**Лекция №** **6**

**Тема** «Средства, понижающие свертываемость крови. Антиагреганты. Антикоагулянты. Фибринолитики, активаторы фибринолиза»

**План лекции:**

1) Антиагреганты.Ацетилсалициловая кислота.

2) Тиклопидин.Клопидогрел.Дипиридамол.Пентоксифилин.

3) Прямые антикоагулянты. Гепарин и его соли.

4) Антикоагулянты непрямого действия.

5)Фибринолитики.

6) Активаторы профибринолизина**.**

Это средства, которые препятствуют коагуляции крови, образованию тромбов, лизирующие свежеобразованные тромбы.

**1. Антиагреганты** угнетают агрегацию тромбоцитов, которая происходит в результате повреждения эндотелия, а так же могут растворять возникшие агреганты до стадии их необратимого склеивания.

**Ацетилсалициловая кислота** «Аспирин», «ТромбоАС», «Аспирин кардио», «Аспинат», «Тромбопол», входит в состав комбинированного препарата «Кардиомагнил». Антиагрегантный эффект проявляется при приеме малых доз. Ингибрует фермент циклооксигеназу, запускающий каскад арахидоновой кислоты, при этом ингибирует синтез тромбоксанаА2 –фактора свертывания крови. Аспирин необратимо блокирует синтез циклооксигеназы и образование тромбоксана. Устойчивый эффект сохраняется 3-4 дня. Увеличения дозы не должно быть, так как в больших дозах Аспирин тормозит синтез простоциклина в эндотелии сосудов, который расширяет сосуды, противодействует агрегации тромбоцитов, поэтому назначают в малых дозах: 0,1-0,25 1 раз в сутки или 1 раз в 2-3 дня.

Терапия длится годами. Побочные эффекты: оказывает яркое ульцерогенное действие; вызывает язвенную болезнь желудка и 12-перстной кишки.

Противопоказания:язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, беременность; астма; аллергические реакции в анамнезе.

**Тиклопидин «Тиклид», «Тикло».**Тормозит адгезию тромбоцитов, тормозит их обратимую АДФ-зависимую агрегацию, улучшает микроциркуляцию крови, стимулирует синтез «полезных» простоциклина и простогландинов Е1 и Д2.Тиклопидин не угнетает ЦОГ и не оказывает ульцерогенного действия. Его назначают при противопоказаниях к Аспирину.

Показания:нарушения мозгового кровообращения, нестабильная стенокардия, профилактика повторных инфарктов, профилактика тромбообразования при ишемии, атеросклероз сосудов.

Назначают по 0,25 1-2 раза в сутки, коротким курсом 5-7 дней при противопоказаниях к Аспирину.

Противопоказания: язвенная болезнь желудка, беременность, различные заболевания с угрозой кровотечения, тромбоцитопения.

**Клопидогрел «Плавикс», «Зилт»** ингибирует АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов, блокируя связывание АДФ с рецепторами тромбоцитов.

Назначают после перенесенного инфаркта, для профилактики тромбозов, при атеросклерозе мозговых и периферических сосудов по 0,075- 1 т.- 1 раз в сутки. Терапия длительная, а у некоторых больных пожизненная, является жизненно необходимым препаратом.

**Дипиридамол «Курантил»** антиангинальное средство, расширяет коронарные сосуды, улучшает кровоток, увеличивает снабжение миокарда кислородом, повышает толерантность миокарда к гипоксии. Как антиагрегант стимулирует синтез простоциклина, тормозит синтез тромбоксана. По силе действия близок к Аспирину.

Назначают для профилактики послеоперационных тромбозов, инфаркта миокарда, при нарушениях мозгового кровообращения.

**Пентоксифилин «Трентал»** используют для комплексного лечения тромбозов, восстанавливает эластичность мембран эритроцитов, повышает текучесть крови, понижая поверхностное натяжение мембран эритроцитов и облегчая их скольжение при прохождении через мелкие, суженные и поврежденные кровеносные сосуды. Ингибирует агрегацию эритроцитов.

Общие показания для назначения антиагрегантов: профилактика тромбозов, склероз мозговых сосудов, ишемические инсульты, реабилитация после инфаркта миокарда, профилактика последующих инфарктов, профилактика атеросклероза нижних конечностей, пластика клапанов сердца, сосудов, гемодиализ, профилактика венозных тромбозов в глубоких венах и после пластики на венах.

Эти препараты рекомендуют сочетать с диетой, понижающей холестерин, с гиполипидемическими средствами, отказом от вредных привычек как курения.

**2.Прямые антикоагулянты.**

**Гепарин и его соли.**Раствор натриевой соли гепарина в ампулах по 5 мл с активностью 5000ЕД в 1 мл вводят в/в, п/к, в/м. При в/в введение для оказания скорой помощи сразу же угнетает свертывание крови на 4-5 часов. Для профилактики ставят п/к в переднюю стенку живота, под контролем времени свертывания крови.

Применяют дляпрофилактики и лечения различных тромбоэмболических заболеваний:прямое переливание крови, острый инфаркт миокарда, тромбоз коронарных сосудов на фоне инфаркта миокарда и сосудов мозга, глаз**,** тромбофлебиты поверхностных вен,профилактика тромбозов при операциях на сердце и сосудах 2 раза за 1-2ч до операции**,** для предотвращения свертывания крови при гемодиализе и в аппаратах искусственного кровообращения, тромбоэиболии легочных артерий

Местно гепарин так же активен, применяют мазь Гепариновую, «Лиотон» гель, «Тромблесс», «Гепатромбин» мазь и свечи, «Гепароид лечива» свечи, «Гепароид» мазь при поверхностных тромбофлебитах конечностей, тромбозах геморроидальных вен, язвах конечностей.

Низкомолекулярные препараты гепарина обладают большей биодоступностью при подкожном введении, чем обычный гепарин, имеют более длительный Т0.5-4.5 часа, поэтому назначаются реже-1-2 раза в сутки, реже вызывают местные гематомы, тромбоцитопению и остеопороз. «Кальципарин» низкомолекулярная кальциевая соль гепарина, активность 25000 ЕД в 1мл, в шприцах по 0,2 мл раствора.

«Фраксипарин» Надропарин кальция, кальциевая соль гепарина, получают из слизистой кишечника свиней, раствор в шприцах по 0.2, .3, 0.4, 0.6, 0.8 и по 1 мл. Вводят в подкожную клетчатку живота 1 раз в сутки.

«Клексан» Эноксапарин натрия,натриевая соль гепарина.10% раствор по 0.2 и 0.4 мл в ампулах и в шприцах по 0.2 , 0.4, 0.6, 0.8 и 1 мл. Аналогичен Фраксипарину.

**Антикоагулянты непрямого действия**.Это лекарственные средства, антагонисты витамина К, который участвует в синтезе протромбина в печени. Антикоагулянты непрямого действия наоборот тормозят синтез протромбина в печени, поэтому активны только внутри организма, их эффект наступает медленно, через 24-72 часа после приема, но и сохраняется несколько суток от 2-4.. При повторном приеме способны кумулировать, повышать проницаемость сосудов, и вызывать скрытые кровотечения, симптомом чего является появление крови в моче. Вызывают синдром отмены, нельзя резко отменять, могут вызвать массированный тромбоз, поэтому отменяют постепенно, снижая дозу. Эти препараты назначают с осторожностью под врачебным наблюдением и контролем протромбинового времени по Квику, которое высчитывают индивидуальным дозированием. Терапия длительная, годами.В неотложных ситуациях не используют. Сочетают с гепарином.

Неодикумарин «Пелентан» таблетки по 0.05, 0.1

Аценокумарол «Синкумар» таблетки по 002 и 0.004

Фепромарон таблетки по 0.01№20

Отличные по химическому строению от кумаринов, но аналогичные по механизму действия препараты: Варфарин, Фенилин в таблетках. Эффект наступает быстрее чем от кумаринов, через 8-10 часов, но кумулятивный эффект выражен сильнее, чем у кумаринов. Лечение Фенилином проводят тоже под врачебным наблюдением и контролем протромбинового времени, у некоторых больных наблюдается окрашивание ладоней в оранжевый цвет и мочи в розовый, что связано с химическим превращением фенилина в энольную форму и не представляет опасности.

Данные препараты ингибируют ферменты печени, что нарушает образование тромбопластина, который запускает каскад гемокоагуляции, угнетают выработку протромбина и синтез фактора свертывания крови Х .

Применяют для лечения тромбофлебитов, тромбоэмболии легких, профилактики тромбоза коронарных, мозговых сосудов после перенесенного инфаркта, инсульта; тромбозов после пластики сосудов, для замены антикоагулянтов прямого действия при переходе на длительное лечение.

**Фибринолитики.** Основным представителем является **Фибринолизин или Плазмин.** В организме фибринолизин лизирует только свежеобразованные нити фибрина в формирующемся тромбе до растворимых фрагментов.

Для применения в медицинской практике Фибринолизинполучают из плацентарной крови и активируют с помощью трипсина.

Применяется с осторожностью под врачебным контролем и контролем с% протромбина и фибриногена. Проявляет антигенные свойства: вызывает гиперемию лица, озноб, повышение температуры, аллергические реакции и др. В связи с системным действием вызывает много нежелательных эффектов и в настоящее время в/в применяется мало, чаще используют местно в офтальмологии как рассасывающие глазные пленки, при тромбозе вен или центральных артерий сетчатки глаза, при (кровоизлияниях, для очищения раневой поверхности от некротических тканей, для этой же цели применяют

**Активаторы профибринолизина (плазминогена).**

Это вещества, действующие через плазминоген, т.е. активируют его до фибринолизина, который и растворяет свежеобразованный тромб.

Алтепаза «Актилизе», Стрептокиназа «Стрептаза», Урокиназа в настоящее время являются основные фибринолитиками.

Такими же свойствами обладают протеолитические ферменты поджелудочной железы Трипсин, Химотрипсин, которые тоже активируют плазминоген до плазмина и растворяют свежеобразованный тромб, могу вызывать кровотечения при избытке их синтеза. Переводят плазминоген в активный плазмин (фибринолизин) в месте формирования тромба внутри и на его поверхности. Применяют,в первые 12 часов от начала инфаркта миокарда, при острой эмболии легочной артерии. Вводят в/в, в асептических условиях растворяют 0,1 порошка в 100 мл воды для инъекций. После такой терапии переходят на Гепарин. Препараты дорогостоящи и в н. время ведутся разработки получения тканевых активаторов плазминогена из культур клеток млекопитающих, а не человека.

**Осложнения**: скрытые кровотечения (внутричерепные, кишечные), острая гипотензия.

Антагонистом активаторов плазминогена является аминокапроновая кислота, тормозит превращение плазминогена в фибринолизин, применяют 5% стерильный раствор в/в.

**Контрольные вопросы для закрепления:**

1.Какие препараты применяют только для профилактики тромбозов?

2.Какие показания и характерные осложнения в терапии антикоагулянтами и антиагрегантами?

3.Чем отличаются низкомолекулярные соли Гепарина?

4.В каких дозах применяют аспирин для разжижения крови?

5.Какие фибринолитики можно применять парентерально?

6.Через какое время развивается терапевтическое действие фибринолитиков и активаторов фибринолиза?

**Рекомендуемая литература:**

**Обязательная:**

1.[Фармакология с рецептурой: учебник для медицинских и фармацевтических училищ и колледжей / под ред. В. М. Виноградова. - 5-е изд., испр. - СПб. : СпецЛит, 2009. - 864 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785299004021.html)

2.[Фармакология с общей рецептурой : учеб. / В. В. Майский, Р. Н. Аляутдин. - 3-е изд., доп. и перераб. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 240 с. : 26 ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970414378.html)

3.[Фармакология с общей рецептурой : учебник / Д. А. Харкевич. - 3-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 464 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970416662.html)

**Дополнительная:**

**1**. Машковский М.Д. Лекарственные средства.-16-е изд., перераб., испр. И доп.-М.: Новая волна: Издатель Умеренков, 2010.-1216с.

**2**. [Фармакология / Под ред. проф. Р.Н. Аляутдина. - 4-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 832 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970425183.html)

**3.** [Фармакология / Под ред. проф. Р.Н. Аляутдина. - 4-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 832 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970407103.html)

**4**. [Фармакология: учебное пособие. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 400 с.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN5970402605.html)

**5.** [Фармакология : учебник. - 10-е изд., испр., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 752 с.: ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970408506.html)

**6.** [Фармакология : руководство к лабораторным занятиям : учебное пособие / Д. А. Харкевич, Е. Ю. Лемина, В. П. Фисенко, О. Н. Чичен ков, В. В. Чурюканов, В. А. Шорр ; под ред. Д. А. Харкевича. - 5-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 488 с.: ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970412824.html)

**7**. [Фармакология : руководство к лабораторным занятиям : учеб. пособие / Р.Н. Аляутдин, Т.А. Зацепилова, Б.К. Романов, В.Н. Чубарев. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 400 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970410561.html)

**8.** [Основы фармакологии : учебник. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 720 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970408964.html)

**Интернет-ресурсы:**

1.Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента (Электронный ресурс) URL: [http://www.rlsnet.ru/book Pharmacology.htm](http://www.rlsnet.ru/book%20Pharmacology.htm)

**Электронные ресурсы:**

1.Электронная библиотека по дисциплине. Лекция по теме: «Средства, понижающие свертываемость крови. Антиагреганты. Антикоагулянты. Фибринолитики, активаторы фибринолиза».