может вызвать аритмию и даже остановку сердца.

*Кальция глюконат* Внутривенно и внутримышечно.

*Карбазохром= Адроксон*

Продукт окисления адреналина.

Способствует агрегации тромбоцитов, повышает резистентность капиллярорв, вазоконстриктор.

Показания Паренхиматозные кровотечения при выраженной тромбоцитопении, травмы.

# **Серотонин**

В больших количествах содержится в тромбоцитах, вызывает их агрегацию.

Вызывает сужение сосудов.

Побочные эффекты Обладает широким спектром фармакологического действия.

Диспептические расстройства, повышение АД.

АНГИОПРОТЕКТОРЫ

Улучшают микроциркуляцию.

Нормализуют проницаемость сосудов.

Улучшают метаболические процессы в стенках сосудов.

*Танакан=Стандартизированнывй экстракт растения Гинкго-Билоба*

*Пармидин*

*Добезилат-кальций=Доксиум*

*Трибенрозид=Гливенол*

# **Троксерутин=Эскузан**

*Рутин*

### КРОВООСТАНАВЛИВАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ МЕСТНОГО ДЕЙСТВИЯ

*1.ПРЕПАРАТЫ ИЗ ТКАНЕЙ ЖИВОТНЫХ*

1. ПЛЕНКА ФИБРИННАЯ

Представляет собой фибрин, полученный из фибриногена плазмы крови человека и пропитанный водным раствором глицерина. Гемостатическое действие способствует регенерации тканей и заживлению ран.

Применяют местно при операциях, для лечения трофических язв.

1. ТРОМБИН

Естественный компонент свертывающей системы крови. Образуется в организме из протромбина. Получают из плазмы крови человека. Применяют только местно для остановки кровотечений из мелких капилляров и паренхиматозных органов (кровотечения из десен и т.п.) Введение в кровеносные сосуды может вызвать распространенный тромбоз со смертельным исходом. Пропитывают тампон, накладывают на рану.

1. ГУБКА ГЕМОСТАТИЧЕСКАЯ

Приготовлена из плазмы крови человека и тромбопластина. Применяется местно при различных хирургических операциях для остановки капиллярных и паренхиматозных кровотечений, кровотечений из костей, мышц.

4.ГУБКА ЖЕЛАТИНОВАЯ

Из специально обработанного желатина, содержит антисептик (фурацилин). Применяют и как губку гемостатическую

2 СРЕДСТВА РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

1. ЛИСТ КРАПИВЫ

Содержит каротин, витамин с, дубильные вещества, витамин К. Применяют в виде настоя в качестве кровоостанавливающего средства

1. ТРАВА ТЫСЯЧЕЛИСТНИКА

Содержит алкалоиды, каротин, витамин С, дубильные вещества. Применение то же.

1. ГЕМОФОБИН

Содержит раствор пектинов(3%) с добавлением кальция хлорида (1%). Применяют как гемостатическое средство.

1. *СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ*

1. АДРОКСОН

Оказывает гемостатическое действие при капиллярных кровотечениях, характеризующихся повышенной проницаемостью стенок капилляров. Применяют для остановки паренхиматозных и капиллярных кровотечений при травмах, операциях, экстирпации зубов.

###### Местно марлевые салфетки (смоченные 0,025% раствором по 1 - 2 мл)

Внутримышечные или подкожные инъекции до, во время или после операции (0,025% р-р по 1мл 1-4 раза)

1. *ПРЕПАРАТЫ РАЗНЫХ ГРУПП*

1.РАСТВОР ПЕРЕКИСИ ВОДОРОДА

Кроме кровоостанавливающего обладает также дезинфицирующим и дезодорирующим действием.

1. КВАСЦЫ Применяют при порезах местно, вяжущее действие.
2. АДРЕНАЛИН

Раствор добавляют к местноанестезирующим веществам для удлинения их действия и уменьшения кровотечений (НЕСКОЛЬКО КАПЕЛЬ 0,1% раствора).

1. НАФТИЗИН

ГАЛАЗОЛИН Для остановки носовых кровотечений как местное сосудосуживающее.

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ГЕМОПОЭЗ

Запас дифференцированных клеток крови необходимо постоянно восполнять (кроветворение).

Процесс кроветворения:

-возмещает естественную убыль клеток крови

-восполнять временно повышенную потребность в клетках крови

*Физиологическая регенерация форменных элементов крови в костном мозге идет непрерывно.*

Этот процесс очень уязвим для токсических, инфекционных и других неблагоприятных влияний.

*Общим источником для всех форменных элементов крови являются недифференцированные стволовые клетки костного мозга.*

### Анемия

-снижение числа эритроцитов,

-гематокрита (отношение объема форменных элементов крови к объему плазмы)

-и/или уровня гемоглобина крови

Насыщение гемоглобином отдельных эритроцитов бывает:

нормальным - *нормохромная* анемия

сниженным - *гипохромная* анемия = железодефицитная

увеличенным - *гиперхромная*  анемия = мегалобластическая

СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПОХРОМНЫХ АНЕМИЙ

Препараты железа - основные средства для лечения гипохромных анемий.

Железо

-входит в состав гемоглобина, миоглобина, ферментов,

-обратимо связывает кислород и участвует в ряде окислительно-восстановительных реакций,

-играет важную роль в процессах кроветворения.

КЛАССИФИКАЦИЯ

*Препараты железа закисного (Fe2+) для приема внутрь короткого действия*

*Железа закисного сульфат*

*Железа глюконат*

*Железа фумарат*

*Ферроплекс (железа сульфат, аскорбиновая кислота)*

*Актиферрин (железа сульфат, глюкоза, фруктоза)*

*Препараты железа закисного (Fe2+) для приема внутрь длительного действия*

*Ферроградумет (железа сульфат на синтетическом носителе)*

*Тардиферон (железа сульфат, аскорбиновая кислота, мукопротеоза)*

*Препараты железа закисного (Fe3+) для внутримышечного введения*

*Ферковен (железа сахарат, кобальта глюконат, раствор углеводов)*

*Феррум лек (трехосновное железо в виде комплекса с мальтозой)*

*Препараты железа закисного (Fe3+) для внутривенного введения*

*Феррум лек (железа сахарат,*

Аскорбиновая кислота стабилизирует ион Fe++ за счет своих восстанавливающих свойств, что способствует всасыванию.

Мукопротеоза - мукополисахарид, полученный из слизистой кишечника - обеспечивает лучшую переносимость со стороны ЖКТ и биодоступность.

Ферроградумет :

Активное вещество - железа сульфат на полимерном губкообразном носителе (градумете). Высвобождение железа происходит в двенадцатиперстной кишке и верхних отделах тонкого кишечника. Препарат принимается по 1 таблетке 1 раз в день за час до еды.

Железодефицитные анемии возникают при

-недостаточном поступлении (наиболее часто,

-потере железа вследствие хронических кровотечений,

-недостаточном всасывания железа,

-повышенной потребности в желзее во время роста

Клинические симптомы дефицита железа

развиваются медленно и часто незаметны:

-физическое и умственное истощение,

-головокружение,

-парестезии,

-глоссит,

-изменение слизистой оболочки рта.

У детей

-замедление роста и развития,

-бледность кожных покровов,

-слабость, головокружения, обмороки.

Лечение препаратами железа

При поступлении достаточного количества железа анемия устраняется обычно через 2 месяца, однако восполнение депо железа в тканях продолжается 6 месяцев и более.

*Внутрь* - в основном.

Соединения 2-валентного железа (так как они лучше всасываются).

*Абсорбированное 3-валентное железо в клетках слизистой переводится в 2-валентное.*

*Представления о том, что соляная кислота способствует переходу 2-валентного железа в 3-валентное, не нашли подтверждения.*

*Парентерально* только в крайнем случае - при нарушении его всасывания.

Железо хорошо вступает в реакции.

Нельзя вводить вместе с другими лекарственными веществами.

Парентерально рекомендуются соединения 3-валентного железа.

*Ни при каких обстоятельствах растворы железа для инъекций*

*нельзя набирать в один шприц с другими лекарственными средствами.*

### Побочные эффекты

*Внутримышечное введение* при правильной дозировке может вызвать

-воспаление на месте инъекции,

-региональную лимфаденопатию,

-окраску кожи (длительностью до 2 лет.

*Внутривенное введение*  вызывает

-повреждение стенки сосуда,

-тромбофлебит,

-боли в мышцах и суставах,

-гипотензию,

-бронхоспазм,

-анафилактический шок.

*Главная опасность при парентеральном введении состоит в циркуляции свободного железа*

*(из-за резкого превышения связывающей способности трансферрина,*

*что может привести к летальному исходу.*

При приеме внутрь

-тошнота, рвота, кишечная колика (у 50% пациентов).

При приеме соединений трехвалентного железа эти расстройства выражены сильнее,

чем при применении двухвалентного.

-необратимое потемнение эмали зубов

(для предупреждения препараты железа выпускаются в капсулах или таблетках в оболочке).

-ряд пищевых веществ и лекарств препятствуют всасыванию железа, образуя нерастворимые

комплексы (препараты кальция, фосфаты, фитиновая кислота, тетрациклин).

### Передозировка

*При хронической передозировке*

-гемосидероз (отложение в тканях),

-с последующим гемохроматозом

(гиперпигментация кожи, отеки, асцит. сахарный диабет).

*Острые отравления*

у взрослых при приеме внутрь наблюдают редко

у маленьких детей они часты.

Прием более 2 г смертелен.

При приеме меньше 1 г в течение от одного до нескольких часов развивается

-геморрагический гастроэнтерит,

-некроз с кровавой рвотой, кровавым поносом, сосудистым шоком.

Смерть может наступить через 12-48 часов после приема.

После отравления часто остаются острые рубцы в области желудка и

значительные повреждения печени.

Лечение включает

-вызывание рвоты,

-прим молока и яиц для образования железобелкового комплекса.

-промывание желудка 1% раствором NaHCOз

для образования трудно растворимого карбоната железа.

В дальнейшем дают дефероксамин.

Выделяется

Исключительно с отторгающимся эпителием (ногти, волосы).

В очень малом количестве с мочой, желчью и потом

Суточная доза

у взрослых - 100-200 мг железа (II).

Более высокие дозы с точки зрения гемопоэза бессмысленны и

только усиливают побочные эффекты.

Применение

Единственное показание - лечение или профилактика железодефицитных анемий.

Железо в организме

может храниться в двух формах:

-в составе белков ферритина и гемосидерина.

*Ферритин* - водорастворимый комплекс (состоит из центрального кристалла гидроксида двухвалентного железа, покрытого белковой «скорлупой» из апоферритина).

*Гемосидерин* - твердое вещество (состоит из агрегатов кристаллов двухвалентного железа, которые не имеют апоферритинового покрытия). Ферритин и гемосидерин хранятся в макрофагах печени, селезенки и костного мозга. Ферритин присутствует также в слизистой кишечника и в плазме. Так как существует равновесие между концентрациями ферритина в плазме крови и в депо, определение содержания ферритина в плазме можно использовать для оценки общего количества железа в депо организма.

*Железо накапливается*

-после приема внутрь преимущественно в костном мозге,

-после инъекций - в печени.

СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГИПЕРХРОМНЫХ АНЕМИЙ

Витамин В12 продуцируется микрофлорой кишечника.

Средняя суточная потребность 2-5 мкг.

Молекула витамина В12 состоит из хромофорной и нуклеотидной частей.

Хромофорная часть: порфирин с 4 восстановленными пиррольными кольцами и атомом кобальта, связанным

-с цианогруппой (цианокобаламин)

-с гидроксилом (оксикобаламин)

-с метилом (метилкобаламин)

-с дезоксиаденозилом (дезоксиаденозилкобаламин)

*Витамин В 12 и фолиевая кислота* необходимы для биосинтеза ДНК.

Их дефицит приводит к аномальному созреванию и функционированию образующихся клеток.

*Основное проявление недостатка витамина В 12 и фолиевой кислоты* - тяжелая анемия.

*ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ФОЛИЕВОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ*

*Кислота фолиевая*

*Кислота фолиевая с цианкобаламином*

Всасывание фолиевой кислоты ухудшается при

нарушении процесса восстанавления фолиевой кислоты в в тетрагидрофолиевую кислоту

в клетках слизистой кишечника

под действием фермента редуктазы фолиевой кислоты

Фолиевая кислота в форме тетрагидрофолиевой кислоты выполняет важнейшую роль в процессах

-физиологической и репаративной регенерации,

-в синтезе белков, оснований нуклеиновых кислот и макроэргов,

что особенно заметно на быстропролиферирующих тканях.

*Фолиевая кислота самостоятельно не обладает метаболической активностью, а*

*восстанавливается в тетрагидрофолиевую кислоту, которая ответственна за все биохимические реакции в организме, связанные с переносом С 1 атома.*

Поэтому при дефиците фолиевой кислоты в первую очередь страдает

клеточное деление и созревание клеток кроветворной системы и развивается

-макроцитарная анемия,

-лейкопения,

-нарушаются регенерация слизистой желудка и кишечника.

Дефицит фолиевой кислоты является причиной *мегалобластной анемии*

(морфологически не отличается от пернициозной, однако отсутствуют повреждения в кишечном тракте и видимые неврологические нарушения).

Во время беременности может приводить к уродствам плода.

*Причины дефицита фолиевой кислоты*

-нерациональное питание (отсутствие в диете овощей, яиц, мяса) *в отличие от дефицита В 12*,

-в старческом возрасте,

-при алкоголизме.

-при лечении некоторыми противосудорожными средствами (дифенин, фенобарбитал),

изониазидом, при пользовании гормональными контрацептивными препаратами.

*Метаболизм и утилизация витамина В 12 и фолиевой кислоты тесно связаны друг с другом.* Есть дефицит только фолиевой кислоты или витамина В12 и фолиевой кислоты

нельзя заключить на основании картины периферической крови.

Из-за угрожающих осложнений начинают терапию обоими витаминами.

Поступление только фолиевой кислоты не устраняет тяжелых неврологических нарушений, которые наступают в результате дефицита витамина В 12.

Применение фолиевой кислоты:

Энтерально в течение 3-4 недель.

Парентерально целесообразно только при синдроме недостаточного всасывания.

*ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИТАМИН В 12-ДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ*

*(ПЕРНИЦИОЗНОЙ)*

Суть патологии

состоит в нарушении нуклеинового обмена эритроидных клеток,

в результате чего в кровь поступают незрелые формы с высоким содержанием железа (гиперхромные мегалоциты),

но с резко сниженной способностью к переносу кислорода.

*Цианкобаламин*

*Гидроксикобаламин*

В 12 - дефицитная анемия *развивается при нарушении всасывания витамина.*

Париетальные клетки слизистой желудка секретируют особый гликопротеид,

который специфически связывает поступивший с пищей витамин В 12 в комплекс,

процесс происходит в желудке и 12-перстной кишке.

Затем комплекс проходит почти через весь кишечник и всасывается

в дистальном отделе слепой кишки с помощью специфического транспортного механизма.

*Дефицит витамина может быть обусловлен и повреждением транспортного механизма* (инвазия широким лентецом, хронический воспалительный процесс в толстом кишечнике).

При недостатке витамина В 12 развивается следующая патология (три А):

АНЕМИЯ - гиперхромная,

так как нарушен процесс созревания эритроцитов, гемолиз эритроцитов.

АТАКСИЯ - неврологические расстройства,

так как нарушен синтез миелиновых оболочек (комбинированные расстройства двигательного тракта спинного мозга и психических функций).

Цианкобаламин контролирует в клетках:

-*превращение метилмалоновой кислоты в янтарную*

Нарушение этой реакции ведет к образованию и встраиванию аномальных жирных кислот в

мембраны клеток с повреждением их функции и процесса формирования миелиновых оболочек

нервных волокон, в первую очередь в ЦНС.

-*гомоцистеина в метионин* (сопряжено с фолиевой кислотой)

Нарушение этой реакции сопровождается накоплением гомоцистеина и выведением

фолиевой кислоты из его оборота в биохимических реакциях синтеза ДНК.

В последнее время с нарушением обезвреживания гомоцистеина связывают первичные

повреждения эндотелия сосудов,

которые сопровождаются последующим отложением холестерина и Са++ с формированием

склеротических бляшек.

*Неврологические нарушения более тяжелые, чем гематологические.*

АХИЛИЯ - снижение секреции желудком соляной кислоты.

Эти проявления сопровождаются дегенерацией эпителия (в области ротовой полости и желудочно- кишечного тракта).

Так как дефицит витамина В 12 в основном связан с нарушением его всасывания, для лечения необходимо *парентеральное введение препаратов.*

Парентеральное введение витамина В 12 уже в течение нескольких дней приводит к нормализации числа эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов в крови.

Быстро исчезают изменения эпителия в ЖКТ, за исключением атрофии слизистой оболочки желудка и ахилии.

Восстановление неврологических нарушений длится годами, причем некоторые из них уже необратимы.

Классификация:

АНТИКОАГУЛЯНТЫ

ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

*Гепарина натриевая соль* Производные кумарина:

Низкомолекулярные гепарины *Варфарин*

*Надропарин кальций = Фраксипарин*   *Этилбискумацетат=Неодикумарин*

# Эноксапарин натрий=Клексан Фепромарон

# Дальтепарин натрий=Фрагмин Аценокумарол=Синкумар

Препараты, связывающие ионизированный кальций Производные фенилиндандиона:

*Гидроцитрат натрия Фениндион=Фенилин*

*Na2ЭДТА*   *Омефин*

только для консервированиядонорской крови.

# **Антагонисты гепарина**

# Протамин-сульфат

*Полибрен*

АНТИАГРЕГАНТЫ = АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ)

*Ацетилсалициловая кислота,*

*Сульфинпиразон (Антуран)*

*Индометацин*

*Ибустрин (Индобуфен)*

Ингибиторы тромбоксансинтетазы

*Дазоксибен*

Антагонисты с тромбоксаном А2*,* аналоги и либераторы простациклины

*Простациклин (Илопрост, Циклопрост)*

Блокаторы Тх А2, ПГ Н2 рецепторов

*Султробан (Далтробан)*

Ингибиторы АДФ-индуцированной агрегации

*Тиклопедин (Тиклид)*

Ингибитооры фосфодиэстеразы

*Дипиридамол (Курантил, Анагрелид)*

Помимо лекарственных средств, у которых антиагрегантное действие является ведущим, имеются лекарственные средства, у которых этот эффект является дополнительным (принимать во внимание при назначении: глюкокортикоиды, анаболические стероиды, декстраны).

ФИБРИНОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

*ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ (ТРОМБОЛИТИКИ*) *НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ*

*Фибринолизин=Тромболизин*  *Тканевой активатор плазминогена*

*Стрептокиназа=Стрептаза=Целиаза*

*Стрептодеказа*

*Урокиназа*

*Бриназа, Террилитин*

ПРЕПАРАТ С АНТИТРОМБОТИЧЕСКИМ, ФИБРИНОЛИТИЧЕСКИМ И АНГИОПРОТЕКТИВНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

# Сулодексид

### КОАГУЛЯНТЫ

*ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ*

*Фибриноген Препараты витамина К - Викасол*

# Тромбин Десмопрессин

ИНГИБИТОРЫ ФИБРИНОЛИЗА = АНТИФИБРИНОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

# Эпсилонаминокапроновая кислота=ЭАКК Контрикал

*Парааминометилбензойная кислота=ПАМБК=Амбен Трасилол*

*Транексамовая кислотв Инипрол*

*Гордокс*

АКТИВАТОРЫ ОБРАЗОВАНИЯ ТРОМБОПЛАСТИНА

# Этамзилат=Дицинон

### СТИМУЛЯТОРЫ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

*Кальция хлорид*

*Кальция глюконат*

*Карбазохром= Адроксон*

# Серотонин

### АНГИОПРОТЕКТОРЫ

*Танакан=Стандартизированнывй экстракт растения Гинкго-Билоба*

*Пармидин*

*Добезилат-кальций=Доксиум*

*Трибенрозид=Гливенол*

# Троксерутин=Эскузан

*Рутин*