**ЛЕКЦИЯ 5: ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА,**

**ВЛИЯЮЩИЕ НА АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ,**

**СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ И ФИБРИНОЛИЗ**

Процесс гемостазаобеспечивает тромбообразующая система (агрегация тромбоцитов, свертывание крови), которая функционально взаимосвязана с тромболитической (фибринолитической) системой.

Средства, влияющие на тромбообразование классифицируют следующим образом.

**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

**СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЗА**

Данная группа препаратов имеет широкое применение в медицинской практике. Она используется при лечении тромбофлебитов, в комплексной терапии инфаркта миокарда, для профилактики тромбоэмболии, при нарушениях микроциркуляции и т.д. Средства, препятствующие тромбообразованию, могут действовать на различных этапах этого процесса. Так, они могут влиять на агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, на образование нитей фибрина, на процесс фибринолиза. Кроме того, действие их может быть направлено на гемодинамику, морфофункциональное состояние сосудистой стенки, химический состав плазмы крови.

СРЕДСТВА, УМЕНЬШАЮЩИЕ АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ (АНТИАГРЕГАНТЫ)

Агрегация тромбоцитов в значительной степени регулируется системой тромбоксан—простациклин. Оба соединения образуются из циклических эндопероксидов, являющихся продуктами превращения в организме арахидоновой кислоты.

Тромбоксан А2 (ТХА2) повышает агрегацию тромбоцитов и вызывает выраженную вазоконстрикцию. Синтезируется в тромбоцитах. Механизм стимулирующего действия тромбоксана на агрегацию тромбоцитов, связан с тем, что он стимулирует фосфолипазу С и повышает содержание в тромбоцитах Са2+.

Наряду с тромбоксаном к числу стимуляторов агрегации тромбоцитов относятся также коллаген сосудистой стенки, тромбин, аденозиндифосфат (АДФ), серотонин, простагландин Е2, катехоламины.

Прямо противоположную роль играет простациклин (простагландин I2). Он препятствует агрегации тромбоцитов и вызывает вазодилатацию. Это наиболее активный эндогенный ингибитор агрегации тромбоцитов. В больших концентрациях он угнетает адгезию (прилипание) тромбоцитов к субэндотелиальному слою стенки сосудов (препятствует их взаимодействию с коллагеном). Синтезируется простациклин эндотелием сосудов, и наибольшие количества его содержатся в интиме сосудов. Простациклин циркулирует также в крови. Основное действие простациклина заключается в том, что он стимулирует аденилатциклазу и повышает содержание цАМФ в тром­боцитах и стенке сосудов.

Помимо простациклина, агрегацию угнетают простагландин E1, гепарин, аденозинмонофосфат (АМФ), аденозин, метилксантины, антагонисты серотонина и др.

Для практических целей основное значение имеют средства, пре­пятствующие агрегации тромбоцитов. Они могут быть представлены следующими группами.

1. Средства, угнетающие циклооксигеназу

Кислота ацетилсалициловая

2. Средства, активирующие аденилатциклазу

Простациклин, Тиклопидин

3. Средства, угнетающие фосфодиэстеразу

Дипиридамол

4. Средства разного типа действия

Антуран

**Кислота ацетилсалициловая** ингибирует циклооксигеназу. Это приводит к нарушению синтеза циклических эндопероксидов и их метаболитов – тромбоксана и простациклина. Однако циклооксигеназа тромбоцитов более чувствительна, чем тот же фермент сосудистой стенки. Поэтому синтез тромбоксана подавляется в большей степени, чем простациклина. Это различие эффекта особенно четко проявляется при использовании препарата в небольших дозах. В результате преобладает антиагрегантный эффект, который может сохраняться несколько дней. Такая длительность объясняется необратимостью ингибирующего действия кислоты ацетилсалициловой на циклооксигеназу тромбоцитов. Заново циклооксигеназу тромбоциты не синтезируют. Она восполняется только в процессе образования новых тромбоцитов (продолжительность «жизни» тромбоцитов измеряется 7-10 днями). Вместе с тем циклооксигеназа стенки сосудов восстанавливает свою активность в течение нескольких часов. Поэтому длительность снижения содержания тромбоксана больше, чем простациклина.

**Дипиридамол** известен в качестве коронарорасширяющего средства. Вместе с тем он обладает некоторой антиагрегантной активностью. Он угнетает фосфодиэстеразу и значительно повышает содержание в тромбоцитах цАМФ. Кроме того, он потенцирует действие аденозина, который тормозит агрегацию тромбоцитов. Обычно дипиридамол применяют в сочетании с антикоагулянтами непрямого действия или с кислотой ацетилсалициловой.

**Антуран** (сульфинпиразон) является противоподагрическим средством. Наряду с этим он подавляет адгезию тромбоцитов и обладает антиагрегантной активностью. Возможно, что последнее связано с угнетением циклооксигеназы или(и) с его действием на мембрану тромбоцитов и снижением освобождения АДФ и серотонина, способствующих агрегации тромбоцитов.

Вещества, действующие на гликопротеиновые рецепторы (GP IIb/IIIa) тромбоцитов. Препараты, которые влияют на их активность, подразделяются на 2 группы:

1. Конкурентные или неконкурентные блокаторы гликопротеиновых рецепторов (абциксимаб, тирофибан и др.).
2. Препараты, которые препятствуют активирующему действию АДФ на тромбоциты и экспрессии их гликопротеиновых рецепторов (тиклопидин, клопидогрел). В обоих случаях не происходит или уменьшается связывание с гликопротеиновыми рецепторами фибриногена и ряда других факторов, что и лежит в основе антиагрегантного действия указанных веществ.

Блокаторы гликопротеиновых рецепторов по химической структуре относятся к следующим группам:

1. Моноклональные антитела – абциксимаб.

2. Синтетические пептиды – эптифибатид.

3. Синтетические непептидные соединения – тирофибан.

**Абциксимаб** – неконкурентный блокатор гликопротеиновых рецепторов (IIb/IIIa) тромбоцитов. Он препятствует связыванию с этими рецепторами фибриногена и ряда других соединений. Уменьшает агрегацию тромбоцитов и последующее образование тромбов. Максимальный антиагрегантный эффект наблюдается при связывании не менее 80% гликопротеиновых рецепторов. Препарат обладает также антикоагулянтной активностью. Абциксимаб является фрагментом специальных моноклональных антител.

Используют его при хирургических вмешательствах на коронарных сосудах, при стенокардии, инфаркте миокарда. Нередко комбинируют с гепаринами, а также с фибринолитиками.

Из побочных эффектов отмечается повышенная кровоточивость разной локализации. Возможны аллергические реакции, тромбоцитопения, гипотензия, брадикардия и др.

**Эптифибатид** – циклический пептид. Он специфично связывается с гликопротеиновыми рецепторами IIb/IIIa, препятствуя взаимодействию с ними фибриногена. Вводится внутривенно. Действует быстрее и менее длительно, чем абциксимаб.

**Тирофибан** – непептидное соединение конкурентный блокатор гликопротеиновых рецепторов. Механизм снижения агрегации тромбоцитов и показания к применению аналогичны таковым для абциксимаба.

Синтетические препараты также могут вызывать кровоточивость, тромбоцитопению, аллергические реакции.

Вторая группа веществ (тиклопидин, клопидогрел) препятствует стимулирующему действию АДФ на пуриновые рецепторы (P2Y) тромбоцитов. При этом тромбоциты и гликопротеиновые рецепторы не активируются, что препятствует взаимодействию последних с фибриногеном.

**Тиклопидин** обладает выраженной антиагрегантной активностью. Эффективен при энтеральном введении. Действие развивается постепенно и достигает максимума через 3-5 дней. Сам тиклопидин неактивен. В печени он быстро метаболизируется и из него образуются активные соединения, т.е. тиклопидин является пролекарством. Применяют при нестабильной стенокардии для профилактики инфаркта миокарда, для уменьшения частоты тромботических осложнений после операций на сердце и сосудах и др. Побочные эффекты наблюдаются довольно часто. К ним относятся диспепсические явления, кожная сыпь, повышение в крови уровня атерогенных липопротеинов. Иногда возникают лейкопения, агранулоцитоз и панцитопения, поэтому необходим систематический контроль крови. При первых признаках нарушения лейкопоэза препарат следует отменить. Тиклопидин обычно назначают при непереносимости кислоты ацетилсалициловой.

**Клопидогрел** – является пролекарством. В печени из него образуется активный метаболит, который и обеспечивает антиагрегантный эффект. Он избирательно и необратимо блокирует рецепторы, с которыми взаимодействует АДФ, и аналогично тиклопидину устраняет активацию гликопротеиновых рецепторов GP IIb/IIIa. В результате нарушается агрегация тромбоцитов.

Переносится препарат относительно хорошо. По сравнению с тиклопидином реже возникают побочные эффекты со стороны кожных покровов (различные сыпи), пищеварительного тракта (кровотечения), состава периферической крови (нейтропения). Реже, чем кислота ацетилсалициловая, вызывает желудочно-кишечные кровотечения и изъязвление слизистой оболочки, однако чаще отмечаются диарея и кожные высыпания.

СРЕДСТВА, ПОНИЖАЮЩИЕ СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ (АНТИКОАГУЛЯНТЫ)

Антикоагулянты могут влиять на разные этапы свертывания крови. По направленности действия они относятся к 2 основным группам.

1. Антикоагулянты прямого действия (вещества, влияющие на факторы свертывания непосредственно в крови)

Гепарин Фраксипарин Эноксапарин Лепирудин

2. Антикоагулянты непрямого действия (вещества, угнетающие синтез факторов свертывания крови – протромбина и др. – в печени)

Неодикумарин Синкумар Варфарин Фенилин

**Гепарин** – естественное противосвертывающее вещество, образующееся в организме тучными клетками. Особенно большие количества гепарина содержатся в печени и легких. По химическому строению является мукополисахаридом. Его молекулярная масса равна 15000-20000. Содержит в своей молекуле остатки серной кислоты, в связи с чем обладает выраженной кислотностью. В растворе несет на себе сильный отрицательный заряд, который способствует взаимодействию гепарина с белками, участвующими в свертывании крови.

Гепарин является кофактором антитромбина III. В плазме крови он активирует антитромбин III и антитромбин II. При этом нейтрализуется ряд факторов, активирующих свертывание крови (ХПа, калликреин, ХIа, Ха, ХIIIа). Нарушается переход протромбина в тромбин. Кроме того, ингибируется тромбин (IIа).

Гепарин активен не только в условиях целостного организма, но и *in vitro*. В больших дозах гепарин тормозит агрегацию тромбоцитов.

У гепарина отмечена способность понижать содержание в крови липидов. Считается, что это происходит за счет высвобождения из тканей липопротеинлипазы. Последняя гидролизует сорбированные на эндотелии триглицериды липопротеинов с высвобождением свободных жирных кислот, которые поступают в ткани.

**Низкомолекулярные гепарины** обладают выраженной антиагрегантной и антикоагулянтной активностью. Снижение свертываемости крови под влиянием низкомолекулярных гепаринов связано с тем, что они усиливают угнетающее действие антитромбина III на фактор Ха. Последний необходим для перехода протромбина в тромбин. В отличие от гепарина его низкомолекулярные аналоги не оказывают ингибирующего влияния на тромбин. В связи с тем, что эти препараты мало связываются с белками плазмы, их биодоступность выше, чем у гепарина. Выводятся они из организма медленно. Действуют более продолжительно, чем гепарин. Вводят их подкожно 1-2 раза в сутки. К этой группе препаратов относится также фраксипарин, эноксапарин и др.

Антагонистом гепарина является **протамина сульфат**. Он имеет свойства основания и несет на себе положительный заряд. Взаимодействуя с гепарином, инактивирует его, приводя к образованию нерастворимого комплекса. Вводят протамина сульфат внутривенно; 1 мг его нейтрализует 100 ЕД гепарина. Протамина сульфат является антагонистом и низкомолекулярных гепаринов.

**Гирудин**, продуцируемый медицинскими пиявками, состоит из 65 аминокислот. Создано рекомбинантное производное гирудина – лепирудин. Гирудин инактивирует тромбин; эффект его не зависит от антитромбина III. Вводят препарат внутривенно. Антагонистов нет.

**Натрия гидроцитрат** связывает ионы кальция (образуется кальция цитрат), необходимые для превращения протромбина в тромбин. Используется натрия гидроцитрат (4-5%) для стабилизации крови при консервации.

Антикоагулянты непрямого действия включают 2 химические группы веществ:

а) производные 4-оксикумарина – неодикумарин, синкумар, варфарин;

б) производное индандиона – фенилин.

Производные 4-оксикумарина и индандиона условно обозначают антагонистами витамина К1. Принцип их действия заключается в том, что они ингибируют редуктазу эпоксида витамина К и препятствуют восстановлению К1-эпоксида в активную форму витамина К, что блокирует синтез факторов II, VII, IX, X. Таким образом, они угнетают в печени зависимый от витамина К синтез протромбина, а также проконвертина и ряда других факторов (содержание этих факторов в крови понижается). В отличие от гепарина антикоагулянты непрямого действия эффективны только в условиях целостного организма; *in vitro* они не влияют на свертываемость крови. Большим преимуществом данной группы антикоагулянтов является их активность при энтеральном применении. Все препараты характеризуются значительным латентным периодом и постепенным нарастанием эффекта. Так, максимальное снижение свертываемости крови при их назначении развивается через 1-2 дня и позже, общая продолжительность действия до 2-4 дней. Все эти вещества кумулируют. Антагонистом антикоагулянтов непрямого действия является витамин К1.

ФИБРИНОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА (ТРОМБОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА)

Фибринолитические средства способны растворять уже образовавшиеся тромбы. Принцип их действия заключается в том, что они активируют физиологическую систему фибринолиза. Применяются обычно для растворения тромбов в коронарных сосудах при инфаркте миокарда, эмболии легочной артерии, тромбозе глубоких вен, остро возникающих тромбах в артериях разной локализации.

**Стрептокиназа** – соединение белковой структуры. Ее продуцируют β-гемолитические стрептококки группы С. Сама стрептокиназа протеолитической активностью не обладает. Она взаимодействует с профибринолизином; образующийся комплекс приобретает протеолитическую активность и стимулирует переход профибринолизина (плазминогена) в фибринолизин (плазмин) как в тромбе, так и в плазме крови. Фибринолизин, будучи протеолитическим ферментом, растворяет фибрин. Следовательно, стрептокиназа является фибринолитиком непрямого действия.

Стрептокиназа эффективна при свежих тромбах (примерно до 3 сут). Чем раньше начато лечение, тем благоприятнее результат. Так, при остром инфаркте миокарда, вызванном тромбозом коронарных артерий, лучший результат дает применение препарата в первые 1-3 ч. Венозные тромбы лизируются лучше, чем артериальные. Особенно хорошо рассасываются тромбы, содержащие большие количества профибринолизина.

Дозируют стрептокиназу в единицах действия (ЕД), вводят обычно внутривенно (капельно). Побочные эффекты: кровотечения, гипотензия, пирогенная и аллергические реакции.

**Анистреплаза** – нековалентный комплекс стрептокиназы с модифицированным профибринолизином (лизин-профибринолизином). Является пролекарством; в организме происходит его деацетилирование, что сопровождается активацией содержащегося в препарате профибринолизина. При этом стимулируется переход профибринолизина в фибринолизин. Вводят препарат внутривенно; дозируется в ЕД. Может вызывать кровотечения, аллергические реакции и преходящую гипотензию.

**Урокиназа** – фибринолитик прямого действия является ферментом, образующимся в почках. По направленности действия аналогична стрептокиназе, но редко вызывает аллергические реакции. Раньше урокиназу выделяли из мочи. В настоящее время препарат производят методом генной инженерии или получают из культуры эмбриональных клеток почек человека.

В результате превращения циркулирующего в крови профибринолизина в фибринолизин урокиназа, как и стрептокиназа, может вызвать системный фибринолиз. Последний обусловлен тем, что фибринолизин является неизбирательно действующей протеазой, способной метаболизировать многие белковые соединения, находящиеся в плазме крови. Это приводит к снижению в плазме уровня фибриногена, α2-антифибринолизина, ряда факторов свертывания крови (V, VIII). Естественно, что при этом содержание в крови продуктов распада фибрина и фибриногена нарастает.

Системный фибринолиз является причиной кровотечений при применении фибринолитиков.

Алтеплаза – тканевый активатор профибринолизина, получают методом генной инженерии. Его действие направлено преимущественно на профибринолизин, связанный с фибрином тромба, и поэтому образование фибринолизина и его действие в основном ограничиваются тромбом. При этом системную активацию профибринолизина препарат вызывает в значительно меньшей степени, чем стрептокиназа и урокиназа. Тканевый активатор профибринолизина обладает высокой терапевтической эффективностью и при своевременном применении способствует реканализации тромбированных сосудов. Вводят препарат внутривенно, дозируют в ЕД. Антигенностью не обладает.

СРЕДСТВА, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ОСТАНОВКЕ КРОВОТЕЧЕНИЙ (ГЕМОСТАТИКИ)

СРЕДСТВА, ПОВЫШАЮЩИЕ СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

Средства этой группы применяют для остановки кровотечений местно или путем резорбтивного действия.

Местно для остановки кровотечений используют тромбин (препарат естественного тромбина), губки гемостатические.

К препаратам резорбтивного действия относятся витамины К1, К3 и синтетический заменитель витамина К3 викасол. Указанные витамины необходимы для синтеза в печени протромбина и ряда других факторов свертывания крови. Назначают препараты при гипопротромбинемии.

Для гемостатического действия используют также желатин, фибриноген и др.

АНТИФИБРИНОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

При определенных состояниях активность системы фибринолиза повышается в значительной степени, что может стать причиной кровотечений. Это отмечается иногда после травм, хирургических вмешательств, при циррозе печени, передозировке фибринолитических веществ, маточных кровотечениях. В этих случаях необходимо применять антифибринолитические средства.

**Кислота аминокапроновая** тормозит превращение профибринолизина в фибринолизин (по-видимому, за счет угнетения активатора этого процесса), а также оказывает прямое угнетающее влияние на фибринолизин. Токсичность препарата низкая. Вводят его внутрь и внутривенно. Применение кислоты аминокапроновой требует контроля фибринолитической активности крови и содержания фибриногена. Возможны и побочные эффекты (головокружение, тошнота, диарея).

**Кислота транексамовая** угнетает активацию профибринолизина. Эффективнее кислоты аминокапроновой и действует более продолжительно. Вводят энтерально и внутривенно. При введении внутрь биодоступность соответствует 30-50%. Незначительно связывается с белками плазмы (около 3%). При внутривенном введении t1/2 ~ 2 ч. Выводится почками.

Аналогичными с кислотой аминокапроновой механизмом действия и свойствами обладает препарат амбен (памба).

К средствам, угнетающим фибринолиз, относится также контрикал. Он ингибирует непосредственно фибринолизин, как и ряд других протеолитических ферментов (трипсин, химотрипсин, калликреин).